

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ

ARIANY NICHELE DOS SANTOS

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE MICROCÁPSULAS DE SÍLICA E SÍLICA
COM ÓXIDO DE FERRO CONTENDO O FÁRMACO SULFAMETOXAZOL**

MEDIANEIRA

2021

ARIANY NICHELE DOS SANTOS

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE MICROCÁPSULAS DE SÍLICA E SÍLICA
COM ÓXIDO DE FERRO CONTENDO O FÁRMACO SULFAMETOXAZOL**

**SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF SILICA AND SILICA IRON OXIDE
MICROCAPSULES CONTAINING THE DRUG SULFAMETHOXAZOLE**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentada como requisito para obtenção do título de Licenciada em Química em nome do curso superior de Licenciatura em Química da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR).

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Renata Mello Giona

Coorientador: Prof. Dr. Ismael Laurindo Costa Junior

MEDIANEIRA

2021



[4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Esta licença permite remixe, adaptação e criação a partir do trabalho, para fins não comerciais, desde que sejam atribuídos créditos ao(s) autor(es) e que licenciem as novas criações sob termos idênticos. Conteúdos elaborados por terceiros, citados e referenciados nesta obra não são cobertos pela licença.

ARIANY NICHELE DOS SANTOS

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE MICROCAPSULAS DE SÍLICA E SÍLICA
COM ÓXIDO DE FERRO CONTENDO O FÁRMACO SULFAMETOXAZOL**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentada como requisito para obtenção do título de Licenciada em Química em nome do curso superior de Licenciatura em Química da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR).

Data de aprovação: dez de dezembro de dois mil e vinte um.

Renata Mello Giona
Doutorado
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Ana Caroline Reis Meira
Mestrado
Universidade Federal de Santa Catarina

Daniel Walker Tondo
Doutorado
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

MEDIANEIRA

2021

Dedico este trabalho à minha família, por todo
incentivo recebido.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pela dádiva da vida.

A minha família, minha irmã Ariadyna, meus sobrinhos Murilo e Matheus, minha avó Ana que sempre me apoiaram e transformaram minhas preocupações em brincadeiras e sorrisos, ao meu avô Gato (Angelino) que hoje não está mais presente mais sempre se interessou por meus “assuntos de química”, sinto saudades. A minha mãe Elenir que em todos os momentos difíceis esteve ao meu lado, não teria páginas suficientes para escrever meu agradecimento por tudo que fez e faz por mim.

A minha orientadora Prof(a) Dr(a) Renata Mello Giona, pela dedicação orientação, ensinamento, confiança, oportunidades e também pela paciência que teve comigo durante esse trabalho.

Ao Prof. Dr. Ismael Laurindo Costa Junior meu co-orientador pelo auxílio, disponibilidade e compreensão durante esse trabalho e os anos de curso.

As amigadas que tive oportunidades de fazer nesses anos, Eduarda, Gabriela, Jaini e Roberta, meus sinceros obrigada por todas as histórias que sempre ficaram em minha memória, pelas alegrias, pelas tristezas e pelo aprendizado vivido durante todo percurso.

Aos meus colegas do laboratório LAMAFI, Natália, Carlos, Maria, Najla e João por toda colaboração e momentos partilhados, sendo alguns inesquecíveis.

Ao Prof. Dr. Emerson por despertar minha curiosidade para o meio científico, obrigada pela oportunidade. A todos meus professores que atuaram na minha vida acadêmica, pelo aprendizado, paciência, compreensão e amizade, é uma honrar ter tido aula com vocês, ficaram marcados em minha memória.

A Universidade Tecnológica Federal do Paraná campus de Medianeira pela estrutura fundamental para a realização desse trabalho.

A Professora Leticia Vitorazi da Universidade Federal Fluminense (UFF), por fornecer o óxido de ferro utilizado neste trabalho.

A Professora Daniela Zambelli Mezalira da Universidade Federal de Santa Catarina pelas análises de BET.

A todos que de alguma forma fizeram parte desse trabalho, obrigada.

*"A verdadeira viagem do descobrimento
não consiste em procurar novas
paisagens, e sim ter novos olhos"*
(Marcel Proust, 1922)

RESUMO

A resistência bacteriana é causadora de milhares de mortes por ano e, com isso, aumentou-se o número de pesquisas visando aperfeiçoar antibióticos. Este estudo teve como objetivo melhorar a estabilidade do fármaco sulfametoxazol por meio do encapsulamento desse em sílica e sílica magnética. Foram preparados dois tipos de microcápsulas, uma com sílica mesoporosa e outra com sílica mesoporosa contendo óxido de ferro, que apresentou propriedades magnéticas. A sílica é um composto estável, inerte e biocompatível, não prejudicando o metabolismo humano. Os materiais obtidos foram caracterizados por espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), análise termogravimétrica (TGA), calorimetria exploratória diferencial (DSC) e adsorção-dessorção de nitrogênio. O conjunto dessas análises evidenciou a encapsulação do sulfametoxazol para ambas as microcápsulas, bandas características do fármaco foram verificadas no espectro vibracional na região do infravermelho e a melhora na estabilidade térmica pode ser constatada pela análise termogravimétrica. Além disso, a análise de adsorção de nitrogênio mostrou uma redução de 51% do volume de poros das microcápsulas de sílica mesoporosas, o que indica a presença do sulfametoxazol nos poros. Realizou-se ainda um ensaio de liberação do fármaco em meio aquoso com pH e temperaturas controladas. Os resultados indicaram que o fármaco teve uma liberação controlada com duração de um dia, e que essa liberação se deu por meio de difusão superficial, com uma constante de velocidade de $6,7 \times 10^4$ g/mol.min em pH 2,8 e $5,8 \times 10^3$ g/mol.min em pH 7,4 . Ambos os materiais se mostraram promissores para o transporte do fármaco sulfametoxazol.

Palavras-chave: micropartículas; antibiótico; liberação controlada; sílica.

ABSTRACT

Bacterial resistance has led to an increase in the number of studies aimed at improving antibiotics, causing thousands of deaths per year. This study aimed to improve the stability of the drug sulfamethoxazole by encapsulating it in magnetic silica. Thus, two types of microcapsules were prepared, one with mesoporous silica and another with mesoporous silica with iron oxide, which showed magnetic properties. Silica is a stable, inert and biocompatible compound, thus not harming human metabolism. The materials obtained were characterized by Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), thermogravimetric analysis (TGA), differential scanning calorimetry (DSC) and nitrogen adsorption-desorption. The set of these analyses evidenced the encapsulation of sulfamethoxazole for both microcapsules, characteristic bands of the drug were verified in the vibrational spectrum in the infrared region and the improvement in thermal stability by thermogravimetric analysis. Furthermore, nitrogen adsorption analysis showed a 51% reduction in the pore volume of the mesoporous silica microcapsules, which indicates the presence of sulfamethoxazole in the pores. A release kinetics of the drug in aqueous medium with controlled pH and temperature was performed. The results indicated that the drug had a controlled release with a duration of one day, and that this release occurred through surface diffusion, with an average rate constant of 7×10^4 g/mol.min at pH 2.8 and 6.7×10^3 g/mol.min at pH 7.4. Both materials indicated to be promising for the transport of the drug sulfamethoxazole.

Keywords: microparticles; antibiotic; drug delivery; silica.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - A) Estrutura das microcápsulas. B) Morfologia das microcápsulas.	16
Figura 2 - Condensação do TEOS.....	18
Figura 3 - Representação estrutural da sulfanilamida e do ácido p-aminobenzóico (PABA).....	22
Figura 4 - Estrutura molecular do fármaco Sulfametoxazol.....	23
Figura 5 - Vantagens da liberação sustentada dos fármacos: _ liberação sustentada, _ terapia convencional.....	25
Figura 6 - Gel das Microcápsulas de sílica mesoporosas com fármaco Sulfametoxazol (MP-SMZ).....	31
Figura 7 - Gel das Microcápsulas de sílica mesoporosas com Sulfametoxazol e Fe ₂ O ₃ (MPM-SMZ).....	32
Figura 8 - Equilíbrio Ácido-Base das sulfas em solução aquosa.	32
Figura 9 - Curva de calibração para determinação do Sulfametoxazol em pH 2,8.....	33
Figura 10 - Curva de calibração para determinação do Sulfametoxazol em pH 7,4.....	33
Figura 11 - Espectro no infravermelho do SMZ (A), MP-Sem o fármaco (B) e MP-SMZ (C).....	35
Figura 12 - Espectro no infravermelho do SMZ (A), MPM-Sem o fármaco (B) e MPM-SMZ (C).....	36
Figura 13 - Análise termogravimétrica da MP-Sem fármaco, MP-SMZ , e do Sulfametoxazol (SMZ).....	37
Figura 14 - Análise termogravimétrica do MPM-Sem fármaco, MPM-SMZ, Fe ₂ O ₃ e do Sulfametoxazol (SMZ).....	38
Figura 15 (A e B) – Curvas de DSC.....	40
Figura 16 - Isotherma de adsorção por nitrogênio da MP-SMZ (A) e MP-Sem fármaco.....	41
Figura 17 - Isotherma de adsorção por nitrogênio da MPM-SMZ e MPM-Sem fármaco.....	43
Figura 18 - Curva cinética das micropartículas com sulfametoxazol (MP-SMZ)	44
Figura 20 - Curva cinética das micropartículas com sulfametoxazol (MPM-SMZ).....	45
Figura 20 – Ajuste cinético do modelo de Bhaskar para as MP-SMZ (A) e MPM-SMZ (B) em pH 7.4.....	46
Figura 21 - Ajuste cinético do modelo de Bhaskar para as MP-SMZ (A) e MPM-SMZ (B) em pH 2.8.....	46
Figura 22 - Ajuste cinético do modelo de Freundlich para as MP-SMZ (A) e MPM-SMZ (B) em pH 7.4.....	47
Figura 23 - Ajuste cinético do modelo de Freundlich para as MP-SMZ (A) e MPM-SMZ (B) em pH 2.8.....	47
Figura 24 - Ajuste cinético do modelo de Segunda ordem modificado para as MP-SMZ (A) e MPM-SMZ (B) em pH 2.8.....	47

Figura 25 - Ajuste cinético do modelo de Segunda ordem modificado para as MP-SMZ (A) e MPM-SMZ (B) em pH 7.4	48
Figura 26 - Análise de encapsulamento das MP-SMZ e MPM-SMZ.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados das isotermas de adsorção de nitrogênio Erro! Indicador não definido.

Tabela 2 - Ajuste dos dados utilizando os modelos cinéticos propostos.....48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μL	Microlitro;
CNTP	Condições normais de temperatura e pressão;
DNA	Ácido desoxirribonucleico;
DSC	Calorimetria exploratória diferencial;
Fe_2O_3	Óxidos de ferro;
FTIR	Espectroscopia de Infravermelho com transformada de Fourier;
HCl	Ácido clorídrico;
HIV	Vírus de Imunodeficiência Humana;
K_2HPO_4	Fosfato dipotássico;
LAMAFI	Laboratório de Materiais e Fenômenos de Interface;
MIC	Concentração mínima inibitória;
MP	Micropartículas mesoporosas;
MPM	Micropartículas mesoporosas magnéticas;
MPM-SMZ	Micropartículas mesoporosas magnéticas contendo sulfametoxazol;
MP-SMZ	Micropartícula mesoporosas contendo sulfametoxazol;
NH_4OH	Hidróxido de Amônia;
OMS	Organização Mundial de Saúde;
PABA	Ácido para-aminobenzóico;
pH	Potencial hidrogeniônico;
R^2	Coefficiente de correlação;
RNA	Ácido ribonucleico;
SA	Substância ativa;
SiO_2	Dióxido de silício;
TEOS	Ortossilicato de tetraetilo;
TG	Análise Termogravimétrica;
UV-Vis	Ultravioleta-visível;
UFF	Universidade Federal Fluminense

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	15
2.1	Objetivo geral	15
2.2	Objetivo específico	15
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
3.1	Microencapsulação	16
3.2	Partículas Magnéticas	18
3.3	Resistência Antimicrobiana	20
3.4	Sulfametoxazol	21
3.5	Liberção Controlada	24
4	METODOLOGIA	27
4.1	Síntese das micropartículas	27
4.1.1	Síntese das micropartículas contendo sulfametoxazol e sem o fármaco 27	
4.1.2	Síntese das nanopartículas magnéticas	27
4.1.3	Síntese das micropartículas magnéticas de sílica com e sem sulfametoxazol	28
4.2	Caracterização das micropartículas sintetizadas	28
4.2.1	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)	28
4.2.2	Análise Termogravimétrica (TG) e Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	29
4.2.3	Fisissorção de nitrogênio.....	29
4.3	Ensaio de liberação do sulfametoxazol microencapsulado	29
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
5.1	Preparação e caracterização das MP-SMZ e MPM-SMZ	31
5.2	Espectroscopia na região do infravermelho (FT-IR)	34
5.3	Análise Termogravimétrica (TG)	36
5.4	Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	39
5.5	Fisissorção de Nitrogênio	40
5.6	Liberção do Sulfametoxazol	43
5.7	Ajuste de modelos cinéticos	46
5.8	Quantificação de encapsulação	49
6	CONCLUSÃO	51
	REFERÊNCIAS	52

1 INTRODUÇÃO

Na segunda metade do século XX, a descoberta dos antibióticos permitiu diminuir drasticamente a mortalidade provocada por doenças infecciosas e aumentar significativamente a média de vida. Por outro lado, nas últimas décadas, a resistência aos antibióticos cresceu de forma exponencial (HUH; KWON, 2011).

O aumento do consumo de antibiótico pela população, leva à eliminação das bactérias menos resistentes e seleção das mais resistentes, favorecendo o aparecimento de multirresistentes. Esse fenômeno ocorre como uma resposta opressiva à exposição a antibióticos, favorecendo o aumento da resistência bacteriana pelo aumento do consumo de antibióticos (MORRISON; ZEMBOWER, 2020).

Entre os antibióticos de alta importância, as sulfonamidas são estudadas como drogas bacteriostáticas, atuando contra as bactérias resistentes de difícil tratamento, resultante de infecções hospitalares. Em especial, o sulfametoxazol inibe a síntese enzimática de ácido fólico ao competir com substrato natural ácido p-aminobenzoico, reduzindo assim a atividade enzimática efetiva. O ácido fólico é um nutriente essencial necessário para a síntese de proteínas e ácido nucleico (DNA e RNA) nas células bacterianas. Como resultado da inibição da biossíntese do ácido fólico, as células bacterianas interrompem seu crescimento, impedindo sua reprodução e seu contágio. Atualmente as sulfonamidas são pouco recomendadas para doenças antimicrobianas, pois ao longo do tempo acabou se desenvolvendo uma resistência generalizada a esses medicamentos (KAPUSNIK-UNER; SANDE; CHAMBERS, 1995; KREMER *et al.*, 2006).

Nos últimos anos, observa-se avanços científicos no desenvolvimento de sistemas orais de administração controlada de fármacos. Essas formulações são concebidas para distribuir os fármacos a uma taxa controlada e pré-determinada, mantendo assim a sua concentração terapêuticamente eficaz e desejada na circulação sistêmica durante longos períodos de tempo.

Dessa forma, a microencapsulação surge como alternativa promissora às terapias convencionais de administração de antibiótico, pois permite uma liberação contínua a uma taxa conveniente, limitando os efeitos secundários associado à administração de grandes concentrações e reduzindo o número de administrações (FARRELL; HESKETH, 2002).

Um ramo da microencapsulação que está em desenvolvimento é o das nanopartículas magnéticas revestidas, que são estudados para purificação biomacromoléculas, tratamento hipertérmico para células malignas, biosensores e carregamento de drogas magneticamente assistida (HARRIS, 2002). O revestimento inorgânico mais interessante, levando em conta seu baixo custo e grande disponibilidade é a sílica. Na superfície de nanopartículas magnéticas, a sílica tende a favorecer a dispersão das partículas em meio líquido, tornar a superfície quimicamente funcional, reduzir a toxicidade, além de tornar as nanopartículas mais estáveis em relação à oxidação. A sílica apresenta em sua superfície grupos silanois que podem se ligar covalentemente com ligantes específicos de interesse para determinadas aplicações biomédicas (BERRY, 2009).

Materiais compostos de sílica mesoporosas oferecem propriedades interessantes, como uma grande área superficial, tamanho e volume de poros facilmente modificados, além de serem quimicamente inertes e permitindo uma funcionalização química mais fácil de sua superfície. Todas essas características possibilitam um melhor controle do carregamento e liberação de drogas (SOUSA *et al.*, 2014).

Por proporcionar o carregamento de drogas para específicos locais por meio da aplicação de um campo magnético, essa área vem ganhando destaque na biomedicina, pois ajuda a resolver problemas associados com a administração sistêmica de medicamentos. Entre estes problemas estão a biodistribuição de fármaco no corpo, a falta de especificidade e a necessidade de grandes doses para alcançar altas concentrações locais (ESTELRICH *et al.*, 2015).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Sintetizar e caracterizar microcápsulas de sílica mesoporosa e sílica combinada ao óxido de ferro, ambas contendo o fármaco Sulfametoxazol, visando avaliar a melhora na sua estabilidade e o perfil de liberação sustentada do mesmo.

2.2 Objetivo específico

- Sintetizar microcápsulas de sílica mesoporosa contendo o antibiótico sulfametoxazol;
- Sintetizar microcápsulas de sílica e óxido de ferro contendo o antibiótico sulfametoxazol;
- Caracterizar as microcápsulas em relação à estabilidade térmica por meio de análise termogravimétrica (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC);
- Avaliar a área superficial, volume e diâmetro dos poros por meio de fisissorção de nitrogênio;
- Avaliar a cinética da liberação sustentada do sulfametoxazol por meio de ensaios de liberação.

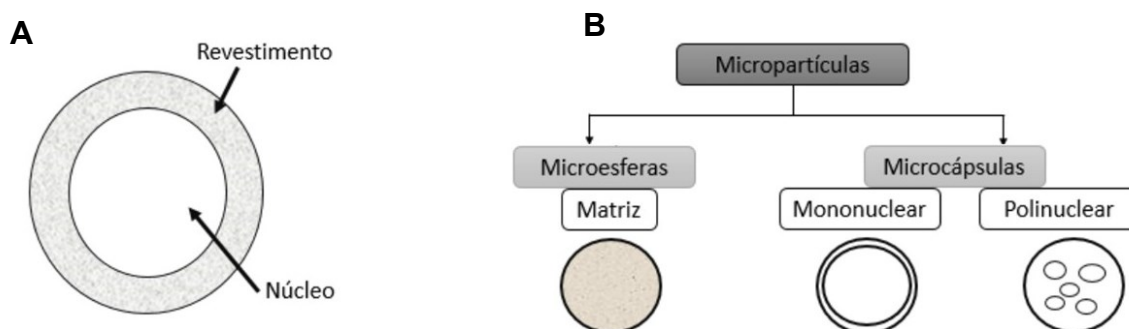
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Microencapsulação

A microencapsulação é a fixação de uma substância ativa, no interior de uma matriz, que se torna o encapsulante, resultando em uma partícula na escala de micrometros. Essa encapsulação resulta em duas micropartículas, as microcápsulas (Figura 1a) que são sistemas vesiculares em que a substancia ativa (SA) permanece confinada na cavidade da partícula e é envolvida por uma camada do material encapsulante de espessura variável, e as microesferas que são sistemas matriciais em que a substância ativa está fisicamente e uniformemente disperso na matriz (ALMOND *et al.*, 2003; CHEVALIER; GONZALEZ; ALVAREZ, 2015; DING; SHAH, 2007; HO; MCKAY, 1999).

Os materiais de revestimento e os métodos utilizados para microencapsulação influenciam diretamente na morfologia da estrutura interna das microcápsulas. Elas podem ser classificadas como microesferas apontadas como tipo matricial, e também como mononucleares ou polinucleares (Figura 1B) (CASANOVA; SANTOS, 2016).

Figura 1 - A) Estrutura das microcápsulas. B) Morfologia das microcápsulas



Fonte: Adaptação de Casanova e Santos (2016)

Essas microcápsulas por sua vez tem uma ampla aplicação em diferentes áreas da ciência; entre elas se destacam a física, a química, a eletrônica, sistema óptico, a ciência dos materiais e a biomedicina. Nessa última aplicação a linha com

maior desenvolvimento é a encapsulação de fármacos (BETINA GIEHL ZANETTI-RAMOS; TÂNIA BEATRIZ CRECZYNSKI-PASA, 2008).

No setor farmacêutico, a microencapsulação é empregada para aumentar a duração da ação e também o tempo de prateleira, diminuir o número de administração no paciente, evitar reações adversas, aumentar a estabilidade e biodisponibilidade do fármaco, mascarar o sabor e o odor, isolamento, proteção e/ou liberação controlada (GARG TARUN, SINGH ONKAR, ARORA SAAHIL, 2011; RATHORE *et al.*, 2013).

A microencapsulação de fármaco pode ser obtida por diferentes técnicas. Existem dois grupos básicos de técnicas de microencapsulação, o grupo que envolve processos químicos, em que os mais importantes são: emulsão, suspensão, polimerização em dispersão e precipitação. Já o outro grupo envolve processos físicos como coacervação e separação de fases, evaporação e extração por solventes, e, processos físicos mecânicos como encapsulamento sob vácuo e centrifugação (CIRIMINNA *et al.*, 2011).

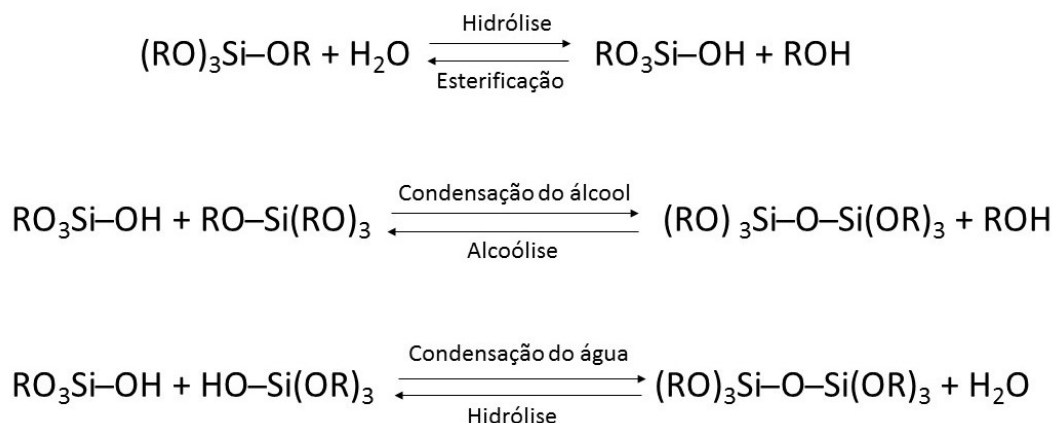
Um dos métodos de se obter microcápsulas é o processo sol-gel, que tem a sílica como revestimento inorgânico rentável e abundante. Partículas coloidais de sílica tem um amplo campo de aplicação nas indústrias que trabalham com catalisadores, cerâmicas, emulsão fotográfica, cromatografia e principalmente na área de físico-química, que envolve comportamentos dinâmicos e estabilidade das mesmas (KIM; KIM, 2002). A sílica por sua vez é um composto estável, compatível com a maioria das formulações usadas na medicina, também em cosméticos e produtos alimentícios (AHN *et al.*, 2006; SOUSA *et al.*, 2014; ZHANG *et al.*, 2018).

Avnir e colaboradores foram os primeiros a estudarem a incorporação de materiais orgânicos dentro da porosidade interna de materiais inorgânicos, como a sílica amorfa (SiO_2), por exemplo, o que abriu possibilidades para novos métodos de aplicações em diversas áreas da química, sendo a mais beneficiada a bioquímica. Em linhas gerais, as moléculas orgânicas são confinadas nas porosidades internas de uma matriz embasada em sílica, que é o material inerte. Essas “jaulas” de sílica aumentam a estabilidade tanto física quanto química dos compostos nela incorporados. Assim, é possível ter uma liberação controlada, sendo útil para incorporar e isolar moléculas que não funcionariam sem encapsulamento ou teria sua estabilidade prejudicada. Sendo assim, essa tecnologia é usada principalmente com a finalidade de proteção e liberação controlada (CIRIMINNA *et al.*, 2011a).

O processo sol-gel envolve reações de hidrólise de um alcóxido de silício (com produção de silanol e álcool), condensação (com a produção de ligações Si-O-Si e liberação de água ou álcool) e geleificação (ZHA; ROGGENDORF, 1991). Nesse processo, um dos principais precursores da sílica (SiO₂) é o ortossilicato de tetraetilo também conhecido como TEOS (NOZAWA *et al.*, 2005; ZHANG *et al.*, 2018). O TEOS se hidrolisa por meio de uma reação de condensação e em seguida inicia-se a formação de sílica (Figura 2) e, nesse processo, a sílica pode-se moldar-se de formas diferentes (AHN *et al.*, 2006).

Estudos mostram que a hidrólise é mais efetiva em meio ácido, todavia, nessa faixa de pH, a condensação é dificultada, sendo interessante a adição de base para ocorrer a condensação. Assim, pode-se obter microcápsulas mais homogêneas, quando comparado ao método em que ocorre apenas em meio básico ou ácido pois a hidrólise e a condensação acontecem simultaneamente formando microcápsulas mais heterogêneas (CIRIMINNA *et al.*, 2011a).

Figura 2 - Condensação do TEOS



Fonte: Adaptado de Ciriminna *et al.* (2011)

3.2 Partículas Magnéticas

Um ramo da nanociência que está em pleno desenvolvimento são as nanopartículas magnéticas revestidas, que são estudadas para o tratamento hipertérmico para células malignas, biosensores e melhora nas imagens de

ressonância magnética e carregamento de drogas magneticamente assistida (BERRY, 2009).

Nanopartículas magnéticas (MNPs) possuem propriedades magnéticas únicas e capacidade de funcionar a nível celular e molecular nas interações biológicas, tornando assim um sistema atraente para utilização em contraste para ressonância magnética e como veículo para entrega de medicamentos. O trabalho de revisão de Sun *et al.*, (2008) proporciona uma base para diferentes aplicações das MNPs e apresenta uma visão geral de desenvolvimento nessa área de pesquisa (SUN; LEE; ZHANG, 2008).

Os óxidos de ferro (Fe_3O_4) estão entre os materiais magnéticos mais estudados, sendo a magnetita um dos mais promissores devido a sua biocompatibilidade já comprovada (SCHWERTMANN; CORNELL, 2008).

Um revestimento inorgânico interessante, levando em conta seu baixo custo e grande disponibilidade é a sílica. Na superfície de nano ou micropartículas magnéticas, a sílica tende a favorecer a dispersão das partículas em meio líquido, tornar a superfície quimicamente funcional, reduzindo a toxicidade, além de tornar as partículas mais estáveis em relação à oxidação. A sílica apresenta em sua superfície grupos silanois que podem se ligar covalentemente com ligantes específicos de interesse para determinadas aplicações biomédicas (BERRY, 2009; HARRIS, 2002).

Levando em conta as vantagens das propriedades magnéticas das nanopartículas de óxido de ferro, a entrega de drogas em locais específicos consegue ocorrer guiando as partículas sob a ação de um campo magnético externo localizado. Essa abordagem tem se mostrado eficiente para o acúmulo de nanopartículas em patologias específicas, como tumor ou inflamações. A resposta magnética dessas partículas é fortemente dependente de suas propriedades físico-química, especificamente a magnetização que controlam o movimento das mesmas na corrente sanguínea e seu acúmulo em direção ao local alvo (ESTELRICH *et al.*, 2015).

Alguns trabalhos já investigaram o uso de nanopartículas de óxido de ferro como carreador de medicamento, alguns deles são: Estelrich *et al.*, (2015) que estudou nanopartículas de óxido de ferro para administração de drogas magneticamente guiada e magneticamente responsiva, já Vangijzegem *et al.*, (2019) pesquisou sobre nanopartículas de óxido de ferro magnético para entrega de drogas, suas aplicações e caracterização. Em outro trabalho Jain *et al.*, (2005) sintetizou nanopartículas de óxido de ferro para entrega sustentada de agentes anticâncer

(ESTELRICH *et al.*, 2015; JAIN *et al.*, 2005; VANGIJZEGEM; STANICKI; LAURENT, 2019).

3.3 Resistência Antimicrobiana

Os antibióticos são compostos naturais ou sintéticos que tem a capacidade de inibir o crescimento ou causar morte de fungos e bactérias. Em meados dos anos 40 começou a produção mundial de antibióticos por meio da Penicilina, esse foi um grande marco até próximos dos anos 80, quando novos fármacos desse gênero foram desenvolvidos com objetivo de combater cepas bacterianas que desenvolviam resistência aos mesmos (HUH; KWON, 2011b).

Uma das maiores ameaças do mundo atualmente é a resistência bacteriana, o que afeta a capacidade de tratar um número crescente de infecção (MORRISON; ZEMBOWER, 2020). Essa resistência acarreta um alto crescimento econômico, uma vez que promove um aumento considerável nas despesas com tratamento, além de implicar também na agricultura, visto que torna mais complexo os cuidados a saúde animal. (VITTECOQ *et al.*, 2016).

As bactérias dispõem de uma grande flexibilidade adaptativa e, por conta disso, são consideradas a forma de vida mais ampla de nosso planeta. A essas características se atribui a sua incrível diversidade e sua capacidade de trocar informações genéticas entre espécies diferentes (RODRÍGUEZ-ROJAS *et al.*, 2013).

O uso indevido, prolongado e concentrado de antibióticos tanto na agricultura quanto na medicina veterinária e humana promoveram o enriquecimento e a disseminação mundial de bactérias patogênicas resistentes. As infecções causadas por essas bactérias apresentam uma dificuldade maior em seu tratamento em relação as bactérias não-resistentes, sendo cada vez mais responsáveis por um elevado número de mortes em meios hospitalares (MORRISON; ZEMBOWER, 2020).

Os antibióticos colaboram na mutagênese, recombinação e/ou transferência genética horizontal, processo-chave para disseminação de resistência segundo Rodrigues-Rojas *et al.*, (2013). Como consequência há um aumento na variabilidade genética, tornando as bactérias resistentes na presença de um agente antimicrobiano.

Quando uma população bacteriana enfrenta uma alta concentração de antibiótico, as cepas resistentes já pré-existentes serão selecionadas estabelecendo uma população altamente resistentes. Essas cepas, quando colocadas em contato em concentrações de antibiótico abaixo do MIC (concentração mínima inibitória) podem aumentar a variabilidade dessa população, desenvolvendo resistência a antibióticos não relacionados (RODRÍGUEZ-ROJAS *et al.*, 2013).

Segundo dados OMS (Organização Mundial de Saúde) a resistência aos antibióticos está aumentando perigosamente em todo mundo. O tratamento de uma lista de infecções – como pneumonia, tuberculose e gonorreia- está se tornando cada vez mais difícil e as vezes impossível (ABSAR; DANESHVAR; BEALL, 1994). Quando os antibióticos podem ser comprados sem receita médica, a emergência e a propagação da resistência é agravada. Isso ocorre também em países sem diretrizes de tratamento padrão, em que os antibióticos são prescritos em excesso por profissionais da saúde e ministrados de forma abusiva pelo paciente.

3.4 Sulfametoxazol

As sulfonamidas (sulfas) são uma classe de antibióticos sintéticos desenvolvidas em 1932, porém foram aplicadas pela primeira vez anos mais tarde (ELIOPOULOS; HUOVINEN, 2001), sendo os primeiros agentes quimioterápicos aplicado a infecções humanas (BORMIO NUNES *et al.*, 2015). A descoberta das sulfas está ligada ao desenvolvimento industrial da Alemanha no início do século passado e resultou de pesquisas destinadas à obtenção de corantes azoicos (KAPUSNIK-UNER; SANDE; CHAMBERS, 1995).

Quimicamente, as sulfonamidas são amidas de ácido sulfônico. Todos os requisitos estruturais mínimos para ação antibacteriana estão reunidos nas próprias sulfonamidas. As sulfonamidas são antagonistas competitivos do ácido p-aminobenzóico (PABA) impedido a utilização do mesmo pelas bactérias na síntese do ácido fólico (FILDES *et al.*, 1949; KREMER *et al.*, 2006). Mais especificamente, as sulfonamidas são inibidores competitivo da diidropteroato-sintetase, a enzima bacteriana responsável pela incorporação do ácido fólico.

Existem microrganismos sensíveis que precisam sintetizar seu próprio ácido fólico. O efeito bacteriostático (ação de uma substância ao inibir o crescimento bacteriano ou interromper sua reprodução) induzido pelas sulfonamidas é anulado competitivamente pelo PABA. Em especial, o sulfametoxazol inibe a síntese enzimática de ácido fólico ao competir com substrato natural ácido p-aminobenzóico, reduzindo assim a atividade enzimática efetiva. O ácido fólico é um nutriente essencial necessário para a síntese de proteínas e ácido nucléico (DNA e RNA) nas células bacterianas. Como resultado da inibição da biossíntese do ácido fólico, as células bacterianas interrompem seu crescimento, impedindo sua reprodução e seu contágio (KAPUSNIK-UNER; SANDE; CHAMBERS, 1995).

Figura 3 - Representação estrutural da sulfanilamida e do ácido p-aminobenzóico (PABA)



Fonte: Adaptado de Kremer *et al.* (2006)

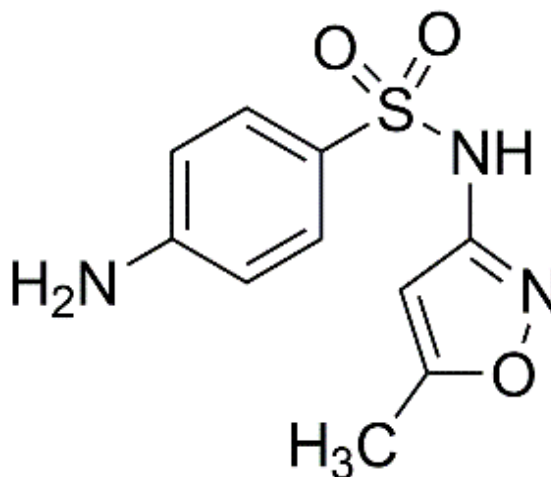
Atualmente sua classe é pouco recomendada para doenças antimicrobianas, pois ao longo do tempo acabou se desenvolvendo uma resistência generalizada a esses medicamentos. Presume-se que as bactérias resistentes tenham se originado por mutação ou por transferência de resistência de plasmídios. As células bacterianas podem conter pequenas moléculas circulares de DNA denominado plasmídios. Certos plasmídios possuem genes responsáveis pela síntese de enzimas que destroem um antibiótico, os plasmídios R (resistentes) (SKÖLD, 2001).

Muitas sulfonamidas são conhecidas e populares, nesse trabalho dar-se-á ênfase ao composto 4-amino-*N*-(5-metil-3-isoxazolil)benzeno sulfonamida, conhecido comercialmente como sulfametoxazol.

Entre as características desse composto destacam-se a estabilidade, fácil solubilidade em água, baixo custo e potencial farmacológico. O sulfametoxazol é uma das sulfonamidas mais usadas para o tratamento de infecções urinárias, meningite (LEVITZ; QUINTILIANI, 1984), e em combinação com trimetoprim é usada no tratamento de pneumonia, causada por fungos e leveduras que atinge pacientes com

HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana - da sigla em inglês) (ABSAR; DANESHVAR; BEALL, 1994).

Figura 4 - Estrutura molecular do fármaco Sulfametoxazol



Fonte: Autoria própria (2021)

A introdução da trimetoprima em combinação com sulfametoxazol constitui um progresso no desenvolvimento de agentes antimicrobianos, isso porque a soma da ação bacteriostática das sulfas com a ação da trimetoprima conduz ao efeito bactericida, caracterizado como sinergismo (reforço mútuo da ação). Essa associação do sulfametoxazol – trimetoprima resultou no medicamento comercialmente conhecido como Bactrim[®], que é eficaz no tratamento de infecções respiratória superior e inferior, em crianças e adultos com eficácia comparável a eritromicina e amoxicilina (DA ANVISA, 2012).

O desenvolvimento de resistência bacteriana a associação do sulfametoxazol – trimetoprima é inferior a dos fármacos isoladamente e isso se deve ao fato que um microrganismo que adquiriu resistência a um dos componentes ainda pode ser destruído pelo outro. A resistência à combinação também ocorre *in vivo*. É comprovado que o uso um sistema de liberação de medicamentos é uma das melhores maneiras de superar a resistência, aumentar o efeito bacteriostático e reduzir efeitos colaterais causados por antibióticos (CARUCCI *et al.*, 2021b).

3.5 Liberação Controlada

A liberação controlada é uma das principais vantagens da microencapsulação, em virtude da melhora a sua eficácia e, conseqüentemente, diminui a necessidade de doses mais concentradas.

Muitos sistemas de liberação de fármaco vêm sendo desenvolvidos desde a década de 80. Entre esses sistemas a encapsulação passou a ser uma alternativa, em razão da possibilidade de reduzir a toxicidade sistêmica, preservar moléculas vulneráveis ao ambiente fisiológico e induzir a liberação sustentada (WATTS; DAVIES; MELIA, 1990).

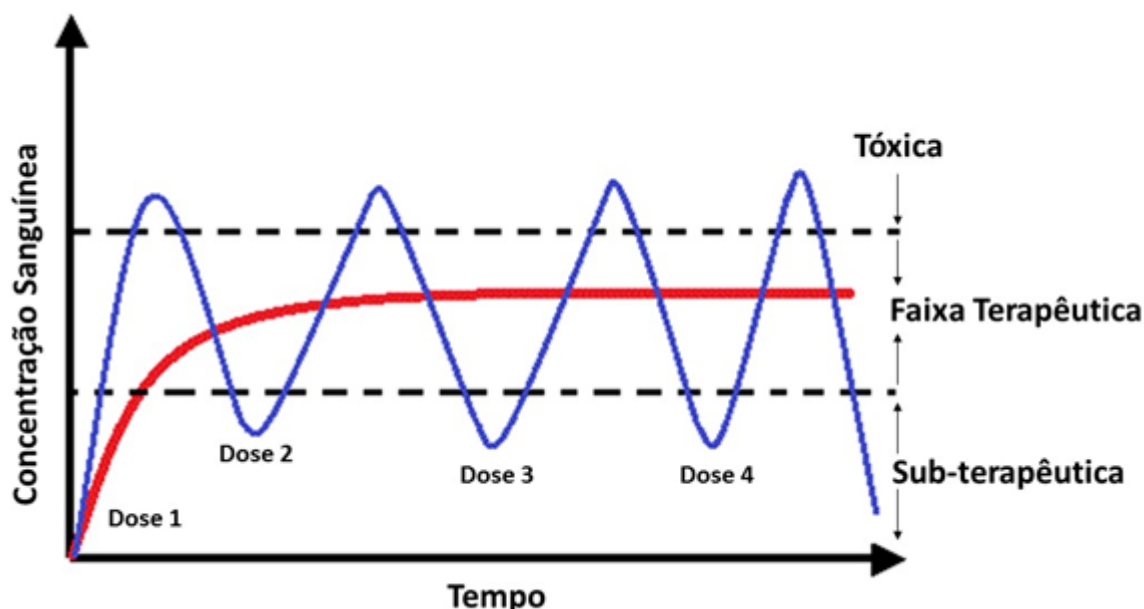
Diferentes materiais são utilizados como veículos eficientes para entrega de medicamentos, entre eles, nanomateriais de base orgânica, como dendrímeros, polímeros e micelas a base de polímeros, um exemplo dessa aplicação é o trabalho de Gong (2012) e colaboradores em que os mesmos estudaram sistemas de entrega de drogas com micelas poliméricas na área da oncologia. O trabalho de Liu (2008) traz nanotubos de carbono como veículo de entrega de medicamento para tratamento de câncer *in vivo*. Já o trabalho de Heep (2019) apresenta nanopartículas multicompostas de zeína-caseína-lisina eficazes na modulação da permeabilidade intestinal do ácido ferúlico. Outros veículos são nanopartículas de metal, estruturas metal-orgânica, nanopartículas de óxido de ferro e sílica (GONG *et al.*, 2012; HEEP *et al.*, 2019; LIM *et al.*, 2015; LIU *et al.*, 2008; PRAMANIK *et al.*, 2016a).

Sistemas de liberação sustentada de fármacos promovem diversas vantagens quando comparado ao sistema convencional. Em sua administração convencional (injeção, cutânea, oral) a concentração atinge seu pico terapêutico máximo e então declina, sendo necessário assim uma nova dosagem. Cada medicamento possui uma faixa de terapêutica, acima da qual passa a ser tóxico e abaixo da qual é ineficiente (Figura 5), essas faixas são controladas primordialmente por meio da dosagem. Os sistemas de liberação sustentada têm como objetivo manter a concentração do fármaco na faixa terapêutica por um período prolongado, ministrando uma única dosagem.

A velocidade de liberação do fármaco pode ser ajustada de acordo com as necessidades de uma aplicação específica (por exemplo, fornecendo uma taxa constante de entrega ou liberação pulsátil). Ao usar-se sistemas de liberação controlada, a dosagem frequente (diária) pode ser substituída por uma dose de uma

vez por semana ou até mesmo mês, o que aumenta o conforto e a conformidade do paciente (FARRELL; HESKETH, 2002).

Figura 5 - Vantagens da liberação sustentada dos fármacos: - liberação sustentada, - terapia convencional



Fonte: Adaptado de Azevedo (2003).

Vários estudos mostram inúmeras vantagens da liberação sustentada quando comparado a convencional; maior eficácia terapêutica, com liberação progressiva, a partir da degradação da matriz; diminuição significativa da toxicidade e maior tempo de permanência na circulação; administração segura (sem reações inflamatórias locais) e conveniente (menor número de doses) e tanto substâncias hidrofílicas quanto lipofílicas podem ser incorporadas (IRACHE *et al.*, 2011; WATTS; DAVIES; MELIA, 1990; WIESENTHAL *et al.*, 2011).

O estudo da cinética de liberação de compostos é de fundamental importância para avaliação dos processos de liberação controlada, de maneira a ser possível relacionar velocidade (taxa em função do tempo) de liberação com diversas variáveis, e otimizar esses processos para um fim específico.

Desta forma utilizam-se expressões empíricas que se ajustem aos dados experimentais para explicar o comportamento dos sistemas de liberação.

Devido à variedade de mecanismo de liberação que podem ocorrer em um sistema, é usual o ajuste de modelos cinéticos pré-estabelecidos e a partir deles, inferir sobre o mecanismo ou, ao menos obter equações que descrevam o

comportamento experimental do sistema. Dessa maneira, o uso de modelos teóricos, semi-empíricos e empíricos mostra-se uma estratégia interessante.

Os modelos comumente usados às curvas de liberação são: o modelo de Bhaskar, equação de Freundlich modificada e modelo de segunda ordem modificado.

O modelo de Bhaskar descreve que a liberação do fármaco se dá por difusão controlada, expresso pela Equação 1:

$$\log_{10} \left(1 - \frac{M_t}{M_i} \right) = -kt^{0,65} \quad (\text{Eq. 1})$$

Já o modelo de Freundlich modificado descreve que a liberação do fármaco a partir de uma superfície plana com sítios heterogêneos baseados em um processo controlado por difusão, expresso pela Equação 2:

$$\ln \left(1 - \frac{M_t}{M_i} \right) = \ln(k) + n \ln(t) \quad (\text{Eq. 2})$$

O modelo de segunda ordem modificado descreve que a liberação do fármaco se dá por meio de difusão superficial, expresso pela Equação 3:

$$\frac{t}{\frac{M_t}{M_i}} = \frac{1}{k M_i} + t \quad (\text{Eq. 3})$$

Em cada modelo, M_t corresponde à concentração em determinado tempo, M_i a concentração inicial encapsulada, o n uma constante, t tempo e k é a constante cinética. (BULL *et al.*, 2011; DJABALLAH *et al.*, 2018; HO; MCKAY, 1999).

4 METODOLOGIA

4.1 Síntese das micropartículas

4.1.1 Síntese das micropartículas contendo sulfametoxazol e sem o fármaco

Para a micropartícula contendo o fármaco (MP-SMZ) foram adicionados em um erlenmeyer uma solução do fármaco sulfametoxazol (44 mg dissolvido em 20 mL álcool etílico). Em seguida, foi acrescentado 3,48 mL de ortossilicato de tetraetilo (TEOS) e agitou-se o sistema por 30 min. Após esse tempo foi adicionado 4 mL ácido clorídrico (HCl) a $0,01 \text{ mol.L}^{-1}$ mantendo a agitação por 24 h com o frasco selado, para que ocorresse o processo de hidrólise do TEOS. Posteriormente, adicionou 640 μL de hidróxido de amônio (NH_4OH) na concentração de 1 mol.L^{-1} , e, após 1 h em repouso, observou-se a formação do gel (WU *et al.*, 2007).

Para se ter um controle, micropartículas de sílica foram sintetizadas da mesma maneira, porém sem o fármaco (MP-Sem fármaco).

4.1.2 Síntese das nanopartículas magnéticas

As nanopartículas magnéticas a base de maghemita foram sintetizadas pelo grupo de pesquisa da professora Leticia Vitorazi, da Universidade Federal Fluminense (UFF-Volta Redonda) de acordo com o método descrito por BEE *et al.*, (1995) uma solução aquosa ácida $0,13 \text{ mol.L}^{-1}$ de cloreto de ferro (II) e cloreto de ferro (III) em proporções de 0,25% de citrato de sódio foi adicionado com hidróxido de amônio concentrado. Formou-se um precipitado de partículas aniônicas de magnetita (Fe_3O_4), este foi isolado por decantação e lavado duas vezes com agitação por 10 min em água destilada. O precipitado foi agitado em uma solução de ácido nítrico. As partículas de magnetita obtidas foram oxidadas a maghemita a 90° C por 30 min na presença de nitrato férrico, isoladas novamente e lavadas (BEE; MASSART; NEVEU, 1995).

4.1.3 Síntese das micropartículas magnéticas de sílica com e sem sulfametoxazol

Para as micropartículas magnéticas de sílica com Sulfametoxazol (MPM-SMZ) adicionou-se em erlenmeyer uma solução do antibiótico sulfametoxazol com uma concentração de 12 mg dissolvido em 3,5 mL álcool etílico (etanol) e 3 mL das nanopartículas de óxido de ferro (Fe_2O_3), previamente sintetizadas. Em seguida, foi acrescentado 870 μL de ortossilicato de tetraetilo (TEOS) e agitou-se o sistema por 30 min. Após esse tempo foi adicionado 1 mL ácido clorídrico (HCl) a $0,01 \text{ mol.L}^{-1}$ mantendo a agitação por 24 h com o frasco selado, para ocorresse o processo de hidrólise do TEOS. Posteriormente, adicionou 640 μL de hidróxido de amônio (NH_4OH) na concentração de 1 mol.L^{-1} , e, após 1 h em repouso, observou-se a formação do gel (WU *et al.*, 2007).

As micropartículas magnéticas de sílica sem o fármaco (MPM-Sem fármaco) foram sintetizadas pelo mesmo método excluía a etapa com a solução de SMZ.

4.2 Caracterização das micropartículas sintetizadas

Todos os géis obtidos foram secos em estufa em uma temperatura de 40°C durante 48 h e, posterior a esse tempo, os sólidos foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR), análise termogravimétrica (TG), calorimetria exploratória diferencial (DSC) e fisissorção de nitrogênio.

4.2.1 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)

Os espectros FT-IR de todos os sólidos foram registrados à temperatura ambiente na faixa de 4000 e 400 cm^{-1} utilizando o espectrofotômetro FT-IR Spectrometer Frontier (PerkinElmer), que tem como objetivo identificar grupos funcionais em um material de interesse. As amostras foram preparadas como pastilhas de KBr (SILVERSTEIN; BASSLER; MORRILL, 1994).

4.2.2 Análise Termogravimétrica (TG) e Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As análises de TG e DSC foram realizadas para todos os sólidos produzidos utilizando um calorímetro (Simultaneous Thermal Analyzer (STA)) 6000 (PerkinElmer). As amostras (4,0 a 8,0 mg) foram colocadas em cadinhos de alumínio e as medições ocorreram com uma taxa de aquecimento de 20 °C por minuto de 40 a 900 °C sob atmosfera de nitrogênio com taxa de fluxo de 20 mL.min⁻¹.

4.2.3 Fisissorção de nitrogênio

A área específica foi determinada utilizando o método proposto por Brunauer, Emmett e Teller (conhecido como método BET), baseado na determinação do volume de nitrogênio adsorvido a diversas pressões na temperatura do nitrogênio líquido (77 K). A partir da equação de BET é então possível determinar o volume de N₂ (V_m) necessário para formar camadas monomolecular sobre o material adsorvente. Os ensaios de adsorção de N₂ foram realizados à temperatura de 77 K e à pressão 1 atm, com o equipamento Quantachrome Instrument.

Para a determinação do tamanho e diâmetro de poros é utilizado o método de Barret - Joyner - Halenda (BJH), que dá a distribuição estatística dos tamanhos de poro de acordo com o volume adsorvido para cada pressão (SANTANA *et al.*, 2012).

4.3 Ensaio de liberação do sulfametoxazol microencapsulado

Para o ensaio de liberação, aproximadamente 30 mg de sólido (MP-SMZ ou MPM-SMZ) foi suspensa em um recipiente fechado com solução tampão de fosfato dipotássico (K₂HPO₄) em volume de 50 mL a 0,1 mol.L⁻¹, com essa solução foram realizadas as liberações em pH em 2,8 que se semelha ao pH encontrado no estômago, e, em 7,4 que é o pH similar ao encontrado no intestino. Os ensaios foram mantidos em incubadora a 37° C, temperatura similar a corporal. O monitoramento da liberação ocorreu por meio da leitura da absorbância do fármaco, em intervalos de tempo definidos. As medidas foram realizadas em espectrofotômetro Uv-vis Lambda

XLS + (PerkinElmer). A concentração do antibiótico foi determinada mediante de curvas de calibração na faixa de 2 a 16 mg/L os pHs 2,8 e 7,4, o ajuste dos pHs se deu por meio de adição de hidróxido de sódio (NaOH) ou Ácido Clorídrico (HCl).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

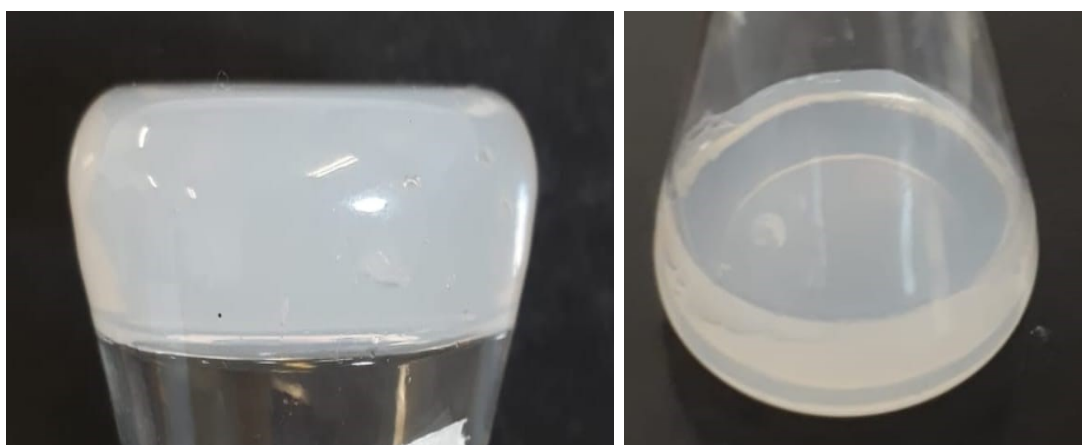
5.1 Preparação e caracterização das MP-SMZ e MPM-SMZ

Em geral os componentes usados nas sínteses de microcápsulas mesoporosas de sílica tem custo-benefício baixo. Isso é evidente quando observamos o processo de Stöber expandido (CIRIMINNA *et al.*, 2011a) empregado tanto no laboratório como na indústria para sínteses de partículas sílica esféricas uniformes por meio de hidrólise à temperatura ambiente do TEOS e subsequente condensação em solução alcoólicas catalisadas por bases.

Nesse trabalho a síntese baseada em Stöber foi alterada, pois a taxa de hidrólise do $\text{Si}(\text{OR})_4$ ocorre com o pH no mínimo de 7 e aumenta exponencialmente em pH mais baixo, como já citado (CIRIMINNA *et al.*, 2011b).

Após a síntese, todos os produtos foram obtidos na forma de um gel, tanto as micropartículas de sílica com sulfametoxazol (MP-SMZ) (Figura 6), quanto as micropartículas magnéticas de sílica com sulfametoxazol (MPM-SMZ) (Figura 7). Após a secagem o gel se tornou um sólido branco para as MP-SMZ e marrom para MPM-SMZ.

Figura 6 - Gel das Microcápsulas de sílica mesoporosas com fármaco Sulfametoxazol (MP-SMZ)



Fonte: Autoria própria (2021)

Figura 7 - Gel das Microcápsulas de sílica mesoporosa com Sulfametoxazol e Fe₂O₃ (MPM-SMZ)

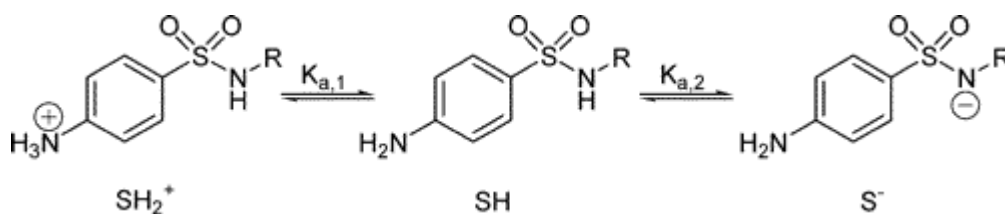


Fonte: Aatoria própria (2021)

Segundo a OMS, 70-90% de uma dose oral das sulfonamidas disponíveis é absorvida pelo intestino delgado. Já e no estômago são relatadas baixas absorções (QI *et al.*, 2014). Quando se trata de analisar antibióticos em amostras aquosas, os valores de pKa são um fator muito importante, uma vez que diferentes formas da molécula estão presentes para diferentes valores de pH.

O sulfametoxazol possui dois pKas, um de 1,6 e outro 5,7. Assim, a forma mais estável em meio básico é o ânion e, em meio ácido, a forma protonada (Figura 8). Nesse trabalho os pHs utilizados foram pH 2,8 e 7,4; então, em pH 2,8, o fármaco sulfametoxazol encontra-se na forma neutra e em pH 7,4, na forma aniônica (BOREEN; ARNOLD; MCNEILL, 2004).

Figura 8 - Equilíbrio Ácido-Base das sulfas em solução aquosa



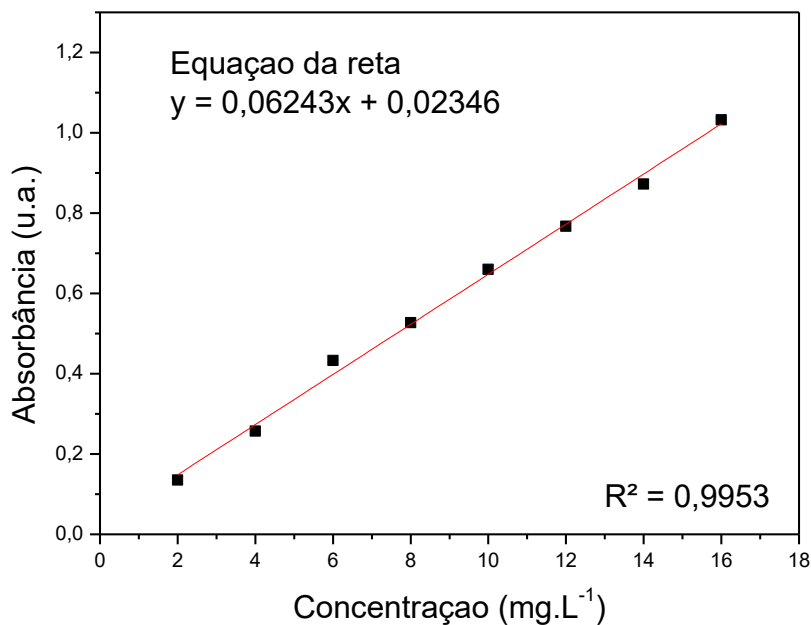
SH₂⁺ = forma catiônica, SH = forma neutra, S⁻ = forma aniônica.

Fonte: Adaptado de Boreen *et al.* (2004)

Assim, foram construídas duas curvas de calibração do fármaco em dois pHs diferentes para representar os valores médios de pH encontrado no estômago e no

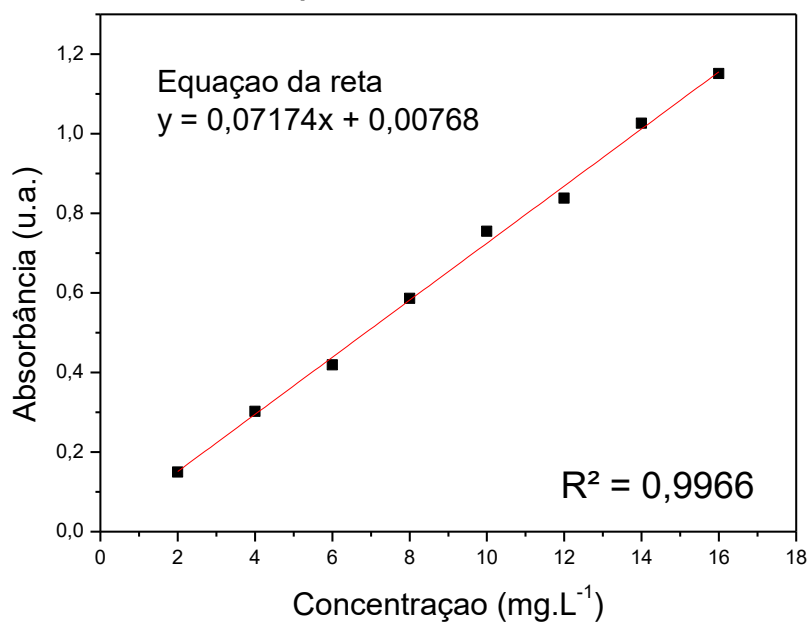
intestino delgado. A primeira curva (Figura 9) foi preparada em solução tampão com pH 2,8 que é similar ao pH encontrado no estômago, obtendo-se na linearização um $R^2 = 0,995$. Já a segunda curva (Figura 10) se deu em uma solução tampão com pH 7,8 que semelha ao pH encontrado no intestino, sendo seu $R^2 = 0,996$.

Figura 9 - Curva de calibração para determinação do Sulfametoxazol em pH 2,8



Fonte: Autoria própria (2021)

Figura 10 - Curva de calibração para determinação do Sulfametoxazol em pH 7,4



Fonte: Autoria própria (2021)

Ambas as curvas foram feitas na faixa de 2 a 16 mg.L⁻¹ de sulfametoxazol (SMZ). As medidas foram feitas na faixa de comprimento de onda entre 200 a 400 nm, sendo que o Sulfametoxazol absorve em 268 nm.

5.2 Espectroscopia na região do infravermelho (FT-IR)

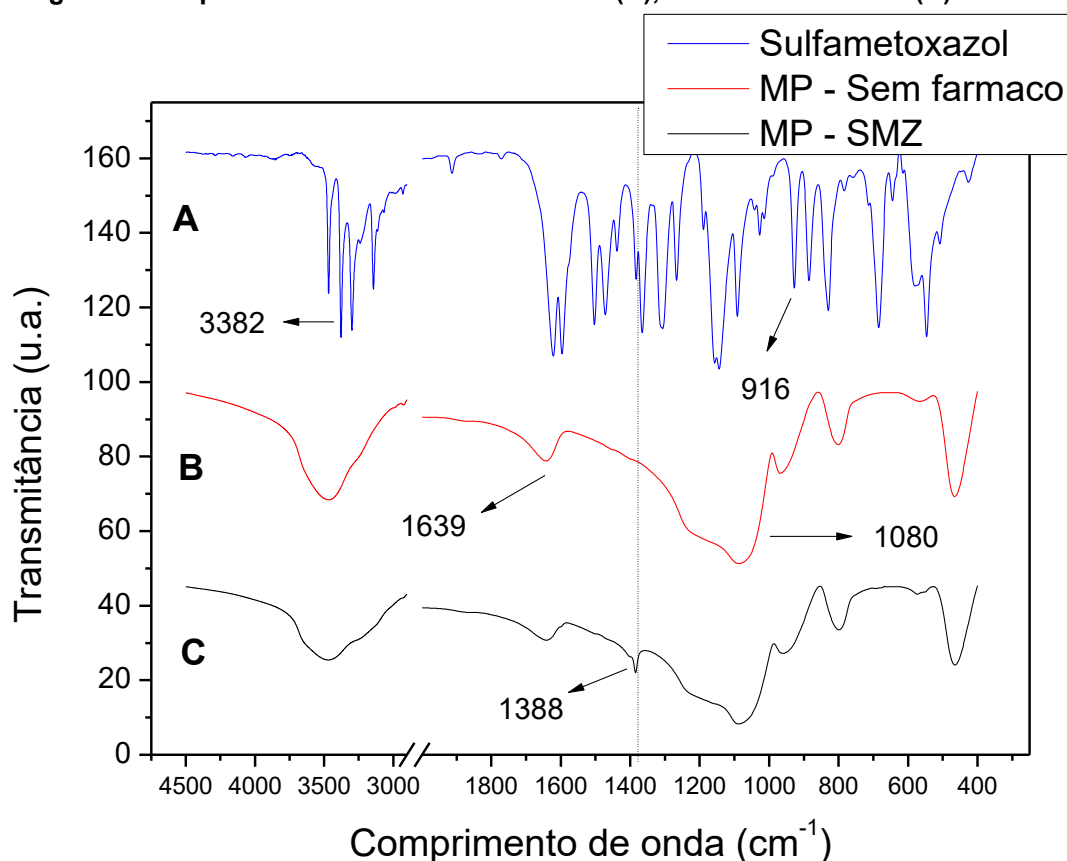
A análise FT-IR tem como objetivo identificar grupos funcionais em um dado material. Foram analisados o fármaco sulfametoxazol sólido (SMZ), as microcápsulas com sulfametoxazol (MP-SMX e MPM-SMX) e as microcápsulas sem adição do fármaco (MP-Sem fármaco e MPM-Sem fármaco).

A Figura 11 (A) corresponde ao espectro FT-IR do fármaco puro em que apresentaram-se bandas com diferentes posições e intensidade entre 3750-3000 cm⁻¹, região considerada característica dos modos vibracionais dos $\nu_{as}NH_2$ (3467 cm⁻¹), ν_sNH_2 (3378 cm⁻¹), νNH (grupo sulfamida, 3301 cm⁻¹) e νCH (anel oxazol, 3144 cm⁻¹) (MAURY *et al.*, 1985). Na região próxima a 1369-1132 cm⁻¹ encontra-se uma banda forte com diferentes intensidades que são equivalentes dos modos vibracionais das ligações $\nu_{as}SO_2$ e ν_sSO_2 respectivamente. Já o modo vibracional da ligação $\nu S-N$ se dá próximo ao comprimento de onda de 916 cm⁻¹ (WANG, 2009) .

A Figura 11 (B) é referente ao espectro FT-IR das microcápsulas de sílica sem o fármaco sulfametoxazol. A banda presente na região entre 1000 a 1200 cm⁻¹ foi atribuída a vibração da cadeia Si-O-Si($\nu_{Si-O-Si}$). Observou-se se também absorção na região de 1639 cm⁻¹ correspondente à deformação angular (δ) da molécula de água ($\delta H-O-H$) (YIN *et al.*, 2011).

Já a Figura 11 (C) apresenta o espectro FT-IR vibracional das micropartículas de sílica contendo o sulfametoxazol (MP-SMZ), que tem em sua síntese o fármaco, seu espectro é similar ao das microcápsulas puras, porém, na região de 1388 cm⁻¹, há a presença de bandas referentes ao dobramento CH₃ que comprovam o encapsulamento da sulfametoxazol. Devido à baixa concentração do SMZ na síntese em relação a proporção de sílica, as bandas do fármaco ficam sobrepostas pelas bandas dos silicatos.

Figura 11 - Espectro no infravermelho do SMZ (A), MP-Sem o fármaco (B) e MP-SMZ (C)



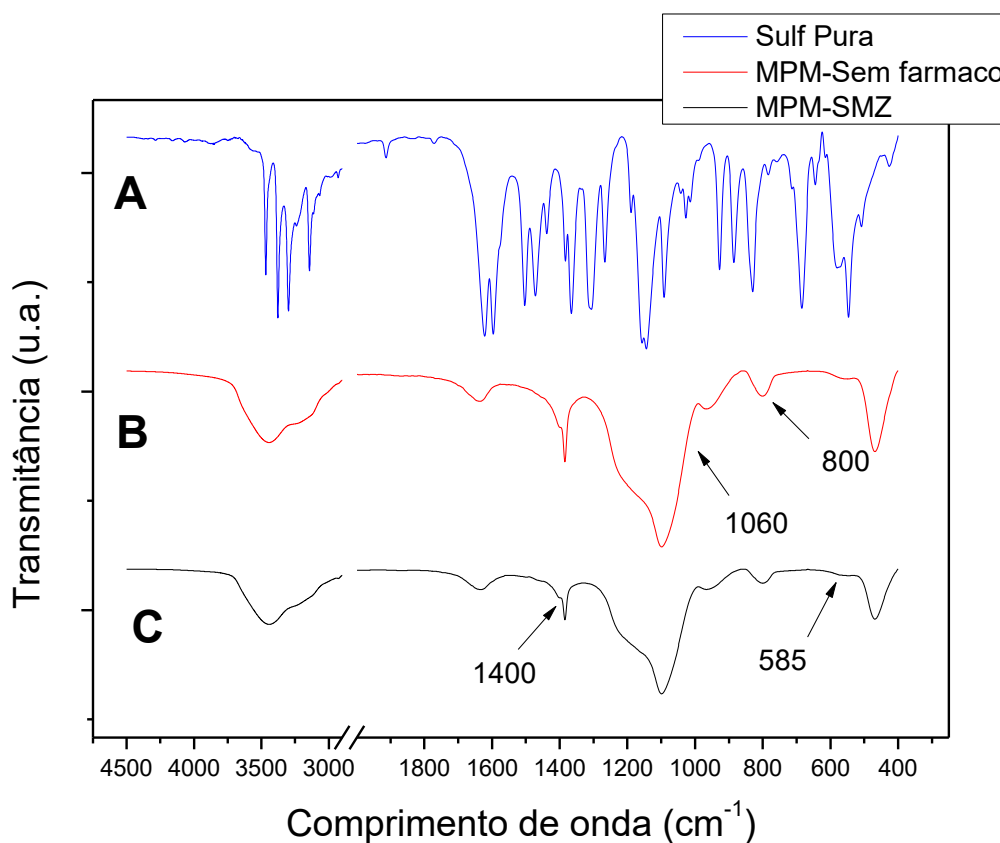
Fonte: Autoria própria (2021)

Na Figura 12 (A) observa-se o espectro FT-IR correspondente ao sulfametoxazol puro em que se encontram as bandas já mencionadas na figura 10 (A). Já a figura 11 (B) representa o espectro vibracional das MPM-Sem fármaco em que se observa bandas amplas e intensas em 1060 cm^{-1} e uma banda menos intensa em 800 cm^{-1} essas bandas são atribuídas às vibrações de alongamento assimétrico e simétrico da ligação Si-O-Si (CARUCCI *et al.*, 2021).

A Figura 12 (C) representa o espectro das MPM-SMZ em que se observa uma similaridade ao espectro correspondente as MPM-Sem fármaco (Figura 12 (B)). Em ambos os espectros se observa uma banda próxima 1400 cm^{-1} são atribuídas ao modo de vibração e deformação do grupamento -OH, provenientes das moléculas de água adsorvida na superfície hidrofílica dos óxidos metálicos (MAITY; AGRAWAL, 2007; ZHAO; LI; LI, 2014). As bandas de absorção em 585 cm^{-1} é característica ao modo vibracional do grupamento Fe-O característico da fase da magnetita (PANTA, 2013). A presença dessas bandas comprova a interação do óxido de ferro com o composto formado pela sílica.

A banda de 1388 cm^{-1} presente na Figura 11 (C) referente ao dobramento CH_3 do SMZ é sobreposta a banda atribuídas a deformação $-\text{OH}$ referente aos óxidos metálicos, sendo essa a principal comprovação da presença do SMZ no espectro vibracional do infravermelho. Provavelmente, por ser encapsulado em baixa concentração, as bandas de sulfametoxazol são sobrepostas as bandas do composto formado pela sílica e o óxido de ferro, resultando assim na baixa intensidade das bandas relacionadas ao fármaco.

Figura 12 - Espectro no infravermelho do SMZ (A), MPM-Sem o fármaco (B) e MPM-SMZ (C)



Fonte: Autoria própria (2021)

5.3 Análise Termogravimétrica (TG)

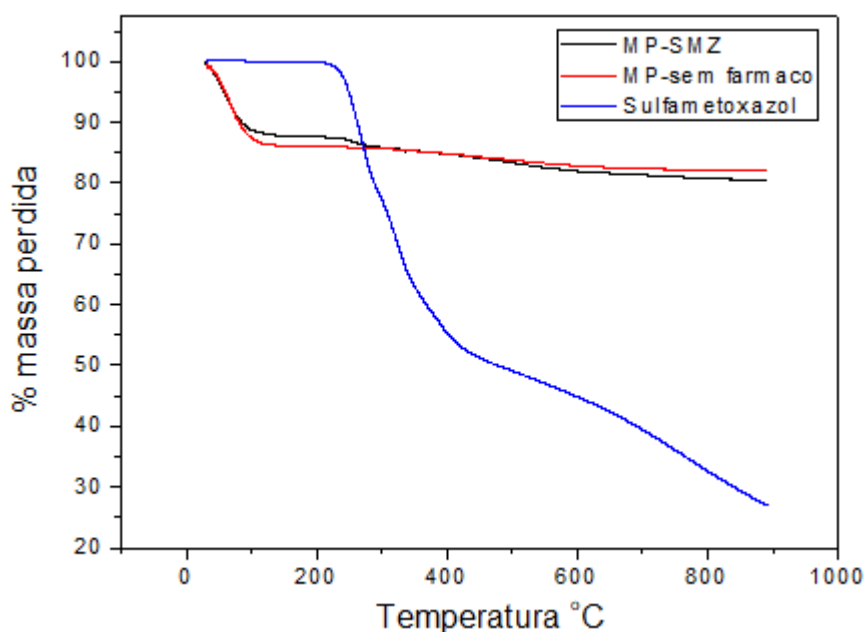
Foi realizada a análise termogravimétrica (TG), em que uma amostra é submetida a um aquecimento controlado e sua massa é avaliada em função do tempo. As mudanças na massa da amostra permitem obter informações importantes sobre

composição, estabilidade térmica e até estequiometria e cinética de reação (GIRON, 2002).

Quando um sólido é aquecido, o mesmo pode sofrer mudanças físicas e químicas, um exemplo é a transição de fases, fusão, sublimação, decomposição, oxidação; porém nem todos os eventos térmicos são acompanhados de mudanças de massa. No caso dos processos de decomposição térmica, a decomposição térmica, dessorção e oxidação, há a variação de massa assim a curva TG pode ser usada para estudar a degradação e a desidratação de uma amostra (DA SILVA; DE PAOLA; MATOS, 2007).

Na análise termogravimétrica das micropartículas MP-sem fármaco, MP-SMZ e do SMZ, Figura 13, observa-se que houve uma perda média de 20 % de massa das micropartículas próximo a 100 °C, referente a perda de etanol/água que é usado e gerado na síntese da sílica. As micropartículas que contém fármaco (MP-SMZ) tiveram a maior perda de massa comparado as cápsulas de sílica sem fármaco (Branco). Ambas têm uma degradação lenta em comparação a droga pura. Esses resultados sugerem uma melhora na estabilidade térmica do sulfametoxazol quando esse está encapsulado.

Figura 13 - Análise termogravimétrica da MP-Sem fármaco, MP-SMZ , e do Sulfametoxazol (SMZ)

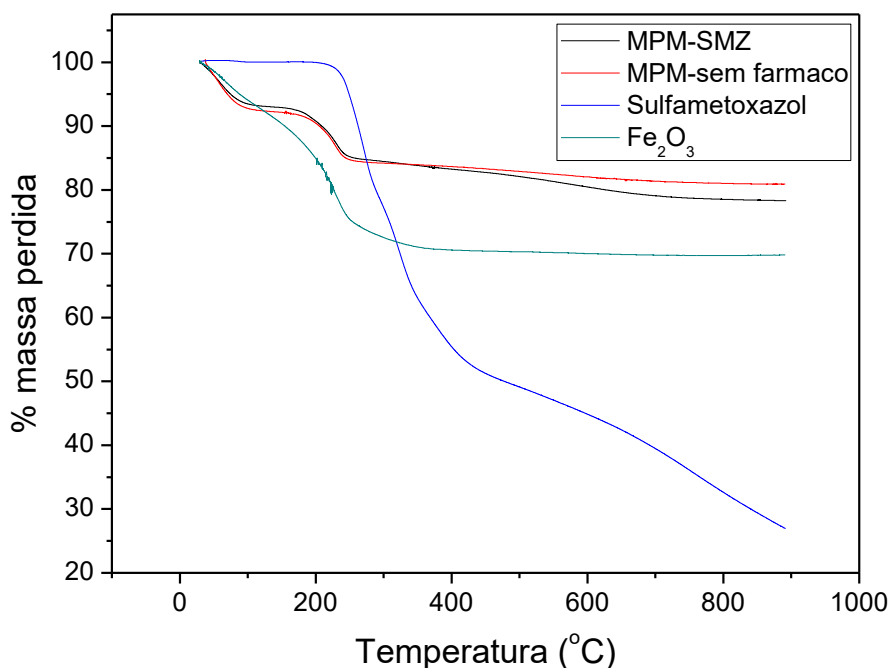


Fonte: Autoria própria (2021)

Na Figura 14 apresenta-se a análise termogravimétrica das micropartículas magnéticas de sílica sem o fármaco (MPM-Sem fármaco), com sulfametoxazol (MPM-SMZ) do óxido de ferro (Fe_2O_3) e do fármaco puro. A curva referente ao óxido de ferro ocorre em duas etapas, a primeira perda de massa é entre 40 e 250 °C e é de aproximadamente 25% da massa. Essa perda é atribuída à liberação de água fisicamente absorvida nas partículas. Já a segunda perda ocorre entre 250 a 900 °C e tem uma perda média de massa de 5%, e é atribuído a degradação do composto (MAITY; AGRAWAL, 2007).

Os dados observados nas curvas das MP sugerem que houve uma perda média de 10% de massa de 40 a 90 °C, referente ao etanol/água que é usado e gerado na síntese da sílica. Posteriormente, há uma perda de 15% entre 90 a 250 °C referente a água presente no óxido de ferro. Em seguida há uma degradação lenta em comparação o antibiótico puro que degrada rapidamente próximo a 300 °C. Os resultados sugerem que há uma melhora na estabilidade térmica do sulfametoxazol quando esse está encapsulado.

Figura 14 - Análise termogravimétrica do MPM-Sem fármaco, MPM-SMZ, Fe_2O_3 e do Sulfametoxazol (SMZ)



Fonte: Autoria própria (2021)

5.4 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

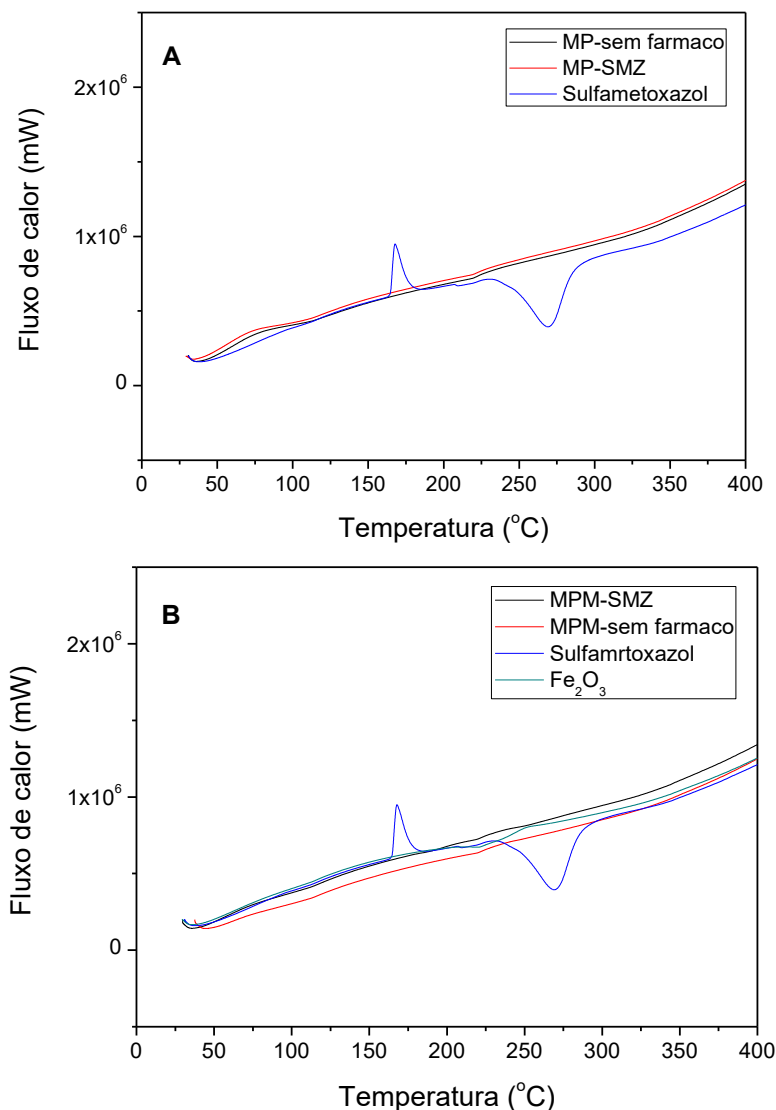
A calorimetria exploratória diferencial (DSC) é uma das análises térmica mais utilizadas na área farmacêutica, pois permite avaliar a estabilidade térmica e oxidativa de fármacos e materiais biológico, podendo até ser utilizada para determinação de pureza.

No DSC, a amostra é submetida a um aquecimento e mede-se a variação de entalpia, e essa variação está associada a vários eventos térmicos que a amostra pode sofrer, como fusão, cristalização, reação de decomposição, dentre outros (DENARI; CAVALHEIRO, 2012).

A Figura 15 (A) representa a curva DSC das MP-Sem fármaco, MP-SMZ e do sulfametoxazol puro. Na curva DSC do sulfametoxazol observa-se um pico endotérmico a 163 °C referente a fusão do fármaco. Já o pico exotérmico a 270 °C é atribuído a oxidação de subprodutos correspondente a primeira perda de massa e a decomposição térmica final, conforme descrito no trabalho apresentado por (FERNANDES *et al.*, 1999). As curvas DSC das micropartículas não apresentaram picos diferenciais, esses resultados sugerem que o fármaco não sofreu os fenômenos observados na curva DSC do SMZ.

A Figura 15 (B) representa a curva DSC das MPM-SMZ, das MPM-Sem fármaco, do sulfametoxazol e do óxido de ferro. A curva do óxido de ferro apresentou um pico exotérmico de baixa intensidade em aproximadamente 235 °C referente a desidratação do material que corresponde a água fisicamente adsorvida (DAREZERESHKI, 2011). As curvas DSC das micropartículas apresentaram resultados similares ao da Figura 15 (A), mostrando assim uma melhora na estabilidade do fármaco.

Figura 15 (A e B) – Curvas de DSC



Fonte: autoria própria (2021)

5.5 Fisissorção de Nitrogênio

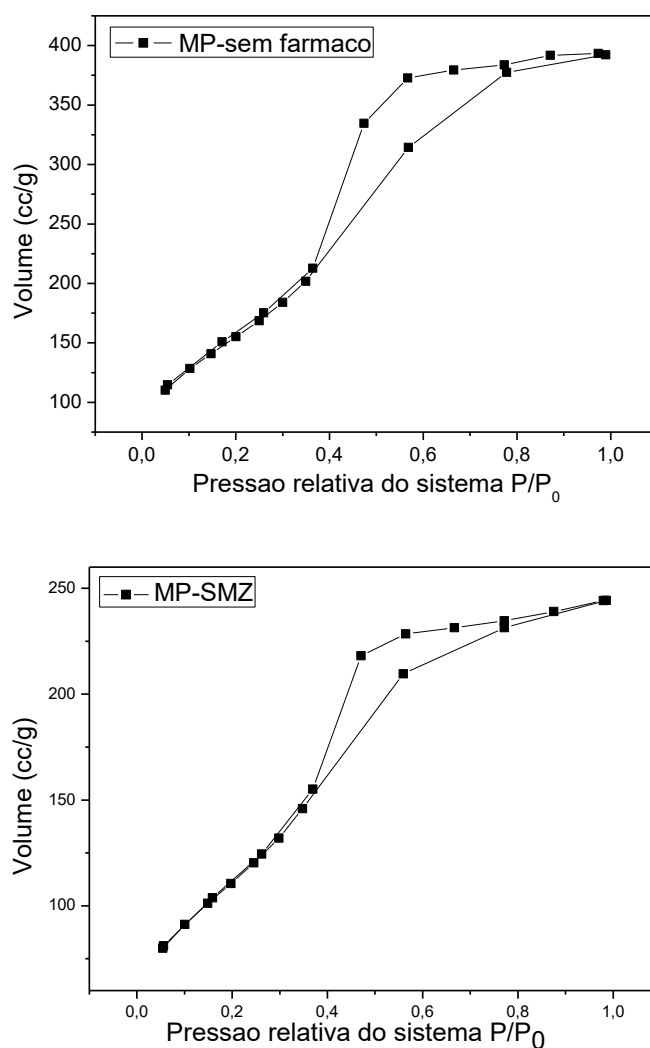
Com o objetivo de determinar as propriedades texturais dos materiais, área superficial, volume, tamanho, distribuição e geometria dos poros, foi realizada a isoterma de adsorção de nitrogênio, que se fundamenta nos princípios de adsorção e dessorção (CONDON, 2006).

As propriedades texturais das amostras foram avaliadas a partir das isotermas de fisissorção de nitrogênio (Figura 16 e 17) e as respectivas áreas de superfície

(método de BET), diâmetro de poros (método BJH) e volume total e poros são apresentados na Tabela 1.

A Figura 16 indica que as isotermas de adsorção de nitrogênio das MP-SMZ e as MP-Sem fármaco, são do tipo V que significa que são sólidos mesoporos. Já em relação ao *loop* das histereses, a tipologia de isoterma que mais se assemelha é a classe H2 que corresponde a poros cilíndricos com morfologia tipo garrafa. A área superficial das MP-SMZ é equivalente a 284,955 m²/g, já as MP-Sem fármaco apresentam uma área de 592,013 m²/g, é perceptível que o volume total de poros e o diâmetro médio diminuem em relação a MP-SMZ, já a área superficial teve uma diminuição de 51%. Esses resultados sugerem que o SMZ está ocupando o espaço dos poros.

Figura 16 - Isoterma de adsorção por nitrogênio da MP-SMZ (A) e MP-Sem fármaco



Fonte: Autoria própria (2021)

As medidas de área superficial obtidas nessa pesquisa são superiores aos dados reportados por Perni *et al.*, (2018) que obtiveram uma área superficial de 78 m²/g para a liberação controlada do antibiótico gentamicina por meio de carreadores de sílica. SHI *et al.*, (2009) pesquisou a liberação de gentamicina e obteve uma área superficial igual 332 m²/g, resultado esse inferior ao obtido nesse trabalho.

Tabela 1 - Dados das isotermas de adsorção de nitrogênio

Amostras	Área Superficial (m²/g)	Volume dos Poros (cc/g)	Diâmetro dos poros (nm)
MP-SMZ	284,955	0,270	3,393
MP-sem fármaco	592,013	0,553	3,391
MPM-SMZ	242,228	0,502	7,735
MPM-sem fármaco	219,811	0,401	27,93

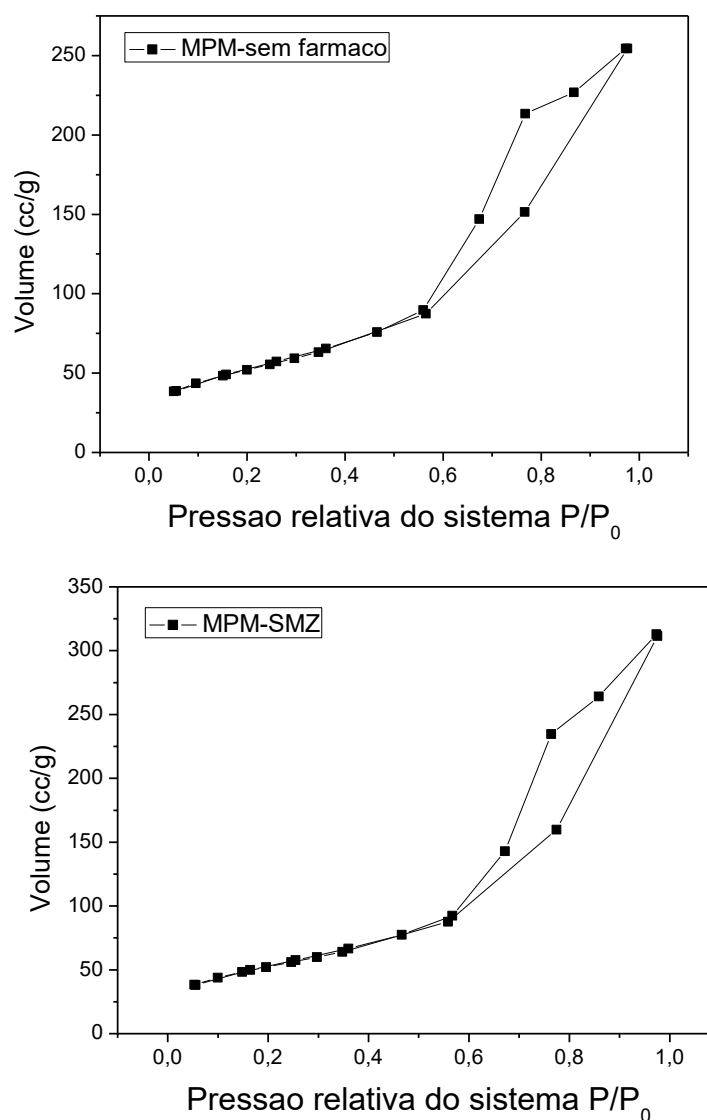
Fonte: Autoria própria (2021)

Já para as microcápsulas MPM-SMZ e MPM-Sem fármaco (Figura 17), a histerese mais semelhante é da classe H3, que determina poros com formato de cunha, cones ou placas paralelas. As mesmas apresentam área superficial de 242,228 e 219,811 m²/g respectivamente, sendo essas áreas superficiais menores que as micropartículas equivalentes não magnéticas. Quando comparada as MP-Sem fármaco com as MPM-SMZ observa-se que não houve redução dos poros e área superficial, podendo ser uma indicação que nas MP-Sem fármaco existe mais óxido de ferro aprisionado, diminuindo assim a área.

O trabalho reportado por DION, (2019), estudou a interação de partículas de sílica com magnetita, que apresentaram área superficial de 143 m²/g, valor esse inferior ao obtido nesse trabalho. As maiores áreas superficiais são atrativas pois significa um carregamento de fármaco com elevada capacidade de carga.

Segundo estudos, diversos fatores podem alterar a estrutura porosa dos silicatos mesoporosos, são elas: concentração de TEOS, pH, tempo e temperatura de agitação, envelhecimento e calcinação (CONDON, 2006).

Figura 17 - Isoterma de adsorção por nitrogênio da MPM-SMZ e MPM-Sem fármaco



Fonte: Autoria própria (2021)

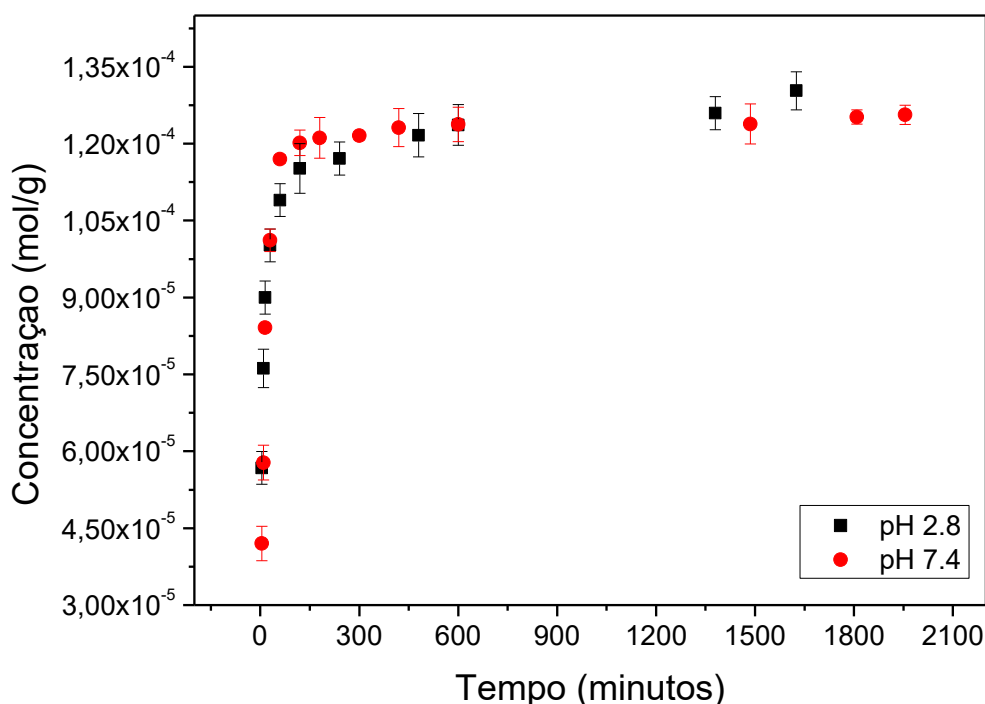
5.6 Liberação do Sulfametoxazol

Para que o sulfametoxazol possa ser adsorvido após sua administração, é necessário que ocorra sua dissolução, ou seja, suas moléculas devem ser liberadas de forma farmacêutica como uma dispersão molecular (MARQUES, 2007). Como a dissolução é uma etapa fundamental para a farmacocinética, é importante avaliar a velocidade com que esse processo ocorre, e isso pode ser feito por meio da avaliação do perfil de liberação *in vitro* do fármaco, que é indispensável no desenvolvimento de

novas formas farmacêuticas e permite prever comportamento *in vivo* do sistema de liberação.

Os perfis de liberação da sulfametoxazol a partir das micropartículas de sílica mesoporosas (MP-SMZ) estão representadas na Figura 18.

Figura 18 - Curva cinética das micropartículas com sulfametoxazol (MP-SMZ)



Fonte: autoria própria (2021)

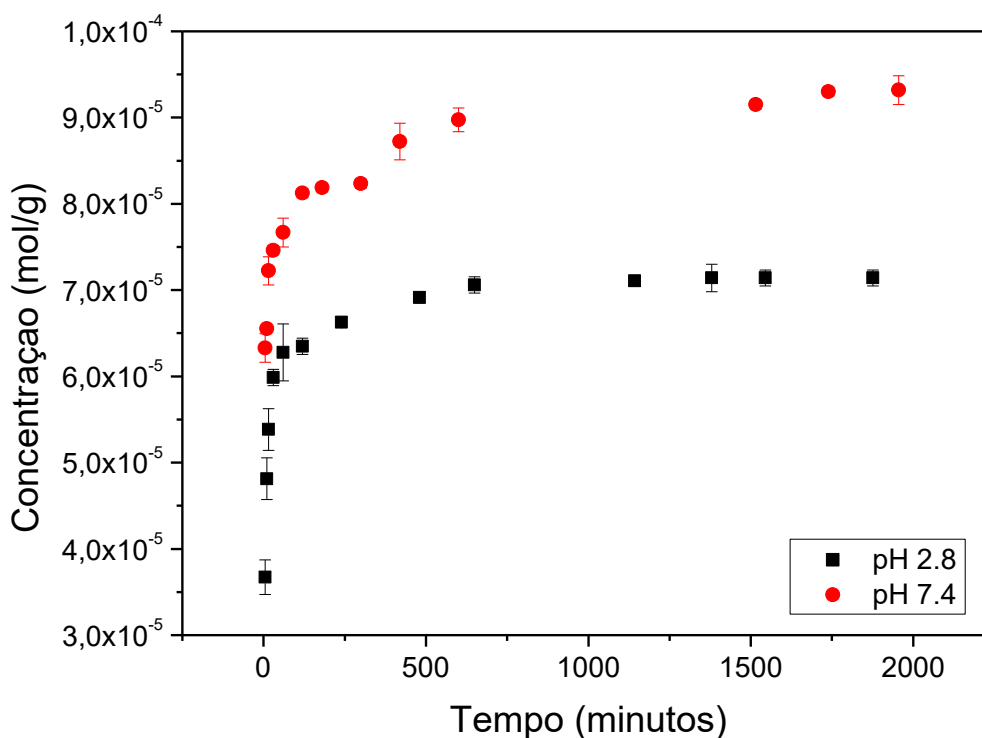
Os ensaios foram realizados em solução tampão com pHs 7,4 e 2,8 e, de acordo com os resultados obtidos, não apresentaram diferença significativa nesses pHs. Nos primeiros 250 min de ensaio, observou-se um aumento expressivo na concentração do fármaco e, após esse tempo, o processo se mantém, porém, de forma mais sustentada com a concentração constante. Esse resultado é semelhante ao reportado por Carucci *et al.*, (2021) que estudou a liberação de sulfametoxazol de partículas mesoporosas de sílica funcionalizada com trietilenotetramina, observou-se que o sistema atinge o equilíbrio em 300 minutos.

A interação entre matrizes mesoporosas com o fármaco é decisiva para o projeto de sistema de liberação controlada de drogas para aplicações clínicas. A interação fármaco-material será a responsável pelo comportamento de adsorção e liberação do medicamento. A funcionalização de materiais mesoporosos podem

alterar tanto o tamanho dos poros quanto as propriedades hidrofílicas e hidrofóbicas da superfície (WANG, 2009).

A Figura 19 mostra o perfil de liberação das MPM-SMZ em dois pHs, em 2,8 e 7,4. Diferente das liberações das MP-SMZ, a curva apresenta um aumento significativo nos primeiros 300 min, valor superior ao encontrado anteriormente, indicando assim uma liberação mais lenta frente a MP-SMZ.

Figura 19 - Curva cinética das micropartículas com sulfametoxazol (MPM-SMZ)



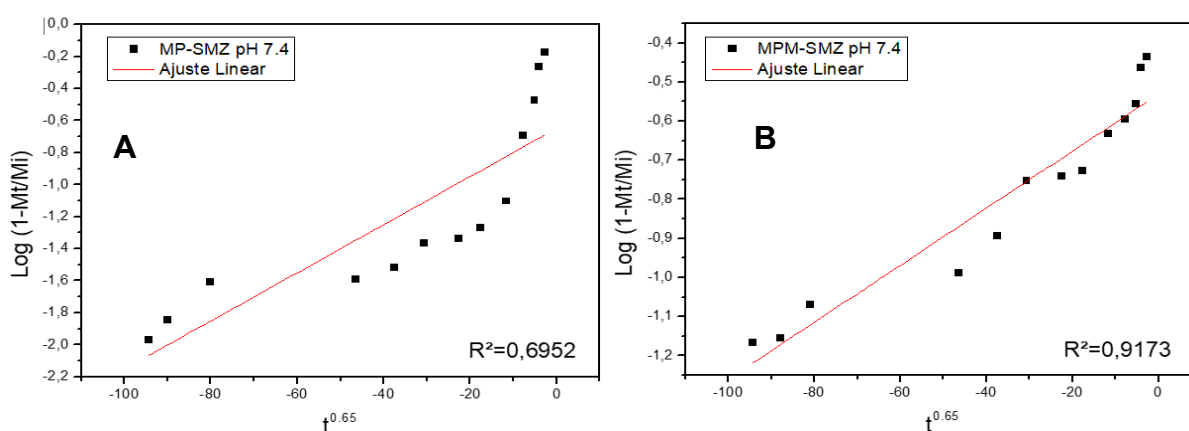
Fonte: Autoria própria (2021)

Nessa liberação é possível observar diferença na quantidade de fármaco liberada de acordo com o pH. Em pH 2,8, a molécula de SMZ encontra-se na sua forma neutra. Já em pH 7,4 o SMZ encontra-se na forma aniônica. Segundo BOREEN *et al*, (2004) a forma mais estável do fármaco é o ânion em meio básico, assim o mesmo sofre pouca interação do meio. Com esses dados é possível concluir que o SMZ no pH 2,8 sofre interações com a superfície das micropartículas e óxido de ferro tendo sua liberação prejudicada, liberando menos em comparação ao meio em pH 7,4.

5.7 Ajuste de modelos cinéticos

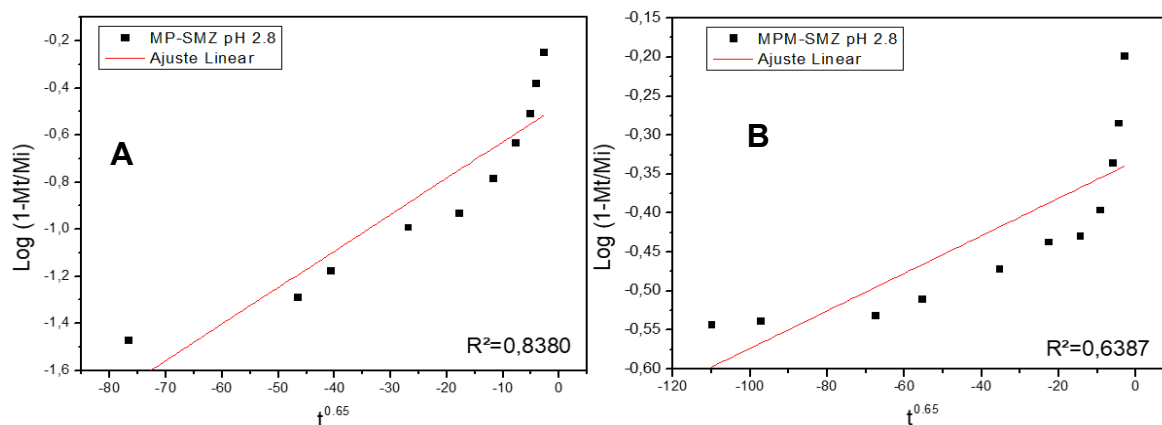
Para obter mais informações sobre a cinética e os processos de liberação, foram aplicados três modelos comumente usados. Os modelos usados foram o modelo de Bhaskar, Equação de Freundlich modificada e modelo de Segunda ordem modificado (Eq. 1, 2 e 3). Os ajustes podem ser observados nas Figuras 20, 21, 22, 23, 24 e 25.

Figura 20 – Ajuste cinético do modelo de Bhaskar para as MP-SMZ (A) e MPM-SMZ (B) em pH 7.4



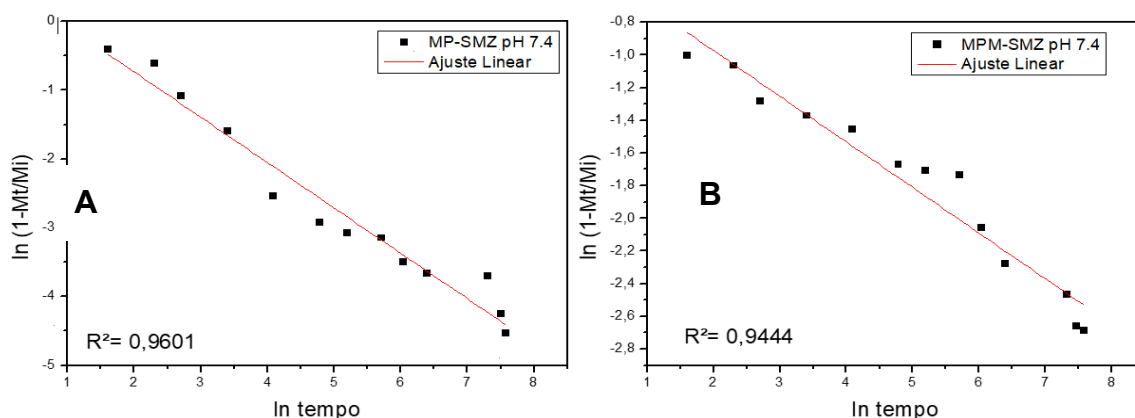
Fonte: Autoria própria (2021)

Figura 21 - Ajuste cinético do modelo de Bhaskar para as MP-SMZ (A) e MPM-SMZ (B) em pH 2.8



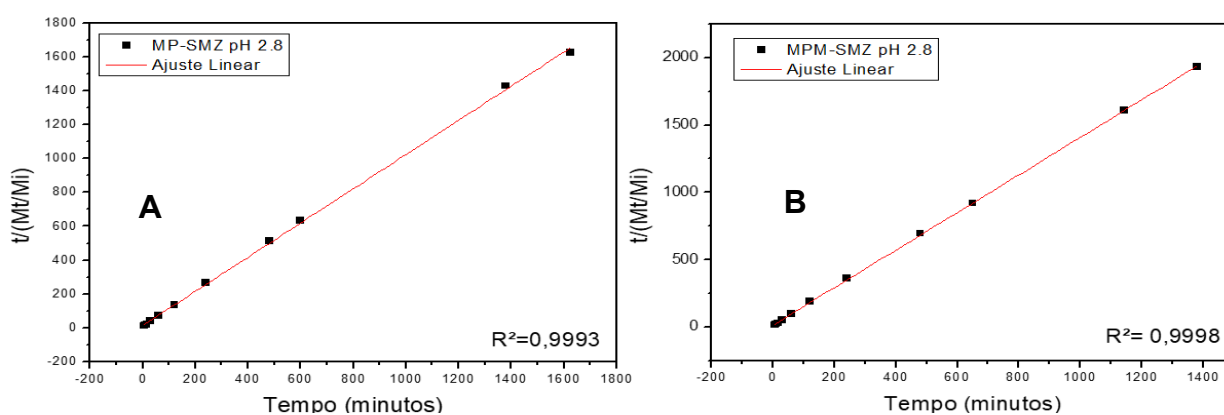
Fonte: Autoria própria (2021)

Figura 22 - Ajuste cinético do modelo de Freundlich para as MP-SMZ (A) e MPM-SMZ (B) em pH 7.4



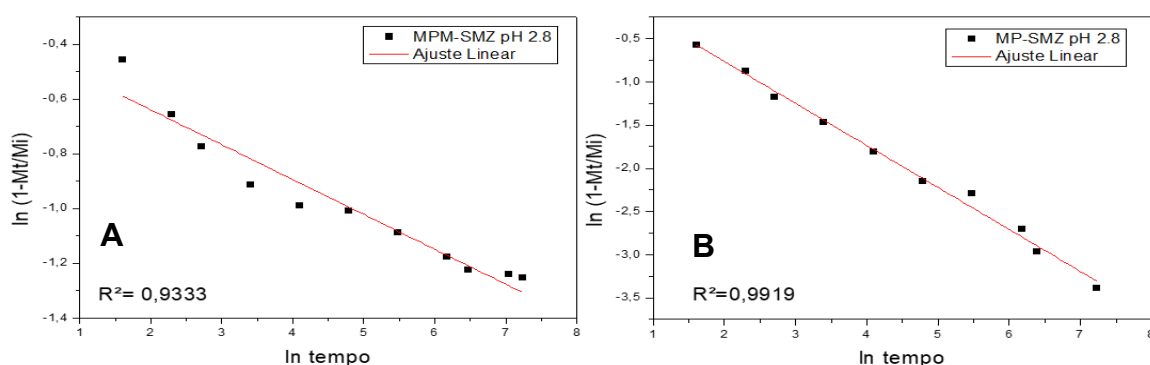
Fonte: Autoria própria (2021)

Figura 23 - Ajuste cinético do modelo de Freundlich para as MP-SMZ (A) e MPM-SMZ (B) em pH 2.8



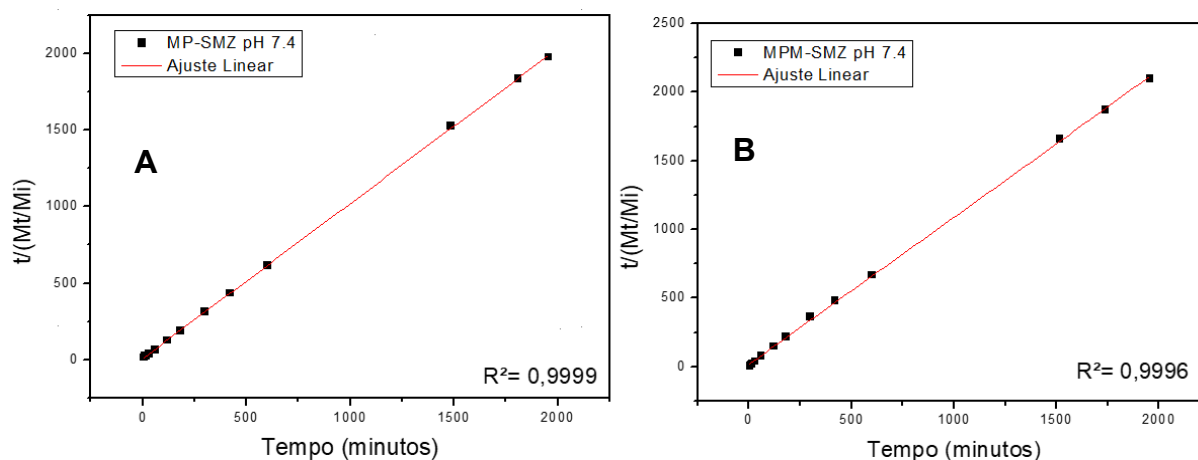
Fonte: Autoria própria (2021)

Figura 24 - Ajuste cinético do modelo de Segunda ordem modificado para as MP-SMZ (A) e MPM-SMZ (B) em pH 2.8



Fonte: Autoria própria (2021)

Figura 25 - Ajuste cinético do modelo de Segunda ordem modificado para as MP-SMZ (A) e MPM-SMZ (B) em pH 7.4



Fonte: Autoria própria (2021)

O modelo de Bhaskar apresentou o R^2 de menor valor, o que indica que o modelo não é adequado para descrever a liberação das partículas MP-SMZ e MPM-SMZ (Tabela 2). Já o modelo de Freundlich modificado teve seu R^2 inferior ao modelo de segunda ordem modificado.

O modelo que melhor se ajustou aos dados das micropartículas sintetizadas quanto a liberação foi o modelo de segunda ordem modificado em que os mesmos apresentaram R^2 superior a 0,99 (Tabela 2). Esses resultados sugerem que o processo de liberação da sulfametoxazol é controlado por um método de difusão através de difusão superficial (DJABALLAH *et al.*, 2018), o mesmo concorda com o trabalho de Carucci (2021), em que o modelo de segunda ordem modificado se ajustou melhor a liberação.

Tabela 2 - Ajuste dos dados utilizando os modelos cinéticos propostos.

Micropartícula	Bhaskar		Freundlich			Segunda ordem modificada	
	R^2	K_B (min^{-1})	R^2	n	K_F (min^{-1})	R^2	K_2 $\text{g} \cdot (\text{mol} \cdot \text{min})^{-1}$
MP-SMZ pH 2.8	0,8380	0,918	0,9919	0,468	98,040	0,9993	$6,69 \times 10^4$
MPM-SMZ pH 2.8	0,6387	1,350	0,9333	0,172	79,386	0,9998	$7,31 \times 10^4$
MP-SMZ pH 7.4	0,6952	1,254	0,9601	0,597	0,618	0,9999	$7,62 \times 10^3$
MPM-SMZ pH 7.4	0,9173	0,996	0,9444	0,353	178,800	0,9996	$5,81 \times 10^3$

Fonte: Autoria própria (2021)

A constante cinética referente ao modelo de segunda ordem modificada é inferior aos dados encontrados na literatura. A constante determinada por Fukahori *et al.* (2011)

que estudou modelos cinéticos em zeólita com sulfas, para um pH mais ácido é equivalente a $7,28 \times 10^5 \text{ g.}(\text{mol.min})^{-1}$ valor esse maior aos encontrados para o pH 2,8. Para o pH alcalino, a constante encontrada por Fukahori *et al.*, (2011), é de $7,8 \times 10^4 \text{ g.}(\text{mol.min})^{-1}$ valor maior ao obtido nesse trabalho para as liberações em pH 7,4. Assim, as velocidades de liberações obtidas neste trabalho são promissoras quando o objetivo é a liberação lenta de um bioativo. Segundo Fukahori *et al.*, (2011) constante cinética aumenta para o fármaco sulfametoxazol em um pH levemente ácido, já para pH mais alcalino sua constante diminui, ambos coincidem com os resultados encontrado neste trabalho.

5.8 Quantificação de encapsulação

Com a análise termogravimétrica (TG), é possível calcular a quantidade de antibiótico adsorvido nas micropartículas mesoporosas sintetizadas (Figura 13 e 14). Esse cálculo é possível devido a porcentagem de massa perdida das micropartículas sem o fármaco em relação as micropartículas carregadas, quando as mesmas são decompostas pelo aumento de temperatura (GOUNANI *et al.*, 2019).

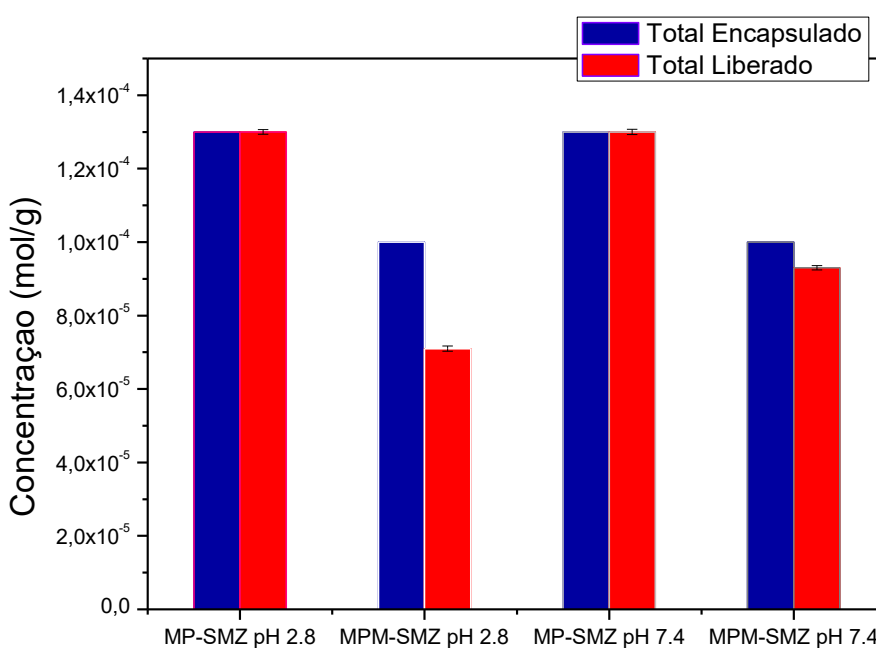
A diferença encontrada no TG para as microcápsulas contendo antibiótico e sem o antibiótico foi de 3,23% para as MP-SMZ e 2,54% para as MPM-SMZ. Considerando que nos ensaios de liberação, a massa utilizada de MP-SMZ ou MPM-SMZ foi 30 mg em 50 mL, pôde-se calcular que dessa massa, 0,668 mg se refere ao fármaco, o que é equivalente à $1,3 \times 10^{-4} \text{ mol.g}^{-1}$, considerando um grama de MP-SMZ ou de MPM-SMZ. Por meio desses resultados pode-se concluir que as MP-SMZ indiferente do pH do meio de liberação (2,8 ou 7,4) liberou 100% do antibiótico encapsulado. Para a MPM-SMZ houve diferença de liberação em relação ao pH do meio, com pH 7,4 o total liberado foi de aproximadamente 93% e em meio mais ácido, pH 2,8, o percentual de antibiótico sulfametoxazol encapsulado foi entorno de 71% (Figura 26).

As quantidades de fármaco liberadas nos dois materiais foram superiores ao trabalho apresentado por Corucci (2021) que obteve uma liberação máxima de 69,8%. O trabalho de Pramanik *et al.*, que estudou microesferas de peptídeo para liberação sustentável de sulfametoxazol atingiu sua liberação máxima em 78,39%, apesar

dessa taxa ser superior às encontradas para as MPM-SMZ em pH 2,8, a liberação desse é inferior à realizada no pH 7,4. Já o trabalho de Monteiro (2018) que estudou nanofibras magnéticas para a liberação do SMZ obteve uma liberação máxima de 98% valor aproximado ao obtido nesse trabalho para as MP-SMZ.

De acordo com Vallet-Reg e Balas, (2007) que estudaram liberação controlada em materiais de sílica mesoporosa, a eficiência de liberação de antibióticos como gentamicina, amoxicilina e eritromicina nesses materiais gira em torno de 20 a 30% do encapsulado, valor inferior ao obtido nas micropartículas sintetizadas, revelando a alta eficiência na liberação frente a valores encontrados na literatura.

Figura 26 - Análise de encapsulamento das MP-SMZ e MPM-SMZ



Fonte: Autoria própria (2021)

6 CONCLUSÃO

O desenvolvimento de formulações farmacêuticas mais eficientes e baseadas em carreadores tem sido objeto de estudos na atualidade. Neste trabalho, foi proposta a síntese e caracterização de micropartículas de sílica mesoporosa e micropartículas de sílica mesoporosa magnéticas, com objetivo de encapsular e liberar o antibiótico sulfametoxazol. Espectros de FT-IR apresentaram bandas características do desdobramento CH_3 do sulfametoxazol, indicando a presença do fármaco nas micropartículas de sílica.

As análises termogravimétricas indicaram a efetiva melhora na estabilidade térmica de ambas as micropartículas comparadas ao medicamento. Com essas análises foi possível quantificar o total de antibiótico encapsulado, sabendo esses resultados foi possível calcular o total liberado, em que as MP-SMZ liberaram 100% do total encapsulado em diferentes pH e as MPM-SMZ liberaram 93% para o pH 7,4 e 71% para o pH 2,8 do total encapsulado. As curvas DSC possibilitaram observar que as micropartículas não apresentaram picos de mudanças físicas ou químicas em comparação ao fármaco. Já a adsorção-dessorção de nitrogênio indicou que os volumes dos poros das MP-Sem fármaco diminuíram 51% em relação as MP-SMZ, o que sugere a presença do sulfametoxazol nos poros.

Os ensaios de liberação indicaram que o fármaco teve uma liberação controlada considerando 24h e que essa liberação se deu por meio de difusão superficial, com uma constante de velocidade $6,7 \times 10^4 \text{ g.}(\text{mol.min})^{-1}$ em pH 2,8 e $5,8 \times 10^3 \text{ g.}(\text{mol.min})^{-1}$ em pH 7,4, valor esse que condiz com o encontrado na literatura. Ambos os materiais se mostraram promissores para o transporte do fármaco sulfametoxazol.

REFERÊNCIAS

- ABSAR, N.; DANESHVAR, H.; BEALL, G. Desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole in HIV-infected patients. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 93, n. 6, p. 1001–1005, 1994.
- AHN, B. Y. *et al.* Core/shell silica-based in-situ microencapsulation: A self-templating method. **Chemical Communications**, [s. l.], n. 2, p. 189–190, 2006.
- ALMOND, B. A. *et al.* Efficacy of mitoxantrone-loaded albumin microspheres for intratumoral chemotherapy of breast cancer. **Journal of Controlled Release**, [s. l.], v. 91, n. 1–2, p. 147–155, 2003.
- AZEVEDO, M. M. M. Nanoesferas e a liberação controlada de fármacos. **Workshop Do Curso: Tópicos Especiais Em ...**, [s. l.], p. 1–20, 2003. Available at: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Nanoesferas+e+a+li+bera??o+controlada+de+f?rmacos#0>
- BEE, A.; MASSART, R.; NEVEU, S. Synthesis of very fine maghemite particles. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, [s. l.], v. 149, n. 1–2, p. 6–9, 1995.
- BERRY, C. C. Progress in functionalization of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine. **Journal of Physics D: Applied Physics**, [s. l.], v. 42, n. 22, 2009.
- BETINA GIEHL ZANETTI-RAMOS; TÁLIA BEATRIZ CRECZYNSKI-PASA. Desenvolvimento Da Nanotecnologia: Cenário Mundial E Nacional De Investimentos. **Revista Brasileira de Farmácia**, [s. l.], v. 89, n. 2, p. 95–101, 2008.
- BOREEN, A. L.; ARNOLD, W. A.; MCNEILL, K. Photochemical fate of sulfa drugs in then aquatic environment: Sulfa drugs containing five-membered heterocyclic groups. **Environmental Science and Technology**, [s. l.], v. 38, n. 14, p. 3933–3940, 2004.
- BORMIO NUNES, J. H. *et al.* Silver complexes with sulfathiazole and sulfamethoxazole: Synthesis, spectroscopic characterization, crystal structure and antibacterial assays. **Polyhedron**, [s. l.], v. 85, p. 437–444, 2015.
- BULL, R. M. R. *et al.* Hydroxy double salts as versatile storage and delivery matrices. **Journal of Materials Chemistry**, [s. l.], v. 21, n. 6, p. 1822–1828, 2011.
- CARUCCI, C. *et al.* Adsorption and release of sulfamethizole from mesoporous silica nanoparticles functionalised with triethylenetetramine. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 22, n. 14, 2021b. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms22147665>
- CASANOVA, F.; SANTOS, L. Encapsulation of cosmetic active ingredients for topical application-a review. **Journal of Microencapsulation**, [s. l.], v. 33, n. 1, p. 1–17, 2016.
- CHEVALIER, M. T.; GONZALEZ, J.; ALVAREZ, V. Biodegradable polymeric microparticles as drug delivery devices. **IFMBE Proceedings**, [s. l.], v. 49, p. 187–190, 2015.
- CIRIMINNA, R. *et al.* From molecules to systems: sol– gel microencapsulation in silica-based materials. **Chemical reviews**, [s. l.], v. 111, n. 2, p. 765–789, 2011b.

CONDON, J. B. **Surface Area and Porosity Determinations by Physisorption: Measurement, Classical Theories and Quantum Theory**. [S. l.]: Elsevier, 2006.

DA ANVISA, B. E. Agência Nacional de Vigilância Sanitária: <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico>. **Acesso em**, [s. l.], v. 11, n. 06, 2012.

DA SILVA, E. C.; DE PAOLA, M. V. R. V.; MATOS, J. D. R. Análise térmica aplicada à cosmetologia. **Revista Brasileira de Ciências Farmaceuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 43, n. 3, p. 347–356, 2007.

DAREZERESHKI, E. One-step synthesis of hematite (α -Fe₂O₃) nano-particles by direct thermal-decomposition of maghemite. **Materials Letters**, [s. l.], v. 65, n. 4, p. 642–645, 2011.

DENARI, G. B.; CAVALHEIRO, E. T. G. Princípios e aplicações de análise térmica. **São Carlos: IQSC**, [s. l.], 2012.

DING, W. K.; SHAH, N. P. Acid, bile, and heat tolerance of free and microencapsulated probiotic bacteria. **Journal of Food Science**, [s. l.], v. 72, n. 9, p. 446–450, 2007.

DION, M. Sistemas combinados de magnetita e sílica: mobilidade magnética e porosidade elaboradas para bioaplicação. [s. l.], p. 112, 2019.

DJABALLAH, R. *et al.* The use of Zn-Ti layered double hydroxide interlayer spacing property for low-loading drug and low-dose therapy. Synthesis, characterization and release kinetics study. **Journal of Alloys and Compounds**, [s. l.], v. 739, n. 2018, p. 559–567, 2018.

ELIOPOULOS, G. M.; HUOVINEN, P. Resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole. **Clinical infectious diseases**, [s. l.], v. 32, n. 11, p. 1608–1614, 2001.

ESTELRICH, J. *et al.* Iron oxide nanoparticles for magnetically-guided and magnetically-responsive drug delivery. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 16, n. 4, p. 8070–8101, 2015.

FARRELL, S.; HESKETH, R. P. An introduction to drug delivery for chemical engineers. **Chemical Engineering Education**, [s. l.], v. 36, n. 3, p. 198–203, 2002.

FERNANDES, N. S. *et al.* Thermal Decomposition of Some Chemotherapeutic Substances. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, [s. l.], v. 10, n. 6, p. 459–462, 1999.

FILDES, P. *et al.* A discussion on antibiotic activity of growth factor analogues. **Proceedings of the Royal Society. Series B.**, [s. l.], v. 136, n. 883, p. 145–181, 1949.

FUKAHORI, S. *et al.* PH-Dependent adsorption of sulfa drugs on high silica zeolite: Modeling and kinetic study. **Desalination**, [s. l.], v. 275, n. 1–3, p. 237–242, 2011.

GARG TARUN, SINGH ONKAR, ARORA SAAHIL, M. R. Patented microencapsulation techniques and its application. **Journal of Pharmacy Research 2011**, [s. l.], v. 4, n. 7, p. 2097–2102, 2011.

GIRON, D. Applications of thermal analysis and coupled techniques in pharmaceutical industry. **Journal of thermal analysis and Calorimetry**, [s. l.], v. 68, n. 2, p. 335–357,

2002.

GONG, J. *et al.* Polymeric micelles drug delivery system in oncology. **Journal of Controlled Release**, [s. l.], v. 159, n. 3, p. 312–323, 2012.

GOUNANI, Z. *et al.* Mesoporous silica nanoparticles carrying multiple antibiotics provide enhanced synergistic effect and improved biocompatibility. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, [s. l.], v. 175, p. 498–508, 2019.

HARRIS, L. A. Polymer Stabilized Magnetite Nanoparticles and Poly (propylene oxide) Modified Styrene-Dimethacrylate Networks. [s. l.], p. 173, 2002.

HEEP, G. *et al.* Zein-casein-lysine multicomposite nanoparticles are effective in modulate the intestinal permeability of ferulic acid. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 138, p. 244–251, 2019.

HO, Y.-S.; MCKAY, G. Pseudo-second order model for sorption processes. **Process biochemistry**, [s. l.], v. 34, n. 5, p. 451–465, 1999.

HUH, A. J.; KWON, Y. J. “Nanoantibiotics”: A new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era. **Journal of Controlled Release**, [s. l.], v. 156, n. 2, p. 128–145, 2011a.

HUH, A. J.; KWON, Y. J. “Nanoantibiotics”: A new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era. **Journal of Controlled Release**, [s. l.], v. 156, n. 2, p. 128–145, 2011b.

IRACHE, J. M. *et al.* Veterinary Parasitology Nanomedicine: Novel approaches in human and veterinary therapeutics. [s. l.], v. 180, p. 47–71, 2011.

JAIN, T. K. *et al.* Iron oxide nanoparticles for sustained delivery of anticancer agents. **Molecular Pharmaceutics**, [s. l.], v. 2, n. 3, p. 194–205, 2005.

KAPUSNIK-UNER, J. E.; SANDE, M. A.; CHAMBERS, H. F. Goodman and Gilman’s The pharmacological basis of therapeutics. **by Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, McGraw-Hill, New York**, [s. l.], p. 1144–1153, 1995.

KIM, K. Do; KIM, H. T. Formation of silica nanoparticles by hydrolysis of TEOS using a mixed semi-batch/batch method. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 183–189, 2002.

KREMER, E. *et al.* Copper complexes with heterocyclic sulfonamides: Synthesis, spectroscopic characterization, microbiological and SOD-like activities: Crystal structure of $[\text{Cu}(\text{sulfisoxazole})_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. **Journal of Inorganic Biochemistry**, [s. l.], v. 100, n. 7, p. 1167–1175, 2006.

LEVITZ, R. E.; QUINTILIANI, R. Trimethoprim-sulfamethoxazole for bacterial meningitis. **Annals of Internal Medicine**, [s. l.], v. 100, n. 6, p. 881–890, 1984.

LIM, E. K. *et al.* Nanomaterials for theranostics: Recent advances and future challenges. **Chemical Reviews**, [s. l.], v. 115, n. 1, p. 327–394, 2015.

LIU, Z. *et al.* Drug delivery with carbon nanotubes for in vivo cancer treatment. **Cancer Research**, [s. l.], v. 68, n. 16, p. 6652–6660, 2008.

MAITY, D.; AGRAWAL, D. C. Synthesis of iron oxide nanoparticles under oxidizing environment and their stabilization in aqueous and non-aqueous media. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, [s. l.], v. 308, n. 1, p. 46–55, 2007.

MARQUES, L. L. Síntese, estrutura e avaliação da atividade antimicrobiana de complexos metálicos com sulfametoxazol. [s. l.], p. 1–144, 2007.

MAURY, L. U. C. *et al.* ~tude physico-chimique, spectres de vibration et structure d m sulfamethoxazole. [s. l.], 1985.

MORRISON, L.; ZEMBOWER, T. R. Antimicrobial Resistance. **Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America**, [s. l.], v. 30, n. 4, p. 619–635, 2020.

NOZAWA, K. *et al.* Smart control of monodisperse stöber silica particles: Effect of reactant addition rate on growth process. **Langmuir**, [s. l.], v. 21, n. 4, p. 1516–1523, 2005. Available at: <https://doi.org/10.1021/la048569r>

PANTA, P. C. Obtenção de nanopartículas de óxido de ferro por coprecipitação, sua estabilização com surfactantes e caracterização quanto à morfologia, cristalinidade e comportamento magnético. [s. l.], 2013.

PERNI, S.; MARTINI-GILCHING, K.; PROKOPOVICH, P. Controlling release kinetics of gentamicin from silica nano-carriers. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, [s. l.], v. 541, n. April 2017, p. 212–221, 2018.

PRAMANIK, A. *et al.* Self-assembled peptide microspheres for sustainable release of sulfamethoxazole. **RSC Advances**, [s. l.], v. 6, n. 45, p. 39172–39179, 2016b. Available at: <https://doi.org/10.1039/c6ra07095g>

QI, C. *et al.* Degradation of sulfamethoxazole by microwave-activated persulfate: Kinetics, mechanism and acute toxicity. **Chemical Engineering Journal**, [s. l.], v. 249, p. 6–14, 2014.

RATHORE, S. *et al.* Microencapsulation of microbial cells. **Journal of Food Engineering**, [s. l.], v. 116, n. 2, p. 369–381, 2013.

RODRÍGUEZ-ROJAS, A. *et al.* Antibiotics and antibiotic resistance: A bitter fight against evolution. **International Journal of Medical Microbiology**, [s. l.], v. 303, n. 6–7, p. 293–297, 2013.

SANTANA, M. F. S. *et al.* Área Superficial E Porosidade Da Fibra Alimentar Do Albedo De Laranja. **Revista Brasileira de Produtos Agroindustriais**, [s. l.], v. 14, n. 3, p. 261–273, 2012.

SCHWERTMANN, U.; CORNELL, R. M. **Iron oxides in the laboratory: preparation and characterization**. [S. l.]: John Wiley & Sons, 2008.

SHI, X. *et al.* Novel mesoporous silica-based antibiotic releasing scaffold for bone repair. **Acta Biomaterialia**, [s. l.], v. 5, n. 5, p. 1697–1707, 2009.

SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRILL, T. C. Espectroscopia no infravermelho. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**, [s. l.], v. 3, 1994.

SKÖLD, O. Resistance to trimethoprim and sulfonamides. **Veterinary Research**, [s. l.], v. 32, n. 3–4, p. 261–273, 2001.

SOUSA, F. L. *et al.* Encapsulation of essential oils in SiO₂ microcapsules and release behaviour of volatile compounds. **Journal of Microencapsulation**, [s. l.], v. 31, n. 7, p. 627–635, 2014.

SUN, C.; LEE, J. S. H.; ZHANG, M. Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [s. l.], v. 60, n. 11, p. 1252–1265, 2008.

VANGIJZEGEM, T.; STANICKI, D.; LAURENT, S. Magnetic iron oxide nanoparticles for drug delivery: applications and characteristics. **Expert Opinion on Drug Delivery**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 69–78, 2019.

VITTECOQ, M. *et al.* REVIEW: Antimicrobial resistance in wildlife. **Journal of Applied Ecology**, [s. l.], v. 53, n. 2, p. 519–529, 2016.

WANG, S. Ordered mesoporous materials for drug delivery. **Microporous and Mesoporous Materials**, [s. l.], v. 117, n. 1–2, p. 1–9, 2009.

WATTS, P. J.; DAVIES, M. C.; MELIA, C. D. Microencapsulation using emulsification/solvent evaporation: an overview of techniques and applications. **Critical reviews in therapeutic drug carrier systems**, [s. l.], v. 7, n. 3, p. 235–259, 1990.

WU, Z. *et al.* Effects of surface coating on the controlled release of vitamin B 1 from mesoporous silica tablets. [s. l.], v. 119, p. 215–221, 2007.

YIN, P. *et al.* Synthesis of functionalized silica gel with poly(diethylenetriamine bis(methylene phosphonic acid)) and its adsorption properties of transition metal ions. **Materials Chemistry and Physics**, [s. l.], v. 129, n. 1–2, p. 168–175, 2011.

ZHA, J.; ROGGENDORF, H. Sol–gel science, the physics and chemistry of sol–gel processing, Ed. by CJ Brinker and GW Scherer, Academic Press, Boston 1990, xiv, 908 pp., bound—ISBN 0-12-134970-5. **Advanced Materials**, [s. l.], v. 3, n. 10, p. 522, 1991.

ZHANG, H. *et al.* Microencapsulation of molten salt in stable silica shell via a water-limited sol-gel process for high temperature thermal energy storage. **Applied Thermal Engineering**, [s. l.], v. 136, p. 268–274, 2018.

ZHAO, F. Y.; LI, Y. L.; LI, L. H. Preparation and characterization of magnetite nanoparticles. **Applied Mechanics and Materials**, [s. l.], v. 618, p. 24–27, 2014.