

## **SILICA MESOPOROSA MODIFICADA COM AP TES/PEG COMO DISPOSITIVO PARA LIBERAÇÃO DE DROGAS**

Nazareth, A. F. D. V.<sup>1,2</sup>; Oliveira, A. F.<sup>1</sup>; Sousa, E. M. B.<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>*Serviço de Nanotecnologia, Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear, Belo Horizonte (MG), Brasil*

<sup>2</sup>*Escola de Engenharia - Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG, Belo Horizonte (MG), Brasil*

*\*E-mail: sousaem@cdtn.br*

### **RESUMO**

*Materiais mesoporosos ordenados do tipo SBA-16 possuem uma rede de canais e poros bem definidos, com estrutura cúbica, elevada área superficial e diâmetro de poros limitado. Os materiais mesoporosos podem sofrer diversas modificações na sua superfície devido à presença dos grupos silanóis, podendo produzir um material com uma funcionalidade direcionada. Neste trabalho, a sílica SBA-16 foi sintetizada e funcionalizada com AP TES, PEG e AP TES/PEG visando investigar o efeito da presença destas espécies no perfil de liberação de drogas. A caracterização dos materiais foi feita por análise elementar (CHN), Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), Análise Termogravimétrica (TG), Espectroscopia de correlação de fótons (PCS) e Adsorção de Nitrogênio (BET). Os resultados indicaram que o sistema foi funcionalizado com sucesso e que o material pode ser um eficiente dispositivo para a liberação e entrega de drogas.*

Palavras-chave: nanopartículas, SBA-16, bioaplicações, funcionalização.

## INTRODUÇÃO

Materiais mesoporosos são sistemas altamente ordenados com elevada área superficial, diâmetro de poros bem definidos e um ordenamento de poros a longo alcance, além de alta estabilidade térmica. Outra característica interessante desses materiais é a multiplicidade de possíveis modificações que podem ser utilizadas tanto para ajustar a funcionalidade da superfície e alterar as propriedades texturais, o que proporciona uma maior seletividade para a distribuição específica e controlada de fármacos<sup>1</sup>

A utilização de nanomateriais para a entrega de fármacos vem se tornando algo cada vez mais importante uma vez que a liberação desse medicamento se faz de maneira controlada e contínua dentro de uma faixa saudável para o corpo humano e eficiente para o tratamento da doença. Além disso, outro fator importante é a seletividade que pode ser atribuída a essa estrutura para que ela se direcione às células alvo do tratamento, como células cancerígenas, diminuindo, assim, os efeitos colaterais e aumentando o intervalo de administração da droga para o tratamento. Diversos estudos vêm sendo feitos de maneira a aperfeiçoar a entrega do fármaco e aumentar sua seletividade no corpo humano<sup>1,2</sup>.

A adição de moléculas de polietilenoglicol (PEG) na superfície das nanopartículas (PEGuilação) tem demonstrado vantagens frente as nanoestruturas não PEGuiladas, como a redução da agregação entre as nanopartículas devido ao impedimento estéreo gerado pelo polímero, propiciando maior estabilidade a formulação. A adição de grupos amina, como o APTES, apresentam características interessantes para aplicações biomédicas, uma vez que pode ser facilmente acoplado a uma vasta gama de biomoléculas<sup>3</sup>.

Neste sentido, o objetivo principal deste trabalho é a produção de nanopartículas de sílica mesoporosa e sua funcionalização química superficial com agentes específicos, tais como PEG, com características ideais para o uso como agentes para terapia do câncer.

## **MATERIAIS**

### **Síntese da SBA16**

As nanopartículas de sílica SBA-16 foram preparadas em um recipiente de teflon a partir da dissolução de 3,0 g do surfactante não iônico F127 (poli [(etileno oxido)-bloco-poli (propileno oxido) bloco-poli (etileno oxido)] (Sigma-Adrich) em uma mistura de 144 mL de água destilada e 14 mL ácido clorídrico (HCl 38 %). A mistura foi mantida sob agitação durante 30 minutos. Após, adicionou-se 11 mL de butanol e 15,3 mL de tetraetilortossilicato (TEOS, Sigma-Adrich) sob agitação. Logo em seguida, o recipiente de teflon foi fechado e mantido a temperatura constante de 45°C, durante 24 horas. A mistura final foi mantida por mais 24 horas em uma estufa (FANEM, controlador modelo A-HI) a temperatura de 100°C. Na sequência, a mistura foi filtrada a quente e o material sólido obtido foi seco em estufa, por aproximadamente 24 horas.

O material obtido até esta etapa ainda apresenta em sua estrutura o agente direcionador de rede, que é o surfactante F127. Assim, procedeu-se a remoção do surfactante utilizando o método de calcinação. A calcinação foi conduzida em um forno tubular horizontal no qual o material sintetizado foi aquecido, sob fluxo de nitrogênio (99,999 %), a uma taxa de 5°C por minuto até a temperatura de 550°C.

### **Modificação Superficial com Polietilenoglicol (PEG)**

Para modificar a superfície da sílica mesoporosa com PEG, foram utilizados 0,750 g de SBA-16 foi transferida para um balão de três bocas, juntamente com um agitador magnético a 90°C. Em seguida adicionou-se uma solução de 240 ml de etanol 70% com 0,8 g de PEG dissolvido, mantendo o ambiente em atmosfera inerte de argônio. A reação foi deixada em refluxo sob agitação por 24h. O sólido resultante foi filtrado em funil de placa porosa, lavado com o água e deixado em estufa a 60°C por 24h para secar<sup>3,4</sup>.

### **Modificação Superficial com (3-Aminopropyl)triethoxysilane (APTES)**

Para modificar a superfície da sílica mesoporosa com APTES, foram utilizados 0,750 g de SBA-16 em 112,5 mL de tolueno, mantidos sob agitação e aquecidos a

80°C. Para manter um ambiente inerte, argônio foi injetado na montagem. Em seguida foi adicionado a esta suspensão 3 mL (1eq) de APTES. Essa mistura foi mantida sob refluxo por 24h e o sólido resultante foi filtrado em funil de placa porosa, lavado com o respectivo solvente e deixado em estufa a 60°C por 24h para secar <sup>1,2</sup>.

### **Modificação Superficial com APTES-PEG**

Para a modificação superficial simultânea com APTES-PEG, duas soluções foram preparadas: a primeira solução com 0,8 g de PEG dissolvidos em 240 mL de solução hidrocloreídrica de pH 4 e etanol a 70%; a segunda, 30 mL de solução etílica com 1% (v/v) de APTES. A segunda solução foi adicionada à primeira gota a gota. O frasco foi vedado e deixado sob agitação. Após as 4h, 0,750g de sílica SBA-16 foi adicionada à solução. O sistema foi deixado sob agitação, à temperatura ambiente, por 24h. O material foi filtrado em sistema millipore e colocado em estufa a 60°C por 24h para secar <sup>5</sup>.

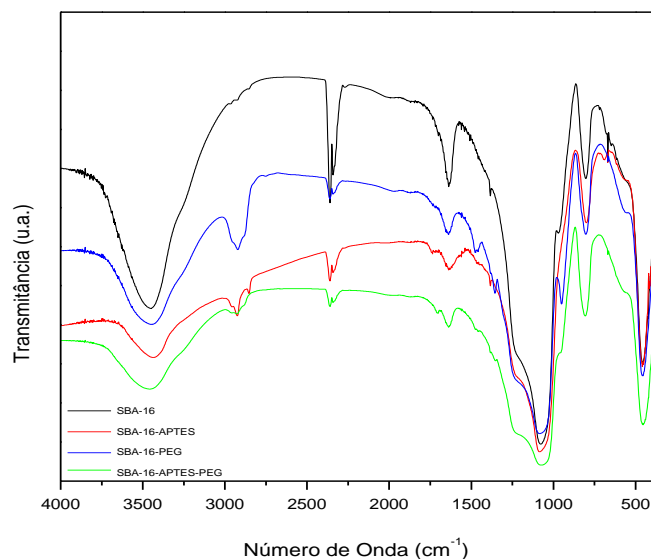
## **MÉTODOS**

A caracterização dos materiais foi feita por análise elementar (CHN), Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) p, Análise Termogravimétrica (TG), Espectroscopia de correlação de fótons (PCS) e Adsorção de Nitrogênio (BET)

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **Espectroscopia na Região de Infravermelho (FTIR)**

O espectro de infravermelho das pura e funcionalizadas está apresentado na Fig. 1. Observam-se as bandas de absorção referentes às vibrações fundamentais da rede de sílica, que estão resumidos na Tab. 1.



**Figura 1. Espectro na região do infravermelho de todas as sínteses.**

Na Fig. 1 estão mostrados os espectros de infravermelho que possuem bandas de absorção referentes às vibrações fundamentais da rede de sílica, em torno de 3700-3100, 1200-1080, 960, 810, 460  $\text{cm}^{-1}$ . A banda entre 1160 e 1080  $\text{cm}^{-1}$  é relativa ao estiramento assimétrico das ligações Si-O-Si do  $\text{SiO}_4$ . As bandas em 1640  $\text{cm}^{-1}$  e 960  $\text{cm}^{-1}$  são atribuídas aos grupos silanóis existentes na estrutura do material. A banda em torno de 810  $\text{cm}^{-1}$  é relativa ao estiramento simétrico da ligação Si-O-Si. A banda larga na região de 3550-3100  $\text{cm}^{-1}$ , relaciona-se ao grupo hidroxila da água e ao modo de vibração de deformação axial de -OH do grupo Si-OH. A banda na região 1450  $\text{cm}^{-1}$  pode ser atribuída aos grupos amins do APTES e as bandas em torno de 2931, 1485 e 1329  $\text{cm}^{-1}$  são características do PEG<sup>5</sup>.

**Tabela 1. Identificação espectrofotométrica de alguns grupos da rede de sílica, APTES e PEG.**

<b>Bandas principais SBA-16 (cm<sup>-1</sup>)</b>	<b>Atribuição</b>
3550-3100	v(s) H-O-H, v(s) Si-OH
~1640	δ H-O-H, δ Si-OH
1080-1160	v(ass) Si-O-Si
~960	δ Si-OH
~810	v(s) Si-O-Si
<b>Bandas principais APTES (cm<sup>-1</sup>)</b>	<b>Atribuição</b>
2850, 1450, 1300	-CH
<b>Bandas principais PEG (cm<sup>-1</sup>)</b>	<b>Atribuição</b>
2931, 2885, 1485, 1329	-CH <sub>2</sub>
3290, 1574	-NH <sub>2</sub>

### **Análise Elementar (CHN)**

A análise elementar é uma técnica que indica a presença dos elementos carbono (C), hidrogênio (H) e nitrogênio (N) na amostra de sílica pura e nas funcionalizadas, sendo que um aumento do percentual desses grupos pode ser um indício da presença de grupos orgânicos pendentos na estrutura inorgânica. Com isso, é possível estabelecer as quantidades de cada um destes elementos presentes nas matrizes. As porcentagens dos elementos carbono (C), hidrogênio (H) e nitrogênio (N) para todas as amostras estão apresentadas na Tab. 2.

**Tabela 2. Porcentagem dos elementos carbono (C), hidrogênio (H) e nitrogênio (N) nas amostras.**

<b>Amostra</b>	<b>Carbono (%m)</b>	<b>Hidrogênio (%m)</b>	<b>Nitrogênio (%m)</b>
SBA-16	0	1,86	0
SBA-16-APTES	14,50	2,19	1,78
SBA-16-PEG	9,70	2,09	0
SBA-16-APTES-PEG	8,08	2,00	1,75

É possível verificar que as amostras apresentaram uma variação nos valores das porcentagens dos elementos citados quando comparados com a matriz de sílica SBA-16. A relação teórica da quantidade de carbono presente na molécula em relação à quantidade de nitrogênio (C/N) é de 9, e a relação encontrada na análise elementar é de 6,9, para a amostra SBA-16-APTÉS. Ou seja, a relação C/N na amostra funcionalizada é de 7 carbonos da molécula do funcionalizante que estão ligados diretamente ao silício. Esse resultado indica que ocorreu a condensação monodentada do APTÉS na matriz de sílica SBA-16.

### **Espectroscopia de correlação de fótons (PCS)**

As medidas da carga superficial das amostras, realizadas a um pH de 5,8 estão registradas na Tabela 3.

**Tabela 3. Potencial Zeta das diferentes funcionalizações da sílica SBA-16**

<b>Amostra</b>	<b>Potencial Zeta (mV)</b>
SBA-16	-30,22
SBA-16-APTÉS	32,33
SBA-16-PEG	-34,71
SBA-16-APTÉS-PEG	-29,65

Pela Tab. 3 observa alterações nos valores das cargas superficiais da amostra SBA-16 em comparação às amostras modificadas superficialmente. Para a amostra SBA16-APTÉS, o valor torna-se positivo devido à presença de amina na composição da molécula. Para a amostra funcionalizada com PEG, o valor das cargas superficiais é negativo devido a hidroxila (-OH) no final da cadeia do polímero. Para a amostra SBA-16-APTÉS-PEG também verifica um valor negativo no Potencial Zeta ( $\zeta$ ), o que pode ser característico da presença da hidroxila PEG. Um indicativo de que o PEG se encontra na parte final do sistema, ou seja, o APTÉS se encontra como mediador entre a matriz de sílica SBA-16 e o PEG.

### **Análise Termogravimétrica (TG)**

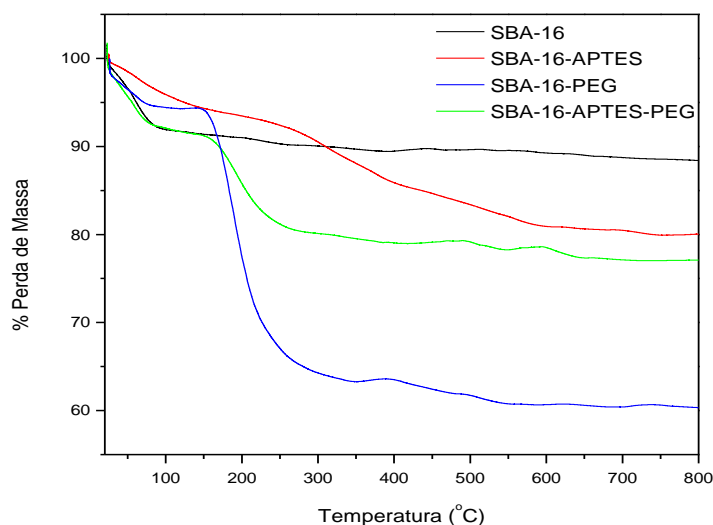
A curva da análise termogravimétrica para a amostra SBA-16 está apresentada na Fig. 2. Observa-se entre as temperaturas de 25 e 150 °C uma perda de massa em torno de 8,6 %, decorrente do processo de evaporação de água fisicamente adsorvida. Entre 150 e 600 °C observa-se uma perda de massa de 2,3 %, entre 600 e 800 °C uma perda de massa de 0,7 % e ambas as perdas podem ser atribuídas à degradação do surfactante residual presente na sílica. A partir da análise destes dados, concluímos que a sílica SBA-16 apresentou estabilidade térmica na faixa de temperatura investigada, uma vez que não sofre nenhuma decomposição ou degradação estrutural.

A curva da amostra SBA-16/PEG apresenta, entre as temperaturas de 25 e 150 °C, uma perda de massa em torno de 5,2 %, decorrente do processo de evaporação de água fisicamente adsorvida. Entre 150 e 600 °C observa-se uma perda de massa de 33,5 % que pode ser atribuída à presença do PEG na sílica. Entre 600 e 800 °C observa-se uma perda de massa de 1,1 % que pode ser atribuída à degradação do surfactante residual.

Para a amostra SBA-16-APTES a curva apresenta, entre as temperaturas de 25 e 150 °C, uma perda de massa em torno de 5,6 %, decorrente do processo de evaporação de água fisicamente adsorvida. Entre 150 e 600 °C observa-se uma perda de massa de 13,2 % que pode ser atribuída à presença do APTES na superfície da sílica. Entre 600 e 800 °C observa-se uma perda de massa de 1,1 % que pode ser atribuída à degradação do surfactante residual presente na sílica.

A curva da amostra SBA-16-APTES-PEG apresenta, entre as temperaturas de 25 e 150 °C, uma perda de massa em torno de 8,9 %, decorrente do processo de evaporação de água fisicamente adsorvida. Entre 150 e 600 °C observa-se uma perda de massa de 13,5 % que pode ser atribuída ao APTES e PEG na sílica. Entre 600 e 800 °C observa-se uma perda de massa de 0,75 % que pode ser atribuída ao surfactante residual presente na sílica.





**Figura 2. Curva de TG de todas as amostras.**

A Tabela 4 apresenta os dados da variação das massas dos diferentes materiais em função da variação da temperatura. Esses resultados indicam um indício de interação das moléculas de APTES e PEG com a sílica.

**Tabela 4. Porcentagem de perda de massa em função da temperatura para as diferentes sínteses da sílica SBA-16.**

Amostra	Perda de massa % (m/m)			Resíduos (%)
	25 - 150	150-600	> 600	
<b>Temperatura (°C)</b>	<b>25 - 150</b>	<b>150-600</b>	<b>&gt; 600</b>	
<b>SBA-16</b>	8,6	2,3	89,1	
<b>SBA-16-APTES</b>	5,8	13,2	81,0	
<b>SBA-16-PEG</b>	5,2	33,5	61,3	
<b>SBA-16-APTES-PEG</b>	8,9	13,5	77,7	

### **Adsorção de Nitrogênio (BET)**

A Fig. 3 e a Tab. 5 apresentam a isoterma de adsorção e os dados texturais das matrizes de sílica não funcionalizada (SBA-16) e das amostras funcionalizadas (SBA16-APTES, SBA16-PEG, SBA16-APTES-PEG), onde são observadas regiões que exibem acontecimentos que caracterizam os poros do material.

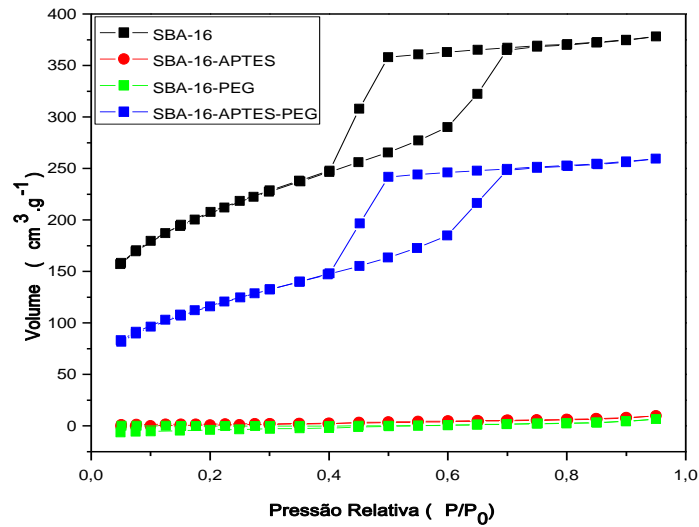


Figura 3. Isotermas de Adsorção de Nitrogênio das amostra SBA-16 pura.

Tabela 5. Resultados de adsorção de nitrogênio

	Parâmetros	SBA-16	SBA-16- APTES	SBA-16- PEG	SBA-16- APTES- PEG
Métodos BET e BJH	$S_{BET}$ ( $m^2 \cdot g^{-1}$ )	706,31	6,85	0,05	416,16
	$V_P$ ( $cm^3 \cdot g^{-1}$ )	0,40	0,01	0,01	0,35
	$D_P$ (nm)	3,41	3,41	3,41	3,41

Legenda:  $S_{BET}$  = área superficial específica calculada pelo método BET,  $V_p$  = volume de poro,  $D_p$  = diâmetro de poro calculado pelo método BJH.

Para amostras funcionalizadas tanto com o APTES, quanto com o PEG ocorreu uma redução pronunciada da área superficial, como pode ser visto na Tab. 5. Além disso, essas amostras não apresentaram a forma característica das isotermas de material mesoporoso. Isso pode indicar a maior ocupação do funcionalizante no interior dos poros da sílica. Esse indício é também observado nas análises realizadas anteriormente, como é o caso do CHN, em que para os grupo APTES e PEG apresentam o maior aumento de carbono e de nitrogênio comparado em relação a SBA-16 pura. A amostra SBA-16-APTES-PEG apresentou a menor redução dos parâmetros texturais, o que pode ser indício de que essa metodologia de modificação superficial da matriz de sílica não foi eficaz.

## CONCLUSÕES

Neste trabalho foi realizada a síntese da sílica mesoporosa ordenada, SBA16, e a funcionalização por APTES e PEG, assim como, a caracterização química e estrutural. As técnicas utilizadas para afirmar a ocorrência da funcionalização na matriz de sílica foram espectroscopia na região do infravermelho, análise elementar, termogravimetria e adsorção de nitrogênio (BET). Os resultados indicaram que o sistema SBA-16-PEG apresentou como potencial dispositivo para a liberação e entrega de drogas devido ao seu elevado valor de Potencial Zeta ( $\zeta$ ), o que o torna em um efetivo estabilizador estérico capaz de reduzir coagulação sanguínea e captura pelo sistema imune do indivíduo. Aumentando, assim, a eficiência de agentes medicinais para vários tipos de tratamentos, como a terapia do câncer.

## REFERÊNCIAS

1. Andrade, G. F., Soares, D. C. F., dos Santos, R. G. & Sousa, E. M. B. Mesoporous silica SBA-16 nanoparticles: Synthesis, physicochemical characterization, release profile, and in vitro cytocompatibility studies. *Microporous Mesoporous Mater.* **168**, 102–110 (2013).
2. Kralj, S., Drofenik, M. & Makovec, D. Controlled surface functionalization of silica-coated magnetic nanoparticles with terminal amino and carboxyl groups. *J. Nanoparticle Res.* **13**, 2829–2841 (2010).
3. Bhattacharyya, S., Wang, H. & Ducheyne, P. Polymer-coated mesoporous silica nanoparticles for the controlled release of macromolecules. *Acta Biomater.* **8**, 3429–35 (2012).
4. Kim, M. S., Jeon, J. B. & Chang, J. Y. Selectively functionalized mesoporous silica particles with the PEGylated outer surface and the doxorubicin-grafted inner surface: Improvement of loading content and solubility. *Microporous Mesoporous Mater.* **172**, 118–124 (2013).
5. Branda, F., Silvestri, B., Luciani, G., Costantini, A. & Tescione, F. Synthesis structure and stability of amino functionalized PEGylated silica nanoparticles. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **367**, 12–16 (2010).

## **MODIFIED MESOPOROUS SILICA WITH APTES/PEG AS A DRUG DELIVERY DEVICE**

### **ABSTRACT**

*Ordered mesoporous materials as SBA16 have a network of canals and well defined porous, with a cubic structure, high superficial area and well defined porous diameter. These mesoporous materials can have its surface modified due to the presence of silanol groups. Once functionalized these nanoparticles can target to specific tissues and organs, and then release the desired molecules. In this work, SBA16 silica were synthesized and functionalized with APTES, PEG and APTES-PEG looking forward to investigate the effect of these molecules in the drug release profile. The materials characterization was done by elementary analysis (CHN), Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR), Thermal Gravimetric Analysis (TGA), Photon Correlation Spectroscopy (PCS) and Nitrogen Adsorption (BET). The results showed that the system was successfully functionalized and the material can be an efficient drug release and delivery device.*

Key-words: nanoparticles, SBA-16, bioapplications, functionalization.