

## NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE TÂNTALO PARA APLICAÇÃO EM DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Adalberto V. Mezacasa<sup>1\*</sup>, Adriana P. Duarte<sup>2</sup>, Marco A. U. Martines<sup>3</sup>.

1. Estudante de Pós-Graduação do INQUI da UFMS

2. Professora Pesquisadora do INQUI da UFMS

3. Professor Pesquisador do INQUI da UFMS/Orientador

### Resumo

Agentes de contraste utilizados em exames de Tomografia Computadorizada de Raios X (CT-X) podem apresentar relativa toxicidade e são rapidamente excretados por eliminação renal, exigindo altas dosagens e gerando desconforto e intolerância nos pacientes. Com o avanço da nanotecnologia, nanopartículas metálicas têm se tornadas promissoras em aplicações de diagnósticos precoces, uma vez que estas apresem propriedades específicas podendo atuar como nanomarcadores de alta precisão. O presente trabalho propõe a síntese e caracterização de um sistema nanoestruturado baseado em óxido de tântalo com potencial aplicação como agente de contraste em CT-X. O nanomaterial foi obtido por microemulsão inversa e por Pechini. As nanopartículas em suspensão aquosa foram avaliadas por Espalhamento Dinâmico de Luz e Potencial Zeta. Os óxidos foram caracterizados por Espectroscopia de Infravermelho e testados em um mamógrafo de uso clínico apresentando resultados promissores.

**Palavras-chave:** Microemulsão; Pechini; Agente de Contraste.

**Apoio financeiro:** CNPq, Fundect, CAPES.

### Introdução

Devido à inerente baixa sensibilidade da técnica de Tomografia Computadorizada (CT), e o uso de altas doses de agentes de contraste, devido a rápida excreção do organismo por eliminação renal<sup>1</sup>, têm se investigado o desenvolvimento de novos agentes de contrastes em substituição aos que apresentam relativa toxicidade.

Atualmente há pesquisas relacionadas ao uso clínico do óxido de tântalo como possível agente de contraste em diagnóstico por imagem.<sup>2, 3</sup> Nanopartículas de Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub> estão sendo investigadas para serem aplicadas como meio de contraste de raios X em CT de imagiologia de cartilagem e identificação de células cancerígenas em vasos sanguíneos.<sup>4, 5, 6</sup>

É objetivo deste trabalho a síntese do óxido de tântalo por microemulsão e por Pechini para fins comparativo das metodologias, pois estas se diferem nos processos e etapas de síntese garantindo diferenças significativas nas estruturas, tamanhos e formas dos nanomateriais obtidos.

### Metodologia

**Microemulsão:** Em atmosfera inerte de N<sub>2</sub> (g), 50 µL do precursor Etóxido de Tântalo V (Sigma Aldrich - 99,98%) foi cuidadosamente adicionado a em meio reacional contendo 2,3 g de surfactante Igepal (Sigma Aldrich), 20 mL de ciclohexano (Dinamica), 250 µL de etanol (Dinamica) e 250 µL solução aquosa de hidróxido de sódio (Vetec) 65 mmol L<sup>-1</sup> como agente precipitante sob agitação magnética constante e temperatura ambiente (25 °C) por 5 min. A recuperação do nanomaterial foi realizada com adição de acetona (Neon) para a quebra das micelas e lavagens, por centrifugação, com mistura 1:1 de hexano (Dinâmica) e éter dietílico (Vetec), etanol e água. Erro! Indicador não definido.

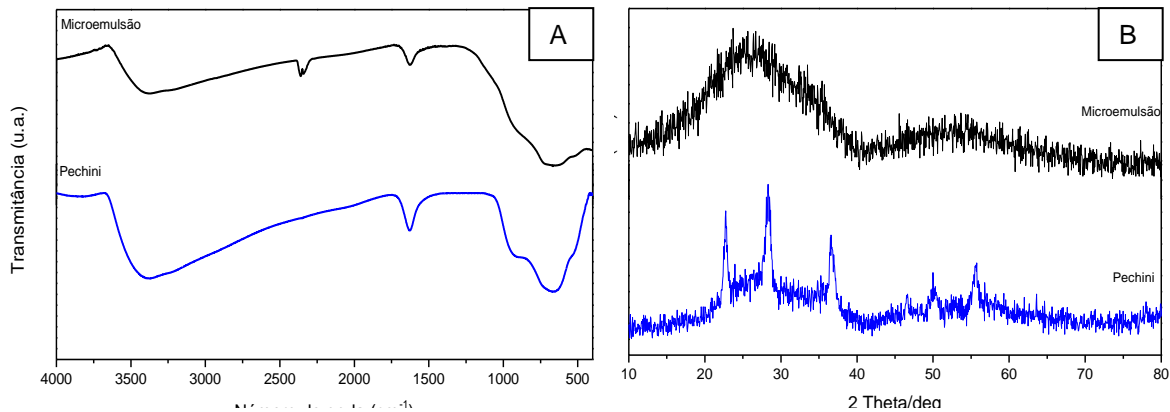
**Pechini:** A síntese por Pechini<sup>7</sup> foi realizada a partir de adaptações, uma vez que esta pode apresentar variações e, neste caso, manteve-se alguns parâmetros fixados como proporção dos reagentes, temperatura e tempos de tratamento térmico. Inicialmente 4,30 g de ácido cítrico (Sigma Aldrich – 99,5%) foi dissolvido em 100 mL de água deionizada. Sob agitação magnética e a 60 °C, foram adicionados 0,207 g de Cloreto de Tântalo V (Sigma Aldrich – 99,8%) previamente solubilizado em etanol. Foram adicionados 5,04 mL de Etileno Glicol (Vetec – 99,5%) à temperatura de 80 °C por aproximadamente 3 h, tempo necessário para que ocorresse a reação de esterificação entre o ácido carboxílico com o etileno glicol, resultando em uma resina polimerizada que foi posteriormente tratado a 200 °C por 2 h em estufa e, calcinada em forno mufla a 630 °C por até 5 h.

Tanto o material obtido por Microemulsão como por Pechini foram caracterizados por Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), Potencial Zeta (PZ) e Difratomia de raios-x (DRX). O raio hidrodinâmico das partículas foram avaliadas por Espalhamento Dinâmico de Luz (DLS). Ambos materiais foram testados em um mamógrafo para obtenção de imagens de radiografia.

### Resultados e Discussão

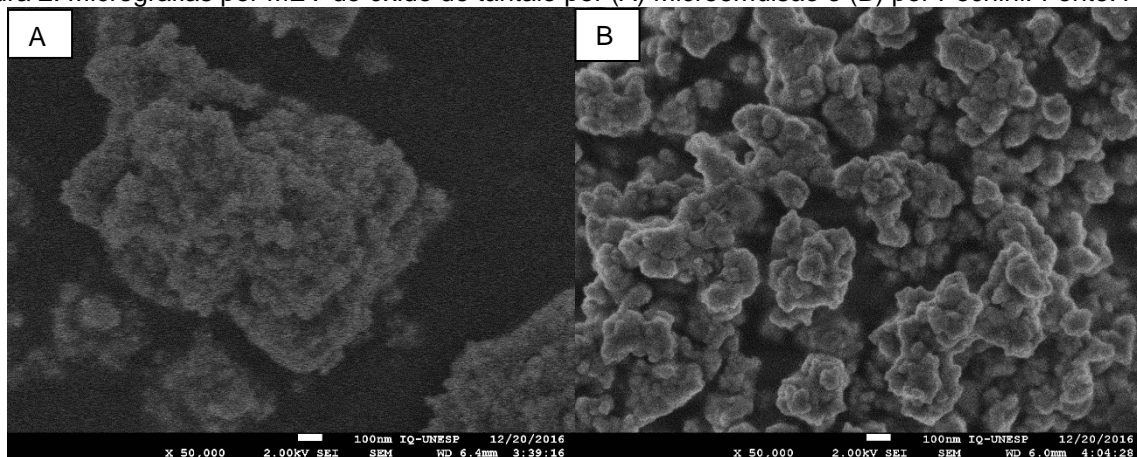
A figura 1-A apresenta os espectros de FTIR das amostras de óxido de tântalo por Microemulsão e por Pechini. Os espectros dos materiais foram obtidos em pastilhas de KBr contendo até 1% de amostra em que foi verificado a formação dos óxidos metálicos, uma vez que pode-se atribuir as bandas correspondente a ligação Ta-O em  $650\text{ cm}^{-1}$ , além da banda em  $3400\text{ cm}^{-1}$  referente ao modo vibracional Ta-O-H<sup>8,9</sup> em ambas amostras. Na figura 1-B é apresentado os difratogramas dos mesmos materiais e estes estão em concordância com a literatura.<sup>10,11</sup> Para a amostra obtida por microemulsão observa-se comportamento amorfo enquanto que pelo método de Pechini, devido ao tratamento térmico realizado, há a ocorrência de organização cristalina, pois os picos em 22,69, 28,32, 36,54, 50,05 e em 55,56 sugerem a formação da fase  $\beta\text{-Ta}_2\text{O}_5$ .<sup>12</sup>

Figura 1. (A) Espectros de FTIR e (B) DRX do óxido de tântalo por Microemulsão e por Pechini. Fonte: Autor.



A figura 2 apresenta as micrografias das amostras obtidas por microemulsão e por Pechini, em que é possível observar diferenças no aspecto físico dos materiais. Nota-se que o óxido obtido pela primeira metodologia, fig. 2-A, há a presença de aglomerados com tamanhos variados, uma vez que por este, apesar de se obter partículas muito pequenas, estas partículas são instáveis e tentem a se agruparem. Já para a síntese pelo método de precursor polimérico, fig. 2-B, também observa-se a formação de aglomerados, porém estes apresentam-se de forma mais uniforme. Em ambos óxidos não se pode definir com exatidão a forma das partículas, mas pode-se com certeza afirmar a presença de material nanoparticulado.

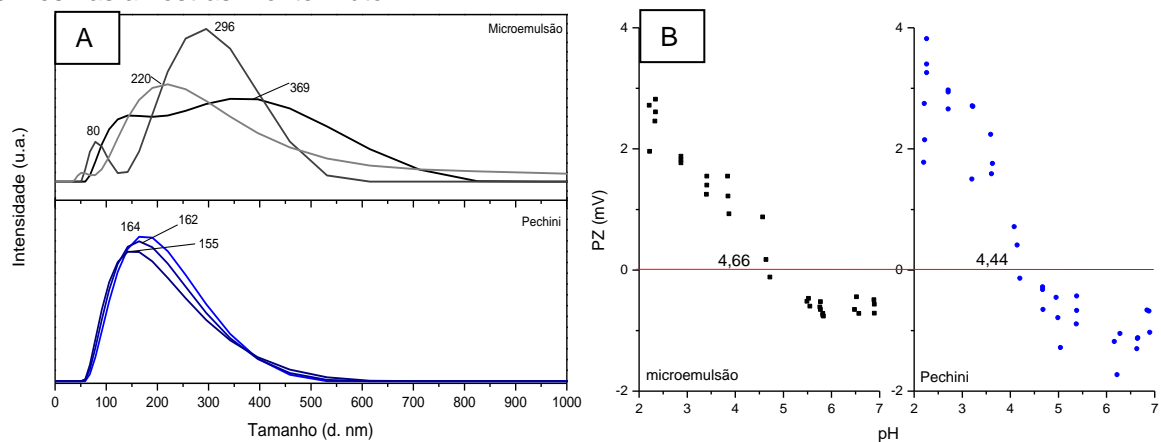
Figura 2. Micrografias por MEV do óxido de tântalo por (A) Microemulsão e (B) por Pechini. Fonte: Autor.



Ainda com o objetivo de avaliar o comportamento das amostras em suspensão aquosa, as mesmas foram analisadas por DLS e PZ. A figura 3-A apresenta a distribuição média dos tamanhos das partículas obtidas, onde ocorre variação de tamanho para a amostra obtida por microemulsão, uma vez que há a presença de grupos de 220, 296 e 369 nm, no entanto há uma parcela de partículas de aprox. 80 nm. Nas distribuições das partículas obtidas pelo segundo método, observa-se um tamanho médio de partículas em torno de 160 nm, com algumas variações. Tais resultados estão coerentes com as imagens de microscopia em que há a formação de aglomerados de tamanhos irregulares para a síntese em micelas, enquanto que para a metodologia por precursor polimérico há maior uniformidade do nanomaterial. Por análise de Potencial Zeta, foram realizadas medidas com variação do pH a temperature de 25 °C, com o objetivo de se determinar o ponto

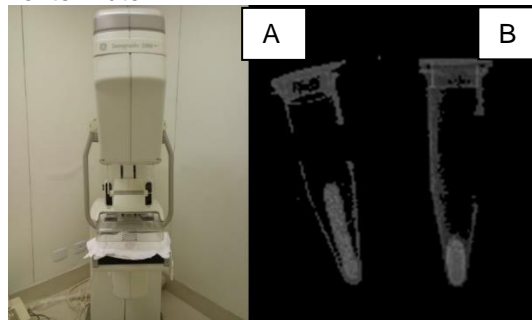
isoelétrico dos materiais. Na fig.3-B é possível identificar que ambos materiais apresentam carga zero (ponto isoelétrico) em pH próximo de 4,5. Este resultado está relativamente de acordo com a literatura <sup>13</sup> em que é esperado um valor próximo de 5 para o Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, ou seja, a presente análise sugere que os materiais obtidos apresentam características elétricas de superfície semelhantes nas mesmas condições de pH e temperatura.

Figura 3. (A) Análise de DLS com distribuição de tamanho das partículas em suspensão aquosa. (B) Análise de PZ das mesmas amostras. Fonte: Autor.



Os materiais obtidos puderam ser qualitativamente testados em um mamógrafo de uso clínico, conforme mostrado na figura 4. Ambos materiais apresentaram radiopacidade semelhantes. O comportamento dos materiais frente a radiação é justificado devido à alta atenuação de raios X causada pelo tântalo presente nas partículas.<sup>14</sup>

Figura 4. Equipamento de mamografia. Imagens de radiografia das mostras obtidas por (A) Microemulsão e por (B) Pechini com 40 mAs 80 kVp. Fonte: Autor.



## Conclusões

O óxido de tântalo pode ser obtido por microemulsão e por Pechini. Ambas metodologias apresentam vantagens e desvantagens. Por microemulsão é evidente a formação de nanomaterial instável com ocorrência de aglomerações de tamanhos variados, o que requer desenvolvimento de metodologias adequadas para posterior estabilização das nanopartículas. Por Pechini ocorre a formação de partículas aparentemente com maior estabilidade, mas que também requer atenção nas possíveis variáveis durante os processos, pois estas podem influenciar nas características do óxido metálico. A cristalinidade dos materiais se difere devido ao tratamento térmico que se faz necessário durante a síntese por precursor polimérico. Quimicamente, os óxidos apresentam composição semelhante, conforme constatado pela técnica de FTIR e, de acordo com as medidas de PZ, as cargas superficiais também se assemelham, ou seja, seus pontos isoelétricos são próximos. Apesar das imagens de radiografia terem sido obtidas por um equipamento de mamografia que apresenta resolução inferior ao de tomografia computadorizada de raios X, ambos materiais se mostraram radiopacos frente a radiação X, o que os torna promissores para serem aplicados como agentes de contraste em CT-X.

## Referências bibliográficas

---

- <sup>1</sup> JIN, Y.; LI, Y.; MA, X.; ZHA, Z.; SHI, L.; TIAN, J.; DAÍ, Z.; Encapsulating tantalum oxide into polypyrrole nanoparticles for X-ray CT/photoacoustic bimodal imaging-guided photothermal ablation of câncer. **Biomaterials**, 35, 5795-5804, 2014.
- <sup>2</sup> BLACK, J. Biological performance of tantalum. **Clinical Materials**, 16, 167-173, 1994.
- <sup>3</sup> LARGUINHO, M.; FIGUEIREDO, S.; CORDEIRO, A.; CARLOS, F.F.; CORDEIRO, M.; PEDROSA, P.; BAPTISTA, P.V. Nanoparticles for diagnostics and imaging. **Frontiers in Nanomedicine**, 1, 3-46, 2015.
- <sup>4</sup> FREEDMAN, J.D.; LUSIC, H.; SNYDER, B.D.; GRINSTAFF, M.W. Synthesis of Tantalum Oxide Nanoparticles for Imaging Articular Cartilage Using X-Ray Computed Tomography: Visualization of Ex vivo/In vivo Murine Tibia and Ex vivo Human Index Finger Cartilage. **Angewandte Chemie International Edition in English**, 53, 32, 8406-8410, 2014.
- <sup>5</sup> LEE, N.; CHO, H.R.; OH, M.H.; LEE, S.H.; KIM, K.; KIM, B.H.; SHIN, K.; AHN, T.Y.; CHOI, J.W.; KIM, Y.W.; CHOI, S.H.; HYEON, T. Multifunctional Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/TaO<sub>(x)</sub> core/shell nanoparticles for simultaneous magnetic resonance imaging and X-ray computed tomography. **Journal of the American Chemical Society**, 134, 25, 10309-10312, 2012.
- <sup>6</sup> LEE, N.; CHOI, S.H.; HYEON, T. Nano-sized CT contrast agents. **Advanced Materials**, 25, 2641-2660, 2013.
- <sup>7</sup> PECHINI, M. P. Method of preparing lead and alkaline earth titanates and niobates and coating method using the same to form a capacitor, **US Patent 3330697**, 1967.
- <sup>8</sup> YANG, S-H.; CHEN, Y-M.; YANG, H-P.; LIU, Y-Y.; TANG, M-T.; QIU, G-Z. Preparation of high-purity tantalum ethoxide by vacuum distillation. **Transactions of Nonferrous Metals Society of China**, 18, 196-201, 2008.
- <sup>9</sup> HYEON, T.; OH, M.H. Surface-Modified tantalum oxide nanoparticles, preparation method thereof, and contrast medium for X-ray computed tomography and highly dielectric thin film using same. **United States Patent Application Publication**, Pub. No.: US 2013/0065995 A1, Pub. Date: Mar. 14, 2013.
- <sup>10</sup> LIN, S.; SHI, L.; YOSHIDA, H.; LI, M.; ZOU, X.. Synthesis of hollow spherical tantalum oxide nanoparticles and their photocatalytic activity for hydrogen production. **Journal of solid State Chemistry**, 199, 15-20, 2013.
- <sup>11</sup> TÜYSÜZ, H.; CHAN, C.K.. Preparations of amorphous and nanocrystalline sodium tantalum oxide photocatalysts with porous matrix structure for overall water splitting. **Nano Energy**, 2, 116-123, 2013.
- <sup>12</sup> MANZANI, D.. Preparação por rota química de filmes finos e pós nanoparticulados de Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para aplicação como sensor de umidade. **Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais – INPE**, São José dos Campos, 2010.
- <sup>13</sup> KOSMULSKI, M.. Attempt to determine pristine points of zero charge of Nb<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, and HfO<sub>2</sub>. **Langmuir**, 13, 6315-6320, 1997.
- <sup>14</sup> LU, Y.-C.; YANG, C.-X.; YAN, X.-P.. Radiopaque tantalum oxide coated persistent luminescent nanoparticles as multimodal probes for *in vivo* near-infrared luminescence and computed tomography bioimaging. **Nanoscale**, 7, 17929-17937, 2015.