

## AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE DE NANOPARTÍCULAS HÍBRIDAS DE $\text{NiFe}_2\text{O}_4/\text{SiO}_2$ VISANDO SUA APLICAÇÃO COMO CARREADORES DE FÁRMACOS

E. Leal<sup>1\*</sup>, J. Dantas<sup>1</sup>, P. T. A. Santos<sup>1</sup>, S. M. C. M. Bicalho<sup>2</sup>, D. M. Brandão<sup>2</sup>,  
A. C. F. M. Costa<sup>1f</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Síntese de Materiais Cerâmicos (LabSMaC) – Unidade Acadêmica de Engenharia de Materiais – Universidade Federal de Campina Grande/UFCG.

\*E-mail: [elvialeal@gmail.com](mailto:elvialeal@gmail.com)

<sup>2</sup>JHS Laboratório Químico Ltda (JHS Biomateriais), Rua Ouro Branco 345, 34650-120, Sabará/MG.

### RESUMO

*Nanopartículas magnéticas possuem potencial aplicação na biomedicina uma vez que suas características possibilitam uma grande variedade de aplicações, tais como carreadores de fármacos, destruição de células tumorais e separação magnética de células e proteínas. Com vista nisso, a proposta é obter o híbrido de  $\text{NiFe}_2\text{O}_4/\text{SiO}_2$  a partir da modificação da superfície com 3-aminopropiltriétoxissilano e avaliar a estrutura, morfologia e citotoxicidade, visando obter um híbrido biocompatível para aplicações biológicas como carreador de fármaco. As amostras foram analisadas por DRX, FTIR, MEV, medidas magnéticas e citotoxicidade. Os resultados revelaram a formação monofásica do espinélio  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$  com tamanho de cristalito de 35 e 32nm para as amostras antes e após a modificação da superfície e presença de bandas de absorção características do espinélio e do grupo silanol do agente silano, confirmando formação do híbrido. A presença do agente silano manteve a característica ferrimagnética e um aumento na viabilidade celular, tornando-a não-citotóxica.*

**Palavras-chave:**  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$ , nanopartículas magnéticas, agente silano, citotoxicidade, biomaterial.

### INTRODUÇÃO

Atualmente há um grande interesse no estudo de nanopartículas magnéticas dividido à quantidade de aplicações tecnológicas em que elas podem ser usadas, como armazenamento de dados <sup>(1)</sup>, imagens por ressonância magnética <sup>(2)</sup>, catálise <sup>(3)</sup>, etc. Além disso, na área biológica também existe uma grande quantidade de técnicas envolvendo o uso de nanopartículas em tratamentos médicos como hipertermia <sup>(4)</sup>, carreamento de fármacos <sup>(5)</sup> e imobilização de enzimas <sup>(6)</sup>. Dentre os

nanomateriais mais explorados, as ferritas do tipo espinélio  $MFe_2O_4$  ( $M = Co, Mn, Ni$ ) têm-se mostrado como um dos materiais mais promissores para obtenção de híbridos para uso na biomedicina <sup>(7)</sup>. A ferrita de níquel ( $NiFe_2O_4$ ), no entanto, é um dos ferroespinélios que mais apresenta aplicação biomédica. Este material tem estrutura de espinélio inverso apresentando ferromagnetismo que origina do momento magnético de spins antiparalelos entre íons tetraédricos de  $Fe^{3+}$  e íons octaédricos  $Ni^{2+}$  <sup>(8)</sup>. No entanto, estas nanopartículas de  $NiFe_2O_4$  tendem a se agregar devido a forte interação dipolo-dipolo. Logo, a modificação da superfície das nanopartículas de  $NiFe_2O_4$  com um material biocompatível e biodegradável é requerida.

A modificação de nanopartículas por meio de tratamentos químicos (tais como a absorção de agentes silano de acoplamento) é um método útil para melhorar a estabilidade de dispersão das nanopartículas em vários meios líquidos, uma vez que as transforma num híbrido inorgânico/orgânico. O conceito de agentes de acoplamento silano foi reportado por Plueddemann e seus colaboradores <sup>(9)</sup>. Após esta publicação marco, novas pesquisas surgiram no âmbito de modificação de superfícies de partículas visando melhorar a compatibilidade entre as superfícies partículas/polímero e as propriedades dos materiais compósitos <sup>(10,11)</sup>.

A superfície de uma nanopartícula não modificada é coberta por apenas grupos  $-OH$ , enquanto a superfície de uma nanopartícula modificada com silano é coberta com as moléculas do próprio agente silano, logo, as partículas modificadas permite um comportamento diferenciado dentro de solventes orgânicos ou matrizes poliméricas quando comparados com as partículas não modificadas, ou seja, as partículas modificadas apresentam uma melhor dispersão em ambos os meios <sup>(12)</sup>.

Os materiais híbridos vêm apresentando grandes avanços médicos inovadores uma vez que oferecem a oportunidade de combinar as propriedades desejáveis do polímero orgânico, como elasticidade e flexibilidade, com as propriedades dos sólidos inorgânicos, tais como rigidez, resistência química, estabilidade térmica e química <sup>(13)</sup>.

Sendo assim, o presente trabalho tem como objetivo avaliar o efeito da adição do agente silano 3-aminopropiltriétoxisilano sobre a superfície das nanoferritas  $NiFe_2O_4$  visando à formação do híbrido  $NiFe_2O_4/SiO_2$  com característica não citotóxica para possível aplicação como carreadores de fármacos.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Para a síntese da ferrita em estudo foram utilizados os seguintes reagentes: nitrato de níquel hexahidratado (145,40 g/mol), nitrato de ferro monohidratado (808,0 g/mol) e ureia (60,06 g/mol). Todos os reagentes com grau de pureza entre 98 a 99%.

O processo de síntese da ferrita por reação de combustão envolveu uma mistura de íons metálicos, como reagentes oxidantes (nitratos), e o combustível (ureia) como agente redutor. Para a realização da reação de combustão, a proporção da mistura inicial de cada reagente foi calculada de acordo com as valências dos elementos reativos estabelecida pela estequiometria da reação de acordo com os conceitos da química dos propelentes e explosivos<sup>(14)</sup>. Como produto da reação, obteve-se a ferrita  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$ , a qual foi desaglomerada em um almofariz e peneirada em malha ABNT abertura 325 mesh (45  $\mu\text{m}$ ).

Em seguida, a ferrita  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$  foi silanizada com o agente 3-aminopropiltriétoxissilano  $[\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3]$  com grau de pureza de 97%. A metodologia adotada para esse processo foi com base no método de refluxo, o qual se encontra detalhadamente descrito no trabalho de Santos *et al.*<sup>(15)</sup>.

As amostras de  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$  pura e silanizada (FNi e FNiS, respectivamente) foram caracterizadas por difração de raios X em um difratômetro da Shimadzu (modelo LAB 6000) com varredura na região de 15 a 75° 2 $\theta$ , radiação  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda=1,5418\text{\AA}$ ). A cristalinidade foi determinada a partir da razão entre a área integrada do pico referente à fase cristalina e a área referente à fração amorfa. O tamanho médio de cristalito foi calculado a partir da linha de alargamento de raios-X ( $d_{311}$ ) por meio da deconvolução da linha de difração secundária do cério policristalino (utilizado como padrão) utilizando-se a equação de Scherrer<sup>(16)</sup>.

Os espectros de FTIR foram obtidos usando um espectrômetro modelo 400 FT-IR/FT-NIR da marca Perkin Elmer, entre 4000 e 400  $\text{cm}^{-1}$ , com resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$  e 20 varreduras. A morfologia dos aglomerados de partículas das amostras foi investigada por microscopia eletrônica de varredura (MEV) utilizando um microscópio modelo XL30 FEG da Philips.

Os ciclos de histerese magnética (M x H) foram obtidos por um magnetômetro de gradiente alternado (AGM). Por meio das curvas M x H, foi possível determinar os valores de magnetização de saturação ( $M_s$ ) e de campo coercitivo ( $H_c$ ) das

amostras. A magnetização de saturação foi determinada fazendo um fitting dos dados do campo aplicado para a função  $M = M_s (1 - \alpha/H)$ , onde  $M$  é a magnetização,  $M_s$  a magnetização de saturação,  $\alpha$  o parâmetro do fitting, e  $H$  o campo aplicado.

A análise de citotoxicidade foi realizada pelo Laboratório Biosíntesis P&D do Brasil LTDA, SP. No teste foi utilizado o PEAD (controle negativo) e o látex (controle positivo) como substâncias de referência para a preparação dos extratos na concentração de 200 mg/mL. Para a condução desse teste utilizou-se células de ovário de hamster chinês da linhagem CHO-K1 (ATCC CCL-61). As células foram mantidas em cultura até serem submetidas ao teste numa exposição de 24h. A amostra foi considerada citotóxica quando apresentou viabilidade celular resultante da exposição das células ao extrato de maior concentração com valor inferior a 70 % (VC < 70 %).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na Figura 1 se encontra os difratogramas de raios X da ferrita pura de  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$  obtida por reação de combustão (FNi) e da ferrita silanizada com o agente de acoplamento 3-aminopropiltrimetoxissilano  $\text{NiFe}_2\text{O}_4/\text{SiO}_2$  (FNiS) além da presença do padrão JCPDF 86-2267 referente ao espinélio  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$ .

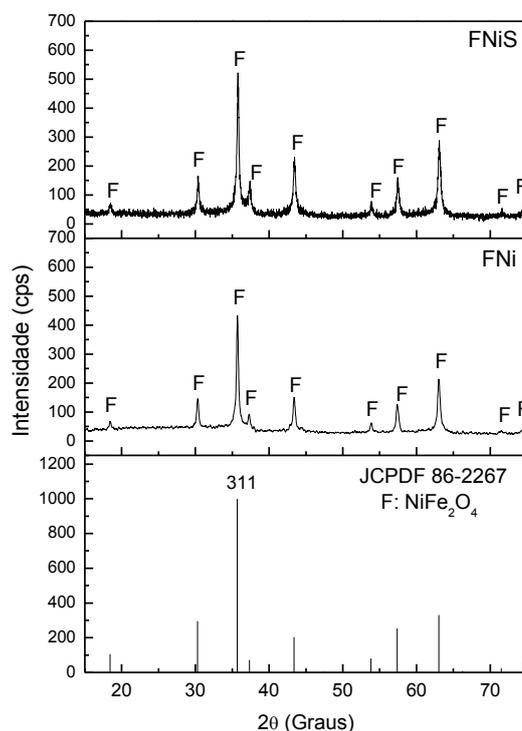
De acordo com os difratogramas apresentados, observa-se que ambas as amostras revelaram a formação monofásica do espinélio  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$ , indicando a que a síntese por reação de combustão foi eficiente para a formação completa da fase desejada, e que o processo de silanização não exerceu grande influência sobre estrutura do material, uma vez que seus picos mantiveram praticamente a mesma intensidade, porém com um pouco mais de ruído devido à presença do agente silano que possui característica de um material amorfo, e portanto, interfere na difração das partículas do pó, causando uma leve redução na intensidade dos picos, o que tende a interferir na cristalinidade das nanopartículas magnéticas.

Esse efeito pôde ser confirmado pelos resultados de tamanho de cristalito e cristalinidade medidos para o pico principal 311 das amostras FNi e FNiS, cujos valores foram de 35 nm e 63%, e 32 nm e 59%, respectivamente.

Khosravi e Eftekhar <sup>(17)</sup> sintetizaram nanopartículas de  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$  pelo método sol-gel e observaram por DRX a obtenção monofásica do espinélio e tamanho de

cristalito calculado para o pico principal 311 de 17 nm, ou seja, bem inferior as nanopartículas obtidas no presente estudo pela reação de combustão.

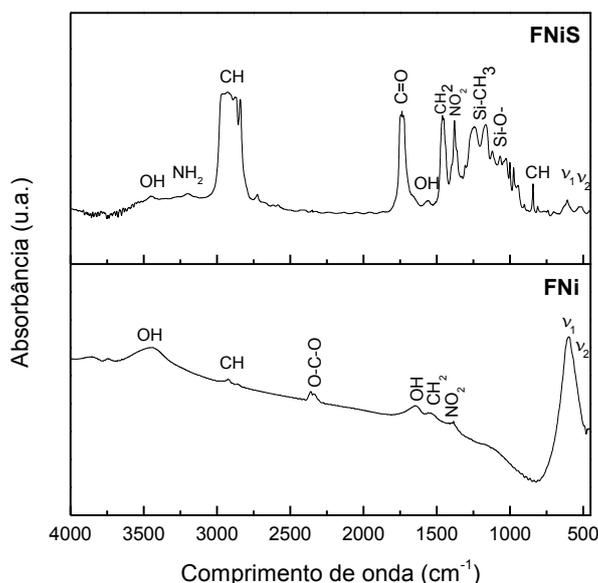
Phadatare *et al.* <sup>(18)</sup> analisaram o efeito do tipo de combustível (PVA, glicina e ureia) na reação de combustão para a obtenção de nanopartículas de  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$ , e observaram por DRX a formação monofásica do espinélio cúbico de  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$  para as três formas de síntese. Observaram também uma pequena variação no tamanho de cristalito para as amostras sintetizadas com os diferentes combustíveis, sendo os valores de 28, 29 e 33 nm referentes às sínteses usando PVA, glicina e ureia, respectivamente.



**Figura 1-** Difratomogramas de raios X da ferrita  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$  pura (FNi) e silanizada com o agente silano 3-aminopropiltrimetoxisilano  $\text{NiFe}_2\text{O}_4/\text{SiO}_2$  (FNiS).

A Figura 2 ilustra os espectros vibracionais na região do infravermelho, na faixa de  $4000 - 450 \text{ cm}^{-1}$ , das amostras FNi e FNiS em estudo. De acordo com os espectros de infravermelho, pode-se observar duas bandas de absorção abaixo de  $1000 \text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_1$  e  $\nu_2$ ), as quais são características do espinélio  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$  em estudo. Estas bandas são caracterizadas por vibrações de íons na rede do cristal, onde  $\nu_1$ , localizada na faixa de aproximadamente  $602 \text{ cm}^{-1}$ , é atribuída às vibrações dos sítios tetraédricos, e  $\nu_2$ , localizada na faixa de aproximadamente  $515 \text{ cm}^{-1}$ , corresponde às vibrações dos sítios octaédricos.

Na amostra FNiS, a banda  $\nu_2$  se encontra sobreposta pela banda  $\nu_1$ . Em  $3660\text{ cm}^{-1}$ , observa-se uma banda larga proveniente das ligações do grupo O–H–O, que possivelmente está relacionada a presença de água adsorvida na superfície da amostra, uma vez que se fez uso de KBr para a preparação das amostras, o qual é tido como um material de alta higroscopicidade. Em torno de  $1500\text{ cm}^{-1}$ , banda vibracional de estiramento do grupo O-H referente à água livre e/ou fisicamente adsorvida, grupos hidroxilas, resultantes da reação de combustão. Em  $1380\text{ cm}^{-1}$ , uma banda de estiramento simétrico do grupo  $\text{NO}_2$  proveniente possivelmente de nitratos que não reagiram durante a combustão. Em  $2370\text{ cm}^{-1}$ , uma banda relacionada a vibração do grupo O-C-O. Observa-se também uma banda entre  $3450$  e  $3200\text{ cm}^{-1}$  referente a absorções fracas atribuídas a ligações N-H de aminas primárias.

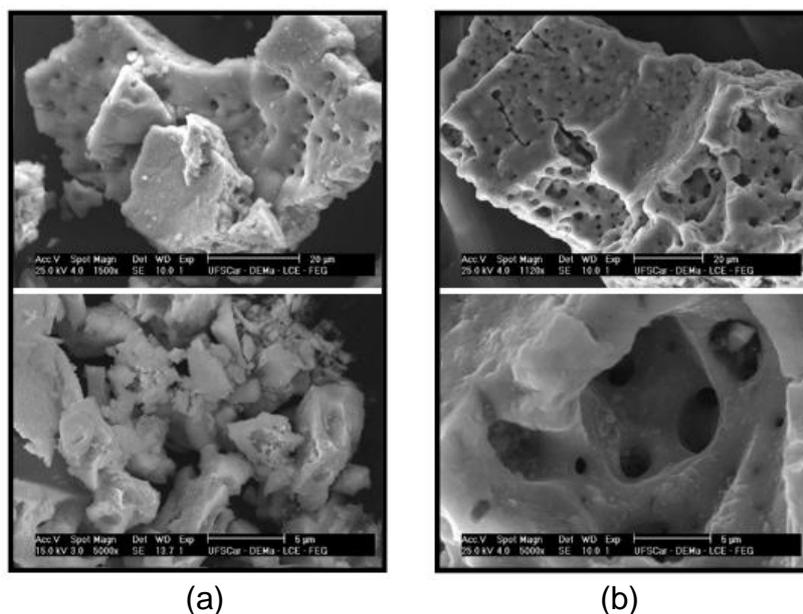


**Figura 2** - Espectros na região do infravermelho das ferritas  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$  pura e silanizada com o agente silano 3-aminopropiltrimetoxisilano  $\text{NiFe}_2\text{O}_4/\text{SiO}_2$  (FNiS).

Analisando o espectro da amostra FNiS, entre  $2914\text{ cm}^{-1}$  e  $2773\text{ cm}^{-1}$ , observa-se uma larga banda atribuída a vibrações de estiramento simétrico e assimétrico de grupos alifáticos  $\nu(\text{C-H})$  tipo  $\text{sp}^3$ . Em  $1735\text{ cm}^{-1}$ , observou-se uma banda intensa referente ao estiramento do grupo C=O, que possivelmente indica a coordenação com metais. As bandas múltiplas em torno de  $1124\text{ cm}^{-1}$  e  $1033\text{ cm}^{-1}$  correspondem ao estiramento assimétrico do grupo Si-O-. Na faixa de  $1456\text{ cm}^{-1}$  e  $1364\text{ cm}^{-1}$  ocorre uma absorção que pode ser atribuída à deformação simétrica de C-H. Em  $1254\text{ cm}^{-1}$

observa-se uma banda referente ao estiramento Si-CH<sub>3</sub> e em 1177 cm<sup>-1</sup> uma banda atribuída ao estiramento assimétrico Si-O-Si. Estas bandas confirmam de certo modo a presença de materiais orgânicos, que no caso associamos ao agente silano.

Na Figura 3 se encontram as caracterizações morfológicas obtidas por microscopia eletrônica de varredura (MEV) das amostras FNi e FNiS em estudo. As microestruturas apresentaram aglomerados na forma de blocos rígidos e porosos, com indícios de pré-sinterização, mas constituído por partículas finas interligadas. Observa-se blocos com tamanhos superiores a 80 µm e inferiores a 5 µm. A elevada porosidade observada se deve provavelmente a grande quantidade de gases gerados durante a síntese de combustão. Nada foi observado quanto ao efeito do silano sobre a superfície morfológica do material.



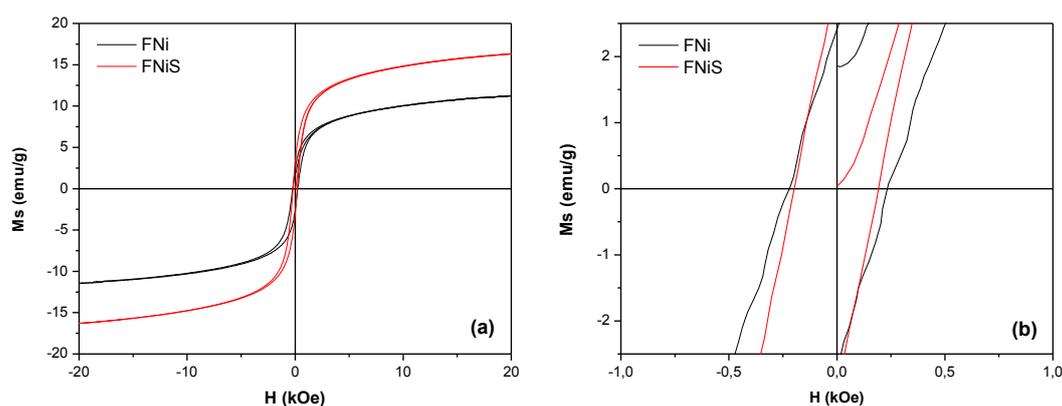
**Figura 3** - Microscopia eletrônica de varredura das amostras: (a) FNi e (b) FNiS, nas escalas de 20 µm e 5 µm.

Na Figura 4 pode ser observado o comportamento da magnetização ( $M$ ) em função do campo magnético aplicado ( $H$ ) por meio do laço de histerese referente às ferritas FNi e FNiS em estudo. As amostras apresentaram ciclos  $M_s \times H$  estreitos, caracterizando materiais de característica magnética mole “soft” (onde se tem fácil magnetização e desmagnetização). Ambas as amostras apresentaram ciclos  $M_s \times H$  típicos de materiais superparamagnéticos e de comportamento ferrimagnético.

A funcionalização da ferrita  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$  com a adição do agente silano levou a um aumento significativo da magnetização de saturação, passando de 11 emu/g da amostra FNi para 19 emu/g da amostra FNiS. Os valores de coercividade foram de 0,23 e 0,19 kOe, respectivamente.

Phadatare *et al.* <sup>(18)</sup> ao analisar o comportamento magnético das nanopartículas de  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$  sintetizadas por reação de combustão utilizando os combustíveis PVA, glicina e ureia, observaram o mesmo comportamento ferrimagnético observado nas amostras em estudo, e magnetização de saturação relativamente superior, com valores de 39, 41 e 44 emu/g, respectivamente.

Demirelli *et al.* <sup>(19)</sup> avaliaram as propriedades magnéticas do nanocompósito  $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{APTES-Pd}$  (APTES – 3-aminopropiltriétoxilano) para potencial aplicação como catalisador, e observaram por meio da histerese  $M \times H$ , que tanto a magnetização de saturação como a coercividade do nanocompósito foram inferiores ao da ferrita  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  pura, cujos valores foram de 48 emu/g e 80 emu/g; e de 0,2 kOe e 5,4 kOe, respectivamente. Comportamento inverso foi observado para as amostras em estudo, uma vez que o processo de silanização da ferrita  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$  favoreceu a um significativo aumento na sua magnetização de saturação. Entretanto, um comportamento semelhante foi observado para o campo coercivo, que apresentou uma discreta redução após silanização.

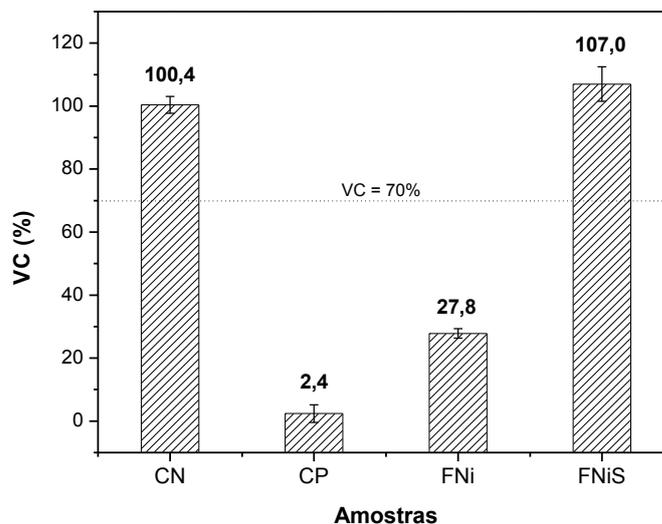


**Figura 4** - Curvas de histerese magnética referente às amostras FNi e FNiS, onde (b) é uma ampliação das curvas presentes em (a).

Na Figura 5 se encontra os resultados das amostras FNi e FNiS quanto a sua viabilidade celular (VC) quando expostas a células de ovário de hamster chinês de linhagem CHO-K1 (ATCC CCL-61), uma vez que a citotoxicidade de uma amostra é

determinada pela porcentagem de células que permanecem viáveis, após exposição da população celular a diversas concentrações do extrato da substância teste (amostra analisada) e das substâncias de referência PEAD (controle negativo) e Látex (controle positivo).

Para uma amostra ser considerada não citotóxica é necessário que sua viabilidade celular seja superior a 70%. Logo, pode-se dizer que o processo de silanização tornou a amostra pura menos citotóxica, pois permitiu o aumento da sua viabilidade celular, uma vez que o agente silano possivelmente agiu como selante envolvendo as partículas da amostra em questão. Ou seja, a viabilidade celular da ferrita  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$  passou de 27,8% para 107,0% após processo de silanização, dando uma margem de não citotoxicidade de 37,0% para a amostra FNiS, tornando-a propícia para aplicação como carreadores de fármacos.



**Figura 5** – Valores de viabilidade celular (VC) e do desvio padrão das amostras FNi e FNiS em comparação com os controles negativo (CN) e positivo (CP).

Tomitaka *et al.* <sup>(20)</sup> ao avaliarem a biocompatibilidade de nanopartículas magnéticas de  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$  em colônias de células HeLa em concentração de 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , observaram uma viabilidade celular de 77,6% durante uma exposição de 24h e de 59,4% para uma exposição de 48h. Comparando com o presente estudo, mesmo se tratando de diferentes tipos de células, e diferentes concentrações, pois no presente trabalho utilizou-se uma concentração bem mais elevada, de  $2 \times 10^5$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ , observou-se uma viabilidade celular com percentual inferior de 64% para a ferrita FNi numa exposição de 24h.

## CONCLUSÕES

Pode-se dizer que a ferrita  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$  teve uma eficiente silanização com a impregnação do agente silano na superfície das suas partículas, tornado possível a obtenção do híbrido  $\text{NiFe}_2\text{O}_4/\text{SiO}_2$ , que se comportou de forma biocompatível durante os testes realizados pelo ensaio de citotoxicidade *in vitro*, apresentando elevada viabilidade celular (VC de 107,0 %). Logo, pode-se dizer que o comportamento ferrimagnético e a biocompatibilidade da ferrita de níquel silanizada a torna viável para uma possível aplicação no campo biomédico, como, por exemplo, no carreamento de fármacos.

## AGRADECIMENTOS

Os Os autores agradecem ao CNPq, INAMI-CNPq e CAPES pelo suporte financeiro.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) REISS, G.; HUTTEN A. Magnetic nanoparticles — applications beyond data storage. *Nat. Mater.*, v.10, p. 725–726, 2005.
- (2) ZHU, H.; TAO, J.; WANG, W.; ZHOU, Y.; LI, P.; LI, Z.; YAN, K.; WU, S.; YEUNG, K. W.K.; XU, Z.; XU, H.; CHU, P. K. Magnetic, fluorescent, and thermo-responsive  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ /rare earth incorporated poly(St-NIPAM) core-shell colloidal nanoparticles in multimodal optical/magnetic resonance imaging probes. *Biomaterials*, v. 34, n. 9, p. 2296-2306, 2013.
- (3) ENSAFI, A.A.; ALLAFCHIAN, A.R. Multiwall carbon nanotubes decorated with  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$  magnetic nanoparticles, a new catalyst for voltammetric determination of cefixime. *Colloid. Surface. B.*, v. 102, p. 687-693, 2013.
- (4) TSENG, C.-L.; CHANG, K.-C.; YEH, M.-C.; YANG, K.-C.; TANG, T.-P.; LIN, F.-H. Development of a dual-functional Pt–Fe-HAP magnetic nanoparticles application for chemo-hyperthermia treatment of cancer. *Ceram. Int.*, v. 40, n. 4, p. 5117-5127, 2014.
- (5) YE, F.; BARREFELT, Å.; ASEM, H.; ABEDI-VALUGERDI, M.; EL-SERAFI, I.; SAGHAFIAN, M.; ABU-SALAH, K.; ALROKAYAN, S.; MUHAMMED, M.; HASSAN, M. Biodegradable polymeric vesicles containing magnetic nanoparticles, quantum dots and anticancer drugs for drug delivery and imaging. *Biomaterials*, v. 35, n. 12, p. 3885-3894, 2014.
- (6) ZIEGLER-BOROWSKA, M.; SIÓDMIĄK, T.; CHEŁMINIAK, D.; CYGANIUK, A.; MARSZAŁŁ M. P. Magnetic nanoparticles with surfaces modified with chitosan-

poly[N-benzyl-2-(methacryloxy)-N,N-dimethylethanaminium bromide] for lipase immobilization. *Appl. Surf. Sci.*, v. 288, p. 641-648, 2014.

(7) MOHAPATRA, S.; ROUT, S. R.; PANDA, A. B. One-pot synthesis of uniform and spherically assembled functionalized  $MFe_2O_4$  (M = Co, Mn, Ni) nanoparticles. *Colloid. Surface. A.*, v. 384, p. 453– 460, 2011.

(8) MAENSIRI, S.; MASINGBOON, C.; BANJONG, B.; SERAPHIN, S. A simple route to synthesize nickel ferrite ( $NiFe_2O_4$ ) nanoparticles using egg white, *Scripta Mater.*, v. 56, p.797–800, 2007.

(9) PLUEDDEMANN, E.P.; CLARK, H.A.; NELSON, L.E. HOFFMAN, K.R. Silane coupling agents for reinforced plastics. *Mod. Plast.*, v.39, p. 135-187, 1962.

(10) BERTUOLI, P.T.; PIAZZA, D.; SCIENZA, L.C.; ZATTERA, A.J. Preparation and characterization of montmorillonite modified with 3-aminopropyltriethoxysilane. *Appl. Clay Sci.*, v. 87, p. 46-51, 2014.

(11) MALLAKPOUR, S.; NIKKHOO, E. Production and characterization of nanocomposites based on poly(amide-imide) containing 4,4'-methylenebis(3-chloro-2,6-diethylaniline) using nano- $TiO_2$  surface-coupled by 3-aminopropyltriethoxysilane. *Prog. Org. Coat.*, v. 76, n. 1, p. 231-237, 2013.

(12) KANGO, S.; KALIA, S.; CELLI, A.; NJUGUNAD, J.; HABIBIE, Y.; KUMAR, R. Surface modification of inorganic nanoparticles for development of organic–inorganic nanocomposites - A review. *Prog. Polym. Sci.*, v. 38, p. 1232–1261, 2013.

(13) KURAYAMA, F.; SUZUKI, S.; OYAMADA, T.; FURUSAWA, T.; SATO, M.; SUZUKI, N. Facile method for preparing organic/inorganic hybrid capsules using amino functional silane coupling agent in aqueous media. *J. Colloid Interf. Sci.*, v. 349, p.70–76, 2010.

(14) JAIN, S.R.; ADIGA, K.C.; PAI VERNEKER, V.A. New approach to thermochemical calculations of condensed fuel – oxidier mixture. *Combust. Flame*, v. 40, p 71- 79, 1981.

(15) SANTOS, P.T.A.; SANTOS, P.T.A.; ARAÚJO, P.M.A.G.; COSTA, A.C.F.M. Nanoferritas Ni-Zn silanized with 3- aminopropyltrimethoxysilane using the reflux method. In: COLAOB - LATIN AMERICAN CONGRESS OF ARTIFICIAL ORGANS AND BIOMATERIALS, Natal, RN, 2012.

(16) AZÁROFF, L.V. Elements of X-ray crystallography. McGraw-Hill Book Company, 1968.

(17) KHOSRAVI, I.; EFTEKHAR, M. Characterization and evaluation catalytic efficiency of  $NiFe_2O_4$  nano spinel in removal of reactive dye from aqueous solution. *Powder Technol.*, v. 250, p. 147-153, 2013.

(18) PHADATARE, M.R.; SALUNKHE, A.B.; KHOT, V.M.; SATHISH, C.I.; DHAWALE, D.S.; PAWAR, S.H. Thermodynamic, structural and magnetic studies of  $NiFe_2O_4$  nanoparticles prepared by combustion method: Effect of fuel. *J. Alloy. Compd.*, v. 546, p. 314–319, 2013.

(19) DEMIRELLI, M.; KARAOGLU, E.; BAYKAL, A.; SÖZERI, H.; UYSAL, E. Synthesis, characterization and catalytic activity of CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-APTES-Pd magnetic recyclable catalyst. J. Alloy. Compd., v. 582, p. 201-207, 2014.

(20) TOMITAKA, A.; HIRUKAWA, A.; YAMADA, T.; MORISHITA, S.; TAKEMURA, Y. Biocompatibility of various ferrite nanoparticles evaluated by in vitro cytotoxicity assays using HeLa cells. J. Magn. Magn. Mater., v. 321, n. 10, p. 1482-1484, 2009.

## EVALUATION OF THE CYTOTOXICITY OF NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> HYBRID NANOPARTICLES AIMING ITS APPLICATION AS DRUG CARRIERS

### ABSTRACT

*Magnetic nanoparticles have potential application in biomedicine since their features allow a wide variety of applications, such as drug carriers, destruction of tumor cells and magnetic separation of cells and proteins. Overlooking that, the proposal is to obtain the hybrid NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> from the surface modifying with the 3-aminopropyltriethoxysilane, and evaluate the structure, morphology and cytotoxicity, to obtain a biocompatible hybrid for biological applications, such as, e.g., drug carrier. The samples were analyzed by XRD, FTIR, SEM, magnetic measurements and cytotoxicity. The results showed the formation of single phase of the NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> spinel with crystallite size of 35 and 32nm referring to the samples before and after the surface modification, and presence of characteristic absorption bands of the spinel and of the silanol group from the silane agent, confirming the hybrid formation. The presence of the silane agent kept the ferrimagnetic characteristic and increased the cell viability, making it a non-cytotoxic material.*

**Key-words:** NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, magnetic nanoparticles, silane agent, cytotoxicity, biomaterial.