



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA**

GEISES BEL COSTA SANTOS

**NANOPARTÍCULAS MESOPOROSAS DE ÓXIDO DE SILÍCIO COMO
DISPOSITIVOS PARA LIBERAÇÃO MODIFICADA DO ANTI-HIPERTENSIVO
CAPTOPRIL**

BRASÍLIA, DF

2014

GEISES BEL COSTA SANTOS

**NANOPARTÍCULAS MESOPOROSAS DE ÓXIDO DE SILÍCIO COMO
DISPOSITIVOS PARA LIBERAÇÃO MODIFICADA DO ANTI-HIPERTENSIVO
CAPTOPRIL**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada
como requisito parcial para obtenção do grau de
Farmacêutico na Universidade de Brasília,
Faculdade de Ceilândia.

Orientador: Prof. Dr. Juliano Alexandre Chaker

BRASÍLIA, DF

2014

GEISES BEL COSTA SANTOS

**NANOPARTÍCULAS MESOPOROSAS DE ÓXIDO DE SILÍCIO COMO
DISPOSITIVOS PARA LIBERAÇÃO MODIFICADA DO ANTI-HIPERTENSIVO
CAPTOPRIL**

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Juliano Alexandre Chaker
(FCE/ Universidade de Brasília)

Prof. Dra. Lívia Cristina de Sá Barreto
(FCE/ Universidade de Brasília)

Prof. Dr. Marcelo Henrique Sousa
(FCE/ Universidade de Brasília)

BRASÍLIA, DF

2014

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que presenteou com essa oportunidade. Agradeço também por todas as pessoas que me ajudaram a trilhar esse caminho.

Quero agradecer aos meus pais Maria Inez e Wilson que desde muito cedo me ensinaram os bons princípios. Agradeço- os por acreditarem, mesmo sem querer, que eu faria as coisas darem certo de alguma forma.

Agradeço ao meu orientador Juliano Alexandre Chaker por todo o incentivo e confiança no meu trabalho, por todo o seu conhecimento e vontade de ensinar e principalmente pela amizade.

Agradeço ao Professor Dr. Marcelo Henrique Sousa e a Professora Dra. Lívia Cristina de Sá Barreto, por colaborarem com a participação na banca de avaliação deste trabalho.

Agradeço também a Vera de Fátima e a Eurípedes Nascimento que me permitiram ama- lós como pais. Por terem me apoiado todos os dias na busca do que eu acreditava ser o certo.

Agradeço aos meus irmãos Juliana e Welber por me amarem. Ao meu sobrinho (afilhado) Miguel por me fazer acreditar que realmente tenho compromisso com um futuro melhor.

Agradeço ao meu irmão, que pude escolher Pedro Augusto, por todo apoio e amizade, inclusive por ter sido ele a fazer minha matrícula no vestibular que me trouxe até aqui.

Com muito carinho agradeço às minhas queridas amigas Geslaynne e Adriele que, com toda certeza, fizeram esses anos serem mais fáceis e divertidos. E pela amizade agradecerei para sempre.

Por fim, e não menos importante, agradeço ao meu amado namorado José Vitor por todo amor, paciência e dedicação, não só nesse momento, mas ao longo dos cinco anos de curso. Por toda amizade e companheirismo, por me fazer buscar ser sempre uma pessoa melhor e por todos os dias mais felizes. Agradeço-o também por toda ajuda na realização deste trabalho.

RESUMO

A hipertensão é um problema atual de saúde pública cujos tratamentos convencionais resultam em efeitos adversos pronunciados. Este efeito leva a uma baixa adesão ao tratamento pelos pacientes agravando mais o cenário de saúde relacionado a hipertensão. Dessa forma, nota-se a necessidade de aplicação de estratégias alternativas que promovam a melhoria do tratamento para a hipertensão. Uma dessas estratégias é a utilização da nanotecnologia, como por exemplo a incorporação de bioativos anti-hipertensivos em nanopartículas mesoporosas de óxido de silício, que promove redução de ações tóxicas e efeitos adversos de medicamentos. Deste modo, buscou-se controlar a metodologia de síntese de nanopartículas mesoporosas de óxido de silício para promover diferentes porosidades no material final e deste modo ajustar os mecanismos de liberação de fármaco. Com os objetivos propostos, em uma primeira etapa realizou-se a síntese de nanopartículas de óxido de silício mesoporosas a partir de uma reação hidrotérmica com TEOS na presença de surfactante CTAB, em diferentes proporções em massa visando obter diferentes porosidades. Também, com a mesma intenção, utilizou-se o espaçador molecular BTSE nesta mesma síntese buscando obtenção de melhores resultados porosimétricos.. Confirmou-se a formação de óxido de silício na amostras pela absorção dos modos vibracionais das ligações Si-O para todas as amostras estudadas. Pelos modos vibracionais do surfactante utilizado na síntese determinou-se as condições ótimas de remoção do surfactante CTAB por calcinação. As curvas de difração de raios X das nanopartículas mesoporosas de óxido de silício mostraram um pico difuso centrado aproximadamente $2\theta = 22^\circ$, frequentemente atribuído à presença de estrutura amorfa de óxido de silício no material, o que revela que o processo de calcinação não induziu a cristalização no produto final.. As amostras sintetizadas com BTSE tiveram perfil cristalográfico semelhante das amostras preparadas com TEOS e CTAB. Observou-se que a utilização do BTSE resulta em redução da porosidade nas nanopartículas e que o processo de liberação depende diretamente do volume de poros nos materiais finais.

Palavras-chave: Nanotecnologia; Hipertensão; Nanopartículas Mesoporosas; MCM; Óxido de Silício

ABSTRACT

Hypertension is an evident public health problem and conventional treatments result in pronounced adverse effects. This effect leads to poor adherence to treatment by patients, which increases the health scenario related to hypertension. Thus, the creation of alternative measures for cancer treatment is required. One such strategy is the use of nanotechnology, such as the incorporation of bioactive antihypertensive drugs mesoporous nanoparticles of silicon oxide, it decreases the toxic action and side effects of drugs. Search control the synthesis methodology mesoporous nanoparticles of silicon oxide to promote different porosities in the final material and thus adjust the mechanisms of drug release. With the proposed objectives, in a first stage was conducted the synthesis of mesoporous nanoparticles of silicon oxide from a hydrothermal reaction with TEOS in the presence of CTAB surfactant in different ratios in order to obtain mass different porosities. Also, with the same intention, was used the molecular spacer BTSE in this same synthesis seeking best results of pore.. Confirmed the formation of silicon oxide in the sample by absorbing the vibrational modes of Si-O for all samples. By vibrational modes of the surfactant used in the synthesis was determined the optimum conditions for removing the surfactant by calcining CTAB. The curves of X-ray diffraction of the mesoporous nanoparticles of silicon oxide showed a diffuse peak centered about $2\theta = 22^\circ$, often attributed to the presence of amorphous structure of the silicon oxide material, which shows that the calcination process did not induce crystallization in the final product. The synthesized samples with BTSE had similar crystallographic profile of the samples prepared with CTAB and TEOS. It was observed that the use of BTSE results in a reduction of the porosity nanoparticles and the release process depends directly on the volume of pores in the final materials.

Keywords: Nanotechnology; Hypertension; Mesoporous nanoparticles; MCM; Silicon oxide.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01. Fórmula estrutural do captopril	2
Figura 02. Representação esquemática da ligação do Captopril ao sitio de ação na enzima conversora de Angiotensina	3
Figura 03. Esquema representativo da modificação da liberação de drogas em função da carga no interior dos poros dos MSNs	5
Figura 04. Representação das estruturas do grupo de materiais mesoporosos MCM	5
Figura 05. Difratoograma de raios X das amostras de Nanopartículas mesoporosas de Óxido de Silício: CTAB:TEOS 0,12; CTAB:TEOS 0,7 e CTAB:TEOS 0,3	14
Figura 06. Difratoogramas de raios X em ângulos rasantes, $2\theta < 5^\circ$, das amostras de Nanopartículas mesoporosas: CTAB:TEOS 0,12; CTAB:TEOS 0,7 e CTAB:TEOS 0,3	15
Figura 07. Espectroscopia de infravermelho das amostras CTAB:TEOS 0,12, CTAB:TEOS 0,7 e CTAB:TEOS 0,3 antes do processo de remoção do surfactante CTAB	16
Figura 08. Espectroscopia de infravermelho de amostra de Nanopartículas mesoporosas de Oxido de Silício CTAB:TEOS 0,12 com lavagem por CHCl_3 ; lavagem por H_2O e lavagem com a mistura CHCl_3 e $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$, comparadas à curva de CTAB	17
Figura 09. Adsorção-desorção de nitrogênio para as amostras CTAB:TEOS 0,12; CTAB:TEOS 0,3 e CTAB:TEOS 0,7	18
Figura 10. Difratoograma de raios X das amostras de Nanopartículas mesoporosas de Óxido de Silício: MCM-BTSE 1; MCM-BTSE 3 e CTAB:TEOS 0,12.....	19
Figura 11. Espectroscopia de infravermelho das amostras MCM-BTSE 1, MCM-BTSE 3 comparadas a curva de CTAB. Amostras CTAB:TEOS 0,12, MCM-BTSE 1, e MCM-BTSE 3 na região entre 3000 e 400 cm^{-1}	20
Figura 12. Adsorção-desorção de nitrogênio para as amostras de Nanopartículas mesoporosas: MCM-TB 1; MCM-TB 3 e CTAB:TEOS 0,12.....	21
Figura 13. Micrografias de microscopia eletrônica de transmissão de amostras	

mesoporosas de óxido de silício da série MCM-BSTE 1 em (b) e MCM-BSTE 3 (c) comparadas à amostra CTAB:TEOS 0,12 em (a)	22
Figura 14. Curva de calibração do captopril em água	23
Figura 15. Capacidade de liberação de captopril para as amostras CTAB:TEOS 0,12; MCM-TB 1 e MCM-TB 3	24

LISTA DE TABELAS

Tabela I. Nomeclatura IUPAC dos precursores alcoxissilanos e do surfactante catiônico utilizados na síntese das Nanopartículas mesoporosas e suas respectivas abreviações e fórmulas estruturais	9
Tabela II. Nomeclatura das Nanopartículas mesoporosas de Óxido de Silício de acordo com a razão molar CTAB:TEOS	11
Tabela III. Nomeclatura das Nanopartículas mesoporosas de Óxido de Silício obtidas de acordo com variação da razão molar TEOS:BTSE	11
Tabela IV. Valores de raio de poro, volume de poro e área de superfície obtidos pela adsorção/desorção de N ₂ (g) para amostras de Nanopartículas mesoporosas: CTAB:TEOS 0,12; CTAB:TEOS 0,3 e CTAB:TEOS 0,7	18
Tabela V. Atribuições das absorções na região do Infravermelho de amostras de Nanopartículas mesoporosas de Óxido de Silício	21
Tabela VI. Valores de raio de poro, volume de poro e área de superfície obtidos pela adsorção/desorção de N ₂ (g) para amostras de Nanopartículas mesoporosas MCM-BTSE 1 e MCM-BTSE 3	22
Tabela VII. Valores de análise porosimétrica e concentração liberada por tempo máximo para as amostras CTAB:TEOS 0,12; MCM-BTSE 1 e MCM-BTSE 3.	25

LISTA DE ABREVIATURAS

- ARA II – Antagonista do receptor de angiotensina II
- BET – Brunauer Emmet Teller (Teoria de Adsorção Multimolecular)
- BJH – Barret joyner Holenda
- BTSE– 1,2 Bis (Tetraetoxissilil)-etano
- CTAB – Brometo de Cetiltrimetilamônio
- FTIR - Fourier Transform Spectroscopy (Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier)
- HAS – Hipertensão arterial sistêmica
- HCl – Ácido Clorídrico
- IECA – Inibidores de Enzima Conversora de Angiotensina
- IV - Infravermelho
- KBr – Brometo de Potássio
- MCM - Mobile Composition Matter
- MCM-TB – Mobile Composition Matter- TOES/ BTSE
- MSN - Nanopartícula de sílica mesoporosa
- OMS – Organização Mundial da Saúde
- SBA – Santa Barbara Amorfo
- SUS – Sistema Único de Saúde
- TEOS – (Tetraetil)-ortossilicato
- UV-Vis – Ultravioleta-Visível

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Aspectos gerais sobre a hipertensão	1
1.1.1. Bioativo captopril e seu mecanismo de ação	2
1.2. A Nanotecnologia e a aplicação na área da saúde	4
1.2.1. Síntese de materiais mesoporosos	6
1.2.2. Materiais mesoporosos como dispositivos de liberação	7
2. JUSTIFICATIVA	8
3. OBJETIVOS	8
3.1. Objetivos gerais	8
3.2. Objetivos específicos	8
4. METODOLOGIA EXPERIMENTAL	9
4.1. MATERIAIS	9
4.2. METODOLOGIA	10
4.2.1. Síntese de Nanopartículas Mesoporosas de Óxido de Silício	10
4.2.1.1. Série com variação da concentração de surfactante	10
4.2.1.2. Série com variação da concentração de BTSE	10
4.2.2. Incorporação do bioativo captopril às Nanopartículas mesoporosas de Óxido de Silício	11
4.2.3. Caracterização das Nanopartículas mesoporosas de Óxido de Silício	12
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	13
5.1. Estudo da variação da fração molar de CTAB	13
5.1.1. Caracterização das nanopartículas mesoporosas de óxido de silício CTAB:TEOS por difração de raios X	13
5.1.2. Caracterização das Nanopartículas mesoporosas de Óxido de Silício CTAB:TEOS por difração de raios X a ângulo rasante	14
5.1.3. Análise qualitativa da síntese das nanopartículas mesoporosas de óxido de silício CTAB:TEOS por meio da Espectroscopia na	

região do Infravermelho (FTIR)	15
5.1.4. Análise porosimétrica (adsorção-desorção de nitrogênio) de Nanopartículas mesoporosas de Óxido de Silício CTAB:TEOS	17
5.2. Caracterização das amostras da série MCM-BTSE	19
5.2.1. Caracterização por difração de raios X da série MCM-BTSE	19
5.2.2. Espectroscopia na região do Infravermelho (FTIR) da série MCM-BTSE	19
5.2.3. Análise porosimétrica da série de amostras MCM-BTSE	21
5.3. Microscopia Eletrônica de Transmissão	22
5.4. Estudo da incorporação do captopril às nanopartículas mesoporosas de óxido de silício	23
6. CONCLUSÃO	26
7. REFERÊNCIAS	27

1. INTRODUÇÃO

1.1. Aspectos gerais sobre a Hipertensão

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial. Associa-se frequentemente a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo como coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos, e a alterações metabólicas, com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais (BRASIL, 2010).

Atualmente é um dos maiores problemas de saúde pública, tem alta prevalência e baixas taxas de controle, é considerada um dos principais fatores de risco modificáveis (BRASIL, 2010). Representa 10 % do orçamento total anual em saúde nos países desenvolvidos. Até 2025, o número de pessoas hipertensas deverá atingir 1,56 bilhões (DOROBANTU et. al., 2010).

Segundo a Organização mundial da Saúde (OMS), em relatório publicado no ano de 2013, 17 milhões de pessoas morrem afetadas por doenças cardiovasculares a cada ano. A HAS é responsável por 12,8% (7,5 milhões) de todas as mortes no mundo e, no Brasil, por um gasto de mais de 2 bilhões de reais por ano em internações no Sistema Único de Saúde (SUS), sendo responsável por 22% dos gastos com internações devido a essa causa (OMS, 2013).

Um dos problemas dessa patologia é que ela contribui como fator de risco para outras doenças graves, como patologias cardiovasculares e renais, como resultado de um maior acúmulo de placa arterosclerótica dentro das paredes arteriais (SCHETTINO et. al., 2006). Uma prolongada elevação da pressão arterial causa lesão dos vasos sanguíneos em órgãos como coração, rins, cérebro e olhos. Segundo outros autores as consequências da hipertensão são relacionadas com o infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e insuficiência renal e comprometimento da visão (SCHETTINO et. al., 2006).

Para o tratamento medicamentoso, atualmente existem diferentes classes de medicamentos. São classificados de acordo com o local e mecanismo de ação, entretanto independentemente da classe, todos causam efeitos colaterais severos. Os anti-hipertensivos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) (GOODMAN, 2005) causam efeitos colaterais de aparecimento de angioedema, icterícia, mialgia (TOH et. al., 2012); (KOSTIS et. al., 2005), além de produzir tosse

seca (SILVA et. al., 2008). Paralelamente é atribuída febre, glicosúria e hipotensão à utilização de diuréticos tiazídicos (SICA et. al., 2011). Diante dessas colocações pode-se observar que existe uma demanda por novos tratamentos que reduzam os efeitos colaterais adversos observados nos tratamentos convencionais.

1.1.1. Bioativo captopril e seu mecanismo de ação

O captopril é um fármaco anti-hipertensivo, e atua como um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA). É um bioativo planejado para combinar as propriedades estéricas de antagonistas peptídicos em uma molécula não peptídica (RANG et. al., 2003).

A angiotensina, por sua vez, é um peptídeo que faz parte do sistema fisiológico renina-angiotensina. A angiotensina I é produzida a partir da clivagem do angiotensinogênio pela renina, sendo convertida posteriormente em angiotensina II, a qual desempenha importantes ações no corpo, incluindo o músculo liso vascular, córtex supra-renal, rim e cérebro (KATZUNG et. al., 2005).

A ação do captopril (Figura 01) envolve sua ligação ao sítio da enzima peptidil dipeptidase (ECA), que é responsável por hidrolisar a angiotensina I em angiotensina II.

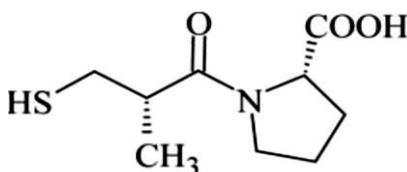


Figura 01. Fórmula estrutural do captopril. Adaptada de POPOVICI, 2011.

A ECA é uma glicoproteína transmembranar localizada na superfície luminal das células em todo o sistema vascular. Ela possui domínio extracelular aminoterminal e domínio intracelular carboxiterminal curto (GOODMAN, 2005). A ligação do fármaco ao sítio de ação é decorrente da presença do grupo sulfidril ligado a um átomo de zinco acoplado ao resíduo de prolina na estrutura química do captopril, que promove a ligação ao sítio da enzima que normalmente acomoda a leucina terminal da angiotensina I (Figura 02) (RANG et.al., 2003).

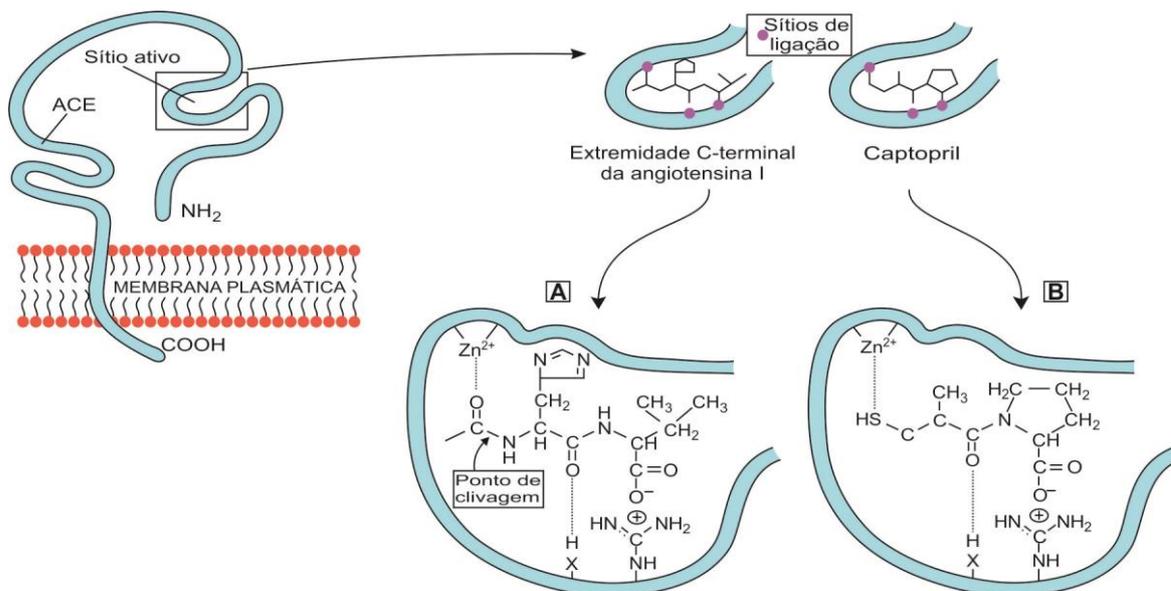


Figura 02. Representação esquemática da ligação do captopril ao sítio de ação na enzima conversora de Angiotensina. Fonte: RANG et. al. (2003).

O captopril é administrado por via oral, possui rápida absorção e biodisponibilidade de cerca de 75%. As concentrações plasmáticas máximas são observadas em 1 hora e o fármaco é rapidamente depurado, apresentando meia vida de cerca de 2 horas. A excreção é realizada preferencialmente pelos rins, 40-50% na forma de captopril e o restante como dímeros de dissulfeto de captopril e dissulfeto de captopril-cisteína. A dose diária varia de 6,25 a 150 mg, com administração de 2 a 3 vezes ao dia. A biodisponibilidade do fármaco pode ser alterada em 25 a 30% com a ingestão concomitante de alimentos (GOODMAN, 2005).

Dentre os diversos efeitos colaterais, como edema angioneurótico, erupção cutânea, urticária e perda do paladar, a tosse é o principal e mais frequente efeito colateral promovido pelos inibidores da ECA (BARBOSA et. al., 2008), como o captopril. No intuito de reduzir efeitos colaterais de medicamentos, muitas pesquisas vêm surgindo para o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas (PETRIN, 2006). E nesse contexto, a nanotecnologia tem sido estudada por ter potencial em fornecer uma maior seletividade em reações químicas e contribuir para a redução de ações tóxicas e efeitos adversos de medicamentos (REIJNDERS, 2006). Entretanto são poucos os relatos na literatura da utilização do captopril em formulações utilizando a nanotecnologia (POPOVICI et. al., 2011).

1.2. A Nanotecnologia e a aplicação na área da saúde

A nanotecnologia utiliza um conjunto de técnicas para manipular a matéria na escala de átomos e moléculas (FALLEIROS et. al., 2011), na ordem equivalente a um bilionésimo do metro: $1\text{nm} = 0,000000001\text{m} = 10^{-9}\text{ m}$ (EBBSEN & JENSEN, 2006). Esta ciência apresenta estudos para aplicação em diversas áreas como química, engenharia de materiais, física e em dispositivos voltados para a área da saúde (PARREIRA & EUGENIO, 2011). O potencial de aplicação dessa ciência está na modificação de características dos materiais quando estes alcançam a escala nanométrica (FAHNING & LOBÃO, 2011), e reside no fato destes materiais apresentarem propriedades físicas e químicas diferentes das observadas nos materiais macroscópicos ou massivos (FALLEIROS et. al., 2011).

São diversas as vantagens de utilização da nanotecnologia para a área da saúde, dentre as quais se destacam a (i) proteção do fármaco no sistema terapêutico contra possíveis instabilidades do organismo; (ii) a manutenção dos níveis plasmáticos em concentrações adequadas de princípio ativo; (iii) o aumento da eficácia terapêutica; (iv) a diminuição expressiva da toxicidade do medicamento; (v) a diminuição da dose terapêutica e do número de administrações; (vi) a possibilidade de incorporação tanto de substâncias hidrofílicas quanto lipofílicas nos dispositivos nanobiotecnológicos e ainda a (vii) liberação retardada ou progressiva e controlada do princípio ativo (FAHNING e LOBÃO, 2011). Estas vantagens motivam a aplicação da nanotecnologia na formação de materiais bioconjugados com princípios ativos medicamentosos, de forma a melhorar as propriedades de liberação, proteção do respectivo agente e diminuição de efeitos colaterais.

Dentre as diferentes formas de utilização da nanotecnologia para produção de bioconjugados destacam-se a utilização de nanopartículas mesoporosas de óxido de silício, nessas partículas o controle das condições de síntese pode modular o processo de liberação (POPOVICI et. al., 2011). A Figura 04 mostra uma representação esquemática do processo de liberação de moléculas ativas adsorvidas moduladas pelas cargas superficiais da superfície dos poros das nanopartículas. No esquema, utiliza-se uma funcionalização de superfície para aumentar a adsorção da molécula ativa. Caso a molécula ativa tiver um caráter eletropositivo utiliza-se um recobrimento eletronegativo. Por outro lado, se o fármaco apresentar carga eletronegativa, pode-se modular a liberação da mesma por meio

da modificação da carga de superfície do poro, tornando sua superfície gradualmente eletropositiva (HE e SHI, 2011).

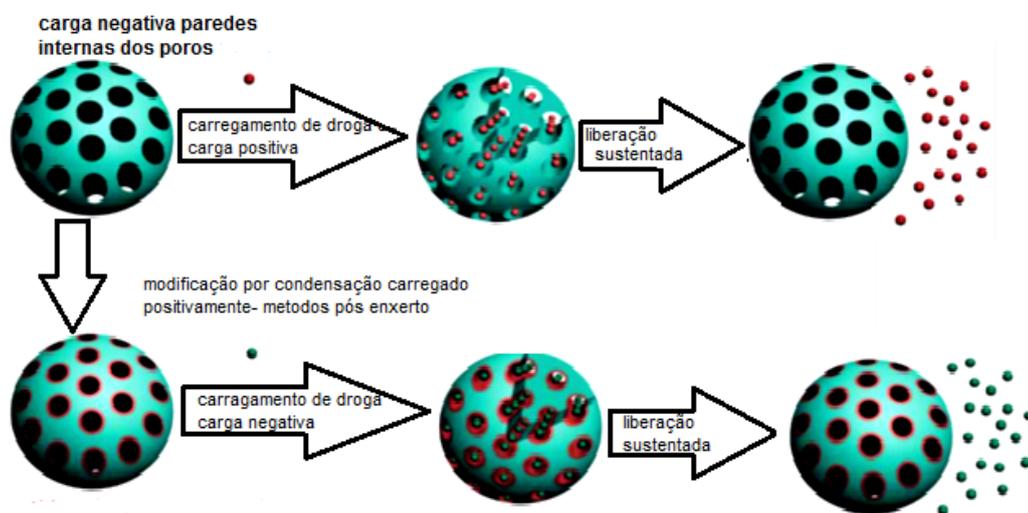


Figura 03. Esquema representativo da modificação da liberação de drogas em função da carga no interior dos poros dos MSNs (HE e SHI, 2011).

Nanopartículas de sílica mesoporosa (MSNs) são materiais sólidos que contêm centenas de canais vazios, mesoporos, dispostos numa estrutura porosa e que são capazes de adsorver e encapsular quantidade relativamente grande de moléculas bioativas. São relatados tipos de MSN com uma variedade de formas e tamanhos que alternam de 20 a 500 nm, e com dimensões de poros que variam de 2 a 6 nm, os quais possuem elevada área superficial e duas superfícies funcionais (SLOWING et. al., 2008).

Segundo Beck et. al. (1992), dependendo do arranjo dos poros, os materiais mesoporosos apresentam diferentes classificações, por MCM (mobile composition matter): MCM-41, com poros cilíndricos e arranjo hexagonal, MCM-48 tipo cúbica e MCM-50 tipo lamelar (Figura 03). Além da estrutura do MCM existem outros tipos de arranjos mesoporosos como SBA (Santa Barbara Amorfo) no qual o arranjo de porostambém assume ordenamento hexagonal ou cúbico (ZHAO et. al., 1998).



Figura 04. Representação das estruturas do grupo de materiais mesoporosos MCM. Fonte: adaptada de GRECCO et al., 2013.

Os sistemas de liberação produzidos por MSN destacam-se por possuir características físicas distintas. Um sistema de entrega eficiente tem a capacidade de transportar as moléculas desejadas sem qualquer perda antes de chegar ao local de destino, precisa ser capaz de liberar a carga de uma forma controlada. No entanto, o mecanismo de diversos sistemas de liberação biodegradáveis atuais à base de polímero, depende de hidrólise induzida pela erosão da estrutura transportadora. Também, esses sistemas normalmente requerem o uso de solventes orgânicos para o carregamento da droga, o que pode provocar alterações indesejáveis da estrutura e/ou função das moléculas encapsuladas, como degradação e agregação. Em contraste, materiais de sílica mesoporosa oferecem, como mencionado, características únicas, como estruturas mesoporosas estáveis, grandes áreas de superfície, tamanhos e volumes dos poros ajustáveis, propriedades superficiais bem definidas para hospedagem de moléculas com vários tamanhos, formas e funcionalidades (SLOWING et. al., 2008); (GARY-BOBO et. al., 2012). Segundo Castro (2009), materiais mesoporosos apresentam também estabilidade térmica adequada e permitem o acesso de grandes moléculas a seus sítios ativos no interior dos canais porosos.

Os sistemas principais de entrega de drogas empregando MSNs aproveitam as áreas de superfície e volume de poros destes materiais. Moléculas carregadas são adsorvidas sobre a superfície de mesoporoso. A liberação pode ser controlada pelo tamanho ou morfologia dos poros (SLOWING et. al., 2008).

1.2.1 Síntese de materiais mesoporosos

Os materiais mesoporosos são sintetizados pelo processo sol-gel em conjunto com agentes direcionadores de estrutura, onde se destacam os agentes surfactantes que são moléculas tipo íons quaternários de amônio com pequenas cadeias alquilas (CASTRO, 2009). No processo sol gel moléculas precursoras tipo alcóxissilano sofrem reações de hidrólise e policondensação em torno de uma estrutura micelar auto-organizada formada pelo surfactante. Após o término das reações de policondensação o surfactante é removido para formação da estrutura

mesoporosa. Para síntese dos (MSNs) pode-se utilizar o (Tetraetil)-ortossilicato (TEOS) como precursor tipo alcoxissilano (SOUZA, 2011).

1.2.2. Materiais mesoporosos como dispositivos de liberação

A sílica mesoporosa, por sua estrutura singular, inspirou uma série de importantes sistemas de bioconjugação. Entre eles, a sua utilização como sistema de liberação de drogas foi realizada pela primeira vez em 2001. Neste trabalho o ibuprofeno, incorporado em poros de óxido de silício do tipo MCM-41, foi confeccionado na forma de sistema de biocerâmica implantável. No trabalho o anti-inflamatório ibuprofeno, teria sido localmente liberado no tecido ósseo para reduzir a resposta inflamatória, e corrigir um possível defeito ósseo (MANZANO & VALLET-REGI, 2010).

Ao longo dos anos as sílicas mesoporosas também foram utilizadas para a incorporação de muitos outros fármacos, como o paclitaxel, camptotecina, doxorubicina, metotrexato, colchicina, clorambucil, cisteína, telmisartan (Gary-Bobo, et. al., 2012). Gary-Bobo et. al. (2012) promoveram a morte de células cancerosas, ao utilizarem matrizes de MSN como vetores para drogas anticancerígenas.

Apesar de muitas drogas anticancerígenas terem sido utilizadas, os MSNs encontram-se na literatura alguns trabalhos descrevendo a incorporação de anti-hipertensivos, como o telmisartan, que demonstrou melhoria na solubilidade (ZHANG et al., 2010). Outros anti-hipertensivos como o atenolol, com ação beta-bloqueadora, também foi incorporado a matrizes mesoporosas de sílica e foram observados a capacidade de ajuste da taxa de liberação variando parâmetros como estrutura, compactação e modificação superficial (SOUZA, 2006). Outro estudo com incorporação de anti-hipertensivo em matrizes mesoporosas de silício foi realizado por POPOVIC et. al. (2011). No trabalho foi utilizado o princípio ativo captopril. Neste estudo foi descrita uma fase de liberação de 30 horas após a administração do captopril conjugado ao MSN do tipo SBA-15.

O presente trabalho tem como proposta estudar a preparação de nanopartículas mesoporosas de óxido de silício e testar a impregnação do princípio ativo captopril em matrizes sólidas mesoporosas de silício tipo MCM. Pretende-se controlar as taxas de liberação do fármaco pela alteração da estrutura porosa. Para

isso serão avaliados os parâmetros de síntese no intuito de possibilitar o desenvolvimento uma formulação que supere as formulações convencionais do medicamento.

2 JUSTIFICATIVA

Considerando a necessidade de desenvolvimento de dispositivos nanotecnológicos como alternativa para aplicação em tratamentos para controle da hipertensão, de melhor adesão terapêutica, visando ao aumento da eficácia e a redução dos efeitos colaterais desenvolveu-se este trabalho. A partir de bioconjugados formados por óxido de silício mesoporoso com o bioativo captopril deve promover avanço no entendimento destes dispositivos tecnológicos.

O medicamento captopril foi o fármaco de escolha em virtude de sua conhecida utilização para tratamento da hipertensão, e indicação para pacientes que possuem outras patologias crônicas como a insuficiência cardíaca, bem como pela sua dose diária, que pode chegar a três por dia. A escolha da bioconjugação com sistema poroso tipo MCM reside no fato de não se encontrar na literatura esta tipo de bioconjugação.

3 OBJETIVO

3.2 Objetivos gerais:

Desenvolver nanopartículas mesoporosas de óxido de silício tipo MSNs utilizando o precursor (Tetraetil)-ortossilicato. Incorporar o fármaco anti-hipertensivo captopril e avaliar a liberação a partir de diferentes formulações.

3.2. Objetivos específicos:

- Revisão da literatura acerca do tema;
- Estudo e otimização da metodologia de preparação de mesoporoso de Óxido de Silício com controle de porosidade;
- Produção de distintas formulações de nanopartículas mesoporosas de óxido de silício;
- Retirada efetiva do surfactante;
- Caracterizar as nanopartículas elaboradas;

- Desenvolvimento de sistema de liberação;
- Impregnação do princípio ativo captopril em nanopartículas mesoporosas de Óxido de Silício;
- Estudo da liberação sustentada do captopril por matrizes mesoporosas de Óxido de Silício.

4 METODOLOGIA EXPERIMENTAL

São descritas a seguir as metodologias de preparação do mesoporoso de Óxido de Silício, metodologia de caracterização, bem como os materiais utilizados para a síntese.

4.1. Materiais

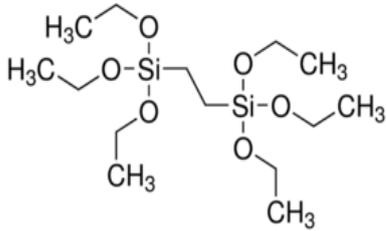
Os materiais utilizados na síntese das Nanopartículas mesoporosas de Óxido de Silício foram: Ácido Clorídrico (Vetec), Brometo de Cetiltrimetilamônio (Aldrich), (Tetraetil)-ortossilicato (Aldrich), 1,2- Bis (trietoxisilil)-etano (Aldrich), Fármaco Captopril (25 mg) (Teuto).

A tabela I abaixo mostra a nomenclatura IUPAC, abreviação utilizada e a fórmula estrutural dos precursores alcoxissilanos e do surfactante catiônico CTAB, utilizados na síntese das Nanopartículas mesoporosas de Óxido de Silício.

Tabela I. Nome IUPAC dos precursores alcoxissilanos e do surfactante catiônico utilizados na síntese das Nanopartículas mesoporosas de Óxido de Silício e suas respectivas abreviações e fórmulas estruturais.

Nome IUPAC	ABREVIÇÃO UTILIZADA	FÓRMULA ESTRUTURAL
(Tetraetil)-ortossilicato	TEOS	

Continuação da Tabela I. Nome IUPAC dos precursores alcoxissilanos e do surfactante catiônico utilizados na síntese das Nanopartículas mesoporosas de Óxido de Silício e suas respectivas abreviações e fórmulas estruturais.

1,2- Bis (trietoxissilil) etano	BTSE	
Brometo de Cetiltrimetilamônio	CTAB	$\text{H}_3\text{C}(\text{H}_2\text{C})_{15}\text{-N}^+\text{(CH}_3\text{)}_3\text{-Br}^-$

4.2. METODOLOGIA

4.2.1. Síntese das Nanopartículas mesoporosas de Óxido de Silício

A síntese das nanopartículas mesoporosas foi estudada com duas séries de amostras. Na primeira série fez-se variação na concentração de surfactante em relação aos outros componentes do sistema. Já na segunda série optou-se para o uso do BTSE como precursor em conjunto com o TEOS.

4.2.1.1. Série com variação da concentração de surfactante

Nanopartículas mesoporosas de óxido de silício foram obtidas por procedimento adaptado de autores (ZHANG et. al., 2012). Neste procedimento, um alcoóxido de silício ((Tetraetil)-ortosilicato – TEOS) sofre reações de hidrólise hidrotérmica e condensação a 80°C durante 8 horas na presença de brometo de cetiltrimetilamônio (CTAB) e ácido clorídrico (HCl) como catalisador. As razões molares de HCl:TEOS:H₂O:CTAB foram mantidas constantes e igual a 1:12,3:123:X. A fim de avaliar a influência do surfactante CTAB na porosidade dos materiais finais, foram testadas as razões molares com X = 0,12; 0,3 e 0,7. O produto final foi filtrado e lavado duas vezes com água destilada e mantido em estufa por 2 horas, a 105 °C. A fim de se remover o surfactante CTAB, para todas as amostras procedeu-se com a calcinação em mufla, por 4 horas a 450°C.

4.2.1.2 Série com variação da concentração de BTSE

Partindo das condições da amostra CTAB;TEOS 0,12 e a fim de se obter um incremento das propriedades porosimétricas, utilizou-se um segundo precursor de silício, o espaçador molecular nomeado BTSE (1,2-Bis (trietoxisilil) etano), em razões molares de 1:1 e 1:3 em relação ao TEOS. A reação ocorreu sob as mesmas condições descritas no item 4.2.1.1. O produto final foi filtrado e lavado duas vezes com água destilada e mantido em estufa por 2 horas, a 105 °C. A fim da remoção do surfactante CTAB, calcinou-se todas as amostras em mufla, por 4 horas a 450°C.

Nas Tabelas II e III apresenta a nomenclatura das diferentes amostras de óxido de silício mesoporosas estudadas. Na Tabela I encontra-se a nomenclatura utilizada no texto para primeira série, variando a fração molar de surfactante CTAB. Na Tabela II encontra-se a nomenclatura utilizada no texto para a segunda série, os incrementos numéricos na nomenclatura se referem a razão molar TEOS:BTSE.

Tabela II. Nomeclatura das Nanopartículas mesoporosas de Óxido de Silício de acordo com a razão molar CTAB:TEOS.

NOMENCLATURA ADOTADA PARA AS AMOSTRAS	PARÂMETRO RAZÃO MOLAR CTAB:TEOS
CTAB:TEOS 0,12	0,12
CTAB:TEOS 0,3	0,3
CTAB:TEOS 0,7	0,7

Tabela III. Nomenclatura das nanopartículas mesoporosas de óxido de silício obtidas de acordo com variação da razão molar TEOS:BTSE.

NOMENCLATURA ADOTADA PARA AS AMOSTRAS	PARÂMETRO RAZÃO MOLAR TEOS:BTSE
MCM-BTSE 1	1:1
MCM-BTSE 3	1:3

4.2.2. Incorporação do bioativo captopril às Nanopartículas mesoporosas de Óxido de Silício

A incorporação do bioativo captopril à matriz de Nanopartículas mesoporosas de Óxido de Silício foi adaptada da metodologia de Garcia et. al. (2007). Nesta metodologia a matriz mesoporosa é colocada em recipiente adequado com posterior adição da solução do fármaco com concentração conhecida. A solução resultante é então submetida à agitação e aquecimento constante por 1 hora a 40°C. Posteriormente a solução é mantida à temperatura ambiente para evaporação do solvente.

O procedimento específico consistiu na preparação de uma solução aquosa de captopril de concentração 1,5 mg/mL. Adicionou-se 2 mL dessa solução à 50 mg de cada uma das diferentes nanopartículas mesoporosas testada, ou seja, CTAB:TEOS 0,12, MCM-BTSE 1 e MCM-BTSE 3. A suspensão resultante foi submetida à agitação magnética por 60 minutos, em temperatura de 40°C, com posterior evaporação do solvente

As amostras em que foram estudados os processos de liberação foram as listadas abaixo.

- CTAB:TEOS 0,12;
- MCM-BTSE 1;
- MCM-BTSE 3.

4.2.3. Caracterização das Nanopartículas mesoporosas de Óxido de Silício

As amostras foram caracterizadas de modo a confirmar a estrutura, a porosidade, a nanoestrutura e bem como as propriedades de liberação dos bioconjugados resultantes.

A técnica de difração de raios X foi utilizada a fim de avaliar a estrutura cristalográfica das nanopartículas mesoporosas. Os resultados foram obtidos por equipamento Rigaku D/max-RB difratômetro com Cu Ka radiação ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$), em varredura de 20° a 80° (2θ) em passos de 0,02°. Também foram realizadas medidas de difração de raios X em ângulos rasantes, $2\theta < 5^\circ$, de modo a confirmar a existência de estruturação mesoporosa.

A espectroscopia de absorção na região do Infravermelho foi utilizada para avaliar os modos vibracionais das amostras preparadas. Esta análise objetivou a identificação da presença de surfactante CTAB e do espaçador molecular BTSE nos materiais finais bem como confirmar a presença das ligações Si-O. Os espectros

foram obtidos pela solução sólida dos pós em KBr na forma de pastilhas. A faixa espectral medida foi de 400 a 3000 cm^{-1} com acúmulo de 32 varreduras para a obtenção do espectro final. Utilizou-se o espectrofotômetro de infravermelho com transformada de Fourier FT, marca SHIMADZU, modelo IR-PRESTIGE-21.

De modo a estudar a porosidade das amostras em função dos parâmetros de síntese, foram realizadas análises de adsorção-desorção de nitrogênio, por meio do porosímetro de nitrogênio MICROMERITICS ASAP 2010. Os valores de área de superfície, tamanho e volume de poros foram obtidos utilizando o modelo de Brunauer-Emmet-Teller (BET).

O perfil de liberação das nanopartículas mesoporosas de óxido de silício foram avaliadas com análises de espectroscopia de absorção molecular na região do UV-Vis. Os espectros de absorção foram obtidos utilizando-se espectrofotômetro UV-Vis de duplo feixe, modelo 3900H, da marca Hitachi®, adotando-se cubetas de quartzo, e mantendo-se a temperatura constante em 25 °C. 2 mg do sólido impregnado conforme descrito no item 4.2.2 foi utilizado para a análise. Adicionou-se 3 mL de água Milli-Q na cubeta, totalizando concentração de captopril de 0,04 mg/mL na solução final. Acompanhou-se a liberação do fármaco pelas nanopartículas pela medição da absorção UV-vis em 190 nm em função do tempo por 48 horas.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Estudo da variação da fração molar de CTAB

5.1.1. Caracterização das nanopartículas mesoporosas de óxido de silício CTAB:TEOS por difração de raios X.

A Figura 05 mostra os difratogramas de raios X para amostras CTAB:TEOS 0,12; CTAB:TEOS 0,3 e CTAB:TEOS 0,7. Para todas as amostras, independentemente do teor de surfactante utilizado, pode-se observar um pico difuso centrado em aproximadamente $2\theta = 22^\circ$ que pode ser atribuído a agregados amorfos de siloxano, de acordo com Zhao, et. al. (2003). É importante destacar que o processo de calcinação não levou a cristalização da estrutura investigada.

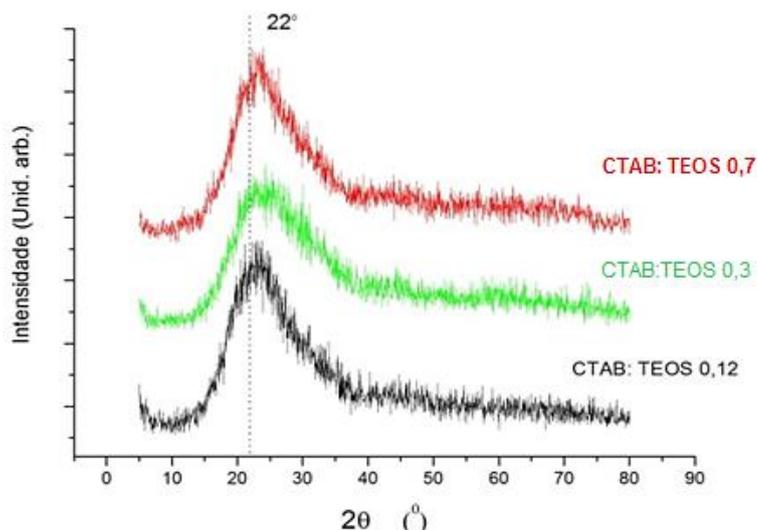


Figura 05. Difratoograma de raios X das amostras de Nanopartículas mesoporosas de Óxido de Silício: CTAB:TEOS 0,12; CTAB:TEOS 0,7 e CTAB:TEOS 0,3.

5.1.2. Caracterização das Nanopartículas mesoporosas de Óxido de Silício CTAB:TEOS por difração de raios X a ângulo rasante.

A fim de confirmar a existência de estruturação mesoporosa, foram realizadas medidas de difração de raios X em ângulos rasantes, $2\theta < 5^\circ$. Os difratogramas são mostrados na Figura 06, e é evidente o comportamento distinto entre as amostras preparadas com diferentes teores de surfactante CTAB. Geralmente, óxidos de silício preparados com surfactantes iônicos podem ocorrer em estruturas de simetria hexagonal em duas ou três dimensões (2D ou 3D). Essas diferentes estruturas produzem picos de interferência distintos dependendo do tipo de simetria encontrado. Com relação à simetria hexagonal 2D, observado geralmente em materiais mesoporosos inorgânicos como o MCM-41 e o FSM-16 (INAGAKI et. al., 1993), (INAGAKI et. al, 1996), elas exibem quatro picos de difração relativos a (10), (11), (20) e (21) (INAGAKI et. al., 1999) o aparecimento de difrações adicionais em (30), (22), e (31) em ângulos mais elevados, $4 \leq 2\theta \leq 6$, o que indica que o material mesoporoso tem alto grau de ordenamento mesoscópico (HUO et. al.,1996), (ZHAO et. al., 1998). Conforme se observa nas curvas da Figura 06, o número de picos de difração é diferente em cada caso. No caso específico da amostra CTAB:TEOS 0,7, nenhum pico de difração foi observado o que indica a ausência de arranjos ordenados mesoscópicos. Por outro lado, as amostras

CTAB:TEOS 0,12 e CTAB:TEOS 0,3 apresentaram o pico de difração em $2\theta = 2,5^\circ$, já a amostra CTAB:TEOS 0,12 apresentou, além deste pico, outros posicionados em $2\theta = 3,2$ e $4,4^\circ$. Este comportamento revela um maior grau de ordenamento da estrutura mesoscópica para amostra CTAB:TEOS 0,12.

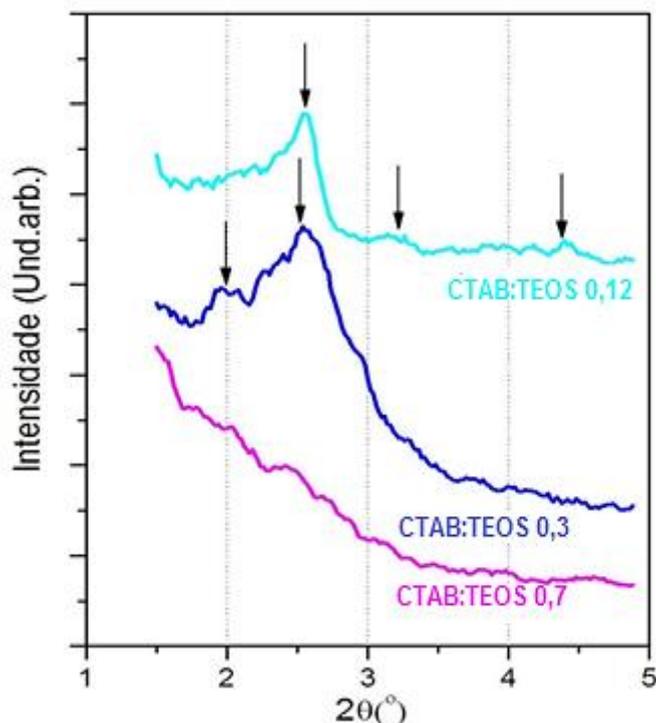


Figura 06. Difratogramas de raios X em ângulos rasantes, $2\theta < 5^\circ$, das amostras de Nanopartículas mesoporosas: CTAB:TEOS 0,12; CTAB:TEOS 0,7 e CTAB:TEOS 0,3.

5.1.3. Análise qualitativa da síntese das nanopartículas mesoporosas de óxido de silício CTAB:TEOS por meio da Espectroscopia na região do Infravermelho (FTIR).

A Figura 07 apresenta as curvas de espectroscopia de absorção no infravermelho para amostras mesoporosas CTAB:TEOS 0,12, CTAB:TEOS 0,7 e CTAB:TEOS 0,3. Para todas as amostras podemos observar modos vibracionais em 1230 , 1085 , 965 cm^{-1} frequentemente atribuídos às deformações assimétricas das ligações (O-Si-O), (Si-O-Si), (Si-OH) respectivamente (HANDKE & KOWALEWSKA, 2011). A presença desses modos vibracionais confirma a formação da estrutura de óxido de silício. Pode-se verificar ainda a presença de bandas relativas ao surfactante em 2930 cm^{-1} e 2895 cm^{-1} . A presença destas bandas mostrou a

ineficiência do processo de calcinação adotado inicialmente, empregado nas condições de 350°C por 3 horas. Desta forma realizou-se um estudo a fim de se encontrar a melhor condição de remoção do CTAB conforme mostrado a seguir.

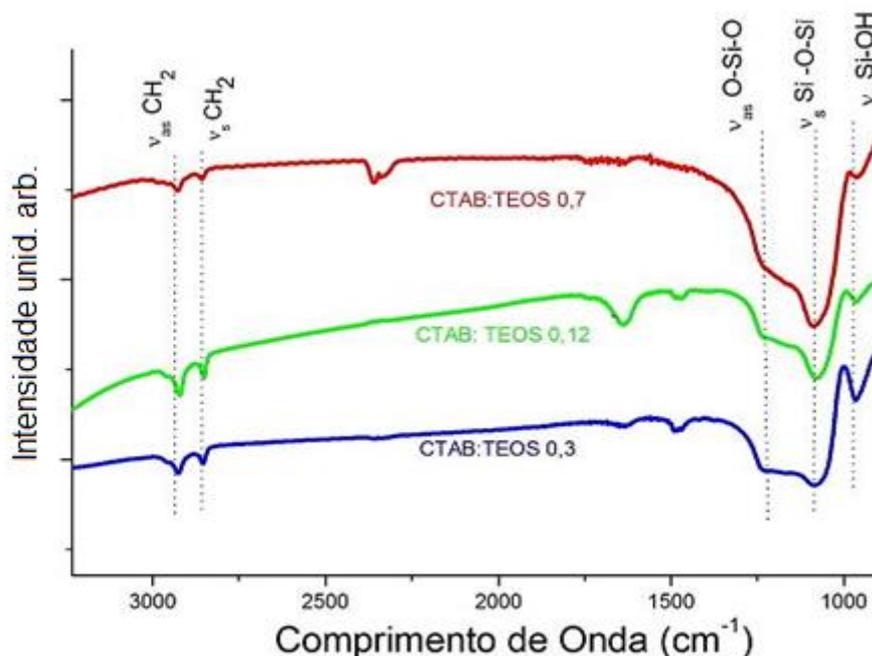


Figura 07. Espectroscopia de infravermelho das amostras CTAB:TEOS 0,12, CTAB:TEOS 0,7 e CTAB:TEOS 0,3 antes do processo de remoção do surfactante CTAB.

A Figura 08 mostra as curvas de espectroscopia na região do infravermelho de amostras CTAB:TEOS 0,12 tratadas com diferentes procedimentos para remoção do surfactante com a finalidade de comparar a eficiência dos processos, a saber: a) lavagem com tetracloreto de carbono sob refluxo por 24 horas; b) lavagem com etanol sob refluxo por 24 horas; c) lavagem com água sob refluxo por 24 horas; d) calcinação 450°C por 4 horas. Os espectros foram comparados com a curva do surfactante. Similarmente as amostras anteriores foi possível observar em todas as amostras a presença do pico relativo aos modos vibracionais do óxido de silício através das bandas centradas em 1230, 1085, 965 cm⁻¹. Por outro lado nota-se que independentemente do processo de lavagem efetuado, para as curvas (a), (b) e (c) a presença dos modos vibracionais em 2895 cm⁻¹ e 2930 cm⁻¹, relativos à vibração de estiramento C-H (DEY et. al., 2009); (BARBOSA, 2011) que pode ser atribuída à estrutura do surfactante CTAB, revelando que os processos de lavagens utilizados nessas amostras foram ineficientes nas condições utilizadas. Entretanto, a amostra submetida ao processo de calcinação a 450 °C por 4 horas, em comparação com as

demais, apresentou resultado diferente uma vez que não foram observados os modos vibracionais em 2930 e 2895 cm^{-1} , referentes à vibração de estiramento do C-H, o que mostrou que este procedimento foi eficiente na remoção do surfactante CTAB dos Óxidos mesoporosos de Silício.

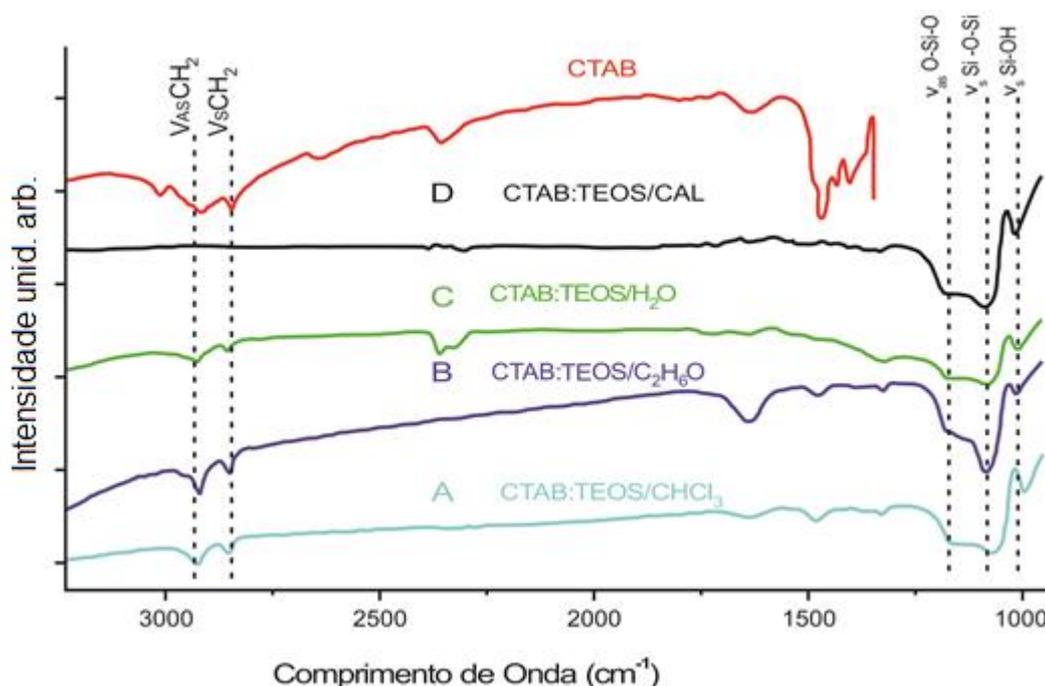


Figura 08. Espectroscopia de infravermelho de amostra de Nanopartículas mesoporosas de Óxido de Silício CTAB:TEOS 0,12 com lavagem por CHCl_3 ; lavagem por H_2O e lavagem com $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$ e calcinação, comparadas à curva de CTAB.

A partir do estabelecimento desta condição de lavagem, adotou-se este procedimento para as demais preparações.

5.1.4. Análise porosimétrica (adsorção-desorção de nitrogênio) de Nanopartículas mesoporosas de Óxido de Silício CTAB:TEOS.

Na Figura 09 abaixo são apresentadas as curvas de adsorção-desorção de nitrogênio para amostras CTAB:TEOS 0,7; CTAB:TEOS 0,3 e CTAB:TEOS 0,12. Para fins de comparação, os resultados da análise porosimétrica obtidos pela aplicação do modelo BET podem ser verificados na Tabela IV abaixo. Foi possível observar que, para as amostras CTAB:TEOS 0,12; CTAB:TEOS 0,3 e CTAB:TEOS 0,7, o valor do raio do poro observado variou de 15 a 18 Å. Nota-se também que os

valores de área de superfície são maiores para amostras CTAB:TEOS 0,12 e CTAB:TEOS 0,7. Entretanto somente a preparação CTAB:TEOS 0,12 foi obtido maior volume de poro na adsorção de aproximadamente 1,0 cc/g.

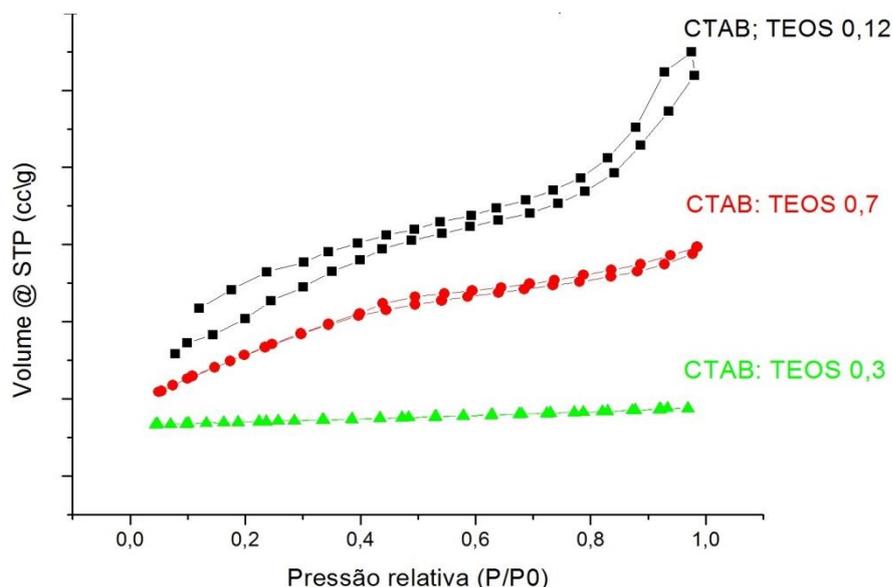


Figura 09. Adsorção-desorção de nitrogênio para as amostras CTAB:TEOS 0,12; CTAB:TEOS 0,3 e CTAB:TEOS 0,7.

A partir dos resultados de estrutura cristalográfica, molecular e do estudo de lavagem e porosimetria encontrados pode-se observar que as amostras de nanopartículas mesoporosas de óxido de silício CTAB:TEOS 0,12 se mostraram mais promissoras pois apresentaram as mesmas características cristalográficas e omoleculares que as demais, entretanto revelaram melhores características porosimétricas (volume de poro). Adotou-se essa fração de surfactante para o estudo da utilização do BTSE conforme mostrado a seguir.

Tabela IV. Valores de raio de poro, volume de poro e área de superfície obtidos pela adsorção/desorção de N₂(g) para amostras de Nanopartículas mesoporosas: CTAB:TEOS 0,12; CTAB:TEOS 0,3 e CTAB:TEOS 0,7.

Mesoporoso	Área de superfície (m ² /g)			Volume do poro (cc/g)		Raio do poro (Å)	
	BJH Adsorção	BJH desorção	BET	BJH Adsorção	BJH desorção	BJH adsorção	BJH Desorção
CTAB:TEOS 0,12	357,287	431,430	850,638	0,982	1,001	15,280	16,887
CTAB:TEOS 0,7	214,567	214,742	886,640	0,344	0,340	16,875	18,825
CTAB:TEOS 0,3	29,403	18,820	24,069	0,052	0,032	16,862	17,321

5.2. Caracterização das amostras da série MCM-BTSE

5.2.1. Caracterização por difração de raios X da série MCM-BTSE.

A Figura 10, mostra os difratogramas de raios X para as amostras CTAB:TEOS 0,12; MCM-BTSE 1 e MCM-BTSE 3. Pode-se observar que as Nanopartículas mesoporosas de Óxido de Silício sintetizadas com a utilização do espaçador BTSE apresentaram perfil difratográfico semelhante à Nanopartícula mesoporosa de Óxido de Silício CTAB:TEOS 0,12, uma vez que revelam a presença do pico difuso, em aproximadamente $2\theta = 22^\circ$ (100) característico de agregados de estrutura amorfa de óxido de silício amorfa (ZHAO, et. al. 2003). Foi observado, ainda, o pico em $2\theta = 42^\circ$ (110) que assim como pico anterior é característico de agregados de estrutura amorfa de óxido de silício. Assim como observado para a amostra CTAB:TEOS 0,12 o processo de calcinação não levou a cristalização da estrutura investigada nas amostras da série TEOS: BTSE.

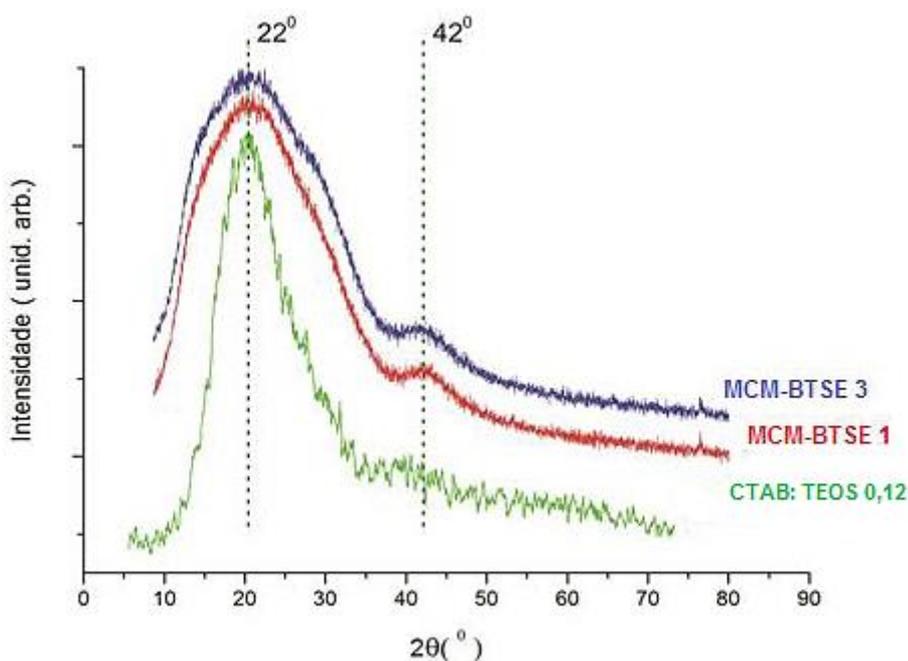


Figura 10. Difratograma de raios X das amostras de Nanopartículas mesoporosas de Óxido de Silício: MCM-BTSE 1; MCM-BTSE 3 e CTAB:TEOS 0,12.

5.2.2. Espectroscopia na região do Infravermelho (FTIR) da série MCM-BTSE

A Figura 11 mostra as curvas de espectroscopia de infravermelho para amostras de nanopartículas mesoporosas de óxido de silício preparadas com diferentes proporções do precursor 1,2-Bis-(tetraetoxisilil)-etano, MCM-BTSE 1 e MCM-BTSE 3 comparadas com o espectro da amostra CTAB: TEOS 0,12.

É possível observar para todas as curvas, MCM-BTSE 1 e MCM-BTSE 3, a presença de modos vibracionais em 1230, 1085, 965, 797 e 459 cm^{-1} , que podem ser atribuídos a deformações assimétricas das ligações O-Si-O, Si-O-Si, Si-OH, Si-C e Si-O, respectivamente (HANDKE e KOWALEWSKA, 2011), o que confirma a presença do óxido de silício nos produtos finais. É possível observar ainda que as amostras sintetizadas com o precursor de silício BTSE, apresentaram os modos vibracionais que não foram observados nas amostras CTAB:TEOS. São observados os modos vibracionais em 797 e 459 cm^{-1} , correspondentes às deformações (Si-C) e (Si-O) (HANDKE e KOWALEWSKA, 2011), respectivamente, mostrando que o processo de calcinação não conseguiu eliminar a fração orgânica correspondente ao precursor BTSE apesar de conseguir remover a fase orgânica correspondente ao surfactante, conforme mostrado na Figura 11, pela ausência dos modos vibracionais em 2895 e 2930 cm^{-1} , correspondente ao estiramento (C-H) (DEY et. al., 2009) do CTAB.

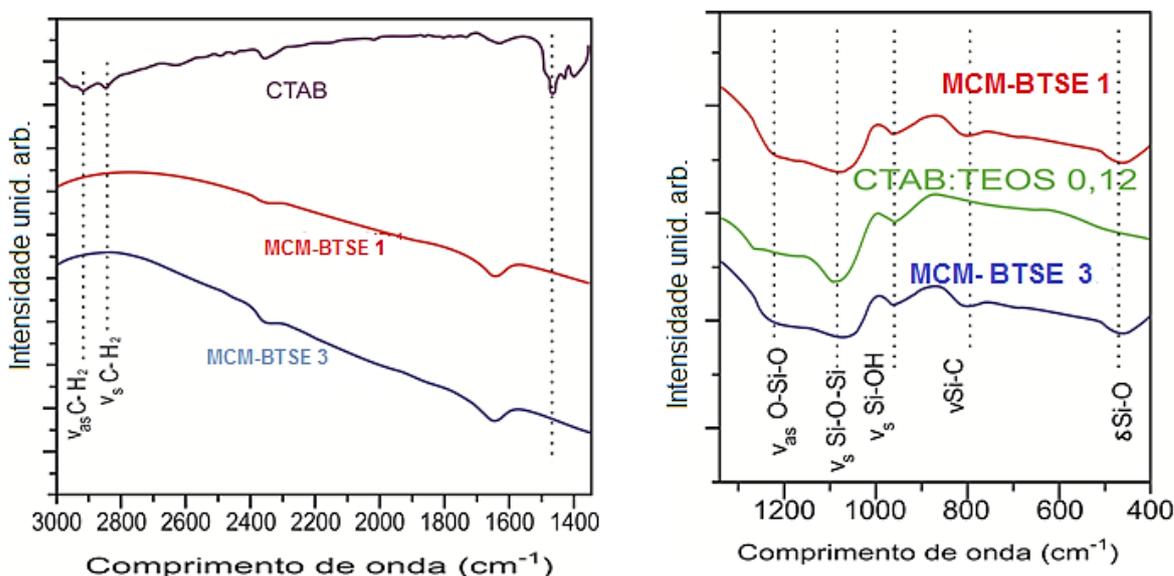


Figura 11. Espectroscopia de infravermelho das amostras MCM-BTSE 1, MCM-BTSE 3 comparadas a curva de CTAB. Amostras CTAB:TEOS 0,12, MCM-BTSE 1, e MCM-BTSE 3 na região entre 3000 e 400 cm^{-1} .

A Tabela V apresenta as atribuições na região do infravermelho encontradas nas amostras de nanopartículas de Óxido de Silício da serie CTAB: TEOS 0,12, CTAB: TEOS 0,7, CTAB: TEOS 0,3 e da série MCM-TB 1 e MCM-TB 3.

Tabela V. Atribuições das absorções na região do Infravermelho de amostras de Nanopartículas mesoporosas de Óxido de Silício.

Comprimento de onda (cm ⁻¹)	Unidade estrutural	Modo vibracional	Referência
459	SI-O	δ	(HANDKE e KOWALESWSKA, 2011)
797	SI- C	V _s	(HANDKE e KOWALESWSKA, 2011)
965	SI- OH	V _s	(HANDKE e KOWALESWSKA, 2011)
1085	SI-O-SI	V _s	(HANDKE e KOWALESWSKA, 2011)
1230	O- SI-O	V _{as}	(HANDKE e KOWALESWSKA, 2011)
2930	C-H	V _{as}	(DEY et, al., 2009)
2895	C-H	V _{as}	(BARBOSA, 2011)

5.2.3. Análise porosimétrica da série de amostras MCM-BTSE.

São apresentadas na Figura 12 abaixo as curvas de adsorção-desorção de nitrogênio para as amostras MCM-TB 1; MCM-TB 3 e CTAB:TEOS 0,12. Os resultados de análise superficial porosimétrico obtidos mediante o modelo BET e os resultados são apresentados na Tabela VI. Os resultados de área de superfície e volume de poro para amostras preparadas com BTSE mostraram que a presença desse reagente na síntese promoveu diminuição dos tamanho e volume de poro. Observa-se ainda que os valores encontrados são inferiores aos obtidos para a amostra CTAB:TEOS 0,12, como pode ser verificado na Tabela VI.

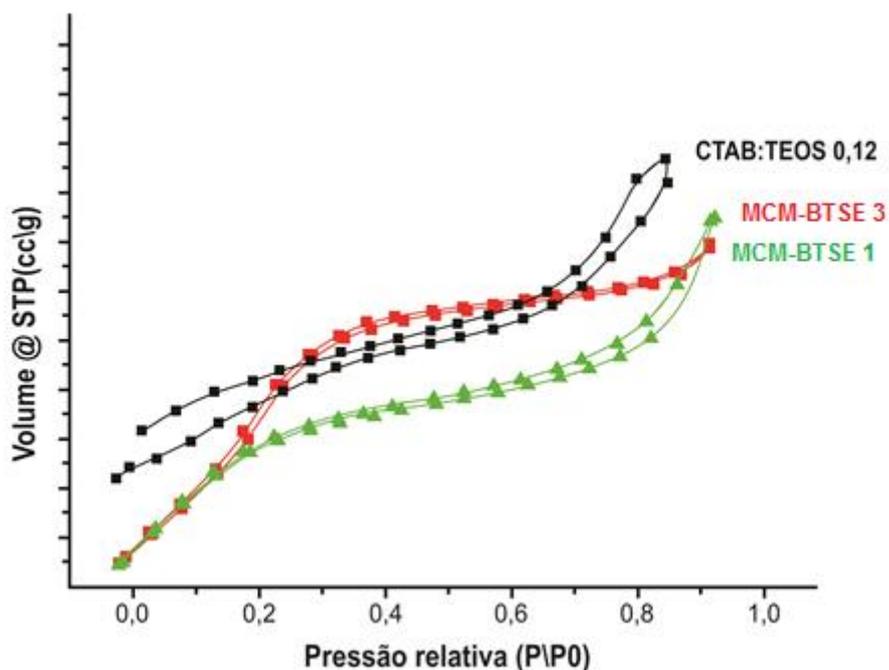


Figura 12. Adsorção-desorção de nitrogênio para as amostras de Nanopartículas mesoporosas: MCM-BTSE 1; MCM-BTSE 3 e CTAB:TEOS 0,12.

Tabela VI. Valores de raio de poro, volume de poro e área de superfície obtidos pela adsorção/desorção de N₂(g) para amostras de Nanopartículas mesoporosas MCM-BTSE 1; MCM-BTSE 3 e CTAB:TEOS 0,12.

Amostra	Área de superfície (m ² /g)			Volume do poro (cc/g)		Raio do poro (Å)	
	BJH adsorção	BJH Desorção	BET	BJH adsorção	BJH desorção	BJH adesorção	BJH Desorção
MCM-BTSE 1	125,279	124,076	1006,360	0,259	0,204	15,351	16,600
MCM-BTSE 3	188,771	143,220	1156,092	0,387	0,390	18,956	16,699
CTAB:TEOS 0,12	357,287	431,430	850,638	0,982	1,001	15,280	16,887

5.3. Microscopia Eletrônica de Transmissão

As amostras da série TEOS:BTSE foram submetidas a análise por microscopia de transmissão. Apesar da resolução das imagens não terem atingido uma condição ideal é possível ter uma ideia da morfologia das amostras resultantes na Figura 14 abaixo.

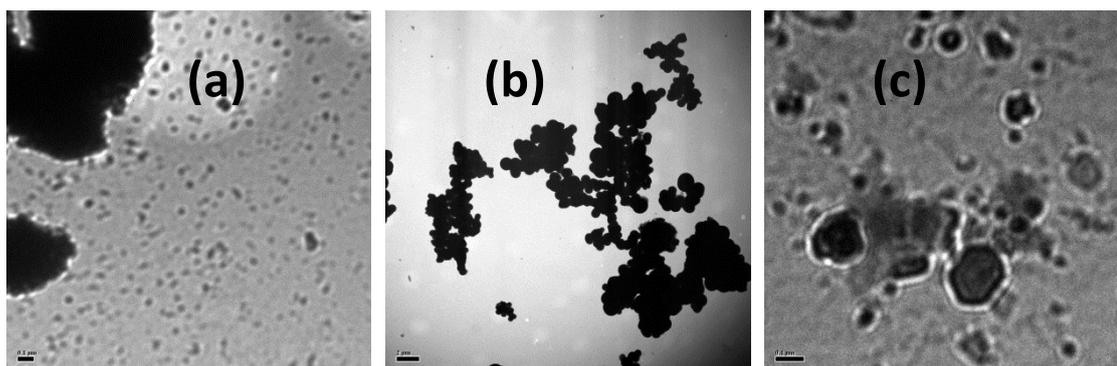


Figura 13. Fotomicrografias de microscópio eletrônico de transmissão de nanopartículas mesoporosas de óxido de silício da série MCM-BSTE 1 em (b) e MCM-BSTE 3 (c) comparadas à amostra CTAB:TEOS 0,12 em (a).

Pode-se observar resultados consistentes com os valores de volume de poro mostrados na Tabela VI. As amostras com maiores volumes de poro CTAB:TEOS 0,12 mostram uma densidade menor de óxido de silício nas imagens. Conforme observado na Figura 13 (b) a amostra com menor volume de poro, MCM-BTSE 1, aparentemente revelou a formação de partículas densas sem porosidade.

5.4. Estudo da incorporação do captopril às nanopartículas mesoporosas de óxido de silício

Para determinar a eficiência do processo de incorporação de captopril às nanopartículas, inicialmente obteve-se uma curva de calibração partindo de diluições

de uma solução estoque de concentração 1,5 mg/mL. O coeficiente angular obtido na curva de calibração foi de 23,12356 e o coeficiente linear foi de 0,20322. O coeficiente de correlação (r^2) apresentou valor de 0,99824. Levando a construção da relação abaixo:

$$\text{CONCENTRAÇÃO (mg/mL)} = \frac{\text{Absorbância} + 0,20322}{23,12356}$$

A Figura 14 mostra a curva de calibração obtida a partir de diluições seriadas da solução estoque de captopril em concentração conhecida de 1,5 mg/ mL.

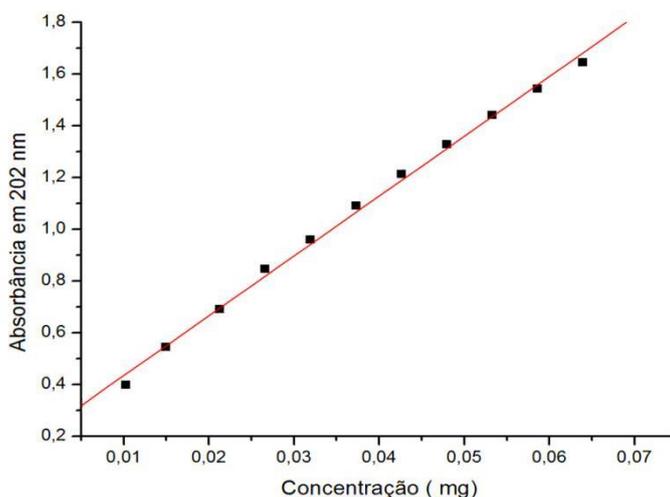


Figura 14. Curva de calibração do captopril em água.

A Figura 15 mostra a taxa de liberação de captopril pelas nanopartículas mesoporosas de óxido de silício CTAB:TEOS 0,12, MCM-BTSE 1 e MCM-BTSE 3. Pode-se observar um comportamento semelhante de liberação do ativo independentemente da composição da amostra. Pode ser observada uma liberação intensa nos tempos iniciais, incremento da taxa de liberação e posterior estabilização da taxa para tempos maiores que 10 horas. Segundo autores, a primeira fase de liberação corresponde à liberação das moléculas de captopril dispostas na superfície externa das nanopartículas, enquanto que a segunda fase de liberação corresponde à liberação sustentada das moléculas de captopril que adentraram aos poros (POPOVICI et. al., 2011).

Foi possível observar que, para o teste de liberação realizado em 48 horas, a amostra de CTAB:TEOS 0,12, liberou a concentração máxima de 0,011 mg/mL

enquanto as amostras MCM-BTSE 1 e MCM-BTSE 3 liberaram 0,005 mg/mL e 0,007 mg/mL, respectivamente. Os valores liberados são correspondentes aos volumes de poros encontrados pelas análises porosimétricas. A Tabela VII apresenta os valores comparativos de liberação dos bioconjugados captopril-mesoporoso e das amostras de Nanopartículas mesoporosa de Óxido de Silício comparados aos valores de volume de poro.

Os resultados de liberação do fármaco captopril obtidos a partir das matrizes mesoporosas de óxido de silício são corroborados também pelos resultados obtidos na análise microscópica, uma vez que a amostra CTAB: TEOS 0,12 foi a matriz que se revelou com menor densidade do oxido de silício, tendendo a maior porosidade, assim como visto nos resultados porosimétricos. Nota-se que a matriz MCM-BTSE 1 revelou a maior densidade da partículas de oxido de silício, assim como a menor taxa de liberação ao ser comparada á matriz CTAB:TEOS 0,12.

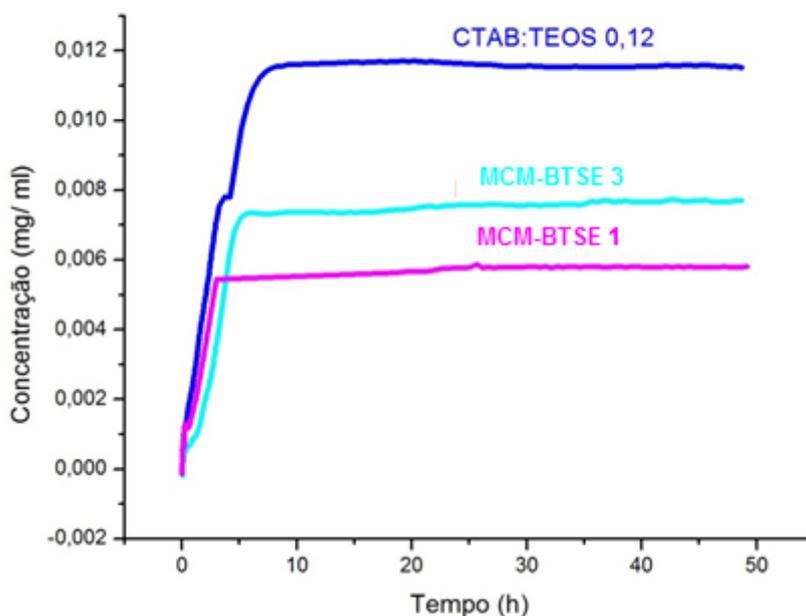


Figura 15. Capacidade de liberação de captopril para as amostras CTAB:TEOS 0,12; MCM-BTSE 1 e MCM-BTSE 3.

Tabela VII. Valores de análise porosimétrica e concentração liberada por tempo máximo para as amostras CTAB:TEOS 0,12; MCM-BTSE 1 e MCM-BTSE 3.

Bioconjugado	Área de superfície (m ² /g)		Volume do poro (cc/g)		Concentração Liberada (mg/ mL)	Tempo Máximo (h)
	Adsorção	desorção	Adsorção	Desorção		
CTAB:TEOS 0,12	357.287	431.430	0.982	1.001	0,011	8,5
MCM-BTSE 1	125.279	124.076	0.259	0.204	0,005	3
MCM-BTSE 3	188.771	143.220	0.387	0.390	0,007	7

6. CONCLUSÃO

Com as análises de difração de raios X, confirmou-se a formação de agregados com estrutura amorfa de silício nas amostras de Nanopartículas mesoporosas de óxido de silício, pela presença do pico difuso em aproximadamente $2\theta = 22^\circ$, que foi atribuído aos quadros de sílica amorfa.

Com as medidas de difração de raios X em ângulos rasantes, $2\theta < 5^\circ$, verificou-se o comportamento distinto entre as amostras preparadas com diferentes teores de surfactante CTAB (CTAB:TEOS 0,12, CTAB:TEOS 0,7, CTAB:TEOS 0,3), e um maior ordenamento mesoscópico para a amostra CTAB:TEOS 0,12.

As amostras que foram sintetizadas com o espaçador molecular BTSE tiveram semelhante perfil difratográfico à amostra CTAB:TEOS 0,12. Após a síntese de novas NPs com o espaçador BTSE, a análise porosimétrica (adsorção-desorção de nitrogênio) mostrou que a amostra MCM-BTSE 3 apresentou os maiores resultados nos parâmetros porosimétricos, mas ainda inferiores à amostra CTAB:TEOS 0,12.

Foi possível concluir que existe correlação entre o volume de poro analisado pelas amostras com a taxa de liberação respectiva. Verificou-se que quanto maior o volume de poro maior a taxa de liberação do fármaco para as três variações de amostras. Assim, a amostra com maior volume de poro (CTAB:TEOS 0,12) apresentou maior taxa de liberação, seguidas das NPs MCM-BTSE 3 e MCM-BTSE1.

Dessa forma conclui-se que as Nanopartículas de sílica mesoporosa apresentam-se bastante promissoras para aplicação na área de saúde devido às suas características especiais e disposição de sua estrutura mesoporosa, que são capazes de absorver e incorporar quantidade relativamente grande de moléculas bioativas, e têm o potencial para funcionar como sistema de entrega eficiente para o transporte de moléculas desejadas, sem perda significativa antes de chegar ao local de destino, e liberar o fármaco de forma sustentada.

7. REFERÊNCIAS

AZNAR et. al. Delivery Modulation in Silica Mesoporous Supports via Alkyl Chain Pore Outlet Decoration. **Journal ACS**, 28 (5), p. 2986–2996, 2012.

BARBOSA, A. A. M. et al. Frequência de efeitos adversos causados por inibidores da enzima conversora da angiotensina relatados por pacientes atendidos na unidade básica de saúde – Laranjal – PR. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v.9, n.2, 2008.

BARBOSA, L.C.A. **Espectrofotometria no infravermelho na caracterização de compostos orgânicos**. 1. Ed. Viçosa: ed. UFV, 2011.

BECK, J.S. et. al. A new family of mesoporous molecular sieves prepared with liquid crystal templates. *J. Am. Chem. Soc.*, 114 (27), pp 10834–10843, 1992.

BRASIL. Sociedade Brasileira de Cardiologia/ Sociedade Brasileira de Hipertensão/ Sociedade Brasileira de Nefrologia. **VI Diretrizes Brasileira de Hipertensão**. Rio de Janeiro, Vol. 95(1), Supl.1, págs. 1-51, jul. 2010.

CASTRO, K. K. V. **Síntese, caracterização e aplicação de MCM-41 e Al-MCM-41 na pirólise do resíduo atmosférico de petróleo**. 2009. 140f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Rio Grande do Norte, 2009.

DEY, et al., R. K. Attachment of linear poly (amido amine) to silica surface and evolution oh metal- biding behavior. *Applied Surface Science [S.I.]*, vol. 255, n. 18, p. 8176- 8182, 2009.

DOROBANTU, M. et. al. Prevalence, awaremsess, treatment, and control of hypertension in Romania: Results of the SEPHAR study. **International Journal of Hypertension**, vol.1, p.1- 6, 2010.

EBBSEN, M.; JENSEN T. Nanomedicine: techniques, potentials, and ethical implications. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**. V. 5, 2006.

FAHNING, B. M. LOBÃO E. B.. Nanotecnologia aplicada a fármacos. Faculdade Católica Salesiana do Espírito Santo. 2011.

FALLEIROS, J. P. B. et. al. Aplicações da nanotecnologia no diagnóstico e tratamento de câncer. **Nucleus**, v.8, n.1, abr. 2011.

GARCIA, F. A. C. et. al., Ácid Characterization of Copper Oxide and Niobium Pentoxide Supported on Silica- Alumina. **Catalysis Letters**, vol. 119. n. 1-2, p. 101-107. Nov. 2007

GARY- BOBO, M. et al. Cancer therapy improvement with mesoporous silica nanoparticles combining targeting, drug delivery and PDT. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 423, p 509- 515, nov. 2012.

GOODMAM, L. S.; GILMAN, A. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 10. Ed. Rio de Janeiro: McGraw- Hill, 2005. 658 p.

HANDKE, M; KOWALEWSKA, A; Siloxane and silsesquioxane molecules - Precursors for silicate materials. *Spectrochimica Acta Part A* 79, p. 749–757, 2011.

HE, Q. SHI, J. Mesoporous silica nanoparticle based nano drug delivery systems: synthesis, controlled drug release and delivery, pharmacokinetics and biocompatibility. *J. Mater. Chem.* 21, 5845-5855, 2011.

HUO, Q. et. al., Surfactant Control of phases in the synthesis of mesoporous Silica-based materials. **Chem. Mater.** 8,1147-1160, 1996.

INAGAKI, S. et. al. Synthesis of highly ordered mesoporous materials from a layered polysilicate. **Chem. Soc.**, Chem.Commun. 680-682, 1993.

INAGAKI, S. et. al. Synthesis of highly ordered mesoporous materials, FSN-16, Derived from kanemite, bull. **Chem. Soc. Jpn.** 69, 1449-1457, 1996.

INAGAKI, S. et. al. Novel mesoporous materials with a uniform distribution of organic groups and inorganic oxide in their frameworks. **O. J. Am. Chem. Soc.** 121, 9611-9614, 1999.

KATZUNG, B. G et. al. **Farmacologia básica e clínica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Artmed/McGraw-Hill, 2005. 258 p.

KOSTIS, J.B. et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. **Arch Intern Med.** 165:1637. 2005.

LOPES, M. L. et. al., Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, vol. 41, n. 2, abr./jun., 2005.

MANZANO, M.; VALLENT-REGI, M. New Developments in Ordered Mesoporous Materials for Drug Delivery. **Journal of Materials Chemistry**, n. 20, p 5593-5604, mar. 2010.

PARREIRA, D. B; EUGENIO, J. Nanopartículas para aplicação oncológica. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. 2011.

PETRIN, M. R. A nanotecnologia e suas aplicações na área farmacêutica. Centro universitário Feevale- Novo Hamburgo. 2006.

POPOVICI, R. F. et al. Controlled Drug Delivery System Based on Ordered Mesoporous Silica Matrices of Captopril as Angiotensin- Converting Enzyme Inhibitor Drug. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Roménia, vol. 100, n. 2, p 704-714, fev. 2011.

RANG, H.P.; DALE, M. M. et. al. **Farmacologia**. 5. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2003.

REIJNDERS, L. Conditions for the sustainability of biomass based fuel use. **Energy Policy**. vol 34, pg 863-876, 2006.

REIS, S. M. et al. Análise da Resposta Pressórica Mediante Exercício Físico Regular em Indivíduos Normotensos, Hipertensos e Hipertenso-Diabéticos. **Revista Brasileira de Cardiologia**, Belo Horizonte, ano 25, n. 4, p. 290-298, jul/ ago. 2012.

SCHETTINO, G. et. al. **Paciente Crítico: diagnostico e tratamento : Hospital Sírio- Libanês**. 1º. ed. Barueri. Manole, 2006.

SHOAIB, M. H. et al., Evaluation of drug release kinetics From ibuprofen matrix tablets using HPMC. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, vol. 19, n. 2, p. 119-124, 2006.

SICA, D. A. et al. Thiazide and Loop Diuretics. **Journal Clin Hypertens**, Greenwich, 13:639-43. 2011.

SILVA, E.D.J. et. al., interação medicamentosa entre anti-inflamatórios não esteroidais e anti-hipertensivos em pacientes internados em pacientes hipertensos internados em um hospital público: Uma abordagem e farmacovigilância. **REV. Baiana de saúde Pública**. 32(1): p. 18-28, 2008.

SLOWING, I. I. et al. Mesoporous Silica Nanoparticles for Drug Delivery and Biosensing Applications. *Adv. Funct. Mater.* n.17, p 1225-1236, mar. 2008.

SMELTZER, S. C. et. al. **Tratado de Enfermagem Médico- Cirúrgica**. 11º. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

SOUSA, A. **Materiais mesoporosos ordenados aplicados como sistemas para liberação controlada de drogas**. 2006. 95f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia das Radiações, Minerais e Materiais)- Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006.

SOUZA, K. C. **Síntese e caracterização de nanopartículas e nanocompósitos magnéticos para aplicações biomédicas**. 2011. 232f. Tese (Doutorado em ciências- Química)- Universidade Federal de Minas Gerais. Belo horizonte, 2011.

TOH, S. et al. Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system. **Arch Intern Med**. 172:1582. 2012.

VOSGERAU, M. Z. S. et al. Saúde da Família e Utilização de Medicamentos Anti-Hipertensivos e Antidiabéticos. **Revista Brasileira De Cardiologia**, vol. 24, n.2, p 95-104. Mar/ abr. 2011.

WANG, S. Ordered mesoporous materials for drug delivery. vol. 117, n.1-2, p. 1- 9 jan., 2009.

ZHANG, X.et al. Preparation and Characterization of silica- based mesoporous materials. **Advanced Materials Research**, Vols. 396-398, p. 463- 467, 2012.

ZHANG,Y. et al. Spherical mesoporous silica nanoparticles for loading and release of the poorly water-soluble drug telmisartan. **Journal of Controlled Release**,n 145, p. 257–263, mai. 2010.

ZHAO, D. et. al. Triblock copolymer syntheses of mesoporous silica with periodic 50 to 300 angstrom pores. **Science**. vol. 279, nº 5350, p. 548-552, 1998.

ZHAO, X. et. al, Confinement of Cd_3P_2 nanoparticles inside ordered pore channels in mesoporous silica. **Journal of materials chemistry**, vol, 13, p. 399- 403, 2003.