

NANOPARTÍCULAS DE SÍLICA MESOPOROSA FUNCIONALIZADAS COM OFLOXACINO: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

Elias C. Junior[1]; Sabrina E. S. de Souza[1]; Maria C. D. Gomes[1]; Luana S. Oliveira[2]; Ana C. Micheletti[2]; Adriana P. Duarte[2], Marco A. U. Martines[2]

[1]*Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, , Av. Senador Filinto Muller, 1555, CP 549, Campo Grande, MS, 79074-460, Brasil.*

[2]*Instituto de Química, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Av. Senador Filinto Muller, 1555, CP 549, Campo Grande, MS, 79074-460, Brasil.*

E-mail: elias.cara@ufms.br

Palavras-Chave: Nanocarreadores, liberação controlada, quinolonas.

Introdução

A resistência bacteriana aos antimicrobianos representa um dos principais desafios para a saúde pública, devido à redução da eficácia dos tratamentos disponíveis e ao aumento da dificuldade no controle de infecções. O uso inadequado de antibióticos e a capacidade adaptativa dos microrganismos favorecem a seleção e disseminação de cepas resistentes, evidenciando a necessidade de estratégias capazes de potencializar a ação dos fármacos existentes [1]. Nesse contexto, a nanotecnologia aplicada à área farmacêutica tem se destacado pelo desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos que podem melhorar sua estabilidade, biodisponibilidade e interação com o alvo biológico. Entre os nanomateriais utilizados, as nanopartículas de sílica mesoporosa (MSNs) apresentam propriedades relevantes, como elevada área superficial, porosidade elevada, boa estabilidade físico-química e superfície rica em grupos silanois, possibilitando modificações químicas e a incorporação ou ancoragem de moléculas bioativas [2-3]. A funcionalização das MSNs permite a ligação covalente de antimicrobianos e pode favorecer sua atividade frente às células bacterianas [4]. O ofloxacino, uma fluoroquinolona de amplo espectro, atua principalmente pela inibição de enzimas essenciais à replicação do DNA bacteriano. Entretanto, a ocorrência de mecanismos de resistência pode comprometer sua eficácia, tornando relevante a investigação de novas formas de veiculação desse fármaco [1]. Assim, a associação do ofloxacino às MSNs constitui uma estratégia promissora para otimizar sua atividade antimicrobiana. Dessa forma, este estudo teve como objetivo sintetizar e caracterizar nanopartículas de sílica mesoporosa funcionalizadas com ofloxacino e avaliar sua atividade antimicrobiana frente a *Staphylococcus epidermidis* e *Acinetobacter baumannii*, investigando o potencial desse nanossistema como alternativa para aumentar a eficácia do fármaco.



Material e Métodos

As nanopartículas de sílica mesoporosa (MSNs) foram sintetizadas pelo método sol-gel, utilizando tetraetilortossilicato (TEOS) como precursor de sílica, brometo de cetiltrimetilamônio (CTAB) como agente direcionador de estrutura e trietanolamina (TEA) como catalisador [2]. Após a síntese e remoção do CTAB, as MSNs foram funcionalizadas com (3-aminopropil)trietoxissilano (APTES), em acetonitrila, a 50 °C por 24 h, obtendo-se MSN@APTES [3-4]. Para a ancoragem do ofloxacino (OFL), 130 mg de MSN@APTES foram adicionados a 80 mg de OFL dissolvidos em 10 mL de metanol, utilizando 149 mg de diciclohexilcarbodiimida (DCC) e 88 mg de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) [5]. A reação permaneceu por 24 h, protegida da luz, seguida de lavagens com metanol e etanol, obtendo-se MSN@OFL. Os materiais foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR), espalhamento dinâmico de luz (DLS) e análise termogravimétrica (TGA), para avaliação dos grupos funcionais, tamanho e distribuição das partículas e incorporação do fármaco, respectivamente. A atividade antimicrobiana foi determinada pela concentração mínima inibitória (CMI), por microdiluição em caldo, frente a *Staphylococcus epidermidis* e *Acinetobacter baumannii*, comparando MSN, MSN@APTES, MSN@OFL e ofloxacino livre.

Resultados e Discussão

A caracterização físico-química demonstrou que as etapas de síntese e funcionalização das nanopartículas de sílica mesoporosa foram bem-sucedidas. Por espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) **(Figura 1),** foram observadas bandas características da matriz de sílica, incluindo sinais associados aos grupos silanol (Si–OH), região de 3200–3600 cm^{-1} e às ligações Si–O–Si, próxima a a 1080 cm^{-1} [6]. Após a funcionalização e ancoragem do ofloxacino, a presença de bandas relacionadas às ligações amida, nas regiões de 1650–1700 cm^{-1}, forneceu evidências da modificação química da superfície e da ligação do fármaco às nanopartículas [6]. Esses resultados são compatíveis com a reação entre os grupos amino introduzidos pelo APTES e os grupos funcionais do ofloxacino, mediada pelo sistema de acoplamento DCC/DMAP [6]. A análise por espalhamento dinâmico de luz (DLS) revelou partículas com tamanho médio de aproximadamente 25 nm e índice de polidispersidade (PdI) de 0,1. O baixo valor de PdI indica uma distribuição de tamanho relativamente homogênea, característica relevante para sistemas nanométricos, uma vez que a uniformidade das partículas pode favorecer maior reprodutibilidade de suas propriedades físico-químicas e biológicas [1,2]. A análise termogravimétrica (TGA) **(Figura 2)**, por sua vez, demonstrou perda adicional de massa de aproximadamente 10% após a funcionalização com o fármaco, corroborando sua incorporação ao material. A avaliação microbiológica evidenciou aumento da atividade antimicrobiana do ofloxacino quando associado às MSNs. Para *Staphylococcus epidermidis*, a MSN@OFL apresentou

concentração mínima inibitória (CMI) **(Figura 3)** de 0,00216 µmol, enquanto o ofloxacino livre apresentou CMI de 0,0108 µmol, correspondendo a uma redução de aproximadamente cinco vezes. Frente a *Acinetobacter baumannii*, foram obtidas CMIs de 0,00412 µmol para MSN@OFL e 0,0216 µmol para o fármaco livre, também representando redução superior a cinco vezes. Em contraste, as MSNs não funcionalizadas e as modificadas apenas com grupos amina apresentaram atividade antimicrobiana limitada. A redução das CMIs após a ancoragem do ofloxacino demonstra que a associação com as nanopartículas potencializou a atividade antimicrobiana do fármaco. Esse efeito pode estar relacionado às propriedades nanométricas do sistema e à interação entre a superfície funcionalizada e as estruturas bacterianas, favorecendo a disponibilidade do antimicrobiano no microambiente celular [1-2]. Entretanto, estudos adicionais são necessários para esclarecer os mecanismos responsáveis por essa maior atividade, bem como avaliar parâmetros de liberação, estabilidade, citotoxicidade e eficácia em modelos biológicos mais complexos. Em conjunto, os resultados demonstram o potencial das MSNs funcionalizadas como plataforma para otimização da ação de antimicrobianos[1].

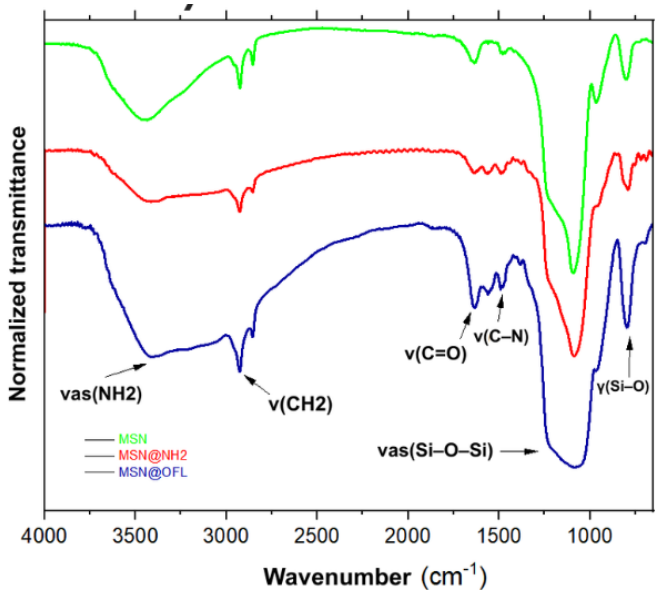


Figura 1. Espectros de FTIR das nanopartículas de sílica

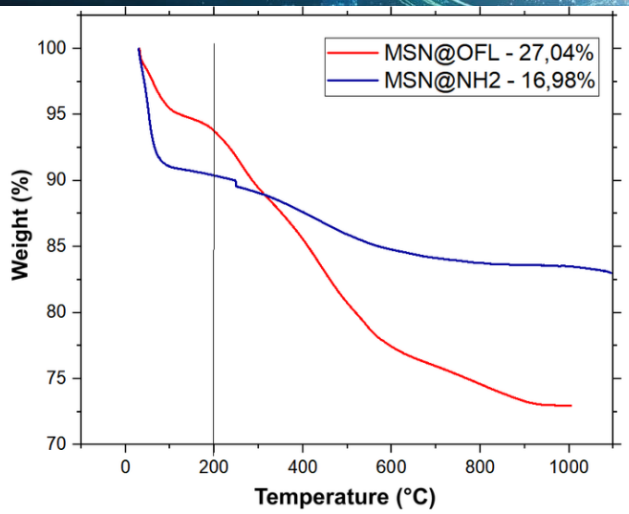


Figura 2. Curva do TGA das nanopartículas

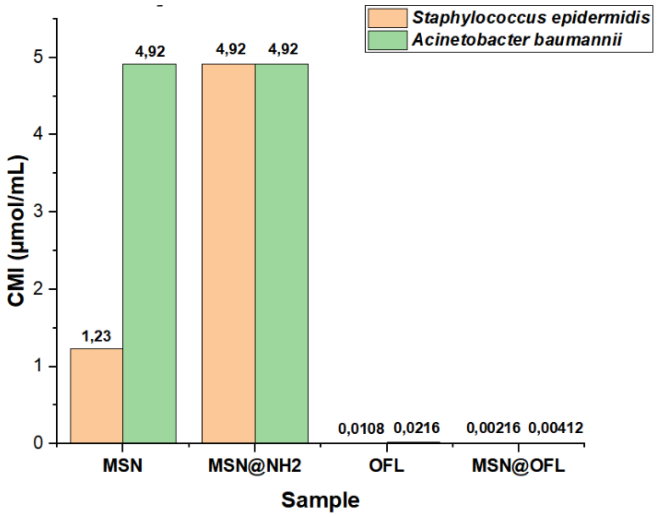


Figura 3. Concentração mínima inibitória das amostras testadas referente as cepas bacterianas

Conclusões

Os resultados demonstraram que as nanopartículas de sílica mesoporosa foram sintetizadas e funcionalizadas com sucesso, apresentando características adequadas para a ancoragem do ofloxacino. As análises por FT-IR, DLS e TGA forneceram evidências da modificação da superfície, do tamanho nanométrico e da incorporação do fármaco. A MSN@OFL apresentou maior atividade antimicrobiana frente a *Staphylococcus epidermidis* e *Acinetobacter baumannii* quando comparada ao ofloxacino livre, com redução superior a cinco vezes nos valores de CMI.

Esses resultados indicam que a funcionalização das MSNs com ofloxacino pode potencializar sua ação antimicrobiana, destacando esse nanossistema como uma estratégia promissora para otimizar a eficácia de antimicrobianos. Estudos adicionais de estabilidade, liberação, citotoxicidade e avaliação *in vivo* são necessários para determinar sua aplicabilidade terapêutica.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) - Código de Financiamento 001, à Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia do Estado de Mato Grosso do Sul (FUNDECT) - Processo: 83/012.405/2025.

Referências

(1) TANG, K. W. K.; MILLAR, B. C.; MOORE, J. E. Antimicrobial resistance (AMR). *British Journal of Biomedical Science*, **80**, 11387, 2023.

(2) MO, J.; LIU, Y.; LI, Y.; WANG, H.; SHI, Y. Lubrication and Drug Release Behaviors of Mesoporous Silica Nanoparticles Grafted with Polyelectrolyte Brushes. ACS Applied Materials & Interfaces, 8(10), 6811–6825, 2016.

(3) LV, X.; ZHANG, L.; XING, F.; LIN, H. Controlled Synthesis of Monodispersed Mesoporous Silica Nanoparticles: Particle Size Tuning and Formation Mechanism Investigation. Microporous and Mesoporous Materials, 225, 238–244, 2016.

(4) LECHEVALLIER, S.; JORGE, J.; SILVEIRA, R. M.; et al. Luminescence Properties of Mesoporous Silica Nanoparticles Encapsulating Different Europium Complexes: Application for Biolabelling. Journal of Nanomaterials, 2013, 918369, 2013.

(5) TUBEK, B.; MITUŁA, P.; NIEZGODA, N.; KEMPIŃSKA, K.; WIETRZYK, J.; WAWRZEŃCZYK, C. Synthesis and Cytotoxic Activity of New Betulin and Betulinic Acid Esters with Conjugated Linoleic Acid (CLA). Natural Product Communications, 8(4), 435–438, 2013.

(6) KARNOPP, J. C. F.; JORGE, J.; DA SILVA, J. R.; BOLDO, D.; DEL PINO SANTOS, K. F.; DUARTE, A. P.; DE CASTRO, G. R.; DE AZEVEDO, R. B.; PRADA, A. L.; AMADO, J. R. R.; et al. Synthesis, Characterization, and Cytotoxicity Evaluation of Chlorambucil-Functionalized Mesoporous Silica Nanoparticles. Pharmaceutics, 16(8), 1086, 2024.