

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**“NANOPARTÍCULAS PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE
SUBSTÂNCIAS INDUTORAS DA FERTILIDADE DE PEIXES
REOFÍLICOS”**

Guilherme Augusto Arioli*

Dissertação apresentada como parte
dos requisitos para obtenção do
título de MESTRE EM QUÍMICA,
área de concentração: FÍSICO-
QUÍMICA

Orientador: Emerson Rodrigues de Camargo

*** Bolsista CAPES (88887.828064/2023-00)**

São Carlos - SP

2025



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

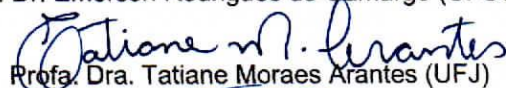
Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Programa de Pós-Graduação em Química

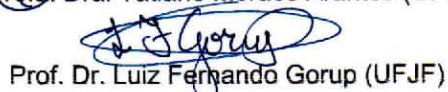
Folha de Aprovação

Defesa de Dissertação de Mestrado do candidato Guilherme Augusto Arioli, realizada em 17/02/2025.

Comissão Julgadora:


Prof. Dr. Emerson Rodrigues de Camargo (UFSCar)


Profa. Dra. Tatiane Moraes Arantes (UFJ)


Prof. Dr. Luiz Fernando Gorup (UFJF)

"A ciência é o processo de pensar o impensável, explorar o desconhecido e descobrir o inesperado."

Carl Sagan

Dedicatória

Aos meus pais, Carlos e Edna, que sempre fizeram tudo ao seu alcance para me proporcionar a oportunidade de estar aqui, me incentivar e apoiar em todas as minhas escolhas. Sempre serei grato pelo esforço e amor de vocês.

Ao meu namorado Gabriel, por estar ao meu lado e confiar em mim em todos os momentos em que eu mesmo não confiava. Obrigado por me apoiar e me incentivar sempre.

A todos os amigos que eu fiz nessa jornada, eu não teria chegado até aqui sem vocês. Vocês me deram muito mais do que eu poderia desejar.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Emerson Rodrigues de Camargo pela orientação, por todos os ensinamentos, conversas, paciência, por acreditar em mim e me dar todo o espaço para aprender.

A Prof. Dra. Ana Paula de Lima Batista, pela ajuda com os cálculos computacionais e modelamento das partículas de corante.

A Prof. Dra. Mônica Rodrigues Ferreira Machado, pela ajuda com os testes de embriotoxicidade das nanopartículas.

Ao Arthur Martins Gabriel, pelas análises instrumentais, ensinamentos, inúmeras discussões e conselhos que contribuíram para meu crescimento pessoal, e acima de tudo, pela amizade e paciência.

Ao Dr. Lucas da Silva Ribeiro pelas análises de BET e por toda a ajuda com o tratamento dos dados.

Aos técnicos Rorivaldo Camargo, Ricardo Tranquilin por todo apoio e análises.

A Central Analítica, pelo treinamento e disponibilização do equipamento para as análises de FTIR.

Ao Prof. Dr. Elson Longo e ao Prof. Dr. Edson Roberto Leite por disponibilizarem o LIEC para a realização deste trabalho.

Aos colegas do LIEC, em especial: Pedro Lopes, Raphaella Von Stein, Fernanda Brugnari, Maria Antônia de Paulo, por toda a ajuda.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – nº 88887.828064/2023-00.

O presente trabalho foi realizado com apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brasil. Processo nº 307622/2023-1.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Brasil. Processo nº 2013/07296-2.

A todos os professores do Departamento de Química da UFSCar e ao Programa de Pós-Graduação em Química (PPGQ).

Muito obrigado!

Lista de abreviações

ICMBio - Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade

SALVE - *Sistema de Avaliação do Risco de Extinção da Biodiversidade*

CDB - Convenção sobre a diversidade Biológica

SNP - Nanopartículas baseadas em sílica

MSN - Nanopartículas mesoporosas de sílica

TMOS – Tetrametoxissilano

TEOS - Tetraetoxissilano

IUPAC - *International Union of Pure and Applied Chemistry*

BET - Isoterma de Brunauer-Emmett-Teller

CTAB - Brometo de cetiltrimetilamonio

MEV - Microscopia Eletrônica de Varredura

TEM - Microscopia eletrônica de transmissão

FTIR – Espectroscopia por Infravermelho por Transformada de Fourier

DRX - Difração de raio X

UV-vis - Espectrofotometria Ultravioleta-visível

Lista de tabelas

TABELA 3.1 - Possíveis intervalos do expoente de liberação (n) e seus respectivos mecanismos para o modelo de Korsmeyer-Peppas.....	17
TABELA 4.1 - Condições de síntese para as MSNs.....	18
TABELA 4.2 - Parâmetros testados para otimização da adsorção.....	20
TABELA 5.1 – Revisão das condições de síntese utilizadas.....	24
TABELA 5.2 - Resumo dos tamanhos e morfologias obtidos para as nanopartículas..	26
TABELA 5.3 - Principais bandas de FTIR.....	28
TABELA 5.4 - Áreas específicas e largura de poros das MSNs.....	30
TABELA 5.5 - Potencial Zeta da MSN e da rodamina B em diferentes pHs.....	33
TABELA 5.6 - Condições de adsorção otimizadas obtidas.....	37
TABELA 5.7 - Potencial Zeta da MSN e da rodamina B em diferentes pHs.....	44

Lista de Figuras

FIGURA 1.1 - Número de espécies ameaçadas por grupo taxonômico até 2014 (Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade, 2018).....	1
FIGURA 1.2 - Principais ameaças a peixes continentais. Adaptado de (Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade, 2018).....	2
FIGURA 1.3 - Estrutura molecular da domperidona (de autoria própria).....	4
FIGURA 3.1 - Comparação entre administração convencional de fármacos e liberação controlada (Ribeiro et al., 2023).....	6
FIGURA 3.2 - Propriedades e aplicações das MSNs (Sharma et al., 2022).....	8
FIGURA 3.3 - Influência da forma para o tempo de degradação, adaptado de (Janjua et al., 2023).....	9
FIGURA 3.4 - Diagrama esquemático representando a história e o desenvolvimento de partículas de sílica e nanopartículas de sílica (SNP) com diferentes morfologias de superfície e modificações (Janjua et al., 2023).....	10
FIGURA 3.5 - Esquema de síntese do método clássico de Stöber. Adaptado de (Saha et al., 2024).....	11
FIGURA 3.6 - Classificação IUPAC de materiais porosos (Chaudhary & Sharma, 2017).....	12
FIGURA 4.1 - Estrutura molecular dos corantes alaranjado de metila, azul de metileno e rodamina B (de autoria própria).....	20
FIGURA 5.1 - Imagens de MEV das nanopartículas A (a), B (b) e ref (c).....	24
FIGURA 5.2 - Histograma das partículas A (a), B (b) e ref (c).....	25
FIGURA 5.3 - Imagens de MET das partículas A (a), B (b) e ref (c).....	26
FIGURA 5.4 - DRX das partículas de A, B e Referência.....	27
FIGURA 5.5 - FTIR das partículas e surfactante.....	27

FIGURA 5.6 - Isotermas de adsorção de BET das nanopartículas 230 (a), 420 (b) e 720 nm (c).....	29
FIGURA 5.7 - Adsorção de diferentes corantes nas MSNs sintetizadas.....	31
FIGURA 5.8 - Adsorção de rodamina B em diferentes pHs.....	32
FIGURA 5.9 - Adsorção de rodamina B em pH 5 em diferentes temperaturas.....	34
FIGURA 5.10 - Adsorção de rodamina B em pH 5 e 20°C em diferentes dosagens..	35
FIGURA 5.11 - Adsorção de rodamina B em pH 5, 20°C e 20mg de dosagem em diferentes concentrações de corante.....	36
FIGURA 5.12 - Mapa de carregamento utilizando os parâmetros otimizados em diferentes concentrações de corante e MSNs de 420nm.....	38
FIGURA 5.13 - Cinética de adsorção das MSNs utilizando os parâmetros otimizados.....	39
FIGURA 5.14 - Representação visual do processo de adsorção (de autoria própria)..	40
FIGURA 5.15 - Cinética de liberação com partículas carregadas em solução com 40 mg/L de rodamina B.....	41
FIGURA 5.16 - Representação visual do processo de liberação (de autoria própria)..	43
Figura 5.17 - Cinética de liberação com partículas carregadas em solução com 20 mg/L de rodamina B.....	43
FIGURA 5.18 - Cinética de liberação com partículas carregadas em solução com 1 mg/L de domperidona.....	44

RESUMO

NANOPARTÍCULAS PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE SUBSTÂNCIAS INDUTORAS DA FERTILIDADE DE PEIXES REOFÍLICOS. Os peixes foram o grupo taxonômico com maior aumento de espécies ameaçadas de extinção. Para evitar a extinção, a reprodução *ex situ* é uma alternativa para aumentar o número de indivíduos das espécies que poderão ser reintroduzidos na natureza. Contudo, peixes migratórios, como os reofílicos, não se reproduzem em cativeiro pela falta de estímulos ambientes, necessários para maturação sexual. Para replicar os efeitos migratórios, pode-se utilizar estímulos hormonais, através de medicamentos antagonistas de dopamina, que agem por meio do bloqueio da inibição de dopamina, promovendo a produção de GnRH, que leva a maturação sexual. O foco deste trabalho foi estudar a viabilidade de nanopartículas mesoporosas de sílica como sistemas de liberação controlada para antagonistas de dopamina. As nanopartículas foram sintetizadas utilizando o método de Stöber modificado, utilizando diferentes concentrações de água e surfactante, produzindo nanoesferas não cristalinas de tamanhos distintos (230, 420 e 720 nm) com diferentes áreas específicas (entre 955 e 1585 m²/g). Estudou-se diferentes parâmetros de adsorção utilizando corantes, obtendo a máxima adsorção em uma solução de rodamina B 40mg/L em pH5, 20°C e com 20 mg de adsorvente, alcançando capacidade máxima de 42,64 mg/g com a MSNs de 420 nm, que também apresentou a maior área específica, indicando que a porosidade afeta o potencial adsorptivo do material. Os testes mostraram que o pH é a variável que mais afeta a adsorção, podendo estimar seu valor ideal através do potencial Zeta das soluções de adsorvente e adsorvato. A cinética de adsorção segue o modelo de pseudo-segunda ordem, indicando que o processo é governado por interações de valência entre o adsorvente e o adsorvato, sendo maximizado com grandes diferenças de potencial Zeta. A cinética de liberação foi melhor ajustada ao modelo de Korsmeyer-Peppas, apontando que o mecanismo predominante de liberação ocorre por difusão, seguindo as Leis de Fick. Observou-se uma liberação inicial rápida nas primeiras horas, seguida por uma taxa reduzida e prolongada, que se estendeu por até sete dias. A velocidade inicial de liberação é afetada pelo tamanho da nanopartícula, sendo mais rápida quando utilizado nanopartículas maiores. As partículas estudadas apresentaram potencial para servir como mecanismo de liberação controlada por sua alta e rápida adsorção juntamente com uma lenta liberação do adsorvato.

ABSTRACT

NANOPARTICLES FOR THE CONTROLLED RELEASE OF SUBSTANCES INDUCING THE FERTILITY OF RHEOPHILIC FISH. Fish are the taxonomic group that has shown the greatest increase in the number of species threatened with extinction. To prevent extinction, *ex situ* reproduction is an alternative to increase the number of individuals of these species, allowing their reintroduction into nature. However, migratory fish, such as rheophilic species, do not reproduce in captivity due to the lack of environmental stimuli necessary for sexual maturation. To replicate the effects of migration, hormonal stimuli can be used through dopamine antagonist drugs, which act by blocking dopamine inhibition, promoting the production of GnRH, a hormone that leads to sexual maturation. The focus of this study was to investigate the feasibility of mesoporous silica nanoparticles (MSNs) as controlled-release systems for dopamine antagonists. The nanoparticles were synthesized using the modified Stöber method, with different concentrations of water and surfactant, resulting in non-crystalline nanospheres of varying sizes (230, 420, and 720 nm) and different specific surface areas (ranging from 955 to 1585 m²/g). Various adsorption parameters were evaluated using dyes, achieving maximum adsorption in a solution of rhodamine B (40 mg/L) at pH 5, 20°C, and with 20 mg of adsorbent. Under these conditions, a maximum adsorption capacity of 42.64 mg/g was achieved with the 420 nm MSNs, which also had the highest specific surface area, indicating that porosity significantly affects the material's adsorptive potential. The tests showed that pH is the variable that most strongly influences adsorption, and its ideal value can be estimated through the Zeta potential of the adsorbent and adsorbate solutions. The adsorption kinetics followed the pseudo-second-order model, indicating that the process is governed by valence interactions between the adsorbent and the adsorbate, with efficiency maximized by large Zeta potential differences. The release kinetics were best fitted to the Korsmeyer-Peppas model, indicating that the predominant release mechanism occurs through diffusion, following Fick's laws. A rapid initial release was observed in the first hours, followed by a reduced and prolonged rate that extended up to seven days. The initial release rate was influenced by the size of the nanoparticles, being faster when larger nanoparticles were used. The studied particles demonstrated significant potential as controlled-release mechanisms due to their high and rapid adsorption combined with a slow and sustained release of the adsorbate.

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO.....	1
2 - OBJETIVOS.....	5
3 - REVISÃO DA LITERATURA	6
3.1 - SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA	6
3.2 - NANOPARTÍCULAS DE SÍLICA	7
3.2 - MÉTODO DE STÖBER.....	10
3.3- MATERIAIS POROSOS	12
3.4- MODELOS CINÉTICOS	13
3.4.1 - Modelos cinéticos de adsorção	13
3.4.1.1 - Modelo de pseudo-primeira ordem.....	13
3.4.1.2 - Modelo de pseudo-segunda ordem.....	13
3.4.1.3 - Modelo de Elovich	14
3.4.1.4 - Modelo de Weber e Morris	14
3.4.2 - Modelos cinéticos de liberação.....	15
3.4.2.1 - Modelo ordem-zero	15
3.4.2.2 - Modelo Higuchi.....	15
3.4.2.3 - Modelo Korsmeyer-Peppas	16
4 - METODOLOGIA EXPERIMENTAL:	18
4.1 - SÍNTESE DAS NANOPARTÍCULAS MESOPOROSAS DE SiO ₂	18
4.2- CURVAS DE CALIBRAÇÃO DE CORANTES	19
4.3- OTIMIZAÇÃO DOS PARÂMETROS DE ADSORÇÃO	19
4.4- MAPA DE CARREGAMENTO	22
4.5- CINÉTICA DE ADSORÇÃO DO CORANTE	22
4.6- CINÉTICA DE LIBERAÇÃO DO CORANTE	22
4.7- CINÉTICA DE LIBERAÇÃO DO FÁRMACO DOMPERIDONA.....	23
5- RESULTADOS E DISCUSSÕES	24
5.1 - CARACTERIZAÇÃO DAS MSNs	24
5.2- OTIMIZAÇÃO DOS PARÂMETROS DE ADSORÇÃO	30
5.2.1 - Corante.....	31
5.2.2 - pH.....	32

5.2.3 - Temperatura.....	34
5.2.4 - Dosagem	35
5.2.5 - Escolha da concentração de corante.....	36
5.3 - MAPA DE CARREGAMENTO.....	37
5.4 - CINÉTICA DE ADSORÇÃO	39
5.5 - CINÉTICA DE LIBERAÇÃO DO CORANTE	41
5.6 - CINÉTICA DE LIBERAÇÃO DA DOMPERIDONA	44
6 - CONCLUSÕES.....	47
7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48
APÊNDICES	56

1 - INTRODUÇÃO

O Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade (ICMBio) lançou em 2018 a plataforma digital SALVE (*Sistema de Avaliação do Risco de Extinção da Biodiversidade*), disponibilizando dados atualizados e de livre acesso sobre as espécies da fauna brasileira ameaçadas de extinção. Segundo esta plataforma, existem no Brasil 1253 espécies ameaçadas de extinção, sendo 393 espécies marinhas (31%) subdivididas em 291 peixes continentais (23%) e 102 peixes marinhos (8%), englobando peixes ósseos, tubarões e arraias (Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade, 2024).

Segundo o *Livro Vermelho das Espécies Ameaçadas de Extinção*, lançada em 2018 também pela ICMBio, os peixes são o grupo taxonômico que apresentou o maior aumento de espécies ameaçadas, tendo a primeira espécie adicionada à lista somente em 1998, aumentando para 154 em 2004 e alcançando 409 espécies em 2014 (Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade, 2018). A Figura 1.1 mostra o aumento das espécies para cada grupo taxonômico entre 1968 e 2014.

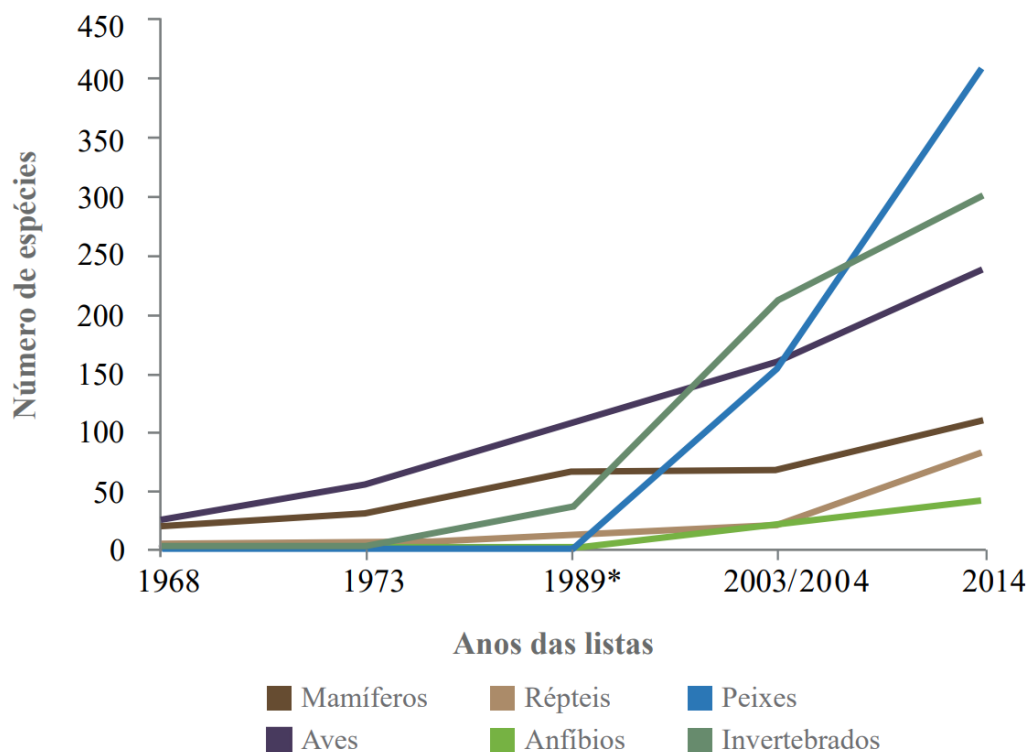


FIGURA 1.1 - Número de espécies ameaçadas por grupo taxonômico até 2014 (Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade, 2018).

O avanço de atividades agropecuárias que provocam o desmatamento das matas ciliares, aliado à construção de barragens para a produção de energia hidroelétrica, expansão urbana, poluição dos rios por esgoto urbano, industrial ou agrotóxico residual, além da pesca predatória, são os maiores responsáveis pelo aumento no número de espécies em risco de extinção de peixes continentais (Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade, 2018), como mostrado na Figura 1.2. Destes fatores, os 4 principais afetam diretamente os habitats marinhos, afetando várias espécies simultaneamente.

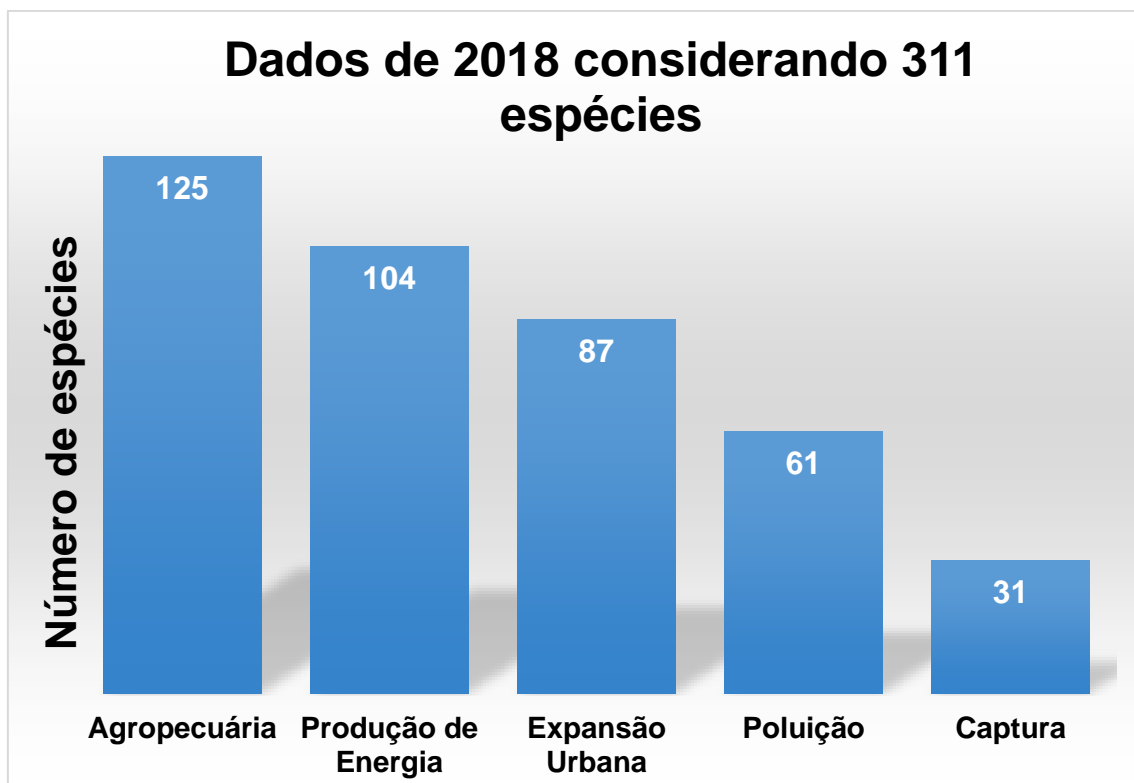


FIGURA 1.2 - Principais ameaças a peixes continentais. Adaptado de (Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade, 2018).

A melhor estratégia para a conservação da fauna sempre será a manutenção da espécie em seu habitat natural, o que é denominado como conservação *in situ*, visto conservar os processos evolutivos naturais (Francisco & Silveira, 2013; Silveira et al., 2018; Traylor-Holzer et al., 2021).

A conservação *ex situ* é uma alternativa para espécies que perderam seus habitats pela degradação ambiental, sendo a prática definida como a

conservação de componentes da biodiversidade fora de seu hábitat natural pela Convenção sobre a diversidade Biológica (CDB), sendo um método de reprodução assistida que permite a criação de banco de dados genéticos (Francisco & Silveira, 2013; Traylor-Holzer et al., 2021).

Contudo, alguns habitats são difíceis de replicar em cativeiro. Pode-se citar, por exemplo, o habitat de peixes reofílicos que vivem em ambiente de correnteza, como rios, canais e lagoas associados a vales dos grandes rios. Durante a piracema, estas espécies nadam contra a correnteza, subindo o rio para a desova. (Dalmass, 2016; Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade, 2018).

Durante o processo de migração, o estresse causado pelo ambiente estimula a maturação das gônadas, criando a condição para a liberação dos gametas. Sem este processo, as gônadas não maturam completamente, sendo reabsorvidos pelo organismo e impedindo que a reprodução aconteça (Andrade & Yasui, 2003b; Dalmass, 2016).

Para estes peixes é necessário o uso de técnicas de reprodução assistida para o aumento do número de indivíduos que serão encaminhados para programas de reintrodução ao meio ambiente (Andrade & Yasui, 2003b). Dentre elas, pode-se citar a simulação da resposta endócrina natural por meio da manipulação do ambiente ou da utilização de substâncias análogas aos estímulos hormonais intrínsecos como antagonistas de dopamina (domperidona, pimozida e metoclopramida) (Lima et al., 2013). Neste caso, os fármacos agem por meio do bloqueio da inibição da dopamina, o que promove a produção do hormônio GnRH, que age na maturação sexual, essencial para funções gonadais e desencadeia o processo de reprodução dos peixes (Andrade & Yasui, 2003b).

A dopamina funciona como um regulador na produção do GnRH, inibindo sua produção em muitas espécies de peixes (Mizrahi & Levavi-Sivan, 2023; Shahjahan et al., 2014). Para bloquear esta inibição, usam-se fármacos classificados como “antagonistas de dopamina”, que se ligam aos receptores de dopamina, porém sem ativá-los (Andrade & Yasui, 2003a; Dalmass, 2016; Kumari et al., 2021). Sem a ativação dos receptores, a inibição é interrompida, promovendo a produção do GnRH e, conseqüentemente, levando a maturação das Gônadas (Kumari et al., 2021).

Dentre os antagonistas de dopamina, a domperidona, cuja estrutura molecular é apresentada na Figura 1.3, é utilizada para estimular as gonadotrofinas hipofisárias, inibindo o receptor de dopamina D2. Em geral, seu uso é associado ao GnRH α para promover a desova de peixes via injeção intramuscular, sendo um procedimento potencialmente estressante (Valadares et al., 2023).

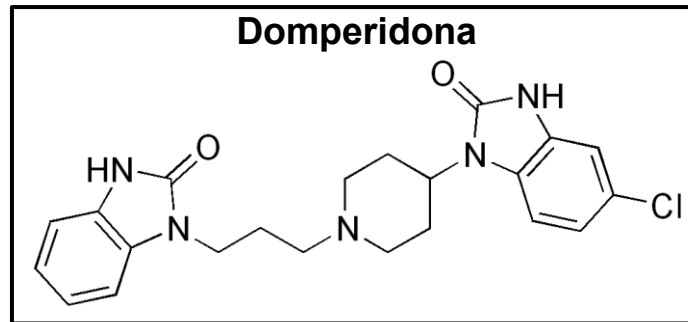


FIGURA 1.3 - Estrutura molecular da domperidona (de autoria própria).

A dosagem necessária do fármaco antagonista para que ocorra o bloqueio da inibição é de cerca de 5 mg/kg, sendo a dificuldade de dosagem uma das desvantagens deste método (Andrade & Yasui, 2003b). Uma forma de alcançar a dosagem adequada de forma controlada é a utilização de sistema de liberação controlada de fármacos, carregando o fármaco em sua superfície e liberando com o tempo, permitindo um intervalo de tempo maior para a reprodução.

2 - OBJETIVOS

Este estudo tem como objetivo sintetizar nanopartículas mesoporosas de sílica para a obtenção de sistema de liberação controlada de fármacos antagonistas de dopamina. Desta forma, a hipótese deste trabalho é: será possível empregar nanopartículas mesoporosas de sílica de tamanhos e áreas específicas controlados como meio para liberação de doses de domperidona para induzir a reprodução em cativeiro de peixes reofílicos.

Para tanto, as principais metas desse trabalho foram:

- I. Sintetizar nanopartículas mesoporosas de sílica de tamanhos e áreas específicas variadas pelo método de Stöber modificado, variando a concentração de surfactante e a quantidade de água durante a síntese.
- II. Caracterizar a estrutura das nanopartículas obtidas e compreender o efeito causado pelas variáveis no processo de síntese.
- III. Otimizar os parâmetros utilizados no processo de adsorção para obtenção da máxima capacidade do material.
- IV. Estudar o comportamento cinético de adsorção e liberação, utilizando modelos matemáticos para elucidar os mecanismos que os regem.
- V. Analisar a capacidade das nanopartículas de capturar e liberar de forma controlada o fármaco domperidona, além de determinar seus modelos cinéticos comparando-os com os obtidos anteriormente.

3 - REVISÃO DA LITERATURA

3.1 - Sistemas de liberação controlada

A concentração do princípio ativo de um fármaco em um organismo pode apresentar três níveis de atuação: o nível subterapêutico ou subótimo, no qual a dosagem é inferior ao necessário para os efeitos desejado; o nível tóxico, quando a dosagem causa efeitos adversos; e a ideal, uma concentração intermediária entre as anteriores onde o fármaco apresenta o efeito desejado (Ribeiro, 2012; Ribeiro et al., 2023).

A administração de fármacos de forma convencional ocorre com uma dose inicial que pode levar o princípio ativo a doses acima da máxima dosagem tolerada, alcançando o nível tóxico. Após a administração inicial, a dosagem diminui continuamente, passando pela dosagem terapêutica até alcançar a subótima (Bhattacharyya et al., 2012; Ribeiro, 2012), como mostrado na Figura 3.1.

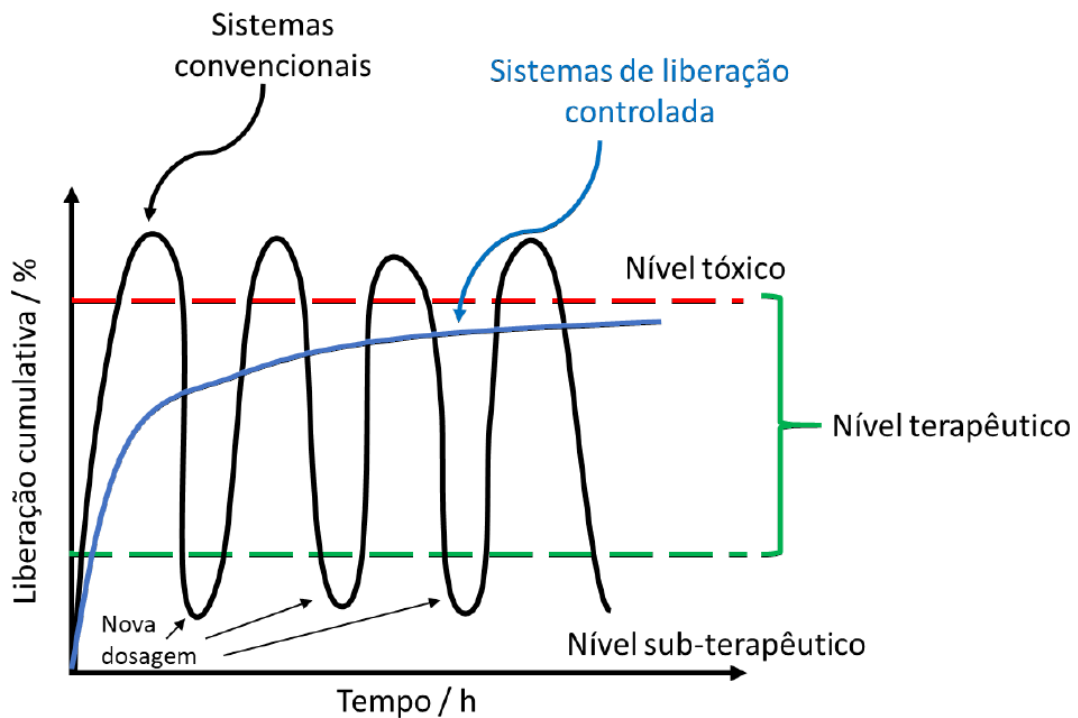


FIGURA 3.1 - Comparação entre administração convencional de fármacos e liberação controlada (Ribeiro et al., 2023).

O uso de sistemas de liberação controlada permite que o fármaco mantenha sua concentração terapêutica no corpo por mais tempo, permitindo um tratamento mais eficaz, minimizando os riscos de toxicidade e reduzindo a necessidade de reaplicações (Bhattacharyya et al., 2012; Ribeiro et al., 2023).

Alguns pré-requisitos precisam ser atendidos para que um material seja usado como sistema de liberação de medicamento. Dentre eles, altas áreas específicas, alto volume de poros e alta porosidade (Gebretatios et al., 2023).

Dentre os possíveis sistemas de liberação, pode-se destacar os materiais a base de sílica obtidos pela metodologia sol-gel. Embora estes materiais tenham sido desenvolvidos para aplicações de engenharia, também podem apresentar excelentes capacidades de adsorção e liberação de fármacos, além de ótima biocompatibilidade *in vivo* (Bhattacharyya et al., 2012b; Gebretatios et al., 2023).

3.2 - Nanopartículas de sílica

O dióxido de silício (SiO_2) é um semicondutor com baixa toxicidade, alta estabilidade térmica, podendo ser cristalino ou não cristalino. Ele vem sendo usado em diversas áreas, como eletrônica, fotônica, química, ambiental, eletroquímica, biomédica, beleza e tratamento de água (Rosales & Esquivel, 2020; Sharma et al., 2022). Devido a sua alta versatilidade, as nanopartículas baseadas em sílica (SNP) são bastante utilizadas por sua facilidade de síntese, estabilidade coloidal, tamanho de partícula ajustável, possibilidade de funcionalização da superfície, biocompatibilidade e a possibilidade de síntese em escala comercial (Janjua et al., 2023).

Um dos mais conhecidos protocolos para a síntese do SiO_2 foi o proposto por Stöber em 1968 para preparar partículas esféricas, maciças e monodispersas com diferentes tamanhos (Janjua et al., 2023; Stöber et al., 1968). Klaus Unger mostrou em 1983 que a sílica porosa pode ser usada para liberação e estabilização de medicamento, mas somente em 1990 surgiu uma a classe de nanopartículas mesoporosas de sílica (MSN) com elevada área específica, utilizando de surfactantes como agentes de formação de poros. Este processo permite a produção de MSNs

com tamanhos de poros entre 2 e 50 nm (Janjua et al., 2023; Selvarajan et al., 2020; Unger et al., 1983).

Em 2004, Vallet-Regí mostrou o potencial das MSNs como liberadores de fármacos utilizando Ibuprofeno como modelo (Horcajada et al., 2004; Janjua et al., 2023). Atualmente, sabe-se que os poros servem como compartimentos para carregar diferentes fármacos, proteínas, peptídeos e DNA para aplicações terapêuticas e biomédicas (Selvarajan et al., 2020). As propriedades e aplicações que se destacam nas MSNs são apresentadas na Figura 3.2.

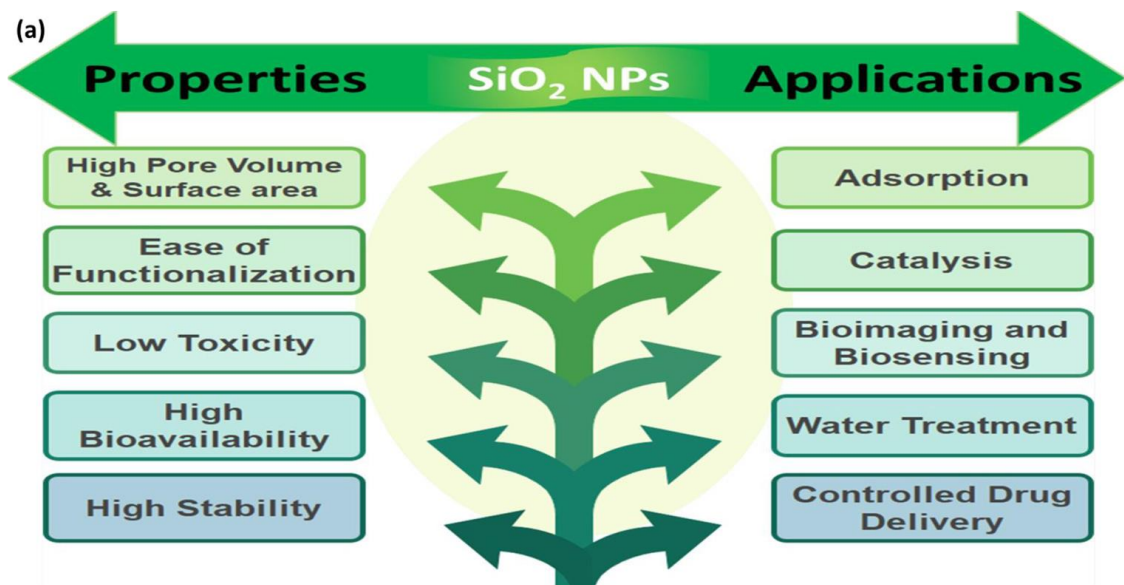


FIGURA 3.2 - Propriedades e aplicações das MSNs (Sharma et al., 2022).

O tamanho, a forma e a porosidade das partículas de SiO₂ afetam a capacidade de liberação e posterior degradação, como mostrado na Figura 3.3. Estes parâmetros podem ser controlados ajustando a proporção dos reagentes, velocidade da mistura, quantidade de sal precursor de silício e presença de água durante a reação (Selvarajan et al., 2020; Wang et al., 2014).

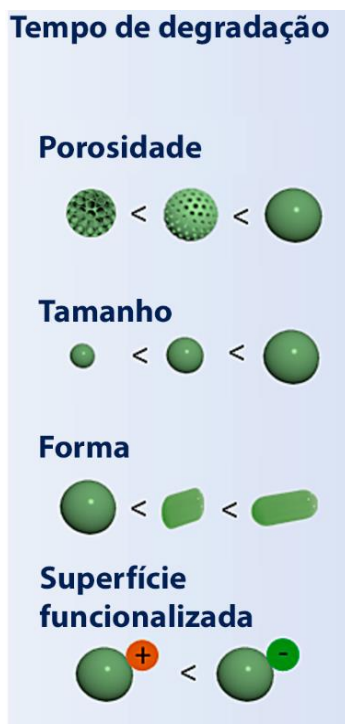


FIGURA 3.3 - Influência da forma para o tempo de degradação, adaptado de (Janjua et al., 2023).

A Figura 3.4 sumariza as suas principais descobertas, mostrando suas diferentes morfologias e o aumento constante no número de artigos publicados, que comprovam sua importância na ciência de materiais.

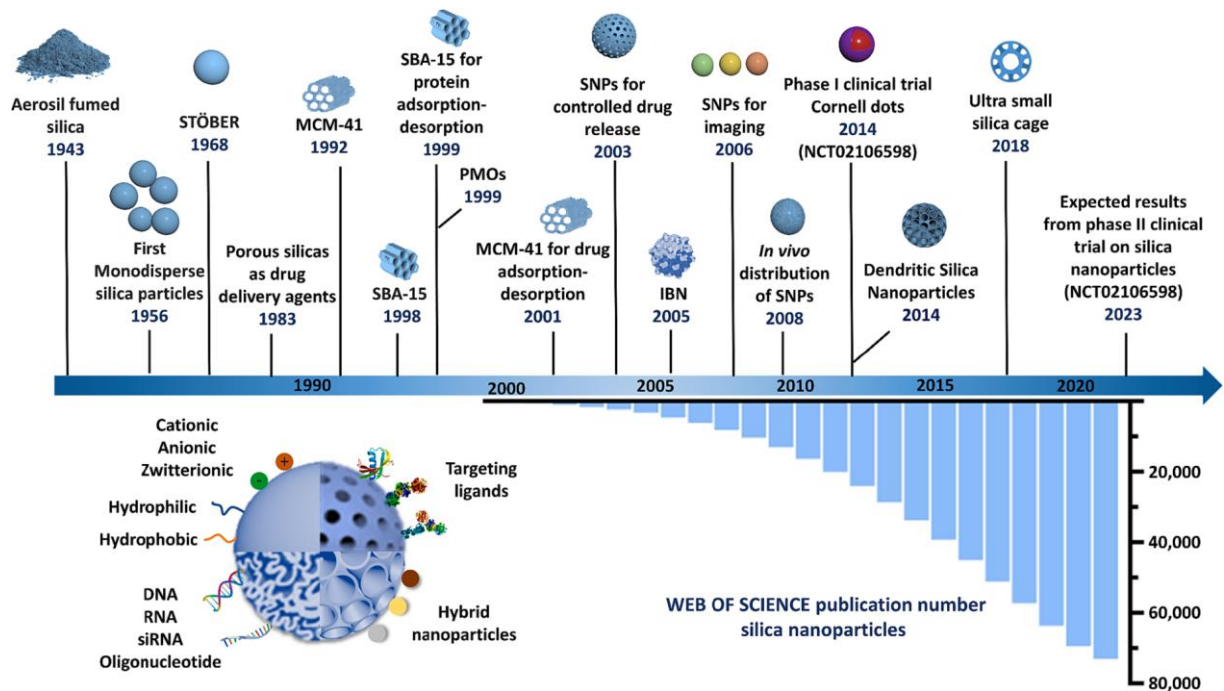


FIGURA 3.4 - Diagrama esquemático representando a história e o desenvolvimento de partículas de sílica e nanopartículas de sílica (SNP) com diferentes morfologias de superfície e modificações (Janjua et al., 2023).

3.2 - Método de Stöber

Em 1968, Stöber, Bohn e Fink desenvolveram um método para a síntese de nanopartículas coloidais de SiO_2 (de Oliveira et al., 2023) baseado na hidrólise e condensação de um alcóxido precursor de silício, sendo o tetrametoxissilano (TMOS) ou tetraetoxissilano (TEOS) os mais comuns (Saha et al., 2024). Esta reação é feita geralmente em álcool usando uma base como catalisador (Takeda et al., 2013).

As nanopartículas são formadas por meio de uma sequência de reações de hidrólise e condensação a partir de um ataque nucleofílico no alcóxido durante a hidrólise, resultando na formação de um intermediário penta-coordenado aniônico e na remoção de um grupo alcóxido. O processo é iniciado por próton do silanol, levando a geração de íons silóxido e água seguido de um ataque do tipo SN_2 pelo íon ao núcleo de outras moléculas de silanol, resultando na formação de ligações siloxano, como mostrado na Figura 3.5 (Saha et al., 2024).

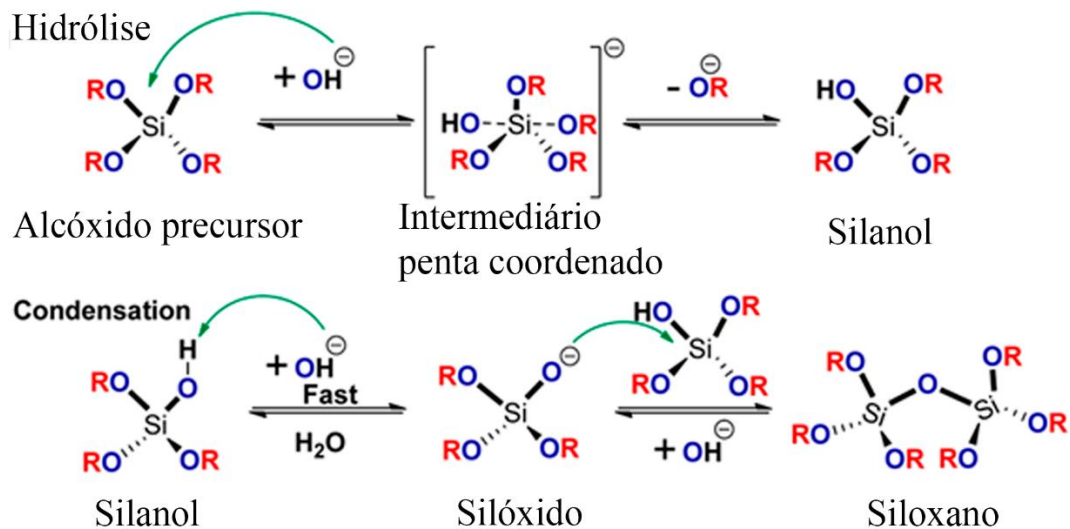


FIGURA 3.5 - Esquema de síntese do método clássico de Stöber. Adaptado de (Saha et al., 2024).

Esta metodologia, que ficou conhecida como método de Stöber, permite sintetizar nanopartículas esféricas monodispersas, uniformes e com tamanho controlado entre 5 nm e 2 μm . O tamanho é controlado pelo ajuste das concentrações dos reagentes, da temperatura, tempo de síntese e tipo de solvente escolhido (de Oliveira et al., 2023; Meier et al., 2018). Outra vantagem desta metodologia é a utilização de temperaturas baixas e pressão ambiente (dos Santos da Silva & dos Santos, 2023).

Após Stöber, a síntese de SiO_2 foi modificada por diversos pesquisadores para melhorar as propriedades do material (Narayan et al., 2018). O método de Stöber modificado se refere, em sua maioria, ao uso de surfactantes servindo como moldes para o crescimento das partículas porosas (de Oliveira et al., 2023). Diversas proporções dos reagentes já foram estudadas assim como a produção de diversos compósitos de sílica com diferentes materiais que usam como ponto de partida o método de Stöber, sendo a mais comum metodologia para obtenção de sílica atualmente (dos Santos da Silva & dos Santos, 2023; Meier et al., 2018).

3.3 - Materiais porosos

Materiais porosos combinam uma grande área específica com tamanho de poros definidos e uniformes (Chaudhary & Sharma, 2017). Segundo a *International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)*, segundo a *International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)*, materiais porosos podem ser classificados pelo diâmetro de seus poros, como mostrado na Figura 3.6 (Sing, 1985), sendo divididos em:

- Microporoso, com largura de poro inferior a 2nm.
- Mesoporoso, com largura de poro entre 2 e 50nm.
- Macroporoso, com largura de poro superior a 50nm.

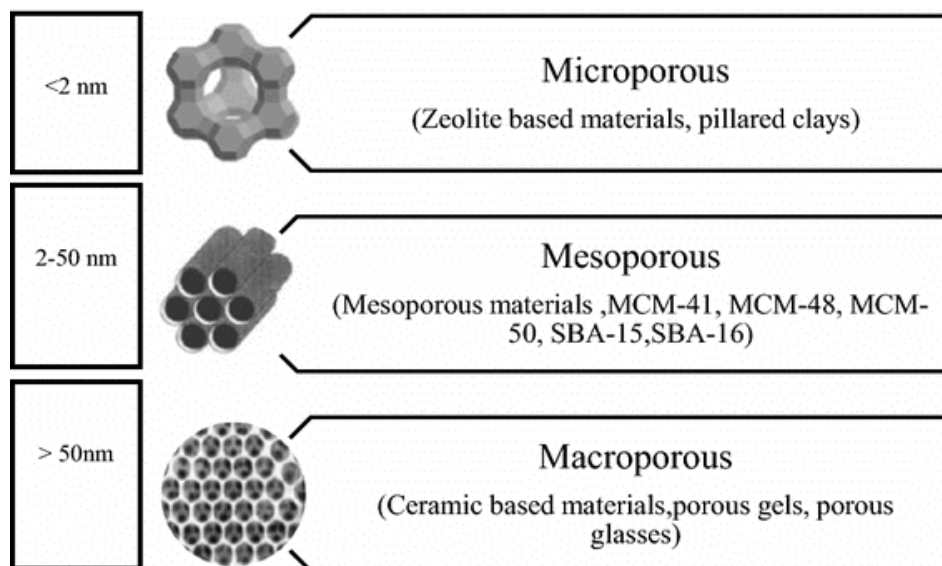


FIGURA 3.6 - Classificação IUPAC de materiais porosos (Chaudhary & Sharma, 2017).

Pode-se definir o tamanho de um poro como a distância entre as paredes opostas do poro. Materiais porosos podem ser caracterizados por meio de técnicas que permitam determinar sua adsorção gasosa, como as isotermas de Brunauer-Emmett-Teller (BET).

3.4 - Modelos cinéticos

Os modelos cinéticos descrevem a interação adsorvente-adsorvato, fornecendo informações que permitem compreender os mecanismos pelos quais acontece o processo de adsorção ou de liberação de moléculas em sistemas porosos. Desta forma, pode-se testar os resultados experimentais utilizando de modelos matemáticos a fim de encontrar um modelo que melhor converge com os resultados obtidos e este modelo, por sua vez, concede informações sobre o mecanismo (Ahmed et al., 2019; Anastopoulos & Kyzas, 2016).

3.4.1 - Modelos cinéticos de adsorção

3.4.1.1 - Modelo de pseudo-primeira ordem

A cinética de adsorção em superfícies foi descrita pela primeira vez por Lagergren em 1898 por meio de uma equação de primeira ordem que veio a ser conhecida como a equação de pseudo-primeira ordem (HO & McKay, 1998; LAGERGREN, 1898). Este modelo foi aplicado em sistemas de adsorção líquido-sólido e assume que a taxa de adsorção é proporcional ao número de sítios de adsorção e pode ser expressa pela equação 1 (HO & McKay, 1998).

$$q_t = q_e(1 - e^{-k_1 t}) \quad (1)$$

Onde q_t é a capacidade adsortiva em um determinado tempo em mg/g , q_e é a capacidade adsortiva no equilíbrio em mg/g , t é o tempo de adsorção em min, K_1 é a constante cinética de pseudo-primeira ordem em $1/min$.

3.4.1.2 - Modelo de pseudo-segunda ordem

Enquanto o modelo de pseudo-primeira ordem envolve interações reversíveis envolvidas em uma condição de equilíbrio entre adsorvente e adsorvato,

o modelo de cinética de pseudo-segunda ordem é controlada pela taxa de interações que levam a ligações do adsorvato à superfície do adsorvente (HO & McKay, 1998; Loganathan et al., 2014). A taxa de adsorção é proporcional ao quadrado do número de sítios não ocupados, sendo expressa pela equação 2 (Loganathan et al., 2014).

$$q_t = \frac{q_e^2 kt}{1 + q_e kt} \quad (2)$$

Onde q_t é a capacidade adsortiva em um determinado tempo em mg/g , q_e é a capacidade adsortiva no equilíbrio em mg/g , K é a constante cinética de pseudo-segunda ordem em $mg/g \text{ min}$.

3.4.1.3 - Modelo de Elovich

O modelo de Elovich é um dos mais utilizados para descrever os adsorção em sólidos. Também conhecido como modelo de difusão interparticular, ele assume que a difusão interparticular é a etapa que controla a taxa de adsorção, sendo aplicado em sistema de adsorção em processos lentos e é especialmente válido para sistemas com superfícies heterogêneas (HO & McKay, 1998; Loganathan et al., 2014; Low, 1960). A forma linear da equação de Elovich é expressa pela equação 3.

$$q_t = \frac{1}{\beta} \ln(\alpha\beta) + \frac{1}{\beta} \ln t \quad (3)$$

Onde q_t é a capacidade adsortiva em um determinado tempo em mg/g , α é a taxa de adsorção inicial em $mg/g \text{ min}$, β é a constante de dessorção mg/g .

3.4.1.4 - Modelo de Weber e Morris

Ao contrário do modelo de Elovich que considera que a difusão *interparticular* como etapa determinante, o modelo de Weber-Morris considera que a difusão *intrapartícula* é a etapa lenta da taxa de adsorção. Weber-Morris propuseram que a quantidade adsorvida (q_t) deve variar linearmente com a raiz quadrada do tempo

quando o processo de adsorção for influenciado pela difusão, como mostrado na equação 4.

$$q_t = k_{dif}t^{\frac{1}{2}} + C \quad (4)$$

Onde q_t é a capacidade adsortiva em um determinado tempo em mg/g , k_{dif} é a constante de taxa de difusão intrapartícula em $mmol/g\sqrt{s}$, C representa o intercepto. Este modelo representa uma simples aproximação da cinética de difusão em poros para identificar o mecanismo de adsorção e prever a etapa que controla o processo (Benjelloun et al., 2021; Loganathan et al., 2014).

3.4.2 - Modelos cinéticos de liberação

3.4.2.1 - Modelo ordem-zero

Este modelo é utilizado para descrever quando uma quantidade de fármaco constante é liberada ao longo do tempo independente da concentração no meio. A curva resultante da liberação cumulativa *versus* o tempo se apresenta como uma linha reta e a sua inclinação dá o valor de k . A liberação de ordem zero é representada pela equação 5 (Paarakh et al., 2018; Paolino et al., 2019).

$$Q = Q_0 + kt \quad (5)$$

Onde Q é a quantidade do fármaco liberada, Q_0 é a quantidade inicial do fármaco em solução (normalmente 0), K é a constante cinética de liberação de ordem-zero.

3.4.2.2 - Modelo Higuchi

Proposto por Higuchi em 1963, este foi o primeiro modelo proposto para descrever a liberação de fármacos de um sistema de matriz sólidas ou semi sólidas. Neste modelo, o mecanismo responsável pelo controle de liberação das moléculas é

a difusão. Contudo, o modelo assume que a difusividade do fármaco permanece constante durante o processo de liberação e que a matriz não sofre processos de intumescimento ou erosão durante a liberação das moléculas (Ekenna & Abali, 2022; Lopes et al., 2005; Patel et al., 2022).

Seu principal uso é para o estudo de da liberação de fármacos solúveis em água e pouco solúveis incorporados em matrizes semissólidas ou sólidas, e sua expressão matemática é dada pela equação 6 (Ahmed et al., 2019).

$$Q_t = k_H t^{\frac{1}{2}} \quad (6)$$

Onde Q_t é a quantidade do fármaco liberada no tempo t , k_H é a constante de dissolubilidade de Higuchi

3.4.2.3 - Modelo Korsmeyer-Peppas

Também chamado de modelo de Lei de Potência, ele descreve a liberação do fármaco a partir do sistema de nanopartículas poliméricas quando a liberação segue vários mecanismos cinéticos ou a combinação de mais de um deles. A equação deste modelo trata-se de uma fórmula empírica deduzida por Korsmeyer e Peppas após a análise de liberação Fickiana e não Fickiana de fármacos de sistemas poliméricos com ou sem intumescimento (Ahmed et al., 2019; Lakshani et al., 2023).

Por meio do coeficiente n da equação 7 é possível determinar o mecanismo de liberação utilizando a Tabela 3.1.

$$Q_t = kt^n \quad (7)$$

Onde Q_t é a taxa do fármaco no tempo t , k é a constante cinética das partículas incorporando características geométricas da estrutura, n é o expoente de liberação que indica o mecanismo.

TABELA 3.1 - Possíveis intervalos do expoente de liberação (n) e seus respectivos mecanismos para o modelo de Korsmeyer-Peppas.

Expoente (n)	Mecanismo de liberação do fármaco
$n \leq 0,45$	Difusão Fickiana (Difusão do Caso I)
$0,45 < n < 0,89$	Difusão Anômala (não-Fickiana)
$n = 0,89$	Liberação de ordem zero (transporte do Caso II)
$n > 0,89$	Transporte Super Caso II

4 - METODOLOGIA EXPERIMENTAL:

4.1 - Síntese das nanopartículas mesoporosas de SiO₂

A metodologia de síntese das nanopartículas foi baseada na pesquisa de Wang e colaboradores (Wang et al., 2014) onde, por meio do método de Stöber modificado e utilizando diferentes proporções de água e surfactante durante a síntese, obtiveram nanopartículas esféricas e mesoporosas com diferentes tamanhos e áreas específicas. Os autores estudaram três condições de síntese, alterando a proporção de água e surfactante.

Foram preparados 210 mL de uma solução de água destilada e etanol 70 %, da qual foram transferidos 202,5 mL para um frasco de Erlenmeyer de 250 mL. Em seguida, adicionou-se o brometo de cetiltrimetilamonio (CTAB), deixando a mistura sob agitação. As proporções utilizadas são apresentadas na Tabela 4.1.

TABELA 4.1 - Condições de síntese para as MSNs.

Condições	Água (%)	CTAB (mmol)	Proporção de CTAB/TEOS (mmol/mmol)
A	65	5,4	0,5
B	40	10	0,9
Referência	40	5,4	0,5

Após a solução se tornar homogênea, foi adicionado 2,5 mL (11 mmol) de TEOS e, após a nova homogeneização, adicionou-se 2,5 mL de hidróxido de amônio, então, o sistema foi mantido sob agitação por 3 horas em temperatura ambiente. Em seguida, as partículas foram centrifugadas a 9000 rpm por 15 min e lavadas três vezes com água destilada, e deixada em um mufla por 3 horas a 120°C e depois calcinadas a 600°C por 6 horas para a remoção do CTAB.

Ao final, as partículas obtidas foram caracterizadas por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Microscopia eletrônica de transmissão (TEM), por Espectroscopia por Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) para confirmar da formação das nanopartículas de sílica e remoção dos resíduos de reagentes, BET para obter a área específica e tamanho dos poros e Difração de raios X (DRX) para análise da estrutura cristalina.

Após caracterizadas, as nanopartículas foram testadas para a otimização dos parâmetros de adsorção e, posteriormente, para a obtenção dos parâmetros cinéticos de adsorção e liberação.

4.2 - Curvas de calibração de corantes

O comportamento de adsorção foi estudado empregando corantes como sondas moleculares. Testou-se corantes catiônicos e aniônicos para avaliar a influência da carga elétrica sobre a absorção das moléculas, sendo eles: o azul de metileno, o alaranjado de metila e a rodamina B.

As concentrações de cada uma das sondas moleculares em solução foram determinadas empregando uma curva de calibração construída usando a lei de Lambert-Beer. Para isso, foram usadas soluções com diferentes concentrações, variando de 2 até 20 mg/L, utilizando Espectrofotometria Ultravioleta-visível (UV-vis).

4.3 - Otimização dos parâmetros de adsorção

As nanopartículas obtidas foram testadas para determinar os melhores parâmetros de carregamento. Os parâmetros otimizados foram o tipo de molécula, o pH, a temperatura, massa de nanopartículas utilizada (dosagem) e concentração da solução da sonda molecular. Os valores testados em cada parâmetro são apresentados na Tabela 4.2.

TABELA 4.2 - Parâmetros testados para otimização da adsorção.

Corante	pH	Temperatura (°C)	Dosagem (mg)	Concentração (mg/L)
Rodamina B	3	10	10	10
	4			
Azul de metileno	5	20	20	20
	6			
Alaranjado de metila	7	40	40	40
	9			

As estruturas moleculares dos corantes utilizados são apresentadas na Figura 4.1.

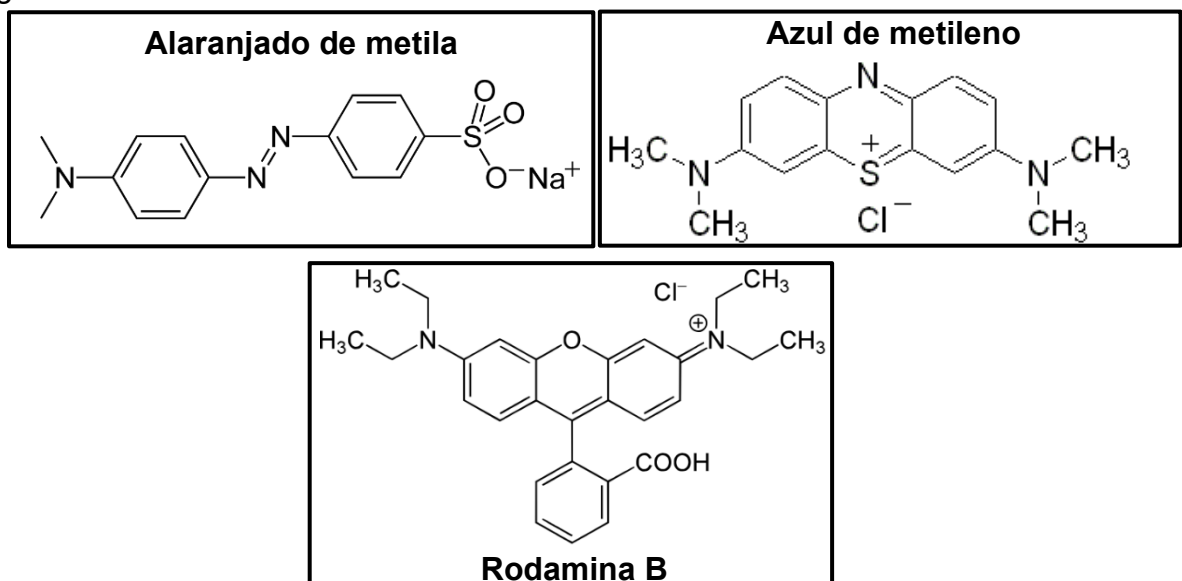


FIGURA 4.1 - Estrutura molecular dos corantes alaranjado de metila, azul de metileno e rodamina B (de autoria própria).

A otimização foi feita de forma que a melhor condição encontrada em cada etapa foi utilizada nos ensaios posteriores. Para isso, 20 mL de solução de cada corante foram adicionados em um recipiente de 50 mL e sua temperatura controlada utilizando um banho termostático. Após alcançar a temperatura do teste, adicionou-se

a dosagem de nanopartículas e deixou-se a suspensão no banho térmico por duas horas.

Ao fim, uma alíquota de 1 mL da suspensão foi separada em um tubo de Eppendorf e centrifugada a 12000 rpm por 2 min. A concentração no sobrenadante foi determinada por UV-vis no comprimento de onda adequado para cada corante. A quantidade adsorvida pelas nanopartículas foi calculada utilizando a curva de calibração de cada corante. Todos os testes foram feitos em triplicata.

A concentração obtida do adsorvato foi transformada de mol/L para mg/L pela equação 8.

$$C_{adsorvato} = (mm_{adsorvato} \times 1000) \times C_{sol} \quad (8)$$

Onde $C_{adsorvato}$ é a concentração do adsorvato em mg/L, $mm_{adsorvato}$ é a massa molar do adsorvato, C_{sol} é a concentração da solução em mol/L. Em seguida, a massa adsorvato adsorvido pelas nanopartículas foi calculada utilizando a equação 9.

$$m_{adsorvida} = (C_i \times V_{sol}) - (C_f \times V_{sol}) \quad (2)$$

$m_{adsorvida}$ é a massa de adsorvato adsorvida pelas partículas em mg, C_i e C_f são as concentrações iniciais e finais da solução em mg/L e o V_{sol} é o volume de solução inicial utilizado em mL. Por fim, pode-se calcular tanto a adsorção em porcentagem do adsorvato pela equação 10 quanto a capacidade adsortiva (q_0) pela equação 11.

$$Ad_{\%} = ((C_i - C_f) / C_i) * 100 \quad (3)$$

$$q_e = (m_{adsorvida} / d) \quad (4)$$

$Ad_{\%}$ e q_e são a porcentagem de corante adsorvido pela partícula e capacidade adsortiva em mg/g e d é a dosagem em mg.

4.4 - Mapa de carregamento

Foi preparado um mapa de carregamento utilizando o tipo de partícula que apresentou os melhores resultados nos testes de adsorção. Para isso, as nanopartículas foram testadas em concentrações iniciais entre 10 e 40 mg/L de corante e alíquotas de 1 mL foram retiradas em nos tempos de 5, 10, 20, 40, 60, 120, 180 e 240 min para determinar a adsorção em cada tempo.

4.5 - Cinética de adsorção do corante

Após obtenção dos parâmetros otimizados, testou-se a cinética de adsorção das partículas nas condições otimizadas, em triplicata. Alíquotas da solução foram retiradas em tempos de 5, 10, 20, 40, 60, 120, 180 e 240 min e a quantidade adsorvida foi calculada para cada alíquota. Testou-se 4 modelos cinéticos de adsorção, sendo eles pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem, Elovich e Weber e Morris, para definir o mecanismo que rege a velocidade de adsorção.

4.6 - Cinética de liberação do corante

Para a obtenção dos parâmetros cinéticos de liberação, as etapas de carregamento das nanopartículas e de liberação foram estudadas separadamente. Para o carregamento, utilizou-se os parâmetros otimizados previamente, carregando-as 72 horas. Após, uma alíquota da solução foi retirada e as nanopartículas foram centrifugadas a 9000 rpm por 15 min e secas em estufa a 70 °C por 24 h.

Para os testes de liberação, utilizou-se 20 mL de água destilada mantida em banho termostático a 20 °C para garantir a homogeneização da temperatura. As nanopartículas carregadas foram pesadas e adicionadas à água. Alíquotas de 1 mL foram retiradas nos tempos de 0,08; 0,17; 0,25; 0,33; 0,66; 1; 2; 3; 4; 24; 48 e 168 horas, tendo-se adicionado 1 mL de água destilada após cada remoção para manter o volume constante.

Após retiradas, as alíquotas foram analisadas por UV-vis para a determinação da concentração em cada alíquota. Todos os testes foram feitos em triplicata. Para o cálculo da liberação cumulativa, empregou-se o procedimento relatado por Li e colaboradores (Li et al., 2018), utilizando a equação 12 e 13.

$$M_n = V \cdot C_n + V_1 \cdot \sum_{n=1}^{n-1} C_{n-1} \quad (12)$$

$$W = \frac{M_n}{M} \cdot 100\% \quad (13)$$

M_n e C_n são a massa cumulativa liberada e a concentração em cada alíquota, V e V_1 são o volume do meio de liberação e o volume das alíquotas, M é a massa inicial de fármaco adicionada no frasco e W a porcentagem de liberação cumulativa.

Testou-se 3 modelos cinéticos de liberação, sendo eles ordem zero, Higuchi e Kosmeyer-Peppas, para definir o mecanismo que rege a velocidade de adsorção.

4.7 - Cinética de liberação do fármaco domperidona

A obtenção dos parâmetros cinéticos de liberação do fármaco também foi dividida em duas etapas. As nanopartículas foram carregadas utilizando 20 mL de uma solução de domperidona 1 mg/L em pH 5. A solução foi homogeneizada em um banho termostático a 20 °C e adicionou-se 20 mg de nanopartícula. O sistema permaneceu em temperatura controlada por 72 h e uma alíquota foi retirada para determinação da quantidade adsorvida. As nanopartículas foram centrifugadas e secas em estufa a 70 °C por 24 h.

A etapa de liberação ocorreu de forma similar à utilizada com corante. Nanopartículas carregadas foram pesadas e adicionado a 20 mL de água deionizada, pH 5 e já homogeneizado a 20 °C. Alíquotas de 1 mL do sobrenadante foram retiradas para análise nos tempos de 0,08; 0,17; 0,25; 0,33; 0,66; 1; 2; 3; 4; 24; 48 e 168 horas, tendo-se adicionado 1 mL de água destilada após obtenção de cada alíquota. Testou-se os mesmos modelos cinéticos utilizados para a liberação do corante, para analisar se houveram mudanças no mecanismo de liberação.

5 - RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 - Caracterização das MSNs

As condições de síntese utilizadas são relembradas na Tabela 5.1.

TABELA 5.1 – Revisão das condições de síntese utilizadas.

Condições	Água (%)	CTAB (mmol)
A	65	5,4
B	40	10
Referência	40	5,4

As partículas obtidas foram analisadas por MEV e são mostradas na Figura 5.1. As imagens foram analisadas usando o software ImageJ. Para cada amostra, mediu-se 100 partículas obtendo tamanhos médios entre 230 a 720 nm. Os histogramas são apresentados na Figura 5.2.

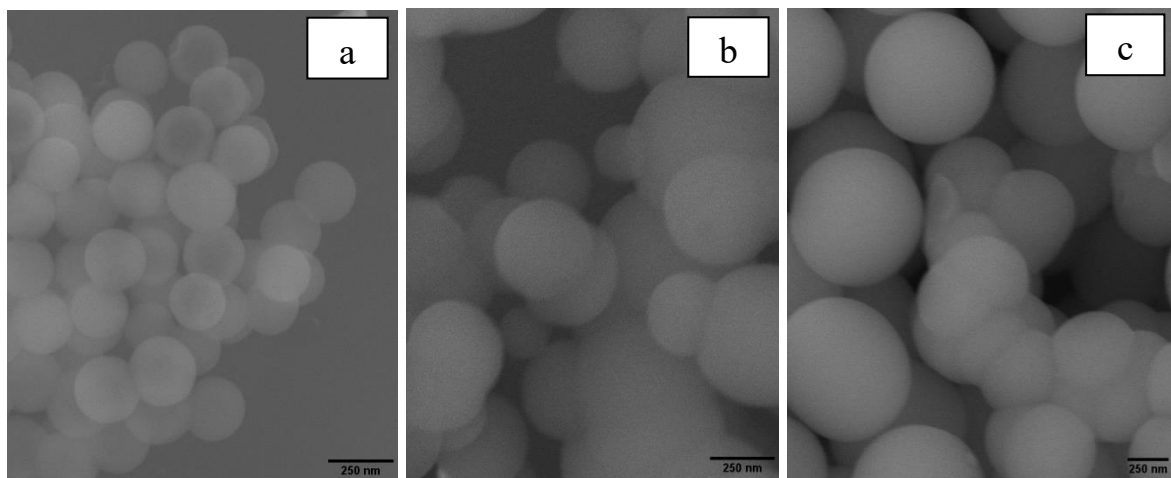


FIGURA 5.1 - Imagens de MEV das nanopartículas A (a), B (b) e ref (c).

As nanopartículas sintetizadas são esferas com tamanhos médios diferentes em função das condições de síntese, sendo que a condição A apresentou as menores partículas, com 230 ± 19 nm. Por ser a condição com maior porcentagem de água, conclui-se que a hidrólise do TEOS ocorra mais rapidamente, levando a uma maior formação de núcleos durante o processo de nucleação. Com a mesma quantidade de TEOS em todas as sínteses, a maior formação de núcleos leva a formação de partículas menores.

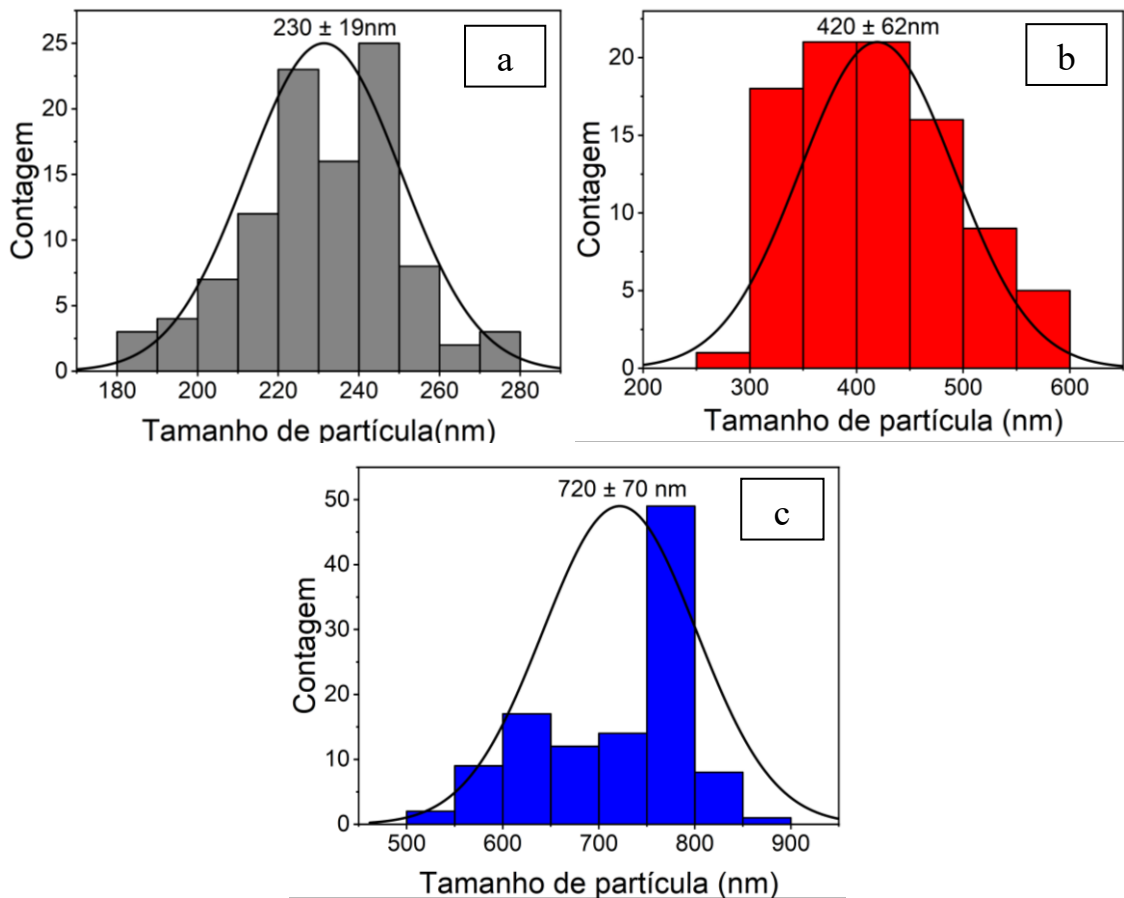


FIGURA 5.2 - Histograma das partículas A (a), B (b) e ref (c).

Com a condição B, notou-se que o aumento da concentração do CTAB também levou a uma diminuição do tamanho médio das nanopartículas. Contudo, o desvio padrão aumentou, chegando próximo a 15% do tamanho médio das partículas, enquanto as demais condições apresentaram uma dispersão inferior a 10% do tamanho médio.

As imagens de MET, apresentadas na Figura 5.3, mostram que a morfologia interna das partículas geradas pela condição A se mostrou diferente das demais, formando uma partícula oca, similar a uma estrutura de core-shell, com uma casca externa de 53 ± 5 nm. Os resultados resumidos obtidos são apresentados na Tabela 5.2.

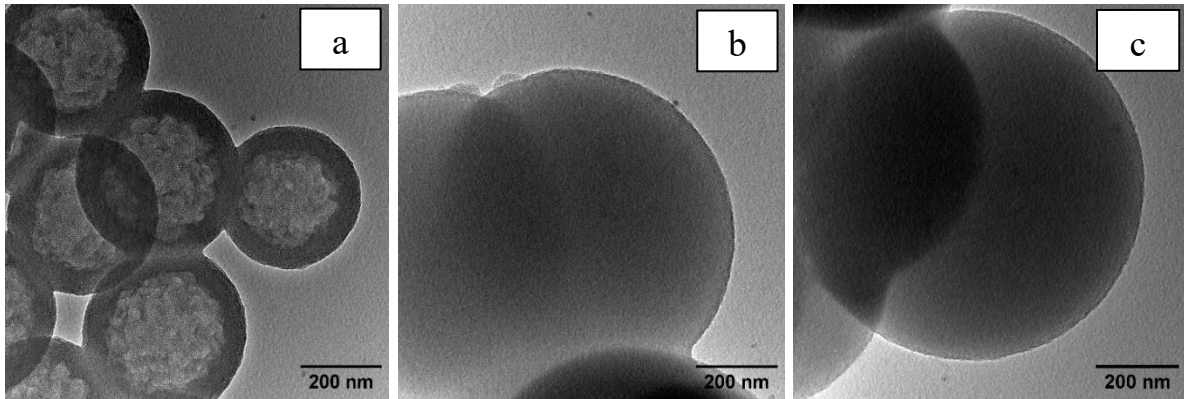


FIGURA 5.3 - Imagens de MET das partículas A (a), B (b) e ref (c).

TABELA 5.2 - Resumo dos tamanhos e morfologias obtidos para as nanopartículas.

Amostra	Diâmetro (nm)	Morfologia	Casca (nm)
A	230 ± 19	Oca	53 ± 5
B	420 ± 62	Não oca	-
Referência	720 ± 70	Não oca	-

Os padrões de difração de DRX de amostras não cristalinas das 3 amostras sintetizadas podem ser vistas na Figura 5.4, começando em $2\theta = 18$ até $2\theta = 30$, sendo um comportamento comum para nanopartículas não cristalinas de sílica (Mohamed Abdul Ghani et al., 2017; Musić et al., 2011; Nandanwar et al., 2015).

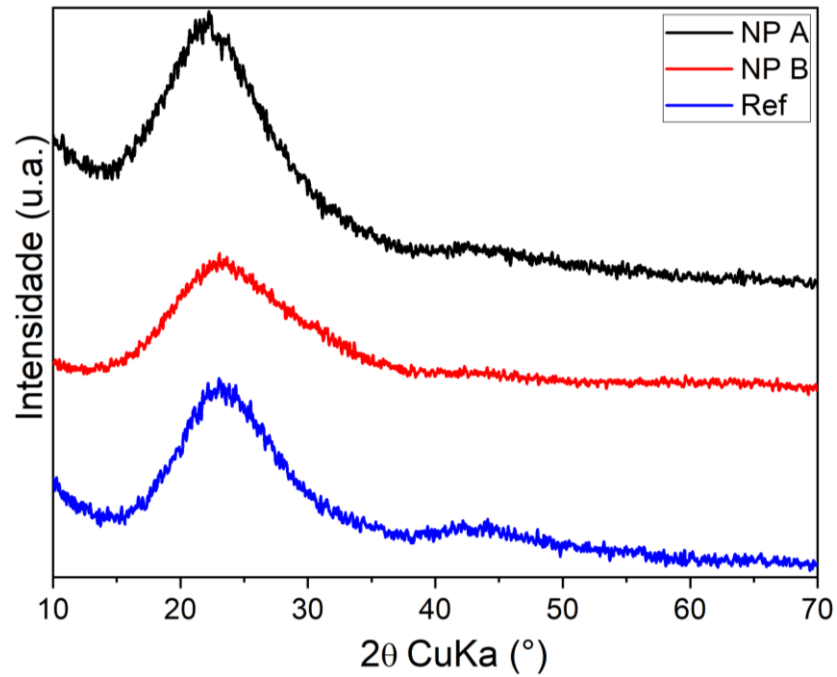


FIGURA 5.4 - DRX das partículas de A, B e Referência.

As análises de FTIR do surfactante, das nanopartículas antes do processo de calcinação e após são apresentadas na Figura 5.5.

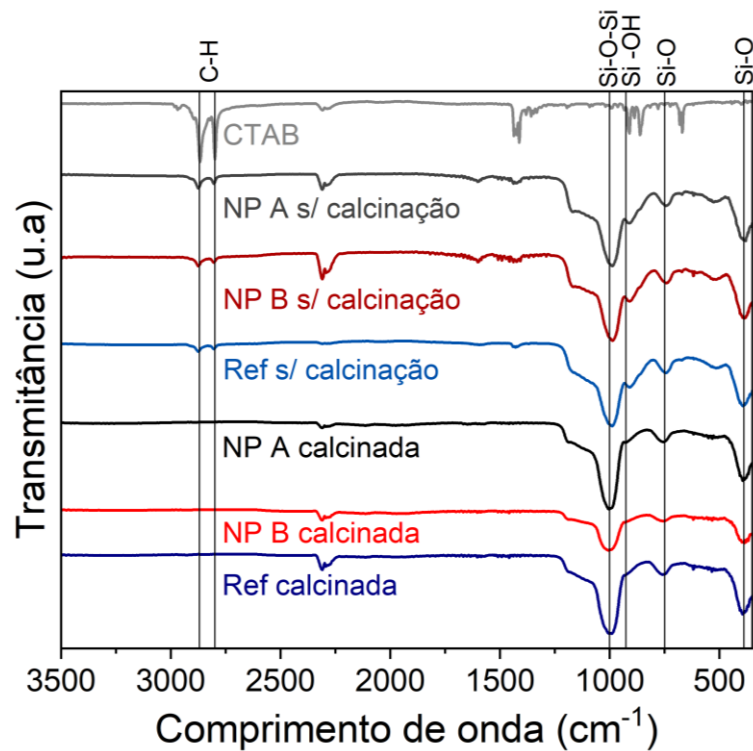


FIGURA 5.5 - FTIR das partículas e surfactante.

Todas as nanopartículas calcinadas apresentaram bandas em 400, 757, 929 e 1005 cm^{-1} , causadas pela vibração das ligações com átomos de silício. As bandas características de ligações carbônicas em 2865 e 2800 cm^{-1} presentes nas amostras antes da calcinação desapareceram após o tratamento em 600 °C, indicando que o CTAB foi removido durante o processo de calcinação. Os resultados detalhados são apresentados na Tabela 5.3.

TABELA 5.3 - Principais bandas de FTIR.

Banda (cm^{-1})	Vibração
400	Deformação no plano Si-O
757	Vibração Simétrica Si-O
929	Estiramento Si-OH
1005	Estiramento Assimétrico Si-O-Si
2065	Vibração da ligação C-H
2880	Vibração da ligação C-H

Os resultados do BET, apresentados na Figura 5.6, mostraram que todos os materiais sintetizados apresentam isotermas características de materiais mesoporosos com tamanho de poros menores que 4nm (Thommes et al., 2015).

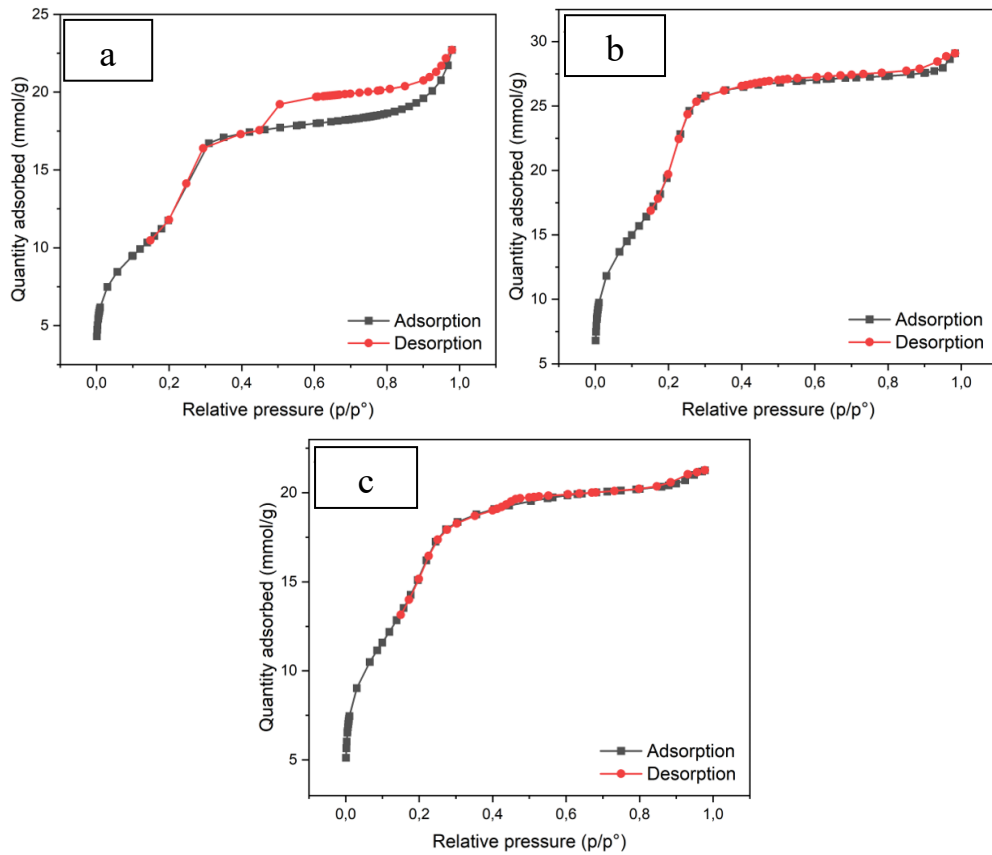


FIGURA 5.6 - Isothermas de adsorção de BET das nanopartículas 230 (a), 420 (b) e 720 nm (c).

As áreas específicas e a largura dos poros estão apresentadas na Tabela 5.4. Os resultados mostram que as partículas de 420 nm apresentaram a maior área específica, sendo está a condição com maior quantidade de surfactante. Como o surfactante é o responsável pela formação de poros, é possível afirmar que a condição com maior quantidade de surfactante também leve a formação da partícula com maior área específica. Por sua vez, a nanopartícula de 230 nm foi a que apresentou a menor área.

TABELA 5.4 - Áreas específicas e largura de poros das MSNs.

Partícula	Área BET (m²/g)	Largura de Poro (nm)
A	955 ± 15	2,1
B	1585 ± 48	2,0
Referência	1250 ± 36	1,9

Em relação a largura dos poros, as condições estudadas apresentaram valores similares, tendo largura de poros estatisticamente iguais para todas.

Em relação a largura dos poros, as condições estudadas apresentaram valores similares, tendo largura de poros estatisticamente iguais para todas. Para facilitar a correlação entre a morfologia e seus possíveis efeitos na adsorção das MSNs, as nanopartículas foram identificadas pelo seu tamanho médio a partir da seção 5.2. Com a caracterização das partículas concluídas, passou-se para os estudos de adsorção.

5.2 - Otimização dos parâmetros de adsorção

O estudo da adsorção do corante foi separado em 2 etapas: a otimização dos parâmetros, a fim de analisar como cada parâmetro afeta a capacidade adsortiva das MSNs e obter as maiores adsorções para as fases seguintes; e a confecção de um mapa de carregamento, para definir do comportamento da adsorção em equilíbrio e como concentrações iniciais a afetam. Para a otimização, testou-se 5 parâmetros: Corante, pH, temperatura, dosagem e concentração de corante.

5.2.1 - Corante

Foram preparadas curvas de calibração para quantificar as concentrações das soluções de cada tipo de corante utilizado. Para as análises do alaranjado de metila, azul de metileno e rodamina B utilizou-se, respectivamente, os comprimentos de onda de 462, 660 e 552 nm. Os três corantes foram testados para entender como a carga da solução afeta sua adsorção. Os resultados são apresentados na Figura 5.7. Para corroborar com os resultados, testou-se as soluções dos corantes e as nanopartículas por potencial Zeta.

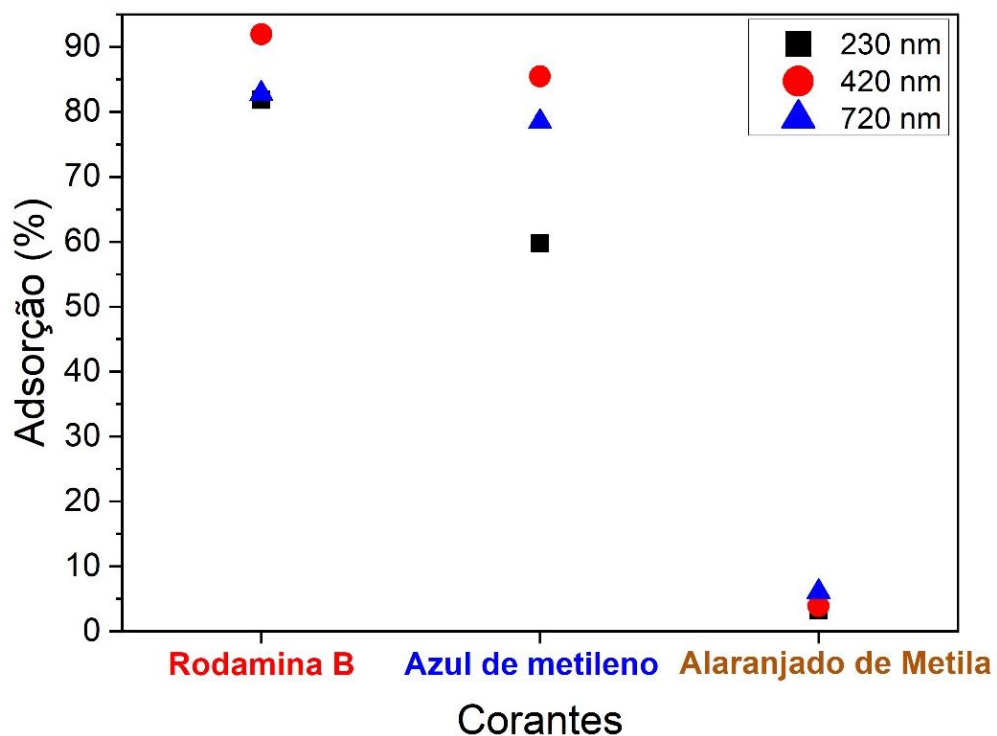


FIGURA 5.7 - Adsorção de diferentes corantes nas MSNs sintetizadas.

Nanopartículas sintetizadas utilizando CTAB, um surfactante catiônico, tem sua superfície negativamente carregada, levando materiais interagirem atrativa ou repulsivamente com a superfície do material, dependendo de sua carga (Carvalho et al., 2022; Nouredine et al., 2023). Pode-se notar que a diferença na carga dos corantes afeta o modo que a molécula interage com as nanopartículas.

Os ensaios mostraram que os corantes catiônicos possuem uma adsorção maior na superfície do material. A diferença entre as adsorções dos corantes

indica que a interação entre a superfície das partículas e o corante tem um papel importante no mecanismo de adsorção. A atração entre as cargas favorece o processo adsorptivo, o que é reforçado com os resultados do alaranjado de metila que, por ser aniônico, gera uma repulsão com a superfície das partículas, tendo uma adsorção muito baixa. A rodamina B apresentou os melhores resultados independente do tipo de partícula usada, sendo escolhida para como corante para os testes seguintes. Este resultado mostra a importância de se testar as nanopartículas com diferentes sondas moleculares.

5.2.2 - pH

Os testes foram feitos nos valores de pH = 3, 4, 5, 6, 7 e 9, sempre em triplicata. O pH foi ajustado utilizando soluções de ácido clorídrico e hidróxido de sódio. Os resultados são apresentados na Figura 5.8, obtendo-se o máximo de adsorção em pH 5.

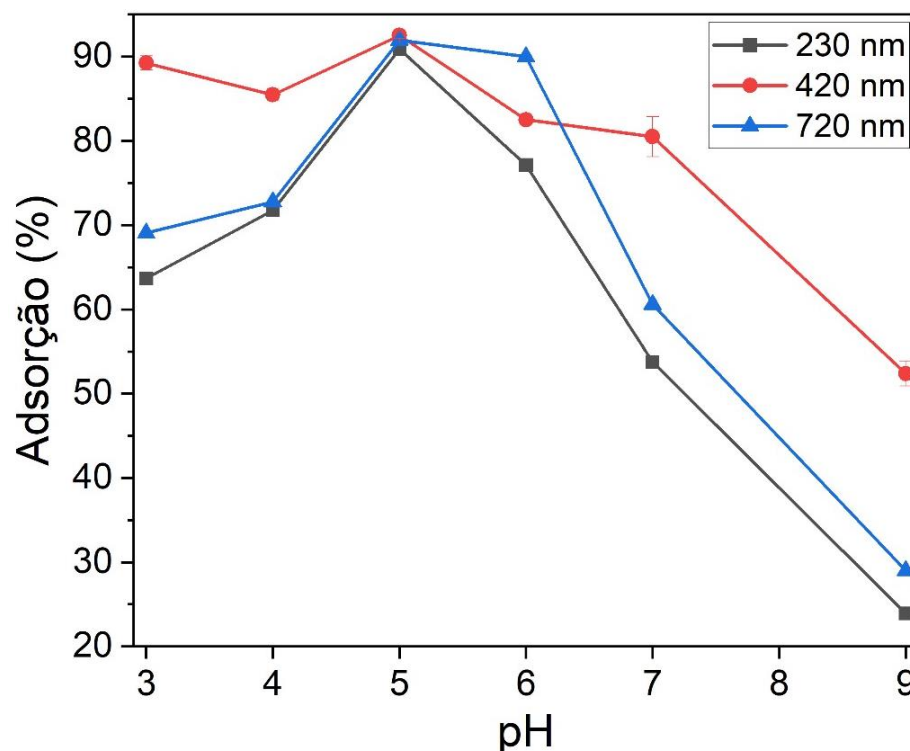


FIGURA 5.8 - Adsorção de rodamina B em diferentes pHs.

Notou-se que o pH possui muita influência sob a adsorção. Este fenômeno ocorre devido a influência que o pH da solução tem sobre a carga tanto do corante quanto das nanopartículas, o que afeta diretamente a interação entre a superfície das nanopartículas e o corante. Os resultados mostram a relevância da interação entre partícula-adsorvato que é um fator importante para o mecanismo de adsorção. Para corroborar com os resultados de adsorção em cada pH, analisou-se o potencial Zeta das soluções dos corantes e da nanopartícula em diferentes valores de pH. Os resultados são mostrados na Tabela 5.5.

TABELA 5.5 - Potencial Zeta da MSN e da rodamina B em diferentes pHs.

pH	MSN (mV)	Rodamina B (mV)	Diferença (rodamina – MSN)
3	-1,86	2,37	4,23
5	-37,00	-0,40	36,60
7	-26,75	-17,44	9,31
9	-42,99	-40,22	2,77

A maior diferença entre o potencial Zeta da partícula e do corante ocorreu em pH 5, permitindo uma interação mais forte entre a partícula-adsorvato, o que favorece o processo de adsorção. Já em pH 9, ambos possuem potenciais Zeta negativos e próximos, o que leva a uma expressiva diminuição na adsorção. Assim, o potencial Zeta foi utilizado como um método para determinar o pH ideal para o carregamento das partículas. Como o pH 5 se mostrou o melhor para a adsorção de todas as NPs, escolheu-se este como pH otimizado para os demais testes.

5.2.3 - Temperatura

Para compreender o efeito da temperatura sobre a adsorção, foram testadas quatro temperaturas e os resultados são apresentados na Figura 5.9. Notou-se que a adsorção das moléculas sobre as partículas diminuiu com o aumento da temperatura. Diferentemente do pH, a temperatura não afeta a carga das partículas, mas sim sua energia cinética das moléculas em solução. O aumento da energia cinética pode favorecer processos de difusão, permitindo que as moléculas difundam mais facilmente para longe da superfície da partícula, este efeito foi visto nos resultados como uma diminuição da adsorção.

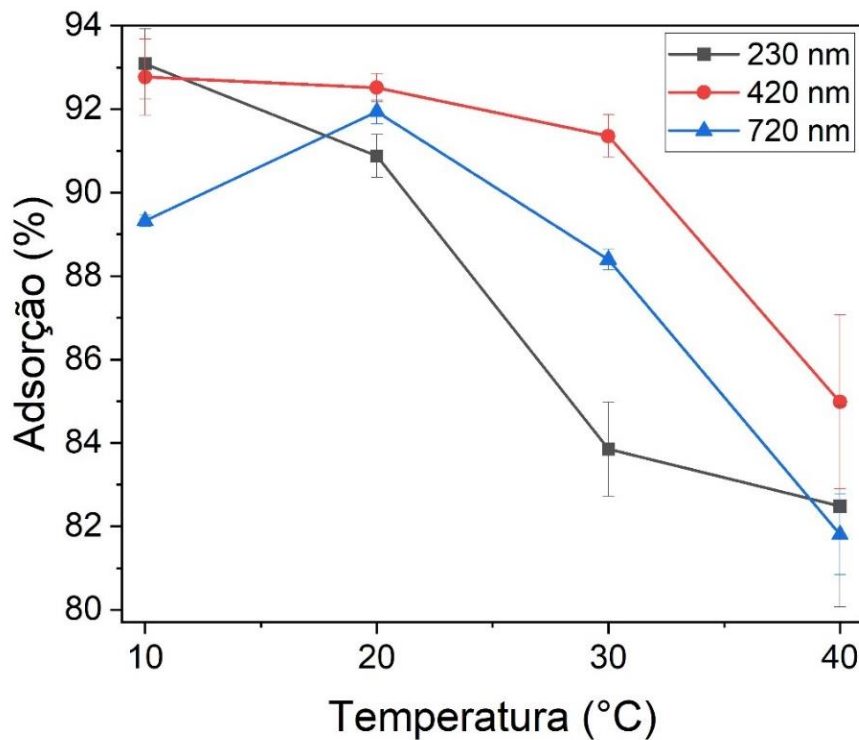


FIGURA 5.9 - Adsorção de rodamina B em pH 5 em diferentes temperaturas.

Como consequência, observou-se que temperaturas baixas aumentam a adsorção. Contudo, as nanopartículas de 720nm apresentaram uma adsorção menor em 10°C. A fim de utilizar uma temperatura melhor para todas as partículas, optou-se por 20°C com temperatura otimizada.

5.2.4 - Dosagem

Testou-se três massas de nanopartículas para os testes, e os resultados são apresentados na Figura 5.10.

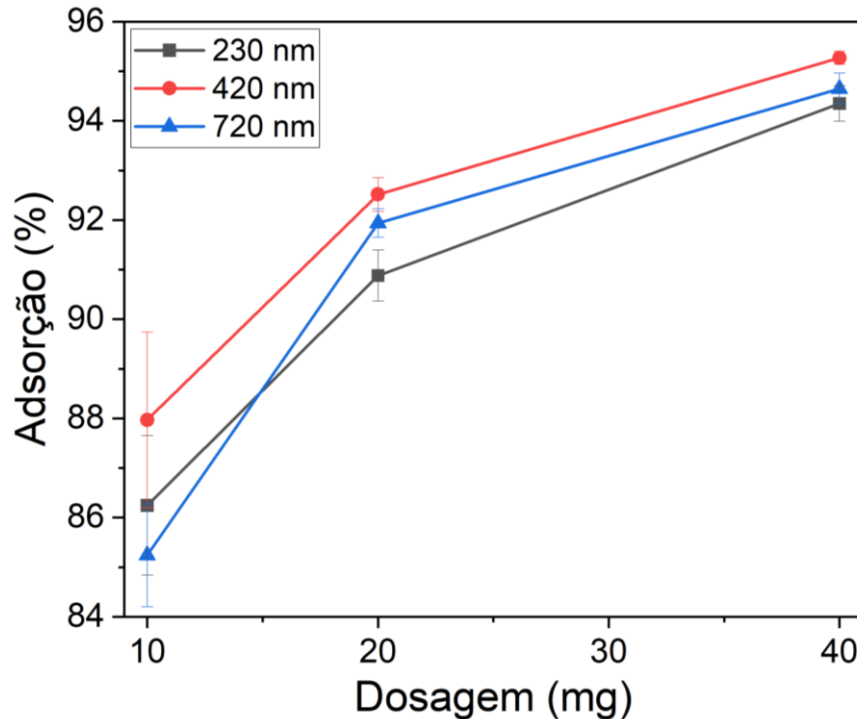


FIGURA 5.10 - Adsorção de rodamina B em pH 5 e 20°C em diferentes dosagens.

Notou-se que a adsorção das sondas moleculares aumentou proporcionalmente à dosagem testada. Com o aumento da massa do adsorvente em uma mesma quantidade de adsorvato, maior será a adsorção deste adsorvato num determinado intervalo de tempo, até a saturação total da superfície. Também notou-se que os erros associados às medidas diminuíram com o aumento da dosagem, o que indica uma maior reprodutibilidade ao utilizar concentrações maiores. Contudo, utilizar 40 mg das partículas para cada teste resultaria em um aumento significativo no número de sínteses necessárias. A fim de otimizar os resultados obtidos e o consumo de tempo, optou-se por utilizar 20 mg de nanopartícula como a dosagem para os demais testes.

5.2.5 - Escolha da concentração de corante

Testou-se três diferentes concentrações iniciais de corante, os resultados são apresentados na Figura 5.11. Optou-se por apresentar os resultados utilizando a capacidade adsortiva em mg/g e não a adsorção em porcentagem, como nas demais. Em diferentes concentrações, os resultados em porcentagem poderiam levar a conclusões erradas sobre máxima adsorção das MSNs, além de não permitir uma compreensão direta dos dados de forma simples, tendo-se assim uma compreensão mais direta utilizando a da capacidade adsortiva.

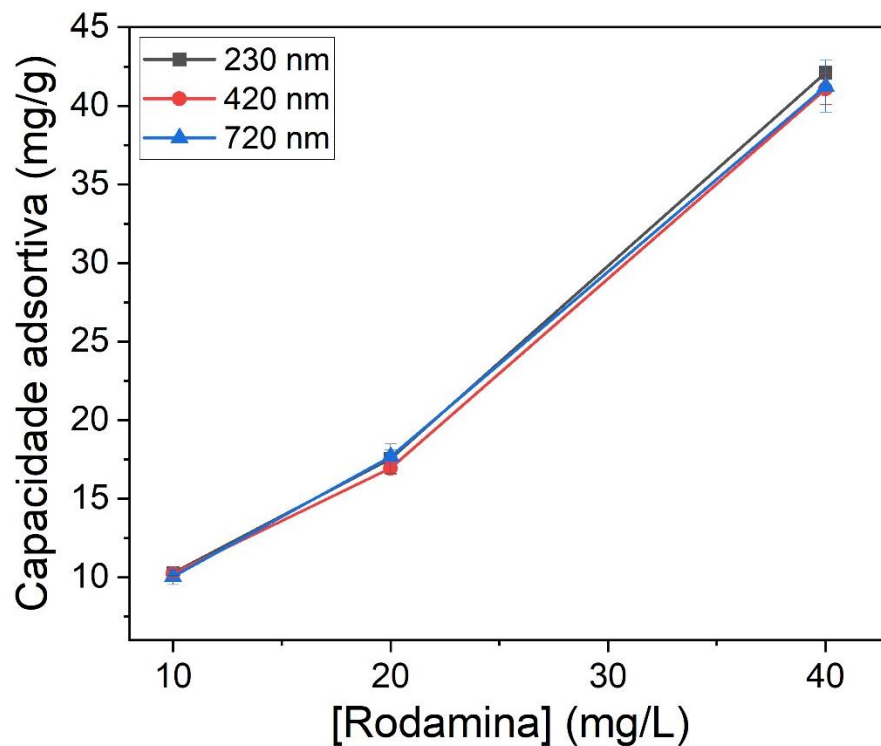


FIGURA 5.11 - Adsorção de rodamina B em pH 5, 20°C e 20mg de dosagem em diferentes concentrações de corante.

Quanto maior a concentração do corante, maior foi a adsorção no material. Estes resultados são um indicativo de que a capacidade máxima de adsorção do material ainda não foi alcançada. Como maiores concentrações permitiram uma maior adsorção do material, a concentração otimizada foi definida como 40 mg/L. A Tabela 5.6 apresenta todos os parâmetros otimizados do material.

TABELA 5.6 - Condições de adsorção otimizadas obtidas.

Parâmetro	Condição otimizada
Corante	Rodamina B
pH	5
Temperatura	20°C
Dosagem	20 mg
Concentração	40 mg/L

Durante a otimização dos parâmetros, as nanopartículas de 420 nm mostraram as maiores adsorções percentuais, enquanto as de 230 nm tiveram os menores valores. Este efeito sugere que a adsorção do material está diretamente ligada à sua área específica: quanto maior a área, maior a capacidade de adsorção. Contudo esta diferença diminui quando utilizado os parâmetros otimizados, sendo um indicativo de que o equilíbrio de adsorção foi alcançado antes da saturação da superfície do material.

As nanopartículas de 420 nm foram escolhidas por apresentarem os melhores resultados. O pH foi o parâmetro que apresentou a maior importância durante os testes, sendo o que teve maior influência para o processo de adsorção.

5.3 - Mapa de Carregamento

Utilizando a nanopartícula de 420nm, estudou-se sua adsorção em diferentes concentrações iniciais de corante utilizando os parâmetros otimizados para criar uma superfície de resposta, apresentada na Figura 5.12, que ilustra o comportamento da adsorção do material no equilíbrio.

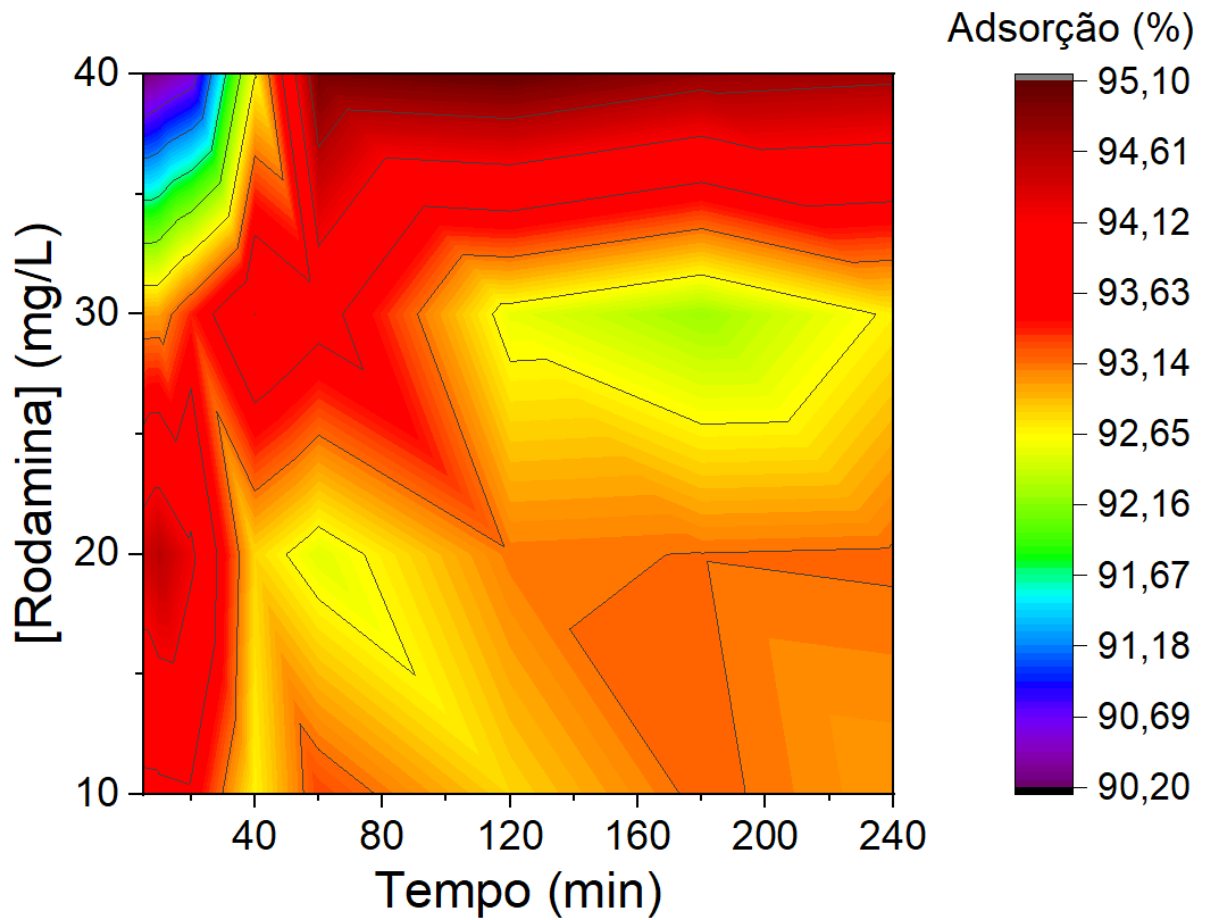


FIGURA 5.12 - Mapa de carregamento utilizando os parâmetros otimizados em diferentes concentrações de corante e MSNs de 420nm.

Quando foram utilizadas baixas concentrações, como 10 ou 20 mg/L, o máximo de adsorção ocorreu cerca de 5 minutos após a adição das nanopartículas, seguido de uma diminuição na adsorção, tendo um mínimo após 40 min. As mudanças subsequentes são mínimas, variando cerca de 0,5 % ao decorrer do teste, mostrando que o equilíbrio foi alcançado em concentrações menores que as máximas adsorvidas. O comportamento se manteve similar em concentrações de 30 mg/L, porém o processo de saturação levou cerca de 70 minutos, alcançando o equilíbrio entre 160 e 200 minutos, mas tendo novamente uma adsorção menor no equilíbrio.

Contudo, ao utilizar uma solução com concentração de corante igual a 40 mg/L, o máximo também é alcançado após 70 minutos, porém o equilíbrio aconteceu sem uma diminuição de adsorção, mostrando que em concentrações altas de corante, além de uma maior adsorção, como mostrado nos testes de otimização,

conseguem também manter o adsorvato adsorvido por mais tempo. Desta forma, se o objetivo for alcançar o máximo do potencial adsortivo do material, a utilização de concentrações altas para o carregamento é mais eficiente.

5.4 - Cinética de adsorção

Os testes cinéticos de adsorção foram feitos com todas as nanopartículas e modelos matemáticos foram estudados para determinar o mecanismo de adsorção. Os resultados são apresentados na Figura 5.13.

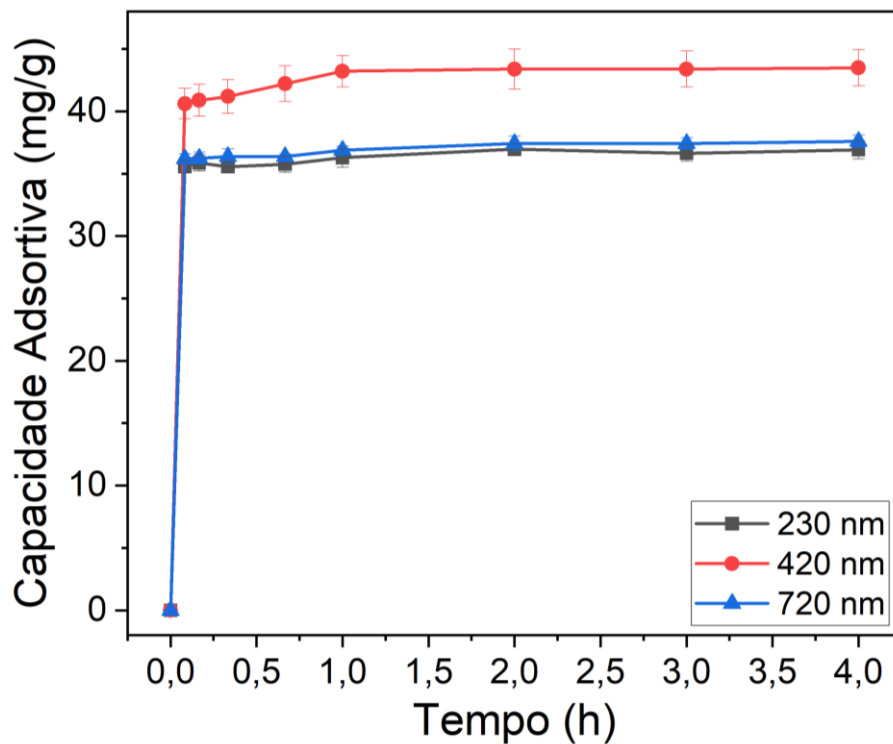


FIGURA 5.13 - Cinética de adsorção das MSNs utilizando os parâmetros otimizados.

Os dados mostram que a velocidade de adsorção ocorre rapidamente após a adição das partículas à solução, adsorvendo mais de 85% dos corantes nos primeiros 5 minutos e alcançando o equilíbrio após 2 horas para todas as partículas. A adsorção foi superior a 35,5 mg/g para todas as partículas, chegando ao máximo de $43,5 \pm 1,46$ mg/g utilizando a nanopartícula de 420 nm após 4 horas.

O comportamento observado durante a otimização dos parâmetros se manteve na cinética de adsorção, com a nanopartícula de 420 nm tendo a maior capacidade adsortiva dentre as amostras estudadas.

A cinética da reação foi estudada utilizando quatro modelos cinéticos, apresentados no Apêndice I. Destes, o que melhor se ajustou aos dados experimentais foi o modelo de pseudo-segunda ordem, obtendo um R^2 para as MSNs de 230, 420 e 720 nm respectivamente de 0,991, 0,996 e 0,996. Este modelo sugere que a cinética de reação é regida pelas interações de valência entre o adsorvente e o adsorvato.

O modelo confirma aquilo que foi observado nos testes de otimização de corante e pH, indicando a diferença entre as cargas do corante e da partícula geram uma força de atração, que favorece o processo de adsorção. Esta diferença entre as cargas afeta tanto a velocidade de adsorção, quanto sua efetividade, tendo-se assim a máxima eficiência quanto maior for a diferença entre elas. A Figura 5.14 mostra uma representação visual do processo de adsorção. As partículas de corante são atraídas graças à diferença de cargas até a superfície das MSNs e são adsorvidas nos poros, que funcionam como sítios favoráveis para o processo.

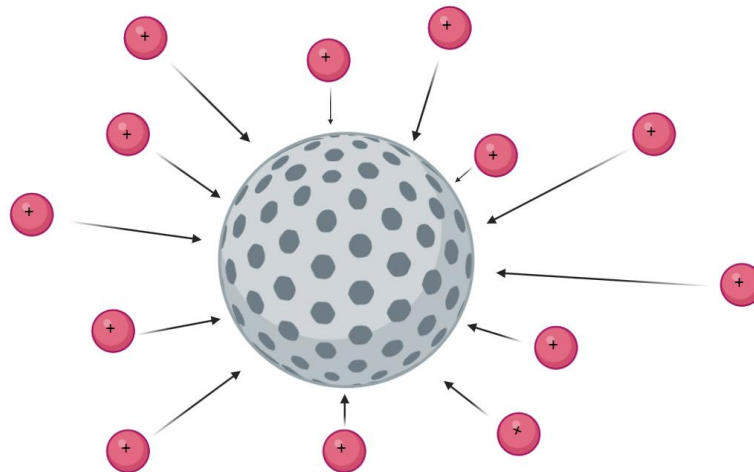


FIGURA 5.14 - Representação visual do processo de adsorção (de autoria própria).

5.5 - Cinética de liberação do corante

Os testes cinéticos de liberação foram feitos com todas as nanopartículas e modelos matemáticos foram estudados para determinar o mecanismo de liberação. Os resultados são apresentados na Figura 5.15.

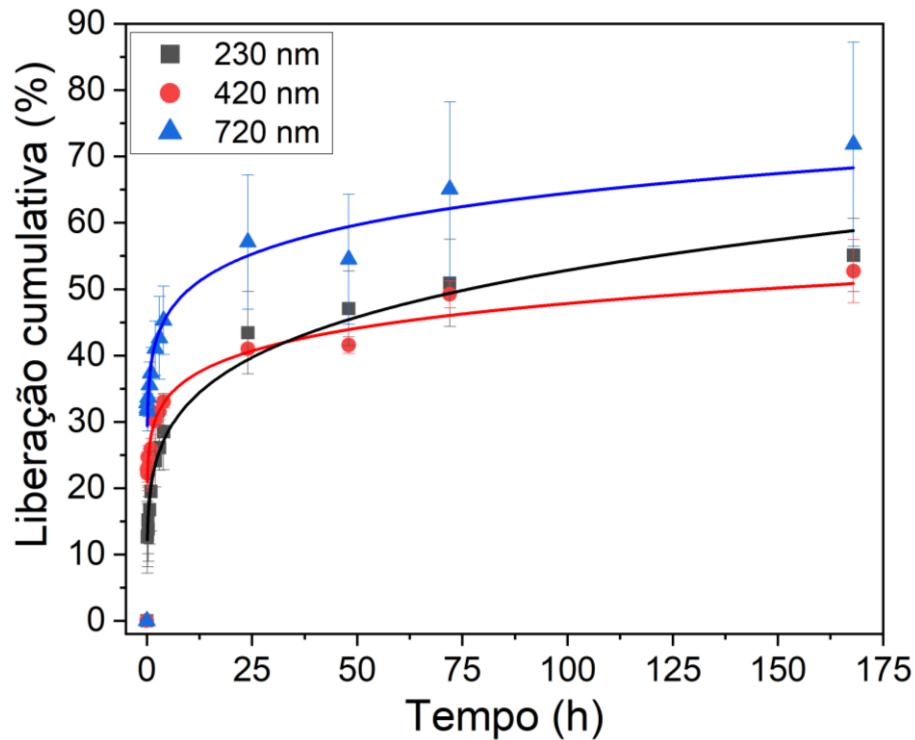


FIGURA 5.15 - Cinética de liberação com partículas carregadas em solução com 40 mg/L de rodamina B.

As nanopartículas apresentaram uma rápida liberação durante as primeiras 4 horas, tendo uma velocidade decrescente com o passar do tempo, mas mantendo a liberação por até 7 dias. Todas as nanopartículas testadas apresentaram uma liberação cumulativa próxima de 50%, independentemente do tamanho ou área específica. Contudo, o mesmo não pode ser dito a velocidade inicial de liberação. A nanopartícula de 230 nm apresentou velocidades iniciais menores, aproximadamente 2,5 %/min nos primeiros 5 minutos, enquanto a nanopartícula de 720 nm apresentou as maiores velocidades iniciais, aproximadamente 6,6 %/min nos primeiros 5 minutos, indicando que o tamanho da partícula pode ter um efeito na velocidade, sendo

possível ter uma liberação mais lenta inicialmente, porém com liberação cumulativa similar após 24 h utilizando nanopartículas menores.

Para a liberação de corante, testou-se 3 modelos cinéticos, apresentados no Apêndice II. O modelo com melhor ajuste aos dados experimentais foi o de Kosmeyer-Peppas, apresentando R^2 superiores a 0.98 todas as MSNs (0,991, 0,988 e 0,983 respectivamente para as nanopartículas de 230, 420 e 720nm) e com um $n < 0,45$ (0,206, 0,124 e 0,115 respectivamente). Este modelo indica que a velocidade de liberação é regida pelas leis de Fick, ou seja, a liberação ocorre por difusão.

A diferença de concentração do adsorvato na superfície da partícula e na solução gera uma força motriz que leva a difusão das partículas do adsorvato da superfície para a solução, levando a sua liberação. Quanto maior for o gradiente de concentração do adsorvente, mais rápido será a liberação, explicando a rápida velocidade inicial, que diminui lentamente durante o processo de liberação até alcançar um equilíbrio.

Este modelo também ajuda a explicar o efeito de diminuição da adsorção com o aumento da temperatura. Com mais energia cinética, as moléculas do adsorvato se difundem com maior velocidade, favorecendo o processo de liberação. Desta forma, ocorre a diminuição da adsorção, como mostrado nos testes de otimização.

Uma representação visual do processo de liberação é apresentada na Figura 5.16. As partículas do adsorvato são liberadas, se difundindo para a solução, formando um gradiente de concentração, até que toda a solução alcance um equilíbrio, encerrando a liberação.

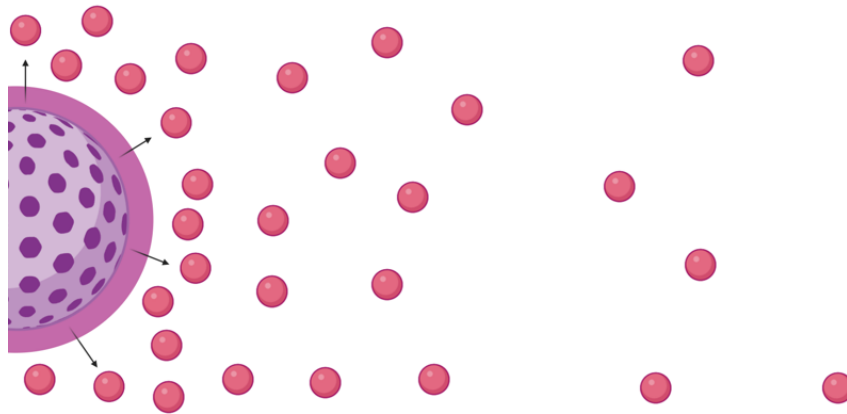


FIGURA 5.16 - Representação visual do processo de liberação (de autoria própria).

Realizou-se um teste utilizando a mesma metodologia, mas com as partículas carregadas em uma solução com concentração de 20 mg/L de rodamina B. Os resultados são apresentados na Figura 5.17.

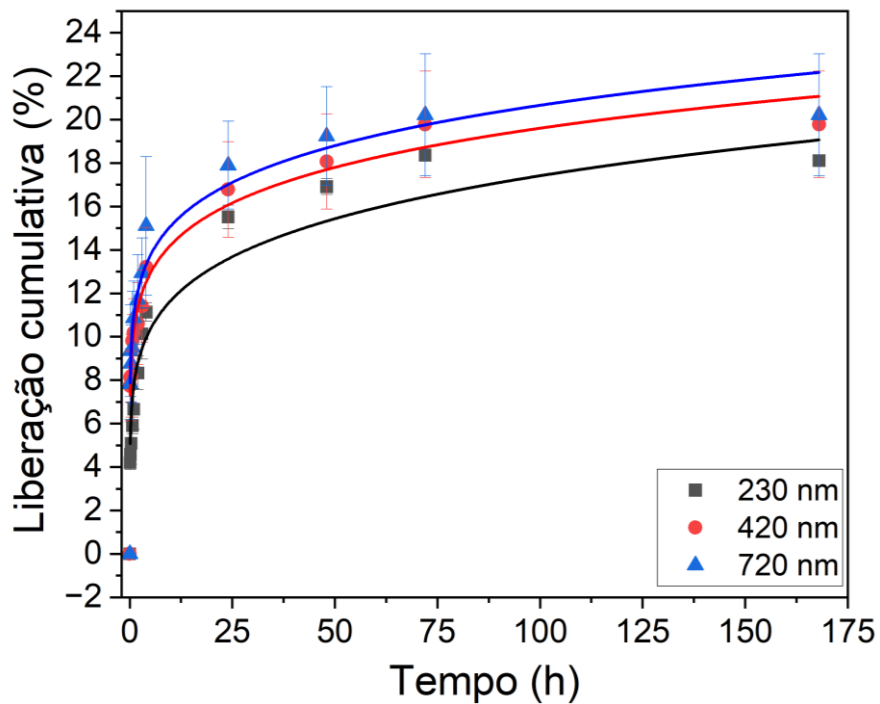


Figura 5.17 - Cinética de liberação com partículas carregadas em solução com 20 mg/L de rodamina B.

Quando a quantidade de corante é menor, o gradiente de concentração entre a superfície da partícula e a solução também é menor, o que leva a uma liberação cumulativa inferior, chegando próximo a 20% do total carregado após 7 dias, o que condiz com o modelo proposto. A diferença de liberação devido ao tamanho deixa de ocorrer nos tempos iniciais para as partículas de 420 e 720 nm, contudo a partícula de 230 nm se mantém com uma liberação inicial mais lenta.

5.6 - Cinética de liberação da domperidona

Como definido pela etapa de otimização dos parâmetros, o principal fator que afeta a adsorção é o pH. Para confirmar que o pH utilizado durante a etapa de carregamento é o ideal, testou-se soluções do fármaco em diferentes pHs para obtenção de seus potenciais Zeta. Os resultados são apresentados na Tabela 5.7.

TABELA 5.7 - Potencial Zeta da MSN e da rodamina B em diferentes pHs.

pH	MSN (mV)	Domperidona (mV)	Diferença (domperidona – MSN)
3	-1,86	7,21	9,07
5	-37,00	-9,00	28,00
7	-26,75	-28,86	-2,11
9	-42,99	-39,72	3,27

Como a maior diferença entre os potenciais Zeta da partícula e do fármaco ocorreu em pH 5, este foi escolhido para a etapa de carregamento. Os resultados dos testes cinéticos de liberação do fármaco são apresentados na Figura 5.18.

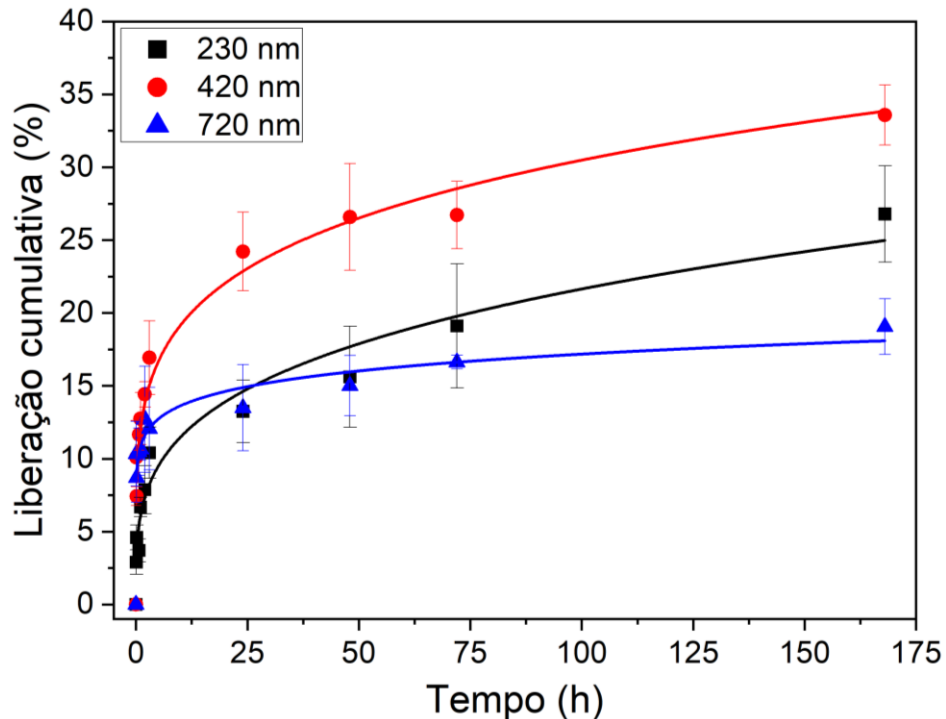


FIGURA 5.18 - Cinética de liberação com partículas carregadas em solução com 1 mg/L de domperidona.

Similar a liberação de corante, a liberação do fármaco ocorre rapidamente nas primeiras 4 horas, tendo sua velocidade decrescente com o passar do tempo, alcançando uma liberação cumulativa de até 33%. A nanopartícula de 720 nm apresentou uma liberação cumulativa inferior às demais de apenas 19%, diferente do ocorrido utilizando corante, enquanto a nanopartícula de 420 nm teve a maior liberação.

Nota-se que a MSNs de 230 nm se mantém com uma liberação inicial mais lenta, aproximadamente 0,58 %/min, enquanto as demais nanopartículas têm suas velocidades iniciais próximas, por volta de 2 %/min, similar ao comportamento da liberação de corante carregado em baixas concentrações.

Embora o fármaco tenha sido carregado com uma concentração menor do que os testes com corante, utilizando uma solução de 1 mg/L, sua liberação cumulativa mostrou-se superior à das nanopartículas carregadas com solução de rodamina B de 20 mg/L, podendo indicar uma liberação mais eficiente do fármaco em relação ao corante.

Testou-se os mesmos 3 modelos cinéticos utilizados nos testes com corante para obtenção do mecanismo de liberação, apresentados no Apêndice III. Assim como nos corantes, o modelo com melhor ajuste aos dados experimentais foi o de Kosmeyer-Peppas, apresentando R^2 superiores a 0.92 todas as MSNs (0,929, 0,993 e 0,983 respectivamente para as nanopartículas de 230, 420 e 720nm) e com um $n < 0,45$ (0,306, 0,182 e 0,091 respectivamente), confirmando os resultados previstos pelos testes com corante.

Todas as MSNs testadas apresentaram potencial para serem utilizadas como sistemas de liberação controlada de domperidona, sendo a mais eficiente para adsorção e liberação do fármaco a nanopartícula de 420 nm e a com liberação mais lenta a de 230 nm.

6 - CONCLUSÕES

As nanopartículas mesoporosas de sílica demonstraram alta eficiência e rapidez na adsorção durante os testes com corantes, alcançando uma capacidade adsortiva superior a 35 mg/g para as três amostras em menos de uma hora. Esses resultados destacam seus potenciais como veículos para fármacos. Entre as amostras estudadas, as nanopartículas de 420 nm exibiram a maior capacidade adsortiva, evidenciando que a área específica está diretamente relacionada ao desempenho de adsorção.

A cinética de adsorção foi melhor descrita pelo modelo de pseudo-segunda ordem, indicando que o processo é controlado por interações químicas envolvendo forças de valência entre o adsorvente e o adsorvato, corroborando com os resultados observados durante o processo de otimização dos parâmetros, em especial os observados com a variação do pH.

A cinética de liberação foi melhor ajustada pelo modelo de Korsmeyer-Peppas, com um expoente $n < 0,45$, tendo a difusão como o mecanismo predominante, como descrito pelas leis de Fick. A liberação é regida pelo gradiente de concentração, que proporciona uma liberação inicial rápida, seguida por uma taxa decrescente ao longo do tempo, se mantendo por até 7 dias. Os resultados indicam que o tamanho das MSNs afeta sua velocidade inicial de liberação, sendo mais lenta em nanopartículas menores.

Os testes com domperidona mostraram que as nanopartículas são capazes adsorver e liberar o medicamento de forma eficiente, como previsto pelos testes com corante, sendo a mais eficiente para adsorção e liberação a nanopartícula de 420 nm.

Os resultados sugerem que as MSNs são promissoras candidatas como sistemas de liberação controlada para domperidona, representando uma viável alternativa para reprodução assistida de peixes reofílicos em cativeiro.

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahmed, L., Atif, R., Eldeen, T., Yahya, I., Omara, A., & Eltayeb, M. (2019). Study the Using of Nanoparticles as Drug Delivery System Based on Mathematical Models for Controlled Release. *International Journal of Latest Technology in Engineering, Management & Applied Science*, 3(5), 52–56.

Anastopoulos, I., & Kyzas, G. Z. (2016). Are the thermodynamic parameters correctly estimated in liquid-phase adsorption phenomena? *Journal of Molecular Liquids*, 218, 174–185. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2016.02.059>

Andrade, D. R., & Yasui, G. S. (2003a). O manejo da reprodução natural e artificial e sua importância na produção de peixes no Brasil. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*, 27, 166–172.

Andrade, D. R., & Yasui, G. S. (2003b). O Manejo da Reprodução Natural e Artificial e Suas Importâncias na Produção de Peixes no Brasil. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*, 27, 166–172.

Benjelloun, M., Miyah, Y., Akdemir Evrendilek, G., Zerrouq, F., & Lairini, S. (2021). Recent Advances in Adsorption Kinetic Models: Their Application to Dye Types. *Arabian Journal of Chemistry*, 14(4), 103031. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2021.103031>

Bhattacharyya, S., Wang, H., & Ducheyne, P. (2012a). Polymer-coated mesoporous silica nanoparticles for the controlled release of macromolecules. *Acta Biomaterialia*, 8(9), 3429–3435. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2012.06.003>

Bhattacharyya, S., Wang, H., & Ducheyne, P. (2012b). Polymer-coated mesoporous silica nanoparticles for the controlled release of macromolecules. *Acta Biomaterialia*, 8(9), 3429–3435. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2012.06.003>

Carvalho, G. C., Marena, G. D., Karnopp, J. C. F., Jorge, J., Sábio, R. M., Martines, M. A. U., Bauab, T. M., & Chorilli, M. (2022). Cetyltrimethylammonium bromide in the synthesis of mesoporous silica nanoparticles: General aspects and in vitro toxicity. *Advances in Colloid and Interface Science*, 307, 102746. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2022.102746>

Chaudhary, V., & Sharma, S. (2017). An overview of ordered mesoporous material SBA-15: synthesis, functionalization and application in oxidation reactions. *Journal of Porous Materials*, 24(3), 741–749. <https://doi.org/10.1007/s10934-016-0311-z>

Dalmass, F. (2016). *Guia de Indução Hormonal de Peixes Reofílicos*. Instituto GIA.

de Oliveira, J., Gnoatto, J., & Aguirre, T. (2023). NANOPARTÍCULAS DE SÍLICA (NPSiO₂) UTILIZADAS PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS ASSOCIADOS AO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC). *Química Nova*, 362–374. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20230015>

dos Santos da Silva, A., & dos Santos, J. H. Z. (2023). Stöber method and its nuances over the years. *Advances in Colloid and Interface Science*, 314, 102888. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2023.102888>

Ekenna, I. C., & Abali, S. O. (2022). Comparison of the Use of Kinetic Model Plots and DD Solver Software to Evaluate the Drug Release from Griseofulvin Tablets. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 12(2-S), 5–13. <https://doi.org/10.22270/jddt.v12i2-S.5402>

Francisco, M. R., & Silveira, L. F. (2013). *Conservação da Biodiversidade: dos conceitos às ações, Cap.5*. Technical Books Editora.

Gebretatios, A. G., Kadiri Kanakka Pillantakath, A. R., Witoon, T., Lim, J.-W., Banat, F., & Cheng, C. K. (2023). Rice husk waste into various template-engineered

mesoporous silica materials for different applications: A comprehensive review on recent developments. *Chemosphere*, 310, 136843. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.136843>

HO, Y. S., & McKay, G. (1998). A comparison of chemisorption kinetic models applied to pollutant removal on various sorbents. *Trans IChemE*, 76, 332–340.

Horcajada, P., Rámila, A., Pérez-Pariente, J., & Vallet-Regí, M. (2004). Influence of pore size of MCM-41 matrices on drug delivery rate. *Microporous and Mesoporous Materials*, 68(1–3), 105–109. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2003.12.012>

Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade. (2018). *Livro Vermelho da Fauna Brasileira Ameaçada de Extinção Volume VI Peixes*. ICMBio/MMA.

Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade. (2024). *Sistema de Avaliação do Risco de Extinção da Biodiversidade – SALVE*. Disponível Em: <https://Salve.Icmbio.Gov.Br/>. Acesso Em: 08 de out. de 2024.

Janjua, T. I., Cao, Y., Kleitz, F., Linden, M., Yu, C., & Popat, A. (2023). Silica nanoparticles: A review of their safety and current strategies to overcome biological barriers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 203, 115115. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.115115>

Kumari, P., Sehgal, N., Goswami, S. V., & Aggarwal, N. (2021). Multifactorial control of gonadotropin release for induction of oocyte maturation: Influence of gonadotropin-releasing hormone, gonadotropin release-inhibiting factor and dopamine receptors in the catfish, *Heteropneustes fossilis*. *Journal of Applied and Natural Science*, 13(2), 686–699. <https://doi.org/10.31018/jans.v13i2.2695>

LAGERGREN, S. (1898). Zur theorie der sogenannten adsorption gelöster stoffe, Kungliga Svenska Vetenskapsakademiens. *Handlingar*, 24(4), 1–39.

Lakshani, N., Wijerathne, H. S., Sandaruwan, C., Kottegoda, N., & Karunaratne, V. (2023). Release Kinetic Models and Release Mechanisms of Controlled-Release and Slow-Release Fertilizers. *ACS Agricultural Science & Technology*, 3(11), 939–956.

<https://doi.org/10.1021/acsagscitech.3c00152>

Li, H., Liu, K., Williams, G. R., Wu, J., Wu, J., Wang, H., Niu, S., & Zhu, L.-M. (2018). Dual temperature and pH responsive nanofiber formulations prepared by electrospinning. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 171, 142–149.

<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.07.020>

Lima, A. F., Moro, G. V., Kirschnik, L. N. G., & Barroso, R. M. (2013). Reprodução, larvicultura e alevinagem de peixes. In *Livro Piscicultura de Agua Doce: multiplicando conhecimentos* (pp. 301–346).

Loganathan, S., Tikmani, M., Edubilli, S., Mishra, A., & Ghoshal, A. K. (2014). CO₂ adsorption kinetics on mesoporous silica under wide range of pressure and temperature. *Chemical Engineering Journal*, 256, 1–8.

<https://doi.org/10.1016/j.cej.2014.06.091>

Lopes, C. M., Lobo, J. M. S., & Costa, P. (2005). Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 41(2), 143–154. <https://doi.org/10.1590/S1516-93322005000200003>

Low, M. J. D. (1960). Kinetics of Chemisorption of Gases on Solids. *Chemical Reviews*, 60(3), 267–312. <https://doi.org/10.1021/cr60205a003>

Meier, M., Ungerer, J., Klinge, M., & Nirschl, H. (2018). Synthesis of nanometric silica particles via a modified Stöber synthesis route. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 538, 559–564.

<https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2017.11.047>

Mizrahi, N., & Levavi-Sivan, B. (2023). A novel agent for induced spawning using a combination of GnRH analog and an FDA-approved dopamine receptor antagonist. *Aquaculture*, 565, 739095. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2022.739095>

Mohamed Abdul Ghani, N. N. A., Saeed, M. A., & Hashim, I. H. (2017). Thermoluminescence (TL) response of silica nanoparticles subjected to 50 Gy gamma irradiation. *Malaysian Journal of Fundamental and Applied Sciences*, 13(3). <https://doi.org/10.11113/mjfas.v13n3.593>

Musić, S., Filipović-Vinceković, N., & Sekovanić, L. (2011). Precipitation of amorphous SiO₂ particles and their properties. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, 28(1), 89–94. <https://doi.org/10.1590/S0104-66322011000100011>

Nandanwar, R., Singh, P., & Haque, F. (2015). Synthesis and Characterization of SiO₂ Nanoparticles by Sol-Gel Process and Its Degradation of Methylene Blue. *American Chemical Science Journal*, 5(1), 1–10. <https://doi.org/10.9734/ACSJ/2015/10875>

Narayan, R., Nayak, U., Raichur, A., & Garg, S. (2018). Mesoporous Silica Nanoparticles: A Comprehensive Review on Synthesis and Recent Advances. *Pharmaceutics*, 10(3), 118. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030118>

Noureddine, A., Maestas-Olguin, A., Tang, L., Corman-Hijar, J. I., Olewine, M., Krawchuck, J. A., Tsala Ebode, J., Edeh, C., Dang, C., Negrete, O. A., Watt, J., Howard, T., Coker, E. N., Guo, J., & Brinker, C. J. (2023). Future of Mesoporous Silica Nanoparticles in Nanomedicine: Protocol for Reproducible Synthesis, Characterization, Lipid Coating, and Loading of Therapeutics (Chemotherapeutic, Proteins, siRNA and mRNA). *ACS Nano*, 17(17), 16308–16325. <https://doi.org/10.1021/acsnano.3c07621>

Paarakh, P., Jose, P., Setty, C., & Chistoper, P. (2018). Release kinetics - Concepts and applicarions. *Nternational Journal of Pharmaceutical Research & Technology*, 10.

Paolino, D., Tudose, A., Celia, C., Di Marzio, L., Cilurzo, F., & Mircioiu, C. (2019). Mathematical Models as Tools to Predict the Release Kinetic of Fluorescein from Lyotropic Colloidal Liquid Crystals. *Materials*, 12(5), 693.

<https://doi.org/10.3390/ma12050693>

Patel, A. J., Singh, R. P., Patel, V., & Goswami, S. (2022). Application of Mathematical Models in Drug Release Kinetics of Lagerstroemia Speciosa Extract-Phospholipid Complex. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 1257–1262.

<https://doi.org/10.52711/0974-360X.2022.00210>

Ribeiro, C. A. (2012). *Síntese e Caracterização de Hidrogéis Termossensíveis Baseados em Poli (N-isopropilacrilamida)*. Universidade federal de Itajubá.

Ribeiro, L. S., Sala, R. L., Robeldo, T. A., Borra, R. C., & Camargo, E. R. (2023). Injectable Thermosensitive Nanocomposites Based on Poly(*N*-vinylcaprolactam) and Silica Particles for Localized Release of Hydrophilic and Hydrophobic Drugs. *Langmuir*, 39(6), 2380–2388. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.2c03160>

Rosales, A., & Esquivel, K. (2020). SiO₂@TiO₂ Composite Synthesis and Its Hydrophobic Applications: A Review. *Catalysts*, 10(2), 171.

<https://doi.org/10.3390/catal10020171>

Saha, A., Mishra, P., Biswas, G., & Bhakta, S. (2024). Greening the pathways: a comprehensive review of sustainable synthesis strategies for silica nanoparticles and their diverse applications. *RSC Advances*, 14(16), 11197–11216.

<https://doi.org/10.1039/D4RA01047G>

Selvarajan, V., Obuobi, S., & Ee, P. L. R. (2020). Silica Nanoparticles—A Versatile Tool for the Treatment of Bacterial Infections. *Frontiers in Chemistry*, 8.

<https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00602>

Shahjahan, Md., Kitahashi, T., & Parhar, I. S. (2014). Central Pathways Integrating Metabolism and Reproduction in Teleosts. *Frontiers in Endocrinology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00036>

Sharma, P., Prakash, J., & Kaushal, R. (2022). An insight into the green synthesis of SiO₂ nanostructures as a novel adsorbent for removal of toxic water pollutants. *Environmental Research*, 212, 113328. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113328>

Silveira, F. A. O., Teixido, A. L., Zanetti, M., Pádua, J. G., Andrade, A. C. S. de, & Costa, M. L. N. da. (2018). Ex situ conservation of threatened plants in Brazil: a strategic plan to achieve Target 8 of the Global Strategy for Plant Conservation. *Rodriguésia*, 69(4), 1547–1555. <https://doi.org/10.1590/2175-7860201869405>

Sing, K. S. W. (1985). Reporting physisorption data for gas/solid systems with special reference to the determination of surface area and porosity (Recommendations 1984). *Pure and Applied Chemistry*, 57(4), 603–619. <https://doi.org/10.1351/pac198557040603>

Stöber, W., Fink, A., & Bohn, E. (1968). Controlled growth of monodisperse silica spheres in the micron size range. *Journal of Colloid and Interface Science*, 26(1), 62–69. [https://doi.org/10.1016/0021-9797\(68\)90272-5](https://doi.org/10.1016/0021-9797(68)90272-5)

Takeda, Y., Komori, Y., & Yoshitake, H. (2013). Direct stöber synthesis of monodisperse silica particles functionalized with mercapto-, vinyl- and aminopropylsilanes in alcohol–water mixed solvents. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 422, 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2013.01.024>

Thommes, M., Kaneko, K., Neimark, A. V., Olivier, J. P., Rodriguez-Reinoso, F., Rouquerol, J., & Sing, K. S. W. (2015). Physisorption of gases, with special reference to the evaluation of surface area and pore size distribution (IUPAC Technical Report).

Pure and Applied Chemistry, 87(9–10), 1051–1069. <https://doi.org/10.1515/pac-2014-1117>

Traylor-Holzer, K., Leus, K., & Byers, O. (2021). *Ex Situ Management for Conservation* (pp. 349–359). https://doi.org/10.1007/978-3-319-95981-8_102

Unger, K., Rupprecht, H., Valentin, B., & Kircher, W. (1983). The use of porous and surface modified silicas as drug delivery and stabilizing agents. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 9(1–2), 69–91. <https://doi.org/10.3109/03639048309048546>

Valadares, L. P. de A., Lima, L. C. O., Saboia-Morais, S. M. T. de, Arantes, T. M., Cristovan, F. H., da Silva, N. M., Andrade, A. B., Ribeiro, S. A. B., Alves, B. G., Virote, B. do C. R., da Silva, I. C., & Machado, M. R. F. (2023). Embryotoxicity of silica nanoparticles in the drug delivery of domperidone in zebrafish. *Aquatic Toxicology*, 258, 106454. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2023.106454>

Wang, T., Ma, W., Shangguan, J., Jiang, W., & Zhong, Q. (2014). Controllable synthesis of hollow mesoporous silica spheres and application as support of nano-gold. *Journal of Solid State Chemistry*, 215, 67–73. <https://doi.org/10.1016/j.jssc.2014.03.003>

APÊNDICES

Apêndice I: Modelos e parâmetros cinéticos de adsorção.

Parâmetros cinéticos	230 nm	420 nm	720 nm
Pseudo primeira-ordem			
k_1 (1/min)	36,739	34,373	37,176
q_e (mg/g)	40,673	42,853	43,165
R^2	0,989	0,993	0,995
Pseudo segunda-ordem			
k_2 (g/mgmin)	5,458	3,081	6,546
q_e (mg/g)	37,079	43,406	37,465
R^2	0,991	0,996	0,996
Elovich			
a	33,088	39,318	34,970
b	0,670	0,781	0,502
R^2	0,777	0,939	0,905
Weber e Morris			
k_{diff} (mg/gmin ^{1/2})	0,451	0,496	0,422

R²	0,180	0,161	0,159
Experimental			
q_e(mg/g)	35,180	42,640	36,660

Apêndice II: Modelos e parâmetros cinéticos de liberação utilizando corante.

Parâmetros cinéticos	230 nm	420 nm	720 nm
Ordem zero			
k₀	0,279	0,207	0,270
q₀	19,690	25,360	35,233
R²	0,616	0,540	0,527
Higuchi			
k_H	0,510	0,207	0,486
R²	0,847	0,540	0,702
Korsmeyer–Peppas			
k	8,765	16,523	23,919
n	0,206	0,124	0,115
R²	0,991	0,988	0,983

Apêndice III: Modelos e parâmetros cinéticos de liberação do fármaco domperidona.

Parâmetros cinéticos	230 nm	420 nm	720 nm
Ordem zero			
k_0	0,139	0,154	0,065
q_0	6,030	12,285	9,834
R^2	0,805	0,649	0,480
Higuchi			
k_H	1,830	2,154	0,915
R^2	0,890	0,845	0,621
Korsmeyer–Peppas			
k	1,820	6,174	7,621
n	0,306	0,182	0,091
R^2	0,929	0,993	0,983