

## AVALIAÇÃO E IMOBILIZAÇÃO DE DIFERENTES FONTES DE SiO<sub>2</sub> NANOPARTICULADA PARA ADSORÇÃO DE FÁRMACOS

Edjane Rocha dos Santos<sup>\*1</sup>, Francine Aline Tavares<sup>1,2</sup>, Elaine Cristina Paris<sup>1</sup>

<sup>1</sup>LNNA-Laboratório Nacional de Nanotecnologia para o Agronegócio, Embrapa Instrumentação, Rua XV de Novembro 1452, 13560-970

<sup>2</sup>UFSCar-Universidade Federal de São Carlos, Rodovia Whashington Luiz, Km 235, SP 310, 13565-905, São Carlos, SP  
edjanemrocha@gmail.com

**Classificação:** Novos materiais e processos em nanotecnologia e suas aplicações no agronegócio.

### Resumo

O desenvolvimento de métodos para o estudo do mecanismo de liberação de fármacos é necessário, já que é importante saber o alvo para o qual o fármaco se destina. Para isso, é proposto o uso de nanopartículas de SiO<sub>2</sub> de diferentes fontes, a qual permite aumentar a disponibilidade e a efetividade de fármacos. Deste modo obteve-se nanopartículas de SiO<sub>2</sub> imobilizadas em fibras poliméricas de poliácido láctico (PLA) de modo a resultar em um compósito com alta capacidade de adsorção de fármacos utilizados no tratamento da mastite bovina, com a finalidade de estudar posteriormente o mecanismo de liberação do mesmo. Nanopartículas de SiO<sub>2</sub> foram obtidas empregando-se o método sol-gel e por meio de extração da casca de arroz. A fim de aumentar o caráter hidrofóbico e consequentemente a afinidade pelo fármaco de interesse, a superfície da SiO<sub>2</sub> foi modificada com reagentes organosilanos. Após obtenção e funcionalização das nanopartículas, estas foram imobilizadas em fibras de PLA via técnica de eletrospinning. Os resultados dos ensaios de adsorção das nanopartículas de SiO<sub>2</sub> mostraram-se bastante promissores, tendo em vista que a eficiência na adsorção do fármaco aumentou de maneira significativa após a hidrofobização da superfície da sílica, obtendo-se até 99 % de adsorção do fármaco.

**Palavras-chave:** Nanopartículas; Sílica; Fibras de PLA; Adsorção de Fármacos.

### EVALUATION AND IMMOBILIZATION OF DIFFERENT SOURCES OF NANOPARTICULATED SiO<sub>2</sub> FOR DRUG ADSORPTION

#### Abstract

The development of methods for the study of drug delivery mechanism is necessary since it is important to know the target for which the drug is intended. For this, it is proposed the use of nanoparticles of SiO<sub>2</sub> from different sources, which allows the increase in the availability and effectiveness of the drugs. In this way, SiO<sub>2</sub> nanoparticles immobilized on polymer fibers of polylactic acid (PLA) were obtained aiming to get a high adsorption composite for drugs used in the treatment of bovine mastitis, in order to study the release mechanism of the drug. Nanoparticles of SiO<sub>2</sub> were obtained using the sol-gel method and by extraction of rice husks. In order to increase the hydrophobic character and consequently the affinity for the drug, the SiO<sub>2</sub> surface was modified with organosilane reagents. After obtaining and functionalizing the nanoparticles, they were immobilized in PLA fibers by electrospinning technique. The results of the tests of adsorption in SiO<sub>2</sub> nanoparticles were quite promising, considering that the efficacy in the adsorption of the drug increased significantly after the hydrophobization of the silica surface, obtaining up to 99% of adsorption of the drug.

**Keywords:** Nanoparticles; Silica; PLA Fibers; Adsorption of Drugs.

**Publicações relacionadas:** TAVARES, F. A. Avaliação e Imobilização de diferentes fontes de SiO<sub>2</sub> nanoparticulada para adsorção de poluentes orgânicos. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de São Carlos, UFSCar, São Carlos, 2017

## 1 INTRODUÇÃO

A agropecuária desempenha um papel de grande importância no cenário da economia nacional; o Brasil ocupa um dos primeiros lugares em produção agrícola e pecuária. Por isso, a mastite bovina torna-se um problema, sendo considerada um dos principais desafios na produção de leite e seus derivados. Atualmente, os países produtores de leite têm uma perda em torno de 35 milhões de dólares/ano. A fim de solucionar esses inconvenientes, muitos pesquisadores têm estudado o desenvolvimento de nanocarregadores de fármacos (DIMER, 2013). Uma das vantagens de utilizar nanopartículas em sistemas de transporte de fármacos (MOHANRAJ et al., 2006) é o tamanho das partículas e as características da superfície que podem ser facilmente manipuladas de modo a atingir tanto passiva como ativamente um alvo farmacológico.

Existem diferentes tipos de NP que são usadas em diversas aplicações e em diferentes áreas. Neste trabalho foram utilizadas as nanopartículas de sílica (NPS) sintética e as nanopartículas de sílica da casca de arroz. A sílica na forma amorfa possui uma superfície com boa reatividade química, estabilidade térmica, elevada área superficial e uma estrutura porosa (ROSTAMIAN et al., 2011; YAGUB et al., 2014); a qual têm sido amplamente utilizadas para várias aplicações dentre estas a adsorção (SHEN et al., 2014; WU et al., 2014). Os métodos de preparação de nanosílica são simples e bem conhecidos como por exemplo os processos sol-gel (RAHMAN et al., 2012; STOBER et al., 1968). Um outro método para a obtenção de nanosílica é através da extração da casca de arroz, um resíduo agrícola empregado como grande fonte de  $\text{SiO}_2$ , o qual é disponível em abundância no Brasil (UGHEOKE et al., 2012). Em virtude de suas características especiais como alto teor de sílica, estrutura porosa e elevada área superficial, este resíduo tem sido utilizado em diversas aplicações tecnológicas, tais como, adsorventes, geração de energia, pigmentos, etc. Este resíduo agrícola possui a vantagem de ser ambientalmente correto e econômico, já que não requer nenhuma etapa dispendiosa de pré tratamento (SOLTANI et al., 2015).

Uma das vantagens de utilizar nanofibras para a liberação do fármaco está associada a elevada área superficial quando confrontada com filmes e hidrogéis, além do que as nanopartículas em matrizes poliméricas apresentam uma fase com liberação sustentada do medicamento (WANG, 2016). Por isso tem-se como objetivo desenvolver diferentes fontes de  $\text{SiO}_2$  nanoparticulada e incorporadas em matrizes poliméricas de PLA para adsorção de fármacos.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

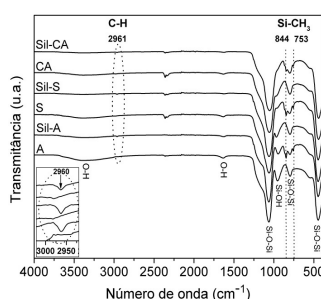
As nanopartículas de  $\text{SiO}_2$  foram sintetizadas pelo método sol-gel, empregando o procedimento desenvolvido por Stöber (STOBER et al., 1968). A síntese foi realizada utilizando 150,0 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ ; 8,0 mL de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ; 100,0 mL de Etanol; 7,5 mL de TEOS. Após adição dos reagentes, a solução foi mantida em agitação constante por 1 h à temperatura ambiente, em seguida evaporou a solução até obtenção de um material sólido. Este material foi submetido a tratamento térmico por 3 h a 350 °C e 2 h 400 °C. Enquanto que as  $\text{SiO}_2$  obtidas da casca de arroz (CA) foram adquiridas através da lavagem da CA com água e depois secas em estufa, em seguida estas foram imersas em solução de HCl (3 M), as quais foram filtradas, lavadas com água destilada e secas em estufa à 80 °C. Posteriormente, as CA's foram submetidas a tratamento térmico com temperatura de 600 °C a fim de obter um material com elevada pureza e alta área superficial. A funcionalização das partículas de  $\text{SiO}_2$  foi realizada utilizando o 3-aminopropiltriétoxissilano (APTES).

As fibras de PLA e PLA: $\text{SiO}_2$  foram obtidas via eletrofiação. O PLA foi solubilizado em 3,0 mL de clorofórmio e após completa homogeneização da solução polimérica, adicionou-se 1,0 mL de dimetilsulfóxido (DMSO). A massa de PLA utilizada foi de 12% em relação ao volume total de solução. Os parâmetros utilizados para a eletrofiação das fibras foram: tensão aplicada: 20 kV, distância 5 cm e vazão de 2,0 mL h<sup>-1</sup>. Para a obtenção das fibras de PLA com nanopartículas de  $\text{SiO}_2$  modificadas, após completa solubilização do PLA adicionou-se  $\text{SiO}_2$  funcionalizada 40 % em relação a massa do PLA. Após homogeneização das nanopartículas, a solução polimérica iniciou-se o processo de eletrofiação para obtenção das fibras de PLA: $\text{SiO}_2$ . Após a obtenção dos materiais, estes foram caracterizados por: DRX, FTIR, RMN de <sup>29</sup>Si no estado sólido, análises de adsorção / dessorção de  $\text{N}_2$  pelo método BET (Brunauer, Emmett e Teller), MEV-FEG e EDS, MET, TGA, potencial Zeta, Medidas de ângulo de contato.

Para os estudos de adsorção, foram adicionados  $1 \text{ g L}^{-1}$  dos materiais adsorventes em uma solução aquosa contendo o fármaco de interesse (concentração 5 ppm) e mantida sob agitação constante durante 24 horas. Todos os experimentos foram realizados em triplicatas, sob agitação constante de 800 rpm e à temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ . Ao final dos ensaios, os adsorventes foram removidos do meio aquoso por centrifugação e a solução residual analisada por espectroscopia no ultravioleta-visível (UV-vis) em um equipamento Shimadzu, modelo UV-1601PC.

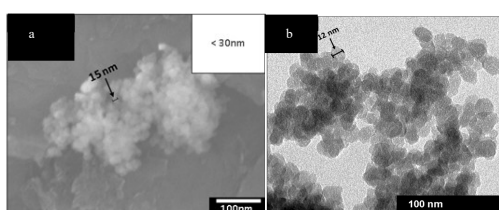
### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através das análises de DRX das amostras de  $\text{SiO}_2$  antes e depois de silanizadas, pode-se verificar que para ambas as amostras, preparadas pelo método sol-gel e extraídas das CA's, o padrão de difração é largo em  $2\theta$  igual a  $22,5^\circ$ , característico da sílica amorfa. Além disso, os padrões de DRX não mostraram picos de estrutura cristalina, indicando ausência de contaminantes cristalinos nestes materiais e não foi verificada alterações em decorrência do processo de funcionalização. Em seguida, realizou-se análises de FTIR, observou-se que todas as amostras exibiram as bandas características dos principais modos vibracionais de sílica; além das bandas características da ligação Si-CH<sub>3</sub> nas amostras modificadas (Figura 1).



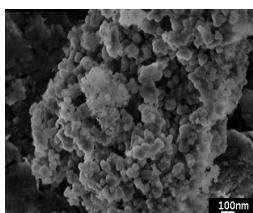
**Figura 1.** Espectros de FTIR de  $\text{SiO}_2$  antes (A, S e CA) e após silanização (Sil-A, Sil-S e Sil-CA).

Através das imagens de MEV-FEG (Figura 2), foi possível observar que as partículas sintetizadas de  $\text{SiO}_2$  pelo método sol-gel apresentaram tamanhos inferiores a 30 nm (Figura 2a). Para melhor visualização destas partículas, foram feitas análises de MET (Figura 2b).



**Figura 2.** Imagens de MEV-FEG (a) e Análises de MET (b) das amostras de  $\text{SiO}_2$  obtidas por sol-gel

Para  $\text{SiO}_2$  extraídas das CA's não foi possível verificar por MEV (Figura 3), entretanto, mesmo considerando a presença de partículas maiores, o tamanho das esferas de  $\text{SiO}_2$  fica abaixo de 50 nm. Portanto, destaca-se que a partir da utilização de resíduos orgânicos foi possível a obtenção de nanopartículas de  $\text{SiO}_2$ .



**Figura 3.** Imagens de MEV-FEG da amostra de  $\text{SiO}_2$  extraídas das CA's após lixiviação ácida e tratamento térmico a  $600^\circ\text{C}$ .

Para as amostras de SiO<sub>2</sub> pelo método sol-gel os valores obtidos de AS<sub>BET</sub> foram de 536 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup> enquanto para SiO<sub>2</sub> extraídas das CA's foi de AS<sub>BET</sub> de 245 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>. Estes valores são próximos da área de 235 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup> de trabalhos descritos na literatura (XIONG et al, 2009). Para SiO<sub>2</sub> pelo método sol-gel os valores obtidos de área superficial foram elevados e superiores quando comparado a outros trabalhos relatados na literatura (entre 100 e 480 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>). Conclui-se que a amostra obtida pelo método sol-gel deve apresentar um maior potencial para aplicação em processos de adsorção, visto que esta possui menor tamanho de partícula e maior área de superfície quando comparada com as amostras SiO<sub>2</sub> extraídas das CA's. Porém a utilização de sílica obtida a partir de resíduos agrícolas na adsorção de fármacos é uma forma de diminuir a produção de rejeitos e, principalmente, gerar um produto de maior potencial econômico.

Após as caracterizações dos materiais funcionalizados, foram iniciados os testes de adsorção do fármaco. Por meio dos espectros obtidos, foi possível observar uma melhor capacidade de adsorção para as amostras funcionalizadas. Dentre as amostras funcionalizadas, aquela obtida via sol-gel foi a que apresentou melhor capacidade de adsorção, alcançando 99% de adsorção do fármaco, enquanto que a amostra SiO<sub>2</sub> extraída da CA obteve 83% de adsorção do fármaco.

Após o estudo do material particulado, fez-se então a imobilização das amostras de SiO<sub>2</sub> funcionalizadas em fibras de PLA (PLA:SiO<sub>2</sub>). Ao analisar as micrografias das fibras de PLA e SiO<sub>2</sub> foi observada a formação de fibras uniformes sem a presença de "beads. Quando a fibra de PLA puro é comparada com PLA:SiO<sub>2</sub> observa-se uma estrutura mais rugosa e com poucos poros. Possivelmente a presença das nanopartículas dificultou a obtenção de uma estrutura altamente porosa.

#### 4 CONCLUSÃO

Nanopartículas de SiO<sub>2</sub> com diâmetros inferiores a 20 nm foram obtidas de maneira simples através da metodologia sol-gel e por meio de extração de casca de arroz. Obtendo partículas menores e de elevada área superficial (536 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>), para as amostras obtidas pelo método sol-gel. Quanto ao emprego das cascas de arroz, pode-se concluir que a utilização deste resíduo possibilitou a obtenção de nanopartículas de SiO<sub>2</sub> com elevada pureza e área superficial de 245 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>.

A modificação da superfície das nanopartículas de SiO<sub>2</sub> atribuiu melhor desempenho nos processos de adsorção do fármaco. Os materiais particulados modificados alcançaram valores significativos na adsorção do fármaco. Após modificação, as nanopartículas obtidas via sol-gel e por meio de extração das cascas de arroz, conseguiram adsorver 99 e 97% do fármaco, respectivamente.

A partir da técnica de eletrofiação foi possível obter fibras uniformes sem a presença de "beads.

#### AGRADECIMENTOS

CNPq, CAPES, SISNANO/MCTI, FINEP, Embrapa/Rede AgroNano pelo apoio financeiro, aos Técnicos e Analistas da Embrapa Instrumentação pelo suporte técnico.

#### REFERÊNCIAS

- DIMER, F. *Quim. Nova*, v.36, p.1520, 2013.
- MOHANRAJ,V.; CHEN,Y. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, v. 5, p.561, 2006.
- RAHMAN, I.A.; PADAVETTAN, V. *J. Nanomater*, 1, 2012.
- ROSTAMIAN, R.; NAJAFI, M.; RAFATI, A.A. *Chem. Eng. J.* v. 171, p.1004, 2011.
- SHEN, Y.; ZHAO, P.; SHAO, Q. *Microporous Mesoporous Mater.* v.188, p. 46, 2014.
- SOLTANI, N.; BAHRAMI, A.; PECH-CANUL, M. I.; GONZALEZ, L. A. *Chem. Eng. J.*, v. 264, p. 899, 2015.
- STOBER, W.; FINK, A.; BOHN, E. *J Colloid Interface Sci*, v.26, p.62, 1968.
- UGHEOKE, I.B.; MAMAT, O. *Maejo Int. J. Sci. Technol.*, v.6, p. 430, 2012.
- YAGUB, M.T.; SEN,T.K.; AFROZE, S.; Ang, H.M. *Adv. Colloid Interface Sci.*, v.209, p. 172, 2014.
- WANG, X. *Carbohydrate Polymers*, v.138, p.192, 2016.
- WU, C.; YUAN, W.; AL-DEYAB, S.S.; ZHANG, K.Q. *Appl. Surf. Sci.* v.313, p.389, 2014.
- XIONG, L.; et al. *J. Met. Mater. Miner.*, v.19, p.95, 2009.