

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste trabalho será disponibilizado somente a partir de 23/02/2019.

RODOLFO FINI

Sistemas híbridos orgânico-inorgânicos contendo nanopartículas magnéticas: Aplicações em hipertermia magnética e liberação controlada de fármacos

Dissertação apresentada ao Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química

Orientador: Prof. Dr. Sandra Helena Pulcinelli
Co-orientador: Dr. Bruno Leonardo Caetano

Araraquara

2017

FICHA CATALOGRÁFICA

F498s Fini, Rodolfo
Sistemas híbridosorgânico-inorgânicos contendo nanopartículas magnéticas: aplicações em hipertermia magnética e liberação controlada de fármacos / Rodolfo Fini. – Araraquara : [s.n.], 2017
97 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química
Orientador: Sandra Helena Pulcinelli
Coorientador: Bruno Leonardo Caetano

1. Processo sol-gel. 2. Tecnologia de liberação controlada. 3. Nanopartículas. 4. Materiais compostos. 5. Magnetismo.
I. Título.

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

RODOLFO FINI

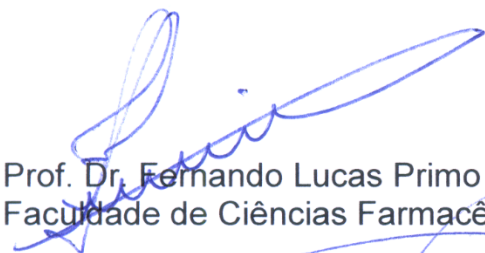
Dissertação apresentada ao Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química.

Araraquara, 23 de fevereiro de 2017.

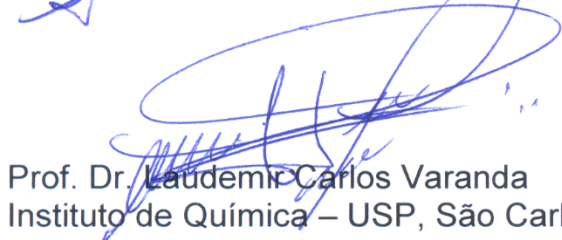
BANCA EXAMINADORA



Profª Drª Sandra Helena Pulcinelli
Instituto de Química - UNESP – Araraquara - SP



Prof. Dr. Fernando Lucas Primo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP, Araraquara - SP



Prof. Dr. Laudemir Carlos Varanda
Instituto de Química – USP, São Carlos - SP

DADOS CURRICULARES

IDENTIFICAÇÃO

Nome: Rodolfo Fini

Nome em citações bibliográficas: R, Fini.

ENDEREÇO PROFISSIONAL

Rua Prof. Francisco Degni, 55.

Bairro: Quitandinha

CEP:14800-060 - Araraquara, SP

Email: rodolfo_fini@hotmail.com

FORMAÇÃO ACADÊMICA/TITULAÇÃO

2011-2014: Graduação em Química na Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Araraquara

FORMAÇÃO COMPLEMENTAR

2014: Treinamento da Base de Dados Reaxys. (Carga horária: 2h). Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, Brasil.

2015: Fenômenos emergentes em magnetismo e supercondutividade. (Carga horária: 60h). Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Brasil.

2016: 5th School of small angle x-ray scattering data analysis. (Carga horária: 31h). Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais, CMNPEN, Brasil.

PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA

Artigos completos publicados em periódicos:

CAETANO, B. L. et al. Magnetic hyperthermia-induced drug release from ureasil-PEO-[gamma]-Fe₂O₃ nanocomposites. RSC Advances, v. 6, n. 68, p. 63291-63295, 2016.

PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS CIENTÍFICOS

FINI, R; SILVA, M. N.; SUZANA, A. F.; SANTILLI, C. V.; PULCINELLI, S. H. Estudo da estabilidade térmica de híbridos siloxano-pmma contendo nanopartículas de óxido de zinco. 22 Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais, 2016, Natal. Materiais Poliméricos - Degradação de Materiais.

FINI, R; SANTILLI, C. V.; CAETANO, B. L.; PULCINELLI, S. H. Híbridos ureasil-polieter carregados com nanopartículas magnéticas para liberação controlada de fármaco e hipertermia magnética. 22º Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais, 2016, Natal. Materiais Poliméricos - Materiais Magnéticos.

SOUZA, W. M. O.; FINI, R; CAETANO, BRUNO LEONARDO ; PULCINELLI, S. H.; SANTILLI, C. V. Estudo de matrizes ureasil-polieter contendo CoFe_2O_4 para aplicações biomédicas: liberação controlada de fármaco e hipertermia magnética. XXVIII Congresso de iniciação científica da UNESP, 2016, Bauru. XXVIII Congresso de iniciação científica da UNESP- 2ª fase, 2016.

FINI, R; CAETANO, B.L.; MENAGER, C.; SANTILLI, C. V.; PULCINELLI, S. H. The potential of biocompatible hybrid system loaded with magnetic nanoparticle for biomedical applications: magnetohyperthermia and controlled drug release. XIV Brazil MRS Meeting, 2015, Rio de Janeiro. Sol-gel materials: from fundamentals to advanced application, 2015.

LEAL, T.; FINI, R.; CAETANO, BRUNO LEONARDO; SILVA, M. N.; SUZANA, A. F.; SANTILLI, C. V.; PULCINELLI, S. H. Nanocompósitos Siloxano-PMMA contendo nanopartículas de ZnO: estabilidade térmica e proteção contra corrosão e radiação UV. In: XXVII Congresso de iniciação científica da UNESP, 2015, Araraquara. XXVII Congresso de iniciação científica da UNESP, 2015.

FINI, R; SILVA, M. N.; HAMMER, P.; SANTOS, F. C.; HARB, S. V.; SANTILLI, C. V. ; PULCINELLI, S. H. Influência da adição de ZnO em revestimentos híbridos siloxano-PMMA. 21º Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais, 2014, Cuiabá. Materiais compósitos.

AGRADECIMENTOS

Principalmente a minha mãe, Maria Isabel Gadotti Fini, meu pai, Aparecido Gilberto Fini, e meu irmão, Pablo Gilberto Fini. Eles me acompanham, confiam, e me suportam desde 1992. A toda minha Família, FINI e GADOTTI.

Aos amigos que compartilharam comigo o ônus e o bônus de estudar/trabalhar longe de casa, neste amável ambiente hostil.

Aos amigos da república etanóis, que me acolheram durante o horário do almoço e jantar (e em muitas e muitas outras ocasiões).

Ao co-orientador deste trabalho, Bruno Leonardo Caetano, pela amizade e ensinamentos.

À minha orientadora, Sandra Helena Pulcinelli, pelos bons conselhos e orientação que recebi nestes últimos anos, e também pela oportunidade de participar do GFQM. Ao professor Celso V. Santilli e ao Professor Peter Hammer pelos conselhos.

Gostaria também de agradecer aos colaboradores deste trabalho: à Professora Christine Ménager por nos ceder as partículas de maguemita, ao professor Sébastien Abramson por ceder as partículas de ferrita de cobalto, por realizar as medidas de SQUID, e microscopias de transmissão dos nanocompositos, à Bruna Galdorfini Chiari por realizar os ensaios de citotoxicidade, e finalmente ao professor Marlus Chorilli por nos ceder o fármaco curcumina.

Obrigado a todos!

The 2nd Law

“All natural and technological processes proceed in such a way that the availability of the remaining energy decreases. In all energy exchanges, if no energy enters or leaves an isolated system the entropy of that system increases! Energy continuously flows from being concentrated to becoming dispersed, spread out, wasted, and useless. New energy cannot be created and high-grade energy is being destroyed...An economy based on endless growth is unsustainable.

The fundamental laws of thermodynamics will place fixed limits on technological innovation and human advancement!

In an isolated system, the entropy can only increase... A specie set on endless growth is unsustainable” - **Matthew James Bellamy**

RESUMO

Neste trabalho foram preparados dispositivos híbridos ureasil-poliéter via processo sol-gel, contendo nanopartículas magnéticas (MNP) de ferrita de cobalto (CoFe_2O_4) ou maguemitita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$), que apresentam propriedades magnéticas como superparamagnetismo, podendo ser aplicados em terapia de hipertermia e em sistemas de liberação controlada. A proposta foi sintetizar e caracterizar estes dispositivos visando a possível aplicação como agentes de liberação controlada de fármaco sob presença de um campo magnético alternado (AMF – alternated magnetic field). Assim, a combinação apropriada destas duas terapias pode proporcionar uma alternativa para eliminar células cancerígenas. Os resultados indicam que as nanopartículas de maguemitita, com tamanho médio de 12 nm foram introduzidas e dispersas na matriz híbrida. A dispersão foi comprovada pelo patamar de Guinier presente nas curvas de espalhamentos de raios X a baixo ângulo (SAXS). Por outro lado, as partículas de CoFe_2O_4 , de tamanho médio 8,7 nm, apresentaram a formação de agregados na matriz. Os valores de perda de energia específica (SLP - *specific loss power*) para as amostras contendo MNP evidenciam a capacidade de aplicação em hipertermia magnética. Os ensaios de liberação de fármaco foram realizados utilizando dois fármacos modelo, o diclofenaco de sódio (DCFNa) e a curcumina (CMN). A liberação de DCFNa foi monitorada a partir dos nanocompósitos carregados com maguemitita, enquanto nos ensaios com curcumina foram usados para os nanocompositos de ferrita de cobalto. Nas liberações de DCFNa foi possível observar a influência da temperatura na liberação de fármaco, bem como a influência da aplicação de um AMF. A liberação de CMN se mostrou cerca de seis vezes menor para a amostra contendo CoFe_2O_4 em relação a amostra sem MNP, o que evidencia uma possível interação entre as nanopartículas de ferrita de cobalto e a curcumina, indicando que a liberação pode ser modulada com a concentração de MNP de ferrita de cobalto.

Palavras Chave: Hipertermia magnética. Liberação controlada. Nanopartículas magnéticas. Híbridos orgânico-inorgânicos.

ABSTRACT

In this work the sol-gel approach was used to synthesize organic inorganic hybrids loaded with magnetic nanoparticles (MNP), i.e., cobalt ferrite (CoFe_2O_4) or maghemite ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) which present magnetic properties such as superparamagnetism. Therefore, these materials can be used in hyperthermia therapy as well as in controlled release systems. We synthesize and characterize these devices aiming their application as agents of controlled drug delivery systems under the presence of an alternating magnetic field (AMF). Thus, the appropriate combination of these two therapies may provide an alternative to kill cancer cells. The results indicate that the maghemite particles with mean size of 12 nm were introduced and dispersed in the hybrid matrix, which good dispersion was verified by the Guinier plateau present in the small angle X-ray scattering curves (SAXS). Otherwise, the particles of CoFe_2O_4 , 8.7 nm average size, are present as aggregates in the matrix. The values of specific loss power (SLP) for samples containing MNP make evident their capacity in magnetic hyperthermia application. Drug release assays were performed using two model drugs, sodium diclofenac (DCFNa) and curcumin (CMN). The DCFNa release was monitored from maghemite-loaded nanocomposites while for curcumin assays cobalt ferrite nanocomposites were used. The DCFNa release shows the influence of temperature on drug release, as well as the influence of the application of an AMF. The release of CMN was about six times smaller for the sample containing CoFe_2O_4 than that of the sample without MNP. This behavior may be due to a possible interaction between cobalt ferrite nanoparticles and curcumin, indicating that curcumin profile can be modulated by the MNP concentration.

Keywords: Magnetic hyperthermia. Controlled release. Magnetic nanoparticles. Organic-inorganic hybrids.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Diferentes áreas de aplicação de materiais híbridos orgânico-inorgânicos	19
Figura 2 - Representação esquemática de duas classes de HO-I	20
Figura 3 - Diferentes propriedades da classe de HO-I ureasil-poliéter, agrupado à seus diversos ramos de aplicação	22
Figura 4 - Diferentes alcóxidos de silício utilizados para a preparação de HO-I via processo sol-gel	23
Figura 5 - Diversidade de aplicações das nanopartículas magnéticas	25
Figura 6 - Ilustração esquemática de (A) multidomínios magnéticos, (B) um grupo de monodomínios magnéticos apontando para uma única direção, (C) a curva de histerese para partículas ferromagnéticas, e (D) a curva de histerese de partículas com comportamento superparamagnético	26
Figura 7 - Apresentação esquemática da aplicação direta das MNP em células cancerígenas (células em vermelho) em um rato, no interior de uma bobina, onde o campo magnético é gerado pela aplicação de uma corrente alternada	28
Figura 8 - Mecanismos de perda de energia devido ao processo de desmagnetização	29
Figura 9 - Dependência do SLP em relação à magnetização (a), tamanho da partícula (b) e anisotropia magnética (c)	30
Figura 10 - Representação gráfica do tempo de relaxação em função do tamanho de partícula	31
Figura 11 - Representação esquemática dos diferentes tipos de resposta quando os nanosistemas são estimulados com o aquecimento das nanopartículas	33
Figura 12 - Estrutura molecular da curcumina, 1,7-bis (4-hidroxi-3-metoxifenil) - 1,6-heptadieno-3,5-diona	34
Figura 13 - Estrutura molecular do diclofenaco de sódio	35
Figura 14 - Esquema de síntese dos materiais	42
Figura 15 - Foto do equipamento para medidas de hipertermia, DM100 Series,	

NanoScale Biomagnetics Corp., instalado nas dependência do GFQM do IQ/UNESP	47
Figura 16 - (a) TEM do $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3(3.2)$ isolado a partir da suspensão coloidal; (b) Curva de distribuição Gaussiana das $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3(3,2)$ determinada a partir da TEM; (c) Cryo-TEM do nanocompósito U-PEO: $\text{Fe}_2\text{O}_3(5)$; (d) Curva de distribuição Gaussiana das $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ determinada a partir da imagem do nanocompósito U-PEO: $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3(5)$	52
Figura 17 - Curva de magnetização para a suspensão coloidal $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3(3,2)$ e para o nanocompósito U-PEO: $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3(5)$, ambos ajustados pela função de Langevin (linha vermelha contínua)	53
Figura 18 - Curvas de SAXS para a matriz pura U-POE (preta), U-POE: $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3(5)$ pH 3,7 (vermelho pontilhado), suspensão coloidal $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3(3.2)$ pH 1,7 (verde), U-POE: $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3(5)$ pH 1,7 (azul), U-POE: $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3(5)$:DCFNa pH 1.7 (rosa)	54
Figura 19 - Evolução temporal do aumento de temperatura sob aplicação de AMF, amplitude de $14,9 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$ e frequência de 420 e 280 kHz para as amostras com diferentes concentrações de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$. (a) e (c) suspensão coloidal; (b) e (d) nanocompósitos	56
Figura 20 - Evolução temporal do aumento de temperatura sob aplicação de AMF, amplitude de $14,9 \text{ kA m}^{-1}$ e frequência de 420 kHz nos primeiros 30 segundos de aplicação de AMF para as amostras com diferentes concentrações de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$. (a) suspensão coloidal; (b) nanocompósitos	57
Figura 21 - Dependência da temperatura com a concentração de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ após aplicação de AMF, $14,9 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$ e frequência de 420kHz, para (a) suspensão coloidal contendo diferentes quantidades de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ em massa (3,2, 0,32, 0,032 and 0,0032% em massa); e (b) nanocompósitos U-PEO contendo diferentes quantidades de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ em massa (5, 0.5, 0.05 and 0.005%). Dados extraídos da Figura 20(a) e 20(c), respectivamente, em tempos determinados	58
Figura 22 - (a) Exemplo de cálculo de Δy na curva de DSC; (b) capacidade calorífica específica da safira calculada por DSC	60

Figura 23 - Curvas DSC do U-PEO, mostrando a temperatura de fusão, (T_f) e o grau de cristalinidade (D_c)	61
Figura 24 - Representação esquemática das regiões cristalina e amorfa do poli(óxido de etileno)	61
Figura 25 - (a) Espectros de absorção no UV-vis do diclofenaco de sódio. (b) Curva de calibração para o DCFNa realizada em meio tampão fosfato, pH 7,2	63
Figura 26 - Condições experimentais utilizadas para o ensaio de liberação do DCFNa por aplicação de AMF. Liberação cumulativa de DCFNa (preto), amplitude do AMF (azul), temperatura da solução tampão fosfato contendo o nanocompósito (vermelho)	63
Figura 27 - Resultados da Liberação de DCFNa medidas por UV-vis a 276 nm para amostra U-POE: γ -Fe ₂ O ₃ (5):DCFNa a 0, 25, 37 e 50 °C e sob aplicação de AMF.....	64
Figura 28 - Comparação entre a diferença de DCFNa liberado nos ensaios de liberação realizados a 50 °C e sob AMF com o ensaio realizado à (a) 0 °C, (b) 25 °C, (c) 37 °C, e comparação entre os ensaios realizados a (d)50 °C e AMF	66
Figura 29 - . (a) Espectros FTIR dos híbridos contendo diferentes quantidades de ferrita de cobalto, (b) ampliação dos espectros na região de baixos valores de número de onda	69
Figura 30 - Esquema estrutural da molécula representativa do material híbrido	70
Figura 31 - (a) Curvas de DSC e (b) capacidade calorífica específica à 25 °C para os híbridos contendo ou não diferentes concentrações de ferrita de cobalto. A curva do padrão, safira, foi incluída para fins de comparação	71
Figura 32 - Perfil de difração das amostras UPEO, U-PEO:CoFe ₂ O ₄ (2,14), e CoFe ₂ O ₄	73
Figura 33 - Cella unitária de uma estrutura tipo espinélio	73
Figura 34 - Espectros de XANES para a amostra U-PEO:CoFe ₂ O ₄ (2,14) e para a suspensão coloidal de CoFe ₂ O ₄ , na borda K de absorção do (a) ferro e do (b) cobalto. O insert mostra a ampliação da pré borda de absorção	74
Figura 35 - Curvas de SAXS para as suspensões coloidais de CoFe ₂ O ₄ e para	

os híbridos contendo ou não CoFe_2O_4	75
Figura 36 - Esquema da distância de correlação (ξ_0) entre os grupos ureasil	75
Figura 37 - Apresentação dos resultados de microscopia eletrônica de transmissão para a ferrita de cobalto: (a) imagem com escala de 100 nm, em (b) a distribuição log-normal a partir da imagem (a). Em (c) ferrita de cobalto com escala de 10 nm, e em d) é apresentado o espectro de EDS destas partículas	77
Figura 38 - Apresentação dos resultados de microscopia eletrônica de transmissão para a amostra $\text{U-PEO:CoFe}_2\text{O}_4(1,45)$. Imagem com escala de (a) 0,5 μm , (b) 200 nm, e ambas imagens (c) e (d) com a escala de 100 nm	78
Figura 39 - Curva de magnetização típica à $T = 298\text{K}$ e $T = 5\text{K}$ de um material nanocompósito magnético ($\text{U-PEO:CoFe}_2\text{O}_4$) obtida por magnetometria SQUID	79
Figura 40 - Apresentação das curvas de hipertermia em diferentes concentrações e frequências	81
Figura 41 - Viabilidade celular da linhagem HepG2 após incubação. Dados referem-se a média de três experimentos independentes (Média $\pm$ desvio padrão)	83
Figura 42 - (a) Espectro de absorção na região do UV-vis (entre 600 e 300 nm) da curcumina em diferentes concentrações. (b) curva de calibração da curcumina utilizando sua absorção máxima em 426 nm	84
Figura 43 - (a) Perfil de aquecimento durante a aplicação do campo, juntamente com AMF aplicado. (b) Perfil de liberação da curcumina	85

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Amostras preparadas com diferentes quantidades de CoFe_2O_4 , $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ e curcumina	43
Tabela 2 - Valores de $(dT/dt)_{\text{max}}$ para nanocompósitos com maguemita	57
Tabela 3 - Valores de SLP para nanocompósitos com maguemita	62
Tabela 4 - Valores obtidos para a temperatura de fusão (T_f), porcentagem de cristalinidade (D_c), e capacidade calorífica específica a 25 °C para os nanocompósitos	71
Tabela 5 - Apresentação das inclinações nas duas regiões lineares das curvas de SAXS	76
Tabela 6 - Parâmetros magnéticos dos nanocompósitos	80
Tabela 7 - Apresentação dos valores de SLP e ILP calculados em diferentes frequências	82
Tabela 8 - Valores de absorbância das três medidas, das médias e do desvio padrão	84

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ξ_0 : distância de correlação

$(dT/dt)_{\max}$: taxa máxima de aquecimento

ΔH_f : entalpia de fusão

AMF: *alternated magnetic field* (campo magnético alternado)

C_m : capacidade calorífica mássica

CMN: curcumina

d_0 : diâmetro

D_c : grau de cristalinidade

DCFNa: diclofenaco de sódio

DRX: difração de raios X

DSC: calorimetria diferencial exploratória

EDS: espectroscopia de raios X por dispersão em energia

FTIR: espectroscopia na região do infravermelho

H_c : coercividade magnética

HO-I: híbridos orgânico-inorgânicos

ICPTES: 3-isocianato propiltrietoxi silano

ILP: *intrinsic loss power* (perda de energia intrínseca)

K: constante de anisotropia de forma

LNLS: Laboratório Nacional de Luz Síncrotron

M: magnetização

MHT: magnetohipertermia

m_{MNP} : massa de nanopartícula magnética

MNP: nanopartículas magnéticas

MOF: *metal-organic framework* (Estrutura metal-orgânica)

M_r : magnetização remanente

m_s : massa da amostra

M_s : saturação da magnetização

PBS: *Phosphate Buffer Saline* (tampão de fosfato)

PEO1900: O,O'-bis(2-aminopropil) –poli(óxido de etileno oxide) de massa molar 1900 g·mol⁻¹

PEO: óxido de polietileno

PPO: óxido de polipropileno

PSG: processo sol-gel

R_g : raio de giro médio

SAXS: espalhamento de raios X a baixo ângulo

SLP: *specific loss power* (perda de energia específica)

SQUID: *Superconducting Quantum Interference Device* (Dispositivo Supercondutor de Interferência Quântica)

TEM: microscopia eletrônica de transmissão

T_f : temperatura de fusão

XANES: *X ray absorption Near Edge Structure* (absorção de raios X próximo à borda de absorção)

ΔH_p : entalpia de fusão para uma amostra de PEO1900 100% cristalina

σ : polidispersão

χ_0 : susceptibilidade magnética

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	MATERIAIS HÍBRIDOS ORGÂNICOS INORGÂNICOS CONJUGADOS COM NANOPARTÍCULAS SUPERPARAMAGNÉTICAS	18
1	<i>Híbridos orgânico-inorgânicos</i>	19
2	<i>Híbridos ureasil-poliéter e o processo sol-gel</i>	22
3	<i>Nanopartículas magnéticas (MNP)</i>	25
3.1	Hipertermia Magnética (MHT)	27
3.2	MNP usadas como plataforma para entrega de fármacos e MHT	32
4	<i>Liberção controlada de fármacos</i>	33
4.1	Curcumina	34
4.2	Diclofenaco de Sódio	35
CAPÍTULO 2	JUSTIFICATIVAS e OBJETIVOS	36
1	<i>Justificativas</i>	37
2	<i>Objetivos</i>	38
CAPÍTULO 3	EXPERIMENTAL	39
1	<i>Materiais</i>	40
2	<i>Parte experimental</i>	40
2.1	Síntese do precursor U-PEO1900	40
2.2	Síntese das nanopartículas de maguemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$)	40
2.3	Síntese das nanopartículas de ferrita de cobalto (CoFe_2O_4) ..	41
2.4	Síntese dos nanocompósitos	41
3	<i>Técnicas de caracterização</i>	43
3.1	Caracterização da estrutura molecular e comportamento térmico	44
3.1.1	Espectroscopia na região do infravermelho (IR)	44
3.1.2	Calorimetria diferencial exploratória (DSC)	44
3.2	Caracterização estrutural e nanoestrutural	44
3.2.1	Difração de raios X (DRX)	44
3.2.2	Epectroscopia de Absorção de raios X na região de XANES	45

3.2.3	Espalhamento de raios X a baixo ângulo (SAXS)	45
3.2.4	Microscopia eletrônica de transmissão (TEM)	45
3.3	Caracterização magnética	46
3.3.1	Curvas de magnetização, SQUID	46
3.3.2	Hipertermia magnética	47
3.4	Ensaio de liberação controlada de fármacos e viabilidade celular	48
3.4.1	Citotoxicidade	48
3.4.2	Ensaio de liberação de fármaco	49
CAPÍTULO 4	ESTUDO DE SISTEMAS NANOCOMPÓSITOS U-PEO:γ-Fe₂O₃	51
1	<i>Comportamento térmico, caracterização magnética e nanoestrutural</i>	52
2	<i>Ensaio de liberação controlada de fármaco e comportamento térmico</i>	62
3	<i>Conclusões</i>	67
CAPÍTULO 5	ESTUDO DE SISTEMAS NANOCOMPÓSITOS U-PEO:CoFe₂O₄	68
1	<i>Caracterização da estrutura molecular e comportamento térmico</i>	69
2	<i>Caracterização estrutural e nanoestrutural</i>	72
3	<i>Caracterização magnética</i>	78
4	<i>Ensaio de liberação controlada de curcumina e viabilidade celular</i>	82
5	<i>Conclusões</i>	86
CAPÍTULO 6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	88
	REFERÊNCIAS	91

CAPÍTULO 6

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os nossos estudos mostraram progresso no desenvolvimento de novos materiais com aplicações biomédicas. Através de uma rota sintética simples, dois sistemas foram sintetizados e estudados. A rota sol-gel possibilitou a preparação do sistema nanocompósito composto por uma matriz de ureasil-poliéter, com características hidrofílicas, carregada com dois tipos de MNP superparamagnéticas, sendo elas a maguemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) e ferrita de cobalto (CoFe_2O_4). Ambos os sistemas apresentaram potencial em aplicações como agente de hipertermia magnética, sendo que o nanocompósito carregado com a ferrita de cobalto apresenta maior potencial para tal aplicação, já que seu valor de SLP é aproximadamente 2 vezes maior que o dos nanocompósitos contendo $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$.

A temperatura de fusão dos nanocompósitos contendo ferrita de cobalto apresenta uma diferença de aproximadamente 18 °C quando comparada àquela contendo maguemita. Ainda, a capacidade calorífica dos nanocompósitos de ferrita de cobalto é igual a 3,2 J·°C⁻¹·g⁻¹ e a média para os com maguemita é igual a 2,12 J·°C⁻¹·g⁻¹. Este comportamento pode estar relacionado com a diferença de acidez das partículas, que podem estar modificando a acidez do meio reacional e alterando a estrutura final do material assim como o grau de mobilidade das cadeias poliméricas.

A comparação das microscopias das duas suspensões de MNP mostram que, as MNP de ferrita de cobalto apresentam formação de agregados, enquanto as partículas de maguemita estão dispersas, tanto no híbrido quanto em suspensão. As nanopartículas de maguemita são maiores que as nanopartículas de ferrita de cobalto, enquanto o valor de SLP das amostras contendo ferrita de cobalto são maiores. Este comportamento pode estar associado ao maior valor de M_s da ferrita de cobalto e também a sua anisotropia, K.

O perfil de liberação de DCFNa pelas amostras U-PEO: $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (5):DCFNa nas diferentes temperaturas estudadas e também sob aplicação do campo magnético é dependente da temperatura, pois os domínios cristalinos se mostraram fundidos em temperaturas superiores a 38 °C. A liberação de curcumina pelos nanocompósitos contendo ou não ferrita de cobalto mostrou que a amostra sem MNP liberou cerca de 90 % de toda curcumina incorporada na matriz, enquanto a amostra U-PEO: CoFe_2O_4 (2,14):CMN liberou cerca de 6 vezes menos curcumina, tanto a 37 °C quanto no experimento realizado a 37 °C sob aplicação de AMF. Este

comportamento pode estar relacionados com interações fortes entre a nanopartícula de ferrita de cobalto e a molécula de curcumina.

REFERÊNCIAS

- 1 SANCHEZ, C. et al. Applications of advanced hybrid organic-inorganic nanomaterials: from laboratory to market. **Chemical Society Reviews**, v. 40, n. 2, p. 696-753, 2011.
- 2 JOSÉ, N. M.; PRADO, L. A. S. D. A. Materiais híbridos orgânico-inorgânicos: preparação e algumas aplicações. **Química Nova**, v. 28, n. 2, p. 281-288, 2005.
- 3 KICKELBICK, G. Introduction to hybrid materials. In: _____. **Hybrid materials: synthesis, characterization, and application**. Weinheim: Wiley-VCH, 2006. Chap. 1, p. 1-48.
- 4 JUDEINSTEIN, P.; SANCHEZ, C. Hybrid organic-inorganic materials: a land of multidisciplinary. **Journal of Materials Chemistry**, v. 6, n. 4, p. 511-525, 1996.
- 5 WANG, K. et al. Inorganic-organic p-n heterojunction nanotree arrays for a high-sensitivity diode humidity sensor. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 5, n. 12, p. 5825-5831, 2013.
- 6 GU, Y.; DORIN, R. M.; WIESNER, U. Asymmetric organic-inorganic hybrid membrane formation via block copolymer-nanoparticle co-assembly. **Nano Letters**, v. 13, n. 11, p. 5323-5328, 2013.
- 7 HARB, S. V. et al. A comparative study on graphene oxide and carbon nanotube reinforcement of PMMA-siloxane-silica anticorrosive coatings. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 8, n. 25, p. 16339-16350, 2016.
- 8 CABRERO-ANTONINO, J. R. et al. Synthesis of organic-inorganic hybrid solids with copper complex framework and their catalytic activity for the s-arylation and the azide-alkyne cycloaddition reactions. **ACS Catalysis**, v. 1, n. 2, p. 147-158, 2011.
- 9 ALLO, B. A.; RIZKALLA, A. S.; MEQUANINT, K. Hydroxyapatite formation on sol-gel derived poly(ϵ -caprolactone)/bioactive glass hybrid biomaterials. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 4, n. 6, p. 3148-3156, 2012.
- 10 MOLINA, E. et al. Ureasil-polyether hybrid blend with tuneable hydrophilic/hydrophobic features based on U-PEO1900 and U-PPO400 mixtures. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 70, n. 2, p. 317-328, 2014.
- 11 SANTILLI, C. V. et al. Controlled drug release from ureasil-polyether hybrid materials. **Chemistry of Materials**, v. 21, n. 3, p. 463-467, 2009.
- 12 MOLINA, E. F. et al. Fine-tuning of a nanostructure, swelling, and drug delivery profile by blending ureasil-PEO and ureasil-PPO hybrids. **Polymer Chemistry**, v. 5, n. 6, p. 1897-1904, 2014.

- 13 CARAVIERI, B. et al. Solubility enhancement of ibuprofen using tri-ureasil-PPO hybrid: structural, cytotoxic, and drug release investigation. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 72, n. 3, p. 627-636, 2014.
- 14 BRINKER, C. J.; SCHERER, G. W. Introduction. In: _____. **Sol-gel science**. San Diego: Academic Press, 1990. Chap. 1, p.1-18.
- 15 ESTEVES, A. C. C.; BARROS-TIMMONS, A.; TRINDADE, T. Nanocompósitos de matriz polimérica: estratégias de síntese de materiais híbridos. **Química Nova**, v. 27, n. 5, p. 798-806, 2004.
- 16 BRINKER, C. J.; SCHERER, G. W. Hydrolysis and condensation I: nonsilicates. In: _____. **Sol-Gel Science**. San Diego: Academic Press, 1990. Chap. 2, p. 21-95.
- 17 SANCHEZ, C. et al. Applications of hybrid organic-inorganic nanocomposites. **Journal of Materials Chemistry**, v. 15, n. 35/36, p. 3559-3592, 2005
- 18 HIRATSUKA, R. S.; SANTILLI, C. V.; PULCINELLI, S. H. O processo sol-gel: uma visão físico-química. **Química Nova**, v. 18, n. 2, p. 171-180, 1995.
- 19 MOLINA, E. F. et al. Ureasil-poly(ethylene oxide) hybrid matrix for selective adsorption and separation of dyes from water. **Langmuir**, v. 30, n. 13, p. 3857-3868, 2014.
- 20 BOYER, C. et al. The design and utility of polymer-stabilized iron-oxide nanoparticles for nanomedicine applications. **NPG Asia Materials**, v. 2, n. 1, p. 23-30, 2010.
- 21 LACONTE, L.; NITIN, N.; BAO, G. Magnetic nanoparticle probes. **Materials Today**, v. 8, n. 5, p. 32-38, 2005.
- 22 LEWIN, M. et al. Tat peptide-derivatized magnetic nanoparticles allow in vivo tracking and recovery of progenitor cells. **Nature Biotechnology**, v. 18, n. 4, p. 410-414, 2000.
- 23 PITTET, M. J. et al. Labeling of immune cells for in vivo imaging using magnetofluorescent nanoparticles. **Nature Protocols**, v. 1, n. 1, p. 73-79, 2006.
- 24 WANG, D. et al. Superparamagnetic Fe₂O₃ beads-CdSe/ZnS quantum dots core-shell nanocomposite particles for cell separation. **Nano Letters**, v. 4, n. 3, p. 409-413, 2004.
- 25 HALBREICH, A. et al. Biomedical applications of maghemite ferrofluid. **Biochimie**, v. 80, n. 5/6, p. 379-390, 1998.
- 26 YOO, D. et al. Theranostic magnetic nanoparticles. **Accounts of Chemical Research**, v. 44, n. 10, p. 863-874, 2011.

- 27 AMSTAD, E.; TEXTOR, M.; REIMHULT, E. Stabilization and functionalization of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. **Nanoscale**, v. 3, n. 7, p. 2819-2843, 2011.
- 28 LEE, N. et al. Iron oxide based nanoparticles for multimodal imaging and magnetoresponsive therapy. **Chemical Reviews**, v. 115, n. 19, p. 10637-10689, 2015.
- 29 CULLITY, B. D. **Introduction to magnetic materials**. Boston: Reading, Mass.: Addison-Wesley, 1972.
- 30 SPALDIN, N. A. **Magnetic materials**: fundamentals and application. 2nd ed. New York: Cambridge University Press, 2010.
- 31 HERGT, R. et al. Magnetic particle hyperthermia: nanoparticle magnetism and materials development for cancer therapy. **Journal of Physics: Condensed Matter**, v. 18, n. 38, p. 2019-2034, 2006.
- 32 HO, D.; SUN, X.; SUN, S. Monodisperse magnetic nanoparticles for theranostic applications. **Accounts of Chemical Research**, v. 44, n. 10, p. 875-882, 2011.
- 33 TRAN, N.; WEBSTER, T. J. Magnetic nanoparticles: biomedical applications and challenges. **Journal of Materials Chemistry**, v. 20, n. 40, p. 8760-8767, 2010.
- 34 GILCHRIST, R. K. et al. Effects of electromagnetic heating on internal viscera a preliminary to the treatment of human tumors. **Annals of Surgery**, v. 161, n. 6, p. 890-895, 1965.
- 35 GNECKOW, U. et al. Magnetic force nanotherapy: with nanoparticles against cancer: experiences from three clinical trials. **Biomedical Engineering**, v. 50, n. 1, p. 92-93, 2005.
- 36 SCHMIDT, A. M. Induction heating of novel thermoresponsive ferrofluids. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 289, n. 1, p. 5-8, 2005.
- 37 HILGER, I.; HERGT, R.; KAISER, W. A. Use of magnetic nanoparticle heating in the treatment of breast cancer. **IEE Proceedings - Nanobiotechnology**, v. 152, n. 1, p. 33-39, 2005.
- 38 MOHR, R. et al. Initiation of shape-memory effect by inductive heating of magnetic nanoparticles in thermoplastic polymers. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 103, n. 10, p. 3540-3545, 2006.
- 39 COLE, A. J.; YANG, V. C.; DAVID, A. E. Cancer theranostics: the rise of targeted magnetic nanoparticles. **Trends Biotechnology**, v. 29, n. 7, p. 323-332, 2011.
- 40 SILVIO, D.; RUDOLF, H. Magnetic particle hyperthermia-a promising tumour therapy? **Nanotechnology**, v. 25, n. 45, p. 452001-452029, 2014.

- 41 DRUMMOND, A. L. **Desenvolvimento de sistemas magnéticos nanoestruturados para aplicações biomédicas**. 2012. 139 f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 2012.
- 42 MOROZ, P.; JONES, S. K.; GRAY, B. N. Magnetically mediated hyperthermia: current status and future directions. **International Journal of Hyperthermia**, v. 18, n. 4, p. 267-284, 2002.
- 43 JORDAN, A. et al. Magnetic fluid hyperthermia (MFH): cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 201, n. 1/3, p. 413-419, 1999.
- 44 FORTIN, J.-P. et al. Size-sorted anionic iron oxide nanomagnets as colloidal mediators for magnetic hyperthermia. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, n. 9, p. 2628-2635, 2007.
- 45 BRULÉ, S. et al. Doxorubicin release triggered by alginate embedded magnetic nanoheaters: a combined therapy. **Advanced Materials**, v. 23, n. 6, p. 787-790, 2011.
- 46 DERFUS, A. M. et al. Remotely triggered release from magnetic nanoparticles. **Advanced Materials**, v. 19, n. 22, p. 3932-3936, 2007.
- 47 ZHANG, J.; MISRA, R. D. K. Magnetic drug-targeting carrier encapsulated with thermosensitive smart polymer: core-shell nanoparticle carrier and drug release response. **Acta Biomaterialia**, v. 3, n. 6, p. 838-850, 2007.
- 48 THOMAS, C. R. et al. Noninvasive remote-controlled release of drug molecules in vitro using magnetic actuation of mechanized nanoparticles. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, n. 31, p. 10623-10625, 2010.
- 49 AMSTAD, E. et al. Triggered release from liposomes through magnetic actuation of iron oxide nanoparticle containing membranes. **Nano Letters**, v. 11, n. 4, p. 1664-1670, 2011.
- 50 ZHANG, Y.; CHAN, H. F.; LEONG, K. W. Advanced materials and processing for drug delivery: the past and the future. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n. 1, p. 104-120, 2013.
- 51 EKENSEAIR, A. K.; KASPER, F. K.; MIKOS, A. G. Perspectives on the interface of drug delivery and tissue engineering. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n. 1, p. 89-92, 2013.
- 52 SALEM, M.; ROHANI, S.; GILLIES, E. R. Curcumin, a promising anti-cancer therapeutic: a review of its chemical properties, bioactivity and approaches to cancer cell delivery. **RSC Advances**, v. 4, n. 21, p. 10815-10829, 2014.

- 53 PAYTON, F.; SANDUSKY, P.; ALWORTH, W. L. NMR Study of the solution structure of curcumin. **Journal of Natural Products**, v. 70, n. 2, p. 143-146, 2007.
- 54 VAREED, S. K. et al. Pharmacokinetics of curcumin conjugate metabolites in healthy human subjects. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 17, n. 6, p. 1411-1417, 2008.
- 55 SHOBA, G. et al. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. **Planta Medica**, v. 64, n. 4, p. 353-356, 2007.
- 56 TUNÇAY, M. et al. Diclofenac sodium incorporated PLGA (50:50) microspheres: formulation considerations and in vitro/in vivo evaluation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 195, n. 1/2, p. 179-188, 2000.
- 57 SILVA, N. J. O. et al. Structure of magnetic poly(oxyethylene)-siloxane nanohybrids doped with FeII and FeIII. **Journal of Applied Crystallography**, v. 36, n. 4, p. 961-966, 2003.
- 58 LOPES, L. et al. Drug-matrix interaction of sodium diclofenac incorporated into ureasil - poly(ethylene oxide) hybrid materials. **RSC Advances**, v. 2, n. 13, p. 5629-5636, 2012.
- 59 MOLINA, C. et al. Structure and luminescence of Eu³⁺-doped class I siloxane-poly(ethylene glycol) hybrids. **Chemistry of Materials**, v. 13, n. 9, p. 2818-2823, 2001.
- 60 MOLINA, E. F. et al. Controlled cisplatin delivery from ureasil-PEO1900 hybrid matrix. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 114, n. 10, p. 3461-3466, 2010.
- 61 MOLINA, E. F. **Matrizes híbridas siloxano-poliéter para liberação controlada de fármacos**. 2010. 169 f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2010.
- 62 MOLINA, E. F. et al. Ligand exchange inducing efficient incorporation of CisPt derivatives into ureasil - PPO hybrid and their interactions with the multifunctional hybrid network. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 116, n. 27, p. 7931-7939, 2012.
- 63 FIGUEROLA, A. et al. From iron oxide nanoparticles towards advanced iron-based inorganic materials designed for biomedical applications. **Pharmacological Research**, v. 62, n. 2, p. 126-143, 2010.
- 64 CAETANO, B. L. et al. Magnetic hyperthermia-induced drug release from ureasil-PEO-[gamma]-Fe₂O₃ nanocomposites. **RSC Advances**, v. 6, n. 68, p. 63291-63295, 2016.
- 65 MASSART, R. Preparation of aqueous magnetic liquids in alkaline and acidic media. **IEEE Transactions on Magnetics**, v. 17, n. 2, p. 1247-1248, 1981.

- 66 ABRAMSON, S. et al. Preparation of highly anisotropic cobalt ferrite/silica microellipsoids using an external magnetic field. **Langmuir**, v. 30, n. 30, p. 9190-9200, 2014.
- 67 RAVEL, B.; NEWVILLE, M. ATHENA and ARTEMIS: interactive graphical data analysis using IFEFFIT. **Physica Scripta**, v. 2005, p. 1007-1010, 2005.
- 68 MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, n. 1, p. 55-63, 1983.
- 69 OSHIRO JUNIOR, J. A. et al. Development of cutaneous bioadhesive ureasil-polyether hybrid films. **International Journal of Polymer Science**, v. 2015, 2015. doi:10.1155/2015/727324.
- 70 BRUGGISSER, R. et al. Interference of plant extracts, phytoestrogens and antioxidants with the MTT tetrazolium assay. **Planta Medica**, v. 68, n. 5, p. 445-448, 2002.
- 71 CRAIEVICH, A. F. Small-angle x-ray scattering by nanostructure materials. In: _____. **Handbook of sol-gel science and technology**. Norwell: Springer US, 2005. Chap. 8, p. 161-189.
- 72 PASSOS, A. R. et al. High surface area hierarchical porous Al₂O₃ prepared by the integration of sol-gel transition and phase separation. **RSC Advances**, v. 6, n. 62, p. 57217-57226, 2016.
- 73 BERRY, C. C. et al. Cell response to dextran-derivatised iron oxide nanoparticles post internalisation. **Biomaterials**, v. 25, n. 23, p. 5405-5413, 2004.
- 74 LEE, J.-H. et al. On-demand drug release system for in vivo cancer treatment via self assembled magnetic nanoparticles. **Angewandte Chemie**, v. 52, n. 16, p. 4384-4388, 2013.
- 75 SOUZA, L. K. et al. Ureasil–polyether hybrid film-forming materials. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 101, p. 156-161, 2013.
- 76 MOHAMED, R. M. et al. Structure and magnetic properties of nanocrystalline cobalt ferrite powders synthesized using organic acid precursor method. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 322, n. 14, p. 2058-2064, 2010.
- 77 LI, X.; HSU, S. L. An analysis of the crystallization behavior of poly(ethylene oxide)/poly(methyl methacrylate) blends by spectroscopic and calorimetric techniques. **Journal of Polymer Science: Polymer Physics Edition**, v. 22, n. 7, p. 1331-1342, 1984.
- 78 CARTA, D. et al. A structural and magnetic investigation of the inversion degree in ferrite nanocrystals MFe₂O₄ (M = Mn, Co, Ni). **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 113, n. 20, p. 8606-8615, 2009.

79 DAHMOUCHE, K. et al. Small-angle x-ray scattering study of sol-gel-derived siloxane-peg and siloxane-ppg hybrid materials. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 103, n. 24, p. 4937-4942, 1999.

80 CLAEISSON, E. M. et al. Measurement of the zero-field magnetic dipole moment of magnetizable colloidal silica spheres. **Journal of Physics: Condensed Matter**, v. 19, n. 3, p. 036105/1-036105/16, 2007.

81 GUIBERT, C. et al. Hyperthermia of magnetic nanoparticles: experimental study of the role of aggregation. **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 119, n. 50, p. 28148-28154, 2015.