



**Universidade Federal do Ceará**  
**Centro de Ciências**  
**Programa de Pós-graduação em Química**

**Rafael Melo Freire**

**OBTENÇÃO DE NANOCARREADORES MAGNÉTICOS  
PARA HIPERTERMIA E LIBERAÇÃO CONTROLADA  
DE FÁRMACOS**

**FORTALEZA**  
**2012**

**Rafael Melo Freire**

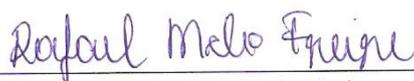
**OBTENÇÃO DE NANOCARREADORES MAGNÉTICOS  
PARA HIPERTERMIA E LIBERAÇÃO CONTROLADA  
DE FÁRMACOS**

**Dissertação apresentada ao Programa  
de Pós-graduação em Química do  
Centro de Ciências da Universidade  
Federal do Ceará, como requisito  
parcial para obtenção do grau de  
Mestre em Química.**

**Orientador: Prof. Dr. Pierre Basílio  
Almeida Fachine**

**FORTALEZA  
2012**

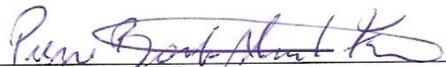
Esta Dissertação foi aprovada como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre em Química, área de concentração Química Inorgânica, outorgada pela Universidade Federal do Ceará, em cuja Biblioteca de Ciências e Tecnologia/UFC encontra-se à disposição dos interessados.



Rafael Melo Freire

DISSERTAÇÃO APROVADA EM: 17/08/2012

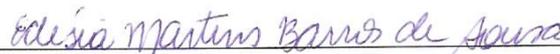
EXAMINADORES:



Prof. Dr. Pierre Basílio Almeida Fechine  
Universidade Federal do Ceará – UFC



Profa. Dra. Tamara Gonçalves Araújo  
Universidade Federal do Ceará – UFC



Dra. Edésia Martins Barros de Sousa  
Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear do Estado de  
Minas Gerais – CDTN-MG

## *Dedicatória*

- *Dedico este trabalho aos meus pais, Jonivaldo Freire de Sousa e Maria do Rosário Melo, que sempre estavam presentes e trabalharam muito para garantir uma boa educação para mim e meu irmão.*
- *Ao meu irmão, Tiago Melo Freire, por ser um grande irmão e amigo.*
- *A minha amada esposa, Maria Socorro Gonçalves da Costa, por todo seu companheirismo e apoio durante o trabalho.*
- *A todos os meus amigos que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho.*

## *Agradecimentos*

- *A Deus por tudo que tem acontecido em minha vida.*
- *A meus pais, Jonivaldo Freire de Sousa e Maria do Rosário Melo, que sempre me guiaram pelos melhores caminhos e são os principais responsáveis pelo meu ingresso e sucesso na faculdade.*
- *Ao meu irmão, Tiago Melo Freire que sempre me ajudou e apoiou.*
- *A minha esposa, Maria do Socorro Gonçalves Costa, que conheci na faculdade, e sempre me ajudou nas horas mais difíceis demonstrando total apoio e companheirismo.*
- *Ao professor e também amigo Pierre Basílio Almeida Fachine, por toda paciência para a orientação durante o tempo do mestrado e pela enorme contribuição para a minha formação profissional e pessoal.*
- *A todos os integrantes do laboratório GQMAT da universidade federal do Ceará pela grande apoio e pela amizade.*
- *Aos amigos que fiz durante toda a faculdade, pois estes contribuíram diretamente para a minha formação profissional e cidadã.*
- *A CAPES pelo apoio financeiro concedido.*
- *Agradeço a todas as pessoas que ajudaram, direta ou indiretamente, para minha formação acadêmica e pessoal.*

*“Você faz suas escolhas e suas escolhas  
fazem você”*

*Stevem Beckman*

## Resumo

No presente trabalho, nanopartículas de  $M_{0,5}Zn_{0,5}Fe_2O_4$  (M= Ni ou Mn) foram preparadas por síntese hidrotérmica sob condições brandas sem qualquer procedimento de calcinação. Amostras de composição  $MFe_2O_4$  (M = Zn, Ni ou Mn) também foram sintetizadas para fins de comparação. As propriedades estruturais e magnéticas das amostras foram investigadas por Difração de Raios-X (DRX), Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), Espectroscopia Raman, Espectroscopia Mössbauer, Magnetômetro de Amostra Vibrante (VSM) e Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM). As análises de DRX exibiram picos característicos da fase de espinélio em todas as amostras sintetizadas. O tamanho médio de partícula foi obtido por DRX, VSM e TEM e apresentou valor em torno de 10 nm para o  $M_{0,5}Zn_{0,5}Fe_2O_4$ . As imagens de TEM exibiram nanopartículas de morfologia cúbica. Os parâmetros magnéticos observados por Mössbauer e VSM mostraram comportamento superparamagnético para todas as amostras contendo Zn, além de altos valores de magnetização de saturação (~55 meu/g) para a amostra  $Ni_{0,5}Zn_{0,5}Fe_2O_4$ . Devido a isto, este núcleo magnético foi escolhido para a formulação do nanocarreador. Desta forma, este foi inicialmente modificado com ácido oléico. As análises de TG e FTIR evidenciaram a presença de moléculas de oleato na superfície da nanopartícula. Além disso, o coeficiente de revestimento do processo realizado foi 3,7 oleato / nm<sup>2</sup>. Um estudo de adsorção da piplartina na nanopartícula modificada (NiZn-AO) foi realizado e observou-se relação (NiZn-AO : Piplartina) ótima de 1 : 2 (m/m). Após o processo adsortivo, o sistema contendo NiZn-AO e piplartina foi revestido com matriz polimérica constituída de P123 e F127 para conferir biocompatibilidade ao sistema, e formar o nanocarreador. Testes preliminares de hipertermia foram realizados na nanopartícula e observou-se que um campo de 126 Oe conduz a geração de calor para alcançar uma temperatura de 42°C, dentro da faixa de hipertermia moderada. Portanto, o nanocarreador formulado apresenta potencial para aplicações biomédicas.

Palavras chave: nanopartículas magnéticas, caracterização, nanocarreador

## Abstract

In this work, nanoparticles of the  $M_{0.5}Zn_{0.5}Fe_2O_4$  ( $M = Ni$  ou  $Mn$ ) have been prepared by hydrothermal synthesis in mild conditions without any calcinations process.  $MFe_2O_4$  ( $M = Zn, Ni$  or  $Mn$ ) nanoparticles were also prepared for comparison. The structural and magnetic properties of the ferrites were investigated by X-ray diffraction (XRD), Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), Raman spectroscopy, Mössbauer spectroscopy, vibrating sample magnetometer (VSM) and Transmission electron microscopy (TEM). XRD analysis showed peaks of the spinel phase for all samples. The average particle size was obtained by XRD, TEM and VSM and values around 10 nm were found for  $M_{0.5}Zn_{0.5}Fe_2O_4$ . TEM images showed particles of cubic morphology. The magnetic parameters observed by Mössbauer and VSM shown superparamagnetic behavior for the samples containing Zn and high saturation magnetization values ( $\sim 55$  emu/g) for  $Ni_{0.5}Zn_{0.5}Fe_2O_4$ . Due to this, it was chosen for formulating the nanocarrier. Thus, it was first modified with oleic acid. The TG and FTIR analysis revealed the presence of oleate molecules on the surface of the nanoparticle. Furthermore, the coating coefficient of the process carried was 3.7 oleate /  $nm^2$ . A study of piplartine adsorption on the modified nanoparticle (NiZn-AO) was performed and the optimum relationship (NiZn-AO: piplartine) was 1 : 2 (w / w). After the adsorptive process, the system containing NiZn-AO and piplartine was coated with polymeric matrix consisting of F127 and P123 to confer biocompatibility to the system and form the nanocarrier. Hyperthermia tests were performed in nanoparticles and it was observed that a field of 126 Oe leads to heat generation to attain a temperature of  $42^\circ C$  within the range of moderate hyperthermia. Therefore, the fabricated nanocarrier had potential for biomedical applications.

Keywords: magnetic nanoparticles, characterization, nanocarrier

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Representação da estrutura de Espinélio ( $AB_2O_4$ ). 4
- Figura 2.** Comportamentos magnéticos dos materiais 6
- Figura 3.** Perfis de resposta bem como seu respectivo comportamento magnético: (a) Diamagnético (DM); (b) Paramagnético (PM); (c) Ferromagnético (FM); (d) Superparamagnético (SPM). 8
- Figura 4.** Curva de histerese de um material ferromagnético. 9
- Figura 5.** Estrutura química de combustíveis utilizados no método da combustão: (a) Uréia; (b) Glicina; (c) Carbohidrazida. 12
- Figura 6.** Ilustração esquemática que representa as emulsões do tipo água/óleo (A/O) e óleo/água (O/A). 14
- Figura 7.** Fluxograma da síntese por via hidrotérmica. 17
- Figura 8.** Representação esquemática das metodologias de preparação de lipossomas de vários tipos. 20
- Figura 9.** Possíveis aplicações biomédicas das nanopartículas magnéticas. 23
- Figura 10.** Loop de Histerese nanopartículas magnéticas multi-domínio (a) e domínio simples (b). Para nanopartículas multi-domínio também é mostrado o fenômeno de deslocamento das paredes de domínio. 27
- Figura 11.** Esquema hipotético de um sistema carreador de drogas. 29
- Figura 12.** Estrutura molecular de alguns polímeros utilizados para aplicações biomédicas: (a) PEG, (b) Dextran, (c) Quitosana e (d) F127. 31
- Figura 13.** Fluxograma de preparação das nanopartículas magnéticas sintetizadas neste trabalho. 36
- Figura 14.** DRX de todas as amostras sintetizadas. 45
- Figura 15.** Gráfico Williamson-Hall (W-H) para as amostras sintetizadas. 48

- Figura 16.** FTIR para todas as amostras. 52
- Figura 17.** Banda equivalente a vibração do metal nos sítios tetraédricos. 55
- Figura 18.** Valores de K em função da quantidade molar X de Ferro no sitio tetraédrico. 55
- Figura 19.** Espectro Raman para as amostras sintetizadas. 57
- Figura 20.** Espectroscopia Mössbauer para todas as amostras sintetizadas. 59
- Figura 21.** Curvas de magnetização para todas as amostras. 62
- Figura 22.** Imagens de Microscopia Eletrônica de Transmissão das amostra MnZnFe (a), NiZnFe (b) e ZnFe (c). 65
- Figura 23.** Espectro Mössbauer para as amostras NiZnFe e MnZnFe. 67
- Figura 24.** Curvas de Magnetização para as amostras MnZnFe e NiZnFe. 68
- Figura 25.** FTIR das amostras NiZnFe e NiZn-AO. 70
- Figura 26.** Esquema ilustrativo das possíveis interações que podem ocorrer entre os grupos carboxílicos e átomo de ferro as superfície da nanopartícula. 71
- Figura 27.** TG das amostras NiZnFe e NiZn-AO. 73
- Figura 28.** Rendimento percentual versus massa de Piplartina utilizada em cada um dos ensaios de adsorção. 75
- Figura 29.** FTIR das amostras NiZnP12 e Piplartina. 77
- Figura 30.** FTIR das amostras NiZnFe, NiZn-AO, NiZnP12 e NiZnPPF. 79
- Figura 31.** TG da amostra NiZnPPF. 81
- Figura 32.** Testes de hipertermia magnética em diferentes intensidades de campo magnético (84 e 126 Oe). 83

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Principais vantagens dos processos hidrotérmicos em detrimento das outras tecnologias de preparo de materiais. 16

**Tabela 2.** Reagentes utilizados bem como suas respectivas fórmulas moleculares, marcas e purezas. 34

**Tabela 3.** Dados estruturais das amostras sintetizadas oriundos do método de Rietveld. 46

**Tabela 4.** Valores de microdeformação e tamanho médio da partícula calculado por Scherrer e Williamson-Hall para todas as amostras sintetizadas. 49

**Tabela 5.** Todos os sítios para o grupo espacial  $O_h^7$ . 50

**Tabela 6.** Representações irreduzíveis resultantes da ocupação de seus respectivos sítios\* dentro do grupo espacial  $O_h$ . 51

**Tabela 7.** Valores calculados de  $K$  e  $v$  para todas as amostras. 54

**Tabela 8.** Parâmetros hiperfinos para todas as amostras. 61

**Tabela 9.** Valores médios de diâmetro de partícula obtidos a partir dos ajustes das curvas de magnetização com a função de Langevin. 63

**Tabela 10.** Valores médios de diâmetro de partícula obtidos por diferentes métodos para as amostras MnZnFe e NiZnFe. 66

**Tabela 11.** Valores de massa de piplartina encontradas pelas medidas de espectroscopia UV-VIS das 4 diferentes alíquotas da amostra NiZnPPF. 82

## LISTA DE ABREVIACOES E SÍMBOLOS

- $A$  - rea de uma nanopartícula  
AC – Campo Magnético Alternado  
A/O – gua/leo  
AO – cido Oléico  
CFC – Cúbica de Face Centrada  
DM – Diamagnético  
 $D_M$  – Diâmetro de Partícula  
DRX – Difraco de Raios-X  
F127 – Polímeros pluronics  
FM – Ferromagnético  
FTIR – Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier  
H – Campo magnético externo aplicado  
 $H_c$  - Coercividade  
IRM – Imagens por Ressonância Magnética  
K – Constante de Força  
 $k_B$  - Constante de Boltzmann  
 $L$  – Langevin  
LUV – Vesículas Unilamelares Grandes  
M – Magnetizao  
 $m$  - Momento Magnético  
MLV – Vesículas Multilamelares  
ML<sub>S</sub> – Magnetolipossomas  
 $m_{AO}$  - Massa de uma molécula de oleato  
 $m_{NP}$  - Massa e uma nanopartícula  
 $M_r$  - Magnetizao remanescente  
 $M_s$  - Magnetizao de Saturao  
NP - Nanopartículas  
O/A – leo/gua  
Oe – Oersted

*P* - Perda de Massa  
P – Pressão  
P123 – Polímeros pluronics  
PEG - Polietilenoglicol  
PM – Paramagnético  
*R* - Resíduo  
 $R^2$  – Coeficiente de Correlação  
 $R_{WP}$  – Concordância entre os perfis calculado e observado  
S – Progresso do Refinamento  
 $s$  – Scherrer  
SPM – Superparamagnético  
SUV – Vesículas Unilamelares Pequenas  
T - Temperatura  
 $T_1$  – Relaxação Longitudinal  
 $T_2$  – Relaxação Transversal  
 $T_c$  – Temperatura de Curie  
 $T_c$  – Transição de Fase  
TEM – Microscopia Eletrônica de Transmissão  
TG – Análise Termogravimétrica  
UV-VIS – Absorção na região do Ultravioleta-Visível  
W-H – Williansom-Hall  
 $\xi$  – Coeficiente de Revestimento  
 $\delta$  – Deslocamento Isomérico  
 $\Delta$  - Interação Quadrupolar  
 $\nu$  - Frequência de oscilação  
 $\beta$  – Largura a meia altura de pico  
 $\varepsilon$  - Microdeformação  
 $\mu$  – Massa Reduzida  
 $\chi$  – Susceptibilidade magnética

## SUMÁRIO

<b>Resumo</b>	<b>i</b>
<b>Abstract</b>	<b>ii</b>
<b>Lista de Figuras</b>	<b>iii</b>
<b>Lista de Tabelas</b>	<b>v</b>
<b>Lista de Abreviações e Símbolos</b>	<b>vi</b>
<b>Sumário</b>	<b>vii</b>
<b>1. Introdução</b>	<b>1</b>
1.1 Magnetismo e Nanotecnologia	1
1.2 Ferritas	3
1.2.1 Estrutura	3
1.2.2 Propriedades Magnéticas	5
1.2.3 Propriedades Extrínsecas e Intrínsecas	9
1.3 Métodos de Síntese	10
1.3.1 Método Cerâmico Convencional	10
1.3.2 Combustão	12
1.3.2 Sol-Gel	13
1.3.4 Micro-emulsão	13
1.3.5 Co-precipitação	15
1.3.6 Reações Hidrotérmicas	16
1.4 Método de Revestimentos de Nanopartículas	18
1.4.1 Método da Hidratação do Filme Lipídico	18
1.4.1.1 Magnetolipossomas	20
1.5 Aplicações em áreas biomédicas	22
1.5.1 Imagens por Ressonância Magnética	23
1.5.2 Hipertermia Magnética	25
1.5.3 Sistemas Carreadores de Fármacos	28
<b>2. Objetivos</b>	<b>33</b>
2.1 Objetivos Gerais	33
2.2 Objetivos Específicos	33

<b>3. Materiais e Métodos</b>	<b>34</b>
3.1 Reagentes utilizados	34
3.1.1 Soluções	34
3.1.2 Síntese das nanopartículas magnéticas	35
3.2 Complexação das nanopartículas com ácido oléico	37
3.3 Testes de adsorção da piplartina no sistema MZn-AO	38
3.4 Revestimento do sistema MZnP1X com F127/P123	39
3.5 Teste de Homogeneidade	40
3.6 Curva de Calibração da Piplartina	40
3.7 Testes de Hipertermia	41
3.8 Caracterização das nanopartículas sintetizadas	41
3.8.1 Difração de Raios-X	41
3.8.2 Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier	41
3.8.3 Espectroscopia Raman	42
3.8.4 Espectroscopia Mössbauer	42
3.8.5 Curvas de Histerese Magnética	42
3.8.6 Análise Termogravimétrica	43
3.8.7 Microscopia Eletrônica de Transmissão	43
<b>4. Resultados e Discussão</b>	<b>44</b>
4.1 Caracterização das nanopartículas	44
4.1.1 Difração de Raios-X	44
4.1.2 Espectroscopia Vibracional	49
4.1.3 Espectroscopia na Região do Infravermelho	51
4.1.4 Espectroscopia Raman	56
4.1.5 Espectroscopia Mössbauer	58
4.1.6 Curvas de Magnetização	61
4.1.7 Microscopia Eletrônica de Transmissão	64
4.2 Desenho experimental para a formulação do sistema híbrido	65
4.2.1 Escolha do núcleo magnético	65
4.2.2 Modificação superficial do núcleo escolhido	69
4.2.3 Incorporação da piplartina	74

4.2.4 Formação das Magnetolipossomas: Revestimento com matriz polimérica	78
4.2.4.1 Teste de Homogeneidade	81
4.3 Aplicações	82
4.3.1 Ajuste das condições para hipertermia magnética	82
<b>5. Conclusão</b>	<b>85</b>
<b>6. Perspectivas Futuras</b>	<b>87</b>
<b>7. Referências Bibliográficas</b>	<b>88</b>

# 1. Introdução

## *1.1 Magnetismo e nanotecnologia*

O termo “nanotecnologia” está relacionado a possibilidade de manipular objetos em escala nanométrica. Segundo a “US National Nanotechnology Initiative”, materiais que se enquadram na referida escala devem medir na faixa de 1 – 100 nm em pelo menos uma de suas três dimensões. As nanopátulas, termo que se refere a partículas nesta escala de tamanho (1 – 100 nm), apresentam várias características interessantes, tais como alta quantidade de átomos na superfície e elevada área por unidade de volume (MCNEIL, 2011). Esta última, em especial, pode proporcionar alta reatividade, diferentes propriedades magnéticas e condutividade, dentre outras (NAGARAJAN, 2008). Devido a estas características únicas proporcionadas pelo tamanho reduzido, as mesmas podem ser usadas em diversas áreas, como aeroespacial, medicina, transporte, tecnologia da informação etc. Contudo, aplicações em áreas relacionadas à medicina merecem grande destaque, uma vez que o tamanho das nanopartículas pode ser comparado ao de moléculas como a hemoglobina, por exemplo, que apresenta 5 nm (MCNEIL, 2011). Desta forma, aplicações que envolvam sistemas nanoparticulados carreadores de fármacos mostram grande vantagem em detrimento dos sistemas convencionais de administração, pois apresentam elevada especificidade, diminuindo a agressão em células normais. Outra característica desejável para estes materiais é o magnetismo, onde existe a possibilidade de vetorização para o sistema (LATHAM; WILLIAMS, 2008).

O magnetismo vem sendo estudado desde 1750, quando Jonh Mitchell conseguiu medir a força entre dois ímãs. Em seguida, a partir de 1800, as características magnéticas do átomo começaram a ser descobertas, pois vários estudiosos da época, tais como Michael Faraday (1791 - 1867), Pierre Curie (1859 - 1906), Andre Ampere (1775 - 1836) e Niels Bohr (1885 - 1962), deram enorme contribuição para o conhecimento das propriedades magnéticas dos materiais. Contudo, é importante ressaltar a contribuição de Niels Bohr pela teoria quântica dos materiais. Desta forma, as

propriedades magnéticas de uma nanopartícula foram elucidadas. Assim, nas últimas décadas, nanopartículas magnéticas têm sido alvo de extensivos estudos devido sua interação com um campo magnético externo, pois tal propriedade as torna um material atrativo para aplicações que exijam um direcionamento, como em operações de transporte e separação (LATHAM; WILLIAMS, 2008). Adicionalmente, a superfície das nanopartículas podem ser modificadas com uma série de moléculas diferentes com o intuito de atribuir características desejáveis a sua superfície (BOYER et al., 2010). Isto representa uma grande vantagem para aplicações em biomedicina, pois existe a possibilidade de modificar a superfície com moléculas de afinidade especial por células cancerígenas, o que pode tornar o tratamento extremamente seletivo (SUNG et al., 2009).

Desta forma, o desenvolvimento de sistemas nanoparticulados que possam transportar fármacos para locais específicos através do direcionamento proporcionado pelas propriedades magnéticas apresenta inúmeras vantagens. Entretanto, para aplicações biomédicas é preciso observar alguns pré-requisitos essenciais. Um destes, por sua vez, é o caráter superparamagnético desejável para as nanopartículas, pois se evita a aglomeração das mesmas após a retirada do campo magnético externo (ARRUEBO et al., 2007). Além disso, a biocompatibilidade e estabilidade química são parâmetros observáveis devido o uso de nanopartículas magnéticas em aplicações biomédicas, que geralmente ocorre na forma de ferrofluido, soluções coloidais dos nanomateriais magnéticos (VARANDAN; CHEN; XIE, 2008). Adicionalmente, as propriedades dos ferrofluidos, tais como viscosidade e tempo de relaxação, também devem ser consideradas.

Os nanomateriais mais utilizados para estas aplicações são partículas a base de óxido de ferro, chamados de ferritas. O mais comumente utilizado é a magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), devido a sua baixa citotoxicidade e elevada magnetização de saturação (ZHAO, Y.; QIU; HUANG, 2008). Entretanto, um dos empecilhos que limita a utilização é a rota de degradação que ocorre via reação Fenton (BOYER et al., 2010), mostrada a seguir:



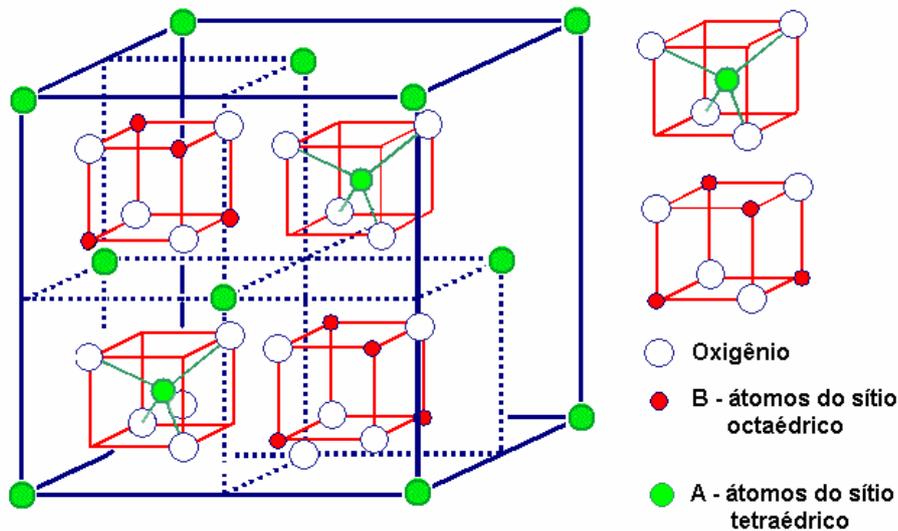
Como pode ser observado na reação 1, o mecanismo de degradação do  $\text{Fe}^{2+}$ , cátion divalente presente na magnetita, leva a formação de radicais livres bastante reativos. Além disso, o excesso de Fe no corpo humano pode desencadear uma série de doenças neurodegenerativas como os males de Parkinson e Alzheimer (DORAISWAMY; FINEFROCK, 2004). Assim, é possível notar que a busca por sistemas nanoparticulados carreadores de fármacos com núcleos magnéticos diferentes do convencional ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) é cada vez mais necessária.

## ***1.2 Ferritas***

### ***1.2.1 Estrutura***

As ferritas são materiais cerâmicos que apresentam óxido de Fe ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) em sua composição combinado com outros óxidos metálicos do tipo MO. Assim, a fórmula estrutural deste material pode ser representada por  $\text{MO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  ou  $\text{MFe}_2\text{O}_4$ , onde M geralmente é um cátion metálico divalente, ou seja, um metal com estado de oxidação  $2+$ , como por exemplo,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  etc (VALENZUELA, R., 1994). O arranjo cristalino das ferritas é característico de uma estrutura do tipo espinélio. Uma célula unitária deste é mostrada na Figura 1.

**Figura 1.** Representação da estrutura de Espinélio ( $AB_2O_4$ ).



Fonte: (CARVALHAES, 2008)

Genericamente, a estrutura de espinélio também pode ser representada pela fórmula  $(A)[B]_2O_4$ , onde A pode ser um metal com estado de oxidação  $2+$  e B pode ser um metal com estado de oxidação  $3+$ . Vale ressaltar a nomenclatura utilizada nesta fórmula para a estrutura de espinélio, no qual se observa a presença de parênteses, indicando que o metal se localiza no sítio tetraédrico e os colchetes são atribuídos aos metais presentes nos sítios octaédricos. A célula unitária de um espinélio é do tipo cúbica, composta por 32 átomos de oxigênio formando 64 sítios tetraédricos e 32 octaédricos. Destes, apenas 24 são ocupados, sendo 16 octaédricos e 8 tetraédricos devido considerações relativas ao balanceamento de cargas (GOLDMAN, 2006). Os referidos átomos de oxigênio componentes da célula unitária formam uma estrutura Cúbica de Face Centrada (CFC) (RIBEIRO, 2008). Além disso, estes átomos são fixados por simetria sobre o eixo  $C_3$ , enquanto que a distribuição dos cátions pode variar de acordo com o balanço de cargas (ANTONIO, 2006). Assim, cátions metálicos presentes na estrutura de espinélio podem ocupar sítios tetraédricos ou octaédricos. Dependendo da ocupação de tais sítios, a estrutura de espinélio pode ser classificada em normal ou inversa (GOLDMAN, 2006). Para um espinélio do tipo normal, os sítios tetraédricos são ocupados por cátions divalentes tais como  $Zn^{2+}$ , enquanto que os sítios

octaédricos são ocupados por cátions trivalentes como, por exemplo,  $\text{Fe}^{3+}$ . Portanto, como exemplo deste tipo de espinélio, podemos citar a ferrita de zinco ou somente  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4$  (CHOI, E. J.; AHN; SONG, 2006). No caso de um espinélio inverso, ocorre o contrário, ou seja, cátions divalentes ocupam sítios octaédricos, enquanto cátions trivalentes ocupam os sítios tetraédricos. Um exemplo deste último é a ferrita  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$  (LIU, J.; WANG; LI, 2005).

Os materiais com estrutura de espinélio também podem apresentar uma mistura entre as estruturas normal e inversa. Tal fato pode ser observada na ferrita de manganês ou  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  (GOLDMAN, 2006) uma vez que 80% dos cátions divalentes ocupam sítios tetraédricos. Neste caso, pode-se dizer que este espinélio é 80% normal. Além das ferritas “puras”, também é possível obter ferritas “misturadas”, ou seja, ferritas na qual a estrutura é formada por dois cátions divalentes. Assim, o mesmo pode ser representado pela fórmula geral  $\text{M}^1\text{O}.\text{M}^2\text{O}.\text{Fe}_2\text{O}_4$ , onde  $\text{M}^1$  e  $\text{M}^2$  são cátions metálicos com estado de oxidação 2+. Logo, materiais tais como  $\text{MnZnFe}_2\text{O}_4$  e  $\text{NiZnFe}_2\text{O}_4$  podem ser classificados como ferritas “mistas”. Os mesmos apresentam 50% dos íons  $\text{Zn}^{2+}$  substituídos pelos cátions  $\text{Mn}^{2+}$  e  $\text{Ni}^{2+}$  para a formação da estrutura de espinélio.

Estruturalmente, a ocupação dos sítios da ferrita de  $\text{MnZnFe}_2\text{O}_4$  pode variar de acordo com a temperatura na qual o material foi submetido (BEZERRA, 2007). Contudo, na temperatura ambiente é conhecido que o  $\text{Zn}^{2+}$  ocupa preferencialmente os sítios tetraédricos, enquanto que apenas 80% dos cátions  $\text{Mn}^{2+}$  ocupam sítios tetraédricos e 20% sítios octaédricos (FUKUDA; NAGATA, 2004). É importante ressaltar que a distribuição dos cátions metálicos na rede cristalina do espinélio também é feita de acordo com o balanço de cargas. No caso da ferrita  $\text{NiZnFe}_2\text{O}_4$ , os cátions  $\text{Zn}^{2+}$  presentes na estrutura ocupam os sítios tetraédricos, enquanto que 80% dos cátions  $\text{Ni}^{2+}$  ocupam os sítios octaédricos e apenas 20% sítios tetraédricos (GOLDMAN, 2006).

### ***1.2.2 Propriedades Magnéticas***

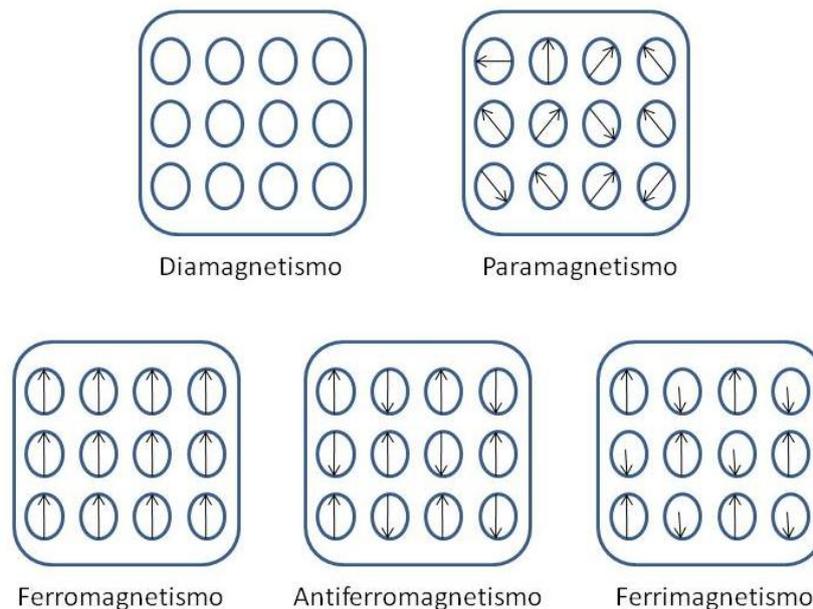
Materiais magnéticos tais como ferritas podem ser classificados de acordo a interação intrínseca destes com um campo magnético externo. Uma propriedade

característica utilizada para tal fim é a susceptibilidade magnética,  $\chi$  (VALENZUELA, R., 1994). Matematicamente, esta pode ser definida pela seguinte fórmula:

$$\chi = M/H \quad (2)$$

onde M é a magnetização e H o campo externo aplicado. Os valores encontrados para  $\chi$  servem de parâmetro para avaliar o comportamento magnético do material bem como classificá-lo em diamagnético, paramagnético, ferromagnéticos, antiferromagnético ou ferrimagnético. A Figura 2 mostra os diferentes comportamentos magnéticos bem como as orientações de seus respectivos dipolos magnéticos.

**Figura 2.** Comportamentos magnéticos dos materiais



Fonte: Próprio Autor

Os comportamentos observados na Figura 2 podem ser classificados em dois grupos como os de magnetização “fraca” e “forte”. Os comportamentos diamagnéticos e paramagnéticos são os componentes do grupo de magnetização “fraca”. O diamagnetismo é caracterizado por uma pequena e negativa susceptibilidade magnética variando em módulo na faixa de  $-10^{-6} < \chi < -10^{-5}$  (VARANDAN et al., 2008). Neste comportamento, a magnetização induzida pelo campo magnético externo é contrária e proporcional ao campo (RIBEIRO, 2008), portanto, materiais que apresentem o referido comportamento são repelidos por um campo magnético externo. Materiais

paramagnéticos são caracterizados por apresentarem susceptibilidade pequena e positiva, variando no intervalo de  $10^{-5} < \chi < 10^{-3}$  (VARANDAN et al., 2008). Além disso, a aleatoriedade dos momentos magnéticos na ausência de um campo externo é outra característica interessante. Na presença de um campo magnético externo, os momentos se alinham ao mesmo.

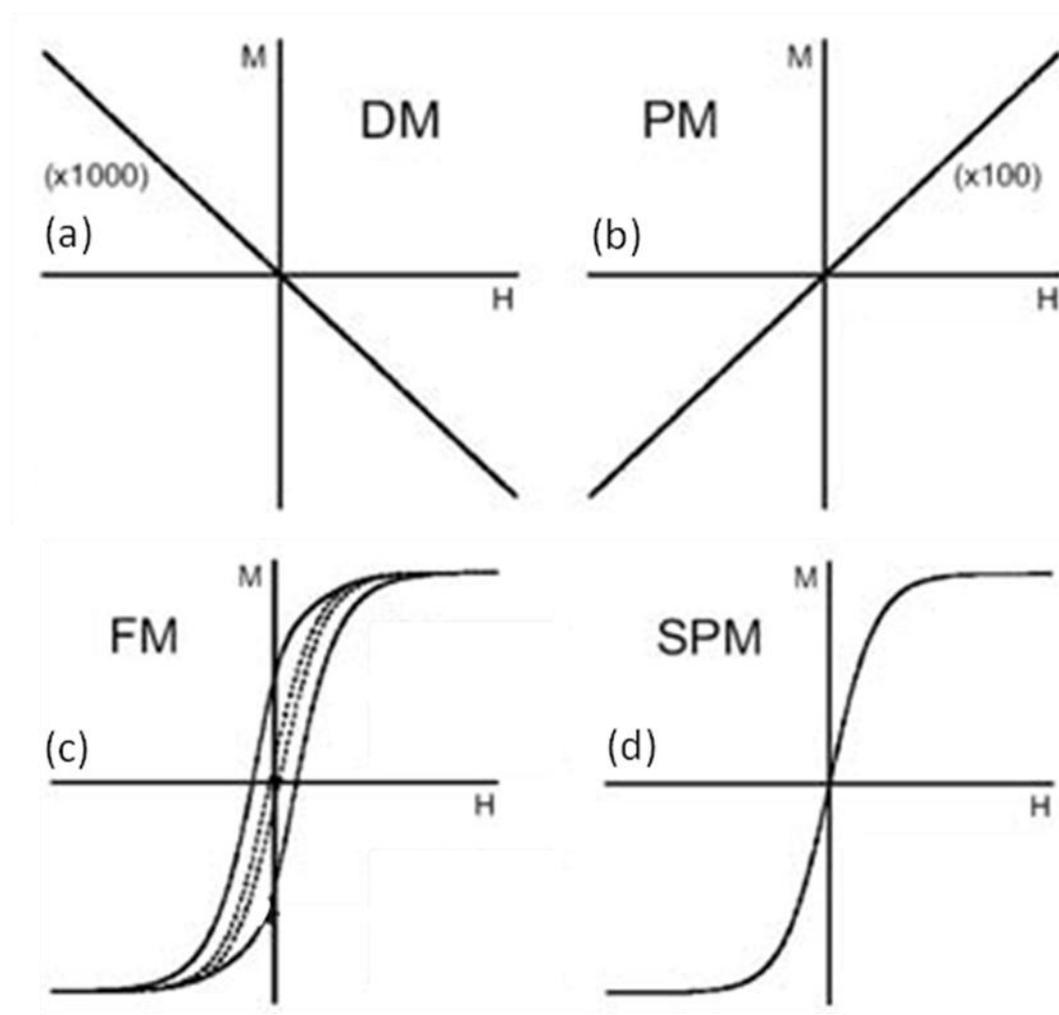
O grupo de magnetização “forte” é composto pelo comportamento ferromagnético que pode ser subdividido em ferrimagnético e antiferromagnético de acordo com o sentido e intensidade dos momentos magnéticos. Por definição, materiais ferromagnéticos apresentam magnetização espontânea oriunda da interação dos momentos magnéticos ocasionando o alinhamento dos mesmos. Entretanto, tal situação somente permanece abaixo de certa temperatura, denominada Temperatura de Curie ( $T_c$ ). Os valores de susceptibilidade magnética nesta situação variam na faixa de  $-10^{-2} < \chi < 10^6$  (RIBEIRO, 2008). Materiais com estrutura de espinélio como as ferritas são um grande exemplo de partículas com este comportamento magnético (GOLDMAN, 2006). O comportamento antiferromagnético é característico de materiais que apresentam interações entre os momentos magnéticos com consequente alinhamento antiparalelo. Os valores de susceptibilidade magnética neste caso podem variar de  $-10^{-2} < \chi < 0$  (RIBEIRO, 2008), pois a presença de um campo magnético externo causa alinhamento dos momentos na mesma direção e sentido do campo aplicado. Para materiais ferrimagnéticos, fenômenos semelhantes ao antiferromagnético acontecem, todavia, o alinhamento ocasionado pela interação entre os momentos se apresenta desigual. Devido a isso, os valores de susceptibilidade são mais elevados variando de  $-10^{-2} < \chi < 10^6$  (RIBEIRO, 2008).

Além de todos os comportamentos magnéticos relatados até o presente momento, temos o superparamagnetismo, fenômeno intimamente relacionado ao tamanho da partícula magnética (KNOBEL et al., 2008). Nesta, os átomos estão organizados em regiões magnéticas na qual seus momentos serão orientados na mesma direção e sentido. Estas “regiões” são denominadas domínios magnéticos (FARIA; LIMA, 2005). Em uma mesma partícula, podemos ter vários domínios. Assim, o comportamento superparamagnético se manifesta quando o tamanho da partícula é comparável ao tamanho do domínio magnético. Neste caso, todos os momentos magnéticos de uma partícula finitamente reduzida à ordem de nanômetros ( $10^{-9}$  m)

podem se alinhar na mesma direção e sentido, além de girar coerentemente com o campo magnético aplicado.

Diante do exposto, é possível perceber que a resposta de um material ao campo magnético externo é um fator bem interessante que pode trazer uma série de informações sobre qual comportamento deve ser atribuído ao material em estudo. Desta forma, o perfil do gráfico gerado pela resposta de um determinado material a um campo magnético aplicado pode identificar que tipo de comportamento magnético este apresenta. Tais perfis são apresentados na Figura 3.

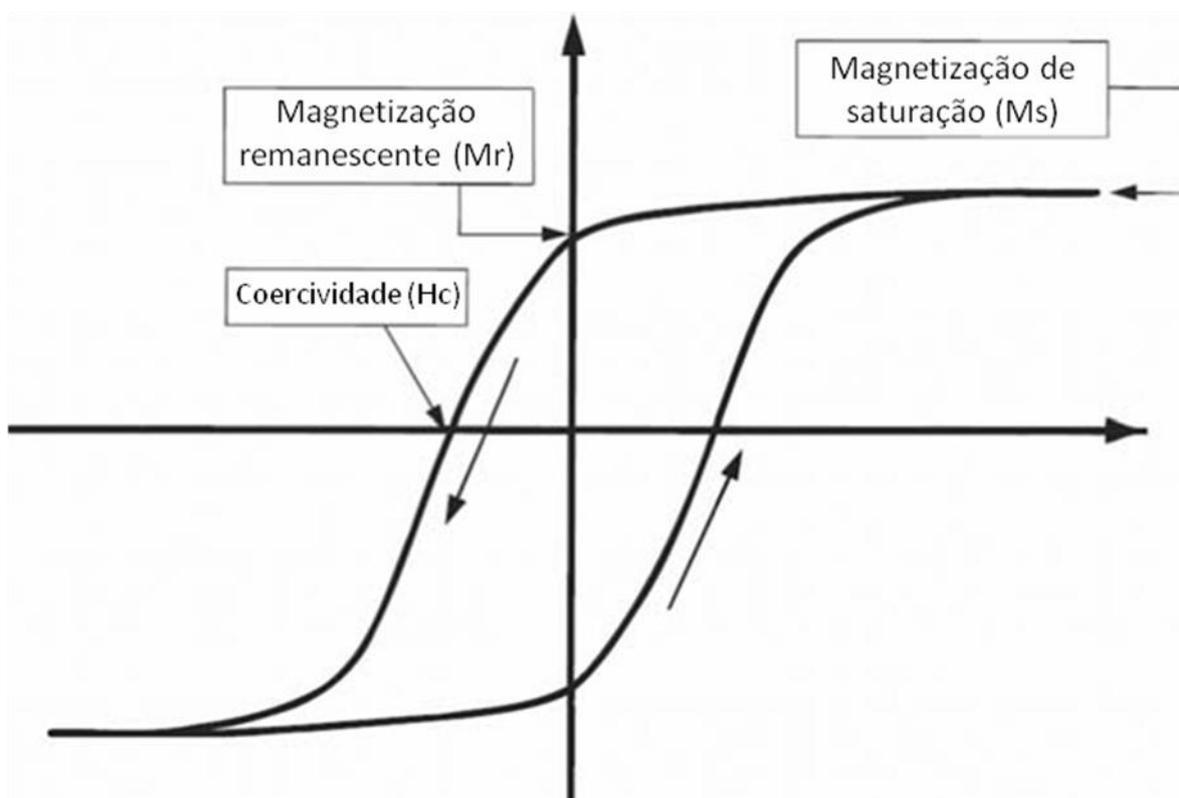
**Figura 3.** Perfis de resposta bem como seu respectivo comportamento magnético: (a) Diamagnético (DM); (b) Paramagnético (PM); (c) Ferromagnético (FM); (d) Superparamagnético (SPM).



Fonte: (PANKHURST et al., 2003)

Os gráficos traçados na Figura 3 representam uma curva de histerese. Tal curva é uma das principais técnicas utilizadas para caracterizar materiais magnéticos uma vez que indica a magnetização e desmagnetização deste, além de ser possível extrair uma série de parâmetros como magnetização de saturação ( $M_s$ ), campo coercivo ou coercividade ( $H_c$ ) e magnetização remanescente ( $M_r$ ). A Figura 4 (LESLIE-PELECKY; RIEKE, 1996) mostra a ilustração de uma curva de histerese típica indicando em quais pontos da curva podem ser extraídos tais valores.

**Figura 4.** Curva de histerese de um material ferromagnético.



Fonte: (LESLIE-PELECKY; RIEKE, 1996)

### 1.2.3 Propriedades Extrínsecas e Intrínsecas

As ferritas podem apresentar propriedades sensíveis a diversos fatores tais como microestrutura, estequiometria, porosidade, densidade etc. Dependendo do fator que apresentam certa sensibilidade, as propriedades podem ser classificadas como extrínsecas e intrínsecas (GOLDMAN, 2006). As intrínsecas são definidas como as propriedades elétricas e magnéticas que dependem somente da estequiometria, não importando variação em qualquer outro fator, ou seja, fixada a composição do material, estas se tornam imutáveis. São elas, magnetização de saturação, anisotropia magnetocristalina, magnetoestricção e temperatura de Curie ( $T_c$ ).

Além disso, existem propriedades que além de dependerem da estequiometria do material, também apresentam sensibilidade a uma série de fatores adicionais tais como tamanho e contorno de grão, porosidade e densidade. Estas são chamadas de propriedades extrínsecas (BEZERRA, 2007). Estas são a permeabilidade, perdas, resistividade e coercividade.

### ***1.3 Métodos de síntese***

O desenvolvimento de métodos para a obtenção de materiais cerâmicos como ferritas é cada vez mais necessário devido à busca por melhores propriedades extrínsecas. Como relatado anteriormente, esta apresenta elevada sensibilidade ao método de processamento do material. Desta forma, vários métodos diferentes foram desenvolvidos, tais como cerâmico (BRITO, 2006), sol-gel (BROOKS; AMARAKOON, 1991), micro-emulsão (PÉREZ et al., 1997), combustão (SURESH; KUMAR; PATIL, 1991), co-precipitação (VALENZUELA, ROBERTO et al., 2009), além de rotas envolvendo reações hidrotérmicas (UPADHYAY et al., 2003). O principal objetivo no desenvolvimento de tais métodos foi o controle de diversas variáveis como tamanho de grão, porosidade, dentre outras, uma vez que seu controle é primordial para o melhoramento das propriedades extrínsecas.

#### ***1.3.1 Método Cerâmico Convencional***

O processamento cerâmico baseia-se na mistura dos óxidos precursores em proporções adequadas com posterior aquecimento para a formação do produto desejado. Desta forma, o referido método é composto por cinco etapas (BRITO, 2006; RIBEIRO, 2008):

**Formulação da composição** – Nesta etapa, os precursores metálicos são pesados em proporções estequiométricas. A escolha de tais precursores é extremamente importante, pois isso pode influenciar nas propriedades do produto final. Assim, vale ressaltar a avaliação de alguns parâmetros tais como pureza, reatividade, custo e processamento para a escolha dos precursores.

**Moagem** – A mistura dos precursores pesados é feita durante esta etapa. Tal mistura tem a finalidade de eliminar o aglomerado de partículas bem como reduzir seu tamanho.

**Pré-sinterização** – Tratamento térmico dado antes do processo definitivo de sinterização para proporcionar maior interação entre os vários constituintes através da interdifusão dos íons. Desta forma, a difusão durante a sinterização é diminuída. Além disso, configura-se como uma etapa de extrema importância uma vez que afeta na reatividade do pó a ser sinterizado.

**Moagem / Homogeneização da mistura e ajuste da reatividade** – O material recolhido da etapa anterior é novamente moído e conseqüentemente misturado para homogeneização do tamanho dos grãos que formam o pó. Nesta etapa, é possível controlar a largura de distribuição do tamanho das partículas bem como seu tamanho médio. Tal controle é bastante interessante uma vez que a utilização de pós ultrafinos é altamente requerida quando se deseja um material com grãos pequenos (OWEN et al., 1993).

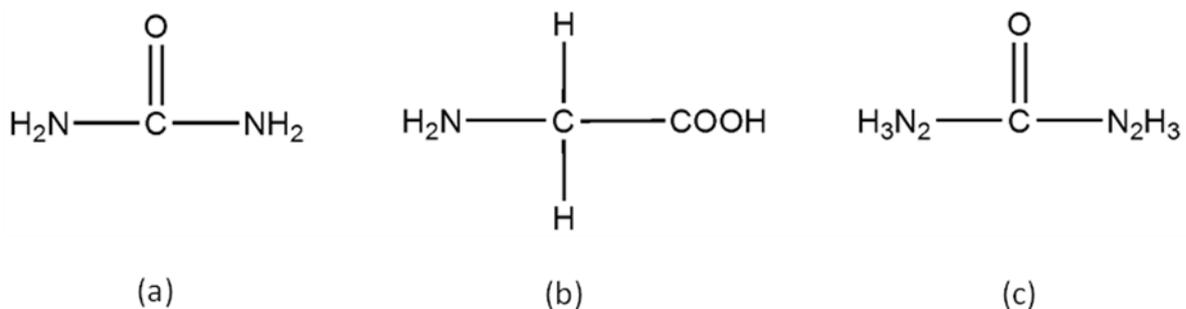
**Sinterização** – Tratamento térmico final dado ao material. Nesta etapa, o material é submetido à temperatura por um determinado tempo para que possam ocorrer reações no estado sólido sem que haja um crescimento descontínuo o grão. Geralmente, os parâmetros temperatura e tempo são inversamente proporcionais. Entretanto, é recomendável certo favorecimento ao tempo em detrimento da temperatura uma vez que

excessivo calor pode afetar negativamente o material. Por exemplo, ocorre decomposição da estrutura de espinélio em temperaturas muito elevadas.

### 1.3.2 Combustão

O método da combustão é baseado em reações de combustão muito rápidas e fortemente exotérmicas. Tal reação ocorre entre um componente oxidante, geralmente precursores metálicos como, por exemplo, sulfatos, nitratos etc, e um componente redutor, o combustível. Nesse último, usualmente emprega-se uréia ( $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$ ) (COSTA et al., 2006), carbohidrazida ( $\text{CH}_6\text{N}_4\text{O}$ ) (MAIA et al., 2008), ácido oxálico dihidrazida ( $\text{C}_2\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2$ ) (SURESH et al., 1991), glicina ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$ ) (COSTA et al., 2006) etc. A Figura 5 mostra a estrutura química de alguns dos combustíveis citados anteriormente.

**Figura 5.** Estrutura química de combustíveis utilizados no método da combustão: (a) Uréia; (b) Glicina; (c) Carbohidrazida



Fonte: Próprio Autor

A síntese de materiais por combustão de seus precursores metálicos juntamente com um combustível, aparece como um método bastante simples e de custo relativamente baixo. Apesar da elevada temperatura empregada no referido método, este envolve poucas etapas além de pouquíssimo tempo (questão de minutos) para a síntese do material que se deseja. A auto-sustentabilidade após o início da reação é uma de suas principais vantagens, pois alcança elevadas temperaturas garantindo boa cristalização do material. Além disso, o referido método apresenta grande liberação de gases oriundos do processo, minimizando a aglomeração das partículas formadas (COSTA et al., 2006).

Deste modo, é possível notar que o método de síntese por combustão não envolve muitas etapas e apresenta uma série de vantagens, como à produção de pós com elevado grau de pureza, homogeneidade química e quase sempre em escala nanométrica (MIMANI, 2001).

### ***1.3.3 Sol-Gel***

O processo de obtenção de materiais pelo método Sol-Gel é uma interessante rota de síntese de óxidos metálicos nanoestruturados (DAI; MEISER; MOHWALD, 2005; LAURENT et al., 2008). Este tem como princípio teórico reações de hidroxilação e condensação de precursores moleculares em solução, dando origem a uma suspensão coloidal formada por partículas nanométricas, o “sol”. Em seguida, o mesmo passa pela etapa de gelificação caracterizada pela ocorrência de reações, tais como policondensação e poliesterificação formando a rede tridimensional do óxido desejado, resultando no aumento da viscosidade da solução. O produto desta etapa denomina-se gel. Então, o gel passa pelo processo de envelhecimento, onde as reações de policondensação continuam a ocorrer e o mesmo transforma-se em uma matriz sólida que será posteriormente secada para a remoção de água e outros líquidos voláteis (CUSHING; KOLESNICHENKO; O'CONNOR, 2004). O sólido resultante é então calcinado e o óxido cristalino é obtido.

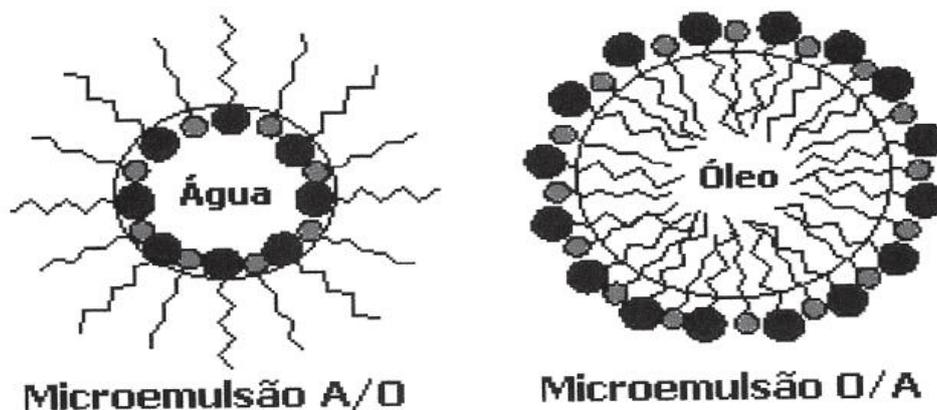
Vários fatores influenciam as etapas brevemente descritas acima. Dentre eles, podemos citar o solvente, temperatura, pH, agitação, concentração dos precursores metálicos etc. Contudo, tal fato representa grande vantagem e possibilita uma série de benefícios, dos quais pode-se citar a obtenção de materiais com estrutura predeterminada de acordo com as condições experimentais, além de fases amorfas com alta pureza e controle sobre a microestrutura e homogeneidade da referida fase (BRINKER; SCHERER, 1990; CUSHING et al., 2004).

### ***1.3.4 Micro-emulsão***

Nas últimas décadas, o método de síntese de materiais por micro-emulsão foi bastante utilizado. Historicamente, tal processo foi descrito por Hoar e Schulman em 1943 (CUSHING et al., 2004) quando estes observaram sistemas formados por água, óleo e quantidades relativamente grandes de tensoativos misturados com alcoóis de cadeia média. Entretanto, termo micro-emulsão foi empregado somente a partir do final da década de 50, introduzido por Schulman e colaboradores (OLIVEIRA, A. G. D. et al., 2004).

Por definição, micro-emulsão são sistemas isotrópicos e termodinamicamente estáveis constituídos por pelo menos dois componentes imiscíveis, uma fase oleosa (O) e outra aquosa (A), e um surfactante que apresente comportamento anfifílico (PÉREZ et al., 1997), ou seja, capaz de interagir com espécies hidrofílicas e hidrofóbicas. Desta forma, admitindo que a micro-emulsão formada em uma solução possa ser representada por partículas esféricas, esta pode agir como um nanoreator, no qual vão ocorrer as reações de obtenção dos materiais que se deseja sintetizar. Assim, há restrição do volume das reações dentro das gotículas oriundas do processo de micro-emulsão, induzindo a formação de partículas metálicas de acordo com sua forma. A seguir, a Figura 6 mostra os tipos de micro-emulsão que podem ser formados.

**Figura 6.** Ilustração esquemática que representa as emulsões do tipo água/óleo (A/O) e óleo/água (O/A).



Fonte: (OLIVEIRA, A. G. D. et al., 2004)

### **1.3.5 Co-precipitação**

Este método baseia-se na formação estequiométrica de soluções aquosas formadas pelos cátions metálicos constituintes da estrutura de espinélio formada após o processamento. A referida solução é formada por sais de  $\text{Fe}^{3+}$  e um cátion metálico divalente obedecendo a uma relação estequiométrica de 2:1, respectivamente. Exemplos de cátions divalentes utilizados são  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  dentre outros.

São utilizados diversos procedimentos sequenciais de síntese para a obtenção de ferritas por essa rota (FERREIRA, 2009; RIBEIRO, 2008). Entretanto, geralmente o processamento inicial é a dissolução de quantidades estequiométricas dos sais em água seguida pela adição de um agente precipitante. Usualmente, se utilizam os hidróxidos de sódio (NaOH) ou amônio ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ), todavia outros agentes precipitantes podem ser utilizados (AQUINO et al., 2002). Tal fato torna o meio alcalino, fazendo com que os sais precipitem na forma de hidróxidos. Estes podem passar ainda por vários processos tais como filtração, lavagem, centrifugação, secagem etc. Em alguns casos, ao término de todos os processos citados anteriormente, o precipitado é calcinado para que haja a formação do espinélio. Entretanto, nem todas as ferritas necessitam de tal processo. Dentre elas, podemos citar a  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  (FERREIRA, 2009) e a  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  (RIBEIRO, 2008). Tal fato representa enorme vantagem oriunda do método de preparação no qual promove a cristalização do material sem a necessidade do processo de calcinação. Este, por sua vez, é bastante dispendioso apresentando elevado gasto energético, onerando o processo.

O método da co-precipitação traz uma série de vantagens e representou um grande avanço para a obtenção de ferritas uma vez que este promove elevada homogeneidade do material obtido, além de uma baixa distribuição do tamanho de partícula (VALENZUELA, R., 1994). Além disso, o tempo síntese também aparece como uma de suas principais vantagens, pois o espinélio pode ser obtido em menos de 24h.

### **1.3.6 Reações Hidrotérmicas**

A síntese de materiais cerâmicos envolvendo processos hidrotérmicos baseia-se no aquecimento da suspensão formada pelos precursores metálicos sob condições de elevadas temperatura e pressão. Desta forma, os processos de nucleação e crescimento são conduzidos a formarem partículas com tamanho reduzido além do controle da forma sob a mesma apenas variando parâmetros tais como temperatura e tempo (ZHAO, Y. T. et al., 2002).

O termo hidrotérmico implica na ocorrência de reações em meio aquoso submetidas a elevadas temperaturas ( $T > 25^{\circ}\text{C}$ ) e pressões ( $P > 100 \text{ kPa}$ ) (SUCHANEK; RIMAN, 2006). Tais condições propiciam materiais com elevada cristalinidade diretamente em solução. Este método apresenta uma série de vantagens os sobre métodos convencionais e não-convencionais devidos a sua versatilidade no preparo de materiais cerâmicos. Outra importante característica é a precipitação do pó já cristalino diretamente na solução. Portanto, é possível regular a taxa e a uniformidade da nucleação, crescimento e envelhecimento, para promover o controle do tamanho e morfologia do cristal, além de reduzir os níveis de agregação dos mesmos (RIMAN, 1993). Na Tabela 1, são mostradas as principais vantagens entre os métodos convencionais e o hidrotérmico.

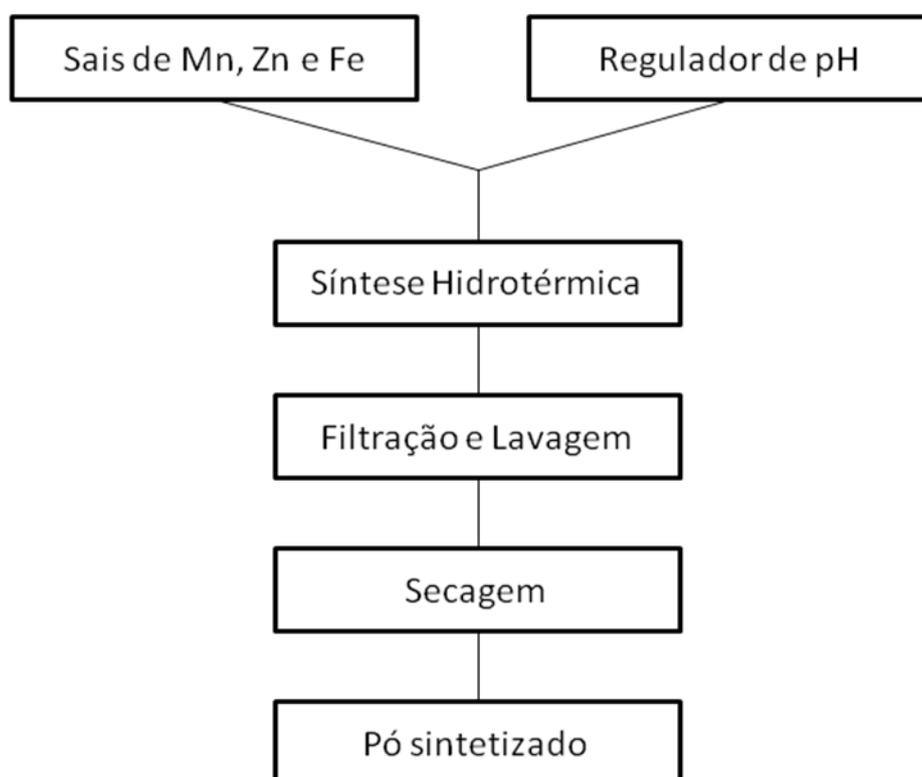
**Tabela 1.** Principais vantagens dos processos hidrotérmicos em detrimento das outras tecnologias de preparo de materiais.

<b>Vantagens</b>
Pó formado diretamente em solução
Pó sintetizado pode ser anidro, cristalino ou amorfo
Controle do tamanho da partícula
Controle da forma da partícula
Controle de composição e estequiometria
Pós altamente reativos para sinterização
Em alguns casos, não há necessidade de calcinação

Fonte: (SOMIYA; ROY, 2000)

Muitos estudos foram feitos empregando processos hidrotérmicos no preparo de materiais cerâmicos. Sínteses envolvendo condições limite tais como  $T > 1000^{\circ}\text{C}$  e  $P > 500 \text{ MPa}$  (ROY, 1994). Entretanto, para fins comerciais, é interessante o uso de temperaturas abaixo de  $350^{\circ}\text{C}$  além de pressões menores que  $50 \text{ MPa}$ . Desta forma, o custo efetivo do processo seria reduzido, tornando-se muito mais vantajoso. Um claro exemplo de processo nestes parâmetros é a síntese proposta por Lee et al. (LEE, J. H. et al., 1999). A seguir, é mostrado um fluxograma (Figura 7) da síntese proposta pelo autor.

**Figura 7.** Fluxograma da síntese por via hidrotérmica.



Fonte: (LEE, J. H. et al., 1999)

A partir do fluxograma acima, é possível notar que o gasto energético durante a síntese é minimizado, pois o processo de calcinação não é utilizado. Além disso, o tempo que a autoclave permanece sob alta temperatura ( $\sim 250^{\circ}\text{C}$ ) chega, em algumas vezes, somente há 30 minutos. Após todo o processo sugerido acima, o autor encontrou resultados bastante interessantes, uma vez que apenas com o ajuste de pH foi possível purificar a ferrita Mn-Zn. Além disso, um material com elevada cristalinidade foi sintetizado com tempos relativamente baixos (30 min). Deste modo, processos

hidrotérmicos são de relevante interesse comercial para a síntese de materiais cerâmicos.

#### ***1.4 Método de Revestimentos de nanopartículas***

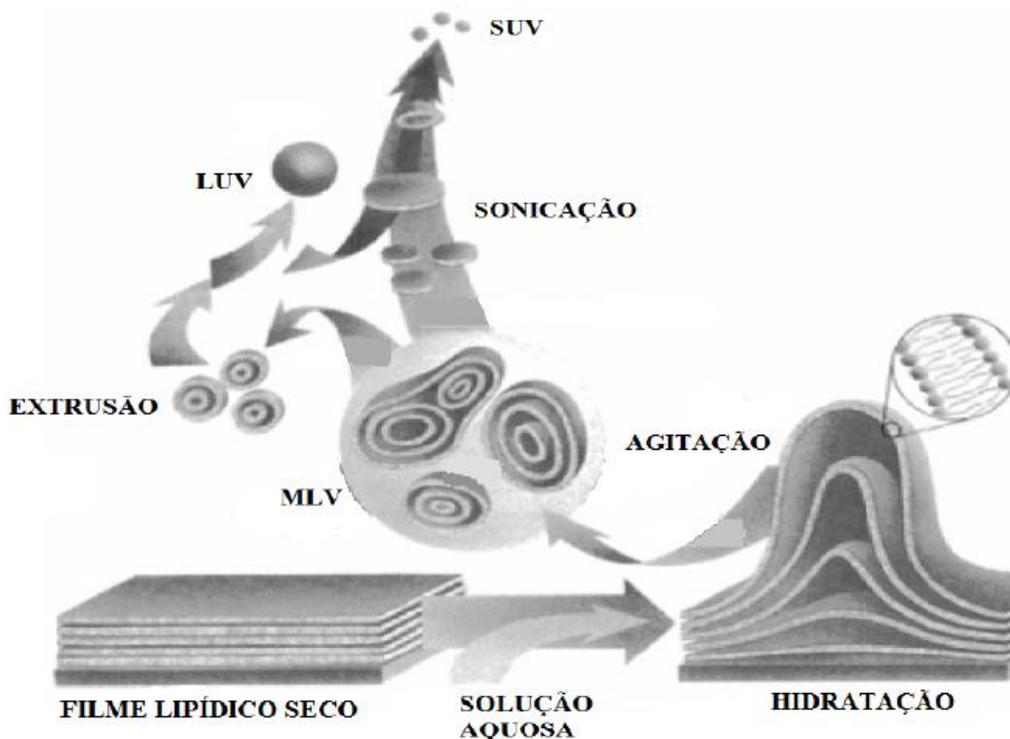
##### ***1.4.1 Método da Hidratação do Filme Lipídico***

O método da hidratação do filme lipídico tem como principal fundamento a formação de um filme lipídico para posterior preparação de vesículas multilamelares, as quais podem encapsular o material de interesse. Geralmente, o filme lipídico é formado no fundo de um balão a partir da evaporação do solvente no qual estava anteriormente dissolvido (STEVES, 2011). Ao balão contendo o filme, é adicionado um excesso da fase aquosa escolhida durante o processo de síntese. Entretanto, nesta etapa, a fase aquosa adicionada deve estar em uma temperatura acima da temperatura de transição de fase ( $T_c$ ) dos lipídios (SANTOS, 2002). Para que haja total desprendimento do filme, a agitação do balão deve ser feita com bastante cuidado de modo a evitar a formação de espuma, o que pode conduzir a mudança na concentração lipídica da suspensão de lipossomas. Geralmente, esta etapa é realizada com o auxílio de evaporador rotatório desprovido de vácuo. Desta forma, ocorre à hidratação do filme, resultando em vesículas multilamelares com várias bicamadas lipídicas que encapsulam o material de interesse.

Segundo a literatura (LICHTENBERG; BARENHOLZ, 1988), existem três tipos essenciais de lipossomas: vesículas multilamelares (MLV), vesículas unilamelares pequenas (SUV) e vesículas unilamelares grandes (LUV). A preparação de cada um destes tipos está diretamente condicionada ao método de preparação empregado e mais especificamente ao processo secundário realizado de maneira adicional à metodologia principal descrita acima (WOODLE; PAPAHADJOPOULOS; SIDNEY FLEISCHER, 1989). Para a formação de MLV, realiza-se a metodologia descrita anteriormente constituída de duas etapas: (1) formação filme lipídico e (2) hidratação do filme. Devido

à facilidade em sua preparação, este tipo de lipossoma teve larga aceitação sendo utilizada em diversos trabalhos (BANGHAM; STANDISH; WATKINS, 1965; CASTANHO; PRIETO; JAMESON, 1999; GREGORIADIS; LEATHWOOD; RYMAN, 1971; LIU, F.; SUGAR; CHONG, 1997). A metodologia para a preparação de lipossomas do tipo SUV e LUV difere essencialmente no processamento secundário adicional realizado. Para a obtenção de SUV, a suspensão contendo as MLV passa pelo processo de sonicação. A instrumentação mais comum para esta fase é composta por banhos ou sonda de sonicação (PEREIRA-LACHATAIGNERAIIS et al., 2006). Entretanto, quando este último processo é realizado, cuidados adicionais são necessários. Existem sondas que fornecem uma grande quantidade de energia e podem conduzir a um sobreaquecimento da suspensão contendo MLV. Isto pode levar ao processo de degradação. Assim, se faz necessário o controle da temperatura. Além disso, a sonda pode desprender partículas de titânio (material utilizado em sua confecção) que devem ser retiradas através de centrifugação (CHORILLI et al., 2007). Enquanto lipossomas do tipo SUV são obtidas através de sonicação, as de LUV são fabricadas fazendo uma suspensão de MLV passar pelo processo de extrusão (HOPE et al., 1985). Neste, a suspensão é forçada a passar por filtros de policarbonato de poros com tamanho definido com o intuito de produzir partículas menores. O tamanho dos poros do filtro escolhido para a realização do processo é um parâmetro de extrema importância, pois pode definir o tamanho das partículas do produto final obtido. Para a etapa de extrusão, geralmente recorre-se a um “extrusor” ou a uma prensa de French. Um dos cuidados essenciais a serem tomados nesta etapa é o controle da temperatura, que deve ser mantida acima da  $T_c$ . A Figura 8 mostra uma representação esquemática ilustrando as etapas necessárias para a formação das lipossomas, bem como seus diferentes tipos: vesículas multilamelares (MLV), vesículas unilamelares pequenas (SUV) e vesículas unilamelares grandes (LUV).

**Figura 8.** Representação esquemática das metodologias de preparação de lipossomas de vários tipos.



Fonte: (MANSILHA, 2002)

De maneira geral, os lipossomas foram largamente aceitos e principalmente se consagraram como sistema transportador obtendo destaque em diversas áreas como biomédica, industrial, agrícola, cosméticos, dentre outras (CHANG, 1999; LASIC, 1998; LICHTENBERG; BARENHOLZ, 1988; SALLOVITZ; MENGHINI; LANUSSE, 1998; WINSLOW, 1999). No entanto, sua utilização em aplicações biomédicas merece grande atenção devido à facilidade da incorporação de fármacos aos lipossomas, independente da carga ou massa molecular do referido fármaco (SANTOS, 2002). Esta vantagem vem sendo utilizada para melhorar as propriedades de transporte incorporando ao sistema nanopartículas com características magnéticas que possibilitem uma melhor vetorização. A nomeação desta estrutura resultante deu origem a um novo termo: “Magnetolipossomas” (SABATÉ et al., 2008).

#### 1.4.1.1 Magnetolipossomas

Desde a sua descoberta (40 anos atrás) os lipossomas têm sido alvo de constantes pesquisas devido seu enorme potencial para aplicações biomédicas como a liberação controlada de fármacos atuando como vetor (BAGHAM et al., 1958). Magnetolipossomas (MLs), por sua vez, apresentam esta propriedade de vetorização otimizada pela incorporação de nanopartículas magnéticas no interior dos lipossomas que possibilitam o direcionamento do sistema vesicular para um sítio específico através de um campo magnético externo (LATHAM; WILLIAMS, 2008). Além disso, problemas relacionados às nanopartículas, como sua biocompatibilidade, foram resolvidos devido à cobertura de camadas lipídicas em volta da nanopartícula magnética. Deste modo, MLs resultam em um sistema altamente flexível, biocompatível, com possibilidade de funcionalização superficial e enorme potencial para a liberação controlada de fármacos (DE CUYPER, M.; JONIAU, 1988; DE CUYPER, M. et al., 2003).

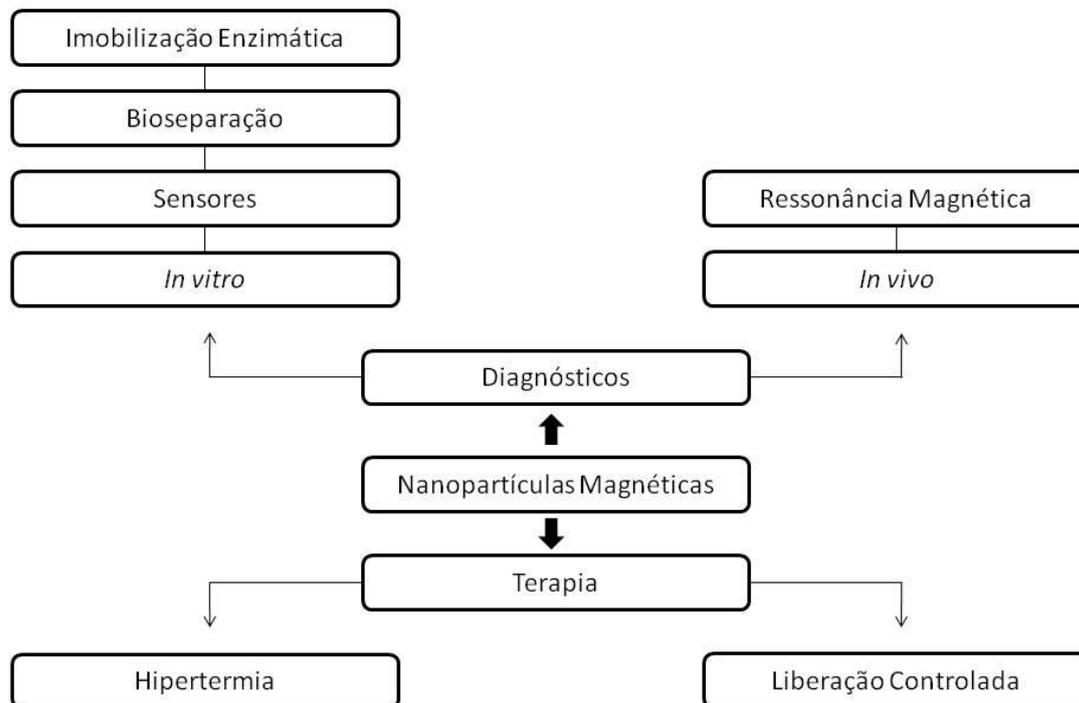
Alguns estudos na literatura confirmam o enorme potencial dos MLs para aplicações biomédicas (GONZALES; KRISHNAN, 2005; MORAIS, PAULO C. et al., 2005; NAPPINI et al., 2009). Contudo, vale salientar o trabalho desenvolvido por Nappini e colaboradores (NAPPINI et al., 2009), onde os MLs foram sintetizados recobrando ferrita de colbalto ( $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ ) com lipídio e incorporando a este sistema carboxifluoresceína, um importante corante com a capacidade de rotular populações de linfócitos. Isto, por sua vez, tem o objetivo de avaliar a divisão celular. A liberação da carboxifluoresceína foi avaliada levando em consideração a exposição dos MLs a um campo magnético de baixa frequência. Os resultados da liberação controlada do referido corante sugerem que as características magnéticas da nanopartícula podem influenciar na referida liberação devido ao movimento do núcleo magnético dentro dos MLs, que afeta a permeabilidade da bicamada lipídica promovendo a liberação do corante mais rapidamente sem a ruptura das vesículas. Por outro lado, uma importante aplicação para materiais magnéticos é a hipertermia, tratamento baseado na geração de calor no sítio tumoral a partir de um dispositivo externo. Neste contexto, Le *et al.* (LE et al., 2001) sintetizou MLs com núcleo magnético de fórmula  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  (magnetita) expondo-os a um campo magnético alternado de frequência e intensidade nos valores de 118 kHz e 384 Oersted (Oe), respectivamente. Após a injeção das MLs no tumor, os autores

observaram que no transcorrer de 30 minutos, a temperatura do tumor aumentou para 43°C, temperatura na qual as células cancerígenas são fortemente afetadas, enquanto as células normais sofrem apenas danos reversíveis. Além disso, estudos comparativos foram feitos durante um período de 15 dias com um tumor sem qualquer tratamento de hipertermia com MLs. Nestes, observou-se um óbvio aumento de volume. Em contrapartida, no tumor tratado com MLs, os autores notaram que houve uma completa supressão do crescimento tumoral não havendo aumento de volume.

### *1.5 Aplicações em áreas biomédicas*

O estudo de materiais magnéticos vem crescendo acentuadamente desde a década de 70 (ANTONIO, 2006) devido à intrínseca interação destes com um campo magnético externo aplicado, possibilitando as mais variadas aplicações, principalmente na área de biociência e medicina (LATHAM; WILLIAMS, 2008). Na área da biomedicina, as nanopartículas magnéticas são bastante estudadas para aplicações com fins terapêuticos e de diagnóstico (VARANDAN et al., 2008). Estas duas grandes áreas podem se subdividir em várias outras aplicações. A Figura 9 (ARRUEBO et al., 2007) mostra a vasta gama de possibilidades para a utilização de nanopartículas magnéticas dentro desses campos.

**Figura 9.** Possíveis aplicações biomédicas das nanopartículas magnéticas.



Fonte: (ARRUEBO et al., 2007)

As diversas aplicações observadas na Figura 9 somente foram possíveis devido o avanço da nanociência e nanotecnologia de materiais magnéticos viabilizando a manipulação de características específicas destes como composição, forma e tamanho (VARANDAN et al., 2008). Aliado a isto, vantagens como a fácil detecção, manipulação magnética e transferência de energia contribuíram imensamente para o desenvolvimento de aplicações enfatizando estas características. Imagens por Ressonância Magnética (IRM), Liberação Controlada de Fármacos e Hipertermia Magnética são exemplos claros de aplicações que se utilizam destas características para alcançar seus objetivos.

### **1.5.1 Imagens por Ressonância Magnética (IRM)**

O melhoramento de Imagens por Ressonância Magnética (IRM) é uma das principais aplicações envolvendo nanopartículas magnéticas para fins diagnósticos *in vivo*. Esta técnica é extensivamente utilizada em diagnósticos por imagem. O princípio de formação da imagem baseia-se no contraste resultante da diferença na intensidade do sinal produzido pelo comportamento dos prótons existentes em cada tecido (BERRY; CURTIS, 2003) em resposta ao efeito de sua exposição a um campo magnético externo. Segundo a literatura (RIBEIRO, 2008; VARANDAN et al., 2008), em um  $\text{cm}^3$  de  $\text{H}_2\text{O}$  existem cerca de  $6,6 \times 10^{19}$  prótons. Estes, por sua vez, apresentam momentos magnéticos aleatórios quando na ausência de um campo magnético. No entanto, na presença deste, o efeito da magnetização tende a alinhar os momentos magnéticos na direção do campo magnético aplicado. Contudo, nem todos os momentos conseguem o referido alinhamento devido a efeitos de dissipação térmica. Ainda assim, um sinal oriundo de  $2,0 \times 10^{14}$  prótons é observável devido ao desequilíbrio gerado entre momentos alinhados e desalinhados gerando o contraste na imagem. Entretanto, em alguns casos, a resolução pode não ser capaz de fornecer informações suficientes para conclusões médicas plausíveis.

Geralmente, utilizam-se agentes de contraste para melhorar o sinal, produzindo maior contraste e conseqüentemente maior resolução. Neste contexto, as nanopartículas magnéticas aparecem de forma bastante promissora, onde seus tamanhos reduzidos aliados a sua versatilidade funcional fazem desta um excelente candidato para agentes de contraste (LEE, J.-H. et al., 2007). A melhora no contraste da imagem com o uso de nanopartículas magnéticas se deve ao fato de que o tempo de relaxação longitudinal ( $T_1$ ) e transversal ( $T_2$ ) das mesmas são pequenos favorecendo melhor contraste e aumentando a resolução da medida. Nanopartículas de óxido de ferro superparamagnéticas são frequentemente utilizadas como agentes de contrastes e tem alcançado bons resultados. Atualmente, estas são comercializadas como agentes de contraste e são bastante utilizadas em direcionamento de lesões na região do fígado (LATHAM; WILLIAMS, 2008). Um bom exemplo disto é o Feridex I.V (Advanced Magnetics Inc.), um agente de contraste comercializado pela AMAG Pharmaceuticals baseado em óxido de ferro superparamagnético coberto com o polímero dextran.

Nos últimos anos, muito trabalhos foram conduzidos visando à otimização das imagens de IRM. Materiais com propriedades magnéticas e fluorescentes têm sido

desenvolvidos e utilizados principalmente para marcação e separação celular (KIM et al., 2008), pois desta forma o sinal captado a partir de células marcadas, por exemplo, geraria um maior contraste melhorando sua observação na imagem final produzida pelo equipamento. Neste enfoque, Sung e colaboradores (SUNG et al., 2009) produziram nanopartículas bifuncionais para marcação de células observadas por IRM e Microscopia Confocal a Laser. Os autores observaram uma melhora no contraste uma vez que as células marcadas apresentaram-se mais escuras nas imagens por IRM e Microscopia Confocal a Laser. Além deste, também podemos citar o trabalho desenvolvido por Lee e colaboradores (LEE, K. et al., 2008). Neste, os autores inicialmente sintetizaram nanopartículas com propriedades magnéticas e fluorescentes recobertas por sílica modificada com polietilenoglicol (PEG) (designado MFSN) para conferir biocompatibilidade e solubilidade em água. A este sistema, incorporaram o composto isotiocianato de rodamina para conferir as propriedades fluorescentes. MFSN apresentou tamanho de partícula de aproximadamente 70 nm e elevados valores de tempo de relaxação  $T_2$ , mas longo tempo de circulação na corrente sanguínea com  $T_{1/2}$  em torno de 2,5 horas. Esta propriedade é baseada na modificação superficial do revestimento de sílica com o PEG. O mesmo é conhecido na literatura (LUKYANOV et al., 2004) como um polímero que apresenta ação inibidora contra a captação pelo fígado. Trabalhos similares podem ser encontrados na literatura (KIM et al., 2008; LIN et al., 2006).

### ***1.5.2 Hipertermia Magnética***

A palavra “hipertermia” está relacionada à geração de calor em um sítio tumoral a partir de um dispositivo externo (NAGARAJAN, 2008). Várias técnicas com este objetivo envolvem ultrassom, radiofrequência, radiação infravermelha e tubos com água (KUMAR; MOHAMMAD, 2011). Contudo, um dos principais problemas encontrados pelas referidas técnicas é a falta de seletividade (JORDAN, A., 2005), o que causa danos não somente as células cancerígenas, mas também as normais adjacentes ao tumor. Diante disto, a utilização de nanopartículas magnéticas para o tratamento de hipertermia é plenamente suportado. Historicamente, apenas em 1957 foi publicado o

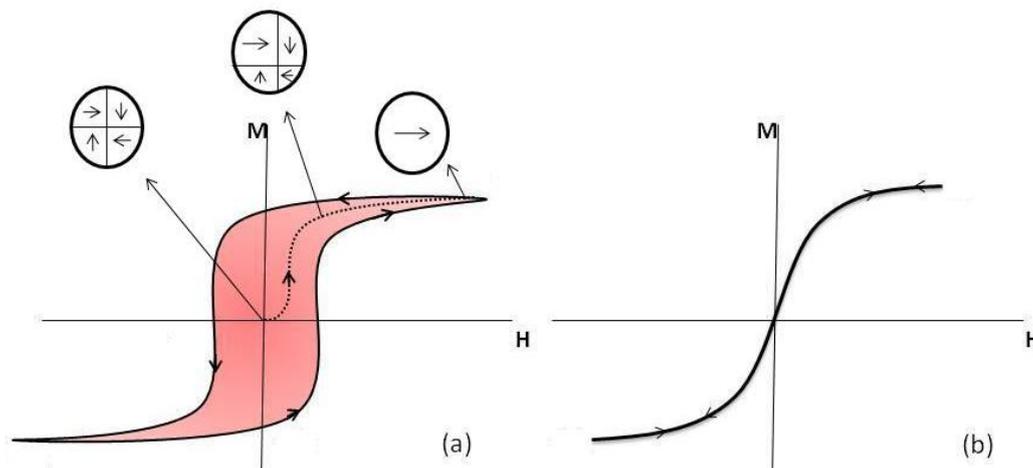
primeiro trabalho desenvolvido por Gilchrist e colaboradores (GILCHRIST et al., 1957), nos quais os mesmos enfatizavam a utilização de maguemita ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) com tamanho na faixa de 20 – 100 nm, expostas a um campo magnético de 1,2 MHz, para o tratamento de hipertermia magnética. Contudo, é muito importante ressaltar que esta modalidade de tratamento é considerada complementar em relação aos tratamentos convencionais como a radioterapia, quimioterapia, terapia de genes e imunoterapia (KUMAR; MOHAMMAD, 2011). Apesar disso, a hipertermia, a partir de nanopartículas magnéticas, apresenta vantagens como à possibilidade de concentração de calor no sítio tumoral devido ao direcionamento magnético ou injeção local (SHINKAI, 1998). Desta forma, não há necessidade de o paciente passar por processos operatórios diminuindo os custos.

Os tratamentos de hipertermia, de maneira geral, podem ser classificados de três diferentes maneiras de acordo com a temperatura aplicada. Para temperaturas acima de  $46^\circ\text{C}$ , dar-se o nome de termo-ablação. Neste, por sua vez, ocorre necrose, coagulação ou carbonização das células. Também existe a hipertermia moderada para temperaturas na faixa de  $46 - 41^\circ\text{C}$ . Para fins clínicos, esta técnica é a preferencial, pois melhora a homogeneidade térmica e qualquer dano a células normais é reversível (JORDAN, A. et al., 1999). Por fim, existe a diatermia quando se aplica temperaturas abaixo de  $41^\circ\text{C}$ . Esta modalidade é geralmente empregada no tratamento de doenças reumáticas. Dentre os três tipos relatados anteriormente, a hipertermia moderada ganha destaque devido à faixa de temperatura que a literatura (ADAMENKO, 1986) reporta para os tumores cancerígenos, pois os mesmos são menos tolerantes a temperatura e não suportam  $43,5^\circ\text{C}$ , enquanto que as células normais conseguem suportar até  $45,5^\circ\text{C}$  sem sofrer nenhum dano. Deste modo, nanopartículas magnéticas podem ser usados como dispositivos para gerar calor com o objetivo de alcançar temperaturas na faixa da hipertermia moderada.

O tipo de mecanismo de aquecimento magnético é determinado de acordo com o tamanho da nanopartícula. As com tamanho acima do diâmetro crítico ( $d_{cr}$ ), o mecanismo ocorre através da dissipação de calor por perda de histerese. Neste caso, as nanopartículas, constituídas de vários domínios magnéticos (regiões com orientação magnética homogênea), quando expostas a um campo magnético alternado (AC) ocorre um fenômeno irreversível chamado deslocamento das paredes do domínio

(VARANDAN et al., 2008). Quando a intensidade do campo magnético alcança o ponto de saturação chamado de Magnetização de Saturação ( $M_S$ ), as paredes não mais se deslocam. Com a inversão do sentido do campo, os momentos magnéticos apresentam resistência à inversão de sentido ocasionando a não coincidência da curva. A área em vermelho dentro da curva de histerese representada na Figura 10(a) representa a dissipação térmica a partir da nanopartícula magnética. Para nanopartículas superparamagnéticas (SPM) (tamanho menor que  $d_{cr}$ ), a geração de calor ocorre de forma diferente, pois como mostrado na Figura 10(b), não há histerese na curva. A exposição das SPM a campos de natureza alternada ocasiona a rotação dos momentos magnéticos a partir das relaxações de Néel e Browniana. Ambas são consideradas fontes internas (Néel) e externas (Browniana) de fricção devido à rotação dos momentos relativos à rede cristalina e rotação física das partículas, respectivamente (SHARIFI; SHOKROLLAHI; AMIRI, 2012). Deste modo, ocorre geração de calor conduzindo ao aumento da temperatura.

**Figura 10.** Loop de Histerese nanopartículas magnéticas multi-domínio (a) e domínio simples (b). Para nanopartículas multi-domínio também é mostrado o fenômeno de deslocamento das paredes de domínio.



Fonte: (FREIRE; BARRETO; FECHINE, 2012)

Como pode ser visto na discussão acima, com o uso das nanopartículas magnéticas existe a possibilidade de conversão da “energia magnética” em energia térmica. Além disso, elas podem ser injetadas no corpo do paciente em tratamento e ser

guiadas por um campo magnético externo até um sítio alvo para tornar o tratamento muito mais seletivo. Deste modo, a hipertermia magnética configura-se como uma técnica bastante promissora para o tratamento de diversos tipos de câncer (DA SILVA et al., 1997; GUEDES et al., 2004).

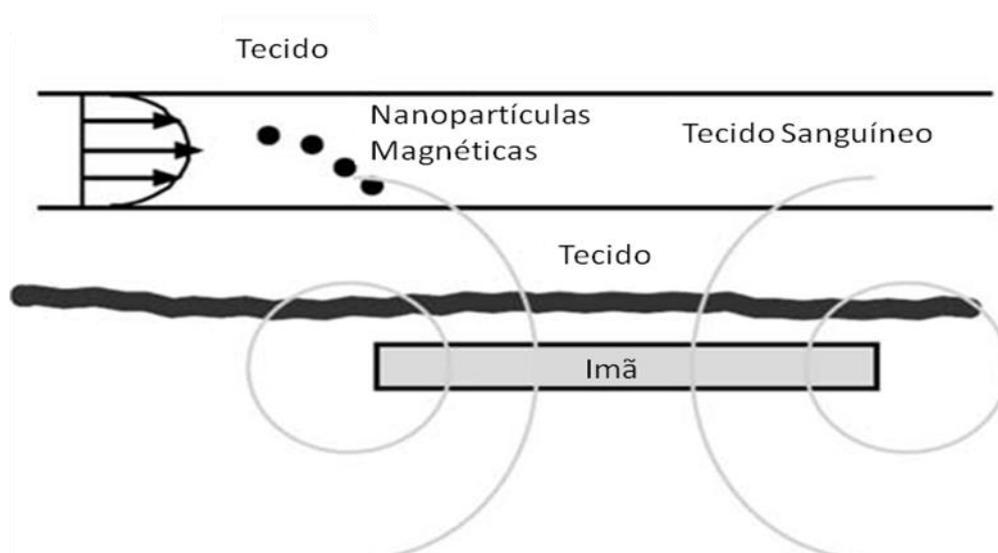
### ***1.5.3 Sistemas Carreadores de Fármacos***

Paul Ehrlich (1854-1915) foi o primeiro pesquisador a pensar que o agente ativo deveria ser seletivo e somente atacar o organismo causador da doença. No entanto, para isso, ele também idealizou que um agente ativo poderia ser entregue juntamente com o agente de seletividade, ou seja, uma espécie de transporte para conduzir o agente ativo até o organismo alvo (ARRUEBO et al., 2007). Deste modo, o sistema formado pelos agentes ativos e de seletividade chamou-se “*arma mágica*”, visto que seria capaz de matar somente o organismo alvo. Diante disto, várias formulações envolvendo nanomateriais foram propostas para sistemas carreadores de fármacos. Dentre elas, podemos citar a utilização de dendrímeros, micelas, emulsões, lipossomas e nanopartículas magnéticas (VARANDAN et al., 2008). No entanto, esta última merece grande destaque, pois se apresenta como um vetor sensível a estímulos externos. Inicialmente, as nanopartículas magnéticas foram utilizadas como agente de contraste para terapia de radiação localizada (MEYERS; CRONIC; NICE, 1963) e para induzir oclusão vascular de tumores (ALKSNE; FINGERHUT, 1965). Somente em 1970, em trabalho desenvolvido por Freeman e colaboradores (FREEMAN; ARROTT; WATSON, 1960), foi publicado o primeiro artigo visando à utilização de nanopartículas magnéticas como sistema carreador de um agente ativo. Desde então, vários trabalhos foram desenvolvidos utilizando vetores magnéticos para o direcionamento de fármacos a um sítio específico (ARRUEBO et al., 2007).

Sistemas nanoparticulados apresentam uma série de vantagens quanto a sua utilização para sistemas carreadores de fármacos. Dentre estas podemos citar o transporte do fármaco a um sítio alvo desejado e a redução da quantidade de fármaco utilizado na formulação. Esta última é extremamente importante, pois causa uma

redução da concentração do fármaco no sítio alvo e reduz seus efeitos colaterais (RITTER et al., 2004). Isto soluciona um dos principais problemas em tratamentos contra o câncer, onde a administração sistêmica do fármaco ocorre em elevadas concentrações que podem afetar também as células normais devido sua falta de especificidade (FARAJI; WIPF, 2009; FERREIRA, 2009). Contudo, sistemas carreadores de fármacos contendo nanopartículas magnéticas em sua composição apresentam uma vantagem adicional em detrimento dos sistemas formulados com a sua ausência: a possibilidade de direcionamento para uma região específica através de um campo magnético externo (LATHAM; WILLIAMS, 2008). Isto torna estes sistemas ainda mais atrativos. Um esquema hipotético de um sistema nanoparticulado carreador de fármacos sendo guiado por um campo magnético externo é apresentado na Figura 11.

**Figura 11.** Esquema hipotético de um sistema carreador de drogas.

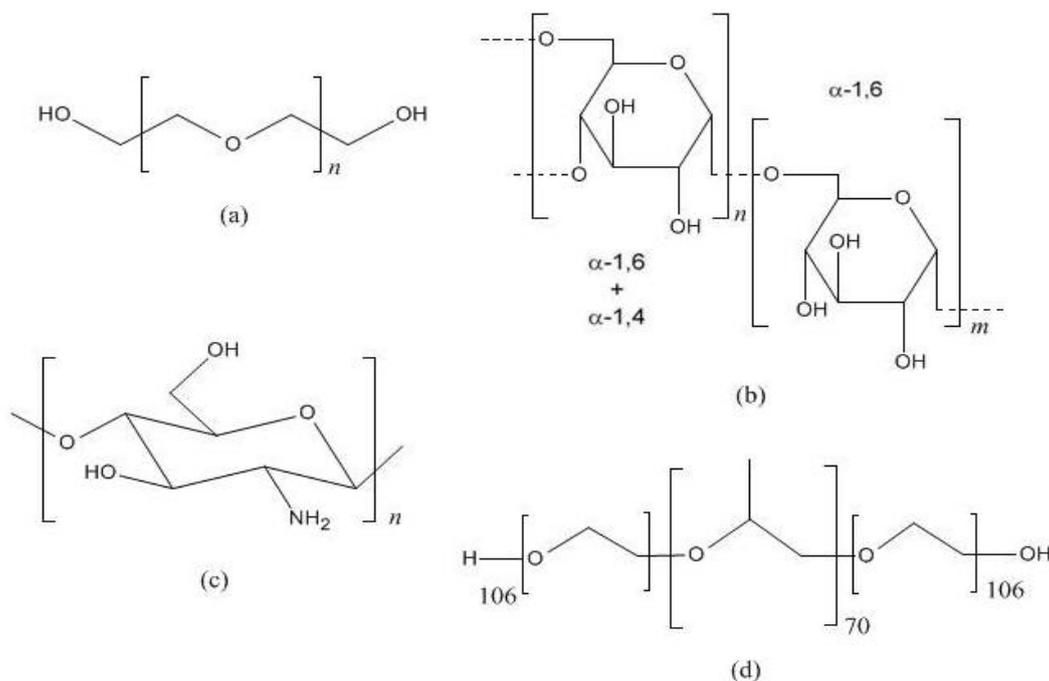


Fonte: (PANKHURST et al., 2003)

Apesar da vantagem adicional, a utilização de nanopartículas magnéticas como sistemas carreadores de fármacos enfrentam algumas limitações relacionadas ao seu tamanho, propriedades magnéticas e biocompatibilidade (ARRUEBO et al., 2007). Este último, por sua vez, está sendo resolvido aplicando-se um revestimento de material biocompatível nas nanopartículas magnéticas (VARANDAN et al., 2008). Geralmente, utilizam-se os polímeros polietilenoglicol (PEG) (FERRARI, 2005; YAMAOKA; TABATA; IKADA, 1994), dextran (HONG et al., 2008), quitosana (RIBEIRO, 2008),

pluronic F127 (PARK et al., 2009) e P123 (CHEN, S. et al., 2007), dentre outros. A Figura 12 mostra a unidade estrutural de alguns dos polímeros citados. No entanto, os copolímeros pluronic P123 e F127, formados por óxidos de etileno e propileno, merecem destaque uma vez que estudos tem revelado ação no que diz respeito à inibição da atividade da glicoproteína P (Pgp) e respiração mitocondrial de células com ampla resistência a uma série de agentes citotóxicos, as chamadas células MDR (ZHANG, W. et al., 2010). Tais fatos também são observados em fármacos fenotiazínicos como os compostos azul de toluidina O (TBO) e azul de metileno (AM), que tem sido alvo de estudos em tratamentos contra células tumorais (PERUSSI, 2007). Portanto, seu uso em formulações de sistemas nanoparticulados para tratamentos contra o câncer são altamente sugeridos. Contudo, ainda existem poucos estudos com estes copolímeros. Com relação às propriedades magnéticas, um dos pré-requisitos essenciais é que a nanopartícula magnética apresente o superparamagnetismo, pois desta forma, após a retirada do campo magnético, as nanopartículas não tenderam a se aglomerar causando uma possível embolização dos vasos capilares (ARRUEBO et al., 2007). Por fim, o tamanho das nanopartículas influencia diretamente em sua eliminação do organismo (SUN; LEE; ZHANG, 2008). Neste caso, tamanhos menores que 5,5 nm são rapidamente removidas através da depuração renal (CHOI, H. S. et al., 2007), enquanto que nanopartículas maiores que 200 nm são sequestradas pelas células fagocíticas do baço (CHEN, L. T.; WEISS, 1973). Assim, é possível inferir que as nanopartículas magnéticas devem ser pequenas o suficiente para evitar a rápida filtração esplênica, mas suficientemente grande para evitar a depuração renal. Portanto, a faixa ideal de tamanho para sistemas carreadores de fármacos localiza-se entre 5,5 e 200 nm.

**Figura 12.** Estrutura molecular de alguns polímeros utilizados para aplicações biomédicas: (a) PEG, (b) Dextran, (c) Quitosana e (d) F127.



Fonte: Próprio Autor

Adicionalmente, é importante ressaltar a possibilidade dos tratamentos simultâneos de hipertermia magnética e entrega de fármacos. Trabalhos na literatura (EDELMAN et al., 1985; KOST et al., 1985; KOST; WOLFRUM; LANGER, 1987) publicados quase três décadas atrás já mostravam a utilização de campo magnético para controlar a liberação do fármaco encapsulado na matriz polimérica. Juntamente com isso, uma série de fármacos de atividade conhecida contra células cancerígenas, como a doxorrubicina e o paclitaxel, tem sido usados em formulações de sistemas nanoparticulados carreadores de fármacos (WIDDER; SENYEI; SCARPELLI, 1978; ZHANG, W. et al., 2011). Contudo, novos fármacos como a piplartina, biflorina e o pisosterol (COSTA-LOTUFO et al., 2010) vêm sendo descobertos e testados para verificar suas ações contra várias células de linhagens tumorais diferentes. Dentre os fármacos citados, a piplartina apresenta resultados entusiasmantes, pois apresenta ação contra uma série de linhagens tumorais testadas incluindo células leucêmicas HL-60.

Adicionalmente, recentes estudos demonstram que nanopartículas magnéticas podem ser utilizadas para gerar calor intenso dentro de uma matriz polimérica criando espaços vazios para a liberação de fármacos encapsulados (KUMAR; MOHAMMAD, 2011). Desta forma, sistemas formulados com o objetivo de acoplar os dois tratamentos apresentam grande potencial.

## 2. Objetivos

### 2.1 Objetivo Geral

No presente trabalho, objetivou-se a formulação de um novo sistema magnético de liberação controlada de fármacos no qual se utilizou ferritas misturadas de fórmula  $MZnFe_2O_4$  (M= Ni, Mn) revestidas com um sistema polimérico formado por F127 e P123.

### 2.2 Objetivos Específicos

- Obtenção das nanopartículas magnéticas do tipo  $MZnFe_2O_4$  (M= Ni, Mn) por via hidrotérmica.
- Caracterização estrutural e morfológica por DRX, FTIR, Raman, Mössbauer e TEM.
- Caracterização magnética pelas curvas de histerese magnética.
- Obtenção de núcleos magnéticos encapsulados com uma mistura polimérica formada pelos co-polímeros F127 e P123.
- Incorporação de um fármaco antineoplásico modelo (piplartina) ao sistema híbrido sintetizado.

### 3. Materiais e Métodos

#### 3.1 Reagentes utilizados

Na síntese das nanopartículas magnéticas, todos os reagentes utilizados não passaram por qualquer tratamento prévio visando sua purificação. A Tabela 2 mostra os reagentes utilizados bem como suas respectivas procedências.

**Tabela 2.** Reagentes utilizados bem como suas respectivas fórmulas moleculares, marcas e purezas.

Reagentes	Fórmula Molecular	Marca	Pureza (%)
Cloreto de Ferro (III)	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Dinâmica	97,0
Cloreto de Manganês (II)	$\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	Vetec	99,0
Cloreto de Níquel (II)	$\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Vetec	97,0
Cloreto de Zinco (II)	$\text{ZnCl}_2$	Dinâmica	97,0
Hidróxido de Sódio	$\text{NaOH}$	Cinética Química	97,0
Álcool Metílico	$\text{CH}_3\text{OH}$	Synth	99,8
Ácido Acético	$\text{CH}_3\text{COOH}$	Dinâmica	99,7
Ácido Oléico	$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2$	Dinâmica	NI*
Acetonitrila	$\text{CH}_3\text{CN}$	Vetec	99,8

Fonte: Próprio Autor; \* Não informado (NI)

#### 3.1.1 Soluções

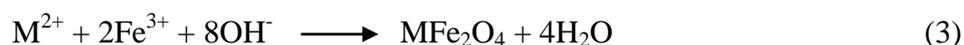
As soluções utilizadas nas sínteses das nanopartículas magnéticas foram preparadas a partir da dissolução de seus respectivos precursores metálicos em água destilada.

A solução alcalina usada como agente precipitante na síntese foi preparada a partir da dissolução de uma determinada massa de hidróxido de sódio em água destilada.

### 3.1.2 Síntese das nanopartículas magnéticas

Como relatado anteriormente, a literatura reporta os mais variados métodos para a preparação de nanopartículas magnéticas (VALENZUELA, R., 1994). No presente trabalho, utilizou-se um método de síntese por via hidrotérmica no qual as nanopartículas foram precipitadas em meio básico e posteriormente submetidas a tratamento hidrotérmico. Este, por sua vez, foi escolhido devido a uma série de vantagens; controle efetivo do tamanho da partícula, morfologia, além de elevada cristalinidade e por não ser necessária a calcinação do material após a síntese em alguns casos. Tal fato reduz o custo de produção dos materiais magnéticos tornando-se um grande atrativo para os materiais sintetizados por esta rota (SUCHANEK; RIMAN, 2006).

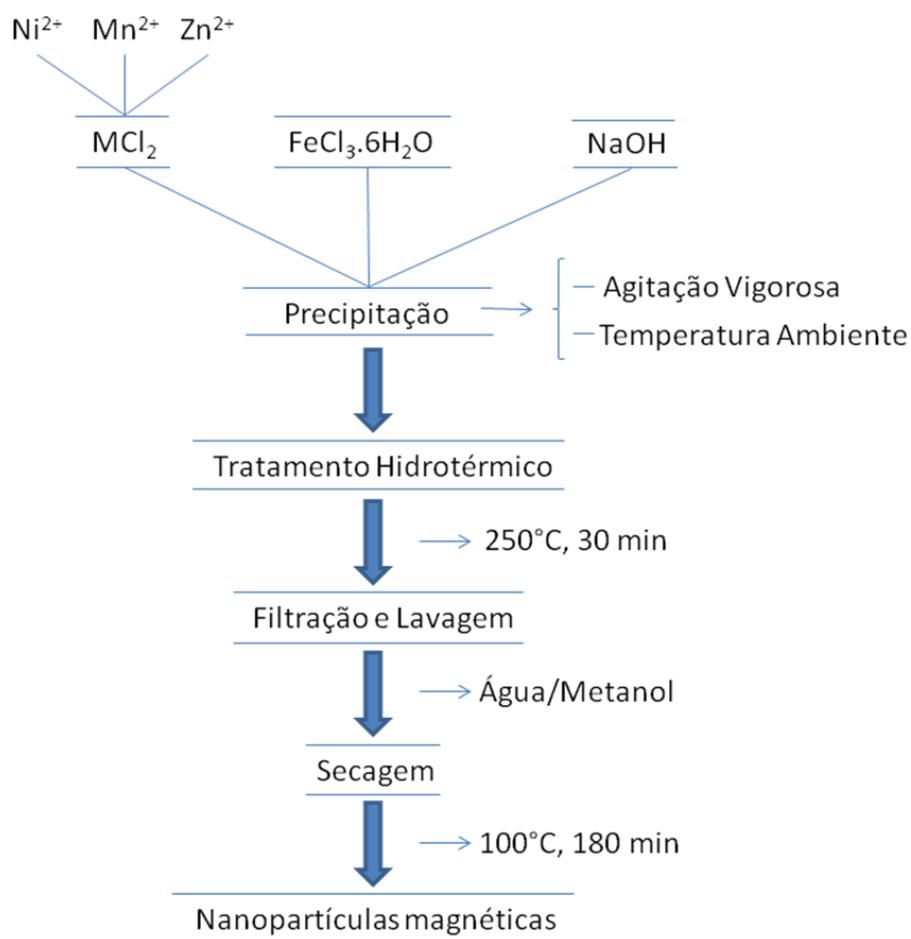
Desta forma, as nanopartículas magnéticas foram sintetizadas seguindo o trabalho de Lee e colaboradores (LEE, J. H. et al., 1999). Entretanto, além das nanopartículas magnéticas tipo  $Zn_{0,5}M_{0,5}Fe_2O_4$ , onde M pode ser níquel ou manganês, também foram sintetizadas nanopartículas do tipo  $MFe_2O_4$ , onde M pode ser níquel, manganês ou zinco. Estes últimos foram sintetizados para eventual comparação com os sistemas contendo misturas. A seguir estão descritas as reações devidamente balanceadas que revelam a estequiometria obedecida na síntese.



Observando a proporção mostrada nas reações (3) e (4), quantidades estequiométricas dos precursores metálicos foram dissolvidos em água destilada e homogeneizados. Simultaneamente, adicionou-se 40 mL de água destilada em um béquer sob agitação vigorosa, este foi devidamente acidificado com ácido acético.

Posteriormente, a solução de cada um dos precursores metálicos foi adicionada ao meio acidificado. Em seguida, adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio sob agitação vigorosa ao béquer contendo os precursores metálicos. Após completa adição do agente precipitante, observou-se a formação de um precipitado bem como uma conseqüente mudança na coloração da solução. Esta, por sua vez, foi transferida para uma autoclave de Teflon com uma camisa de aço inoxidável que foi levado à estufa com uma temperatura de 250°C por um período de 30 minutos. Com o término do tempo, esperou-se até a temperatura ambiente e o precipitado foi separado por decantação magnética, lavado várias vezes com água destilada e metanol e seco em estufa a 100°C/3h. A seguir (Figura 13) é mostrado um fluxograma relatando as etapas na preparação das nanopartículas magnéticas bem como suas condições.

**Figura 13.** Fluxograma de preparação das nanopartículas magnéticas sintetizadas neste trabalho.



Fonte: Próprio Autor

Adicionalmente, toda a água destilada utilizada na preparação das nanopartículas magnéticas foi previamente saturada com o gás nitrogênio por um período de 90 minutos com o intuito de retirar qualquer resquício de oxigênio da mesma para evitar a formação de fases secundárias.

### ***3.2 Complexação das nanopartículas com ácido oléico***

As nanopartículas magnéticas sintetizadas foram inicialmente coletadas e dispersas em 30 mL de água destilada através de tratamento ultrasônico durante 10 min.

De acordo com a literatura (LU et al., 2008), tal fato pode aumentar a quantidade de grupamentos –OH na superfície da nanopartícula e promover alta dispersão em soluções aquosas.

Com o término do período de dispersão ultrasônico, a complexação das nanopartículas foi realizada de acordo com procedimentos oriundos da literatura (ALCÂNTARA, 2007). A suspensão foi mantida sob agitação magnética constante e seu pH foi ajustado para 8,0 gotejando-se uma solução de hidróxido de amônio 25%. Em seguida, a esta suspensão, adicionou-se 50 mL de ácido oléico, mantendo-se a agitação por mais 10 min quando as nanopartículas magnéticas complexadas com ácido oléico passaram para a fase orgânica. Esta última foi separada do sistema com o auxílio de um funil de decantação e as nanopartículas complexadas (MZn-AO) foram separada por centrifugação, lavadas seguidas vezes com água destilada e solução etanólica.

### ***3.3 Testes de adsorção da piplartina no sistema MZn-AO***

Os testes de adsorção do fármaco na superfície modificada das nanopartículas foram realizados fixando-se uma massa de 10 mg de MZn-AO, enquanto a massa de piplartina foi variando de 5 – 25 mg. Tal fármaco foi gentilmente cedido pela professora Dra. Otilia Deusdênio Loiola Pessoa, pertencente ao Laboratório de Análise Fitoquímica de Plantas Medicinais II (LAFIPLAM II) / Departamento de Química ORgânica e Inorgânica – UFC. Desta forma, foram testadas proporções de MZn-AO:Piplartina (m/m) com proporções variando de 1:0,5-2,5. Em cada teste, inicialmente 10 mg das nanopartículas MZn-AO foram pesadas e posteriormente dispersas em béquer contendo 10 mL de acetonitrila. Com o término deste procedimento, foi pesada a referida massa de piplartina da proporção testada com seguida dissolução em outro béquer também contendo 10 mL de acetonitrila. O béquer contendo as nanopartículas de MZn-AO foi transferido para o banho de ultrassom, onde iniciou-se um processo de agitação ultrassônica e mecânica. Simultaneamente, a solução contendo a referida massa de fármaco solubilizada foi lentamente gotejada ao béquer em agitação. Com a total adição deste totalizando 20 mL de solução, o sistema permaneceu em agitação ultrassônica e mecânica por mais 30 minutos. Ao término de tempo, o béquer foi

mantido em repouso para evaporação do solvente. Após a evaporação, foi adicionado ao béquer seco 20 mL de acetonitrila dispersando as nanopartículas. Com o auxílio de um magneto, as nanopartículas contendo o fármaco em sua superfície foram presas ao fundo do béquer e o sobrenadante foi analisado através de espectrômetro UV-VIS para verificar a quantidade de fármaco que permaneceu em solução. Desta forma, comparando os valores de concentração antes e depois do teste de adsorção foi possível avaliar em qual proporção as nanopartículas adsorvem a maior quantidade de piplartina. Ao sistema contendo nanopartículas magnéticas, ácido oléico e piplartina, denominou-se MZnP1X, onde X designa a proporção mássica da piplartina quando comparada com a nanopartícula.

### ***3.4 Revestimento do sistema MZnP1X com F127/P123***

As nanopartículas magnéticas MZnP1X foram revestidas de acordo com a metodologia empregada em Zhang et al. (ZHANG, W. et al., 2011) utilizando o método da Hidratação do Filme Lipídico. Entretanto, algumas modificações foram feitas uma vez que o referido trabalho citado não utiliza nanopartículas magnéticas. Inicialmente, preparou-se uma mistura física dos polímeros pluronic P123 e F127 obedecendo a relação 2:1 (m/m). Posteriormente, 200 mg desta mistura foi dissolvida em 5 mL de acetonitrila. Em seguida, determinada quantidade de MZnP1X foi dispersa em 5 mL de acetonitrila. Esta quantidade foi adquirida avaliando-se os testes de adsorção realizados observando diferentes proporções de MZn-AO : Piplartina. Desta forma, o béquer contendo a proporção, onde se obteve o melhor resultado de adsorção, foi conduzido ao banho de ultrassom. Nesta etapa, o béquer contendo a proporção escolhida permaneceu em agitação ultrassônica e mecânica. Assim, adicionou-se a solução contendo a mistura dos co-polímeros P123/F127 (2:1 m/m) com o auxílio de uma pipeta de pasteur. A solução resultante foi mantida sob agitação por um período de 30 min. Ao término deste período, a solução foi transferida para um balão de fundo redondo. Este, por sua vez, foi levado a um rotaevaporador a uma temperatura de 50°C por 30 min. Ao término deste período, verificou-se a formação de um filme no fundo do balão. Além disso, este foi conservado em dissecador durante a noite para remoção de acetonitrila residual que, por ventura, tenha permanecido no filme.

Após a formação do filme, tem-se o início da segunda etapa do método de revestimento: a hidratação do filme. Nesta etapa, o filme contido no fundo do balão foi hidratado com 10 mL de água destilada (fase aquosa) previamente aquecida a uma temperatura de 60°C. De modo a conseguir o desprendimento do filme das paredes do balão, o mesmo foi transferido para agitação em rotaevaporador com sistema de vácuo desligado e com banho a 60°C. O balão permaneceu em agitação por 30 min. Ao término do tempo, o balão foi conduzido ao banho de ultrassom termostatizado também a 60°C acoplado a um sistema de agitação mecânica. Nesta etapa observou-se total desprendimento do filme, resultando em solução branca com aspecto “leitoso”. Durante este procedimento a agitação foi realizada com bastante cuidado com o intuito de evitar a formação de espuma, uma vez que isto pode causar alterações na concentração final da solução (SANTOS, 2002). Ao final desta etapa, a solução com aspecto “leitoso” permaneceu em agitação ultrasonica por 30 min. Posteriormente, a solução foi congelada seguida por liofilização para obtenção das nanopartículas secas. Este sistema foi chamado de MZnPPF

### ***3.5 Teste de homogeneidade***

O teste de homogeneidade foi realizado analisando-se separadamente quatro diferentes porções do sólido MZnPPF logo após o processo de liofilização. Inicialmente, 5mg das diferentes regiões estudadas foram pesadas e acondicionadas em um recipiente de vidro. Posteriormente, adicionou-se 10 mL de acetonitrila em cada um destes para extração da piplartina contida na massa do sólido pesada. Retirou-se uma alíquota de 200µL de solução e diluiu-se para um volume total de 3,0 mL. Esta, por sua vez, foi analisada em espectrômetro UV-VIS (INSTRUTHERM, UV – 2000A) localizado no laboratório de Polímeros e Inovação de Materiais (LabPIM) – Departamento de Química Orgânica e Inorgânica/UFC. O comprimento de onda utilizado para as medidas foi 300 nm. A partir dos resultados observados para as diferentes regiões foi possível inferir a concentração de piplartina.

### ***3.6 Curva de calibração da piplartina***

A curva de calibração para a piplartina foi construída inicialmente preparando-se uma solução mãe com 10 mg de fármaco em 100 mL de acetonitrila. Alíquotas de 200 a 1500  $\mu$ L foram retiradas da solução preparada e transferidas para um balão de 10 mL. Após a aferição do menisco, a parte da solução foi acondicionada em cubeta de quartzo com caminho óptico de 1 cm e conduzida para as medidas de absorção na região do ultra-violeta. Tais medidas foram realizadas em um equipamento da marca INSTRUTHERM, modelo UV-2000A, utilizando um comprimento de onda pontual igual a 300 nm.

### ***3.7 Testes de Hipertermia***

Os dados dos testes de hipertermia foram obtidos em um equipamento EasyHeat da marca Ambrell. Tais testes foram realizados no Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN), Belo Horizonte – MG, Brasil. A frequência utilizada durante as medidas teve valor constante de 222 kw, enquanto que os valores de intensidade do campo magnético AC foram variados (84 e 126 Oe). A concentração de nanopartículas magnéticas usada em cada uma das medidas foi 30 mg/mL.

### ***3.8 Caracterização das nanopartículas sintetizadas***

#### ***3.8.1 Difração de Raios-X (DRX)***

As análises de difração de raio-X (DRX) foram realizadas em um aparelho Rigaku (Laboratório de Raio-X / Departamento de Física – UFC) equipado com tubo de  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$ ), utilizando voltagem de 40 kV com uma corrente de 25mA. Para a realização das análises, as amostras em pó foram acomodadas no porta-amostra e os difratogramas foram coletados em uma faixa  $2\theta = 20\text{--}120^\circ$ , com passo de  $0,02^\circ$ . Adicionalmente, os valores de tamanho de partícula, parâmetros de rede, concentração das fases, bem como os gráficos de Willianson-Hall foram calculados a partir do

tratamento matemático dos difratogramas obtidos através do refinamento de materiais cristalinos utilizando o Método de Rietveld (ANTONIO, 2006).

### ***3.8.2 Espectroscopia de absorção na região do Infravermelho (FTIR)***

Os dados de Espectroscopia na região do Infravermelho (FTIR) foram obtidos em um aparelho Espectrômetro Perkin Elmer FTIR (Departamento de Química Orgânica e Inorgânica – UFC). Para a realização das medidas, as amostras foram previamente diluídas em KBr e então, os espectros foram coletados na faixa de 400 – 4000  $\text{cm}^{-1}$ .

### ***3.8.3 Espectroscopia Raman***

A Espectroscopia Raman foi realizada em um equipamento modelo APLHA 300 da marca Witec (Laboratório de Espalhamento Raman / Departamento de Física – UFC). Todos os espectros foram obtidos à temperatura ambiente. Uma lente objetiva com um aumento de 20X foi utilizada para focalizar o laser na amostra bem como para coletar a radiação espalhada. A fonte de excitação do laser utilizada para a aquisição dos espectros tinha comprimento de onda igual a 532 nm.

### ***3.8.4 Espectroscopia Mössbauer***

Os espectros Mössbauer para as amostras sintetizadas foram obtidos em um aparelho da marca FAST (ConTec) Mössbauer Systems (Laboratório de Magnetismo e Materiais Magnéticos / Departamento de Engenharia Metalúrgica e de Materiais – UFC), na geometria de transmissão. As medidas foram realizadas na temperatura ambiente (300K), com  $2\text{mg}/\text{cm}^2$  de amostra pulverizada, utilizando uma fonte radioativa de  $^{57}\text{Co}$  em matriz de Ródio. O programa NORMOS (escrito por R. A. Brand e

distribuído por Wissenschaftliche Elektronik GmbH, Alemanha) foi utilizado para realizar os ajustes dos sítios de ferro na estrutura de espinélio e para a determinação dos parâmetros hiperfinos. Vale ressaltar que todos os valores de deslocamento isomérico foram relativos ao ferro metálico ( $\alpha$ -Fe).

### ***3.8.5 Curvas de Histerese Magnética***

As medidas magnéticas foram obtidas a temperatura ambiente utilizando um magnetômetro de amostra vibrante localizado no Departamento de Física da Universidad de Santiago de Chile (USACH), Santiago, Chile. Este, por sua vez, foi previamente calibrado usando um fio de Ni puro. Posteriormente, realizou-se a medição da massa de cada amostra para avaliar as propriedades magnéticas e seu resultado foi mostrado em emu/g.

### ***3.8.6 Análise Termogravimétrica***

A estabilidade térmica das nanopartículas magnéticas e encapsuladas foram obtidas utilizando um equipamento METTLER TOLEDO TGA/SDTA 851<sup>e</sup> (Laboratório de Produtos e Tecnologia em Processos (LPT) / Departamento de Química Orgânica e Inorgânica – UFC), numa faixa de temperatura de 50 a 800°C, com razão de aquecimento de 10°C/min e atmosfera de nitrogênio com vazão de 50 mL/min, cadinho de alumina e massa de amostra de 10 mg.

### ***3.8.7 Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM)***

As análises de Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM) foram realizadas no Dipartimento di Ingegneria dell'Innovazione / Università di Salento – Itália. um microscópio da marca Jeol modelo JEM-1011 (operando com tensão de aceleração igual a 100 kV e equipado com uma câmera CCD ORIUS 831 da marca Gatan. A preparação das amostras para a obtenção das imagens ocorreu a partir do gotejamento de uma solução diluída, contendo os nanocristais a serem analisados, sobre grades de carbono revestidas com cobre. Após a deposição, as amostras foram secadas a uma temperatura de 60°C durante a noite antes da obtenção das imagens.

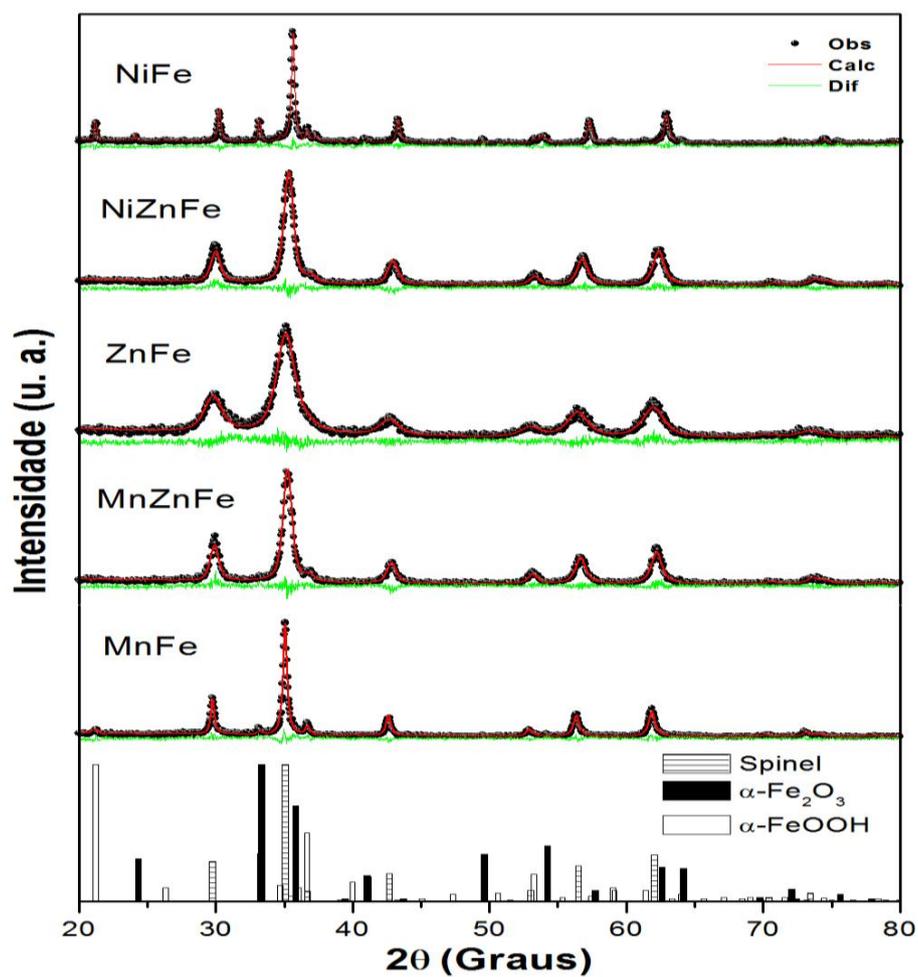
## 4. Resultados e Discussão

### 4.1 Caracterização das nanopartículas

#### 4.1.1 Difração de Raio-X

A Figura 14 mostra o difratograma bem como o tratamento computacional realizado através do método de Rietveld para todas as amostras sintetizadas neste trabalho.

**Figura 14.** DRX de todas as amostras sintetizadas.



Fonte: Próprio Autor

Os padrões de DRX bem como os dados provenientes do refinamento pelo método de Rietveld são mostrados na Figura 14. Os picos de difração observados em  $29,9^\circ$ ,  $35,3^\circ$ ,  $42,8^\circ$ ,  $53,3^\circ$ ,  $56,7^\circ$  e  $62,2^\circ$  podem ser atribuídos à fase cúbica (JCPDS n° 086-1355) característica das ferritas com grupo espacial  $O_h^7$  e está presente em todas as amostras, indicando a formação da estrutura espinélio. Contudo, as amostras MnFe e NiFe mostraram um pico em  $21,2^\circ$  atribuído à fase goethita ( $\alpha$ -FeOOH) (JCPDS n° 029-0713). Além disso, NiFe apresentou um pico em  $33,2^\circ$  relacionado a presença de hematita ( $\alpha$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), que é característico da reflexão oriunda do plano cristalográfico [104] (JCPDS n° 072-0469). O aparecimento de tal fase pode ser atribuído à migração de Fe<sup>3+</sup> para fora da estrutura de espinélio, que segrega e forma a fase  $\alpha$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (PAIVA et al., 2008). A partir da baixa intensidade dos picos de difração observadas para esta fase foi possível inferir sua baixa concentração na amostra NiFe. Tal fato foi posteriormente confirmado através do refinamento pelo método de Rietveld. Adicionalmente, não se observou a presença de picos característicos da fase NaCl, indicando que o processo de purificação realizado nas amostras após a síntese foi eficaz.

Os dados estruturais provenientes do DRX foram tratados com o auxílio do programa DBWTools versão 2.3 (BLEICHER; SASAKI; PAIVA SANTOS, 2000) através do método de Rietveld, onde refinou-se todas as amostras sintetizadas. Foi possível obter alguns parâmetros como tamanho de partícula, parâmetro de rede, quantificação das fases etc. Desta forma, a Tabela 3 apresenta alguns dados estruturais obtidos pelos ajustes, bem como os parâmetros S e  $R_{wp}$ . Estes, por sua vez, fazem menção ao progresso do refinamento e sua concordância entre o perfil observado e calculado, respectivamente.

**Tabela 3.** Dados estruturais das amostras sintetizadas oriundos do método de Rietveld.

Amostra	Fase			Parâmetro de rede (Å)	R <sub>wp</sub> (%)	S
	Fração mássica (%)					
	Espinélio	$\alpha$ -Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	$\alpha$ -FeOOH			
<b>MnFe</b>	98,24	-	1,76	8,473	20,60	1,13
<b>MnZnFe</b>	100	-	-	8,426	20,62	1,22
<b>ZnFe</b>	100	-	-	8,460	16,31	1,02
<b>NiZnFe</b>	100	-	-	8,411	17,56	1,05
<b>NiFe</b>	79,94	2,74	17,33	8,343	18,83	1,12

Fonte: Próprio Autor

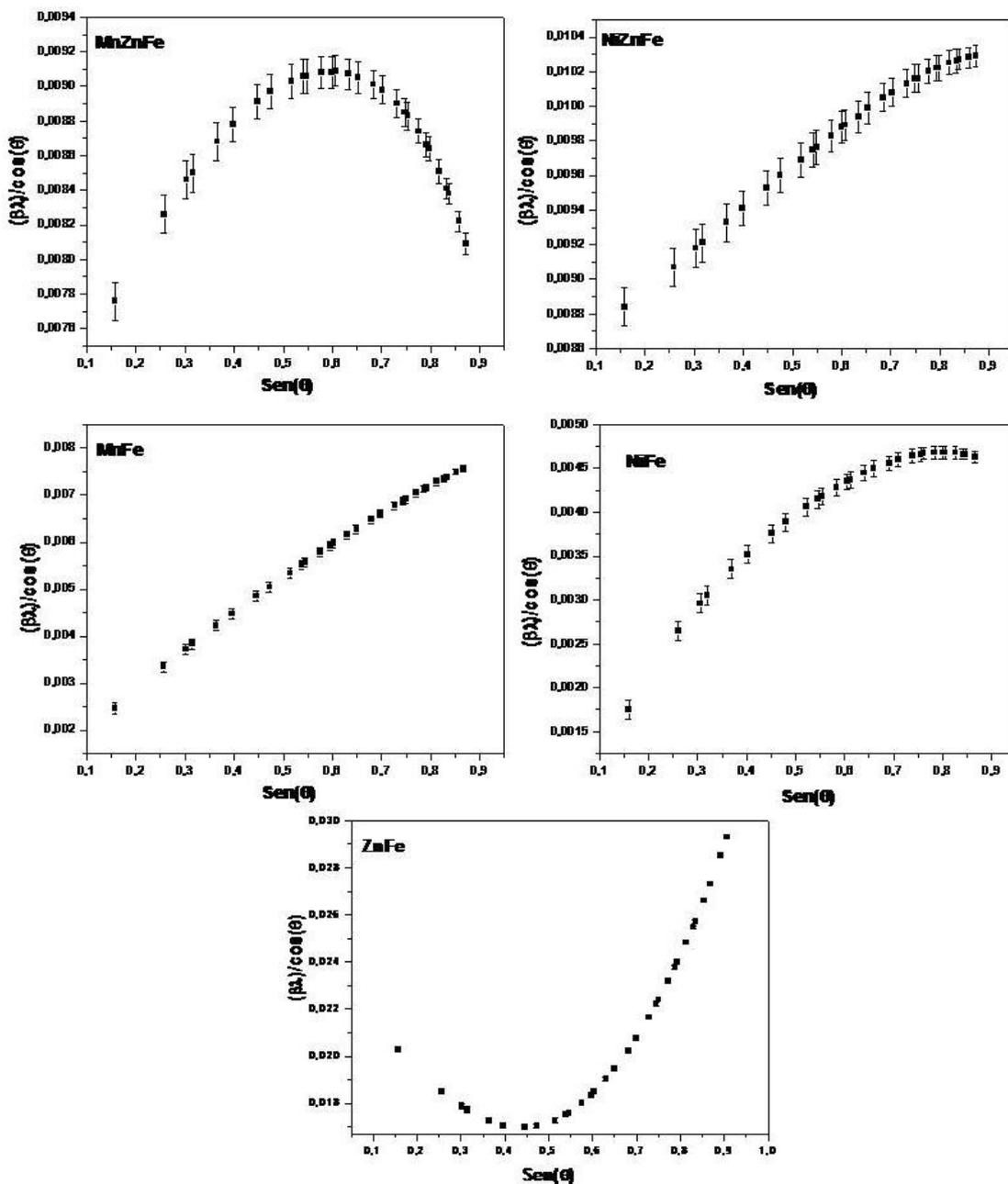
Os valores apresentados na Tabela 3 mostraram que as ferritas sintetizadas são constituídas majoritariamente pela fase espinélio, pois apenas nas amostras MnFe e NiFe foram encontradas picos referentes a fase secundária  $\alpha$ -FeOOH com fração mássica de 1,76 e 17,33%, respectivamente. NiFe apresentou baixa concentração de  $\alpha$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2,74%). Os valores do parâmetro de rede para as amostras seguem a seguinte ordem crescente: NiFe < NiZnFe < MnZnFe < ZnFe < MnFe. Tal sequência pode ser explicada pelos valores dos raios iônicos dos metais constituintes da rede do espinélio uma vez que o raio do Ni<sup>2+</sup> (0,78) < Zn<sup>2+</sup> (0,82) < Mn<sup>2+</sup> (0,91) (GOLDMAN, 2006). Portanto, é de se esperar que os parâmetros de rede das referidas amostras seguissem de acordo com a ordem acima, onde NiFe < ZnFe < MnFe. Para as demais amostras, também foi possível observar o mesmo efeito uma vez que NiZnFe < MnZnFe.

Adicionalmente, deve-se ressaltar que no método de Rietveld, os valores mais importantes a serem avaliados foram o R<sub>wp</sub> e o S, pois estes se referem à concordância e ao progresso do refinamento, respectivamente. A literatura (BEZERRA, 2007) reporta que valores na faixa de 10 – 20% para R<sub>wp</sub> demonstram a boa qualidade do refinamento, enquanto que para o S, valores menores que 1,3 podem ser considerados satisfatórios. Assim, os valores de S (< 1,3) apresentados na Tabela 3 evidenciam o caráter satisfatório dos refinamentos das amostras realizado neste trabalho. Para o R<sub>wp</sub>, observou-se que o refinamento para as amostras ZnFe (16,31%), NiZnFe (17,56%) e NiFe (18,83%) permaneceu dentro da faixa considerada satisfatória. Contudo, os

valores de  $R_{wp}$  para as demais amostras (MnFe e MnZnFe) estão bem próximos da referida faixa (~ 20,60 %).

A partir dos gráficos de Williamson-Hall (W-H) mostrados na Figura 15, observou-se perfis bastante diferentes indicando amostras heterogêneas e homogêneas. As amostras NiFe, MnFe e NiZnFe apresentam boa homogeneidade estrutural com microdeformação positiva (expansão da rede), visto que o perfil de seus respectivos gráficos são retas crescentes (MEDEIROS, 2007). Entretanto, as amostras ZnFe e MnZnFe apresentam comportamento de difícil ajuste linear, evidenciando heterogeneidade. Além disso, comparando as soluções sólidas sintetizadas neste trabalho (NiZnFe e MnZnFe), foi possível inferir que a substituição do cátion  $Zn^{2+}$  por um cátion com massa molecular semelhante, como o caso do  $Ni^{2+}$ , não afeta significativamente a homogeneidade estrutural da amostra. Todavia, a substituição por  $Mn^{2+}$  na estrutura do espinélio apresenta relevante efeito na homogeneidade, pois a MnZnFe apresenta certa irregularidade evidenciada pelo gráfico W-H em curva.

Figura 15. Gráfico Williamson-Hall (W-H) para as amostras sintetizadas.



Fonte: Próprio Autor

A Tabela 4 mostra os dados comparativos de tamanho do cristalito calculados por Scherrer e Williamson-Hall, bem como o valor de microdeformação ( $\epsilon$ ) encontrado para a fase de espinélio das ferritas. Estes foram obtidos através dos coeficientes lineares e angulares de cada ajuste linear realizado. De acordo com os gráficos mostrados na Figura 15, observou-se que não há homogeneidade nas amostras MnZnFe

e ZnFe, portanto, não foi possível estimar o  $D_m$  e  $\epsilon$ . Assim, somente foi calcular  $D_m$  para as amostras NiFe, NiZnFe e MnFe. Observou-se que os valores estimados usando a equação de Scherrer variam na faixa de 4,7 – 25,6 nm, enquanto que os valores estimados através do gráfico W-H, variam de 11,5 – 53,5. Isto pode ser explicado pelos fatores que contribuem para a largura a meia altura do pico ( $\beta$ ) em cada um dos cálculos realizados. No que tange o cálculo do tamanho médio de partícula através da equação de Scherrer, o refinamento de Rietveld corrige apenas a largura instrumental oriunda do feixe de raios-x usado na medida. Portanto, o  $D_m$  calculado utilizando os dados refinados apresenta contribuições do tamanho de partícula propriamente dito e  $\epsilon$  conduzindo a menores valores de  $D_m$ . No entanto, o método de cálculo baseado no gráfico W-H extrai a microdeformação do valor de  $D_m$  permanecendo apenas o tamanho da partícula como único fator de contribuição. Assim, maiores valores de  $D_m$  foram observados. Diante disto, nota-se claramente a interferência dos valores de  $\epsilon$  no cálculo de  $D_m$ . Por exemplo, para a amostra NiZnFe, onde  $\epsilon = 0,076$ , a diferença entre os valores de  $D_m$  foi apenas 1,4, enquanto que para a amostra MnFe, onde  $\epsilon = 0,253$ , a diferença permaneceu em 35,5.

**Tabela 4.** Valores de microdeformação e tamanho médio da partícula calculado por Scherrer e Williamson-Hall para todas as amostras sintetizadas.

Amostras	Diâmetro de partícula ( $D_m$ )		Microdeformação ( $\epsilon$ ) (%)
	(nm)		
	Scherrer	W-H	
<b>MnFe</b>	18,0	53,5	0,253
<b>MnZnFe</b>	11,2	-	-
<b>ZnFe</b>	4,7	-	-
<b>NiZnFe</b>	10,1	11,5	0,076
<b>NiFe</b>	25,6	37,4	0,090

Fonte: Próprio Autor

#### 4.1.2 Espectroscopia Vibracional

A partir dos resultados de DRX, foi possível confirmar a presença da fase de espinélio em todas as amostras sintetizadas. Assim, antes de transcorrer as medidas de FTIR e Raman realizou-se um estudo espectroscópico baseado na Análise do Grupo Nuclear Local, inicialmente desenvolvida por Mathew (PORTO, 1981) e estendida para cristais. Nesta, determinam-se as propriedades de simetria da unidade de interesse como uma espécie isolada e então, os resultados são analisados em termos de sítio de simetria e finalmente fatores de grupo. O referido estudo teórico teve o objetivo de prever as bandas ativas nas técnicas espectroscópicas FTIR e Raman.

Para a determinação dos modos normais no cristal do espinélio com grupo espacial  $O_h^7$  (GUPTA et al., 2002) foi necessário conhecer todos os sítios equivalentes de sua célula unitária. Portanto, verificou-se que esta era formada por 32 átomos de oxigênio formando 64 sítios tetraédricos e 32 sítios octaédricos (GOLDMAN, 2006). No entanto, apenas 24 são ocupados pelos cátions presentes na rede, sendo 8 tetraédricos e 16 octaédricos devido a considerações de balanço de carga da rede. Assim, temos 32 sítios contendo átomos e oxigênio, 8 e 16 sítios com cátions da rede. Ao consultar a Tabela 5, nota-se que os únicos sítios que podem acomodar as referidas posições apresentam simetria  $C_{3v}$ ,  $T_d$  e  $D_{3d}$ , respectivamente.

**Tabela 5.** Todos os sítios para o grupo espacial  $O_h^7$ .

Grupo espacial	Sítios
$O_h^7$ ( $F4_1/m32/m$ )	$[iC_1(192)] + [hC_2(96)] + [gC_s^d(96)] + [fC_{2v}^d(48)] + [eC_{3v}(32)]$ $+ (d+c)D_{3d}(16) + (b+a)T_d(8)$

Fonte: (PORTO, 1981)

Cada sítio da rede do espinélio apresentou simetria diferente. Portanto, os modos da rede serão formados pela contribuição de ambos os sítios com diferentes simetrias. Desta forma, consultando a Tabela 6, a qual mostra todas as representações irredutíveis que resultam da ocupação de cada sítio dentro do grupo espacial, foi possível identificar todos os modos da rede do espinélio.

**Tabela 6.** Representações irreduzíveis resultantes da ocupação de seus respectivos sítios\* dentro do grupo espacial  $O_h$ .

Sítios	Representações irreduzíveis
$C_{3v}$	$A_{1g} + A_{2u} + E_g + E_u + T_{1g} + 2T_{1u} + 2T_{2g} + T_{2u}$
$D_{3d}$	$A_{2u} + E_u + 2T_{1u} + T_{2u}$
$T_d$	$T_{1u} + T_{2g}$

Fonte: (PORTO, 1981); \*Nesta tabela encontram-se apenas os sítios de interesse para o espinélio.

A partir das representações observadas na Tabela 6 para os respectivos sítios, foi possível inferir que os modos para a rede do espinélio são

$$A_{1g} + E_g + T_{1g} + 3T_{2g} + 2A_{2u} + 2E_u + 5T_{1u} + 2T_{2u} \quad (2)$$

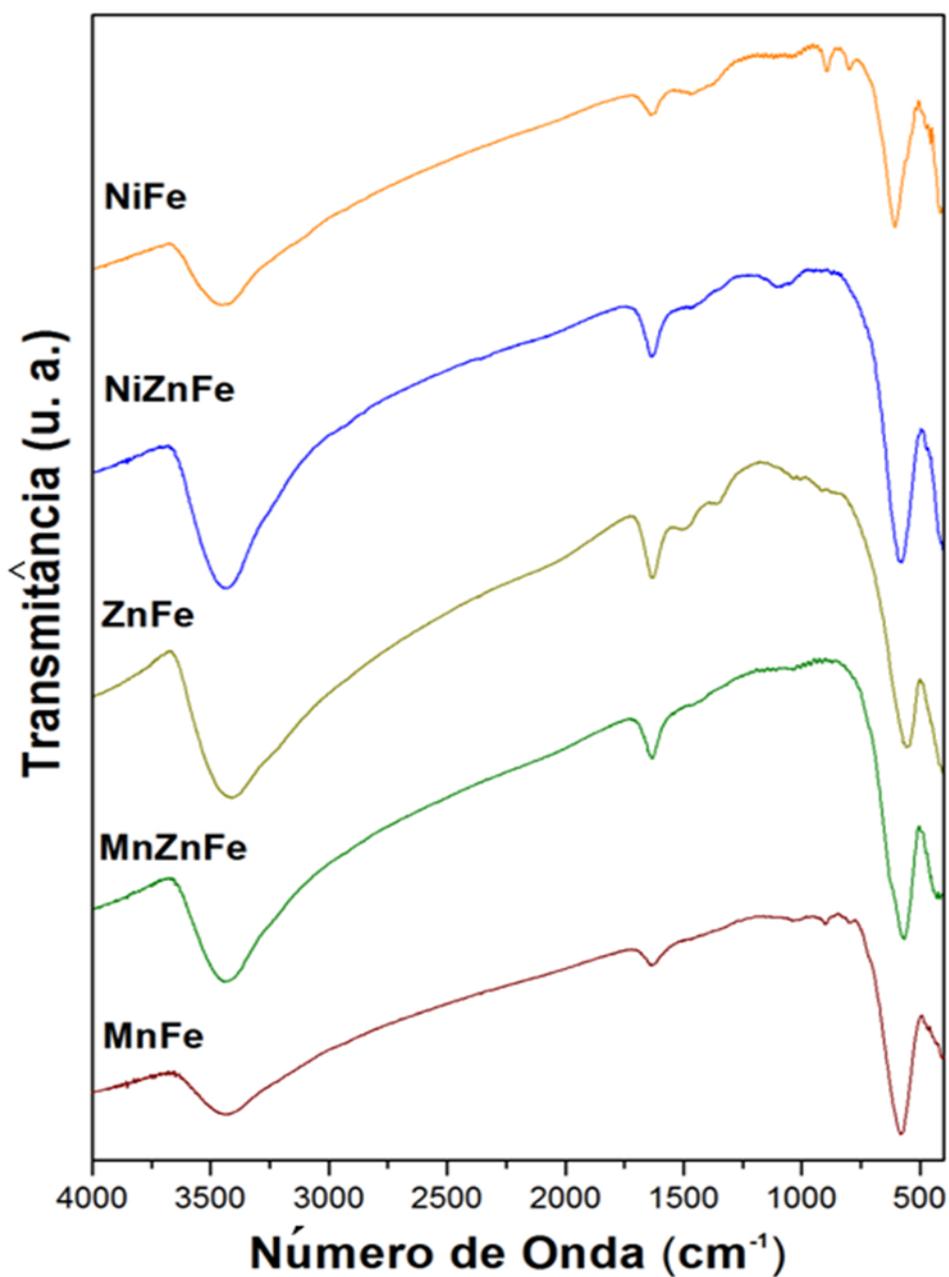
No entanto, nem todos os modos apresentados acima são ativos no Raman e/ou no FTIR. Destes, ativos no Raman são  $A_{1g} + E_g + 3T_{2g}$ , e no FTIR são  $5T_{1u}$ . Tais resultados encontram-se em acordo com os dados da literatura (GUPTA et al., 2002).

#### 4.1.3 Espectroscopia na Região do Infravermelho (FTIR)

A partir da análise dos espectros apresentados na Figura 16 foi possível inferir a formação da fase de espinélio, pois bandas com valores de números de onda na faixa de  $750 - 400 \text{ cm}^{-1}$  mostram a formação da fase de espinélio da ferrita, uma vez que estas podem ser atribuídas às vibrações de íons em sítios com determinadas simetrias na rede do cristal (BEZERRA, 2007). Observou-se uma banda em  $591 \text{ cm}^{-1}$  que pode ser atribuída a vibração do metal no sítio tetraédrico, ou seja, oriunda de um sítio com simetria  $T_d$  e que contribui com 1 dos 5 modos  $T_{1u}$  que são ativos na região do infravermelho. Além disso, foi possível identificar outra banda em  $448 \text{ cm}^{-1}$ . Esta, por sua vez, é característica da vibração do metal no sítio “octaédrico”, pois aparece no intervalo de  $385 - 450 \text{ cm}^{-1}$ . Essa banda é proveniente de um sítio com simetria  $D_{3d}$  que

contribui com mais 1 modo  $T_{1u}$ . Adicionalmente, foi previsto a aparição de 5 modos vibracionais  $T_{1u}$ . Entretanto, para a faixa de número de onda estudada, somente foi possível observar 2 modos. Segundo a literatura (RAVINDER, 1999), as demais bandas correspondentes aos outros modos vibracionais aparecem em números de onda menores que  $400\text{ cm}^{-1}$ .

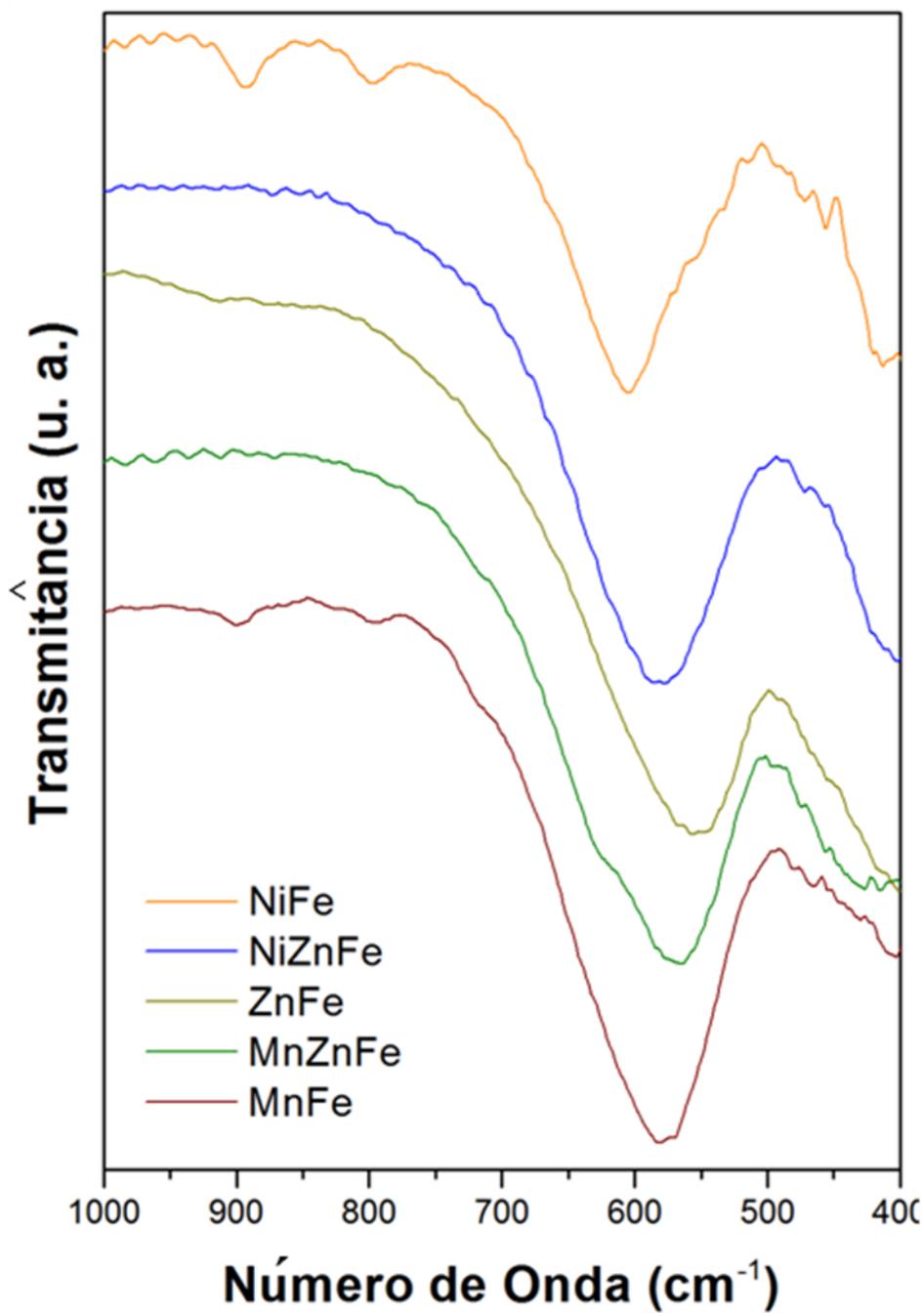
**Figura 16.** FTIR para todas as amostras.



Fonte: Próprio Autor

A ocupação dos sítios na rede do espinélio é fator preponderante para a definição dos valores de número de onda para sua respectiva banda. Desta forma, a Figura 17 apresenta apenas à banda equivalente a vibração dos cátions no sítio tetraédrico para todas as amostras estudadas.

**Figura 17.** Banda equivalente a vibração do metal nos sítios tetraédricos.



Fonte: Próprio Autor

É importante ressaltar que tal banda foi escolhida devida sua melhor resolução no espectro medido. Desta forma, observou-se que as amostras MnZnFe e NiZnFe apresentam valores intermediários de números de onda quando comparados com as fases puras (MnFe, NiFe e ZnFe). Tal fato pode ser explicado pelos cátions ocupantes dos sítios tetraédricos uma vez que a depender destes, podem ocorrer variações significativas na quantidade de energia que deve ser absorvida para que a ligação Metal–Oxigênio vibre. Além disso, a literatura (AMER, M. A. et al., 2011) reporta que a frequência de oscilação ( $\nu$ ) das bandas é proporcional a uma constante de força ( $K$ ) para os sítios tetraédricos e octaédricos. Matematicamente, a relação entre estas duas componentes ( $\nu$  e  $K$ ) pode ser ilustrada pela seguinte expressão (OLIVEIRA, L. F. C., 2001):

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{K}{\mu}} \quad (5)$$

Onde temos a frequência de oscilação ( $\nu$ ), constante de força ( $K$ ) e massa reduzida ( $\mu$ ). Desta forma, utilizando a relação descrita acima e levando em consideração os parâmetros de ocupação dos sítios tetraédricos relatados na literatura para as amostras sintetizadas (GOLDMAN, 2006), foi possível calcular  $K$  para as mesmas. Esses valores são mostrados na Tabela 7.

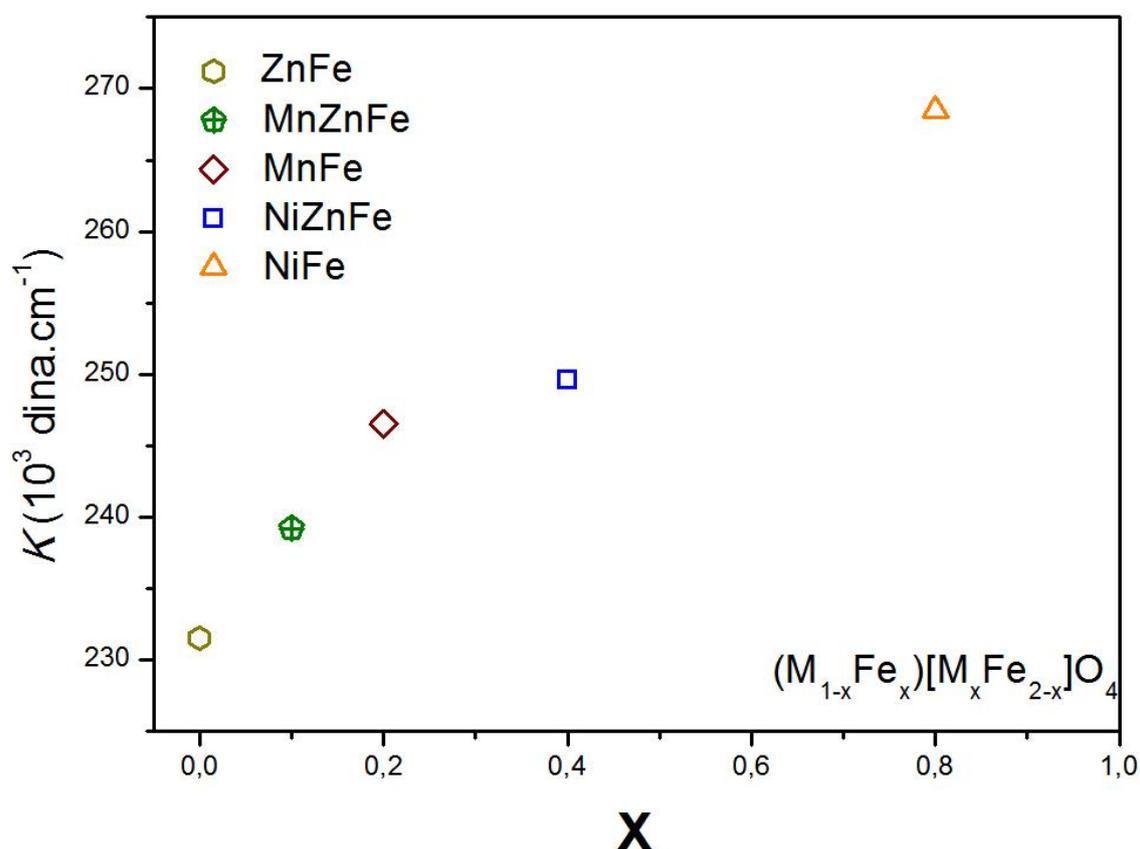
**Tabela 7.** Valores calculados de  $K$  e  $\nu$  para todas as amostras.

<b>Amostras</b>	<b><math>\nu</math> (<math>10^{13}\text{Hz}</math>)</b>	<b><math>K</math> (<math>10^3 \text{ dina.cm}^{-1}</math>)</b>
<b>MnFe</b>	1,743	246,577
<b>MnZnFe</b>	1,706	239,217
<b>ZnFe</b>	1,659	231,515
<b>NiZnFe</b>	1,737	249,698
<b>NiFe</b>	1,815	268,555

Fonte: Próprio Autor

Os resultados mostrados na Tabela 7 explicam claramente a posição das bandas observadas para os sítios tetraédricos das amostras na Figura 17. Observou-se que os valores de  $K$  para as amostras NiZnFe e MnZnFe estão em uma faixa intermediária quando comparado aos seus respectivos extremos. Logo, é de se esperar que a posição das bandas relativas aos sítios tetraédricos destas amostras esteja em uma região intermediária, pois a frequência de oscilação ( $\nu$ ) é proporcional a constante de força ( $K$ ). Além disso, notou-se que os valores de  $K$  apresentavam relação crescente quando relacionado com a quantidade de  $\text{Fe}^{3+}$  no sítio tetraédrico. Tal relação pode ser observada na Figura 18.

**Figura 18.** Valores de  $K$  em função da quantidade molar  $X$  de Ferro no sitio tetraédrico.



Fonte: Próprio Autor

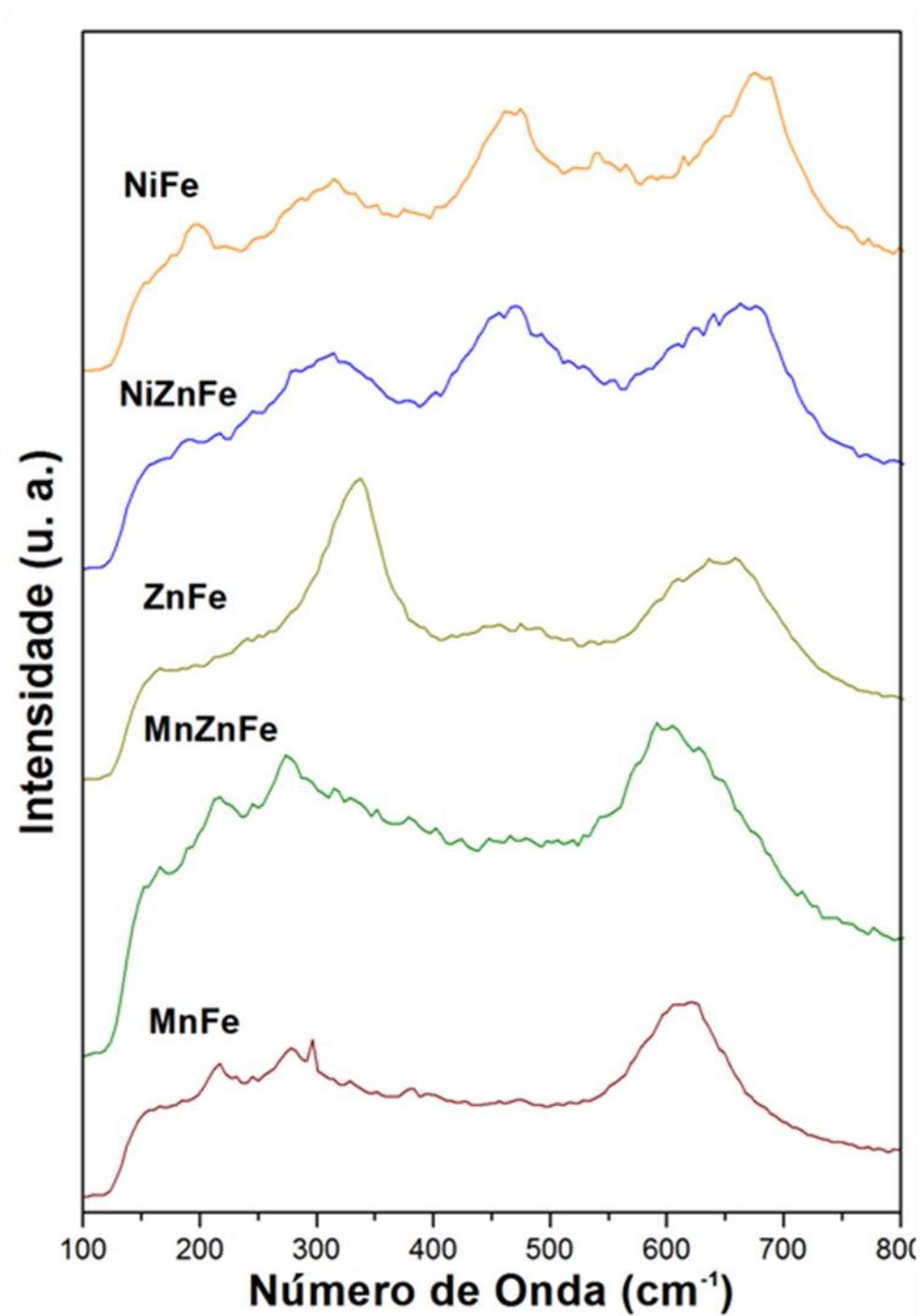
Esse comportamento pode ser explicado pela natureza da ligação do  $\text{Fe}^{3+}$  no sítio tetraédrico. A separação intra-nuclear da ligação Fe-O é menor que a dos outros cátions (Zn, Mn e Ni), portanto, o aumento da concentração de uma ligação desta natureza

conduz à um aumento na força de ligação média, deslocando os valores de  $K$ . Adicionalmente, foi possível identificar um ombro aparecendo em aproximadamente  $623\text{ cm}^{-1}$  no espectro da amostra MnZnFe mostrado na Figura 17. Segundo a literatura (DAWOUD et al., 2006; JOSYULU; SOBHANADRI, 1981; POTAKOVA; ZVEREV; ROMANOV, 1972), a presença de íons  $\text{Fe}^{2+}$  na rede do espinélio pode causar uma distorção da mesma produzindo locais não cúbicos com conseqüente perda de suas propriedades de simetria, o que pode resultar em ombros ou divisões nas bandas de absorção. Desta forma, acredita-se na ocorrência de um efeito análogo a este para a amostra MnZnFe, pois a presença de  $\text{Mn}^{2+}$  causou elevada heterogeneidade, como pode ser visto pelo gráfico W-H para esta amostra.

#### ***4.1.4 Espectroscopia Raman***

A Figura 19 apresenta os espectros Raman na faixa de  $100 - 800\text{ cm}^{-1}$  para as ferritas sintetizadas.

**Figura 19.** Espectro Raman para as amostras sintetizadas.



Fonte: Próprio Autor

A análise teórica utilizando a Análise do Grupo Nuclear Local prediz 5 modos ativos para a espectroscopia Raman ( $A_{1g} + E_g + 3T_{2g}$ ). Deste modo, a análise dos espectros mostrados na Figura 19 possibilitou identificar cada um dos modos

vibracionais e suas respectivas bandas quando estas apareciam. Os espectros das ferritas mostraram significativa diferença no que diz respeito à intensidade relativa das bandas bem como suas posições. Tal fato pode estar relacionado à presença de vacâncias bem como a diferença no tamanho de partícula das amostras estudadas (SPANIER et al., 2001). Além disso, o aspecto assimétrico das bandas observadas para algumas amostras como a MnZnFe indicam deformação heterogênea da rede cristalina além de efeitos de confinamento (WEBER; HASS; MCBRIDE, 1993). Na faixa 600 – 690  $\text{cm}^{-1}$  observaram-se em todos os espectros uma banda de intensidade elevada atribuída a um modo vibracional  $A_{1g}$  oriundo de um sítio com simetria  $C_{3v}$  ocupado pelo átomo de oxigênio correspondente ao estiramento simétrico deste ao longo das ligações M-O (SHEBANOVA; LAZOR, 2003). Para as amostras ZnFe, NiZnFe e NiFe, os espectros claramente exibiram bandas na faixa de 450 – 500  $\text{cm}^{-1}$  e 300 – 350  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente atribuídas aos modos vibracionais  $T_{2g}(3)$  e  $E_g$ , ambos provenientes de um sítio com simetria  $C_{3v}$ . Estes, por sua vez, são característicos de “bends” simétricos e assimétricos dos átomos de oxigênio em relação ao Ferro (SHEBANOVA; LAZOR, 2003). Para as demais amostras (MnFe e MnZnFe), não foi possível identificar tais bandas. Para estas últimas, um modo inesperado foi observado na faixa de 270 – 280  $\text{cm}^{-1}$ , que pode estar ativo no Raman devido à desordem catiônica que induz a redução da simetria translacional. Isto se encontra em acordo com os resultados de FTIR para MnZnFe. Isto suporta a tese de que a presença de  $\text{Mn}^{2+}$  na estrutura de espinélio causa distorção e leva à consequente diminuição de simetria.

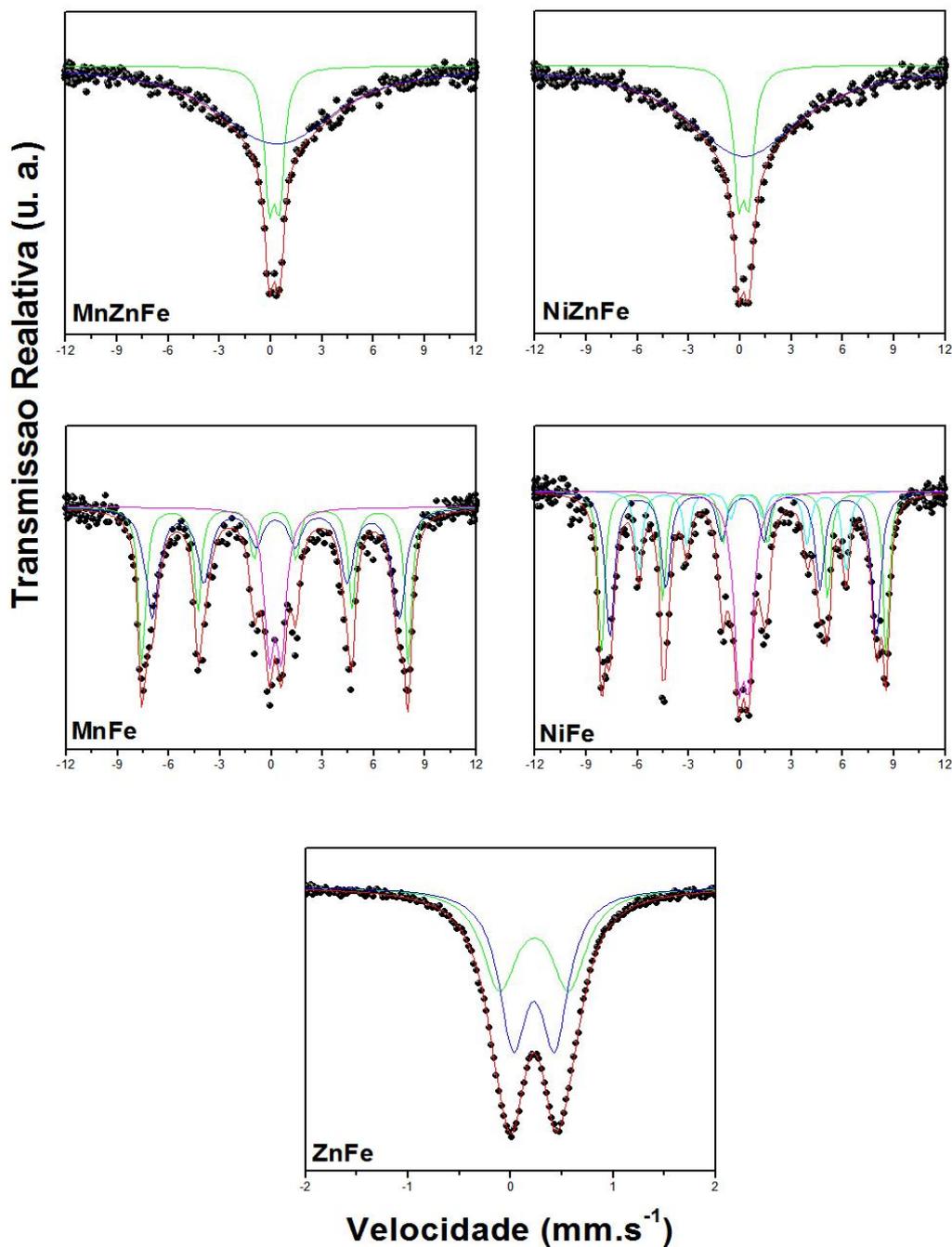
Além disso, foi possível identificar uma banda na faixa de 195 – 215  $\text{cm}^{-1}$  para as amostras MnFe, MnZnFe e NiFe. Esta, por sua vez, é característica do movimento translacional da unidade  $\text{MO}_4$  e atribuída ao modo vibracional  $T_{2g}(1)$  proveniente de um sítio com simetria  $T_d$ . Adicionalmente, o modo  $T_{2g}(2)$  somente foi observado no espectro da amostra NiFe aparecendo em 541  $\text{cm}^{-1}$ .

#### **4.1.5 Espectroscopia Mössbauer**

A Figura 20 mostra os espectros Mössbauer obtidos à temperatura ambiente para todas as amostras sintetizadas. Os dados experimentais são representados na Figura por

pontos, enquanto a linha vermelha é o ajuste realizado com o auxílio do programa NORMOS. Além disso, as linhas em diferentes cores dentro de cada espectro representam o Fe em vários ambientes diferentes.

**Figura 20.** Espectroscopia Mössbauer para todas as amostras sintetizadas.



Fonte: Próprio Autor

Para as amostras NiZnFe e MnZnFe foi observado um dubleto no centro do espectro. Tal padrão pode ser atribuído à um colapso do ordenamento magnético oriundo de um comportamento superparamagnético (WANG; LI, 2001), que apresenta tempo de relaxação  $\tau$  menor que  $\tau_L$  (tempo de precessão de Larmor do momento nuclear magnético) (MALIK et al., 2010). Ainda nestas amostras, também foi observado uma forma em V de seus espectros. Esta, por sua vez, pode ser atribuída à vários fatores diferentes como a redução da anisotropia magnetocristalina ou a substituição de níquel e manganês por zinco, um íon fracamente magnético, reduzindo os pares de acoplamento ente os cátions. O espectro da amostra ZnFe mostrou um dubleto correspondendo à um composto paramagnético indicando a formação da ferrita de zinco pura (PAILHÉ et al., 2008). Estes resultados encontram-se em acordo com o DRX.

Para MnFe e NiFe, o espectro é composto de vários subespectros. Isso indica a presença de ferro em ambientes diferentes. NiFe apresentou um dubleto ao longo de três sextetos. O dubleto pode ser atribuído à  $Fe^{3+}$  dentro de regiões com reduzido tamanho de partícula e exibindo o fenômeno da relaxação superparamagnética (AMER, M. A. et al., 2005). Os três sextetos observados neste espectro correspondem ao  $Fe^{3+}$  nos sítios octaédricos e tetraédricos da estrutura de espinélio e o outro sítio característico da fase  $\alpha$ -FeOOH (KREHULA; MUSIĆ, 2008). Resultados semelhantes foram obtidos para MnFe, entretanto esta apresentou apenas os sextetos característicos do  $Fe^{3+}$  nos sítios da estrutura de espinélio. A ausência do sexteto da fase  $\alpha$ -FeOOH pode ser explicada pela baixa fração mássica (1,76%) desta na amostra.

Os parâmetros hiperfinos das amostras são mostrados na Tabela 8. Os valores de deslocamento isomérico ( $\delta$ ) dos íons ferro nas amostras permaneceram na faixa de 0,28 – 0,38 mm/s. De acordo com a literatura (DICKSON; BERRY, 1986), valores na faixa 0,1 – 0,5 mm/s relativos ao ferro metálico são consistentes com o ferro em seu estado de oxidação 3+ com configuração de alto spin. Um deslocamento positivo deste parâmetro indica que a densidade dos elétrons s no núcleo aumenta, tornando-se mais protegido devido à elevada quantidade de elétrons d (DICKSON; BERRY, 1986; GIBB, 1994). Foram observados valores de interação quadrupolar ( $\Delta$ ) na faixa de -0,26 – 0,69 mm/s. A mudança de sinal neste parâmetro está relacionada à distribuição de carga não-esférica ao redor do núcleo, podendo tornar-se positivo ou negativo a depender de uma configuração alongada ou comprimida do núcleo, respectivamente. Portanto, os altos

valores de  $\Delta$  podem ser atribuídos a uma distribuição de carga heterogênea ao redor do núcleo conduzindo a redução da simetria local do sítio.

**Tabela 8.** Parâmetros hiperfinos para todas as amostras.

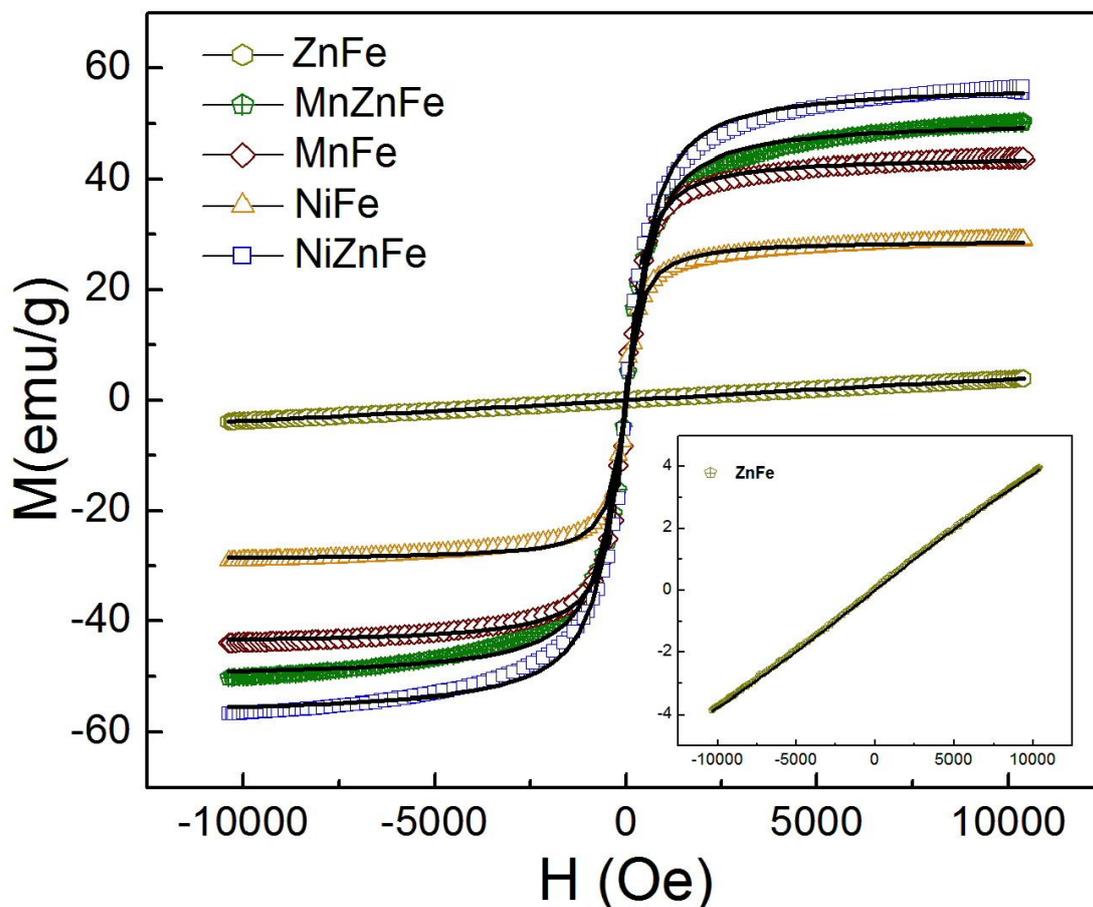
Amostras	Sítios	Parâmetros Hiperfinos			Área (%)
		$\delta$ (mm/s)	$\Delta$ (mm/s)	$B_{HF}$ (T)	
<b>NiFe</b>	<i>16b</i>	0,28	-0,02	48,3	35,5
	<i>8a</i>	0,37	0,07	51,7	27,5
	<i>C<sub>1</sub></i>	0,38	-0,26	37,6	15,5
	<i>D<sub>1</sub></i>	0,31	0,59	-	21,5
<b>NiZnFe</b>	<i>16b</i>	-	-	-	80,6
	<i>8a</i>	0,32	0,61	-	19,4
<b>ZnFe</b>	<i>16b</i>	0,34	0,41	-	54,8
	<i>8a</i>	0,34	0,68	-	45,2
<b>MnZnFe</b>	<i>16b</i>	-	-	-	79
	<i>8a</i>	0,31	0,60	-	21
<b>MnFe</b>	<i>16b</i>	0,37	-0,11	44,7	42,1
	<i>8a</i>	0,33	0,02	48,3	36,7
	<i>C<sub>2</sub></i>	0,32	0,69	-	21,3

Fonte: Próprio Autor; Os deslocamentos isoméricos foram calculados em relação ao Ferro metálico.

#### 4.1.6 Curvas de Magnetização

As curvas de magnetização para investigar as propriedades magnéticas das nanopartículas foram realizadas a temperatura ambiente. A Figura 21 apresenta as medidas de magnetização para todas as amostras sintetizadas. Observou-se que nem todas as amostras estudadas apresentaram loop de histerese. Desta forma, apenas as curvas de magnetização das amostras contendo Zn apresentaram ausência de tal histerese com ambos os valores de coercividade e magnetização remanescente iguais a zero, indicando que tais nanopartículas são superparamagnéticas. Para a amostra ZnFe, não houve saturação na faixa de campo estudada evidenciando a presença de partículas paramagnéticas, ou nanopartículas superparamagnéticas devido o reduzido tamanho constatado por DRX. As amostras MnFe e NiFe apresentaram pequenos valores de coercividade em torno de 70 Oe. Este, por sua vez, indica a presença de nanopartículas de maiores dimensões nestas amostras.

**Figura 21.** Curvas de magnetização para todas as amostras.



Fonte: Próprio Autor

As curvas de magnetização a temperatura ambiente das amostras estudadas podem ser descritas pela função de Langevin (KNOBEL et al., 2008) mostrada abaixo:

$$\frac{M}{M_0} = \coth\left(\frac{mH}{K_B T}\right) - \frac{K_B T}{mH} \quad (6)$$

Onde  $m$  é o momento magnético,  $H$  é o campo magnético externo,  $T$  é a temperatura e  $k_B$  a constante de Boltzmann. Na Figura 21, as linhas sólidas representam os ajustes realizados com a função de Langevin para cada amostra. O tamanho de partícula também pode ser inferido a partir de tal função ajustando o parâmetro  $a = m/k_B$ , que está relacionado com o diâmetro médio das partículas, com  $a = 4p(d/2)^3 M_0 / 3k_B$ , onde  $d$  representa o diâmetro da partícula. Então, utilizando as referidas equações, obteve-se o diâmetro médio das nanopartículas. Os valores são mostrados na Tabela 9.

**Tabela 9.** Valores médios de diâmetro de partícula obtidos a partir dos ajustes da curvas de magnetização com a função de Langevin.

Amostra	$D_L$ (nm)
MnFe	12,6
MnZnFe	10,6
ZnFe	5,5
NiZnFe	10,1
NiFe	15,5

Fonte: Próprio Autor

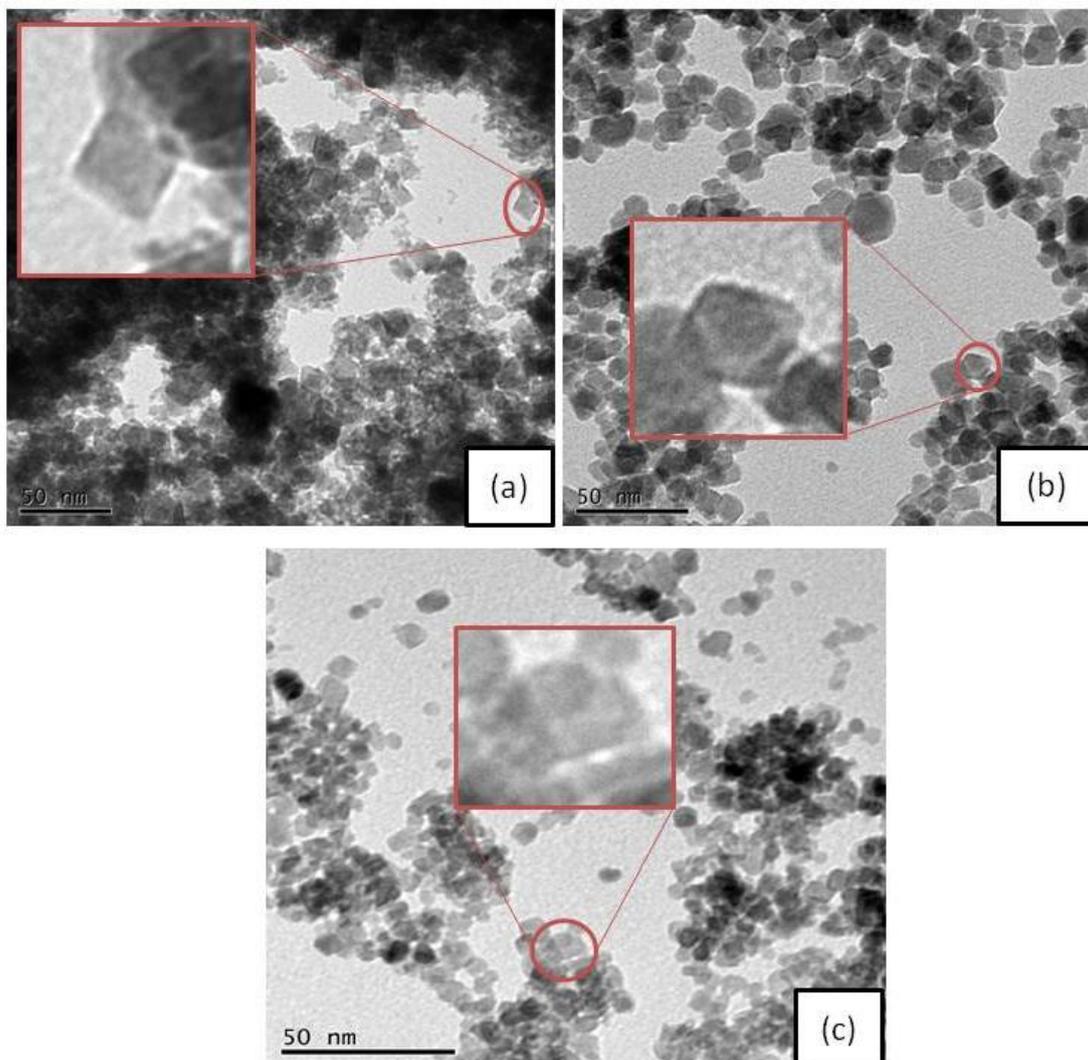
Para as amostras MnZnFe, NiZnFe e ZnFe, tais resultados corroboram com os dados de diâmetro médio de partículas encontrados por DRX. No caso das amostras MnFe e NiFe, os valores de diâmetro médio de partícula apresentaram significativa discrepância evidenciando que o ajuste com a função de Langevin não totalmente foi

satisfatório. Tal fato pode ser explicado pela presença de baixa coercividade (em torno de 70 Oe) para as referidas amostras. Este resultado evidencia uma das principais limitações da equação de Langevin, pois a mesma é utilizada apenas para descrever materiais superparamagnéticos (monodomínio) (KNOBEL et al., 2008). Portanto, obviamente o cálculo do tamanho médio de partícula para nanopartículas contendo vários domínios magnéticos seria limitado, apresentando certa discrepância entre os valores calculados pelas diferentes técnicas utilizadas (DRX e TEM).

#### ***4.1.7 Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM)***

As imagens obtidas no Microscópio Eletrônico de Transmissão para as amostras MnZnFe (a), NiZnFe (b) e ZnFe (c) estão mostradas na Figura 22. A partir de tais micrografias, foi possível inferir que o tamanho médio de partícula está de acordo com os valores encontrados por DRX e Curvas de Magnetização, pois para a amostra NiZnFe, observou-se tamanho de 10,8 nm, enquanto que para MnZnFe, encontrou-se 13,3 nm. ZnFe exibiu partículas com 5 nm de diâmetro. Além disso, as condições do tratamento hidrotérmico (250°C / 30 min) realizado durante a síntese dos materiais sintetizados conduziu a nanopartículas de morfologia cúbica em todas as amostras. Dentro de cada imagem da Figura 22 é possível visualizar nanopartículas magnéticas cúbicas isoladas, com um fator de ampliação maior.

**Figura 22.** Imagens de Microscopia Eletrônica de Transmissão das amostra MnZnFe (a), NiZnFe (b) e ZnFe (c).



Fonte: Próprio Autor

## ***4.2 Desenho experimental para a formulação do sistema híbrido***

### ***4.2.1 Escolha do núcleo magnético***

Após a verificação de todos os resultados bem como suas respectivas discussões, fez-se necessário a escolha de um núcleo magnético para a formulação e um sistema híbrido que foi posteriormente utilizado para liberação controlada de fármacos e

hipertermia magnética. As caracterizações realizadas permitiram avaliar parâmetros como tamanho e propriedades magnéticas das ferritas mistas. Desta forma, a Tabela 10 mostra os valores médios de diâmetro de partícula obtidos pelos diferentes métodos: Scherrer (s), Williamson-Hall (W-H), Langevin (L) e Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM).

**Tabela 10.** Valores médios de diâmetro de partícula obtidos por diferentes métodos para as amostras MnZnFe e NiZnFe.

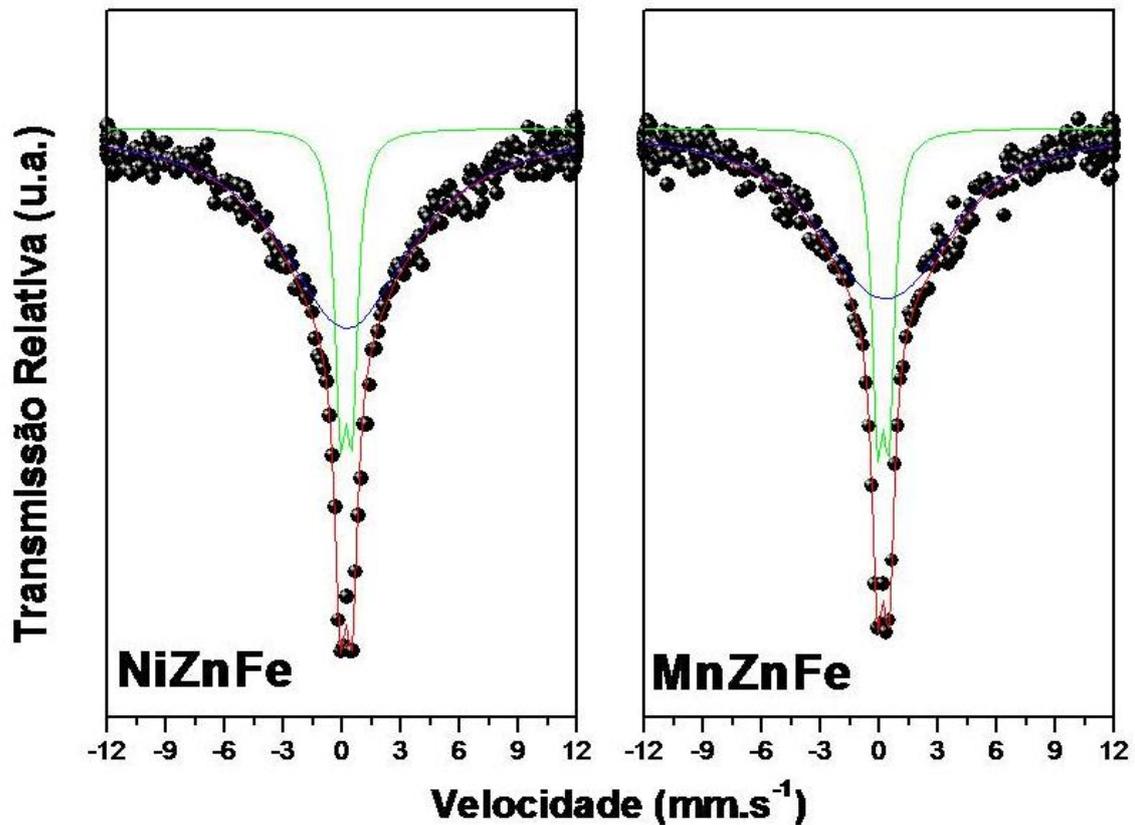
Amostras	$D_S$	$D_{W-H}$	$D_L$	$D_{TEM}$
MnZnFe	11,2	-	10,6	13,3
NiZnFe	10,1	11,5	10,1	10,8

Fonte: Próprio Autor

A literatura reporta que para utilização em aplicações biomédicas, as nanopartículas devem estar em uma faixa de tamanho para escapar dos mecanismos de eliminação do corpo humano. Partículas menores que 5,5 nm são prontamente removidas por depuração renal (CHOI, H. S. et al., 2007), enquanto que maiores que 200 nm são eliminadas pelo processo de fagocitose realizado pelas células do baço (CHEN, L. T.; WEISS, 1973). Portanto, a faixa ideal de tamanho para nanopartículas localiza-se em ampla faixa que vai de 5,5 a 200 nm. Diante disto, ambas as amostras sintetizadas neste trabalho encontram-se na referida faixa estando, assim, aptas a serem utilizadas para aplicações envolvendo liberação controlada de fármacos e hipertermia. No entanto, no que tange a utilização de nanopartículas magnéticas para tais aplicações, outro pré-requisito é considerado de extrema importância: o caráter superparamagnético. Este evita a aglomeração das partículas e possível embolização dos capilares sanguíneos após a retirada do campo magnético.

A Figura 23 mostra o espectro Mössbauer para as amostras MnZnFe e NiZnFe. Ambos exibem um dublete central característico de nanopartículas com caráter superparamagnético (WANG; LI, 2001). Desta forma, mais um dos pré-requisitos essenciais para sua utilização em aplicações biomédicas é atingido.

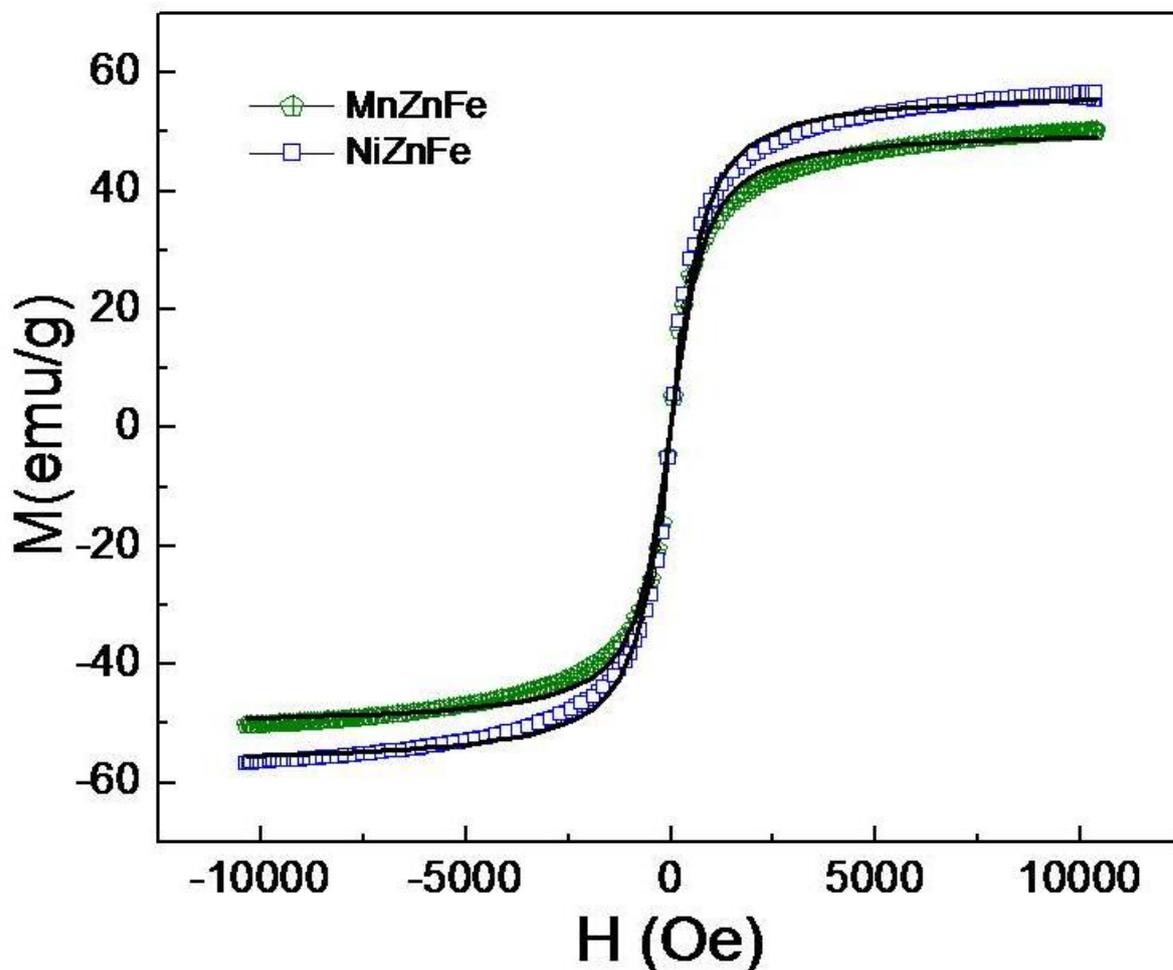
**Figura 23.** Espectro Mössbauer para as amostras NiZnFe e MnZnFe.



Fonte: Próprio Autor

Outra técnica utilizada capaz de avaliar a presença de caráter superparamagnético são as Curvas de Magnetização. A Figura 24 mostra a referida caracterização para as amostras MnZnFe e NiZnFe. A ausência de histerese para as amostras MnZnFe e NiZnFe evidencia o fenômeno do superparamagnetismo para estas amostras. No entanto, outro parâmetro pode ser avaliado a partir das Curvas de Magnetização: a Magnetização de Saturação ( $M_s$ ). Tal parâmetro influencia na determinação da magnitude do campo que será posteriormente utilizado em uma possível aplicação. Assim, observou-se que com valor em torno de 55 emu/g a amostra NiZnFe apresentou maior  $M_s$  em relação a MnZnFe (~50 emu/g). Além disso, NiZnFe exibiu valores de  $M_s$  semelhantes aos da magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) (BARRETO et al., 2011), uma das nanopartículas mais utilizadas para aplicações biomédicas.

Figura 24. Curvas de Magnetização para as amostras MnZnFe e NiZnFe.



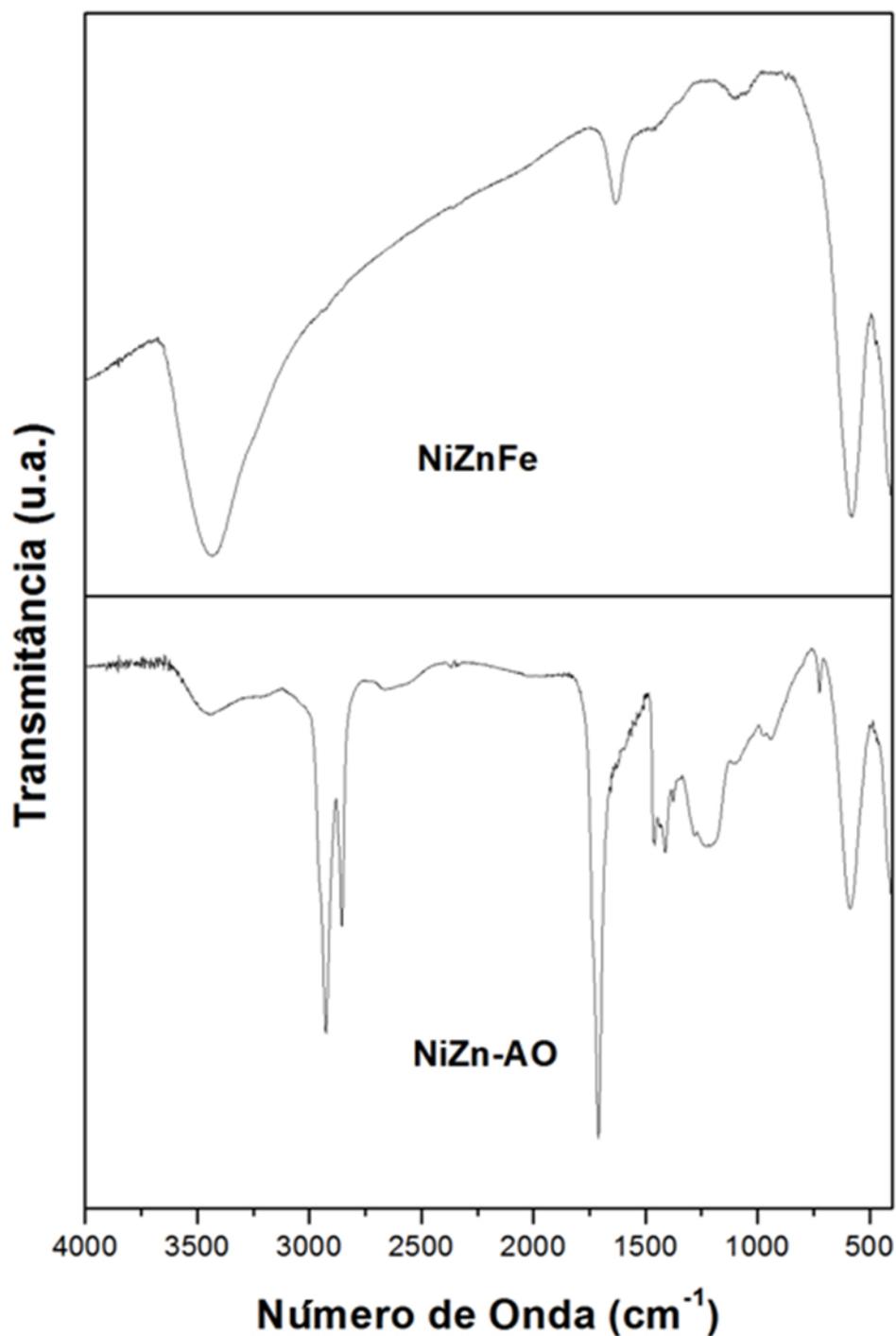
Fonte: Próprio Autor

Adicionalmente, outro fator de relevante interesse que poderia ser considerado é a forma. No entanto, as imagens obtidas no TEM revelaram que ambas as amostras MnZnFe e NiZnFe apresentam a mesma morfologia cúbica e tamanhos semelhantes. Desta forma, tal parâmetro tornou-se irrelevante para a escolha do núcleo magnético. Assim, diante de todos os argumentos expostos anteriormente, o núcleo magnético escolhido para a formulação do sistema para liberação controlada e hipertermia magnética foi a amostra NiZnFe. Apesar da grande semelhança em diversos parâmetros avaliados, esta amostra apresenta melhores propriedades magnéticas quando comparada com ao MnZnFe.

#### 4.2.2 *Modificação superficial do núcleo escolhido*

Com o intuito de imobilizar uma camada de matriz polimérica conferindo ao sistema biocompatibilidade, a superfície da amostra NiZnFe foi inicialmente funcionalizada utilizando ácido oléico ( $C_{18}H_{34}O_2$ ). Para entender tal modificação, após a realização do procedimento descrito no subitem 3.2, a amostra foi conduzida para a realização de FTIR. Desta forma, a Figura 25 mostra os espectros da amostra modificada, designado NiZn-AO, e para fins de comparação, também é mostrado a amostra sem modificação alguma. A partir de tais espectros, foi possível observar bandas características da rede espinélio em número de onda abaixo de  $700\text{ cm}^{-1}$ . Tais bandas foram discutidas anteriormente. No espectro da NiZn-AO observaram-se duas bandas em  $1710$  e  $1285\text{ cm}^{-1}$  que podem ser atribuídas aos estiramentos C=O e C-O presentes no ácido carboxílico, respectivamente. Isto revela que houve a modificação na superfície da amostras NiZnFe. No entanto, um ombro foi observado em  $1738\text{ cm}^{-1}$ , o que indica a presença de ácido carboxílico fracamente interagindo na superfície da nanopartícula por meio de forças de Van der Waals entre as cadeias carbônicas (C18) do ácido oléico ou ainda através da ligação de hidrogênio em ter os grupos carboxílicos (SOLER et al., 2007). Os estiramentos  $CH_2$  simétricos e assimétricos oriundos destas referidas cadeias também foram observados em  $2848$  e  $2928\text{ cm}^{-1}$ . Uma banda acima de  $3000\text{ cm}^{-1}$ , mais precisamente em  $3450\text{ cm}^{-1}$ , pode é característica do estiramento O-H presente no ácido carboxílico. Além disso, deformações O-H fora do plano e no plano também foram observadas em  $928$  e  $1459\text{ cm}^{-1}$ .

**Figura 25.** FTIR das amostras NiZnFe e NiZn-AO.

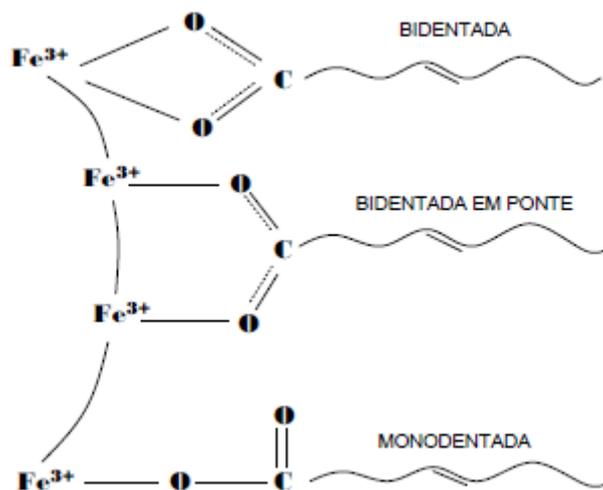


Fonte: Próprio Autor

Adicionalmente, a literatura (ZHANG, L.; HE; GU, 2006) reporta que é possível inferir a respeito do modo como houve a ligação entre o carboxilato e o átomo metálico observando a diferença ( $\Delta$ ) de número de onda entre as bandas correspondentes as

deformações simétrica e assimétrica do grupo COO-. Podem-se obter alguns possíveis diferentes tipos de interação (ALCÂNTARA, 2007) tais como a quelação monodentada, bidentada, bidentada em ponte, dentre outros. A Figura 26 ilustra estes possíveis modos de coordenação dos oleatos na superfície da nanopartícula.

**Figura 26.** Esquema ilustrativo das possíveis interações que podem ocorrer entre os grupos carboxílicos e átomo de ferro as superfície da nanopartícula.



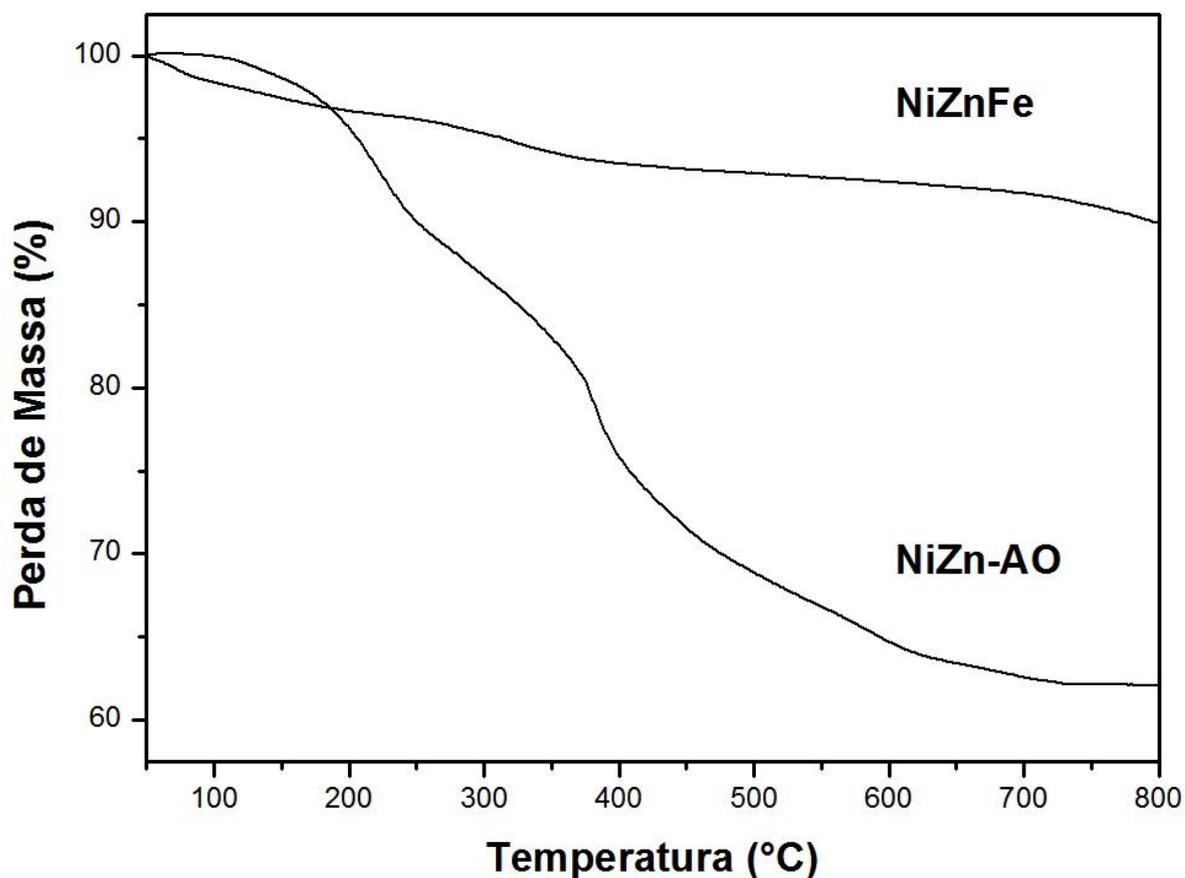
Fonte: (ALCÂNTARA, 2007)

Para cada uma das três conformações ilustradas na Figura 26, existe uma faixa de  $\Delta$  característica. Em uma interação monodentada, tem-se um grande  $\Delta$  na faixa de  $200 - 320 \text{ cm}^{-1}$ . Para bidentada, o  $\Delta$  assume valores menores que  $110 \text{ cm}^{-1}$ , enquanto a conformação em ponte na faixa  $140 - 190 \text{ cm}^{-1}$ . Neste trabalho, as bandas correspondentes as deformações assimétrica e simétrica do grupo COO- aparecem com intensidade baixa em  $1559$  e  $1654 \text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. Fez-se o calculo da diferença entre essas bandas e foi encontrado  $\Delta = 95 \text{ cm}^{-1}$ . Desta forma, foi possível inferir que a interação entre o ácido oléico e os átomos metálicos superficiais ocorre de por meio de quelação bidentada.

Além do estudo através do FTIR, também se realizou uma análise termogravimétrica (TG) da amostra modificada para verificar o teor de moléculas de oleato por  $\text{nm}^2$  através do evento de perda de massa. Desta forma, a Figura 27 mostra a TG de ambas as amostras sem e com modificação superficial. Para NiZnFe, observou-se

um evento de perda de massa praticamente durante toda a medida e começando a partir dos 50°C não havendo estabilização da linha base até os 800°C. Na faixa que vai até pouco mais de 100°C, pode-se observar que a perda de massa foi decorrente da desidratação da amostra de NiZnFe devido a perda de H<sub>2</sub>O adsorvido na superfície da nanopartícula. A eventual perda de massa observada acima de 100°C é característica de perda de H<sub>2</sub>O estrutural interagindo com a rede cristalina da estrutura de espinélio, ou ainda, a transformações de hidróxidos na superfície da ferrita (MORAIS, P. C. et al., 2001; RIBEIRO, 2008). No caso da amostra com modificação superficial (NiZn-AO), a ligeira perda de massa observada abaixo de 200°C indica algumas moléculas de H<sub>2</sub>O adsorvidas na superfície da amostra NiZn-AO. Um evento térmico observado entre 200 e 400°C pode ser atribuído a dessorção das moléculas de ácido oléico (ROCA et al., 2006). No entanto, a eventual perda de massa acima de 400 °C pode indicar interações distintas entre as moléculas de oleato e os átomos metálicos superficiais, conduzindo a diferenças nas intensidades dessas interações. Segundo a literatura (VIALI, 2009), a presença de moléculas fracamente ligadas pode retardar a decomposição de espécies fortemente ligadas a superfície. Tal resultado está em acordo com observações feitas a partir dos espectros de FTIR para a amostra NiZn-AO. Desta forma, o percentual de perda de massa oriundo das moléculas de oleato abrange um total de 26%. Tal valor corresponde a dessorção de uma monocamada de ácido oléico na superfície da nanopartícula (ROCA et al., 2006).

**Figura 27.** TG das amostras NiZnFe e NiZn-AO.



Fonte: Próprio Autor

Além da simples informação de perda de massa que o TG pode informar, também é possível calcular o coeficiente de revestimento ( $\xi$ ). Tal parâmetro traz uma estimativa do número de moléculas de oleato por  $\text{nm}^2$ . Desta forma, para o cálculo de  $\xi$ , inicialmente foi necessário supor que todo o evento de perda de massa está relacionado à dessorção das moléculas de oleato da superfície da nanopartículas. O resíduo encontrado foi atribuído somente aos óxidos metálicos presentes na ferrita. Assim, calculou-se o número de moléculas de oleato por nanopartículas (NP) utilizando a seguinte equação (VIALI, 2009):

$$\frac{\text{Oleato}}{\text{NP}} = \frac{P}{m_{\text{AO}}} \times \frac{m_{\text{NP}}}{R} \quad (7)$$

onde  $P$  é a perda de massa,  $m_{NP}$  é a massa de uma nanopartícula,  $m_{AO}$  é a massa de uma molécula de oleato e  $R$  é o resíduo.  $P$  e  $R$  foram obtidos graficamente do experimento.  $m_{AO}$  foi simplesmente calculada utilizando o número de Avogadro e massa molar do ácido oléico ( $281,4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ). Para o cálculo de  $m_{NP}$ , foi necessário algumas considerações relacionadas à forma. A partir das imagens de TEM, observou-se morfologia cúbica. Portanto, considerou-se que as nanopartículas eram cubos perfeitos. Logo, utilizando os dados como tamanho de partícula (10,1 nm) e densidade da amostra NiZnFe ( $5,097 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ ) foi possível estimar  $m_{NP}$ . Desta forma, substituindo todos os valores na equação 5 encontrou-se uma estimativa de aproximadamente 745 moléculas de oleato para cada nanopartícula. Este referido valor encontra-se em acordo com dados da literatura (ROCA et al., 2006) que reportam que um máximo de 1000 moléculas de oleatos podem ser ligadas a superfície de uma nanopartículas de diâmetro médio em torno de 8 nm. Dividindo este valor pela área de uma nanopartícula ( $A$ ), obteve-se  $\xi$ . Logo, a fórmula utilizada foi:

$$\xi = \frac{\text{Oleato}/NP}{A} \quad (6)$$

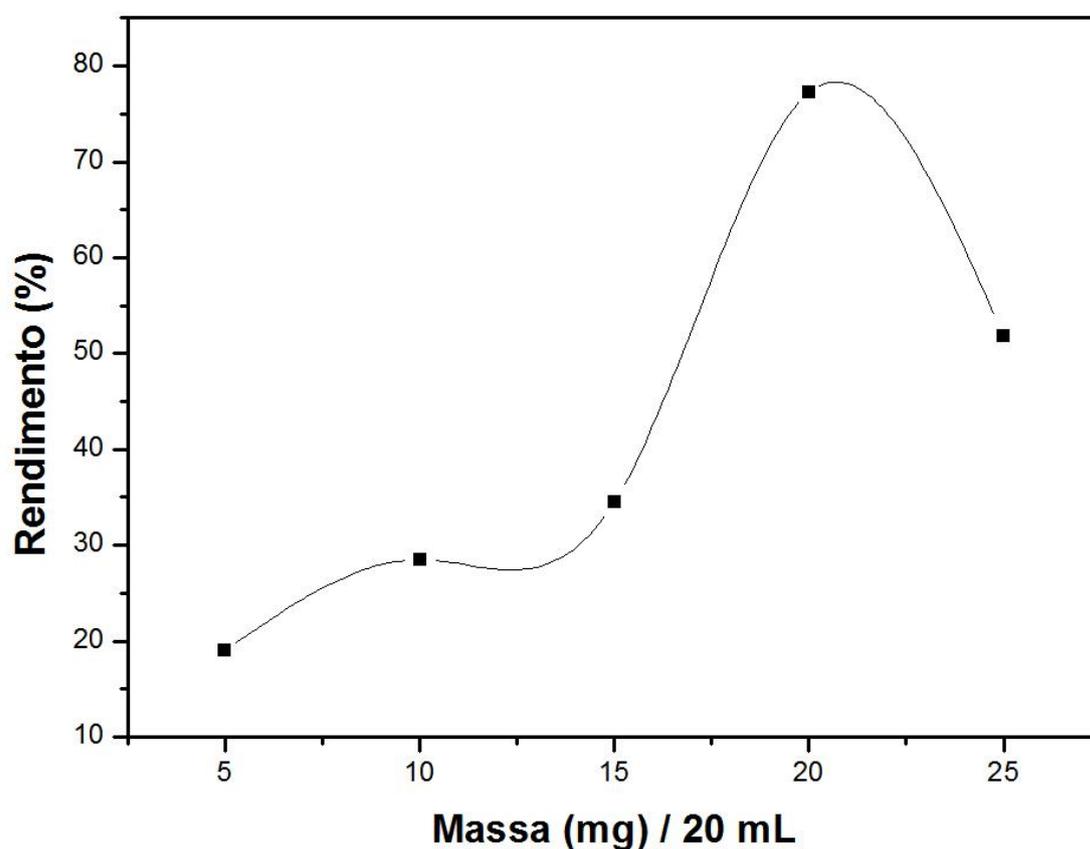
O valor de  $\xi$  encontrado foi 3,7. Segundo a literatura (WILLIS; TURRO; O'BRIEN, 2005), valores entre 3,2 e 4,5 são considerados ideais uma vez que remetem ao revestimento superficial por uma monocamada de moléculas de oleato.

### 4.2.3 Incorporação da piplartina

Após o processo de modificação superficial, realizou-se a incorporação do fármaco piplartina, um poderoso agente citotóxico que inibe a proliferação de células tumorais (SCHAAB, 2008). Deste modo, foram realizados uma série de ensaios de adsorção com o objetivo de encontrar e maximizar a adsorção sem desperdiçar massa de piplartina, visto que após o alcance da ocupação de todos os sítios de adsorção, o processo dinâmico adsorção/dessorção entra em equilíbrio e não há um aumento no rendimento do ensaio realizado. Tais testes transcorreram à temperatura ambiente

fixando-se a massa de NiZn-AO em 10 mg e variando-se somente a massa de piplartina. Esta ficou entre 5 e 25 mg, onde obteve-se relações mássicas NiZn : Piplartina de 1 : 0,5 – 2,5. No entanto, para avaliar o rendimento de cada uma dos ensaios de adsorção realizados, foi necessária a construção de uma curva de calibração para a piplartina. Desta forma, a equação da reta que relaciona as diversas concentrações testadas foi  $y = -0,0066 + 43,4837.x$ . O coeficiente de correlação ( $R^2$ ) encontrado para a referida equação foi 0,9998. A Figura 28 mostra o rendimento observado em cada relação mássica testada utilizando a equação oriunda da curva de calibração.

**Figura 28.** Rendimento percentual versus massa de Piplartina utilizada em cada um dos ensaios de adsorção.



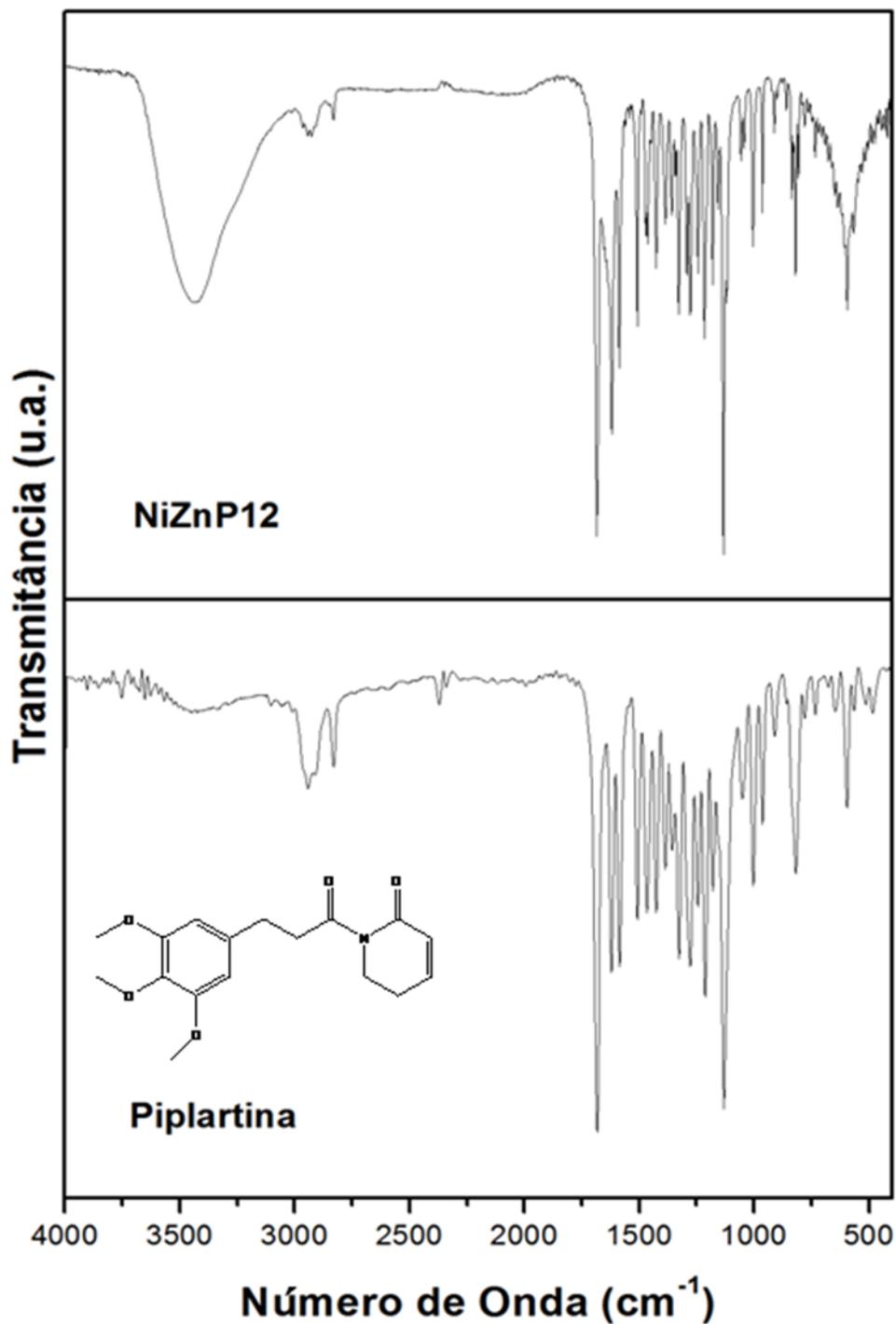
Fonte: Próprio Autor

A partir dos resultados mostrados na Figura 28, foi possível inferir que à medida que a proporção de piplartina aumenta o rendimento percentual do ensaio de adsorção acompanha mesma tendência, pois foram alcançados valores máximos de 77 % para a proporção 1 : 2 (NiZn-AO : Piplartina). Tal tendência era esperada uma vez que a

literatura (JANSEN et al., 1994) reporta que o aumento da concentração de adsorbato no meio conduz a um aumento no rendimento do ensaio adsorptivo. No entanto, isto ocorre até o ponto de saturação onde todos os sítios de adsorção estão ocupados. Neste trabalho, observou-se o referido fenômeno para massas maiores que 20 mg, visto que houve um decréscimo no rendimento. Desta forma, para as etapas posteriores do presente trabalho, foi escolhido a relação mássica 1 : 2 uma vez que esta apresentou maior rendimento percentual quando comparada com todas as outras testadas.

Nesta etapa do desenho experimental para a formulação do nanocarreador, é importante ressaltar que os resultados observados na Figura 28 foram obtidos através de medidas de UV-VIS observando-se a concentração que permaneceu em solução após o processo de adsorção. Deste modo, no intuito de confirmar a presença de P na superfície da amostra NiZn-AO na proporção escolhida, realizou-se o FTIR desta amostra bem como o da piplartina pura para comparação. Portanto, a Figura 29 apresenta os espectros obtidos das referidas análises. Para a amostra resultante do ensaio de adsorção na proporção escolhida denominou-se NiZnP12.

Figura 29. FTIR das amostras NiZnP12 e Piplartina.



Fonte: Próprio Autor

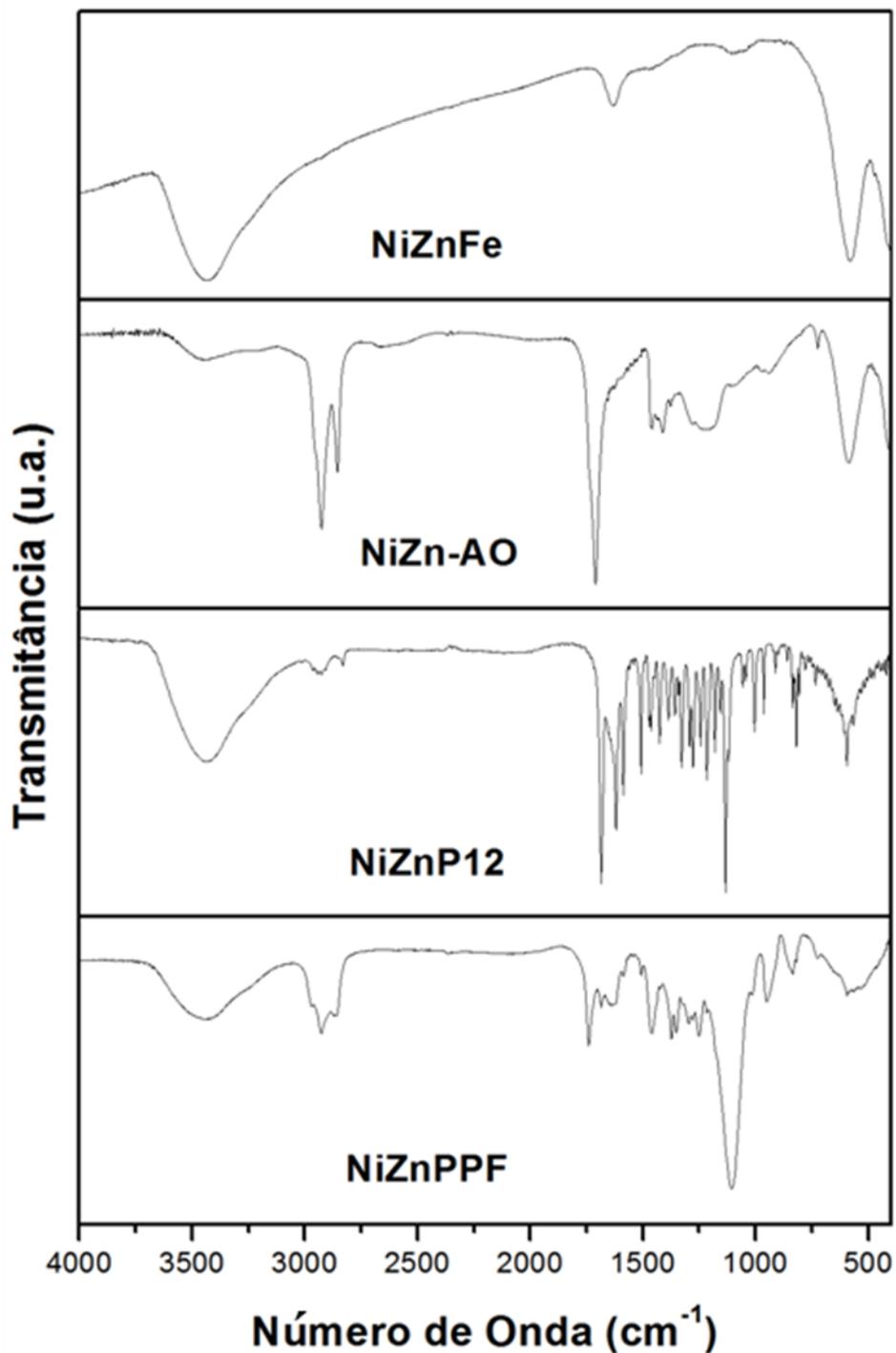
A partir dos resultados observados na Figura 29, pode-se inferir que o fármaco piplartina está incorporado à superfície da amostra NiZn-AO. Em aproximadamente 1686 cm<sup>-1</sup> observou-se uma banda característica do estiramento C=O de amida terciária.

Outras duas bandas com alta intensidade em 1133 e por volta de 1342  $\text{cm}^{-1}$  foram observadas e atribuídas ao estiramento C-O (éter) bem como a ligação C-O-C de éteres aromáticos. Bandas em 3092, 1610 e 1463  $\text{cm}^{-1}$  são referentes ao anel aromático presente na estrutura da piplartina. A primeira corresponde ao estiramento C-H de carbono  $\text{sp}^2$ , enquanto que as demais são características do grupo C=C do anel aromático. Além disso, bandas na faixa que vão de 3000 a 2840  $\text{cm}^{-1}$  caracterizam estiramento C-H de carbono com hibridização  $\text{sp}^3$ . Desta forma, claramente as bandas características do fármaco podem ser observadas no espectro resultante da amostra sólida após o processo adsortivo, o que evidencia a incorporação deste na superfície da nanopartícula.

#### ***4.2.4 Formação das magnetolipossomas: Revestimento com matriz polimérica***

O estudo de adsorção do fármaco sobre a superfície da amostra NiZn-AO conduziu a utilização da relação mássica 1 : 2 (NiZn-AO : Piplartina). Portanto, após o processo foi realizado o procedimento de revestimento do sistema contendo nanopartículas, ácido oléico e piplartina. Para esta tarefa empregou-se o método da Hidratação do Filme Lípidico (SANTOS, 2002). Deste modo, para o recobrimento das nanopartículas foi utilizada uma mistura polimérica constituída dos co-polímeros F127 e P123 obedecendo a relação mássica de 1 : 2, respectivamente. Tal proporção foi escolhida com base nos resultados observados em trabalhos na literatura (ZHANG, W. et al., 2011; ZHANG, W. et al., 2010). A amostra obtida a partir do processo de revestimento, designada NiZnPPF, foi inicialmente caracterizada através da técnica de FTIR. Portanto, a Figura 30 mostra o espectro resultante desta análise, além dos espectros das amostras NiZnFe, NiZn-AO, NiZnP12. Apesar de terem sido mostrados e discutidos anteriormente, estes são de grande relevância para a avaliação do produto final do desenho experimental, ou seja, a magnetolipossoma.

**Figura 30.** FTIR das amostras NiZnFe, NiZn-AO, NiZnP12 e NiZnPPF.

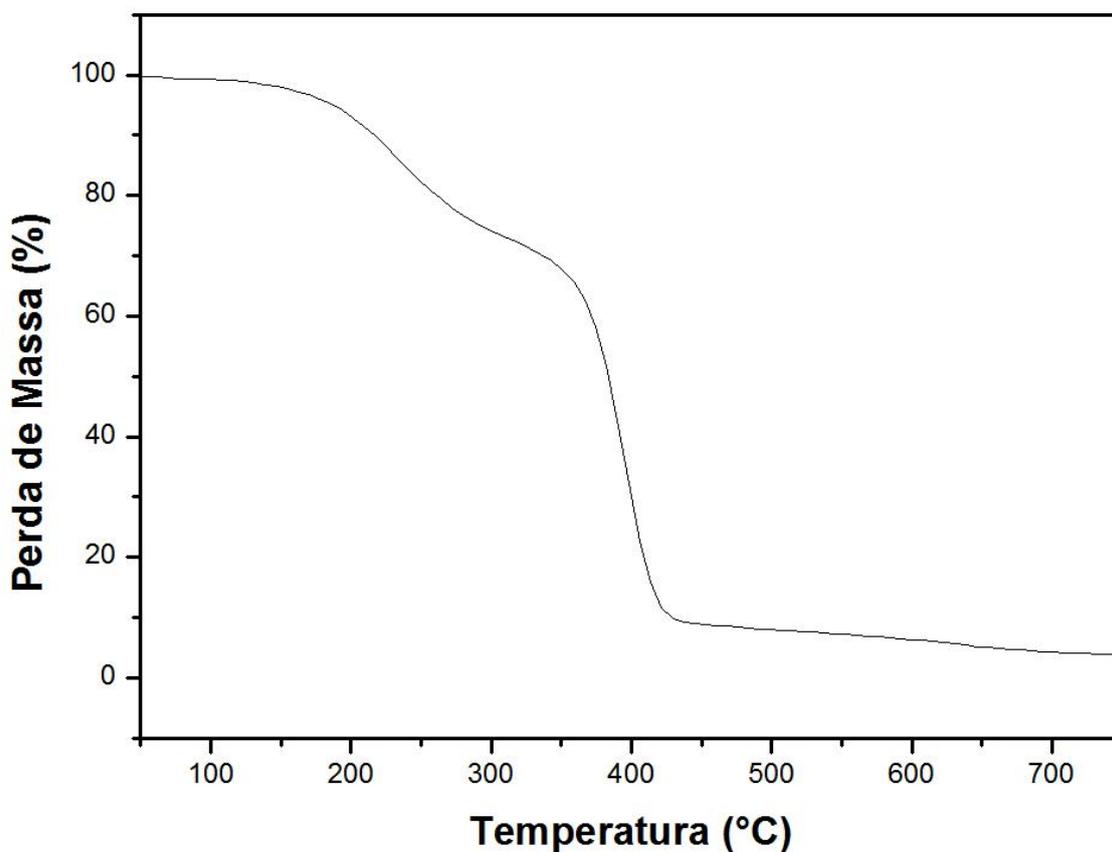


Fonte: Próprio Autor

A partir dos resultados observados para o espectro da amostra NiZnPPF, observou-se um aumento na intensidade das bandas na faixa de 3000 a 2840  $\text{cm}^{-1}$  quando comparado ao espectro da amostra NiZnP12. Isto pode ser atribuído ao

revestimento polimérico adicionado, uma vez que tais bandas (2964, 2928 e 2866  $\text{cm}^{-1}$ ) podem ser atribuídas ao estiramento de C-H de carbono  $\text{sp}^3$ . Uma banda larga acima de 3000  $\text{cm}^{-1}$  também foi observada. Esta é característica do estiramento O-H presente na matriz polimérica. No entanto, não podem ser ignoradas contribuições da umidade adsorvida na superfície da amostra, além da ligação O-H presente no ácido oléico. Além disso, uma banda ligeiramente larga e com intensidade forte em 1107  $\text{cm}^{-1}$  é referente ao estiramento da ligação C-O característico de éter. Mais uma vez, tal banda remete à matriz polimérica adicionada ao sistema NiZnP12. Entretanto, contribuições de vibrações oriundas da piplartina também devem ser consideradas. Portanto, para avaliar a sua presença, bem como as das moléculas de oleato, o FTIR foi novamente solicitado. O espectro apresentou duas bandas, uma em 1690  $\text{cm}^{-1}$  característica do estiramento C=O de amida terciária e outra em 1743  $\text{cm}^{-1}$ , também referente ao mesmo estiramento, mas característico do grupo funcional ácido carboxílico. Apesar das inúmeras bandas evidenciarem a modificação superficial com ácido oléico, incorporação da piplartina e recobrimento do sistema, não foi possível visualizar nenhuma bandas referente a nanopartícula magnética. Desta forma, realizou-se a TG da amostra NiZnPPF. Esta análise é mostrada na Figura 31. A partir dos eventos de perda de massa no decorrer da análise e o resíduo ao término da mesma, pode-se inferir a respeito da matéria orgânica presente no sistema bem como a presença da nanopartícula magnética, respectivamente. Deste modo, observou-se 2 eventos de perda de massa em uma faixa de temperatura começando próximo de 200°C e terminando em 400°C. Tais eventos são referentes a perda da matéria orgânica (oleato, piplartina e matriz polimérica) da amostra NiZnPPF. Entretanto, ao final da análise, notou-se um resíduo no valor de aproximadamente 4 %. Este pode ser atribuído à presença da nanopartícula NiZnFe na magnetolipossoma sintetizada após o processo de hidratação do filme lipídico.

**Figura 31.** TG da amostra NiZnPPF.



Fonte: Próprio Autor

#### **4.2.4.1** *Teste de Homogeneidade*

Após a verificação da presença de todos os componentes propostos no material final após o processo de revestimento, realizou-se o teste de homogeneidade para se observar a uniformidade de conteúdo de piplartina pela amostra NiZnPPF. Desta forma, alíquotas de 5 mg da amostra foram retiradas de diferentes porções e o conteúdo de fármaco foi extraído com acetonitrila e medido no espectrofotômetro UV-VIS. Esses resultados estão mostrados na Tabela 11.

**Tabela 11.** Valores de massa de piplartina encontradas pelas medidas de espectroscopia UV-VIS das 4 diferentes alíquotas da amostra NiZnPPF.

Amostra	Porção	Massa (mg / 10 mL)
NiZnPPF	1	0,1774
	2	0,1699
	3	0,2103
	4	0,2558

Fonte: Próprio Autor

A partir dos resultados observados na Tabela 9, pode-se inferir que a amostra NiZnPPF apresenta certa discrepância na uniformidade de conteúdo de piplartina uma vez que tomando a porção 3 (intermediária) como referência, observou-se uma variação de conteúdo na faixa de 0,04 mg. Isto representa um percentual de aproximadamente 19% em relação à massa total (0,2103 mg) encontrada para a porção 3. Logo, modificações durante o processo de síntese serão necessárias para corrigir tal discrepância.

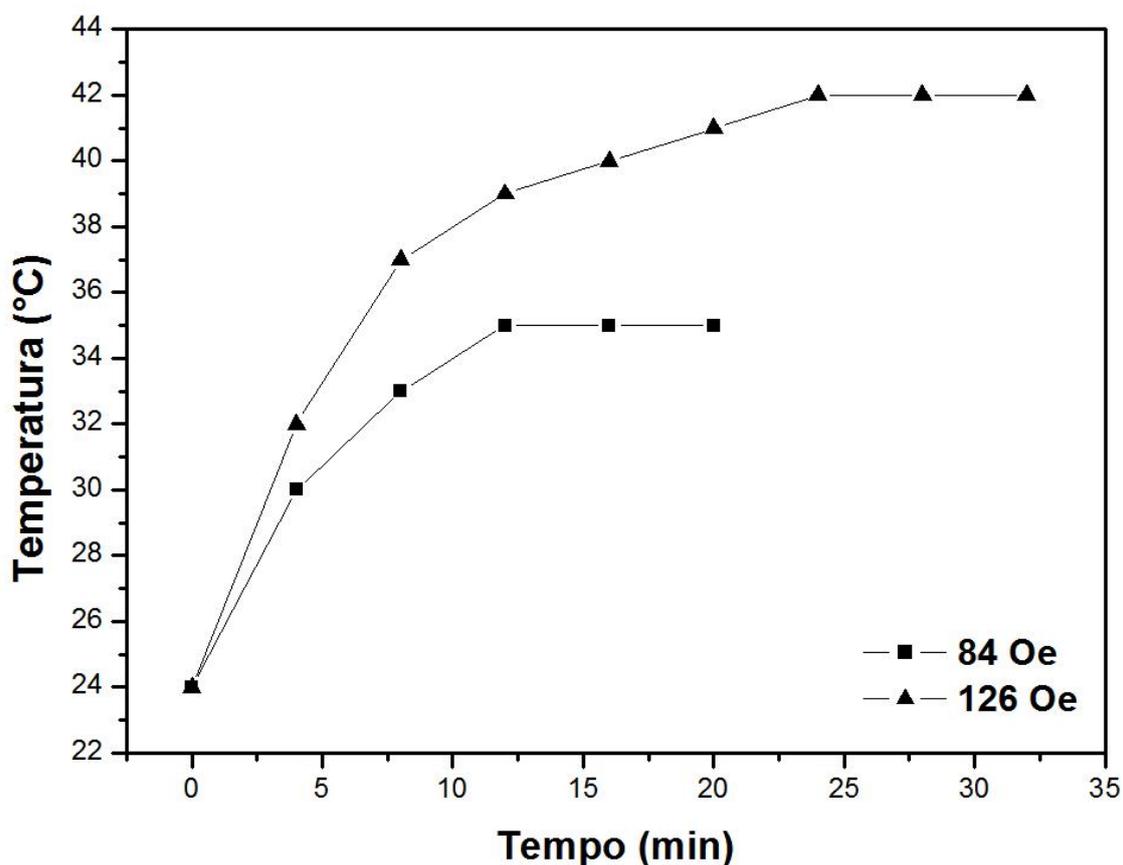
### **4.3 Aplicações**

#### **4.3.1 Ajuste das condições para hipertermia magnética**

Antes de realizar os testes de liberação controlada de fármacos com campo magnético, se faz necessário o ajuste de parâmetros como a intensidade e frequência do campo magnético utilizado durante os ensaios de liberação. Tais parâmetros devem ser ajustados para conduzir a geração de calor para alcançar temperaturas na faixa de hipertermia moderada que vai de 41 a 46°C (KUMAR; MOHAMMAD, 2011). A

literatura (JORDAN, A. et al., 1999) reporta que esta faixa é a mais utilizada para fins clínicos. Deste modo, algumas condições com valores diferentes de campo foram testadas e o resultado para medidas com a amostra NiZnFe é mostrado na Figura 32. A concentração das nanopartículas foi 30 mg/mL. No entanto, antes de começar qualquer discussão a respeito das variações das condições é importante ressaltar que o aparelho utilizado para realizar as medidas de hipertermia, um EasyHeat da marca Ambrell, somente permitia a mudança na intensidade do campo magnético alternado. A frequência usada em ambos os experimentos foi 222 kW.

**Figura 32.** Testes de hipertermia magnética em diferentes intensidades de campo magnético (84 e 126 Oe).



Fonte: Próprio Autor

A partir dos resultados mostrados na Figura 32, observou-se claramente que o aumento na intensidade do campo magnético alternado conduz a uma maior geração de calor. Quando exposta a um campo de 84 Oe, a amostra NiZnFe alcança o equilíbrio térmico com o meio em apenas 12 minutos apresentando temperatura de 35°C. No

entanto, a mesma amostra exposta a um campo de 126 Oe conduz a uma temperatura de equilíbrio de 42°C em 24 min. Resultados semelhantes foram observados por Souza e colaboradores (SOUZA; MOHALLEM; SOUSA, 2010). É importante salientar que ajustes na frequência do campo podem levar a diferentes valores de temperatura.

## 5. Conclusão

A síntese das nanopartículas superparamagnéticas tipo  $MZnFe_2O_4$  ( $M= Mn$  ou  $Ni$ ) foi possível através do processo hidrotérmico sem qualquer tratamento térmico adicional, tornando esta uma síntese de baixo custo e comercialmente sustentável. O tamanho de partícula foi calculado utilizando o método de refinamento de estruturas de Rietveld e o ajuste das curvas de magnetização utilizando a função de Lavegin. Estes valores permaneceram na faixa de 4,7 – 25 nm mostrando bom acordo, enquanto os valores calculados por W-H foram 11,5 – 56,8 nm. Isto claramente mostrou a interferência da microdeformação no cálculo do tamanho de partícula. As imagens de Microscopia Eletrônica de Transmissão confirmaram os valores de tamanho de partícula obtidos por DRX bem como a morfologia cúbica. A partir do estudo espectroscópico realizado com base na abordagem de análise de grupo do sítio nuclear, foi possível encontrar todas as bandas ativas no FTIR e Raman bem como fazer as devidas atribuições nos espectros. Aparentemente, a presença de  $Mn^{2+}$  na estrutura do espinélio causa significativa distorção. Os valores de  $K$ , calculados a partir da banda correspondente ao sítio tetraédrico, obedeceram a uma relação linear quando relacionado ao conteúdo de  $Fe^{3+}$  no sítio tetraédrico. O comportamento superparamagnético foi observado para as amostras contendo Zn ( $MnZnFe$ ,  $NiZnFe$  e  $ZnFe$ ) através das técnicas de Espectroscopia Mössbauer e Medidas Magnéticas.

Desta forma, observando todas as características das nanopartículas de fórmula  $MZnFe_2O_4$ , escolheu-se a amostra  $NiZnFe$  como núcleo do nanocarreador devido suas melhores propriedades magnéticas ( $M_s = 55$  meu/g) e por estar no estado superparamagnético. A modificação superficial realizada com ácido oléico conduziu a coeficiente de revestimento igual a 3,7. Que está localizado em uma faixa ideal de acordo com a literatura (WILLIS et al., 2005). O estudo de adsorção da piplartina na amostra modificada ( $NiZn-AO$ ) levou a utilização da relação mássica 1 : 2, visto que esta apresentou maior rendimento percentual em torno de 77%. Logo, esta relação foi utilizada para o recobrimento com matriz polimérica constituída pelos co-polímeros P123 e F127. As investigações através das técnicas de FTIR e TG comprovaram a existências de cada um dos itens propostos como nanopartícula, ácido oléico, piplartina

e polímeros. Adicionalmente, testes preliminares de hipertermia magnética com a amostra NiZnFe foram realizados e observou-se que o aumento da intensidade do campo magnético conduz a um aumento no calor gerado pela nanopartícula magnética. Portanto, o nanossistema desenvolvido neste trabalho possui potencial para aplicação em tratamento do câncer por hipertermia magnética e nanocarreador de drogas para liberação controlada de fármacos.

## 6. Perspectivas Futuras

No intuito de dar continuidade ao trabalho, pretende-se inicialmente obter imagens da amostra NiZnPPF através de um Microscópio Eletrônico de Transmissão. Medidas *in vitro* de hipertermia magnética e liberação controlada do fármaco também serão realizadas, além de avaliar a influência do campo magnético alternado no mecanismo de liberação. Além disso, também existe a pretensão no que diz respeito à realização de testes *in vivo*.

## 7. Referências Bibliográficas

ADAMENKO, V. Os 43,5°C que matam o câncer. **Caderno Catarinense de Ensino em Física**, v. 3, p. 36-40, 1986.

ALCÂNTARA, G. B. **Nanopartículas de magueita complexadas com ácido oléico**. 2007. (Dissertação de Mestrado). Instituto de Física, Universidade de Brasília, Brasília.

ALKSNE, J. F.; FINGERHUT, A. G. **Bulletin of the Los Angeles Neurological Society**, v. 30, p. 153, 1965.

AMER, M. A. et al. Mössbauer, infrared and X-ray Studies of  $Ni_{0.5}Zn_{0.5}Cr_xFe_{2-x}O_4$  ferrites. **Egyptian Journal of Solids**, v. 28, p. 3, 2005.

\_\_\_\_\_. Spectral studies of Co substituted Ni-Zn ferrites. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 323, n. 11, p. 1445-1452, 2011. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304885310009418> >.

ANTONIO, S. G. **Aplicação do Método de Rietveld em caracterização estrutural e nanoestrutural do espinélio  $Ni_{1-\delta}Co_{\delta}Fe_2O_4$  preparado por Reação de Combustão**. 2006. Ciências e Tecnologia dos Materiais, Universidade Estadual Paulista, São Paulo.

AQUINO, R. et al. Size control of  $MnFe_2O_4$  nanoparticles in electric double layered magnetic fluid synthesis. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 252, n. 0, p. 23-25, 2002. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304885302006078> >.

ARRUEBO, M. et al. Magnetic nanoparticles for drug delivery. **Nano Today**, v. 2, n. 3, p. 22-32, 2007. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1748013207700841> >.

BAGHAM, A. D. et al. **Nature**, v. 182, p. 682, 1958.

BANGHAM, A. D.; STANDISH, M. M.; WATKINS, J. C. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids. **Journal of Molecular Biology**, v. 13, n. 1, p. 238-272, 1965. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022283665800936> >.

BARRETO, A. et al. Magnetic nanoparticles for a new drug delivery system to control quercetin releasing for cancer chemotherapy. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 13, n. 12, p. 6545-6553, 2011. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s11051-011-0559-9> >.

BERRY, C. C.; CURTIS, A. S. G. Functionalisation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine. **Journal of Physics D: Applied Physics**, v. 36, p. 182-197, 2003.

BEZERRA, M. J. O. S. **Síntese e Caracterização da ferrita de MnZn obtida pelo método dos citratos precursores** 2007. Química, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal.

BLEICHER, L.; SASAKI, J. M.; PAIVA SANTOS, C. O. Development of a graphical interface for the Rietveld refinement program DBWS. **Journal of Applied Crystallography**, v. 33, n. 4, p. 1189-1189, 2000. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1107/S0021889800005410> >.

BOYER, C. et al. The design and utility of polymer-stabilized iron-oxide nanoparticles for nanomedicine applications. **NPG Asia Mater**, v. 2, p. 23-30, 2010. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/asiamat.2010.6> >.

BRINKER, J.; SCHERER, G. W. **Sol-Gel Science**. London: Academic Press, 1990.

BRITO, V. L. O. Ferritas Ni-Zn: breve revisão sobre o processo convencional de fabricação e as propriedades permeabilidade magnética e constante dielétrica. **Ceramica**, v. 52 p. 221-231, 2006.

BROOKS, K. G.; AMARAKOON, V. R. W. Sol-Gel coating of lithium zinc ferrite powders **Journal of American Ceramic Society**, v. 74, p. 851 - 853, 1991.

CARVALHAES, R. P. M. **Correntes de Despolarização Termicamente Estimuladas, Ressonância Paramagnética de Elétrons e Absorção Óptica aplicadas no estudo de defeitos dipolares em MgAl<sub>2</sub>O<sub>4</sub>**. 2008. (Dissertação de Mestrado). Departamento de Física, Universidade de São Paulo, São Paulo.

CASTANHO, M. A. R. B.; PRIETO, M.; JAMESON, D. M. The pentaene macrolide antibiotic filipin prefers more rigid DPPC bilayers: a fluorescence pressure dependence study. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes**, v. 1419, n. 1, p. 1-14, 1999. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005273699000498> >.

CHANG, T. M. S. Future prospects for artificial blood. **Trends in Biotechnology**, v. 17, n. 2, p. 61-67, 1999. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167779998012426> >.

CHEN, L. T.; WEISS, L. The role of the sinus wall in the passage of erythrocytes through the spleen. **Blood**, v. 41, p. 529-537, 1973.

CHEN, S. et al. Temperature-Responsive Magnetite/PEO-PPO-PEO Block Copolymer Nanoparticles for Controlled Drug Targeting Delivery. **Langmuir**, v. 23, n. 25, p. 12669-12676, 2012/05/06 2007. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/la702049d> >.

CHOI, E. J.; AHN, Y.; SONG, K.-C. Mossbauer study in zinc ferrite nanoparticles. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 301, n. 1, p. 171-174, 2006. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304885305006591> >.

CHOI, H. S. et al. Renal clearance of quantum dots. **Nature Biotechnology**, v. 25, p. 1165-1170, 2007.

CHORILLI, M. et al. Obtenção e Caracterização de Lipossomas Unilamelares Pequenos Contendo Cafeína. **Latin American Journal of Pharmacy** v. 26, p. 715 - 722, 2007.

COSTA-LOTUFO, L. V. et al. A Contribuição dos Produtos Naturais como Fonte de Novos Fármacos Anticâncer: Estudos no Laboratório Nacional de Oncologia Experimental da

Universidade Federal do Ceará. **Revista Virtual de Química**, v. 2, n. 1, p. 47-58, 2010. ISSN 1984-6835.

COSTA, A. C. F. M. et al. Influência da ureia e glicina na síntese por reação de combustão do suporte catalítico ZnAl<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. 17<sup>o</sup> CBECIMat - Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais, 2006. Foz do Iguaçu. p.2339 - 2348.

CUSHING, B. L.; KOLESNICHENKO, V. L.; O'CONNOR, C. J. Recent Advances in the Liquid-Phase Syntheses of Inorganic Nanoparticles. **Chemical Reviews**, v. 35, n. 47, p. 3893-3946, 2004. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/chin.200447224> >.

DA SILVA, M. F. et al. Quantification of maghemite nanoparticles. In: IN: SHÜTT, W., TELLER, J. K., ZBOROWSKI, M. EDITORS (Ed.). **Scientific and clinical applications of magnetic carriers: an overview**. New York: Plenum Press, 1997. p.171-176.

DAI, Z.; MEISER, F.; MOHWALD, H. Nanoengineering of Iron Oxide and Iron Oxide/Silica Hollow Spheres by Sequential Layering Combined with a Sol-gel Process. **Journal of Colloid and Interface Science** v. 288, p. 298 - 300, 2005.

DAWOUD, H. et al. A Structural Study of Cu-Zn Ferrites by Infrared Spectra. **Al-aqsa Journal**, v. 10, p. 247-262, 2006.

DE CUYPER, M.; JONIAU, M. Magnetoliposomes. **European Biophysics Journal**, v. 15, p. 311, 1988.

DE CUYPER, M. et al. Synthesis of magnetic. Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> particles covered with a modifiable phospholipid coat. **Journal of Physics: Condensed Matter**, v. 15, p. S1425, 2003.

DICKSON, D. P. E.; BERRY, F. J. **Mössbauer spectroscopy**. United States of America: Cambridge University Press, 1986.

DORAISWAMY, P. M.; FINEFROCK, A. E. Metals in our minds: therapeutic implications for neurodegenerative disorders. **The Lancet Neurology**, v. 3, n. 7, p. 431-434, 2004. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442204008099> >.

EDELMAN, E. R. et al. Regulation of drug release from polymer matrices by oscillating magnetic fields. **Journal of Biomedical Materials Research** v. 19, p. 67-83, 1985.

FARAJI, A. H.; WIPF, P. Nanoparticles in cellular drug delivery. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 8, p. 2950-2962, 2009. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089609001953> >.

FARIA, R. N.; LIMA, L. F. C. P. **Introdução ao Magnetismo de Materiais**. São Paulo: Livraria da Física, 2005. 29

FERRARI, M. Nanovector therapeutics. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 9, n. 4, p. 343-346, 2005. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1367593105000785> >.

FERREIRA, R. V. **Síntese e Caracterização de Nanopartículas Magnéticas Funcionalizadas com Núcleo Magnético de Magnetita**. 2009. Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

FREEMAN, M. W.; ARROTT, A.; WATSON, J. H. L. Magnetism in Medicine. **Journal of Applied Physics** v. 31, n. 5, p. S404, 1960.

FREIRE, R. M.; BARRETO, A. C. H.; FECHINE, P. B. A. Nanopartículas Magnéticas: Aplicações terapêuticas no combate ao câncer. **Revista ABM - Metalurgia, Materiais e Mineração**, v. 68, p. 54-56, 2012.

FUKUDA, Y.; NAGATA, S. Electrical conductivity of MnZn ferrite crystals with a small number of Fe<sup>2+</sup> ions. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 279, p. 325 - 330, 2004.

GIBB, T. C. **Encyclopedia of Inorganic Chemistry**. Chidrester: Jonh Wiley & Sons, 1994.

GILCHRIST, R. K. et al. Selective inductive heating of lymph nodes. **Annals of Surgery**, v. 146, p. 596-606, 1957.

GOLDMAN, A. **Modem Ferrite Technology**. Pittsburgh: Springer, 2006.

GONZALES, M.; KRISHNAN, K. M. Synthesis of magnetoliposomes with monodisperse iron oxide nanocrystal cores for hyperthermia. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 293, n. 1, p. 265-270, 2005. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304885305001666> >.

GREGORIADIS, G.; LEATHWOOD, P. D.; RYMAN, B. E. Enzyme entrapment in liposomes. **FEBS Letters**, v. 14, n. 2, p. 95-99, 1971. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0014579371801096> >.

GUEDES, M. H. A. et al. Proposal of a magnetohyperthermia system: preliminary biological tests. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 272-276, Part 3, n. 0, p. 2406-2407, 2004. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304885303024429> >.

GUPTA, R. et al. Raman study of stoichiometric and Zn-doped Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. **Physical Review B**, v. 65, n. 10, p. 104430, 2002. Disponível em: < <http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevB.65.104430> >.

HONG, R. Y. et al. Synthesis, characterization and MRI application of dextran-coated Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> magnetic nanoparticles. **Biochemical Engineering Journal**, v. 42, n. 3, p. 290-300, 2008. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1369703X08002519> >.

HOPE, M. J. et al. Production of large unilamellar vesicles by a rapid extrusion procedure. Characterization of size distribution, trapped volume and ability to maintain a membrane potential. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes**, v. 812, n. 1, p. 55-65, 1985. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0005273685905218> >.

JANSEN, J. et al. Surface modification of alumina particles by nonionic surfactants: Adsorption of steroids, barbiturates and pilocarpine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 103, n. 1,

p. 19-26, 1994. Disponível em: <  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517394901996>>.

JORDAN, A., EuroNanoForum Proceedings, 2005. 76-80.

JORDAN, A. et al. Magnetic fluid hyperthermia (MFH): cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 201, p. 413-419, 1999.

JOSYULU, O. S.; SOBHANADRI, J. The far-infrared spectra of some mixed cobalt zinc and magnesium zinc ferrites. **physica status solidi (a)**, v. 65, n. 2, p. 479-483, 1981. Disponível em: <  
<http://dx.doi.org/10.1002/pssa.2210650209>>.

KIM, J. et al. Multifunctional uniform nanoparticles composed of a magnetite nanocrystal core and a mesoporous silica shell for magnetic resonance and fluorescence imaging and for drug delivery. **Angewandte Chemie International Edition** v. 47, p. 8438, 2008.

KNOBEL, M. et al. Superparamagnetism and Other Magnetic Features in Granular Materials: A Review on Ideal and Real Systems. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 8, p. 2836-2857, 2008.

KOST, J. et al. Magnetically controlled release systems: effect of polymer composition. **Journal of Biomedical Materials Research** v. 19, p. 935-940, 1985.

KOST, J.; WOLFRUM, J.; LANGER, R. Magnetically enhanced insulin release in diabetic rats. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 21, p. 1367-1373, 1987.

KREHULA, S.; MUSIĆ, S. Influence of cobalt ions on the precipitation of goethite in highly alkaline media. **Clay Minerals**, v. 43, p. 95-105, 2008.

KUMAR, C. S. S. R.; MOHAMMAD, F. Magnetic nanomaterials for hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 63, n. 9, p. 789-808, 2011. Disponível em: <  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X11000597>>.

LASIC, D. D. Novel applications of liposomes. **Trends in Biotechnology**, v. 16, n. 7, p. 307-321, 1998. Disponível em: <  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167779998012207>>.

LATHAM, A. H.; WILLIAMS, M. E. Controlling Transport and Chemical Functionality of Magnetic Nanoparticles. **Accounts of Chemical Research**, v. 41, n. 3, p. 411-420, 2012/03/07 2008. Disponível em: <  
<http://dx.doi.org/10.1021/ar700183b>>.

LAURENT, S. et al. ChemInform Abstract: Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Vectorization, Physicochemical Characterizations, and Biological Applications. **ChemInform**, v. 39, n. 35, p. no-no, 2008. Disponível em: <  
<http://dx.doi.org/10.1002/chin.200835229>>.

LE, B. et al. Preparation of Tumor-Specific Magnetoliposomes and Their Application for Hyperthermia. **JOURNAL OF CHEMICAL ENGINEERING OF JAPAN**, v. 34, n. 1, p. 66-72, 2001.

LEE, J.-H. et al. Artificially engineered magnetic nanoparticles for ultra-sensitive molecular imaging. **Nat Med**, v. 13, n. 1, p. 95-99, 2007. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nm1467> [http://www.nature.com/nm/journal/v13/n1/supinfo/nm1467\\_S1.html](http://www.nature.com/nm/journal/v13/n1/supinfo/nm1467_S1.html) >.

LEE, J. H. et al. The characteristics of Ni-Zn ferrite powder prepared by the hydrothermal process. **Journal of Materials Science Letters**, v. 18, n. 13, p. 1029-1031, 1999. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1023/A:1006619409011> >.

LEE, K. et al. **Journal of the Korean Physical Society**, v. 53, p. 2535, 2008.

LESLIE-PELECKY, D. L.; RIEKE, R. D. Magnetic properties of nanostructured materials. **Chemistry of Materials**, v. 8, p. 1770 - 1783, 1996.

LICHTENBERG, D.; BARENHOLZ, Y. **Methods Biochem Anal**, v. 33, p. 337, 1988.

LIN, Y. S. et al. Multifunctional composite nanoparticles: magnetic, luminescent and mesoporous. **Chemistry of Materials** v. 51, p. 70, 2006.

LIU, F.; SUGAR, I. P.; CHONG, P. L. Cholesterol and ergosterol superlattices in three-component liquid crystalline lipid bilayers as revealed by dehydroergosterol fluorescence. **Biophysical Journal**, v. 72, n. 5, p. 2243-2254, 1997. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006349597788684> >.

LIU, J.; WANG, L.; LI, F. Magnetic properties and Mössbauer studies of nanosized NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> particles. **Journal of Materials Science**, v. 40, n. 9, p. 2573-2575, 2005. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s10853-005-2077-6> >.

LU, Z. et al. Facile synthesis of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> composite nanoparticles from primary silica particles. **Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects** v. 317 p. 450-456, 2008.

LUKYANOV, A. N. et al. PEGylated dextran as long-circulating pharmaceutical carrier. **Biomaterials Science**, v. 15, p. 621, 2004.

MAIA, D. F. et al. Influência do tipo de combustível na síntese por reação e combustão do catalisador ZnAl<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. 18 CBECiMat - Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciências dos Materiais, 2008. Porto de Galinhas.

MALIK, R. et al. Mossbauer and magnetic studies in nickel ferrite nanoparticles: Effect of size distribution. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 322, n. 23, p. 3742-3747, 2010. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030488531000483X> >.

MANSILHA, G. I. C. R. **Estudo da partição e localização de fármacos por técnicas espectroscópicas**. 2002. 257 (Dotouramento). Departamento de Química, Universidade do Porto, Porto.

MCNEIL, S. E. Unique Benefits of Nanotechnology to Drug Delivery and Diagnostics. In: MCNEIL, S. E. (Ed.). **Characterization of Nanoparticles Intended for Drug Delivery**. New York: Springer, 2011. p.3 - 8. ISBN 978-1-60327-198-1

MEDEIROS, A. M. **Síntese e Caracterização de nanopartículas de Cr<sub>2</sub>O<sub>3</sub> através do método sol-gel protéico**. 2007. (Dissertação de Mestrado). Engenharia de Materiais, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.

MEYERS, P. H.; CRONIC, F.; NICE, C. M. Experimental approach in the use and magnetic control of metallic iron particles in the lymphatic and vascular system of dogs as a contrast and isotopic agent. **American Journal of Roentgenology, Radium Therapy, and Nuclear Medicine**, v. 90, p. 1068–1077, 1963.

MIMANI, T. Instant synthesis of nanoscale spinel aluminates **Journal of Alloys and Compounds**, v. 315, p. 123 - 128, 2001.

MORAIS, P. C. et al. Synthesis and characterization of size-controlled cobalt-ferrite-based ionic ferrofluids. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 225, n. 1-2, p. 37-40, 2001. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304885300012257> >.

\_\_\_\_\_. Magnetic resonance of magnetic fluid and magnetoliposome preparations. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 293, n. 1, p. 526-531, 2005. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304885305001289> >.

NAGARAJAN, R. Nanoparticles: Building Blocks for Nanotechnology. In: NAGARAJAN, R. e HATHAN, T. A. (Ed.). **Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Passivation, and Functionalization**: American Chemical Society, 2008. p.2 - 14. ISBN 978-0-8412-6969-9.

NAPPINI, S. et al. Magnetoliposomes for controlled drug release in the presence of low-frequency magnetic field. **Soft Matter**, v. 6, n. 1, p. 154-162, 2009. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1039/B915651H> >.

OLIVEIRA, A. G. D. et al. Microemulsões: estrutura e aplicações como sistema de liberação de fármacos. **Química Nova**, v. 27, p. 131-138, 2004. ISSN 0100-4042. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422004000100023&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422004000100023&nrm=iso) >.

OLIVEIRA, L. F. C. Espectroscopia Molecular. **Química Nova na Escola**, v. 4, p. 24-30, 2001.

OWEN, D. M. et al. Britsh Ceramic Proceedings - Nanoceramics. The Institute of Materials 1993. London. p.61.

PAILHÉ, N. et al. Correlation between structural features and vis-NIR spectra of  $\alpha$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> hematite and AFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> spinel oxides (A=Mg, Zn). **Journal of Solid State Chemistry**, v. 181, n. 5, p. 1040-1047, 2008. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022459608000741> >.

PAIVA, A. C. L. A. et al. Síntese e caracterização de pós de ferrita Mn-Zn: efeito da substituição do Mn<sup>2+</sup> pelo Fe<sup>2+</sup> e da quantidade de H<sub>2</sub>O. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, v. 3.1, p. 25-30, 2008.

PANKHURST, Q. A. et al. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. **Journal of Physics D: Applied Physics**, v. 36, p. R167–R181, 2003.

PARK, J. et al. Antibiofouling amphiphilic polymer-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, characterization, and use in cancer imaging in vivo. **Journal of Materials Chemistry**, v. 19, n. 35, p. 6412-6417, 2009. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1039/B902445J> >.

PEREIRA-LACHATAIGNERAS, J. et al. Study of formation of vesicle systems with low polydispersity index by ultrasound method. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 140, p. 88 - 97, 2006.

PÉREZ, J. A. L. et al. Advances in the Preparation of Magnetic Nanoparticles by the Microemulsion Method. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 101, p. 8045 - 8047, 1997.

PERUSSI, J. R. Inativação fotodinâmica de microrganismos. **Química Nova**, v. 30, p. 988-994, 2007. ISSN 0100-4042. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422007000400039&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422007000400039&nrm=iso) >.

PORTO, S. Normal Mode Determination in Crystals. **Journal of Raman Spectroscopy**, v. 10, p. 253-290, 1981.

POTAKOVA, V. A.; ZVEREV, N. D.; ROMANOV, V. P. On the cation distribution in  $Ni_x-yFe_x^{2+}Zn_yFe_2^{3+}O_4$  spinel ferrites. **physica status solidi (a)**, v. 12, n. 2, p. 623-627, 1972. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/pssa.2210120235> >.

RAVINDER, D. Far-infrared spectral studies of mixed lithium-zinc ferrites. **Materials Letters**, v. 40, n. 5, p. 205-208, 1999. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167577X99000750> >.

RIBEIRO, T. G. **Síntese e Caracterização de nanopartículas magnéticas de óxidos mistos de MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> recobetas com quitosana. Estudo da influência da dopagem com Gd<sup>3+</sup> nas propriedades estruturais e magnéticas.** 2008. ( ). Tecnologia Nuclear - Materiais, Universidade de São Paulo, São Paulo.

RIMAN, R. E. In: PUGH, R. e BERGSTRÖM, L. (Ed.). **in High Performance Ceramics: Surface Chemistry in Processing Technology.** Marcel-Dekker, 1993. p.29.

RITTER, J. A. et al. Application of high gradient magnetic separation principles to magnetic drug targeting. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 280, n. 2-3, p. 184-201, 2004. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304885304002768> >.

ROCA, A. G. et al. Structural and magnetic properties of uniform magnetite nanoparticles prepared by high temperature decomposition of organic precursors. **Nanotechnology**, v. 17, n. 11, p. 2783, 2006. ISSN 0957-4484. Disponível em: < <http://stacks.iop.org/0957-4484/17/i=11/a=010> >.

ROY, R. Accelerating the Kinetics of Low-Temperature Inorganic Syntheses. **Journal of Solid State Chemistry**, v. 111, n. 1, p. 11-17, 1994. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022459684711923> >.

SABATÉ, R. et al. Preparation and characterization of extruded magnetoliposomes. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 347, n. 1-2, p. 156-162, 2008. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517307005558> >.

SALLOVITZ, J. M.; MENGHINI, M. I. Z.; LANUSSE, C. E. Impact of liposomes as delivery systems in veterinary medicine. **Veterinary Research** v. 29, n. 5, p. 409-430, 1998.

SANTOS, N. C. Lipossomas: a bala mágica acertou? **Química Nova**, v. 25, p. 1181 - 1185, 2002.

SCHAAB, E. H. **Estudos Oxidativos Biomiméticos com os Produtos Naturais Piperina e Pipartina**. 2008. (Dissertação de Mestrado). Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP, Ribeirão Preto.

SHARIFI, I.; SHOKROLLAHI, H.; AMIRI, S. Ferrite-based magnetic nanofluids used in hyperthermia applications. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 324, n. 6, p. 903-915, 2012. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304885311007256> >.

SHEBANOVA, O. N.; LAZOR, P. Raman spectroscopic study of magnetite (FeFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>): a new assignment for the vibrational spectrum. **Journal of Solid State Chemistry**, v. 174, n. 2, p. 424-430, 2003. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022459603002949> >.

SHINKAI, M. S. E. A. Development of anticancer drugs-encapsulated magnetoliposome and its combination effect of hyperthermia and chemotherapy. **Journal of Oncology**, v. 14, p. 14-21, 1998.

SOLER, M. A. G. et al. Study of molecular surface coating on the stability of maghemite nanoparticles. **Surface Science**, v. 601, n. 18, p. 3921-3925, 2007. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039602807003081> >.

SOMIYA, S.; ROY, R. Hydrothermal synthesis of fine oxide powders. **Bulletin of Material Science**, v. 23, p. 453-460, 2000.

SOUZA, K.; MOHALLEM, N.; SOUSA, E. Mesoporous silica-magnetite nanocomposite: facile synthesis route for application in hyperthermia. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 53, n. 2, p. 418-427, 2010. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s10971-009-2115-y> >.

SPANIER, J. E. et al. Size-dependent properties of CeO<sub>2</sub>-y nanoparticles as studied by Raman scattering. **Physical Review B**, v. 64, p. 245407, 2001.

STEVES, F. A. **Lipossomas como modelos biomembranares. Correlação entre coeficientes de partição (Lipossoma/água e octanol) e actividade de compostos farmacologicamente activos**. 2011. Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Porto.

SUCHANEK, W. L.; RIMAN, R. E. Hydrothermal Synthesis of Advanced Ceramic Powders. **Advances in Science and Technology** v. 45, p. 184 - 193, 2006.

SUN, C.; LEE, J. S. H.; ZHANG, M. Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 60, n. 11, p. 1252-1265, 2008. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X08001014> >.

SUNG, C. K. et al. Dual-Modal Nanoprobes for Imaging of Mesenchymal Stem Cell Transplant by MRI and Fluorescence Imaging **Korean Journal of Radiology**, v. 10, p. 613 - 622, 2009.

SURESH, K.; KUMAR, N. R. S.; PATIL, K. C. A novel combustion synthesis of spinel ferrites, orthoferrites and garnets. **Advanced Materials**, v. 3, p. 148 - 150, 1991.

UPADHYAY, C. et al. Effect of preparation conditions on formation of nanophase Ni-Zn ferrites through hydrothermal technique. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 260, n. 1, p. 188-194, 2003. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304885302013203> >.

VALENZUELA, R. **Magnetic ceramics**. México: Cambridge University Press., 1994.

VALENZUELA, R. et al. Influence of stirring velocity on the synthesis of magnetite nanoparticles (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) by the co-precipitation method. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 488, n. 1, p. 227-231, 2009. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925838809016545> >.

VARANDAN, V.; CHEN, L.; XIE, X. **Nanomedicine: Design and Applications of Magnetic Nanomaterials, Nanosensors and Nanosystems** First. Wiltshire: Wiley, 2008. ISBN 978-0-470-03351-7.

VIALI, W. R. **Síntese de caracterização de nanopartículas de maguema revestidas com ácido oleico para a obtenção de fluidos magnéticos a base de óleos isolantes**. 2009. (Dissertação). Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás, Goiás.

WANG, L.; LI, F. S. Mossbauer study of nanocrystalline Ni-Zn ferrite. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 223, n. 3, p. 233-237, 2001. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304885300013317> >.

WEBER, W. H.; HASS, K. C.; MCBRIDE, J. R. Raman study of CeO<sub>2</sub>: Second-order scattering, lattice dynamics, and particle-size effects. **Physical Review B**, v. 48, n. 1, p. 178-185, 1993. Disponível em: < <http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevB.48.178> >.

WIDDER, K.; SENYEI, A.; SCARPELLI, D. G. Magnetic Microspheres: A Model System for Site Specific Drug Delivery in vivo. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v. 58 p. 141-146, 1978.

WILLIS, A. L.; TURRO, N. J.; O'BRIEN, S. Spectroscopic characterizations of surface of iron oxides nanocrystals. **Chemistry of Materials**, v. 17, p. 5970-5975, 2005.

WINSLOW, R. M. NEW TRANSFUSION STRATEGIES: Red Cell Substitutes. **Annual Review of Medicine**, v. 50, p. 337, 1999.

WOODLE, M. C.; PAPAHDJOPOULOS, D.; SIDNEY FLEISCHER, B. F. Liposome preparation and size characterization. In: (Ed.). **Methods in Enzymology**: Academic Press, v.171, 1989. p.193-217.

YAMAOKA, T.; TABATA, Y.; IKADA, Y. Distribution and tissue uptake of poly(ethylene glycol) with different molecular weights after intravenous administration to mice. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 83, n. 4, p. 601-606, 1994. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/jps.2600830432>>.

ZHANG, L.; HE, R.; GU, H.-C. Oleic acid coating on the monodisperse magnetite nanoparticles. **Applied Surface Science**, v. 253, n. 5, p. 2611-2617, 2006. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169433206007197>>.

ZHANG, W. et al. Multifunctional Pluronic P123/F127 mixed polymeric micelles loaded with paclitaxel for the treatment of multidrug resistant tumors. **Biomaterials**, v. 32, n. 11, p. 2894-2906, 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961210016121>>.

\_\_\_\_\_. Enhanced antitumor efficacy by Paclitaxel-loaded Pluronic P123/F127 mixed micelles against non-small cell lung cancer based on passive tumor targeting and modulation of drug resistance. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 75, n. 3, p. 341-353, 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939641110001360>>.

ZHAO, Y.; QIU, Z.; HUANG, J. Preparation and Analysis of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Magnetic Nanoparticles Used as Targeted-drug Carriers. **Chinese Journal of Chemical Engineering**, v. 16, n. 3, p. 451-455, 2008. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1004954108601044>>.

ZHAO, Y. T. et al. Synthesis of NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> Powders Well Defined in Size and Morphologies. **Chinese Chemical Letters** v. 13, p. 389 - 392, 2002.