

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Instituto de Química - Câmpus de Araraquara

Bianca Veleda Alves

Nanocarreadores magnéticos revestidos de copolímeros termossensíveis:
obtenção de micelas anfifílicas para a liberação controlada de fármacos

Araraquara

2023

Bianca Veleda Alves

Nanocarreadores magnéticos revestidos de copolímeros termossensíveis:
obtenção de micelas anfifílicas para a liberação controlada de fármacos

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado a Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho” como
parte dos requisitos para obtenção do
título de Bacharela em Química.

Orientador: Rodrigo Fernando Costa
Marques

Araraquara

2023

A474n Alves, Bianca Veleda
Nanocarreadores magnéticos revestidos de copolímeros termossensíveis : obtenção de micelas anfífilas para a liberação controlada de fármacos / Bianca Veleda Alves. -- Araraquara, 2023
42 f. : il.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Química) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Química, Araraquara
Orientador: Rodrigo Fernando Costa Marques

1. Nanopartículas. 2. Magnetita. 3. Polímeros. 4. Copolímeros bloco. 5. Copolímeros. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Química, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Bianca Veleda Alves

Nanocarreadores magnéticos revestidos de copolímeros termossensíveis:
obtenção de micelas anfífilas para a liberação controlada de fármacos.

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado a Universidade Estadual
Paulista "Júlio de Mesquita Filho" como
parte dos requisitos para obtenção do
título de Bacharela em Química.

Araraquara, 27, novembro, 2023

Banca examinadora



Assinado de forma digital
por RODRIGO FERNANDO
COSTA
MARQUES:57588961104
Dados: 2023.12.01
16:15:39 -03'00'

Prof. Dr. Rodrigo Fernando Costa Marques (orientador)

Instituto de Química- UNESP Araraquara



Documento assinado digitalmente
SANDRA HELENA PULCINELLI
Data: 04/12/2023 10:49:29-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profª Drª Sandra Helena Pulcinelli

Instituto de Química- UNESP Araraquara



Documento assinado digitalmente
MARIAN ROSALY DAVOLOS
Data: 05/12/2023 03:15:12-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profª Drª Marian Rosaly Davolos

Instituto de Química- UNESP Araraquara

AGRADECIMENTOS

Minha família merece todo meu agradecimento pelo carinho e apoio incansável ao longo desses anos de estudo. Eles não pouparam esforços para que eu pudesse concluir essa etapa.

À equipe do LMMC, agradeço pela oportunidade de iniciar na pesquisa e pela realização deste trabalho. Ao LML, expresso minha gratidão pela amizade sincera e por toda a ajuda oferecida.

Quero estender meus agradecimentos aos técnicos, servidores e laboratórios do IQ Unesp/CAr, cuja colaboração foi fundamental para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos amigos que estiveram ao meu lado, compartilhando risadas e apoiando-me durante toda essa jornada, meu muito obrigado.

Ao CNPq, agradeço pela bolsa concedida, que foi essencial para meu progresso acadêmico.

RESUMO

O presente trabalho tem como objetivo utilizar a nanotecnologia como uma abordagem alternativa para aperfeiçoar a ação farmacológica no tratamento oncológico, visando a liberação controlada de moléculas bioativas em um determinado alvo terapêutico. A partir de nanopartículas superparamagnéticas de magnetita, sintetizadas por coprecipitação e revestidas com os polímeros anfifílicos, poli(ϵ -caprolactona) em bloco com poli(N-vinilcaprolactama), a parte interna de poli(ϵ -caprolactona) atuará como reservatório para moléculas bioativas pouco solúveis em água e uma superfície hidrofílica de poli(N-vinilcaprolactama) que controlará a liberação do fármaco de acordo com a temperatura. Com o propósito de que, ao aplicarmos um gradiente de campo magnético nas nanopartículas revestidas, os momentos magnéticos da magnetita irão alinhar-se em direção ao campo. Com isso, é possível direcionar as nanopartículas ao alvo terapêutico e o movimento browniano das nanopartículas causará atrito, gerando calor e ocasionando o tratamento de hipertermia, permitindo que as macromoléculas atinjam sua temperatura crítica e, pelo processo denominado sinerese, o copolímero irá contrair e eliminará o fármaco de maneira controlada no alvo terapêutico. As nanopartículas funcionalizadas foram avaliadas pelas técnicas de espectroscopia vibracional no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) e Difractometria de raios X (DRX), termogravimetria (TG) e por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), Espalhamento Dinâmico da Luz (DLS) e Potencial Zeta (PZ). Esta abordagem visa obter uma melhor eficácia e segurança no tratamento, diminuir os efeitos colaterais e aumentar o índice de efetividade do tratamento. Como resultado, proporcionará uma melhor qualidade de vida aos pacientes acometidos por essas doenças.

Palavras-chave: nanopartículas magnéticas; magnetita; polímeros termossensíveis; sistemas inteligentes; sistema caroço@casca.

ABSTRACT

The present study aims to use nanotechnology as an alternative approach to enhance pharmacological action in oncological treatment, focusing on the controlled release of bioactive molecules at a specific therapeutic target. Superparamagnetic magnetite nanoparticles, synthesized by coprecipitation and coated with amphiphilic polymers, poly(ϵ -caprolactone)-block-poly(N-vinylcaprolactam), have the inner part of poly(ϵ -caprolactone) acting as a reservoir for poorly water-soluble bioactive molecules, and a hydrophilic surface of poly(N-vinylcaprolactam) controlling drug release according to temperature. The application of a magnetic field gradient to the coated nanoparticles causes the magnetite's magnetic moments to align with the field, enabling the directed delivery of nanoparticles to the therapeutic target. The Brownian motion of the nanoparticles generates heat through friction, leading to hyperthermia treatment. This allows macromolecules to reach their critical temperature, triggering a controlled drug release at the therapeutic target through a process called syneresis, where the copolymer contracts and eliminates the drug in a controlled manner. The functionalized nanoparticles were evaluated using Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR), X-ray diffractometry (XRD), thermogravimetry (TG), scanning electron microscopy (SEM), dynamic light scattering (DLS), and zeta potential (PZ). This approach aims to achieve better efficacy and safety in treatment, reduce side effects, and increase the treatment's effectiveness rate, ultimately leading to an improved quality of life for patients affected by these diseases.

Keywords: magnetic nanoparticles; magnetite; thermosensitive polymers; intelligent systems; core@shell system.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.2 MAGNETISMO DOS MATERIAIS	9
1.1 MAGNETITA	12
1.3 NANOPARTÍCULAS SUPERPARAMAGNÉTICAS	14
1.4 HIPERTERMIA MAGNÉTICA	15
1.5 POLÍMEROS TERMOSENSÍVEIS E A LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS.	17
2 OBJETIVOS GERAIS	20
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
3 MATERIAIS E MÉTODOS	21
3.1 SÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS.....	21
3.2 POLIMERIZAÇÃO DA SUPERFÍCIE	21
3.2.1 Síntese do bloco hidrofóbico poli(ϵ -caprolactona)	21
3.2.2 Funcionalização da superfície com ácido acrílico	22
3.2.3 Preparo do copolímero em bloco Fe ₃ O ₄ @PCL-b-PNVCL.....	23
3.3 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÕES	24
3.3.1 Espectroscopia de infravermelho (FTIR)	24
3.3.2 Difratomia de Raio-X (DRX)	25
3.3.3 Termogravimetria (TG)	26
3.3.4 Microscopia Eletrônica de Varredura de alta resolução (MEV-FEG).....	26
3.3.5 Potencial Zeta (PZ)	27
3.3.6 Espalhamento Dinâmico Da Luz (DLS).....	26
4 RESULTADOS	27
4.1 ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO (FTIR)	27
4.2 DIFRATOMIA DE RAIO-X (DRX)	29
4.2.1. Tamanho médio de cristalito	32
4.3 TERMOGRAVIMETRIA (TG)	32
4.4 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA DE ALTA RESOLUÇÃO (MEV-FEG)	34
4.5 POTENCIAL ZETA E ESPALHAMENTO DINÂMICO DA LUZ (DLS)	36
5. CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS	40

1 INTRODUÇÃO

A compreensão das transformações da matéria e o modo como as estruturas microscópicas afetam as propriedades macroscópicas propiciam a criação de inúmeros materiais com diversas aplicações, buscando atender às necessidades industriais e científicas. Como o câncer é um dos principais problemas de saúde pública no mundo e está entre as quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos) [1], cresce a busca por tratamentos alternativos menos invasivos e com efeitos colaterais mais brandos. Dessa forma, a nanotecnologia permite a criação de materiais com aplicações promissoras dentro da área biomédica, como, por exemplo, a utilização de nanopartículas magnéticas de magnetita para o tratamento de câncer, seja no carreamento de medicamentos, no tratamento por hipertermia magnética, e no contraste em imagens de ressonância magnética, devido aos seus fenômenos magnéticos e biocompatibilidade.

1.2 MAGNETISMO DOS MATERIAIS

As propriedades magnéticas dos materiais têm sua origem na estrutura eletrônica dos átomos. Dois movimentos associados ao elétron justificam a origem dos momentos magnéticos, sendo eles: o movimento orbital do elétron ao redor do núcleo e o movimento de spin do elétron ao redor do seu próprio eixo, a combinação desses movimentos produz um campo magnético.

A resposta de um material quando submetido a um campo magnético externo (H^{\rightarrow}) é determinada pela presença de dipolos e pela interação entre eles. As propriedades magnéticas dos materiais são frequentemente caracterizadas pelos seguintes parâmetros magnéticos: magnetização, densidade de fluxo magnético, susceptibilidade magnética e permeabilidade magnética.

Os dipolos de um material submetido a um campo magnético externo (H^{\rightarrow}) possuem a tendência de se alinharem com o campo, dando origem a um momento magnético líquido em um pequeno volume do material. Esse momento magnético, por unidade de volume, é definido como magnetização [2].

$$\vec{M} = \frac{1}{V} \sum_I \vec{u}_i \quad (1)$$

Onde:

\vec{M} : Magnetização ($A. m^{-1}$);

V : Volume do momento magnético;

\vec{u}_i : Momento magnético ($A. m^2$).

Os momentos de dipolo individuais contribuem para a magnetização resultando numa densidade de fluxo magnético total no material:

$$\vec{B} = \mu_0 \vec{H} + \mu_0 \vec{M} = \mu_0 (\vec{H} + \vec{M}) \quad (2)$$

Onde:

\vec{B} : Indução magnética (T);

$\vec{\mu}_0$: Permeabilidade magnética no vácuo ($H. m^{-1}$);

\vec{H} : Campo magnético ($A. m^{-1}$);

\vec{M} : Magnetização ($A. m^{-1}$).

Em materiais magnéticos lineares, homogêneos e isotrópicos, a magnetização (M) é proporcional ao campo externo (H). Portanto, a magnetização é expressa por:

$$M = \chi_m H \quad \text{ou} \quad \chi_m = \frac{M}{H} \quad (3)$$

De modo que (χ_m) descreve a susceptibilidade magnética do material. Esta medida indica a facilidade com que o material se magnetiza ao se aplicar um campo. A susceptibilidade magnética é a grandeza utilizada para a classificação de um material magnético, enquanto a permeabilidade magnética (μ) indica o fluxo magnético que permeia o material sujeito a um campo magnético externo. Assim, a permeabilidade magnética (B) é razão entre as intensidades da densidade de fluxo magnético e do campo magnético externo.

$$\mu = \frac{B}{H} \quad (4)$$

A permeabilidade relativa de um meio (μ_r) é razão entre a permeabilidade do meio (μ) e a permeabilidade do vácuo (μ_0):

$$\mu_r = \frac{\mu}{\mu_0} \quad (5)$$
$$\mu_0 = 4\pi \times 10^{-7} \frac{H}{m}$$

Na presença de um campo magnético externo, os materiais são classificados segundo sua interação e alinhamento dos momentos de dipolo magnéticos como diamagnéticos e paramagnéticos.

Os materiais diamagnéticos caracterizam-se por átomos com elétrons pareados, resultando na ausência de momento magnético quando expostos a um campo magnético externo. Esses materiais adquirem um momento magnético induzido oposto ao campo aplicado, resultando em uma susceptibilidade magnética pequena e negativa, que é independente da temperatura.

Em contraste, os materiais paramagnéticos têm átomos com elétrons desemparelhados, levando à presença de momentos de dipolo magnético individuais. Contudo, a agitação térmica interfere no alinhamento desses dipolos sob a influência do campo magnético, resultando em uma susceptibilidade magnética que varia com a temperatura. À medida que a temperatura aumenta, a agitação térmica perturba o alinhamento dos momentos de dipolo magnético com o campo magnético externo, impedindo a formação de qualquer ordem e mantendo os dipolos atômicos dispostos aleatoriamente.

Em relação aos efeitos magnéticos específicos, nos materiais antiferromagnéticos, os átomos possuem momentos de dipolo permanentes, mas a interação de troca entre átomos vizinhos resulta em orientação antiparalela dos momentos magnéticos. Na presença de um campo magnético externo, os dipolos se alinham na direção e no sentido do campo aplicado, apresentando valores reduzidos e positivos de susceptibilidade magnética [3].

Já nos materiais ferromagnéticos, os momentos magnéticos estão ordenados na mesma direção e sentido do campo aplicado, devido à forte interação entre os átomos dos íons/moléculas com comportamento ferromagnético. Isso mantém os

momentos de dipolo magnético alinhados mesmo quando o campo magnético externo é removido.

Nos materiais ferrimagnéticos, os átomos possuem momentos de dipolo permanente que interagem entre si, resultando em um alinhamento antiparalelo desigual. Na presença de um campo magnético externo, os dipolos se alinham na direção e no sentido do campo aplicado, apresentando valores altos e positivos de susceptibilidade magnética [4].

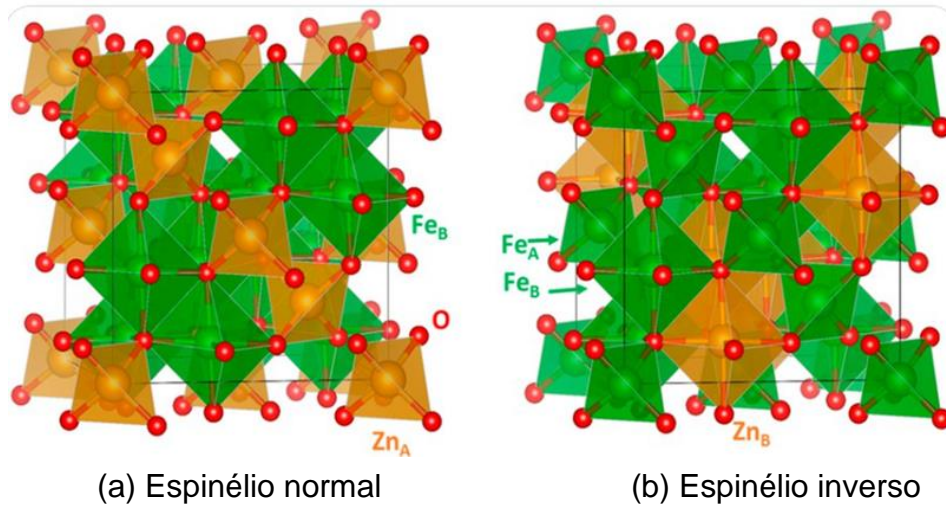
1.1 MAGNETITA

A magnetita é um minério de ferro conhecido como ímã natural, encontrado em depósitos de ferro e sendo um dos mais utilizados para a obtenção de ferro e aço. Este mineral ocupa uma posição singular no campo da nanotecnologia principalmente, devido à sua ampla aplicação, principalmente na área biomédica devido à sua biocompatibilidade e ampla aplicabilidade em áreas relacionadas à administração de medicamentos, tratamentos de câncer e diagnóstico, em estratégias para melhorar a eficácia dos tratamentos em nanoescala através da funcionalização da sua superfície, como agentes de contraste, além de serem incorporados para criar formulações verdadeiramente multifuncionais [3].

O mineral é ferrimagnético presente em rochas ígneas, sedimentares e metamórficas. Devido à sua organização cristalográfica a magnetita é pertencente ao conjunto de materiais descritos como ferritas, as ferritas são óxidos duplos de ferro com uma estrutura do tipo espinélio que se cristaliza em uma estrutura de cúbica de face centrada [5].

A fórmula geral do espinélio é $[M^{II}]_{tet}[M^{III}]_2[O_4]$, onde os íons de oxigênio formam uma rede cúbica de face centrada (CFC), os oito cátions divalentes M^{2+} ocupam 8 sítios tetraédricos e os cátions trivalentes M^{3+} ocupam os 16 sítios octaédricos. As ferritas do tipo espinélio podem apresentar algum grau de inversão devido à alta eletronegatividade do oxigênio que promove fortes interações de caráter iônico com os cátions divalentes e trivalentes, caso da magnetita (Fe_3O_4), a estrutura cristalina da magnetita é apresentada conforme a Figura 2. A fórmula geral do espinélio invertido é $[M^{III}]_{tet}[M^{II}M^{III}]_{oct}O_4$ [6].

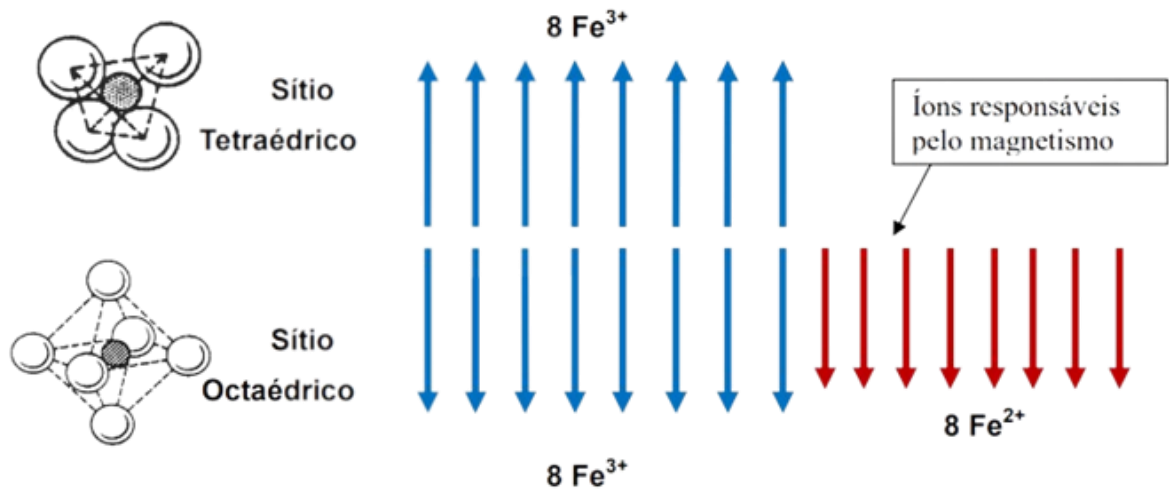
Figura 1 - Estrutura da Ferrita ($ZnFe_2O_4$) com Distribuições de Cátions: (a) Configuração Normal e (b) Configuração Inversa. Em ambos os casos, a cela cúbica de face centrada possui sítios de coordenação tetraédricos e octaédricos. Os átomos coloridos - laranja para Zn, verde para Fe e vermelho para O - destacam os elementos químicos na estrutura.



Fonte: BOHRA, 2021 [7].

Tais aplicações estão embasadas nos fenômenos magnéticos da magnetita. A distribuição dos momentos magnéticos de spin dos íons Fe^{3+} presentes nos sítios tetraédricos estão orientados antiparalelamente aos sítios octaédricos dos íons Fe^{3+} , cancelando assim o momento magnético destes íons. Portanto, o momento magnético resultante é devido aos íons Fe^{2+} presentes em sítios octaédricos.

Figura 2- Ordenamento dos spins na cela unitária da magnetita.



Fonte: Rezende, 2004 [8].

Tais aplicações são fundamentadas em princípios físicos relacionados ao magnetismo das nanopartículas de magnetita quando expostas a um campo magnético externo. Isso ocorre porque a dimensões dessas partículas inorgânicas têm uma influência direta nas propriedades magnéticas do material.

1.3 NANOPARTÍCULAS SUPERPARAMAGNÉTICAS

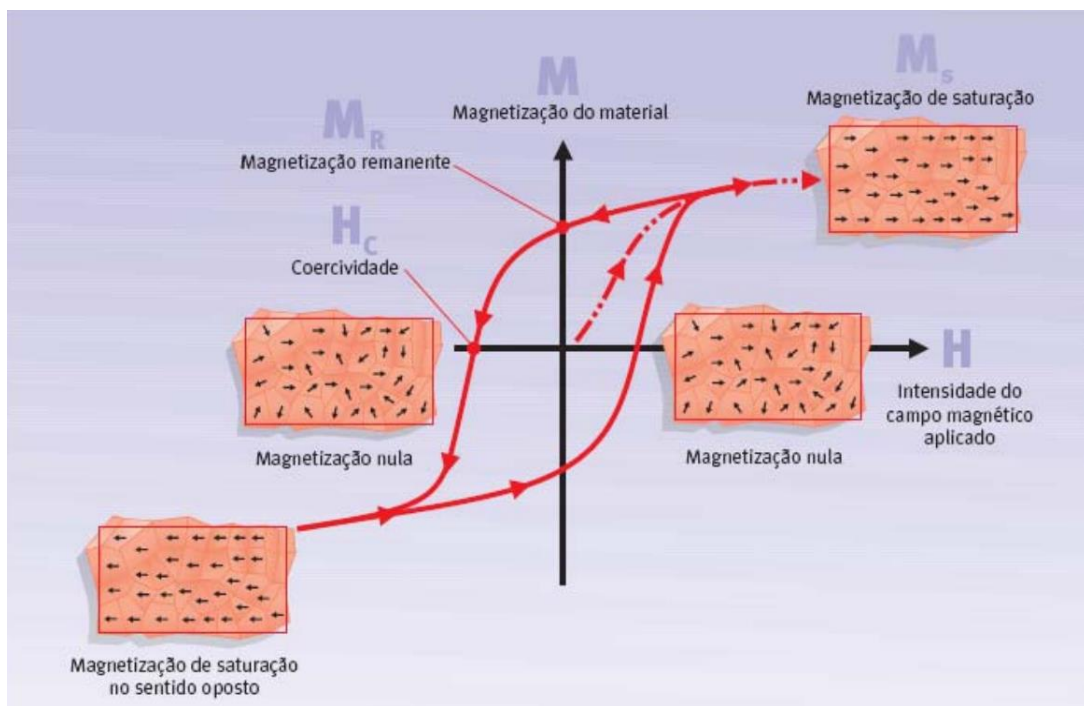
O comportamento magnético de partículas com escala nanométrica (da ordem de 10^{-9} m) é fortemente determinado por suas dimensões. Para aplicações biomédicas, o tamanho das partículas de óxido de ferro influencia em suas propriedades físico-químicas e farmacocinéticas e, portanto, sua aplicação clínica.

Para uso *in vivo*, é de suma importância que as nanopartículas sejam superparamagnética, ou seja, que tenham um único domínio magnético, sendo assim fortemente magnetizada por um campo magnético externo, e não apresentando magnetização se o campo externo for nulo, que ocorre geralmente com partículas de até aproximadamente 50 nm [9].

Esta propriedade é devido ao fato de que partículas superparamagnéticas, possuem apenas uma região de magnetização na qual os momentos magnéticos estão alinhados, de forma que a soma dos momentos magnéticos dos átomos individuais pode ser considerada como um único momento magnético, monodomínio.

Materiais com multidomínios, quando submetidos a um campo magnético externo, alinham seus domínios magnéticos em relação ao campo magnético aplicado; porém, ao ser retirado, nem todos os domínios retornam à sua orientação original, ou seja, existe uma magnetização residual que pode ocasionar atração magnética entre as nanopartículas e os efeitos são a formação de agregados, esse fenômeno é causado pela remanência magnética das partículas, que descrita pela curva de histerese, Figura 3. Esse fato é muito importante, pois partículas paramagnéticas se agregam após a exposição a um campo magnético e assim tornam-se maiores e podem provocar problemas como embolias [10].

Figura 3 - Curva de histerese de material magnético: linha contínua – comportamento de material ferromagnético, linha tracejada- comportamento de material superparamagnético.



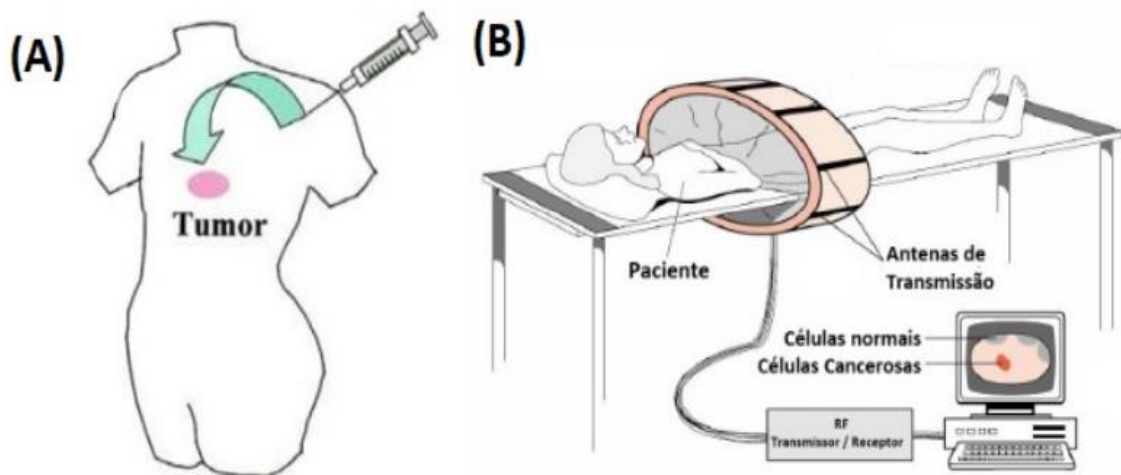
Fonte: KNOBEL, 1992 apud Camilo, 2006 [11].

1.4 HIPERTERMIA MAGNÉTICA

A magnetita, um tipo de óxido de ferro, é amplamente empregada na hipertermia magnética como tratamento complementar ao câncer, juntamente com a quimioterapia e a radioterapia. O objetivo desse tratamento é elevar a temperatura das células tumorais para um intervalo específico, geralmente entre 40°C e 45°C, com o propósito de danificar ou destruir as células cancerosas, ao mesmo tempo em que

se minimiza o impacto sobre as células saudáveis circundantes. A hipertermia magnética tem sido estudada e aplicada em diversos tipos de câncer, incluindo próstata, mama, fígado e cérebro [12], a Figura 4 exemplifica o uso de nanopartículas no tratamento de hiperemia magnética.

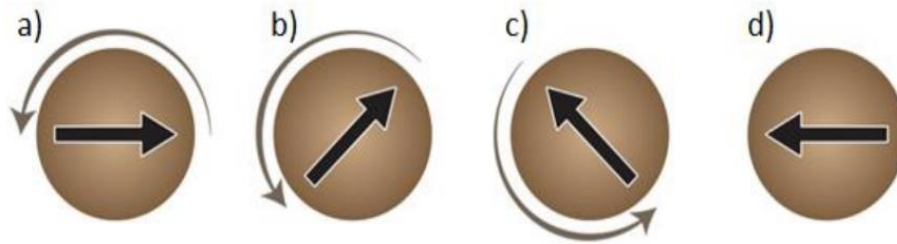
Figura 4 - Representação da aplicação de nanopartículas magnéticas no tratamento de hipertermia magnética. (A) introdução das nanopartículas magnéticas no corpo humano (B) aplicação do campo magnético.



Fonte: GRILLONE, 2017 [13].

Nanopartículas magnéticas, quando submetidas a um campo magnético alternado, geram aquecimento, mediante a transformação de energia magnética em energia térmica. A geração de calor do nanocompósito superparamagnético de magnetita ocorre em função das relaxações de Brown e Néel. A liberação de calor por relaxação de Brown está relacionada a uma dinâmica externa, dada pela rotação das partículas que geram calor por atrito e pelo impacto das nanopartículas umas com as outras, o esquema desse fenômeno é descrito conforme a Figura 5.

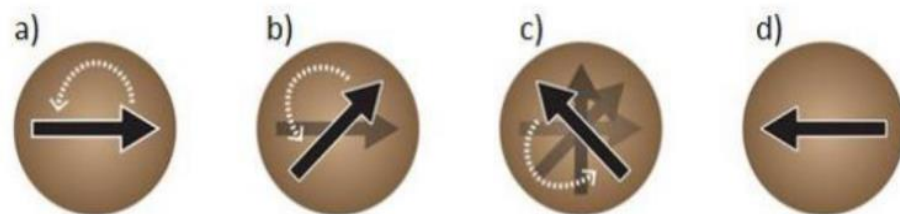
Figura 5 - Esquema da mudança da direção do domínio magnético em relação a alteração dos pólos do campo magnético alternado considerando que a partícula realiza movimento de rotação.



Fonte: Amantea, 2019 ^[14].

Enquanto a relaxação de Néel está relacionada à dinâmica interna da partícula, dada pelas altas taxas de alternância dos pólos do campo, que promovem um forte impacto na reorientação do momento magnético do nanocompósito. O fenômeno de relaxação de Néel é esquematizado conforme a Figura 6.

Figura 6- Esquema da relaxação de Néel, as imagens ilustram de e a) para d) é a mudança da direção do domínio magnético em relação à alteração dos pólos do campo magnético alternado.



Fonte: Amantea, 2019 ^[14].

1.5 POLÍMEROS TERMOSENSÍVEIS E A LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS.

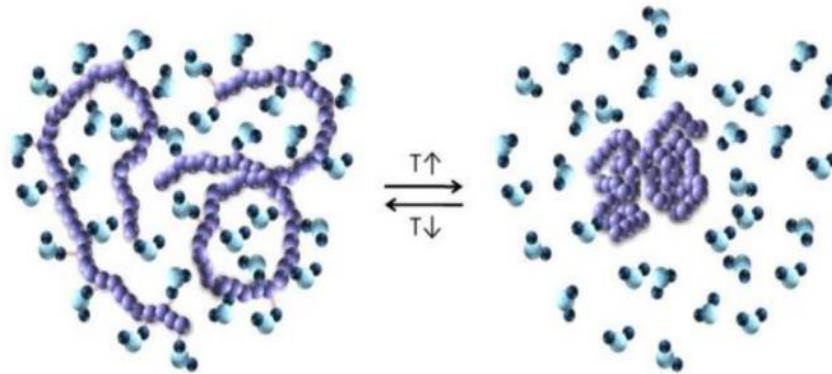
Visando aplicações biomédicas é necessário que as nanopartículas sejam biocompatíveis e tenham estabilidade coloidal, para evitar a sua agregação em meio biológico ou pela aplicação de campo magnético, já que, em virtude da elevada razão área/volume das nanopartículas, o processo de agregação é induzido como forma de reduzir sua energia de superfície. Assim, é essencial revestir a superfície das nanopartículas magnéticas para manter a estabilidade coloidal do sistema e evitar a oxidação desses óxidos.

Dentre os materiais empregados para a liberação controlada de princípios ativos, os sistemas a base de polímeros têm atraído atenção devido à flexibilidade de métodos de síntese, assim como a diversidade de polímeros em termos de natureza química [15], proporcionando propriedades vantajosas para o sistema, garantindo maior seletividade das moléculas bioativas que serão adsorvidas pela rede polimérica, além do controle de liberação.

Polímeros sensíveis a estímulos possuem a capacidade de mudar suas propriedades físico-químicas de maneira reversível como resposta a variações externas, possibilitando a liberação de um fármaco nele adsorvido. Nanopartículas magnéticas, que geram calor associadas à polímeros termossensíveis, permitem a liberação de moléculas bioativas, devido ao processo de sinérese das macromoléculas poliméricas que poderão aproveitar do calor gerado pelo movimento browniano para atingir sua temperatura crítica solubilidade inferior (LCST), que ocorre quando uma mistura monofásica líquida se separa em duas fases devido ao aumento da temperatura, graças ao aumento das interações polímero-polímero, observa-se um aumento na imiscibilidade.

O processo de agregação é dependente da entropia do sistema e influenciado pelas interações polímero-solvente e polímero-polímero. O aumento da entropia favorece a agregação com o aumento da temperatura, resultando em energia livre de Gibbs negativa e, conseqüentemente, em um processo espontâneo. Para um polímero termossensível hidrofílico, quando a temperatura ultrapassa a LCST, ocorre a diminuição das interações existentes, propiciando com que moléculas de água sejam expelidas da rede polimérica, o que provoca a desidratação do polímero, que se agrega, tornando as interações hidrofóbicas polímero-polímero predominantes [14].

Figura 7 - Processo de sinérese de polímeros sensíveis à temperatura que exibem uma transição de fase de solução crítica inferior (LSCT).



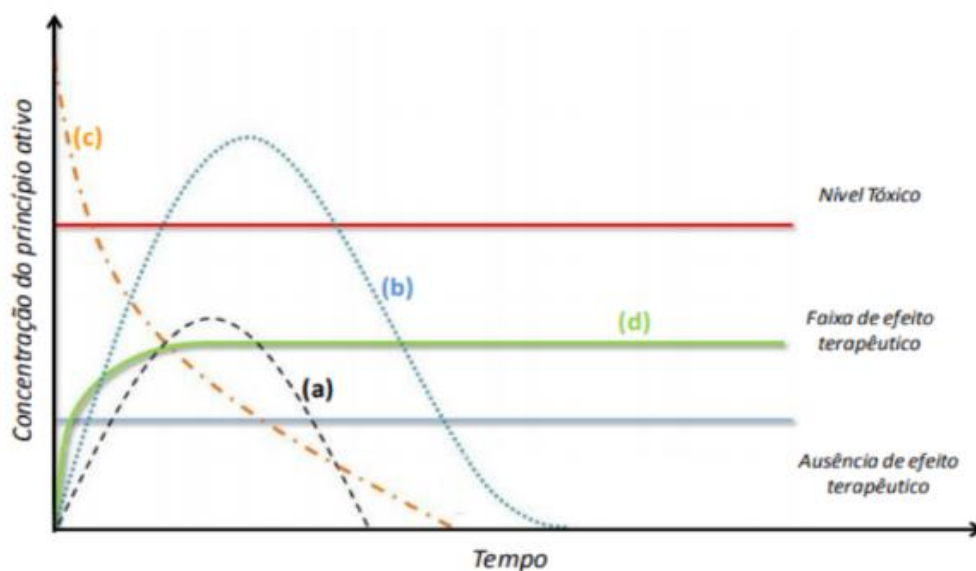
Fonte: WEBER et al., 2012 [16].

A transição de fase é uma estratégia que irá promover a liberação controlada do fármaco, dado que por meio de tais mudanças na conformação da estrutura do polímero é possível modular a cinética de liberação de moléculas bioativas, por meio de estímulos externos. Ademais, uma estratégia de modular a transição para uma temperatura superior, mas, suportável para o corpo humano (38 – 42 C°) é através da combinação de frações molares de polímeros com características hidrofílicas, como o poli(N-vinilcaprolactama) PNVCL, e hidrofóbicos, como o PCL poli(ε-caprolactona).

As nanopartículas de magnetita revestidas com polímeros termossensíveis serão obtidas, visando aplicações oncológicas como um dispositivo que possibilite o direcionamento e o controle da taxa de liberação e biodistribuição de moléculas bioativas no organismo, posto que a resposta farmacológica de um ingrediente ativo está diretamente relacionada à sua concentração e biodistribuição no local de interesse [17].

Ao ser administrado, fármacos podem assumir três níveis de concentração no organismo: (1) o nível sub-terapêutico, no qual sua concentração é inferior à necessária, (2) o nível terapêutico, em que o fármaco possui a função terapêutica requerida e, finalmente, (3) o nível tóxico, no qual a concentração do fármaco é excessiva, podendo causar reações adversas ao organismo [15, 18].

Figura 8 - Possíveis respostas para diferentes vias de administração de um agente ativo: (a) dose oral; (b) overdose oral; (c) intravenosa; (d) liberação controlada.



Fonte: DUMITRIU, S; DUMITRIU, C M, 1993 ^[18].

Dessa forma, com a utilização de polímeros sensíveis a estímulos aliados a nanopartículas magnéticas de magnetita, pretende-se uma liberação constante por um longo período, aumento a biodistribuição do ingrediente ativo no alvo terapêutico possibilitando, assim, a diminuição no número de dosagens e por consequência a redução dos efeitos indesejáveis. Por fim, obtém-se um tratamento mais seguro e efetivo ^[19, 20].

2 OBJETIVOS GERAIS

Desenvolver um sistema nanoestruturado do tipo caroço@casca, magnético e sensível à temperatura, para guiar e liberar fármacos de maneira controlada no sítio terapêutico.

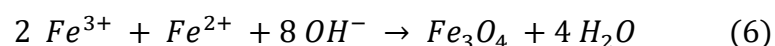
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Síntese da magnetita;
- Funcionalização da superfície da magnetita com ϵ -caprolactona;
- Funcionalização com N-vinilcaprolactama.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 SÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS

A rota utilizada para sintetizar as nanopartículas de magnetita foi a coprecipitação em meio alcalino, utilizando sulfato de ferro(II) heptahidratado e sulfato de ferro(III) pentahidratado em solução de hidróxido de sódio 1,5 mol/L, em atmosfera inerte [21].



Ademais, preparou-se 100 mililitros de Fe(III) 0,080 mol/L e 100 mililitros de Fe(II) 0,04 mol/L, proporção 1:2. As soluções foram transferidas para um funil de separação.

A solução de ferro foi gotejada em 200 mililitros de NaOH 1,5 mol/L, sob agitação magnética e atmosfera inerte, a formação de um precipitado preto indica a formação das nanopartículas de magnetita. O crescimento das nanopartículas, ocorreu a 80°C, atmosfera inerte e agitação durante 1 hora. Decorrido tal tempo, lavou-se as nanopartículas por separação magnética com água ultrapura e álcool etílico até que o pH do meio se aproximasse de 7,0, as nanopartículas foram dispersas em acetona e armazenadas na geladeira. A amostra obtida foi nomeada como Fe_3O_4 .

3.2 POLIMERIZAÇÃO NA SUPERFÍCIE

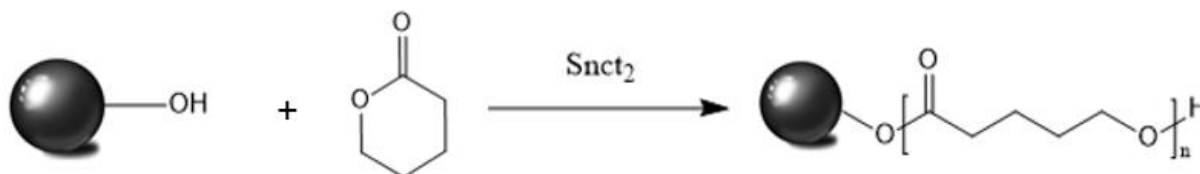
3.2.1 Síntese do bloco hidrofóbico poli(ϵ -caprolactona)

O núcleo hidrofóbico foi sintetizado via polimerização de ϵ -CL por abertura de anel, utilizando os grupos hidroxila presentes na superfície de nanopartículas de magnetita para iniciar a polimerização e o octanoato de estanho ($SnOct_2$) como catalisador [22, 23].

Em um balão de fundo redondo de duas bocas de 125 mililitros foram adicionados 2,0 mililitros de ϵ – caprolactona, 8 miligramas de nanopartícula de magnetita e 0,68 mililitros de 2-etilhexanoato de estanho (II) ($SnOct_2$). O balão foi lacrado e seu interior foi preenchido com argônio, a temperatura do sistema foi elevada a 120 °C sob agitação magnética durante 3 horas. Após a polimerização, o sistema

foi solubilizado em clorofórmio e precipitado em hexano frio. A amostra obtida foi nomeada como $Fe_3O_4@PCL - OH$. A Figura 9 expõe a representação desta etapa de síntese.

Figura 9 - Representação da etapa de síntese do bloco hidrofóbico poli(ϵ -caprolactona)



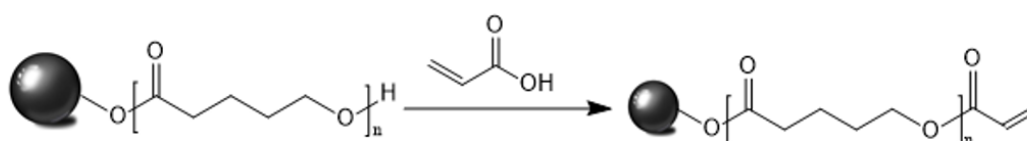
Fonte: elaborada pelo Autor (2023).

3.2.2 Funcionalização da superfície com ácido acrílico

A hidroxila presente nas extremidades das cadeias poliméricas, $Fe_3O_4@PCL - OH$, foram funcionalizadas por meio de reação de acoplamento com o grupo carboxílico do ácido acrílico. De modo, que, em um balão de fundo redondo adicionou-se um mililitro de ácido acrílico; 350 miligramas de diciclohexilcarbodiimida (DCC) e 0,35 mililitros de N, N - Dimetiletileno diamina, juntamente com 100 mililitros de DMSO. A mistura foi mantida durante uma hora à temperatura ambiente, agitação magnética e atmosfera inerte, para a ativação completa de grupos carboxílicos do ácido acrílico.

Decorrido uma hora, foi adicionado 200 miligramas de $Fe_3O_4@PCL - OH$ ao sistema que foi mantido em agitação por 24 horas, numa temperatura de $40^\circ C$, sob atmosfera inerte e agitação magnética. O produto obtido foi precipitado em etanol e nomeado como $Fe_3O_4@PCL - AA$ [21]. A representação desta etapa de síntese é apresentada, conforme a Figura 10.

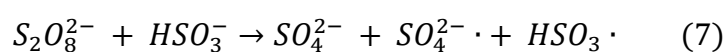
Figura 10 - Representação da etapa de funcionalização da superfície com ácido acrílico



Fonte: elaborada pelo Autor (2023).

3.2.3 Preparo do copolímero em bloco $Fe_3O_4@PCL - b - PNVCL$

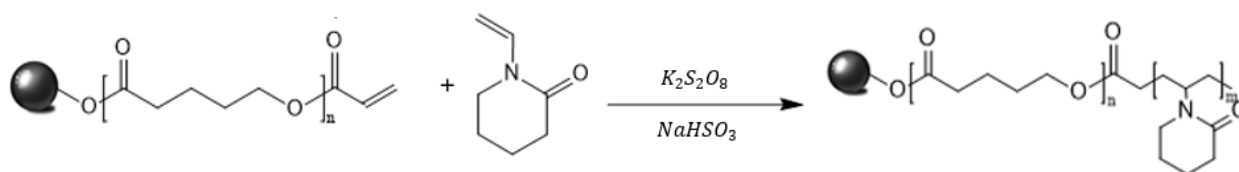
A síntese do bloco hidrofílico para o preparo do copolímero $Fe_3O_4@PCL - b - NVCL$, ocorreu pela adição de 20 miligramas de nanopartículas funcionalizadas, 300 miligramas de N-vinilcaprolactama balão de fundo redondo. Persulfato de potássio e bissulfito de sódio foram adicionados como iniciador e catalisador da polimerização, ambos são responsáveis pela geração de radicais livres:



Os radicais produzidos iniciaram a reação de polimerização radicalar dos grupos vinílicos presentes na superfície da nanopartícula funcionalizada com ácido acrílico e do monômero de N-vinilcaprolactama.

O sistema foi mantido sob agitação, com atmosfera inerte, à 50°C. O sistema obtido foi lavado em água e nomeado como $Fe_3O_4@PCL - b - PNVCL$ [14]. A obtenção do produto formado é representada pela Figura 11.

Figura 11 - Representação da rota sintética do copolímero de bloco $Fe_3O_4@PCL - b - PNVCL$.



Fonte: elaborada pelo Autor (2023).

Tabela 1 – Descrição dos materiais sintetizados.

Nome	Descrição
Fe_3O_4	Nanopartículas magnéticas de óxido de ferro.
$Fe_3O_4@PCL - OH$	Nanopartículas magnéticas de óxido de ferro revestida com poli(ϵ -caprolactona).
$Fe_3O_4@PCL - AA$	Nanopartículas magnéticas de óxido de ferro revestida com poli(ϵ -caprolactona), funcionalizada com ácido acrílico.
$Fe_3O_4@PCL - b - PNVCCL$	Nanopartículas magnéticas de óxido de ferro revestida com poli(ϵ -caprolactona) em bloco com poli(N-vinilcaprolactama).

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

A representação da rota sintética utilizada para obtenção do material de interesse é apresentada conforme a Figura 10.

3.3 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO

O nanocompósito sintetizado foi caracterizado por espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), difratometria raios X (DRX), termogravimetria (TG), Microscopia eletrônica de varredura (MEV), Potencial Zeta (PZ), e espalhamento dinâmico da luz (DLS).

3.3.1 Espectroscopia no infravermelho (FTIR)

Para a caracterização foi utilizado o FT-IR Espectrometer da Perkin Elmer, Frontier, com um Diffuse Reflectance Samplig Accesory, operacional no Laboratório de Materiais Magnéticos e Coloides do Instituto de Química de Araraquara (UNESP).

As amostras foram secas, maceradas e posteriormente diluídas em brometo de potássio seco. Para coleta dos espectros foram realizadas 256 varreduras entre o intervalo 4000 a 400 cm^{-1} com 4 cm^{-1} de resolução. A técnica de espectroscopia de reflectância difusa se baseia na dispersão da radiação dentro da amostra, pois a luz incidente na amostra sofre reflexões múltiplas gerando dados que são colimados por espelhos e enviados para o detector.

Foi possível caracterizar a nanopartícula de magnetita e o revestimento que ocorreu na sua superfície, posto que o infravermelho permite a identificação de

compostos através da energia vibracional específica de cada ligação entre os elementos que compõem o material.

3.3.2 Difractometria de raios X (DRX)

Para a realização das medidas de difratometria de raios X foi utilizado o equipamento no modelo Smartlab SE, fabricado pela Rigaku, instalado no Laboratório Central de Análises Químicas e Estruturais (LACAQUE) do Instituto de Química de Araraquara (UNESP).

As amostras foram secas e maceradas. Os difratogramas foram obtidos usando-se um passo de $0,02^\circ$ (2θ) e uma taxa de passo de $5^\circ/\text{min}$, com um ângulo inicial de 10° e final de 80° .

As nanopartículas de magnetita foram caracterizadas por difratometria de raios X, que permite a identificação da estrutura cristalina do óxido de ferro sintetizado e da modificação da superfície da magnetita pela adição dos polímeros na superfície da nanopartícula. Obtenção do tamanho médio de cristalitos foi realizada a partir da equação de Scherrer (8).

$$D = \frac{k\lambda}{\beta \cos \theta} \quad (8)$$

onde:

D: É o diâmetro médio das partículas;

k: Constante de Scherrer.

λ : Comprimento de onda da radiação eletromagnética;

θ : Ângulo de difração;

$\beta(2\theta)$: Largura na meia altura do pico.

O parâmetro “k” da equação de Scherrer corresponde a uma constante adimensional de morfologia do cristal (o valor 0,9 é referente a esferas). O parâmetro “ λ ” ao valor do comprimento de onda da radiação utilizada (utilizou-se radiação $\text{Cu}(K\alpha)$)

cujo valor é 1,5418 Å e a posição angular dos picos, θ e $\beta(2\theta)$ foram obtidos pela análise dos difratogramas através do software OriginPro 2018.

Aplicando a equação de Scherrer para as reflexões mais intensas de cada difratograma, obteve-se o diâmetro de cristalito e por meio da média aritmética dos diâmetros o tamanho médio de cristalito.

3.3.3 Termogravimetria (TG)

As amostras foram submetidas a análise térmica em equipamento TA, modelo Q100, sob atmosfera de ar sintético numa vazão de 20.0 mL min⁻¹. As amostras foram aquecidas da temperatura partindo de uma temperatura de 50°C até 800 °C a uma taxa de aquecimento de 10 °C min⁻¹.

3.3.4 Microscopia Eletrônica de Varredura de alta resolução (MEV-FEG)

As imagens de microscopia eletrônica de varredura foram obtidas em um microscópio da Marca JEOL, modelo JSM-IT500HR.

A Microscopia Eletrônica de Alta Resolução (MEV-FEG) permite obtenção de imagens detalhadas da morfologia de materiais.

3.3.5 Espalhamento Dinâmico Da Luz (DLS)

A técnica de DLS foi usada para medir o tamanho das partículas em uma solução ou dispersão coloidal. A medida foi realizada utilizando o equipamento Zetasizer Nano ZS, da marca Malvern, através da técnica de espalhamento de luz dinâmico. A dispersão das amostras foi realizada em tampão fosfato pH=7,4, 2 miligramas de amostra em 2 mililitros de tampão, sob temperatura ambiente e auxílio de um ultrassom de ponteira.

A técnica de espalhamento dinâmico da luz relaciona o tamanho das partículas com o movimento Browniano, que promove a dispersão dinâmica da luz incidente sobre a amostra, que é detectada a 173°.

Dessa forma, o detector registra as flutuações de intensidade de luz espalhada ao incidir um feixe de laser sobre as partículas em movimento, relacionando o tamanho das partículas através da equação de Stokes – Einstein. Além da estimativa

de tamanho, pode-se também calcular o índice de polidispersividade (PDI) a partir das medidas de distribuição de tamanho.

3.3.6 Potencial Zeta (PZ)

A análise por Potencial Zeta mensura a magnitude de repulsões e atrações eletrostáticas da nanopartícula recoberta por copolímeros, em função do pH. Conferindo, assim, a compreensão da estabilidade coloidal do sistema, referente a mobilidade eletroforética seja por dispersão ou agregação do nanocompósito.

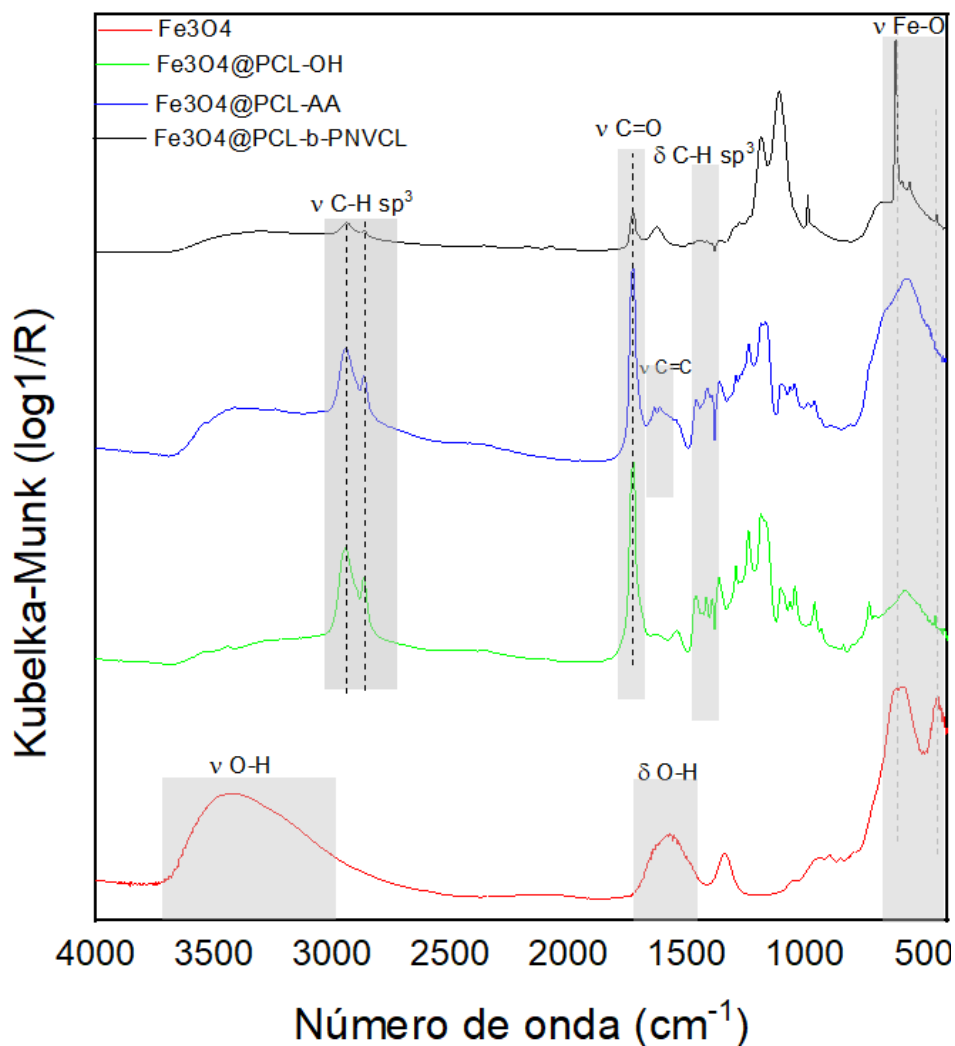
O potencial zeta das amostras, foi determinado usando um equipamento Zetasizer Nano ZS - Malvern Instruments que mede mobilidade eletroforética. As amostras foram preparadas utilizando-se 2 miligramas dos materiais sintetizados dispersos em 2 mililitros de tampão fosfato pH=7,4. As análises foram conduzidas a 25 °C com um laser de 633 nm. As amostras ficaram contidas em uma cubeta de poliestireno com caminho óptico de 1,0 centímetro (cm^{-1}).

4 RESULTADOS

4.1 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO (FTIR)

A Figura 11 ilustra os espectros vibracionais na região do infravermelho para a magnetita e cada etapa da sua funcionalização, até à obtenção do produto $Fe_3O_4@PCL - b - PNVCL$.

Figura 12 - Espectros de FTIR das amostras sintetizadas.



Fonte: elaborada pelo Autor (2020).

No espectro da magnetita (curva em vermelho), é possível observar as bandas em 3452 e 1582 referente a ligação O-H, que é referente as moléculas de água, isto porque, em sistemas aquosos, essas moléculas se dissociam resultando em uma superfície recoberta com grupos hidroxílicos que se coordenam com o átomo de ferro da partícula. As bandas em 591 e 442 correspondem a Fe-O [5].

A modificação da superfície do óxido de ferro pela polimerização do monômero ϵ -caprolactona (curva em verde), é evidenciado pelas vibrações em 2937 e 2824 cm⁻¹ das ligações C-H sp³, em 1461 cm⁻¹ do grupo metileno (CH₂) e pela banda em 1728 cm⁻¹ referente à carbonila (C=O) de ésteres alifáticos [24].

A esterificação da policaprolactona com o ácido acrílico (curva em azul), apresenta duas bandas em 1638 e 1618 cm⁻¹ referente à ligação C=C, cis e trans, conjugada à ligação C=O [24].

O produto $Fe_3O_4@PCL - b - PNVCL$ (curva em preto) não possui as bandas características para confirmar a presença da poli(N-vinilcaprolactama) no sistema, referente a ligação C=O de amida e C-N, sendo um indicativo que a síntese não ocorreu como esperado [25].

A Tabela 2 descreve as bandas e os comprimentos de onda teóricos e experimentais.

Tabela 2- Bandas esperadas de acordo com a literatura, as obtidas experimentalmente e seus respectivos comprimentos de onda.

Amostra	Tipo de vibração	Frequência (cm ⁻¹)	
		Teórico	Experimental
Fe_3O_4	(ν O-H)	3700 a 3000	3452
	(δ O-H)	~1600	1582
	(ν Fe -O) coordenação tetraédrica	750 a 550	591
	(ν Fe -O) coordenação octaédrica	550 a 300	442
$Fe_3O_4@PCL - OH$	(ν C-H) sp ³	3000 a 2840	2937 e 2824
	(δ C-H) sp ³	1465	1461
	(ν C=O) de ésteres alifáticos	1750 a 1735	1728
$Fe_3O_4@PCL - AA$	(ν C=O) de ésteres conjugados a C=C	1765 a 1762	1731
	(ν C=C)	1660 a 1600	1638 e 1618
$Fe_3O_4@PCL - b - PNVCL$	(ν C=O) de amidas	1680 a 1630	1728
	(ν C-N)	~1400	-

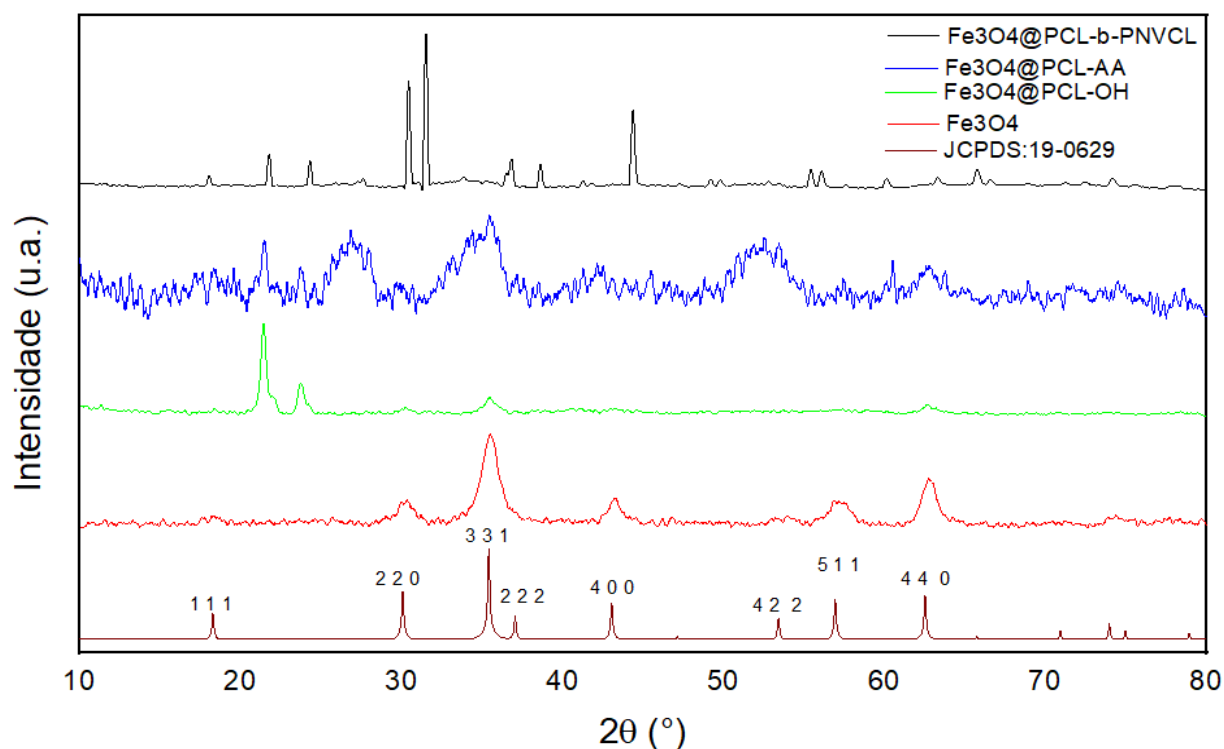
ν = vibração e δ =dobramento

Fonte: elaborado pelo Autor (2023).

4.2 DIFRATOMETRIA DE RAIOS X (DRX)

A Figura 12 ilustra os difratogramas para a magnetita e para cada etapa intermediária da sua funcionalização, até à obtenção do produto de interesse.

Figura 13 - Difratomogramas de raios X das amostras sintetizadas.



Fonte: elaborado pelo Autor (2023).

A difratometria de raios X da amostra de óxido de ferro permite identificar a formação da magnetita (curva em vermelho), por apresentar posições angulares similares a base de dados, descritos conforme a Tabela 3.

Tabela 3 – Posições angulares para padrão e amostra de óxido de ferro.

Dados obtidos referentes a magnetita (Fe ₃ O ₄)	Base de dados cristalográficos JCPDS:19-0629	
2θ (°)	2θ (°)	Dhkl
18,14	18,28	1 1 1
30,24	30,08	2 2 0
35,49	35,42	3 3 1
43,22	43,06	4 0 0
53,54	53,42	4 2 2
57,17	56,94	56,94
62,77	62,52	4 4 0

Fonte: elaborado pelo Autor (2023).

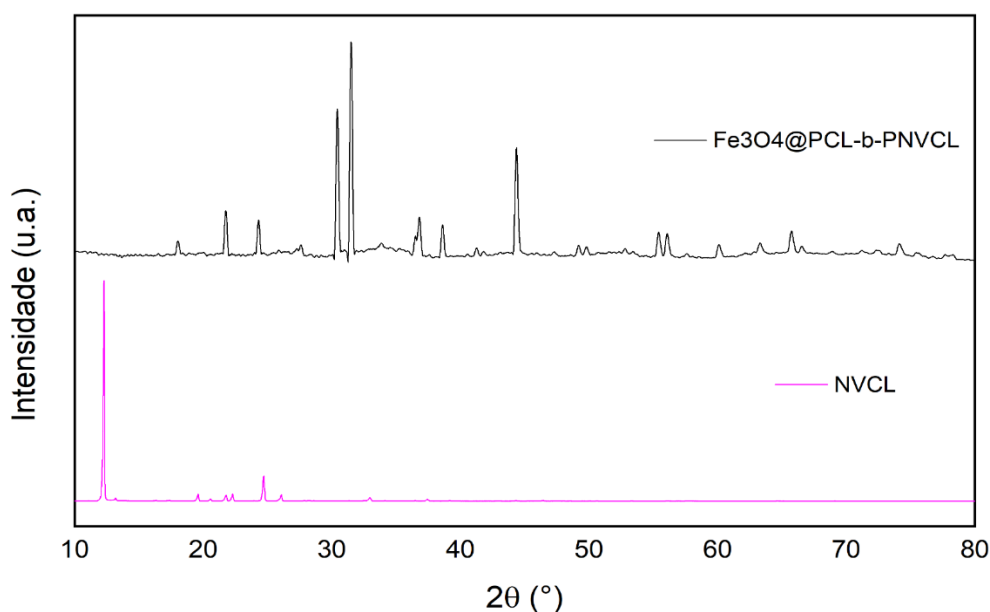
Os três primeiros picos do difratograma em verde, localizados em $21,41^\circ$; $22,02^\circ$; $23,75^\circ$ são associados, respectivamente, às reflexões dos planos (110), (111) e (200) do PCL, policaprolactona, que é um polímero semicristalino. Caracterizando assim a presença do polímero no sistema caroço@ casca ($Fe_3O_4@PCL - OH$) [25].

O difratograma em azul é obtido pela esterificação da hidroxila $Fe_3O_4@PCL - OH$ com o ácido acrílico, material não cristalino. Com isso, há a diminuição da cristalinidade do material, pelo alargamento dos picos de difração, evidencia que houve a modificação da superfície do material pelo ácido acrílico.

Nos difratogramas verde e azul há picos de difração em 35° que é referente ao plano cristalino (3 3 1) da magnetita, que indica a presença do óxido de ferro nos sistemas sintetizados. O difratograma em azul apresenta além dos picos característicos da magnetita, os picos associados ao PCL, indicando que os materiais de interesse foram obtidos.

A funcionalização da superfície com poli(n-vinilcaprolactama) (difratograma preto) mostra a obtenção de um material com picos de difração. O monômero utilizado para a síntese do $Fe_3O_4@PCL - b - PNVCL$ é cristalino, no entanto, o polímero PNVCL é amorfo. Dessa forma, a análise do difratograma em preto possibilita discutir se houve a polimerização do monômero n-vinilcaprolactama.

Figura 14 - Difratogramas de Raio-X do monômero NVCL e $Fe_3O_4@PCL - b - PNVCL$.



Fonte: elaborado pelo Autor (2023).

De acordo com o estudo de Kozanoğlu, Özdemir e Usanmaz (2011), um indicativo da conversão do NVCL para poli(n-vinilcaprolactama) é o alargamento do pico mais intenso do NVCL $2\theta = 12^\circ$ que é deslocado para $2\theta = 16^\circ$ para o PNVCL [26].

Desta forma podemos concluir que o produto obtido não possui poli(n-vinilcaprolactama) e nem o seu monômero (o n-vinilcaprolactama). Por não apresentar os picos de difração característicos do NVCL, e nem as características de alargamento e deslocamento que indicam que houve a polimerização.

Utilizando o software Crystallographica Search-Match foi possível determinar que o material obtido foi a aftitalita, $K_3Na(SO_4)_2$.

4.2.1. Tamanho médio de cristalito

A análise dos difratogramas Figura 13 permitem a obtenção do tamanho médio de cristalito através da equação de Scherrer [27]. Apresentado na Tabela 4.

Tabela 4 –Tamanho médio de cristalito da amostra de magnetita.

Amostra	2θ ($^\circ$)	$\beta(2\theta)$	Diâmetro médio (nm)
Fe_3O_4	35,49	1,44	17,86

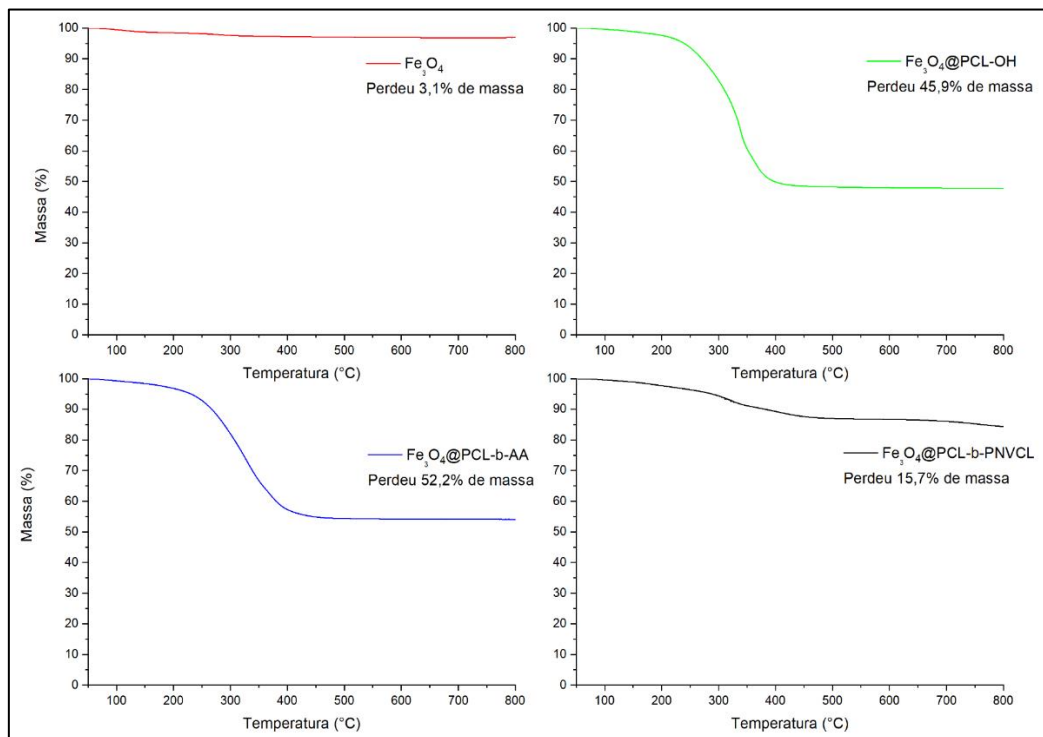
Fonte: elaborado pelo Autor (2023).

Para determinação do tamanho do cristalito utiliza-se a largura a meia altura do pico mais intenso, que corresponde ao plano cristalino (3 1 1) para amostra de magnetita. O software OriginPro 2018 foi utilizado para obter os valores de 2θ ($^\circ$) e $\beta(2\theta)$ empregados na equação de Scherrer.

4.3 TERMOGRAVIMETRIA (TG)

O sistema nanoestruturado sintetizado é do tipo caroço@casca, de modo que matéria orgânica foi adicionada sucessivamente na superfície da nanopartícula de magnetita em cada etapa da rota sintética. A Figura 14 mostra os termogramas das amostras sintetizadas.

Figura 15 - Curvas termogravimétricas das amostras sintetizadas.



Fonte: elaborado pelo Autor (2023).

A perda de referente a cada amostra é apresentada conforme a Tabela 5.

Tabela 5 – Perda de massa (%) das amostras sintetizadas.

Amostra	Perda de massa (%)
Fe_3O_4	3,1
$Fe_3O_4@PCL - OH$	45,9
$Fe_3O_4@PCL - AA$	52,2
$Fe_3O_4@PCL - b - PNVCL$	15,7

Fonte: elaborado pelo Autor (2023).

A Figura 14 mostra os termogramas das nanopartículas magnéticas sem revestimento e das amostras funcionalizadas. As curvas em verde e azul, que representam respectivamente a síntese do núcleo hidrofóbico de poli(ϵ -caprolactona) e a funcionalização com ácido acrílico demonstram que houve o aumento sucessivo de matéria orgânica no sistema caroço@casca.

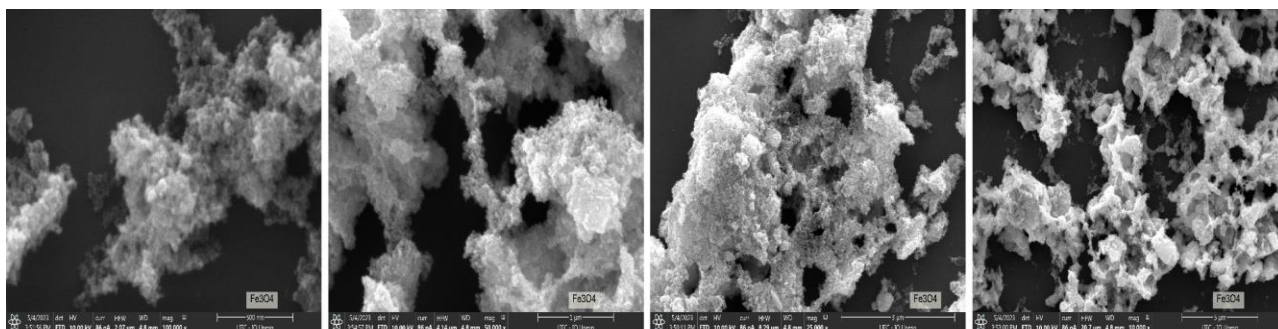
Entretanto, na última etapa de síntese para o preparo do copolímero, $Fe_3O_4@PCL - b - PNVCCL$, o termograma indica uma perda de massa referente a 15,7%, que é muito inferior à das etapas anteriores, indicando que nesta etapa de síntese não foi obtido o produto de interesse, devido a formação de $K_3Na(SO_4)_2$, além de que houve a perda do revestimento polimérico previamente sintetizado.

4.4 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA DE ALTA RESOLUÇÃO (MEV-FEG)

A coprecipitação foi o procedimento utilizado para a síntese da magnetita, essa metodologia de formação de partículas não oferece um controle preciso sobre seu tamanho e forma, devido a processos cinéticos. O controle da morfologia das nanopartículas pode ocorrer alterando duas ou três variáveis (temperatura, solvente, sal precursor, agente redutor, entre outros) simultaneamente dentro de uma reação hidrotérmica ou solvotérmica e através do uso de surfactantes.

As imagens de microscopia eletrônica de varredura (Figura 15), mostram a formação de nanopartículas com morfologia esférica e de escala nanométrica.

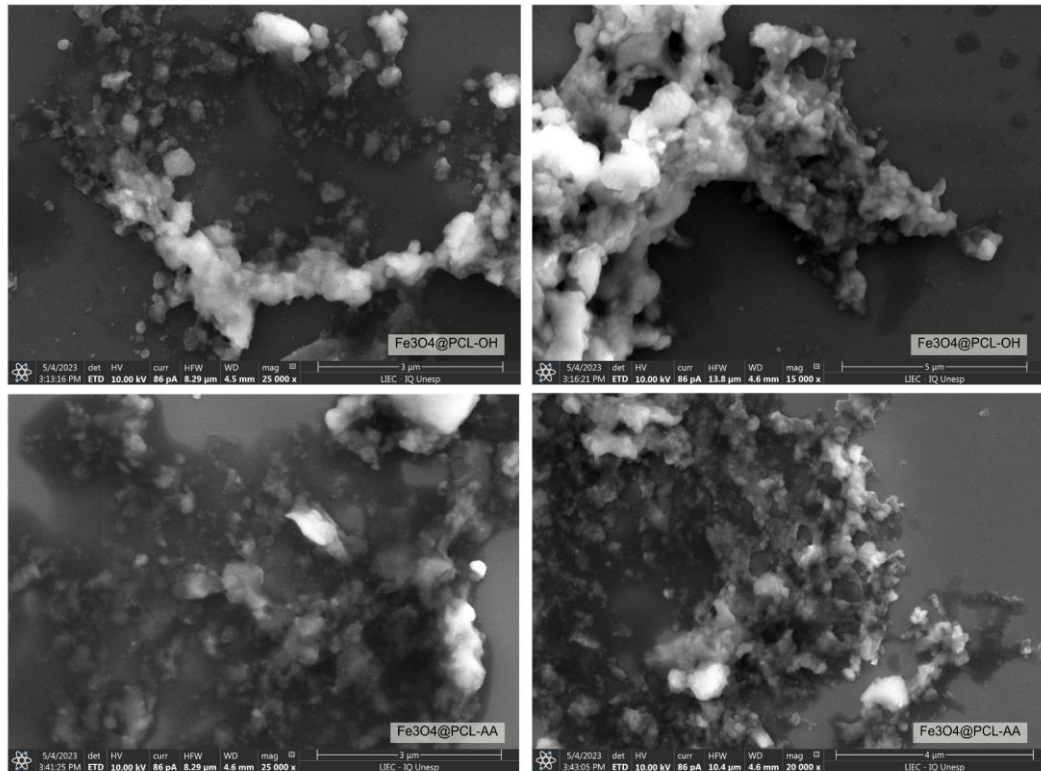
Figura 16 - Microscopia eletrônica de varredura da amostra de magnetita Fe_3O_4 .



Fonte: elaborado pelo Autor (2023).

O recobrimento da nanopartícula com poli(ϵ -caprolactona) e a funcionalização com ácido acrílico (Figura 16), proporcionaram à obtenção de estruturas com baixa homogeneidade de forma e tamanho. Analisando qualitativamente as micrografias, é observado que houve um aumento no tamanho sistema caroço@casca, devido à introdução de matéria orgânica ao redor das nanopartículas de magnetita.

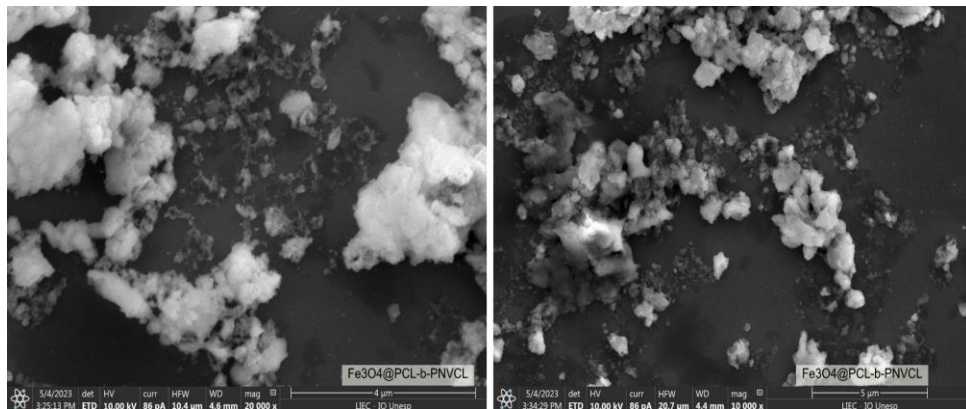
Figura 17 - Microscopia eletrônica de varredura das amostras $Fe_3O_4@PCL-OH$ e $Fe_3O_4@PCL-AA$.



Fonte: elaborado pelo Autor (2023).

As micrografias (Figura 17) mostram um produto sem uniformidade de forma e tamanho, e sistema sintetizado possui menor agregação quando comparado com as amostras anteriores.

Figura 18 - Microscopia eletrônica de varredura da amostra $Fe_3O_4@PCL-b-PNVCL$.

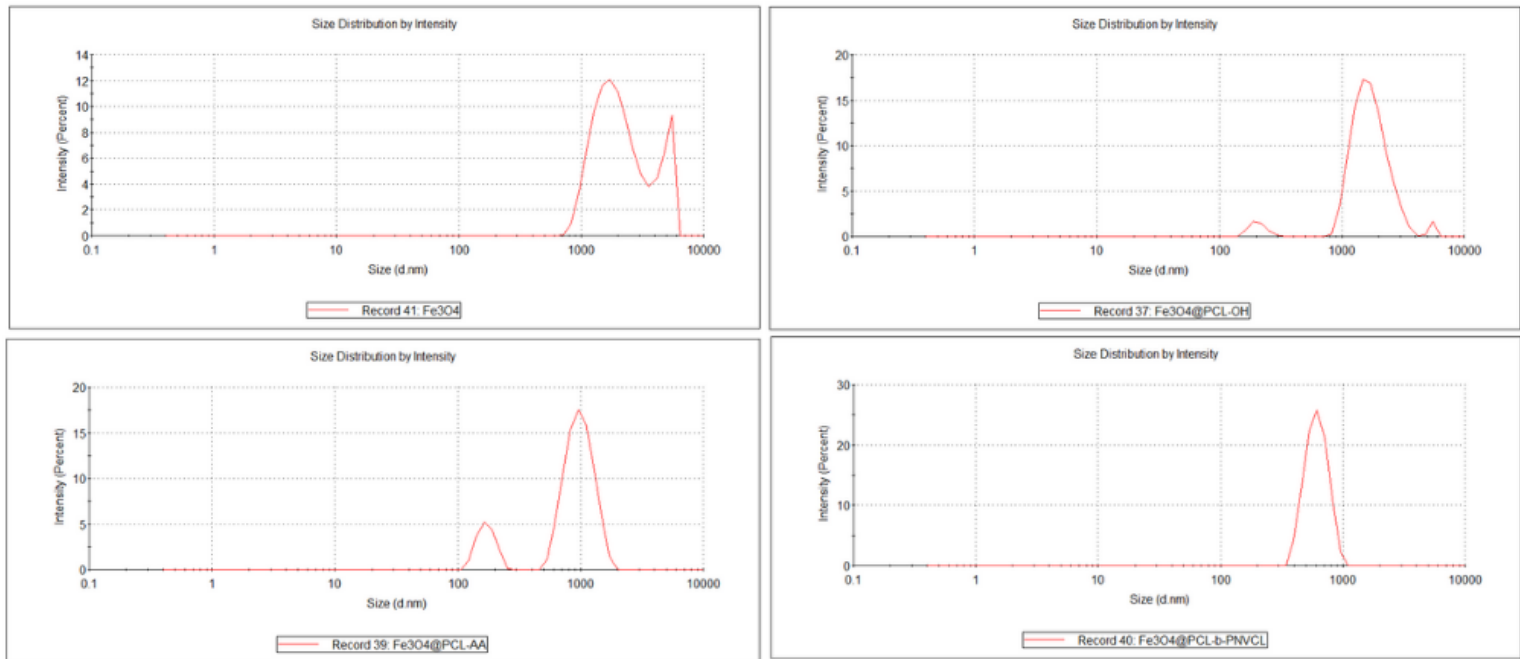


Fonte: elaborado pelo Autor (2023).

4.5 ESPALHAMENTO DINÂMICO DA LUZ (DLS) E POTENCIAL ZETA (PZ)

As técnicas foram utilizadas para determinar o diâmetro hidrodinâmico das partículas em suspensão e a estabilidade coloidal. A Figura 18 apresenta a distribuição de tamanho das amostras.

Figura 19- Distribuição do diâmetro médio das amostras sintetizadas.



Fonte: elaborado pelo Autor (2023).

Como apresentado na Figura 18, as amostras sintetizadas apresentam populações de diferentes tamanhos, com exceção do produto final.

Os resultados correspondentes ao tamanho das partículas, o Índice de Poli dispersividade (PDI) e os valores de Potencial Zeta, apresentados na Tabela 6.

Tabela 6 – Diâmetro hidrodinâmico, Índice de Poli dispersividade (PDI) e valores de Potencial Zeta (PZ)

Amostra	Diâmetro médio (nm)	Índice de Poli dispersividade	Potencial Zeta (mV) (pH = 7,4; 25°C)
Fe_3O_4	2546	0,312	-20,0
$Fe_3O_4@PCL - OH$	1833	0,433	-20,6
$Fe_3O_4@PCL - AA$	718	0,594	-14,7
$Fe_3O_4@PCL - b - PNVCL$	798,9	0,453	-20,0

Fonte: elaborado pelo Autor (2023).

Os resultados referentes ao Potencial Zeta (PZ) evidenciam que todas as amostras apresentaram carga superficial negativa, devido a presença dos grupos carboxílicos presentes nos polímeros e no caso da magnetita devido a hidroxila presente em sua superfície. A diminuição da estabilidade para a amostra $Fe_3O_4@PCL - AA$, está relacionada com a perda da hidroxila terminal das cadeias de policaprolactona.

O Potencial Zeta está ligado à estabilidade de suspensões, indicando a magnitude da repulsão eletrostáticas entre partículas adjacentes com cargas semelhantes, em função do pH. Com isso, elevados valores de PZ, em módulo, conferem às partículas estabilidade elétrica, evitando-se a sua agregação. A Tabela 5 expõe faixas de potencial com a estabilidade coloidal do sistema.

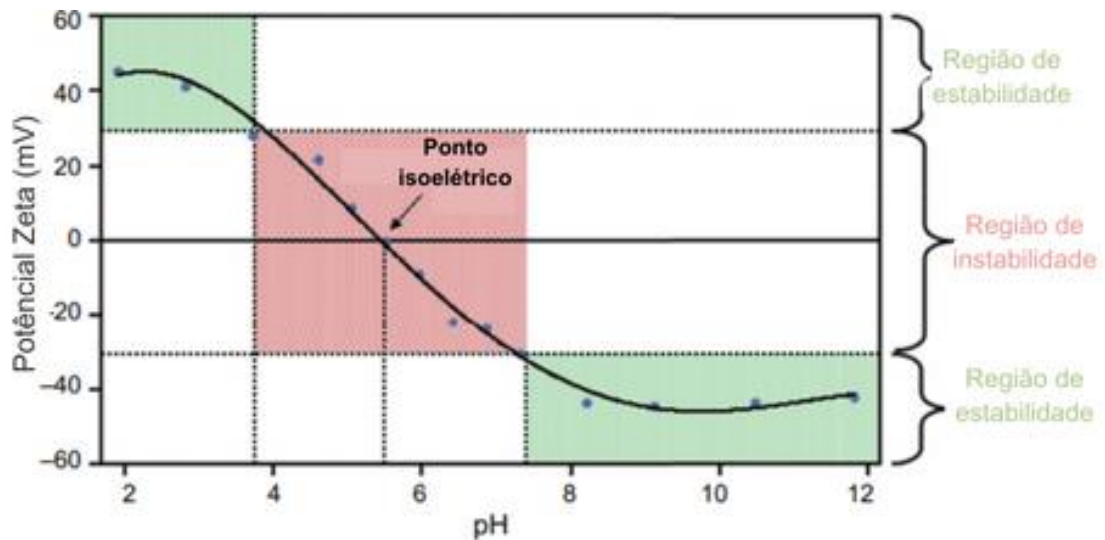
Tabela 7 – Estabilidade coloidal e Potencial Zeta.

Potencial Zeta (mV)	Estabilidade
0 a ± 5	Instável (Agregação e precipitação máxima)
± 10 a ± 30	Princípio de instabilidade (Agregação e precipitação)
± 30 a ± 40	Estabilidade moderada
± 40 a ± 60	Boa estabilidade
$> \pm 60$	Alta estabilidade (monodisperso)

Fonte: Pate, K., & Safier, P. (2016) ^[28].

A Figura 19 exemplifica as regiões de estabilidade e instabilidade de acordo com os valores de potencial Zeta.

Figura 20 - Esboço qualitativo da variação do potencial Zeta com o pH.



Fonte: Pate, K., & Safier, P. (2016)^[28].

Analisando a Tabela 6, as amostras sintetizadas não possuem estabilidade coloidal em pH= 7,3, devido as partículas estarem agregadas com princípio de precipitação.

Como os valores de PDI podem variar de 0 a 1, de modo, que 0 indica que o material é altamente homogêneo (monodisperso) e 1 altamente heterogêneo. A análise de DLS aponta que as amostras analisadas são heterogêneas, indicando agregação/sedimentação do material e que os produtos obtidos não são adequados para a medida em DLS, assim se torna inviável a determinação do diâmetro hidrodinâmico dos materiais, graças à baixa confiabilidade dos dados devido a precipitação das nanocompósitos.

5. Conclusão

O produto $Fe_3O_4@PCL - b - PNVCL$ não foi obtido com sucesso. Os espectros no infravermelho e os difratogramas de raios X indicam que ocorreram modificações na superfície da magnetita ao longo da rota sintética. No entanto, o produto final obtido foi $K_3Na(SO_4)_2$.

Os dados da termogravimetria (TG) revelam uma perda de massa maior em cada etapa do processo de funcionalização, o que está em consonância com a introdução de matéria orgânica nas etapas intermediárias. A menor perda de massa na etapa final, $Fe_3O_4@PCL - b - PNVCL$.

As imagens obtidas por microscopia eletrônica de varredura (MEV) permitiram a visualização da morfologia das partículas, incluindo mudanças em sua forma e tamanho, as nanopartículas de magnetita são esféricas e possuem escala nanométrica.

Os valores de Potencial Zeta indicaram que as amostras não possuem estabilidade coloidal em pH= 7,3. O alto valor do Índice de Polidispersão (PDI) sugerem que as partículas não estão bem dispersas e podem precipitar.

Em resumo, o produto desejado, $Fe_3O_4@PCL - b - PNVCL$, não foi obtido. Além disso, a estabilidade coloidal das amostras é um desafio a ser superado. Portanto, é crucial reavaliar os procedimentos de síntese e considerar ajustes nas condições experimentais para alcançar o resultado desejado em pesquisas futuras.

REFERÊNCIAS

- ¹Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil** / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019.
- ²CARNEIRO, José Carlos de Souza. **Sínteses de nanopartículas de magnetita revestidas com PVP e dopadas com neodímio e gadolínio**. 2021. 170f. Tese (Doutorado em Física) - Centro de Ciências Exatas e da Terra, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2021.
- ³HOLLAND, H. **Síntese e caracterização de nanopartículas de magnetita e aplicação na obtenção do ⁹⁹Mo de fissão**. 2014. 140 p. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Nuclear), Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, IPEN-CNEN/SP, São Paulo.
- ⁴KNOBEL, MARCELO. **Estudo do desenvolvimento de materiais nanocristalinos**. 1992. 199 p. Tese (Doutorado) - Instituto de Física "Gleb Wataghin"UNICAMP, Campinas.
- ⁵CORNEL, R. M.; SCHWERTMANN, U. **The iron oxide: structure, properties, reactions, occurrences and uses**. 2nd. ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2003. 664 p.
- ⁶JOLLY, W. L. **Modern Inorganic Chemistry**, 2ª ed. New York: McGraw Hill, 1991. 655 p.
- ⁷BOHRA, M., Alman, V., & Arras, R. (2021). **ZnFe₂O₄ nanoestruturado: um material energético exótico**. *Nanomateriais*, 11(5), 1286. doi:10.3390/nano11051286
- ⁸REZENDE, S.M. **Materiais e dispositivos eletrônicos**. São Paulo: Editora Livraria da física, 2004.
- ⁹FONTANIVE, Verusca Cristina Pizzatto et al. **Aspectos físicos e biológicos de nanopartículas de ferritas magnéticas**. *Revista Ciência Farmacêutica Básica e Aplicada*, 2014 ;35(4):549-558. ISSN 1808-4532.
- ¹⁰WANG, Y.-XJ, Hussain, SM e Krestin, GP (2001). **Agentes de contraste superparamagnéticos de óxido de ferro: características físico-químicas e aplicações em imagens de ressonância magnética**. *Radiologia*. Europeia, 11(11), 2319–2331. doi:10.1007/s003300100908
- ¹¹Mamani JB, Marinho BS, Rego GN, Nucci MP, Alvieri F, dos Santos RS, et al. **Terapia de magneto-hipertermia no modelo de tumor de glioblastoma on-a-Chip**. *einstein* (São Paulo). 2020;18:eAO4954. http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AO4954
- ¹³Grillone, A. e Ciofani, G. (2017). **Nanotransdutores Magnéticos em Biomedicina**. *Química - Um Jornal Europeu*, 23(64), 16109–16114. DOI:10.1002/chem.201703660

- ¹⁴ AMANTEA, B. E. **Influência da esterificação no comportamento termossensível de nanopartículas magnéticas revestidas com PNIPAM-co-PAA e PNVCL-co-PAA para liberação de metotrexato e diclofenaco de potássio.** 2019. Tese (Doutorado em Química). IQ-Unesp Araraquara.
- ¹⁵ SOUZA, Bruno Augusto de Castro. **Síntese e caracterização de copolímeros em blocos biocompatíveis do tipo poli (N-vinilcaprolactama)-b-poli(etileno glicol) para encapsulação do cetoprofeno utilizando a técnica de secagem por atomização.** 2016. Dissertação (Mestrado em Novos Materiais e Química Fina) - Escola de Engenharia de Lorena, Universidade de São Paulo, Lorena, 2016. doi:10.11606/D.97.2016.tde-13092016-111018.
- ¹⁶ Weber, C., Hoogenboom, R., & Schubert, U. S. (2012). **Temperature responsive bio-compatible polymers based on poly(ethylene oxide) and poly(2-oxazoline)s.** *Progress in Polymer Science*, 37(5), 686-714. DOI:10.1016/j.progpolymsci.2011.10.002
- ¹⁷ Liu, D., Yang, F., Xiong, F., & Gu, N. (2016). **The Smart Drug Delivery System and Its Clinical Potential.** *Theranostics*, 6(9), 1306–1323. DOI:10.7150/thno.14858
- ¹⁸ DUMITRIU, S; DUMITRIU, C M: **Hidrogel e propriedades gerais de Biomateriais.** 1.ed, NewYork: Marcel Dekker, 1993.
- ¹⁹ G. Tiwari, et al. **Drug delivery systems: An updated review.** *Int J Pharm Investig.* 2012 Jan;2(1):2-11. DOI: 10.4103/2230-973X.96920. PMID: 23071954; PMCID: PMC3465154.
- ²⁰ Abasian, P, Ghanavati, S, Rahebi, S, Nouri Khorasani, S, Khalili, S. **Nanocarriers poliméricos em sistemas de entrega de drogas direcionados: uma revisão.** *Polym Adv Technol.* 2020; 31:2939 - 2954. <https://doi.org/10.1002/pat.5031>.
- ²¹ Piazza, Rodolfo Debone. **Modificação da superfície de óxido de ferro por dextrana derivada para aplicações em liberação de fármaco.** 2014. Tese (Mestrado em Química). IQ-Unesp Araraquara.
- ²² R.D. Piazza, et al. **mPEG-co-PCL nanoparticles: The influence of hydrophobic segment on methotrexate drug delivery, Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects,** 2018, *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.*, 555 (2018), pp. 142 - 149, 10.1016/j.colsurfa.2018.06.076~
- ²³ Wang, G., Wang, L., Wei, Z., Sang, L., Dong, X., Qi, M., ... Zhang, W. (2013). **Síntese e caracterização de nanocompósitos de poli(ε-caprolactona)/Fe₃O₄ por polimerização in situ.** *Chinese Journal of Polymer Science*, 31(7), 1011–1021. DOI:10.1007/s10118-013-1255-2
- ²⁴ PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introdução à Espectroscopia.** Tradução da 4ª edição norte-americana. Cengage Learning, 2010.
- ²⁵ Cobos, M., Ramos, J. R., Guzmán, D. J., Fernández, M. D., & Fernández, M. J. (2018). **PCL/POSS Nanocomposites: Effect of POSS Derivative and Preparation**

Method on Morphology and Properties. Polymers, 11(1), 33. doi:10.3390/polym11010033

²⁶Selin Kozanoğlu, Tonguç Özdemir & Ali Usanmaz usanmaz@metu.edu.tr (2011) **P**
olimerização de N-Vinilcaprolactama e Caracterização de Poli(N-
Vinilcaprolactama), Journal of Macromolecular Science, Parte A, 48:6, 467-
477, DOI:10.1080/10601325.2011.573350

²⁷CULLITY, B. D. **Elements of X-ray Diffraction.** 2nd ed. Reading: Addison-Wesley, 1978. 555 p.

²⁸Pate, K., & Safier, P. (2016). **Chemical metrology methods for CMP quality.**
Advances in Chemical Mechanical Planarization (CMP), 299–
325. doi:10.1016/b978-0-08-100165-3.00012-7