

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 04/04/2021.

JAIME RICARDO VEGA CHACON

**Poliaspartamidas responsivas e nanoestruturas de sílica com óxido
de ferro ou albumina**

**Tese de doutorado apresentada
ao Instituto de Química,
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, como
parte dos requisitos para
obtenção do título de doutor em
Química.**

Orientador: Prof. Dr. Miguel Jafelicci Júnior

**Araraquara
2019**

FICHA CATALOGRÁFICA

V422p	Vega Chacón, Jaime Ricardo Poliaspartamidas responsivas e nanoestruturas de sílica com óxido de ferro ou albumina / Jaime Ricardo Vega Chacón. – Araraquara: [s.n.], 2019 122 f.: il. Tese (doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química Orientador: Miguel Jafelicci Jr. 1. Nanopartículas. 2. Óxido de ferro. 3. Polímeros. 4. Sílica. 5. Albumina. I. Título
-------	--

Elaboração: Seção Técnica de Tratamento da Informação
Biblioteca do Instituto de Química, Unesp, câmpus de Araraquara

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

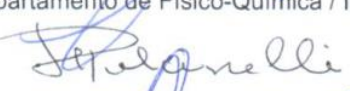
TÍTULO DA TESE: "Poliaspartamidas responsivas e nanoestruturas de sílica com óxido de ferro ou albumina"

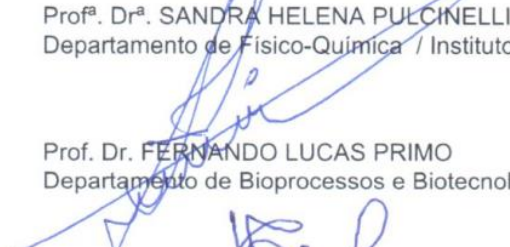
AUTOR: JAIME RICARDO VEGA CHACÓN

ORIENTADOR: MIGUEL JAFELICCI JUNIOR

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em QUÍMICA, pela Comissão Examinadora:


Prof. Dr. MIGUEL JAFELICCI JUNIOR
Departamento de Físico-Química / Instituto de Química - UNESP - Araraquara


Profª. Drª. SANDRA HELENA PULCINELLI
Departamento de Físico-Química / Instituto de Química - UNESP - Araraquara


Prof. Dr. FERNANDO LUCAS PRIMO
Departamento de Bioprocessos e Biotecnologia / Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP - Araraquara


Prof. Dr. VALTENCIR ZUCOLOTTO
Departamento de Física e Ciência dos Materiais / Instituto de Física - USP - São Carlos


Prof. Dr. CAIO MARCIO PARANHOS DA SILVA
Departamento de Química / Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia - UFSCar - São Carlos

Araraquara, 04 de abril de 2019

Súmula curricular

Dados Pessoais

Nome	Jaime Ricardo Vega Chacón
Nascimento	Lima – Peru
Nome em citações bibliográficas	Jaime Vega-Chacón, J. Vega
Endereço Profissional	Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Instituto de Química de Araraquara, Departamento de Físico-Química Rua Professor Francisco Degni nº55 Quitandinha – Araraquara 14800-900, SP - Brasil Telefone: 16 33019776
Endereço eletrônico	jvegachacon@gmail.com

Formação Acadêmica/Titulação

2015	Doutorado em Química. Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, São Paulo, Brasil. Com período sanduiche no Laboratoire d'Automatique et de Génie des procédés (LAGEP), Université Claude Bernard - Lyon 1, França (Orientador: Dr. Abdelhamid Elaissari). Título: Poliaspartamidas responsivas e nanoestructuras de sílica com óxido ferro ou albumina Orientador: Dr. Miguel Jafelicci Junior. Bolsista da: Coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de nível superior.
------	--

- 2013 - 2015 Mestrado em Química.
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, São Paulo, Brasil.
Título: Modificação superficial de nanopartículas de óxido de ferro por poli(ácido aspártico) reticulado.
Orientador: Dr. Miguel Jafelicci Junior.
Bolsista do: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.
- 2006 - 2011 Graduação em Química Bacharelado.
Universidad Nacional de Ingeniería, Lima, Perú.
Título: Influencia de las variables experimentales de preparación en la obtención de nanopartículas de magnetita por el método poliol.
Orientador: Dr. Gino Picasso Escobar.

Produção bibliográfica

- João Victor Brandt, Rodolfo Debone Piazza, Caio Carvalho dos Santos, **Jaime Vega-Chacón**, Bruno Estevam Amantéa, Gabriel Cardoso Pinto, Marina Magnani, Henrique Luís Piva, Antonio Claudio Tedesco, Fernando Lucas Primo, Miguel Jafelicci Junior, Rodrigo Fernando Costa Marques, Synthesis and colloidal characterization of folic acid-modified PEG-b-PCL Micelles for methotrexate delivery, **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces** 177, 228–234, 2019.
- Jaime Vega-Chacón**, Rodolfo Debone Piazza, Rodrigo Fernando Costa Marques, Abdelhamid Elaissari, Miguel Jafelicci Jr, The influence of pH, hydrolysis and degree of substitution on the temperature-sensitive properties of polyaspartamides, **Polymer International** 68, 88-93, 2019.
- Elsa Maria Materóna, Reinaldo Marchetto, Angela Regina Araujo, **Jaime Vega-Chacón**, Maria I. Pividori, Miguel Jafelicci Jr., Flavio M. Shimizu, Osvaldo N. Oliveira Jr., Maria Valnice Boldrin Zanoni, A simple electrochemical method to monitor an azo dye reaction with a liver protein, **Analytical Biochemistry** 553, 46–53, 2018.
- Ahmad Bitar, **Jaime Vega-Chacón**, Zineb Lgourna, Hatem Fessi, Miguel Jafelicci Jr, Abdelhamid Elaissari, Submicron silica shell–magnetic core preparation and characterization, **Colloids and Surfaces A** 537, 318–324, 2018.

- **Jaime Vega-Chacón**, María Isabel Amaya Arbeláez, Janaina Habib Jorge, Rodrigo Fernando C. Marques, Miguel Jafelicci Jr.; Multifunctional poly(aspartic acid) hydrogel-coated magnetite nanoparticles for biomedical applications, **Materials Science and Engineering C** 77, 366–373, 2017.

-**Jaime Vega-Chacón**, Gino Picasso, Luis Avilés-Félix, Miguel Jafelicci Jr.; Influence of synthesis experimental parameters on the formation of magnetite nanoparticles prepared by polyol method, **Adv. Nat. Sci.: Nanosci. Nanotechnol.** 7, 015014, 2016.

-F. G. Torres, O. P. Troncoso, **J. Vega**, M. Wong; Influence of Botanic origin on the morphology and size of starch nanoparticles from andean native starch sources, **Polymers from renewable resources** 6, 3, 91-103, 2015.

-**J. Vega**; G. Picasso; L. Avilés-Félix; A. López; Influencia de las variables experimentales de preparación en la obtención de nanopartículas de magnetita por el método de descomposición térmica, **Rev. Soc. Quím. Perú** 79, 4, 331-347, 2013.

-G. Picasso; **J. Vega**; R. Uzuriaga; G. P. Ruiz; Preparación de nanopartículas de magnetita por los métodos sol-gel y precipitación: estudio de la composición química y estructura, **Rev. Soc. Quím. Perú** 78, 3, 170-182, 2012.

.

Trabalhos ou Resumos apresentados em Eventos Científicos

Jaime Vega-Chacón, Mohamad Tarhini, Hatem Fessi, Miguel Jafelicci Jr, Abdelhamid Elaissari, Synthesis and characterization of albumin-silica hybrid nanoparticles, São Paulo School of Advanced Science on Colloids, Campinas, 2018

J. Vega-Chacón, R. D. Piazza, R. F. C. Marques, M. Jafelicci Jr, Effect of pH on the thermoresponse of polyaspartamides, Fifth International symposium frontiers in polymer science, Sevilha, 2017.

J. Vega-Chacón, A. C. T. Tognolo, R. F. C. Marques, M. Jafelicci Jr; pH- and temperature-responsive polymers derived from Polysuccinimide, 5th International Conference on Multifunctional, Hybrid and Nanomaterials, Lisboa, 2017.

A.C.T. Tognolo, **J.R.Vega**, J.C. Freitas, M. G. N. Campos, M. Jafelicci Jr., R.F.C. Marques; Magnetic nanoparticles surface modified with thermoresponsive p(NipAAm-co-DMAAm) copolymers for methotrexate delivery, XV Brazilian MRS Meeting, Campinas, 2016.

Juliana Freitas; **Jaime Vega Chacón**; Anna C. Telatin Tognolo; Maria G. Campos; Rodrigo F. Marques; Miguel Jafelicci Jr; Magnetic nanoparticles surface modified with thermoresponsive P(NIPAAm-co-DMAAm) copolymers for Doxorubicin Delivery (poster), MMM-Intermag Conference, San Diego – California, 2016.

J. Vega; Aplicaciones médicas de las nanopartículas magnéticas (presentación oral), Minicurso – Nanotecnología aplicada a la salud: Enfoques innovadores - Hamutay, Lima, 2016

J. Vega; Aplicaciones médicas de las nanopartículas magnéticas (presentación oral), Encuentro científico internacional – ECI, Lima, 2016.

J. Vega; Síntesis y caracterización de nanopartículas magnéticas modificadas superficialmente con hidrogeles sensibles a estímulos (presentación oral), Mini-symposium Bioinorganic: Metal overload in medicine and environment – Biomet, Lima, 2015.

J.R.Vega; Magnetic nanoparticles surface modified with pH-sensitive polymer (presentación oral), Workshop Australia-UNESP “Building a task force on Materials for Life”, Araraquara, 2015.

J.R. Vega, R.F. Marques, M. Jafelicci Jr.; Magnetic nanoparticles surface modified with pH-sensitive polymer (poster), Fourth International Conference on Multifunctional, Hybrid and Nanomaterials, Barcelona, 2015.

J. Vega; Síntesis y caracterización de nanopartículas magnéticas de óxido de hierro modificadas superficialmente con hidrogel pH-sensible (presentación oral), Mini-symposium Bioinorganic: Metal overload in medicine and environment – Biomet, Lima, 2014.

J. Vega; Aspectos culturales de Perú (presentación oral), Lablin cultural, Botucatu, 2014.

J. Vega, L. Aviles-Félix, G. Picasso, M. Jafelicci Jr; Influence of experimental conditions on obtention of superparamagnetic iron oxide nanoparticles by polyol method (presentación oral), XIII Encontro da SBPMat, João Pessoa, 2014.

E.S. Nunes, **J. Vega,** M. Jafelicci Jr.; The role of PEG grafting on the thermoresponsive behavior of poly(n-isopropylacrylamide)-based magnetic nanogels (poster), XIII Encontro da SBPMat, João Pessoa, 2014.

N. Ferreira, T. Perez, **J. Vega,** M. Gerônimo; Hidrogéis de alginato para liberação de proteínas: determinação do peso molecular e perfil de intumescimento (poster), IV Congresso Farmacêutico da UNESP, Araraquara, 2014.

J. Vega, R.F.C Marques.; M. Jafelicci Jr.; Nanopartícula magnética funcionalizada com polímero termossensível (poster), 37ª Reunião Anual da SBQ, Natal, 2014.

J. Vega, G. Picasso; Obtención de nanopartículas de magnetita mediante el método sol-gel, XXVI Congreso Peruano de Química, Arequipa-Perú (poster), 2012.

Agradecimentos

A meus pais e minha irmã, pelo carinho, por confiar em mim e pela paciência em todos estes anos.

A meu orientador Prof. Dr. Miguel Jafelicci Júnior pela sua orientação e pela confiança no meu trabalho.

Ao Prof. Dr. Rodrigo Fernando Costa Marques pelas suas sugestões e apoio durante todo o tempo que estive trabalhando no grupo.

Aos colegas do Laboratório de Materiais Magnéticos e Coloides, pelas conversas, pelas discussões, pelo aprendizado e pelas brincadeiras.

Ao Prof. Dr. Abdelhamid Elaissari por ter me aceitado no seu grupo de pesquisa (LAGEP) para realizar o estágio de doutorado sanduíche.

Aos colegas do Laboratoire d'Automatique et de Génie des Procédés (LAGEP) pelo apoio durante o estágio de doutorado sanduíche.

Aos técnicos e servidores do IQ Unesp/CAR que colaboraram com o desenvolvimento do presente trabalho.

À CAPES pela bolsa concedida.

Lista de abreviaturas

$^1\text{H-NMR}$: Espectroscopia por ressonância magnética nuclear de hidrogênio

ASP: Ácido L-aspártico

BSA: Albumina de soro bovina

DMF: N, N-dimetilformamida

DH: Grau de hidrólise

Dh: diâmetro hidrodinâmico médio

DS: Grau de substituição

FTIR: Espectroscopia no infravermelho

HSA: Albumina de soro humano

LCST: Temperatura crítica inferior de solução

m/v: Massa/volume

ME: Agregados de SPION

PAA: Poli(ácido aspártico)

PIE: Ponto isoelétrico

PSI: Polissuccinimida

PNIPAAm: Poli(N-isopropilacrilamida)

PVP: Polivinilpirrolidona

SPION: Nanopartícula superparamagnética de óxido de ferro

Si-MN: Agregados de SPION modificados com sílica na superfície

TEOS: Ortossilicato de tetraetila

TEM: Microscopia Eletrônica de Transmissão

Lista de Figuras

Figura 1. Classificação dos estímulos aos quais respondem alguns polímeros.....	23
Figura 2. Representação do comportamento responsivo ao pH de um polímero com grupos carboxila.....	24
Figura 3. Representação do comportamento responsivo à temperatura de um polímero que apresenta LCST.....	26
Figura 4. Síntese do PAA através da hidrólise da PSI.....	28
Figura 5. Síntese de poliaspartamida através da aminólise da PSI.....	30
Figura 6. Semelhança entre a PNIPAAm e a estrutura produzida pela aminólise da PSI (N-isopropilaspartamida).....	31
Figura 7. Rota Sintética da PSI e seus derivados. Ácido L-aspártico (ASP), polissuccinimida (PSI), polissuccinimida responsiva à temperatura (PSI-TS), poli(ácido aspártico) responsivo à temperatura (PAA-TS) e poli(ácido aspártico) (PAA).....	34
Figura 8. Cromatograma de permeação em gel da amostra PAA.....	37
Figura 9. Espectros FTIR das amostras PAA, PAA-TS, PSI, PSI-TS.....	39
Figura 10. Espectro $^1\text{H-NMR}$ de a) PSI e b) PSI-TS em DMSO-d_6 e c) PAA e d) PAA-TS em D_2O	42
Figura 11. a) Transmitância em função da temperatura das soluções aquosas de PAA-TS e PSI-TS (0,5% m/v) a pH 3,4. b) Influência do pH na LCST de soluções aquosas de PAA-TS e PSI-TS (0,5% m/v).....	44
Figura 12. Grau de substituição das poliaspartamidas em função do tempo de reação.....	47
Figura 13. a) Transmitância em função da temperatura das soluções aquosas de amostras de PAA-TS com distintos graus de substituição (0,5% m/v) a pH 3,4. b) Efeito do grau de substituição (DS) no polímero PAA-TS na LCST a pH 3,4.....	49
Figura 14. a) Suspensão de nanopartículas de magnetita atraídas por um ímã. b) Estrutura cristalina da magnetita.....	55
Figura 15. a) SPION empregadas como sistemas de liberação controlada. b) SPION empregadas na terapia por hipertermia magnética.....	58
Figura 16. Esquema de separação magnética de peptídeos.....	59
Figura 17. Representação de um SPION com a superfície modificada.....	60
Figura 18. Esquema da modificação da superfície de SPION com sílica empregando um alcóxido de silício.....	63
Figura 19. Espectros FTIR de ácido oleico, SPION com ácido oleico na superfície (OAN), agregados de SPION (ME) e agregados de SPION modificados com sílica na superfície (Si-MN5).....	69
Figura 20. Potencial zeta em função do pH de agregados de SPION (ME) e de agregados de SPION modificados com sílica na superfície (Si-MN5).....	70
Figura 21. Espectros FTIR dos agregados de SPION modificados com sílica na superfície: Si-MN1, Si-MN2, Si-MN3, Si-MN4 e Si-MN5.....	72
Figura 22. Diâmetro hidrodinâmico (Dh) das amostras Si-MN: Si-MN1, Si-MN2, Si-MN3, Si-MN4 e Si-MN5 de acordo com a incorporação de TEOS durante a síntese (Tabela 3).....	72
Figura 23. Imagens TEM de: a) OAN e b) ME.....	73
Figura 24. Esquema da modificação da superfície de SPION com ácido oleico.....	75
Figura 25. Formação dos agregados de SPION.....	76
Figura 26. Imagens TEM de: a) Si-MN1, b) Si-MN2 e c) Si-MN3.....	77

Figura 27. Imagens TEM: a) Si-MN4 e b) Si-MN5.	79
Figura 28. Formação da casca de sílica ao redor do agregado de SPION.	80
Figura 29. Representação esquemática do Abraxane®.	83
Figura 30. Síntese de nanopartículas de sílica através do método de Stöber.	87
Figura 31. Espectros FTIR: a) Amostras preparadas variando a concentração de TEOS: BS1, BS2, BS3 e BSA-NP. b) Amostras preparadas variando a concentração de hidróxido de amônio: BS4, BS3, BS5 e BSA-NP.	94
Figura 32. Curvas termogravimétricas (TGA): a) Amostras preparadas variando a concentração de TEOS: BS1, BS2, BS3 e BSA-NP. b) Amostras preparadas variando a concentração de hidróxido de amônio: BS4, BS3, BS5 e BSA-NP.	97
Figura 33. Potencial zeta em função do pH: a) Amostras preparadas variando a concentração de TEOS: BS1, BS2, BS3 e BSA-NP. b) Amostras preparadas variando a concentração de hidróxido de amônio: BS4, BS3, BS5 e BSA-NP.	100
Figura 34. Imagens TEM e distribuição de tamanhos das nanopartículas: a) BSA-NP e b) BS1.	102
Figura 35. Imagens TEM e distribuição de tamanhos das nanopartículas: a) BS2 e b) BS3. ...	103
Figura 36. Imagens TEM e distribuição de tamanhos das nanopartículas: a) BS4 e b) BS5. ...	104
Figura 37. Derivadas dos gráficos TGA: a) BSA-NP e b) BS1.	109
Figura 38. Derivadas dos gráficos TGA: a) BS2 e b) BS3.	110
Figura 39. Derivadas dos gráficos TGA: a) BS4 e b) BS5.	111

Lista de Tabelas

Tabela 1. Atribuições das bandas características de amostras analisadas por espectroscopia infravermelho (FTIR) referentes aos grupos funcionais de polímeros PAA, PAA-TS, PSI, PSI-TS.	38
Tabela 2. Grau de substituição (DS) das amostras de PAA-TS em função do tempo de reação.	46
Tabela 3. Volumes de TEOS e de etanol utilizados para preparar amostras Si-MN.	66
Tabela 4. Quantidade de hidróxido de amônio e solução de TEOS usada para preparar as amostras.	91
Tabela 5. Características das nanopartículas de albumina (BSA-NP) e das nanopartículas híbridas (BS): tamanho médio, ponto isoelétrico e conteúdo de sílica.	96

Lista de Equações

Equação 1 62

Equação 2 62

Equação 3 74

Equação 4 86

Equação 5 86

Resumo

Biomateriais poliméricos e nanoestruturados foram preparados, caracterizados e suas propriedades foram investigadas visando avaliar o potencial de aplicação de biomateriais multifuncionais como sistemas de liberação de fármacos e agentes de separação magnética. As poliaspartamidas responsivas à temperatura obtidas pela reação de aminólise da polissuccinimida com a isopropilamina têm sido propostas como materiais promissores para aplicações biomédicas. Devido a que são susceptíveis à hidrólise, a temperatura crítica inferior de solução (LCST) das poliaspartamidas depende do pH. Um conjunto de amostras de poliaspartamidas com diferentes graus de hidrólise (DH) e grau de substituição (DS) foram preparadas. A influência do DH, do DS e do pH na LCST foi investigada. Os resultados sugerem que a LCST pode ser ajustada em função do DS, do DH e do pH permitindo o uso de poliaspartamidas responsivas em diferentes aplicações biomédicas. Agregados de nanopartículas magnéticas tem sido propostos como materiais adequados para processos de separação magnética. A síntese de agregados de nanopartículas óxido de ferro com uma casca de sílica na superfície foi realizada em três etapas. Primeiro, um ferrofluido orgânico foi preparado. Em seguida, o ferrofluido foi usado para preparar a emulsão magnética e posteriormente obteve-se agregados de nanopartículas de óxido de ferro com tamanhos similares. Finalmente, os agregados foram recobertos com uma casca de sílica usando o processo sol-gel e o TEOS como precursor. Foi investigado o processo de formação da casca de sílica em função do teor de TEOS. Determinou-se aproximadamente a quantidade mínima de TEOS necessária para induzir a formação da casca de sílica ao redor dos agregados de nanopartículas de óxido de ferro. A deposição de sílica começa nos interstícios dos agregados e depois forma a casca na superfície dos agregados. A espessura da casca de sílica depende da concentração de TEOS utilizada durante a síntese. As nanopartículas híbridas podem combinar as funções de diagnóstico e terapia de seus componentes em um único sistema nanoestruturado e, portanto, podem ser ajustadas de acordo com as aplicações almejadas. Nanopartículas híbridas de sílica tem recebido grande interesse na área biomédica pela capacidade de combinar em um único sistema as propriedades da sílica com as funcionalidades oferecidas pelos componentes orgânicos e biológicos. A albumina, uma proteína natural, possui a habilidade de formar ligações com uma ampla variedade de moléculas. Portanto, pode servir como um excelente transportador de fármacos e outras biomoléculas. Nanopartículas híbridas de

sílica e albumina foram sintetizadas através da deposição de sílica em molde nas nanopartículas de albumina. Foi investigado o efeito da concentração de TEOS e de hidróxido de amônio nas características das nanopartículas híbridas. Foram obtidas nanopartículas esféricas com tamanhos homogêneos. Os resultados sugerem que o tamanho das partículas, o ponto isoelétrico e o conteúdo de sílica das nanopartículas dependem da concentração de TEOS e hidróxido de amônio usado na síntese. A distribuição de sílica nas nanopartículas de albumina não foi uniforme, aparentemente variou com as condições de síntese. Os biomateriais preparados apresentaram características preliminares adequadas para as aplicações previstas nos capítulos da tese. Porém, é necessário continuar os trabalhos com ensaios de biocompatibilidade e testes de aplicação tecnológica.

Abstract

Polymeric and nanostructured biomaterials were prepared, characterized and their properties were investigated in order to evaluate the potential of application of multifunctional biomaterials as drug release systems and magnetic separation agents. The temperature-responsive polyaspartamides obtained by the aminolysis reaction of polysuccinimide with isopropylamine have been proposed as promising materials for biomedical applications. Because they are susceptible to hydrolysis, the lower critical solution temperature (LCST) of the polyaspartamides is pH dependent. A set of polyaspartamide samples with different degrees of hydrolysis (DH) and degree of substitution (DS) were prepared. The influence of DH, DS and pH on LCST was investigated. The results suggest that LCST can be adjusted as a function of DS, DH and pH allowing the use of responsive polyaspartamides in different biomedical applications. Magnetic nanoparticle aggregates have been proposed as suitable materials for magnetic separation processes. The synthesis of aggregates of iron oxide nanoparticles with a surface silica shell was performed in three steps. First, an organic ferrofluid was prepared. Thereafter, the ferrofluid was used to prepare the magnetic emulsion and subsequently aggregates of iron oxide nanoparticles with similar sizes were obtained. Finally, the aggregates were coated with a silica shell using the sol-gel process and TEOS as precursor. The process of formation of silica shell was investigated according to the content of TEOS. The minimum amount of TEOS required to induce the formation of the silica shell around the iron oxide nanoparticle aggregates was determined. Silica deposition begins at the interstices of the aggregates and then forms the shell on the surface of the aggregates. Hybrid nanoparticles can combine the diagnostic and therapeutic functions of their components into a single nanostructured system and therefore can be adjusted according to the intended applications. Hybrid silica and albumin nanoparticles were synthesized by deposition of silica in template onto albumin nanoparticles. The effect of TEOS and ammonium hydroxide on the characteristics of hybrid nanoparticles was investigated. Spherical nanoparticles with homogeneous sizes were obtained. The results suggest that the particle size, isoelectric point and silica content of the nanoparticles depend on the concentration of TEOS and ammonium hydroxide used in the synthesis. The prepared biomaterials presented adequate preliminary characteristics for the applications intended in the thesis chapters.

Sumario

Motivação.....	19
Prefácio	20
Objetivo Geral da Tese.....	21
Capítulo 1: Poliaspartamida responsiva à temperatura e ao pH.....	22
1. Introdução	22
1.1. Polímeros responsivos a estímulos.....	22
1.2. Polímeros responsivos ao pH	23
1.3. Polímeros responsivos à temperatura.....	25
1.4. Polímeros responsivos ao pH e à temperatura.....	26
1.5. Polímeros biocompatíveis e biodegradáveis	27
1.6. Polissuccinimida, poli(ácido aspártico) e poliaspartamidas.....	27
2. Objetivos	32
3. Experimental	32
3.1. Materiais e reagentes.....	32
3.2. Síntese da polissuccinimida (PSI)	32
3.3. Síntese de polissuccinimida responsiva à temperatura (PSI-TS)	32
3.4. Síntese de poli (ácido aspártico) responsivo à temperatura (PAA-TS) e poli (ácido aspártico) (PAA)	33
3.5. Síntese de poli (ácido aspártico) responsivo à temperatura com diferentes graus de substituição (PAA-TS)	33
3.6. Caracterização das amostras.....	34
3.6.1. Espectroscopia no infravermelho (FTIR).....	34
3.6.2. Espectroscopia por ressonância magnética nuclear (¹ H-NMR)	35
3.6.3. Cromatografia de permeação em gel (GPC)	35
3.6.4. Determinação da LCST	35
4. Resultados e discussão	36
4.1. Caracterização dos polímeros produzidos	36
4.1.1. Cromatografia de permeação em gel (GPC)	36
4.1.2. Espectroscopia no infravermelho (FTIR).....	37
4.1.3. Espectroscopia por ressonância magnética nuclear (¹ H-NMR)	40
4.2. Determinação da LCST	43
4.2.1. A influência do pH e do grau de hidrólise na LCST	43
4.2.2. A influência do grau de substituição na LCST.....	46

5. Conclusões	50
6. Sugestões para trabalhos futuros	50
Capítulo 2: Preparação e caracterização de agregados de óxido de ferro recobertos com uma casca de sílica	51
1. Introdução	51
1.1. Nanomateriais.....	51
1.2. Nanopartículas de óxido de ferro	53
1.3. Modificação da superfície de nanopartículas de óxido de ferro	59
1.4. Modificação da superfície de nanopartículas de óxido de ferro com sílica.....	61
2. Objetivos	65
3. Experimental	65
3.1. Materiais e reagentes	65
3.2. Preparação do ferrofluido orgânico	65
3.3. Preparação de agregados de SPION (ME)	66
3.4. Preparação de agregados de SPION modificados com sílica na superfície (Si-MN)...	66
3.5. Caracterização das amostras.....	67
3.5.1. Medidas de diâmetro hidrodinâmico (Dh)	67
3.5.2. Medidas de Potencial Zeta	67
3.5.3. Espectroscopia no infravermelho (FTIR).....	67
3.5.4. Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM)	67
4. Resultados e discussão	68
4.1. Caracterização das nanopartículas e nanoestruturas.....	68
4.1.1. Espectroscopia no infravermelho (FTIR).....	68
4.1.2. Curvas de potencial zeta.....	69
4.2. Influencia da quantidade do TEOS nas propriedades das amostras Si-MN	71
4.2.1. Espectroscopia no infravermelho (FTIR).....	71
4.2.2. Medidas de diâmetro hidrodinâmico (Dh)	71
4.2.3. Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM)	73
5. Conclusões	81
6. Sugestões para trabalhos futuros	81
Capítulo 3: Síntese e caracterização de nanopartículas híbridas de sílica e albumina	82
1. Introdução	82
1.1. Albumina.....	82
1.2. Nanopartículas híbridas.....	84

1.3. Nanopartículas de sílica e nanopartículas híbridas de sílica	86
2. Objetivos	90
3. Experimental	90
3.1. Materiais e reagentes	90
3.2. Nanopartículas de BSA (BSA-NP)	90
3.3. Preparação de nanopartículas híbridas BSA-sílica (BS)	91
3.4. Caracterização de amostras	92
3.4.1. Espectroscopia no infravermelho (FTIR).....	92
3.4.2. Medidas de potencial zeta	92
3.4.3. Análise termogravimétrica (TGA)	92
3.4.4. Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM)	92
4. Resultados e discussão	93
4.1. Caracterização das nanopartículas produzidas	93
4.1.1. Espectroscopia no infravermelho (FTIR).....	93
4.1.2. Análise termogravimétrica (TGA)	95
4.1.3. Medidas de potencial zeta	98
4.1.4. Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM)	101
5. Conclusões	107
6. Sugestões para trabalhos futuros	107
Conclusão Geral da Tese.....	108
Anexo 1	109
Referências	112

Motivação

Os biomateriais são materiais destinados a interagir com sistemas biológicos para avaliar, tratar, incrementar ou substituir qualquer tecido, órgão ou função do corpo. Assim os biomateriais melhoram a qualidade de vida dos seres humanos e de outros animais. O desenvolvimento de novos biomateriais é um campo multidisciplinar em contínuo crescimento o qual recebe aportes da física, química, biologia, engenharia de materiais e biomedicina. Particular interesse tem recebido os polímeros responsivos a estímulos e as nanoestruturas pelas propriedades únicas que introduzem novas funcionalidades e a versatilidade para atuar em distintos ambientes biológicos. Esta tese apresenta contribuições na elaboração de biomateriais poliméricos e nanoestruturados que representam um avanço na engenharia de materiais. Atualmente procura-se um substituto ao PNIPAAm que possua as mesmas características, porém que apresente uma maior biocompatibilidade, assim o primeiro biomaterial preparado é a poliaspartamida que poderia ser o candidato a substituto de PNIPAAm.

A técnica de separação magnética pode ser empregada na separação de ácidos nucleicos. Para diminuir o tempo de separação é necessário utilizar materiais que respondam rapidamente à presença de um campo magnético. Os agregados de nanopartículas superparamagnéticas de óxido de ferro (SPION) são separadas rapidamente de uma suspensão aquosa em presença de um campo magnético externo, o segundo biomaterial preparado são agregados de SPION recobertos com sílica os quais poderiam ser utilizados na técnica de separação magnética de ácidos nucleicos.

A albumina forma parte da formulação de sistemas de liberação controlada de fármacos por sua capacidade de interagir com biomoléculas. O Abraxane® é um sistema de liberação controlada baseado em nanopartículas de albumina disponível no mercado. Atualmente existe um interesse em aprimorar as capacidades destes sistemas. A introdução de sílica nas nanopartículas de albumina fornece ao sistema novas funcionalidades. O terceiro biomaterial preparado neste trabalho são nanopartículas híbridas de albumina e sílica, as quais poderiam ser utilizadas como sistemas de liberação controlada de fármacos.

Prefácio

Esta tese de doutorado foi elaborada de maneira que o leitor possa compreender isoladamente as amostras dos materiais preparados. Cada capítulo foi dividido da seguinte forma: introdução com uma revisão dos principais conceitos necessários para compreender o capítulo, objetivos, materiais e métodos, resultados e discussão e as conclusões.

No Capítulo 1 descreve-se a síntese e caracterização de uma série de poliaspartamidas responsivas à temperatura e ao pH. Avalia-se a influência do grau de hidrólise, do grau de substituição e do pH na temperatura crítica inferior de solução (LCST) das poliaspartamidas.

No Capítulo 2 descreve-se a elaboração de agregados de nanopartículas de óxido de ferro de tamanhos homogêneos envolvidos por uma casca de sílica. As condições necessárias para a formação da casca de sílica na superfície são estudadas.

No Capítulo 3 descreve-se a preparação de nanopartículas híbridas compostas por albumina de soro bovino e sílica através do método de deposição em molde. Foi estudada a influência da quantidade do precursor de sílica e do catalisador nas propriedades das nanopartículas híbridas preparadas.

Conclusão Geral da Tese

Biomateriais poliméricos e nanoestruturados foram obtidos tais como descritos nos capítulos desta tese.

Poliaspartaminas são indicadas como candidatas à substituição de PNIPAAm devido à similaridade entre as estruturas moleculares e também devido a sua propriedade de responder à mudanças de temperatura e pH.

Partículas homogêneas foram formadas por agregados de nanopartículas de óxidos de ferro recobertos por uma casca de sílica. As partículas são sugeridas para atuar como adsorventes no processo de separação magnética de ácidos nucleicos.

Nanopartículas híbridas de albumina e sílica foram preparadas e caracterizadas quanto ao tamanho, carga de superfície (potencial zeta) e conteúdo de sílica para investigar o potencial como um sistema de liberação controlada de fármacos.

Referências

1. Cabane E, Zhang X, Langowska K, et al (2012) Stimuli-responsive polymers and their applications in nanomedicine. *Biointerphases* 7:1–27 . doi: 10.1007/s13758-011-0009-3
2. Cheng R, Meng F, Deng C, et al (2013) Dual and multi-stimuli responsive polymeric nanoparticles for programmed site-specific drug delivery. *Biomaterials* 34:3647–3657 . doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.01.084
3. Crucho CIC (2015) Stimuli-responsive polymeric nanoparticles for nanomedicine. *ChemMedChem* 10:24–38 . doi: 10.1002/cmdc.201402290
4. Liu M, Du H, Zhang W, Zhai G (2017) Internal stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery: Design strategies and applications. *Mater Sci Eng C* 71:1267–1280 . doi: 10.1016/j.msec.2016.11.030
5. Li Y, Gao J, Zhang C, et al (2017) Stimuli-Responsive Polymeric Nanocarriers for Efficient Gene Delivery. *Top Curr Chem* 375:27 . doi: 10.1007/s41061-017-0119-6
6. Chan A, Orme RP, Fricker RA, Roach P (2013) Remote and local control of stimuli responsive materials for therapeutic applications. *Adv Drug Deliv Rev* 65:497–514 . doi: 10.1016/j.addr.2012.07.007
7. Gandhi A, Paul A, Sen SO, Sen KK (2015) Studies on thermoresponsive polymers: Phase behaviour, drug delivery and biomedical applications. *Asian J Pharm Sci* 10:99–107 . doi: 10.1016/j.ajps.2014.08.010
8. Kim YJ, Matsunaga YT (2017) Thermo-responsive polymers and their application as smart biomaterials. *J Mater Chem B* 5:4307–4321 . doi: 10.1039/c7tb00157f
9. Karimi M, Sahandi Zangabad P, Ghasemi A, et al (2016) Temperature-Responsive Smart Nanocarriers for Delivery of Therapeutic Agents: Applications and Recent Advances. *ACS Appl Mater Interfaces* 8:21107–21133 . doi: 10.1021/acsami.6b00371
10. Nair LS, Laurencin CT (2007) Biodegradable polymers as biomaterials. *Prog Polym Sci* 32:762–798 . doi: 10.1016/j.progpolymsci.2007.05.017
11. Naahidi S, Jafari M, Edalat F, et al (2013) Biocompatibility of engineered nanoparticles for drug delivery. *J Control Release* 166:182–194 . doi: 10.1016/j.jconrel.2012.12.013
12. Jalalvandi E, Shavandi A (2018) Polysuccinimide and Its Derivatives: Degradable and Water Soluble Polymers (Review). *Eur Polym J* 109:43–54 . doi: 10.1016/j.eurpolymj.2018.08.056
13. Chiriac AP, Nita LE, Neamtu I (2010) Poly(ethylene glycol) functionalized by polycondensing procedure with poly(succinimide). *Polymer* 55:641–645

14. Gyenes T, Torma V, Zrínyi M (2008) Swelling properties of aspartic acid-based hydrogels. *Colloids Surfaces A Physicochem Eng Asp* 319:154–158 . doi: 10.1016/j.colsurfa.2007.06.016
15. Gyenes T, Torma V, Gyarmati B, Zrínyi M (2008) Synthesis and swelling properties of novel pH-sensitive poly(aspartic acid) gels. *Acta Biomater* 4:733–744 . doi: 10.1016/j.actbio.2007.12.004
16. Gu X, Wang J, Liu X, et al (2013) Temperature-responsive drug delivery systems based on polyaspartamides with isopropylamine pendant groups. *Soft Matter* 9:7267–7273 . doi: 10.1039/c3sm50904d
17. Oh NM, Oh KT, Youn YS, et al (2013) Poly(L-aspartic acid) nanogels for lysosome-selective antitumor drug delivery. *Colloids Surf B Biointerfaces* 101:298–306 . doi: 10.1016/j.colsurfb.2012.07.013
18. Park CW, Yang HM, Woo MA, et al (2017) Completely disintegrable redox-responsive poly(amino acid) nanogels for intracellular drug delivery. *J Ind Eng Chem* 45:182–188 . doi: 10.1016/j.jiec.2016.09.021
19. Sharma A, Srivastava A (2013) Pronounced influence of pH, metal-ion and solvent isotope on the thermoresponse of synthetic amphiphilic polypeptides. *Polym Chem* 4:5119 . doi: 10.1039/c3py00741c
20. Tanimoto F, Kitamura Y, Ono T, Yoshizawa H (2010) A versatile biodegradable polymer with a thermo-reversible/irreversible transition. *ACS Appl Mater Interfaces* 2:606–610 . doi: 10.1021/am900705s
21. Medeiros SF, Santos AM, Fessi H, Elaissari A (2011) Stimuli-responsive magnetic particles for biomedical applications. *Int J Pharm* 403:139–161 . doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.10.011
22. Hoagland PD, Fox SW (1973) The Hydrolysis of polyimides. *Experientia* 29:962–964
23. Yeh J-C, Yang H-H, Hsu Y-T, et al (2013) Synthesis and characteristics of biodegradable and temperature responsive polymeric micelles based on poly(aspartic acid)-g-poly(N-isopropylacrylamide-co-N,N-dimethylacrylamide). *Colloids Surfaces A Physicochem Eng Asp* 421:1–8 . doi: 10.1016/j.colsurfa.2012.12.014
24. Song Z, Wang K, Gao C, et al (2016) A New Thermo-,pH-, and CO₂-Responsive Homopolymer of Poly[N-[2-(diethylamino)ethyl]acrylamide]: Is the Diethylamino Group Underestimated? *Macromolecules* 49:162–171
25. Nakato T, Yoshitake M, Matsubara K, Tomida M (1998) Relationships between Structure and Properties of Poly(aspartic acid)s. *Macromolecules* 31:2107–2113
26. Nakato T, Kusuno A, Kakuchi T (2000) Synthesis of Poly(succinimide) by Bulk Polycondensation of L -Aspartic Acid with an Acid Catalyst. *J Polym Sci Part A Polym Chem* 38:117–122
27. Wang X, Wu G, Lu C, et al (2012) A novel delivery system of doxorubicin with high load and pH-responsive release from the nanoparticles of poly (α,β -aspartic

- acid) derivative. *Eur J Pharm Sci* 47:256–264 . doi: 10.1016/j.ejps.2012.04.007
28. Furyk S, Zhang Y, Ortiz-Acosta D, et al (2006) Effects of end group polarity and molecular weight on the lower critical solution temperature of poly(N-isopropylacrylamide). *J Polym Sci Part A Polym Chem* 44:1492–1501 . doi: 10.1002/pola.21256
 29. Pistorius AM, Groenen PJ, Grip WJ De (1993) Infrared analysis of peptide succinimide derivatives. *Int J Pept protein Res* 42:570–577
 30. Molnar K, Juriga D, Nagy PM, et al (2014) Electrospun poly(aspartic acid) gel scaffolds for artificial extracellular matrix. *Polym Int* 63:1608–1615 . doi: 10.1002/pi.4720
 31. Yang D, Zhang X, Yuan L, Hu J (2009) PEG-g-poly(aspartamide-co-N,N-dimethylethylenediamino aspartamide): Synthesis, characterization and its application as a drug delivery system. *Prog Nat Sci* 19:1305–1310 . doi: 10.1016/j.pnsc.2009.02.008
 32. Vega-Chacón J, Arbeláez MIA, Jorge JH, et al (2017) pH-responsive poly(aspartic acid) hydrogel-coated magnetite nanoparticles for biomedical applications. *Mater Sci Eng C* 77:366–373 . doi: 10.1016/j.msec.2017.03.244
 33. Barth A, Zscherp C (2002) What vibrations tell about proteins. *Q Rev Biophys* 35:369–430 . doi: 10.1017/S0033583502003815
 34. Lu C, Li B, Liu N, et al (2014) A hydrazone crosslinked zwitterionic polypeptide nanogel as a platform for controlled drug delivery. *RSC Adv* 4:50301–50311 . doi: 10.1039/C4RA08871A
 35. Hsu S, Chu I (2012) Design of polyanionic nanocarriers based on modified poly(aspartic acid)s for oral administration : synthesis and characterization. doi: 10.1007/s10965-012-9913-6
 36. Torma V, Gyenes T, Szakács Z, et al (2007) Novel amino acid-based polymers for pharmaceutical applications. *Polym Bull* 59:311–318 . doi: 10.1007/s00289-007-0774-9
 37. Gottlieb HE, Kotlyar V, Nudelman A (1997) NMR chemical shifts of common laboratory solvents as trace impurities. *J Org Chem* 62:7512–7515 . doi: 10.1021/jo971176v
 38. Matsubara K, Nakato T, Tomida M (1997) ¹H and ¹³C NMR Characterization of Poly (succinimide) Prepared by Thermal Polycondensation of L -Aspartic Acid 1. *Macromolecules* 30:2305–2312
 39. Gu X, Wang J, Wang Y, et al (2013) Layer-by-layer assembled polyaspartamide nanocapsules for pH-responsive protein delivery. *Colloids Surf B Biointerfaces* 108:205–211 . doi: 10.1016/j.colsurfb.2013.03.007
 40. Tomida M, Nakato T, Matsunami S, Kakuchi T (1997) Convenient synthesis of high molecular weight poly(succinimide) by acid-catalyses polycondensation of L-aspartic acid. *Polymer (Guildf)* 38:4733–4736

41. Kang HS, Yang SR, Kim J-D, et al (2001) Effects of Grafted Alkyl Groups on Aggregation Behavior of Amphiphilic Poly(aspartic acid). *Langmuir* 17:7501–7506 . doi: 10.1021/la0107953
42. Matsubara K, Nakato T, Tomida M (1998) End Group and Irregular Structure Analysis in Thermally Prepared Sodium Polyaspartate by ¹H and ¹³C NMR Spectroscopy. *Macromolecules* 31:1466–1472
43. Zhao Y, Su H, Fang L, Tan T (2005) Superabsorbent hydrogels from poly(aspartic acid) with salt-, temperature- and pH-responsiveness properties. *Polymer (Guildf)* 46:5368–5376 . doi: 10.1016/j.polymer.2005.04.015
44. Mosig J, Gooding CH, Wheeler AP (1997) Kinetic and Thermal Characterization of the Hydrolysis of Polysuccinimide. *Ind Eng Chem Res* 36:2163–2170
45. Yoshida T, Lai TC, Kwon GS, Sako K (2013) pH- and ion-sensitive polymers for drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 10:1497–1513 . doi: doi:10.1517/17425247.2013.821978.
46. Morishita M, Lowman AM, Takayama K, et al (2002) Elucidation of the mechanism of incorporation of insulin in controlled release systems based on complexation polymers. *J Control Release* 81:25–32 . doi: 10.1016/S0168-3659(02)00019-6
47. Wang Y, Nie J, Chang B, et al (2013) Poly(vinylcaprolactam)-based biodegradable multiresponsive microgels for drug delivery. *Biomacromolecules* 14:3034–3046 . doi: 10.1021/bm401131w
48. Chen H, Xu W, Chen T, et al (2005) Aggregation of biodegradable amphiphilic poly(succinimide-co-N-propyl aspartamide) and poly(N-dodecyl aspartamide-co-N-propyl aspartamide) in aqueous medium and its preliminary drug-released properties. *Polymer (Guildf)* 46:1821–1827 . doi: 10.1016/j.polymer.2004.12.042
49. Jeevanandam J, Barhoum A, Chan YS, et al (2018) Review on nanoparticles and nanostructured materials: History, sources, toxicity and regulations. *Beilstein J Nanotechnol* 9:1050–1074 . doi: 10.3762/bjnano.9.98
50. The European Commission (2011) Commission recommendation of 18 October 2011 on the definition of nanomaterial (2011/696/EU). *Off J Eur Union L* 275:38–40
51. U S Department of Health and Human Services Administration Food and Drug (2014) Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology. *Guid Ind* 1–14
52. Ramanathan Nagarajan TAH Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Passivation and Functionalization
53. Luis M. Liz-Marzán PVK (2003) Nanoscale materials, First. Kluwer Academic Publishers, New York
54. Kaur R, Hasan A, Iqbal N, et al (2014) Synthesis and surface engineering of magnetic nanoparticles for environmental cleanup and pesticide residue analysis: a review. *J Sep Sci* 37:1805–25 . doi: 10.1002/jssc.201400256

55. Ling D, Hyeon T (2013) Chemical design of biocompatible iron oxide nanoparticles for medical applications. *Small* 9:1450–1466 . doi: 10.1002/smll.201202111
56. Mahmoudi M, Sant S, Wang B, et al (2011) Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs): development, surface modification and applications in chemotherapy. *Adv Drug Deliv Rev* 63:24–46 . doi: 10.1016/j.addr.2010.05.006
57. Horák D, Babic M, Macková H, Benes MJ (2007) Preparation and properties of magnetic nano- and micro-sized particles for biological and environmental separations. *J Sep Sci* 30:1751–72 . doi: 10.1002/jssc.200700088
58. Gupta AK, Gupta M (2005) Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials* 26:3995–4021 . doi: 10.1016/j.biomaterials.2004.10.012
59. Lu A-H, Salabas EL, Schüth F (2007) Magnetic nanoparticles: synthesis, protection, functionalization, and application. *Angew Chem Int Ed Engl* 46:1222–1244 . doi: 10.1002/anie.200602866
60. Hola K, Markova Z, Zoppellaro G, et al (2015) Tailored functionalization of iron oxide nanoparticles for MRI , drug delivery , magnetic separation and immobilization of biosubstances. *Biotechnol Adv* 33:1162–1176 . doi: 10.1016/j.biotechadv.2015.02.003
61. Ling D, Lee N, Hyeon T (2015) Chemical synthesis and assembly of uniformly sized iron oxide nanoparticles for medical applications. *Acc Chem Res* 48:1276–1285 . doi: 10.1021/acs.accounts.5b00038
62. Laurent S, Saei AA, Behzadi S, et al (2014) Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for delivery of therapeutic agents: opportunities and challenges. *Expert Opin Drug Deliv* 11:1449–1470 . doi: 10.1517/17425247.2014.924501
63. Verma J, Lal S, Noorden CJ Van (2014) Nanoparticles for hyperthermic therapy : synthesis strategies and applications in glioblastoma. *Int J Nanomedicine* 10:2863–2877
64. Laurent S, Dutz S, Häfeli UO, Mahmoudi M (2011) Magnetic fluid hyperthermia: focus on superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Adv Colloid Interface Sci* 166:8–23 . doi: 10.1016/j.cis.2011.04.003
65. Kumar CSSR, Mohammad F (2011) Magnetic nanomaterials for hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 63:789–808 . doi: 10.1016/j.addr.2011.03.008
66. Frazier N, Ghandehari H (2015) Hyperthermia approaches for enhanced delivery of nanomedicines to solid tumors. *Biotechnol Bioeng* 112:1967–83 . doi: 10.1002/bit.25653
67. Barrow M, Taylor A, Murray P, et al (2015) Design considerations for the synthesis of polymer coated iron oxide nanoparticles for stem cell labelling and tracking using MRI. *Chem Soc Rev* 44:6733–6748 . doi: 10.1039/c5cs00331h
68. Amin ML, Joo JY, Yi DK, An SS a (2015) Surface modification and local

- orientations of surface molecules in nanotherapeutics. *J Control Release* 207:131–142 . doi: 10.1016/j.jconrel.2015.04.017
69. Ramimoghadam D, Bagheri S, Hamid SBA (2015) Stable Monodisperse Nanomagnetic Colloidal Suspensions: An overview. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* 133:388–411 . doi: 10.1016/j.colsurfb.2015.02.003
 70. Oh JK, Park JM (2011) Iron oxide-based superparamagnetic polymeric nanomaterials: Design, preparation, and biomedical application. *Prog Polym Sci* 36:168–189 . doi: 10.1016/j.progpolymsci.2010.08.005
 71. Ladj R, Bitar A, Eissa MM, et al (2013) Polymer encapsulation of inorganic nanoparticles for biomedical applications. *Int J Pharm* 458:230–241 . doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.09.001
 72. Wu W, He Q, Jiang C (2008) Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis and surface functionalization strategies. *Nanoscale Res Lett* 3:397–415 . doi: 10.1007/s11671-008-9174-9
 73. Sapsford KE, Algar WR, Berti L, et al (2013) Functionalizing nanoparticles with biological molecules: developing chemistries that facilitate nanotechnology. *Chem Rev* 113:1904–2074 . doi: 10.1021/cr300143v
 74. Ghosh Chaudhuri R, Paria S (2012) Core/shell nanoparticles: classes, properties, synthesis mechanisms, characterization, and applications. *Chem Rev* 112:2373–2433 . doi: 10.1021/cr100449n
 75. Biju V (2014) Chemical modifications and bioconjugate reactions of nanomaterials for sensing, imaging, drug delivery and therapy. *Chem Soc Rev* 43:744–764 . doi: 10.1039/c3cs60273g
 76. Joselevich M, Williams FJ (2008) Synthesis and characterization of diazonium functionalized nanoparticles for deposition on metal surfaces. *Langmuir* 24:11711–11717 . doi: 10.1021/la802247k
 77. Bitar A, Vega-Chacón J, Lgourna Z, et al (2018) Submicron silica shell–magnetic core preparation and characterization. *Colloids Surfaces A Physicochem Eng Asp* 537:318–324 . doi: 10.1016/j.colsurfa.2017.10.034
 78. Montagne F, Mondain-Monval O, Pichot C, et al (2002) Preparation and characterization of narrow sized (o/w) magnetic emulsion. *J Magn Magn Mater* 250:302–312 . doi: 10.1016/S0304-8853(02)00412-2
 79. Rahman M, Nahar Y, Ullah W, et al (2015) Incorporation of iron oxide nanoparticles into temperature-responsive poly (N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid) P (NIPAAm-AA) polymer hydrogel. *J Polym Res* 22:33 . doi: 10.1007/s10965-015-0673-y
 80. Zhang L, He R, Gu HC (2006) Oleic acid coating on the monodisperse magnetite nanoparticles. *Appl Surf Sci* 253:2611–2617 . doi: 10.1016/j.apsusc.2006.05.023
 81. Li Y, Ma F, Su X, et al (2012) Synthesis and catalysis of oleic acid-coated Fe₃O₄ nanocrystals for direct coal liquefaction. *Catal Commun* 26:231–234 . doi: 10.1016/j.catcom.2012.06.002

82. Viana RB, Da Silva ABF, Pimentel AS (2012) Infrared spectroscopy of anionic, cationic, and zwitterionic surfactants. *Adv Phys Chem* 2012:903272 . doi: 10.1155/2012/903272
83. Khosroshahi ME, Ghazanfari L (2012) Synthesis and functionalization of SiO₂ coated Fe₃O₄ nanoparticles with amine groups based on self-assembly. *Mater Sci Eng C* 32:1043–1049 . doi: 10.1016/j.msec.2011.09.003
84. Yu S, Wu G, Gu X, et al (2013) Magnetic and pH-sensitive nanoparticles for antitumor drug delivery. *Colloids Surf B Biointerfaces* 103:15–22 . doi: 10.1016/j.colsurfb.2012.10.041
85. Bini RA, Marques RFC, Santos FJ, et al (2012) Synthesis and functionalization of magnetite nanoparticles with different amino-functional alkoxysilanes. *J Magn Magn Mater* 324:534–539 . doi: 10.1016/j.jmmm.2011.08.035
86. Panwar K, Jassal M, Agrawal AK (2015) In situ synthesis of Ag-SiO₂ Janus particles with epoxy functionality for textile applications. *Particuology* 19:107–112 . doi: 10.1016/j.partic.2014.06.007
87. Yang YJ, Kelkar A V., Zhu X, et al (2015) Effect of sodium dodecylsulfate monomers and micelles on the stability of aqueous dispersions of titanium dioxide pigment nanoparticles against agglomeration and sedimentation. *J Colloid Interface Sci* 450:434–445 . doi: 10.1016/j.jcis.2015.02.051
88. Ranjbari E, Hadjmohammadi MR, Kiekens F, De Wael K (2015) Mixed Hemi/Ad-Micelle Sodium Dodecyl Sulfate-Coated Magnetic Iron Oxide Nanoparticles for the Efficient Removal and Trace Determination of Rhodamine-B and Rhodamine-6G. *Anal Chem* 87:7894–7901 . doi: 10.1021/acs.analchem.5b01676
89. Wilhelm P, Stephan D (2006) On-line tracking of the coating of nanoscaled silica with titania nanoparticles via zeta-potential measurements. *J Colloid Interface Sci* 293:88–92 . doi: 10.1016/j.jcis.2005.06.047
90. Souza DM, Andrade a. L, Fabris JD, et al (2008) Synthesis and in vitro evaluation of toxicity of silica-coated magnetite nanoparticles. *J Non Cryst Solids* 354:4894–4897 . doi: 10.1016/j.jnoncrysol.2008.04.042
91. Lowe BM, Skylaris CK, Green NG (2015) Acid-base dissociation mechanisms and energetics at the silica-water interface: An activationless process. *J Colloid Interface Sci* 451:231–244 . doi: 10.1016/j.jcis.2015.01.094
92. Li L, He X, Chen L, Zhang Y (2009) Preparation of core-shell magnetic molecularly imprinted polymer nanoparticles for recognition of bovine hemoglobin. *Chem Asian J* 4:286–293 . doi: 10.1002/asia.200800300
93. Li Z, Kawashita M, Araki N, et al (2010) Magnetite nanoparticles with high heating efficiencies for application in the hyperthermia of cancer. *Mater Sci Eng C* 30:990–996 . doi: 10.1016/j.msec.2010.04.016
94. Chatterjee J, Haik Y, Chen C-J (2003) Size dependent magnetic properties of iron oxide nanoparticles. *J Magn Magn Mater* 257:113–118 . doi: 10.1016/S0304-8853(02)01066-1

95. Kim DK, Zhang Y, Voit W, et al (2001) Synthesis and characterization of surfactant-coated superparamagnetic monodispersed iron oxide nanoparticles. *J Magn Magn Mater* 225:30–36 . doi: 10.1016/S0304-8853(00)01224-5
96. Ju-Nam Y, Lead JR (2008) Manufactured nanoparticles: an overview of their chemistry, interactions and potential environmental implications. *Sci Total Environ* 400:396–414 . doi: 10.1016/j.scitotenv.2008.06.042
97. Zhu Y, Stubbs LP, Ho F, et al (2010) Magnetic Nanocomposites: A New Perspective in Catalysis. *ChemCatChem* 2:365–374 . doi: 10.1002/cctc.200900314
98. Yu L, Chu K, Ye H, et al (2012) Recent advances in microemulsion electrokinetic chromatography. *Trends Anal Chem* 34:140–151 . doi: 10.1016/j.trac.2011.11.003
99. Burguera JL, Burguera M (2004) Analytical applications of organized assemblies for on-line spectrometric determinations : present and future. 64:1099–1108 . doi: 10.1016/j.talanta.2004.02.046
100. Xin X, Zhang H, Xu G, et al (2013) Influence of CTAB and SDS on the properties of oil-in-water nano-emulsion with paraffin and span 20/Tween 20. *Colloids Surfaces A Physicochem Eng Asp* 418:60–67 . doi: 10.1016/j.colsurfa.2012.10.065
101. Park JH, Oh C, Shin S Il, et al (2003) Preparation of hollow silica microspheres in W/O emulsions with polymers. *J Colloid Interface Sci* 266:107–114 . doi: 10.1016/S0021-9797(03)00645-3
102. Graf C, Vossen DLJ, Imhof A, Blaaderen A Van (2003) A General Method To Coat Colloidal Particles with Silica. *Langmuir* 19:6693–6700 . doi: 10.1021/la0347859
103. Koczur KM, Mourdikoudis S, Polavarapu L, Skrabalak SE (2015) Polyvinylpyrrolidone (PVP) in nanoparticle synthesis. *Dalt Trans* 44:17883–17905 . doi: 10.1039/c5dt02964c
104. Cha J, Cui P, Lee J (2010) A simple method to synthesize multifunctional silica nanocomposites, NPs@SiO₂, using polyvinylpyrrolidone (PVP) as a mediator. *J Mater Chem* 20:5533–5537 . doi: 10.1039/b924702e
105. Yedomon B, Fessi H, Charcosset C (2013) Preparation of Bovine Serum Albumin (BSA) nanoparticles by desolvation using a membrane contactor: A new tool for large scale production. *Eur J Pharm Biopharm* 85:398–405 . doi: 10.1016/j.ejpb.2013.06.014
106. An FF, Zhang XH (2017) Strategies for preparing albumin-based nanoparticles for multifunctional bioimaging and drug delivery. *Theranostics* 7:3667–3689 . doi: 10.7150/thno.19365
107. Tarhini M, Benlyamani I, Hamdani S, et al (2018) Protein-based nanoparticle preparation via nanoprecipitation method. *Materials (Basel)* 11:1–18 . doi: 10.3390/ma11030394

108. Lomis N, Westfall S, Farahdel L, et al (2016) Human Serum Albumin Nanoparticles for Use in Cancer Drug Delivery: Process Optimization and In Vitro Characterization. *Nanomaterials* 6:116 . doi: 10.3390/nano6060116
109. International Union of Pure and Applied Chemistry (2012) Compendium of Chemical Terminology
110. Hood M, Mari M, Muñoz-Espí R (2014) Synthetic Strategies in the Preparation of Polymer/Inorganic Hybrid Nanoparticles. *Materials (Basel)* 7:4057–4087 . doi: 10.3390/ma7054057
111. Liu J, Detrembleur C, Mornet S, et al (2015) Design of hybrid nanovehicles for remotely triggered drug release: an overview. *J Mater Chem B* 3:6117–6147 . doi: 10.1039/C5TB00664C
112. Sailor MJ, Park J-H (2012) Hybrid nanoparticles for detection and treatment of cancer. *Adv Mater* 24:3779–3802 . doi: 10.1002/adma.201200653
113. Liberman A, Mendez N, Trogler WC, Kummel AC (2014) Synthesis and surface functionalization of silica nanoparticles for nanomedicine. *Surf Sci Rep* 69:132–158 . doi: 10.1016/j.surfrep.2014.07.001
114. Stober W, Fink A, Bohn E (1968) Controlled Growth of Monodisperse Silica Spheres in the Micron Size Range. *J Colloid Interface Sci* 26:62–69
115. Rahman IA, Vejayakumaran P, Sipaut CS, et al (2007) An optimized sol-gel synthesis of stable primary equivalent silica particles. *Colloids Surfaces A Physicochem Eng Asp* 294:102–110 . doi: 10.1016/j.colsurfa.2006.08.001
116. Wu S-H, Mou C-Y, Lin H-P (2013) Synthesis of mesoporous silica nanoparticles. *Chem Soc Rev* 42:3862–3875 . doi: 10.1039/c3cs35405a
117. Bagheri E, Ansari L, Abnous K, et al (2018) Silica based hybrid materials for drug delivery and bioimaging. *J Control Release* 277:57–76 . doi: 10.1016/j.jconrel.2018.03.014
118. Preiss LC, Landfester K, Muñoz-Espí R (2014) Biopolymer colloids for controlling and templating inorganic synthesis. *Beilstein J Nanotechnol* 5:2129–2138 . doi: 10.3762/bjnano.5.222
119. Ethirajan A, Landfester K (2010) Functional hybrid materials with polymer nanoparticles as templates. *Chem - A Eur J* 16:9398–9412 . doi: 10.1002/chem.201001477
120. Pi M, Yang T, Yuan J, et al (2010) Biomimetic synthesis of raspberry-like hybrid polymer-silica core-shell nanoparticles by templating colloidal particles with hairy polyamine shell. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* 78:193–199 . doi: 10.1016/j.colsurfb.2010.02.031
121. Chen Y, Wang Y (2017) Synthesis and Characterization of Hollow Mesoporous Silica Spheres Using Negative-Charged Polystyrene Particles as Templates. *J Inorg Organomet Polym Mater* 27:380–384 . doi: 10.1007/s10904-016-0447-y
122. Wang J, Yang S, Li C, et al (2017) Nucleation and Assembly of Silica into

Protein-Based Nanocomposites as Effective Anticancer Drug Carriers Using Self-Assembled Silk Protein Nanostructures as Biotemplates. *ACS Appl Mater Interfaces* 9:22259–22267 . doi: 10.1021/acsami.7b05664.Nucleation

123. Zhang J, Jia J, Kim JP, et al (2018) Construction of versatile multilayered composite nanoparticles from a customized nanogel template. *Bioact Mater* 3:87–96 . doi: 10.1016/j.bioactmat.2017.06.003
124. Li Z, Qiang L, Zhong S, et al (2013) Synthesis and characterization of monodisperse magnetic Fe₃O₄@BSA core-shell nanoparticles. *Colloids Surfaces A Physicochem Eng Asp* 436:1145–1151 . doi: 10.1016/j.colsurfa.2013.08.044
125. Qasim M, Asghar K, Dharmapuri G, Das D (2017) Investigation of novel superparamagnetic Ni_{0.5}Zn_{0.5}Fe₂O₄@albumen nanoparticles for controlled delivery of anti-cancer drug. *Nanotechnology* 28:365101 . doi: 10.1088/1361-6528/aa7d81
126. Katumba G, Mwakikunga BW, Mothibinyane TR (2008) FTIR and Raman spectroscopy of carbon nanoparticles in SiO₂, ZnO and NiO matrices. *Nanoscale Res Lett* 3:421–426 . doi: 10.1007/s11671-008-9172-y
127. Geng H, Peng R, Han S, et al (2010) Surface-modified titania nanoparticles with conjugated polymer for hybrid photovoltaic devices. *J Electron Mater* 39:2346–2351 . doi: 10.1007/s11664-010-1137-0
128. He Y (2004) Preparation of polyaniline/nano-ZnO composites via a novel Pickering emulsion route. *Powder Technol* 147:59–63 . doi: 10.1016/j.powtec.2004.09.038
129. Maraghechi H, Rajabipour F, Pantano CG, Burgos WD (2016) Effect of calcium on dissolution and precipitation reactions of amorphous silica at high alkalinity. *Cem Concr Res* 87:1–13 . doi: 10.1016/j.cemconres.2016.05.004
130. Alexander GB, Heston WM, Iler RK (1954) The solubility of amorphous silica in water. *J Phys Chem* 58:453–455 . doi: 10.1021/j150516a002
131. Lu X, Wu J, Huo G, et al (2012) Protein-passivated FeNi₃ particles with low toxicity and high inductive heating efficiency for thermal therapy. *Colloids Surfaces A Physicochem Eng Asp* 414:168–173 . doi: 10.1016/j.colsurfa.2012.08.062
132. Zhou F, Li S, Vo CD, et al (2007) Biomimetic deposition of silica templated by a cationic polyamine-containing microgel. *Langmuir* 23:9737–9744 . doi: 10.1021/la700715t
133. Li X, Yuan J, Liu H, et al (2010) Microgel-silica hybrid particles: Strategies for tunable nanostructure, composition, surface property and porphyrin functionalization. *J Colloid Interface Sci* 348:408–415 . doi: 10.1016/j.jcis.2010.04.066
134. Fournier AC, McGrath KM (2011) Porous protein-silica composite formation: Manipulation of silicate porosity and protein conformation. *Soft Matter* 7:4918–4927 . doi: 10.1039/c1sm05299c

135. Rao KS, El-Hami K, Kodaki T, et al (2005) A novel method for synthesis of silica nanoparticles. *J Colloid Interface Sci* 289:125–131 . doi: 10.1016/j.jcis.2005.02.019
136. Huang S-H, Juang R-S (2011) Biochemical and biomedical applications of multifunctional magnetic nanoparticles: a review. *J Nanoparticle Res* 13:4411–4430 . doi: 10.1007/s11051-011-0551-4
137. De La Rosa VR, Woisel P, Hoogenboom R (2016) Supramolecular control over thermoresponsive polymers. *Mater Today* 19:44–55 . doi: 10.1016/j.mattod.2015.06.013
138. Rossi LM, Garcia MAS, Vono LLR (2012) Recent advances in the development of magnetically recoverable metal nanoparticle catalysts. *J Braz Chem Soc* 23:1959–1971 . doi: 10.1590/S0103-50532012001100002
139. Aquino E, Prieto F, Galán CA, et al (2011) Ferrite of Cd, Pb and Mn, Synthesis and Characterization Hydrochemical way. *Dyna* 167:78–86
140. Zhou W, Yao N, Yao G, et al (2008) Facile synthesis of aminophenylboronic acid-functionalized magnetic nanoparticles for selective separation of glycopeptides and glycoproteins. *Chem Commun* 5577–5579 . doi: 10.1039/b808800d
141. Sun C, Lee JSH, Zhang M (2008) Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 60:1252–1265 . doi: 10.1016/j.addr.2008.03.018
142. Otagiri M, Giam Chuang VT (2016) *Albumin in Medicine*. Springer Nature
143. Masalov VM, Sukhinina NS, Kudrenko EA, Emelchenko GA (2011) Mechanism of formation and nanostructure of Stober silica particles. *Nanotechnology* 22:275718 . doi: 10.1088/0957-4484/22/27/275718