

UFMG-ICE_x/DQ 869^a

T370^a

KARYNNE CRISTINA DE SOUZA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS
E NANOCOMPÓSITOS MAGNÉTICOS PARA APLICAÇÕES
BIOMÉDICAS**

Tese apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências – Química.

**Belo Horizonte
2011**

S729s Souza, Karynne Cristina de
2011 Síntese e caracterização de nanopartículas e
T nanocompósitos magnéticos para aplicações biomédicas./
Karynne Cristina de Souza. 2011.
xvii, 204f. : il.

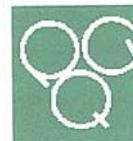
Orientadora: Nelcy Della Santana Mohallem.
Co-Orientadora: Edésia Martins Barros de Sousa.
Tese(Doutorado) - Universidade Federal de Minas
Gerais. Departamento de Química.
Bibliografia: f. 154-168.

1.Físico-química - Teses 2.Materiais mesoporosos-
Teses 3.Nanocompósitos - Teses I.Mohallem, Nelcy
Della Santana, Orientadora II. Sousa, Edésia Martins
Barros de , Co-Orientadora III.Título

CDU 043



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - ICEx
31270-901 - BELO HORIZONTE - MG
TEL.: 031 - 3499-5732
FAX: 031 - 3499-5700
E-MAIL: pgquimic@zeus.qui.ufmg.br



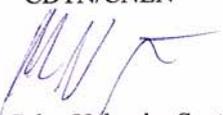
**"Síntese e Caracterização de Nanopartículas e Nanocompósitos Magnéticos
para Aplicações Biomédicas"**

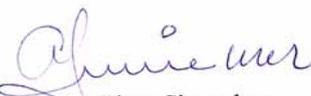
Karynne Cristina de Souza

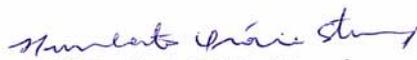
Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

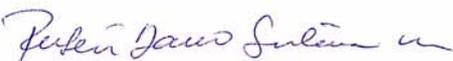

Prof. Nely Delta Santana Mohallem - Orientadora
UFMG


Dra. Edésia Martins Barros de Sousa - Co-Orientadora
CDTN/CNEN


Prof. Celso Valentim Santilli
UNESP


Prof. Elis Helena de Campos Pinto Sinnecker
UFRJ


Prof. Humberto Osório Stumpf
UFMG


Prof. Rubén Dario Sinisterra Millán
UFMG

Belo Horizonte, 16 de agosto de 2011.

Dedico à meu amor Jackson A. L. C. Resende por todo apoio e
companheirismo.....

Agradeço

A Deus, pela minha vida;

À minha família e ao meu amor Jackson, pelo incentivo, compreensão, carinho e amor;

À professora Nelcy Della Santina Mohallem, pelo voto de confiança, pelo apoio e orientação, e pelas longas conversas;

À professora Edésia Martins Barros de Souza, pelo apoio e orientação necessários à realização deste trabalho, muito obrigada;

Aos Professores Ricardo, Waldemar e José Domingos pela confiança ao disponibilizar os laboratórios para as medidas necessárias a esse trabalho.

Ao professor José Domingos, pelas medidas de Mössbauer e discussões do trabalho;

Ao professor Miguel Novak, pela disponibilização do laboratório; pela a realização das medidas magnéticas, pelas explicações e pelas correções feito no texto;

Ao Wellington Wallace, pelo auxílio nas medidas magnéticas, pela paciência nas discussões dos dados e pelas correções do texto;

À Luíza Mercante pelos momentos de estudo sobre magnetismo, que me ajudaram;

Às amigas Andreza e Gracielle pelas discussões e idéias no decorrer dos anos;

À Paulinha pelo apoio na realização da parte final do meu trabalho;

Aos colegas de laboratório pela colaboração e por proporcionar um ambiente acolhedor e agradável: Tiago, Anderson, Paula, Iara, Izabela.

Ao “Tiãozinho” e Pio, pelo carinho e por todo auxílio no laboratório;

Ao Éden, pelo auxílio na parte experimental do meu trabalho e também pela amizade;

Ao Silvério, que me emprestou a sonda-Hall;

Ao pessoal do prédio 8, que sempre me recebeu com carinho, Walter, “Zezinho,” Luís;

Ao Paulo Ornelas por realizar análises de citotoxicidade essenciais para esse trabalho.

A todos do Centro de Microscopia da UFMG pela realização das medidas de microscopia.

Ao CDTN e à UFMG por oferecer toda a infra-estrutura disponível.

À Andreza, Gracielle, Caroline, Daniel, Paula, pela amizade;

A todos os amigos do CDTN e do Departamento de Química;

Ao CNPq, pelo apoio financeiro;

Enfim, a todos que de forma direta ou indireta colaboraram para a realização deste trabalho, meus agradecimentos.

“Sem pedir nossa opinião, Deus nos criou: ele nos deu o Ser. Logo, existimos. É um fato, e nada podemos fazer quanto a isso. A partir daí precisamos viver. E então, temos uma responsabilidade, pois somos chamados a ser os autores de nossa vida. Tal como numa obra de arte, devemos inicialmente querê-la; em seguida, imaginá-la, pensá-la e, por fim, realizá-la, modelá-la, esculpi-la, e isso, em meio a todos os acontecimentos felizes ou infelizes que sobrevêm sem que nada possamos fazer. Aprende-se a viver como se aprende a filosofar ou a cozinhar. E o melhor educador da vida é a própria vida e a experiência que se pode dela obter.”

Frédéric Lenoir

RESUMO: A síntese de materiais magnéticos nanoestruturados tem sido intensivamente investigada devido a seu vasto campo de aplicação como carreadores magnéticos de fármacos, hipertermia magnética no tratamento de tumores, entre outros. Neste trabalho, foi explorada a possibilidade de sintetizar três séries de nanocompósitos à base de sílica mesoporosa e nanopartículas magnéticas ($\text{SiO}_2\text{-Fe}_3\text{O}_4$). Os dois primeiros compósitos, séries A e B, foram obtidos pela preparação de um precursor de óxido de ferro em etanol e a subsequente impregnação das sílicas mesoporosas SBA-15 e MCM-41. O óxido de ferro foi formado dentro da estrutura de poros, produzindo-se, assim, um dispositivo magnético. Na terceira série de nanocompósitos, série C, utilizou-se o protocolo de síntese de SBA-15 e, durante a síntese, um precursor de óxido de ferro foi adicionado. Estas amostras foram tratadas termicamente em etapas diferentes. Os nanocompósitos foram caracterizados por difração de raios X (DRX), espectroscopia Mössbauer, espectroscopia na região do infravermelho, adsorção de N_2 , microscopia eletrônica de varredura (MEV) e microscopia eletrônica de transmissão (MET). Medidas magnéticas (curvas de M-H e ZFC/FC) foram realizadas utilizando-se um magnetômetro SQUID no intervalo de temperatura de 8-270 K. Os resultados revelaram uma estrutura bem ordenada de mesoporos na maioria dos nanocompósitos. Dos dados de difração de raios X, foi obtido o tamanho médio das partículas de magnetita, que foi da ordem de 29 nm para os nanocompósitos das séries A e B, e de 10 nm para os da série C. O diâmetro médio das nanopartículas magnéticas, obtidos a partir dos dados de magnetização, foram maiores, da ordem de 40 nm para o nanocompósito da série A e em torno de 39 nm para os da série C. A espectroscopia Mössbauer mostrou que a magnetita é produzida com elevada pureza nas rotas de síntese utilizadas, com exceção da rota para obtenção da amostra C3. Os dados de TEM mostraram que as nanopartículas magnéticas foram bem dispersas nos poros da sílica. Medidas das propriedades de aquecimento induzido pelo campo de corrente alternada dos nanocompósitos obtidos mostraram que as amostras são apropriadas como agentes de hipertermia magnética para aplicações biológicas. Foi feito o estudo da influência dessas partículas magnéticas na cinética de liberação de dois fármacos-modelo: doxorrubicina (DOX) e atenolol sob condições *in vitro*. A liberação foi estudada na ausência e na presença de um campo magnético alternado. A análise foi feita por estudos de mecanismos cinéticos e de modelos de difusão, revelando que o campo externo influencia pouco no processo de liberação da doxorrubicina, porém, influencia bastante na liberação do atenolol. Para explicar esse fato, foi proposto então um modelo

de interação entre a DOX e os nanocompósitos. Por fim, foram feitos ensaios de citotoxicidade, mostrando que o nanocompósito C3 apresentou toxicidade para as quatro linhagens de células testadas.

Palavras-chave: Materiais mesoporosos, nanocompósitos, magnetita, hipertermia magnética.

ABSTRACT: The synthesis of nanostructured magnetic materials has been intensively researched because of their large field of applications as magnetic carriers in drug targeting, magnetic hyperthermia in tumor treatment, among others. In this work, we have explored the possibility of synthesizing three mesoporous series $\text{SiO}_2\text{-Fe}_3\text{O}_4$ nanocomposites. The first two sets of composites (A and B) were obtained by impregnation of an iron precursor into a silica framework. The proposed method involves the preparation of an iron oxide precursor in ethanol and the subsequent impregnation of SBA-15 and MCM-41 mesoporous hexagonal silica. Iron oxide was formed inside the porous structure, thus producing the magnetic device. The third type of nanocomposite (C series) was synthesized by sol-gel method and the iron oxide precursor was mixed during the mesoporous silica synthesis. The nanocomposites were characterized by X-ray diffraction (XRD), Mössbauer spectroscopy, Fourier-transformed infrared spectroscopy (FTIR), N_2 adsorption, scanning electron microscopy (SEM) and transmission electron microscopy (TEM). Magnetic measurements (M-H and ZFC/FC M-T curves) were made using a SQUID magnetometer in the temperature range 8-270 K. Our results revealed a well ordered mesopore structure of the nanocomposites. The average size of magnetite particles obtained by XRD data was about 29 nm for nanocomposite of A and B series, and 10 nm for nanocomposite of C series. The average diameter of magnetic nanoparticles, obtained by magnetization data were higher, about 40 nm for nanocomposites of A series and about 39 nm for C series. Mössbauer spectroscopy showed that magnetite is produced with high purity in the applied synthesis route, except the route to obtaining the sample C3. The data of TEM had shown that the magnetic nanoparticles were well dispersed in the pores of silica. Measurements of AC magnetic-field-induced heating properties of the obtained nanocomposites under two different applied magnetic fields showed that the samples are suitable as a hyperthermia agent for biological applications. The results showed that the release system is dependent on the used drug. In the case of atenolol, a model drug used, the release was very dependent on the applied field. The influence of these magnetic particles in the release kinetic was studied using drugs like doxorubicin (DOX) and atenolol; this study was made under *in vitro* conditions. The release was studied in absence and presence of a external oscillating magnetic field. The kinetic mechanisms and diffusion models were investigated by the external field, and the results had showed a small influence of this parameter on the process of drug release of DOX, however, greatly influences the atenolol release. To explain this fact, an

interaction model between this drug and the nanocomposite was proposed. Finally, cytotoxicity assays were performed, showing that the C3 nanocomposite showed toxicity for the four cell lines tested.

Keywords Mesoporous materials, nanocomposites, magnetite, magnetic hyperthermia

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1: Representação esquemática de nanopartículas funcionalizadas usadas para análise biológica.....	4
Figura 1.2: Classificação da IUPAC dos materiais em função do tamanho dos poros.....	6
Figura 1.3: Desenho ilustrativo das estruturas do grupo de materiais mesoporosos pertencentes à família M41S.....	6
Figura 1.4: Esquema da formação da estrutura inorgânica mesoporosa mediada por agente direcionador de estrutura.....	7
Figura 1.5: Estruturas de canais hexagonais de MCM-41 e SBA-15.....	9
Figura 1.6: Diagrama de fase esquemático para um surfactante catiônico em água.....	10
Figura 1.7: O parâmetro de empacotamento.....	11
Figura 1.8: Esquema representativo de diferentes tipos de surfactantes.....	12
Figura 1.9: Estrutura cristalográfica da magnetita.....	13
Figura 1.10: Representação dos modelos de redução.....	17
Figura 1.11: Representação das fases formadas em solução como função da razão de hidroxilação e da composição dos sistemas férrico-ferroso.....	20
Figura 1.12: Representação da formação de tetrâmeros formados a partir de dois poliedros de compartilhamento lateral.....	21
Figura 1.13: Esquema da instrumentação usada para corrente de 2 Ampares.....	28
Figura 1.14: Ilustração da transferência de calor de uma solução de nanopartículas magnéticas aquecidas por radiofrequência para a vizinhança, no caso, água.....	31
Figura 1.15: Representação de liberação de moléculas ativas mediante aplicação de campo magnético de radiofrequência.....	32
Figura 1.16: Figura adaptada de Hu et al., 2008, mostrando a influência do campo magnético de alta frequência no perfil de liberação de um fármaco-modelo.....	33
Figura 1.17: a) Esquema da indução de campo para material magnético em uma bobina de corrente alternada. (b) e (c) Perda de energia por relaxação levando ao aquecimento em um campo magnético oscilante.....	34

Figura 1.18: Dependência da perda de histerese por ciclo nas medidas M-H para três diferentes amostras magnéticas, comparadas com o modelo teórico de Stoner-Wohlfarth.....	36
Figura 1.19: Esquema representativo de um sistema air-gap de campo magnético AC.....	39
Figura 1.20: Aplicador de campo magnético oscilante.....	39
Figura 3.1: Diagrama esquemático da montagem experimental utilizada na preparação da magnetita.....	43
Figura 3.2: Indutor de aquecimento usado neste trabalho.....	51
Figura 3.3: Curva de calibração para a Doxorubicina (a) e atenolol (b).....	53
Figura 3.4: Representação de um sistema para incorporação/liberação de um fármaco.....	54
Figura 3.5: Desenho esquemático do MTT sendo reduzido pelas enzimas desidrogenases de células metabolicamente viáveis e dando origem ao Forma.....	55
Figura 4.1: (a) SBA-15, A, A1 e A2; (b) MCM-41, B, B1 e B2 (c) C, C1, C2 e C3.....	57
Figura 4.2: Comparação entre os difratogramas da sílica pura e dos compósitos: (a) A1 e A2; (b) B1 e B2.....	58
Figura 4.3: Difratograma de raios X dos compósitos comparados com o da magnetita pura: (a) A2 e (b) B2.....	59
Figura 4.4: Difratograma de raios X dos compósitos da série C (a) e comparados com o da magnetita pura: (b) C1; (c) C2 e (d) C3.....	60
Figura 4.5: Difratogramas de raios X a baixo ângulo das amostras (a) SBA-15 e SBA-15/Fe ₃ O ₄ (A2); (b) MCM-41 e MCM-41/Fe ₃ O ₄ (B2).....	62
Figura 4.6: Difratogramas de raios X a baixo ângulo das amostras série C.....	64
Figura 4.7: Representação esquemática da estrutura dos materiais mesoporosos hexagonais, com distância interplanar (d_{100}) e parâmetro de rede (a_0).....	65
Figura 4.8: Espectro Mössbauer para os nanocompósitos A1 e A2 a temperatura ambiente e a 20 K.....	67
Figura 4.9: Espectro Mössbauer para os nanocompósitos B1 e B2 a temperatura ambiente e a 20 K.....	68
Figura 4.10: Espectro Mössbauer para os nanocompósitos a temperatura ambiente	

e a 20 K.....	69
Figura 4.11: Espectro Mössbauer para os nanocompósitos da série C à temperatura ambiente (a) e a 20 K (b).....	72
Figura 4.12: Espectro de infravermelho da amostra SBA-15 em uma razão KBr: SBA-15 = 167.....	75
Figura 4.13: Espectro de infravermelho da amostra SBA-15 em uma razão KBr: SBA-15 = 87 (a) e em escala expandida (b).....	76
Figura 4.14: Extração do surfactante via calcinação a 550°C na presença de N ₂ /O ₂ , com fluxo de N ₂ e com O ₂ da atmosfera (a) e em escala expandida (b).....	77
Figura 4.15: Comparação dos espectros de infravermelho de SBA-15/Fe ₂ O ₃ (A1) e SBA-15/Fe ₃ O ₄ (A2) com SBA-15 (a) e em escala expandida (b).....	78
Figura 4.16: Comparação dos espectros de infravermelho de SBA-15/Fe ₂ O ₃ (A1) e SBA-15/Fe ₃ O ₄ (A2) com Fe ₃ O ₄ (a) e em escala expandida (b).....	78
Figura 4.17: Comparação dos espectros de infravermelho de MCM-41/Fe ₂ O ₃ (B1) e MCM-41/Fe ₃ O ₄ (B2) com o MCM-41(a) e em escala expandida (b).....	79
Figura 4.18: Comparação dos espectros de infravermelho de MCM-41/Fe ₂ O ₃ (B1) e MCM-41/Fe ₃ O ₄ (B2) com Fe ₃ O ₄ (a) e em escala expandida (b).....	79
Figura 4.19: Espectros de infravermelho de SBA-15/Fe ₃ O ₄ (A2), MCM-41/Fe ₃ O ₄ (B2) e Fe ₃ O ₄	80
Figura 4.20: Espectros de infravermelho dos nanocompósitos da série C.....	80
Figura 4.21: (a) Curvas dTG e (b) DSC do sulfato de ferro (III) puro.....	82
Figura 4.22: Curvas TG para as amostras A1 e A2 em função da temperatura (a) e do tempo (b).....	83
Figura 4.23: Curvas de DSC para as amostras A1 e A2 em função da temperatura (a) e do tempo (b).....	84
Figura 4.24: Curvas de DSC em função da temperatura e do tempo para a amostra A2 a 550°C e 700°C (a); curvas TG para a amostra A2 nas mesmas condições.....	85
Figura 4.25: Curvas TG (a) e DSC (b) em função do tempo e temperatura para as amostras B1 e B2.....	87

Figura 4.26: Curvas de DSC em função da temperatura e do tempo para a amostra B2 a 550°C e 700°C (a); curvas TG para a amostra A2 nas mesmas condições.....	88
Figura 4.27: Curvas TG e dTG para as amostras da série C.....	89
Figura 4.28: Curvas de DSC das amostras C1, C2 e C3.....	91
Figura 4.29: Isotermas de adsorção/dessorção de N ₂ : (a) SBA-15 e A2; (b) MCM-41 e B2.....	92
Figura 4.30: Representação esquemática da meso e macro estrutura do MCM-41...	93
Figura 4.31: Isotermas de adsorção/dessorção de N ₂ : (a) C1, C2 e C3; (b) SBA-15 e C1; (c) SBA-15 e C2 e (d) SBA-15 e C3.....	95
Figura 4.32: Curvas derivadas dos ramos de adsorção e dessorção das isotermas das amostras puras e dos nanocompósitos.....	96
Figura 4.33: Distribuição de tamanho de poros: (a) SBA-15 e SBA-15/Fe ₃ O ₄ (A2); (b) MCM-41 e MCM-41/Fe ₃ O ₄ (B2).....	97
Figura 4.34: Distribuição de tamanho de poros para as amostras da série C.....	98
Figura 4.35: (a) Fórmula estrutural do P123; (b) À esquerda: representação esquemática da estrutura do SBA-15 onde mesoporos são conectados através de microporos. À direita: os microporos são formados devido às interações das cadeias PEO de diferentes micelas.....	99
Figura 4.36: Curvas α_s para as amostras puras e os nanocompósitos. Nesse caso, o material utilizado como referência foi uma sílica não porosa hidroxilada com área superficial de 2,7 m ² .g ⁻¹	101
Figura 4.37: Imagens de microscopia eletrônica de varredura: (a) SBA-15; (b) SBA-15/Fe ₃ O ₄	105
Figura 4.38: Comparação entre imagens de elétrons secundários (SE) e elétrons retro-espalhados (BSE) para o compósito A2.....	106
Figura 4.39: MEV para amostras: (a) MCM-41 e (b) MCM-41/Fe ₃ O ₄ (B2).....	107
Figura 4.40: Comparação entre imagens de elétrons secundários (SE) e elétrons retroespalhados (BSE) para o compósito B2.....	108
Figura 4.41: MEV para as amostras C1 (a) e C3 (b).....	108
Figura 4.42: Imagens obtidas por MET mostrando o arranjo hexagonal de poros (a), os canais unidirecionais (b) do SBA-15.....	109
Figura 4.43: Imagens de microscopia eletrônica de transmissão da amostra SBA-	

15/Fe ₃ O ₄	110
Figura 4.44: Imagens de microscopia eletrônica de transmissão da amostra MCM-41/Fe ₃ O ₄	111
Figura 4.45: Imagens de microscopia eletrônica de transmissão da amostra C1.....	112
Figura 4.46: Imagens de microscopia eletrônica de transmissão da amostra C2.....	113
Figura 4.47: Imagens de microscopia eletrônica de transmissão da amostra C3.....	114
Figura 4.48: Medida de magnetização em função da temperatura obtida para a amostra A2. A curva foi obtida durante os processos ZFC e FC a 100 Oe.....	116
Figura 4.49: (a) Curvas de M-H para a amostra A2 em diferentes temperaturas; (b) escala expandida das curvas M-H.....	117
Figura 4.50: Coercividade (a) e magnetização remanente isotérmica (b) para a amostra A2.....	118
Figura 4.51: Curva de M-H para a magnetita pura a 279 K.....	118
Figura 4.52: Curvas ZFC/FC das amostras B2 e C1 a 100 Oe.....	119
Figura 4.53: Magnetização remanente para as amostras A2, B2 e C1.....	120
Figura 4.54: Curvas ZFC/FC das amostras C2 e C3 a 100 Oe.....	121
Figura 4.55: Curvas de magnetização em função do campo magnético H da amostra B2, C1, C2 e C3 obtidas em temperaturas acima e abaixo de T _B	125
Figura 4.56: Coercividade e magnetização remanente isotérmica das amostras B2 (a,b), C1 (c, d), C2 (e, f) e C3 (g, h).....	126
Figura 4.57: Ajuste das curvas M-H das amostras para a função de Langevin, em que $a = Nk_B T$; $b = \mu/k_B T$	125
Figura 4.58: Distribuição de temperatura de bloqueio obtida da equação 1.41 para as amostras.....	127
Figura 4.59: Ajuste da coercividade em função de T ^{1/2} das amostras.....	129
Figura 4.60: Campo magnético de corrente alternada de 198 kHz e 168 Oe (13,37 kA m ⁻¹) e 105 Oe (8,36 kA m ⁻¹) das amostras A2 (a) e B2 (b) em água; (c) e (d) aquecimento das amostras em 168 Oe após dispersão por 30 minutos; (e) comparação entre as amostras dispersas e água pura a 168 Oe; (f) amostra de magnetita pura a 10 mg. mL ⁻¹ a 70 Oe.....	132

Figura 4.61: Campo magnético de corrente alternada de 198 kHz e 168 Oe (13,37 kA m ⁻¹) e 105 Oe (8,36 kA m ⁻¹) das amostras C1 (a) e C3 (b) em água; (c) aquecimento da amostra C1 em 168 Oe após dispersão por 30 minutos; (d) comparação entre todas as amostras dispersas e água pura a 168 Oe.....	133
Figura 4.62: Ajuste das curvas M-H para cálculo da magnetização de saturação, M _{sat}	136
Figura 4.63: Representação do fármaco em estudo, com seu respectivo tamanho....	141
Figura 4.64: Perfil de liberação para SBA-15 nas proporções 1:1 e 10:1 (a) e os espectros de absorção na região do ultravioleta (b) e (c).....	141
Figura 4.65: Perfil de liberação para SBA-15 na forma de pastilha na proporção 10:1 (a) e o respectivo espectro de absorção na região do ultravioleta (b).....	142
Figura 4.66: Perfil de liberação para SBA-15 na proporção 10:1 para DOX incorporado ao sistema por difusão e por mistura física (a) e o espectro de absorção na região do ultravioleta para o segundo caso (b).....	143
Figura 4.67: Representação de possível coordenação do Fe ³⁺ da magnetita com uma molécula de DOX.....	144
Figura 4.68: Figura ilustrativa da molécula de atenolol. A cor representa um determinado átomo: (cinza) para hidrogênio. (lilás) para nitrogênio, (vermelho) para oxigênio e (preto) para carbono.....	144
Figura 4.69: Perfil de liberação do nanocompósito A2 em pastilha (a) e na forma de pó, (b) sem e com campo magnético de 100 Oe.....	145
Figura 4.70: Curvas de liberação em função do tempo ajustadas pelo método de Ritger & Peppas para valores de até 60% de liberação, para as amostras SBA-15 (impregnação e pastilha) (a); SBA-15 (mistura física e pastilha) (b); SBA-15 (impregnação e na forma de pó) (c).....	146
Figura 4.71: Curvas de liberação em função do tempo ajustadas pelo método de Ritger & Peppas para valores de até 60% de liberação, para a amostra A2 (sem campo/pastilha/5mL) (a); A2 (com campo/pastilha/5mL) (b); A2 (sem campo/pó/12,5mL) (c); A2 (com campo/pó/12,5mL) (d).....	147
Figura 4.72: Efeito dos nanocompósitos nas concentrações entre 0,1-200 µg/mL em linhagens de células de fibroblasto pulmonar humano (MRC-5) após 48 h de tratamento através do Ensaio do MTT.....	149
Figura 4.73: Efeito dos nanocompósitos C1 (a) e C3 (b) nas concentrações entre	

0,1-200 µg/mL em linhagens de células tumorais MCF-7, T98 e U87 após 24 h de 150
tratamento através do ensaio do MTT.....

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1: Possíveis caminhos para a síntese de materiais mesoporosos.....	8
Tabela 1.2: A distribuição de Momentos Magnéticos de Spin para os íons Fe^{2+} e Fe^{3+} em uma cela unitária de Fe_3O_4	14
Tabela 4.1: Teor de ferro para os diferentes nanocompósitos.....	58
Tabela 4.2: Diâmetro médio das nanopartículas magnéticas para cada compósito.....	65
Tabela 4.3: Parâmetros estruturais das amostras SBA-15 e MCM-41 com os respectivos nanocompósitos obtidos a partir do primeiro sinal de difração.....	66
Tabela 4.4: Parâmetros hiperfinos obtidos à temperatura ambiente (T_a) e a 20 K para os nanocompósitos da série A e B.....	71
Tabela 4.5: Parâmetros hiperfinos obtidos à temperatura ambiente (T_a) e a 20 K para os nanocompósitos da série C.....	74
Tabela 4.6: Teor de ferro e de magnetita para os diferentes nanocompósitos a partir dos ajustes dos espectros Mössbauer.....	75
Tabela 4.7: Bandas de absorção no infravermelho e suas respectivas atribuições.....	76
Tabela 4.8: Porcentagens dos elementos carbono (C) e hidrogênio (H) na amostras.	81
Tabela 4.9: Caráter exotérmico ou endotérmico dos picos DTA (ou DSC), de acordo com sua origem física ou química.....	86
Tabela 4.10: Resultados de Adsorção de N_2	94
Tabela 4.11: Resultados de adsorção de N_2 para os nanocompósitos A2 e B2.....	102
Tabela 4.12: Resultados de adsorção de N_2 para os nanocompósitos da série C.....	102
Tabela 4.13: Campo coercivo (H_c), maior valor de magnetização para o máximo de campo aplicado (M_0) e magnetização remanente (M_r).....	124
Tabela 4.14: Sistemas de sílica/nanopartículas de óxido de ferro.....	124
Tabela 4.15: Valores para a constante de anisotropia, calculados para os nanocompósitos a 8 K e para a magnetização espontânea da magnetita massiva.....	128
Tabela 4.16: Diâmetro médio de partículas, da difração de raios X e a partir das curvas ZFC-FC.....	130
Tabela 4.17: Dados de geração de calor a 198 kHz para os nanocompósitos comparados com a magnetita pura.....	131

Tabela 4.18: Dados calculados para cada amostra para obtenção da potência dissipada, P.....	134
Tabela 4.19: Valores esperados calculados a partir de P para a variação de temperatura e a taxa de aquecimento das amostras.....	137
Tabela 4.20: Dados de incorporação de Doxorubicina nas diferentes matrizes estudadas.....	139
Tabela 4.21: Expoente de liberação e correspondentes mecanismos de liberação.	146
Tabela 4.22: Comparação da cinética de liberação entre os sistemas SBA-15/fármaco e nanocompósito A2/fármaco.....	147

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

a_0 - parâmetro de célula unitária para a rede cúbica
AFM - *Alternating Magnetic Field* (campo magnético alternado)
 B_{hf} - campo hiperfino
BET - Brunauer-Emmet-Teller
BJH - Barrett-Joyner-Halenda
C16-TAB - brometo de hexadeciltrimetilamônio
 C_{BET} - constante calculada a partir da equação BET
CHN - análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio
CMC - Concentração Micelar Crítica
 $d_{(100)}$ - espaçamento entre os planos
 D_{cr} - diâmetro crítico
 D_m - diâmetro médio de cristalitos
DOX - doxorrubicina
 D_{pBJH} - diâmetro de poros calculado pelo método BJH
DRX - difração de raios X
DTG - derivada da TG
EMF - *Radio-frequency Electromagnetic Field* (campo magnético de radiofrequência)
FC - *Field Cooled*
FSM - *Folded-Sheet Mesoporous Materials 16*
FTIR - Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier
H - campo magnético aplicado
 H_c - coercividade
HFMF - *High-frequency magnetic field* (campo magnético de alta frequência)
HMS - *Hexagonal Mesoporous Silica* (sílica mesoporosa hexagonal)
(I^+) representa os precursores inorgânicos catiônicos
(I^-) representa os precursores inorgânicos aniônicos
IC₅₀ - concentração do composto que produziu 50% de morte celular
IUPAC - *International Union of Pure and Applied Chemistry*
JCPDS: *Joint Committee on Powder Diffraction Standards*
K - anisotropia magnética da nanopartícula
 k_b - constante de Boltzman
L - função de Langevin
LNLS - Laboratório Nacional de Luz Síncrotron
 M_0 - magnetização espontânea
 M_r - magnetização remanente
 M_{sat} - magnetização de saturação
M-D - multi-dominios (*Multi-Domain*)
MCF-7 - adenocarcinoma mamário humano
MCM-41 - *Mobil Composition of Matter Number 41*
MCM-48 - *Mobil Composition of Matter Number 48*
MET - Microscopia Eletrônica de Transmissão
MEV - Microscopia Eletrônica de Varredura
MRC-5 - linhagem de fibroblasto pulmonar humano
MSU - *Michigan State University Material*
MTT - 3-(4,5-dimetyl-2-thiazolyl-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide)
P - dissipação de energia
 P/P_0 - pressão relativa
P123 - Pluronic 123 - poli(óxido de etileno)₂₀-poli(óxido de propileno)₇₀-poli(óxido de etileno)₂₀

PEO - poli(óxido de etileno)
 PPO - poli(óxido de propileno)
 RMN - Ressonância Magnética Nuclear
 (S⁻) representa o surfactante aniônico
 SAXS - Espalhamento de Raios X a Baixo Ângulo
 SBAn - *Santa Barbara Amorphous*
 SBA-15 - *Santa Barbara Amorphous Number 15*
 S_{BET} - área superficial específica calculada pelo método BET
 S_{ext} - área superficial externa
 S_{meso} - área superficial de mesoporos primários
 SQUID: *Superconducting Quantum Interference Devices*
 S_t - área superficial total
 S-D - monodomínio (*Single domain*)
 T - temperatura
 T98 - glioblastoma multiforme humano
 T_B - temperatura de bloqueio (*Blocking Temperature*)
 TEOS - tetraetilortosilicato
 TMAOH - hidróxido de tetrametilamônio
 TMS - rede porosa de óxido de metal de transição
 TG - análise termogravimétrica
 u.a. - unidade arbitrária
 UV-VIS - Ultravioleta – Visível
 V - volume.
 V_{meso,1} - volume de mesoporos primários
 V_{meso,2} - volume de mesoporos secundários
 V_{mi} - volume de microporos
 V_p - volume de poros
 t_m - tempo de medida
 t_p - espessura de parede de poros
 (X⁺) representa os contra-íons catiônicos
 (X⁻) representa os contra-íons aniônicos
 ZFC - *Zero Field Cooled*
 μ - momento magnético
 λ - comprimento de onda dos raios X
 θ - ângulo entre o raio incidente e os planos de espalhamento.
 τ - tempo de relaxação, característica do material, chamado de tempo de tentativa, ou período de tentativa. Seu valor normalmente é de 10⁻⁹ ~10⁻¹⁰ segundos.
 τ_{eff} - tempo de relaxação efetivo;
 τ_N - tempo médio que leva para a magnetização das nanopartículas mudar em função de variações térmicas.
 δ - desvio isomérico (*Isomer Shift*)
 Δ - desdobramento magnético (*Magnetic Splitting*)
 ε - desdobramento quadrupolar (*Quadrupole Splitting*)

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	1
1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	3
1.1 A sílica nanoestruturada.....	5
1.1.1 Síntese de materiais mesoporosos ordenados.....	7
1.1.2 Tipos de surfactantes.....	11
1.2 Magnetita.....	13
1.2.1 Estrutura da magnetita.....	13
1.2.2 Síntese de magnetita.....	14
1.2.2.1 Reações em altas temperaturas.....	16
1.2.2.2 Redução de óxidos de ferro à Fe_3O_4	17
1.2.2.3 Formação de magnetita em solução.....	19
1.2.2.4 Métodos de síntese de nanocompósitos magnéticos.....	22
1.3 Aplicações biológicas.....	23
1.3.1 Diagnóstico e biosseparação.....	23
1.3.2 Liberação controlada de fármacos.....	24
1.3.3 Hipertermia.....	29
1.4 Mecanismos responsáveis pela geração de calor.....	34
1.4.1 Perdas durante a magnetização reversa nas partículas.....	35
1.4.2 Efeitos de relaxação térmica nas nanopartículas magnéticas.....	37
2. OBJETIVOS PROPOSTOS.....	41
3. METODOLOGIA.....	42
3.1 Síntese das amostras.....	42
3.1.1 Síntese da sílica mesoporosa SBA-15.....	42
3.1.2 Síntese da sílica mesoporosa MCM-41.....	42
3.1.3 Síntese das nanopartículas magnéticas.....	43
3.1.4 Síntese dos nanocompósitos SBA-15/ Fe_3O_4 (série A) e MCM-41/ Fe_3O_4 (série B).....	44
3.1.5 Síntese dos nanocompósitos SBA-15/ Fe_xO_y – (série C).....	45
3.2 Caracterização das amostras.....	46
3.2.1 Difração de raios X (DRX).....	46
3.2.2 Espalhamento de raios X a baixos ângulos (SAXS).....	46
3.2.3 Espectroscopia Mössbauer.....	46
3.2.4 Espectroscopia de absorção na região de infravermelho.....	47
3.2.5 Análise elementar – CHN.....	47
3.2.6 Análise térmica.....	47
3.2.7 Adsorção de N_2	48
3.2.8 Espectrometria de energia de raios X.....	49
3.2.9 Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	49
3.2.10 Microscopia eletrônica de transmissão (MET).....	49
3.2.11 Medidas magnéticas.....	50
3.3 Hipertermia.....	50
3.4 Ensaio de liberação de fármacos.....	51
3.5 Ensaio de citotoxicidade.....	54
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	57
4.1 Aspecto geral das amostras.....	57
4.2 Difração de raios X.....	58
4.3 Espalhamento de raios X a baixos ângulos (SAXS).....	61
4.4 Espectroscopia Mössbauer.....	66

4.5 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho.....	75
4.6 Análise elementar.....	81
4.7 Análise térmica.....	82
4.8 Adsorção de N ₂	92
4.9 Microscopia eletrônica de varredura	105
4.10 Microscopia eletrônica de transmissão.....	109
4.11 Propriedades magnéticas.....	116
4.11.1 Ajuste de Langevin.....	125
4.11.2 Extração da distribuição da temperatura de bloqueio das curvas de magnetização ZFC e FC.....	126
4.11.3 Estudo da hipertermia magnética.....	130
4.11.3.1 Geração de potência.....	134
4.11.3.2 Tolerância fisiológica.....	138
4.12 Ensaio de liberação do fármaco Doxorubicina.....	138
4.12.1 Ensaio de liberação da DOX para o SBA-15.....	141
4.12.2 Estudo de liberação com atenolol para o compósito A2.....	144
4.12.3 Modelamento das curvas de liberação.....	145
4.13 Ensaio de citotoxicidade.....	149
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	152
5.1 Conclusões.....	152
5.2 Proposições futuras.....	153
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	154
Apêndice.....	169
Anexos.....	179
Anexo 1 – Propriedades magnéticas.....	180
Anexo 2 – Produção científica.....	205

INTRODUÇÃO

O uso de diferentes formas de óxido de ferro em aplicações biológicas tem sido foco de muitos estudos nos últimos anos. As aplicações incluem biosseparação magnética (Bruce *et al.*, 2009), marcação celular e diagnóstico (Azzazy & Mansour, 2009), agentes de contraste para imagens de ressonância magnética (Lee *et al.*, 2006), hipertermia magnética para tratamento de tumores (Kim *et al.*, 2008), e carreadores de fármacos (Qin *et al.*, 2009). Tais aplicações exploram duas vantagens do uso de nanopartículas de óxidos de ferro: sua baixa toxicidade *in vivo* e a possibilidade de controlar sua magnetização. Na escala nanométrica, elas não permanecem magnetizadas após a remoção de um campo magnético externo devido às suas propriedades superparamagnéticas (He *et al.*, 2005). Sob um campo magnético oscilante, as nanopartículas tornam-se poderosas fontes de aquecimento pela transformação da energia do campo magnético em calor (Chastellain *et al.*, 2004).

Uma característica importante das nanopartículas magnéticas para a geração de calor é o tamanho de partículas (Kalambur *et al.*, 2005). A maior dificuldade na síntese de partículas ultrafinas é o controle de tamanho na escala nanométrica. Desta forma, a pesquisa de rotas de síntese que sejam fáceis e flexíveis para produzir nanopartículas com tamanho desejado, com estreita distribuição de tamanho e sem agregação é muito importante para o uso desses materiais em aplicações biológicas.

Alguns métodos para preparar nanopartículas de magnetita são co-precipitação (Zhu & Wu, 1999; Konishi *et al.*, 2004), microemulsão (Liu & wang, 2004), síntese eletroquímica (Franger *et al.*, 2004), pirólise (Gun'ko *et al.*, 2001), síntese hidrotérmica (Wu *et al.*, 2005; Kholam *et al.*, 2002) etc. A maioria dos métodos apresenta alguns problemas de síntese, tais como dificuldades em prevenir a floculação, problemas no controle da razão Fe^{2+} e Fe^{3+} , nos processos de co-precipitação e remoção do surfactante, nos processos de microemulsão (Zhang *et al.*, 2006).

Para um desempenho eficiente, as partículas necessitam apresentar alta magnetização durante a aplicação, estar não agregadas e serem estáveis contra oxidação para se evitar a formação de óxidos antiferromagnéticos. Então, um revestimento apropriado é essencial para alcançar estes requisitos.

Nanocompósitos de sílica/magnetita são particularmente interessantes, já que a camada de sílica pode prevenir interações dipolares entre as nanopartículas e, conseqüentemente, permitir uma dispersão bastante uniforme das partículas.

Materiais mesoestruturados à base de sílica tipo MCM-41, HMS, SBAn etc, são um tipo relativamente novo de material que apresenta poros na escala mesoscópica entre 2-50 nm (Souza *et al.*, 2008). Esses materiais aparecem em um número crescente de publicações desde seu descobrimento no início dos anos de 1990. Isso se deve às propriedades interessantes que estes materiais apresentam para diversas aplicações, tais como tamanhos de poros monodispersos e ajustáveis em uma matriz inerte e biocompatível, com uma superfície que pode ser facilmente modificada, além de sua elevada área superficial e volume de poros.

Trabalhos na síntese de nanocompósitos de $\text{SiO}_2\text{-Fe}_2\text{O}_3$ são variados (He *et al.*, 2005, Alvaro *et al.*, 2006; Chen *et al.*, 2008). Tais materiais são compostos de nanopartículas magnéticas embebidas ou encapsuladas em uma matriz inorgânica. A sílica é mais comumente usada em aplicações biológicas, pois age como um bom meio de dispersão, é hidrofílica e biocompatível.

A síntese da sílica mesoporosa contendo nanopartículas magnéticas é muito interessante porque as partículas podem ser confinadas e isoladas umas das outras. Além disso, a elevada área superficial do compósito formado permite encapsular uma variedade de materiais tipo enzimas e fármacos, enquanto a presença de magnetita assegura sua aplicação na separação sob um campo magnético, na geração de calor, etc.

Neste trabalho, dois métodos de síntese de nanocompósitos magnéticos foram utilizados: i) método de impregnação, onde os poros da sílica foram parcialmente preenchidos pelas nanopartículas de óxido de ferro; ii) método sol-gel, em que o precursor da fase magnética ($\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$) foi incorporado à estrutura da sílica durante a síntese. Estes materiais magnéticos foram testados como matrizes para geração de calor, num processo conhecido como hipertermia magnética. Também foram testados como matrizes para liberação controlada de fármacos-modelo, Doxirrubicina (anti-tumoral) e atenolol (anti-hipertensivo).

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Segundo Willian (1999), citado por Dorozhkin (2007), biomateriais são materiais sintéticos ou naturais usados para substituir partes individuais do organismo ou destinados à utilização em dispositivos médicos ou que ficam em contacto com sistemas biológicos objetivando tratamento ou substituição de tecidos individuais, órgãos inteiros ou algumas funções exercidas por eles. Outras definições incluem “uma substância sistematicamente e farmacologicamente inerte, projetada para implantação ou incorporação em sistemas vivos”, ou “materiais de origem sintética ou natural em contacto com o tecido, sangue, e líquidos biológicos e destinadas para o uso em aplicações protéticas, diagnósticas, terapêuticas, e de armazenamento sem afetar o organismo vivo e seus componentes” e ainda “toda a substância (à exceção de fármacos) ou combinação de substâncias, sintéticas ou naturais, que podem ser usadas por qualquer período de tempo, no conjunto ou como uma parte de um sistema que trate, aumente, ou substitua todo o tecido, órgão, ou função do corpo” conforme apresentado por Park & Bronzino, 2002.

O critério de seleção de biomateriais é baseado principalmente na aplicação a que se destinam. Os biomateriais podem ser formados por: polímeros sintéticos, metais, cerâmicas e macromoléculas naturais (ex.: biopolímeros) que são manufacturados ou processados para se adequarem à utilização em dispositivos médicos que interagem diretamente com proteínas, células, tecidos, órgãos e sistemas orgânicos.

A combinação entre materiais cerâmicos e poliméricos tem sido muito usada nas duas últimas décadas para produzir compósitos de elevado desempenho. O objetivo é fazer uso de propriedades inerentes das entidades envolvidas, que estão fundamentalmente ligadas à estrutura básica desses materiais (como ligações químicas primárias e arranjo atômico). Nesse contexto, os materiais cerâmicos, os compósitos cerâmica-cerâmica e os híbridos cerâmica-polímero apresentam grande versatilidade no desenvolvimento de novos materiais com aplicações biotecnológicas. Entretanto, uma das mais importantes características desses materiais na escala nanométrica é a sua aplicação para curar, diagnosticar ou prevenir doenças. A nanotecnologia biomédica, que se baseia na construção de nanopartículas puras ou na combinação de materiais inorgânicos e orgânicos, está assumindo um papel de grande importância para aplicação em diagnóstico, terapêutica, biologia molecular e bioengenharia.

Um dos nanomateriais destacáveis em aplicações biomédicas e que tem sido extensamente estudado é a sílica nanoestruturada. A sílica apresenta características químicas bem estabelecidas que possibilitam a modificação de sua superfície com vários grupos

funcionais como amina, tiol, carboxil e metacrilato (Smith *et al.*, 2006) (Figura 1.1). Este sistema também pode ser modificado com biomoléculas para aplicações biológicas.

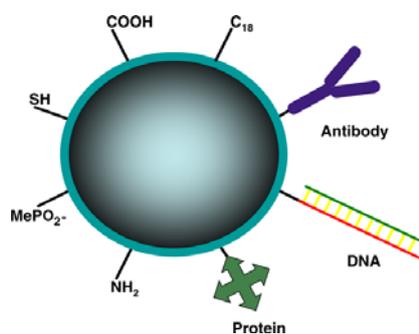


Figura 1.1: Representação esquemática de nanopartículas funcionalizadas usadas para análise biológica. Figura adaptada de Smith *et al.*, 2006.

A superfície modificada com biomoléculas permite o reconhecimento específico entre as espécies livres e as imobilizadas, podendo proporcionar informações médico-diagnósticas ou servir como um processo de separação ou purificação (Jin *et al.*, 2003).

Outro material que ganha destaque nas aplicações biológicas são as nanopartículas magnéticas. A aplicação de diferentes formas de óxido de ferro, para procedimentos diagnósticos como RMN (Ressonância Magnética Nuclear), tem ganhado ampla aceitação em práticas radiológicas, mas aplicações terapêuticas estão ainda sob investigação. Tais aplicações exploram as duas maiores vantagens dos óxidos: baixa toxicidade em seres humanos e a possibilidade de se controlar suas propriedades magnéticas. Por exemplo, muitas das partículas usadas são superparamagnéticas, então elas podem ser facilmente magnetizadas com um campo magnético externo; quando o magneto é removido, não apresentam magnetização residual (Răcuciu, 2006). Se expostas a um campo magnético alternado, as partículas de óxido de ferro tornam-se eficientes fontes de calor pela transformação de energia do campo magnético em calor (Chastellain *et al.*, 2004).

As aplicações dessas nanopartículas em biotecnologia necessitam de requerimentos restritos nas propriedades farmacológicas, físicas e químicas das partículas, incluindo composição química, uniformidade granulométrica, estrutura cristalina, comportamento magnético, estrutura da superfície, propriedades de adsorção, solubilidade e baixa toxicidade.

Vários estudos vêm sendo feitos com nanopartículas de magnetita para promover a separação celular, aumentar o contraste em imagens por ressonância magnética, tratar de tumores através da hipertermia (Kawashita *et al.*, 2005), liberar fármacos em um local específico (Gupta & Wells, 2004), marcar células (Zhang & Zhang, 2005), dentre outras. Em

estudos sobre a modificação da superfície destes materiais, o objetivo é protegê-las da degradação influenciada pelo ambiente externo e prevenir a agregação (Liu & Wang, 2004).

1.1 A sílica nanoestruturada

Materiais porosos naturais ou obtidos por rotas sintéticas possuem, atualmente, considerável importância e têm encontrado grande utilidade em diversos aspectos da atividade humana (Kapoor & Inagaki, 2006).

De acordo com a classificação IUPAC (McCusker *et al.*, 2001) sólidos porosos podem ser arranjados em três categorias principais, dependendo do diâmetro (d) de poros: micro ($d < 2$ nm), meso (2 nm $< d < 50$ nm) e materiais macroporosos ($d > 50$ nm), (Figura 1.2). O termo nanoporoso vem sendo também muito utilizado, mesmo não sendo claramente definido em classificações clássicas, e refere-se a poros na escala de nanômetros, que abrangem grande parte da escala expressa na Figura 1.2 (Taguchi & Schüth, 2005).

Da família de materiais microporosos, as zeólitas são os representantes mais conhecidos. Apresentam estreita distribuição de tamanho de poros e uniformidade nos microporos e são empregadas como adsorventes, catalisadores, suportes de catalisadores, no craqueamento de petróleo etc. Entretanto, o pequeno tamanho de poros restringe o uso de zeólitas a processos que envolvem compostos relativamente pequenos. Neste contexto, grande esforço foi feito para obtenção de materiais com poros maiores, permitindo que moléculas maiores entrassem nos sistemas porosos.

A primeira síntese de um material mesoporoso ordenado foi descrito em uma patente de 1971 (Chiola *et al.*, 1971), atribuída a Sylvania Electric Products Inc., em que o tetraetilortosilicato foi hidrolizado na presença de um surfactante catiônico, produzindo-se sílica de baixa densidade. Entretanto, devido à falta de análises, o aspecto notável desse produto não foi reconhecido (Renzo *et al.*, 1997). Em 1992, um material similar foi obtido pelos cientistas da *Mobil Oil Corporation*, que descobriram um novo tipo de sílica, descoberta essa que abriu um amplo campo de pesquisas. MCM-41, que significa Mobil Composition of Matter N° 41, apresenta arranjo hexagonal altamente ordenado de poros unidimensionais, com uma distribuição uniforme de tamanho de poros e com poros excepcionalmente largos (quando comparados com os poros de materiais microporosos, como as zeólitas), variando de 20 a 100 Å (Beck *et al.*, 1992; Kresge *et al.*, 1992).

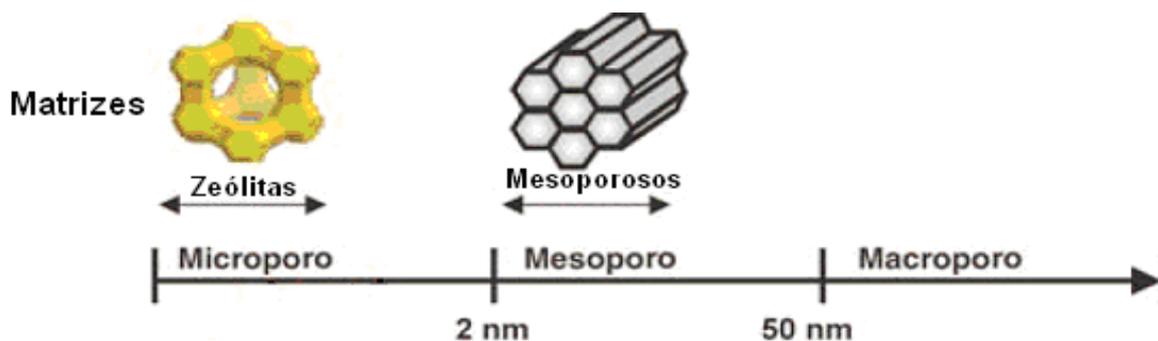


Figura 1.2: Classificação da IUPAC dos materiais em função do tamanho dos poros.

As paredes dos poros, entretanto, assemelham-se à da sílica amorfa. Esses materiais apresentam propriedades de peneira molecular das zeólitas e reatividade química da superfície da sílica amorfa (Walcarius, 2005). Kim *et al.*, 1998 relataram outras fases relacionadas, tais como MCM-48 e MCM-50 (Figura 1.3), que têm mesoestrutura cúbica e lamelar, respectivamente.

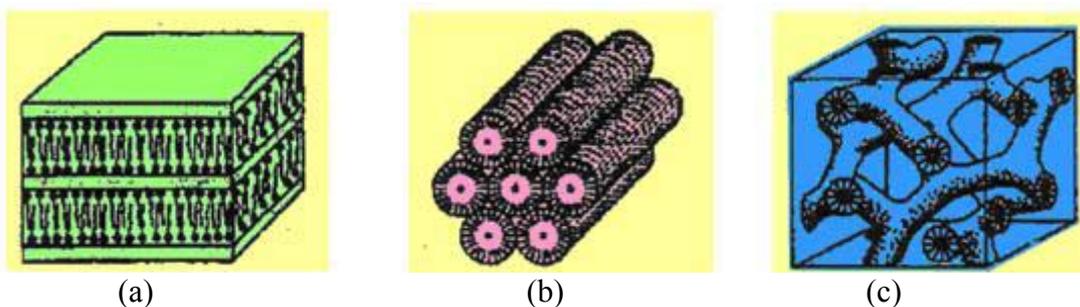


Figura 1.3: Desenho ilustrativo das estruturas do grupo de materiais mesoporosos pertencentes à família M41S: (a) MCM-50 (lamelar), (b) MCM-41 (hexagonal), e (c) MCM-48 (cúbico). Figura adaptada de Raman *et al.*, 1996.

Nessa mesma época, um método alternativo para a obtenção de um material mesoporoso foi descrito por Yanagisawa *et al.* (1990). A kanemita, um silicato lamelar, serviu como uma fonte de sílica. A síntese desse material mesoporoso se dá via intercalação do surfactante nas folhas do silicato, deformando-as. A alteração estrutural promove a formação de um material empacotado hexagonalmente. Os autores modificaram e aperfeiçoaram as condições de reação, obtendo silicatos, bem como aluminossilicatos mesoporosos altamente ordenados. Os materiais obtidos foram designados de FSM-n, que em inglês significa *Folded Sheet mesoporous Materials-n*, onde n é o número de átomos de carbono no surfactante usado para a síntese do material (Taguchi & Schüth, 2005).

Desde o primeiro descobrimento da família de sílica mesoporosa ordenada M41S e FSM-16, uma variedade de materiais mesoporos ordenados foi sintetizada pelo método de

agentes direcionadores de estrutura (*templates*), fazendo-se uso da organização supramolecular de surfactantes (Kapoor & Inagaki, 2006).

Os materiais mesoporosos são preparados através do processo sol-gel (Chen *et al.*, 1999 e Choi & Yang, 2003), com um diferencial que é a utilização de agentes direcionadores, que são responsáveis pela arquitetura do esqueleto inorgânico. Esses agentes são, em geral, moléculas volumosas contendo cabeças polares e caudas apolares. Assim, quando adicionadas em água, formam micelas, em torno das quais ocorre a condensação do precursor inorgânico para formação da estrutura mesoporosa. Finalmente, o direcionador é removido através de calcinação ou por extração em Soxhlet, utilizando-se, por exemplo, etanol (Figura 1.4).



Figura 1.4: Esquema da formação da estrutura inorgânica mesoporosa mediada por agente direcionador de estrutura. Figura adaptada de Raman *et al.*, 1996.

Os agentes direcionadores podem ser surfactantes moleculares, copolímeros em bloco anfífilos, dendrímeros ou biomoléculas, que formam organizações micelares e mesofases de cristal líquido.

Desde esses descobrimentos, a síntese e a caracterização de uma variedade de materiais relacionados têm sido investigadas. Muitas revisões foram publicadas, cobrindo vários aspectos de materiais mesoporosos ordenados, tais como síntese, modificação de superfície, aplicação como matriz para catálise, liberação controlada de fármacos, nanocompósitos etc. (Taguchi & Schüth, 2005).

1.1.1 Síntese de materiais mesoporosos ordenados

Dependendo das condições de síntese, da fonte de sílica ou do tipo de surfactante usado, muitos materiais mesoporosos podem ser sintetizados, seguindo o caminho de auto-organização cooperativa, em que a auto-organização do modelador é seguida da formação da rede mineral, depositada ao redor do substrato auto-organizado. A síntese também pode acontecer mediante formação de cristal líquido do agente direcionador da estrutura que serve como molde para o crescimento da rede inorgânica (Soler-Illia *et al.*, 2002). Através da

técnica de nanomolde, os materiais mesoporosos ordenados, previamente sintetizados, são usados como molde rígido para síntese de nanopartículas, nanofios (Ryoo *et al.*, 1999; van der Meer *et al.*, 2009).

Dependendo do agente direcionador da estrutura usado para síntese e das interações entre as espécies inorgânicas e a molécula do *template* orgânico, os materiais mesoporosos são classificados como segue (Tabela 1.1):

Tabela 1.1: Possíveis caminhos para a síntese de materiais mesoporosos. Adaptado de Taguchi & Schüth, 2005.

Template	Interação	Condições de síntese	Exemplos	
Surfactante iônico	Interação direta (Iônica)	$I^+S^+ \text{^^^^^^}$	Básico	MCM-41, MCM-48, MCM-50, FSM-16
		$I^+S^- \text{^^^^^^}$	Básico-neutro	Alumínio, ferro, óxido de chumbo, AMS
	Interação via intermediário (Iônica)	$I^+X^+S^+ \text{^^^^}$	Ácido	SBA-1, SBA-2, SBA-3,
$I^+X^+S^- \text{^^^^}$		Básico	Alumínio, óxido de zinco	
Surfactante não iônico	Não iônica	$I^0S^0 \text{^^^^^^}$	Ácido	HMS
		$I^0N^0 \text{^^^^^^}$	Ácido	MSU, SBA-15
Copolímero (ligante assistido)	Ligação covalente	$I-S \text{^^^^^^}$	Ácido	Nb-TMS, Ta-TMS
Nanomolde	-	-	-	CMK-n

I = espécies inorgânicas; S = surfactante iônico; N = surfactante não-iônico; ^^^^^^^ = cadeia orgânica.

A sílica mesoporosa moldada por surfactante aniônico é representada pela sigla AMS.

A sílica mesoporosa hexagonal é representada por HMS e MSU é a sigla para Michigan State University Material. São formados a partir de interações inorgânica-orgânica não iônica, ou seja, são utilizados surfactantes neutros como amins primárias (HMS) (Tanev & Pinnavaia, 1995) e polioxietileno (MSU) (Boissière *et al.*, 1999). Comparados com o MCM-41, os materiais HMS e MSU apresentam área superficial e volume de poros similares, mas com distribuição de tamanho de poros um pouco mais ampla.

A sigla TMS significa rede mesoporosa de óxido de metal de transição. Neste caso, ligações covalentes são formadas entre os precursores inorgânicos e a molécula de surfactante orgânica, antes da auto-organização.

A primeira publicação utilizando-se nanomoldes foi feita por Ryoo e colaboradores, em 1999 de acordo com Taguchi & Schüth, 2005. O produto obtido foi denominado CMK-n, para representar um produto formado usando-se os poros de um material mesoporoso como

molde. Nessa síntese, a sílica mesoporosa foi impregnada com precursores de carbono, como sacarose, que foram convertidos a carbono pelo tratamento a altas temperaturas. Após lixiviação da sílica com HF ou NaOH, obteve-se um negativo do molde original.

O processamento de cerâmicas com copolímeros é similar ao de moléculas de surfactante, mas em maior escala de tamanho. Um exemplo é o uso de copolímeros tribloco anfifílicos usados para direcionar a organização de espécies de sílica, resultando em uma rede de mesoporos com estrutura hexagonal e tamanho uniforme de poros de até 300 Å. Esses materiais tipo SBA (Santa Barbara Amorphous - Jung *et al.*, 2004) são sintetizados sob condições ácidas e são subsequentemente calcinados para formar os mesoporos da estrutura (Zhao *et al.*, 1998a). Um exemplo típico desses mesoporosos é o SBA-15, que forma um arranjo hexagonal de mesoporos de aproximadamente 6,0 nm de diâmetro, maior que os poros característicos da estrutura do MCM-41 (Figura 1.5), uma estreita distribuição de tamanho de poros, usualmente na faixa de 4,6 a 30 nm e áreas superficiais na faixa de 800 m² g⁻¹.



Figura 1.5: Estruturas de canais hexagonais de MCM-41 e SBA-15.

A capacidade de se associar em arranjos supramoleculares se deve à natureza anfifílica dos surfactantes. Por exemplo, o brometo de cetiltrimetilamônio ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{N}(\text{CH}_3)_3^+\text{Br}^-$) em água pode formar micelas esféricas que contêm aproximadamente 90 moléculas. Na micela, o grupo polar forma a superfície externa e a cauda apolar aponta para o centro da micela. Essa interação minimiza a interação desfavorável da cadeia hidrofóbica com a água, mas introduz uma interação desfavorável concorrente: a repulsão dos grupos polares carregados. O balanço entre esses dois fatores determina a estabilidade relativa das micelas. A extensão da micelização, a forma e a agregação das micelas no cristal líquido dependem da concentração do surfactante. Um diagrama de fase esquemático para um surfactante catiônico em água é mostrado na Figura 1.6.

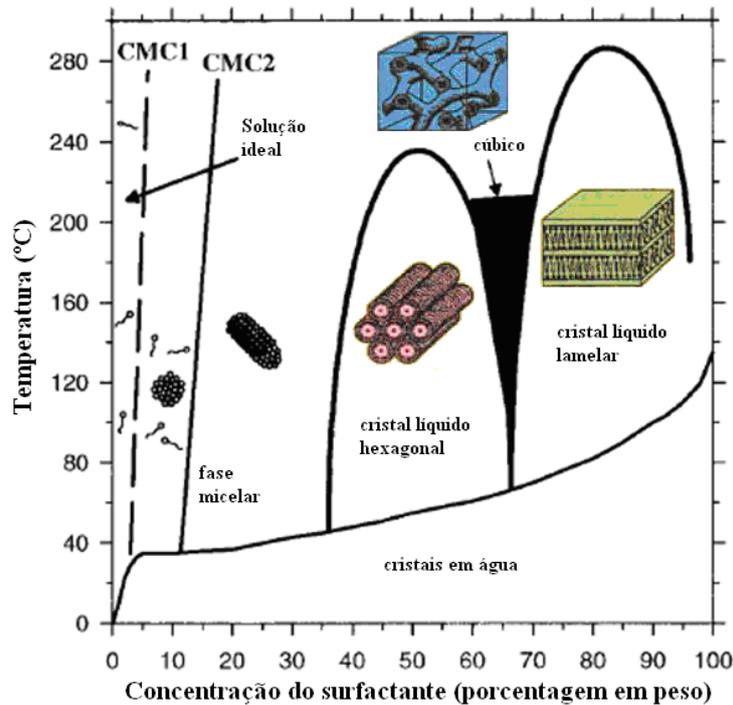


Figura 1.6: Diagrama de fase esquemático para um surfactante catiônico em água. Figura adaptada de Raman *et al.*, 1996.

A uma concentração muito baixa, o surfactante está presente como moléculas dissolvidas em solução. Após um ligeiro aumento da concentração, atinge-se a concentração micelar crítica (CMC1), em que as moléculas individuais do surfactante formam pequenos agregados micelares esféricos. Em concentrações maiores (CMC2), onde a quantidade de solvente disponível entre as micelas diminui, as micelas esféricas podem coalescer para formar micelas cilíndricas alongadas. A um ligeiro aumento da concentração, formam-se fases líquido-cristalinas (LC). Inicialmente, agregados micelares cilíndricos formam empacotamentos densos de cristais líquidos hexagonais. Quando a concentração aumenta, forma-se uma fase cúbica bicontínua, seguida pela fase LC lamelar. Em concentrações muito altas, em alguns sistemas, fases inversas podem existir (Raman *et al.*, 1996).

Uma teoria simples de estrutura micelar foi desenvolvida com base na geometria das formas micelares e no espaço ocupado pelos grupos hidrofílicos e hidrofóbicos da molécula do surfactante. O parâmetro de empacotamento crítico, g , é definido como V_H/a_0l_c , em que V_H é o volume da porção hidrofóbica da molécula, a_0 é a área da porção polar e l_c é o comprimento crítico da cauda hidrofóbica: $l_c \leq 1,5 + 1,265n \text{ \AA}$, onde n é o número de átomos de carbono na cadeia (Figura 1.7). O volume exato de l_c depende da extensão da cadeia. A estrutura dos agregados depende do valor de g . Os valores de g ditam o comportamento do surfactante na solução precursora: quanto maior o volume, menor a curvatura do agregado.

Em geral, surfactantes de cadeia simples que têm baixos valores de g são empregados na síntese da mesofase. Surfactantes que têm duplas cadeias alquílicas são geralmente evitados porque eles têm altos valores de g e tendem a formar mesofase lamelar.

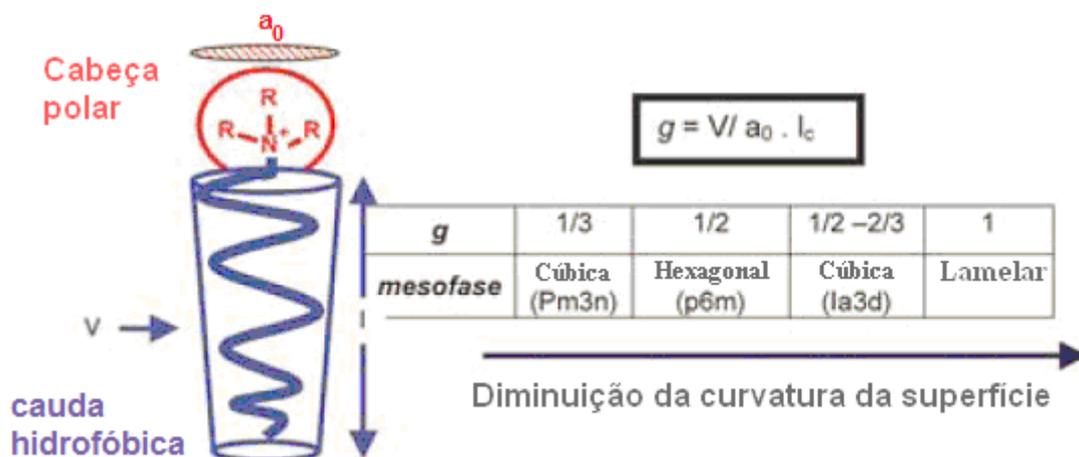


Figura 1.7: O parâmetro de empacotamento.

Foi observado que as variáveis acima não são constantes para um dado surfactante, mas são influenciadas por condições da solução, tais como força iônica, pH, concentração de co-surfactante e temperatura. Também foi estudado por Vartuli, *et al.* (1994) que a razão surfactante/sílica tem um impacto considerável na estrutura da mesofase líquido-cristalina (Taguchi & Schüth, 2005).

No caso de surfactantes iônicos, a formação do material mesoestruturado é governada principalmente por interações eletrostáticas. As cargas do surfactante (S) e espécies minerais (I) são opostas nas condições de síntese. Duas rotas principais são identificadas: S^+I^- e S^-I^+ . Outros dois caminhos de síntese, considerados como indiretos, também formam mesofases híbridas pela auto-organização das espécies inorgânicas e do surfactante com mesma carga. O caminho S^+XI^- é conseguido sob condições ácidas, na presença de halogenetos ($X = Cl, Br$); a rota S^-MI^+ é característica do meio básico, na presença de cátions alcalinos ($M = Na^+, K^+$). Outra rota de síntese depende de surfactantes não-iônicos, em que as principais interações entre o modelador e a espécie inorgânica são do tipo ligações de hidrogênio ou dipolares, chamadas de rota neutra: S^0I^0 , N^0I^0 e $N^0F^-I^+$ ($N^0 = S^0 =$ neutro) (Soler-Illia *et al.*, 2002).

1.1.2 Tipos de surfactantes

Surfactantes com ampla variedade de tamanho, forma, funcionalidade e carga têm sido usados para formar mesofases. Os surfactantes são classificados com base na química do seu grupo polar:

Aniônico – o grupo hidrofílico carrega uma carga negativa. Exemplos incluem sulfatos ($C_nH_{2n+1}OSO_3$ ($n = 12, 14, 16, 18$), sulfonatos ($C_{16}H_{33}SO_3H$ e $C_{12}H_{25}C_6H_4SO_3Na$), fosfatos ($C_{12}H_{25}OPO_3H_2$, $C_{14}H_{29}OPO_3K$), e ácidos carboxílicos ($C_{17}H_{35}COOH$ e $C_{14}H_{29}COOH$);

Catiônico – o grupo hidrofílico carrega uma carga positiva. São os sais de alquilamônio (Figura 1.8a), tais como ($C_nH_{2n+1}(CH_3)_3NX$, $n = 6$ (não forma mesofase), 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22; $X = OH/Cl, OH, Cl, Br, HSO_4$ e $C_nH_{2n+1}(C_2H_5)_3N$, $n = 12, 14, 16, 18$), surfactantes geminados [$C_mH_{2m+1}(CH_3)_2N-C_sH_{2s}-N(CH_3)_2C_mH_{2m+1}$] Br_2 , $m = 16$, $s = 2-12$), sais de cetiletilpiperidina ($C_{16}H_{33}N(C_2H_5)(C_5H_{10})^+$), e sais bicadeias (dialquildimetilamônio);

Não iônico – o grupo hidrofílico não é carregado. Exemplos típicos incluem éter dodecil octoetilenoglicol ($CH_3(CH_2)_{11}(OCH_2CH_2)_8OH$), éter hexadecil octaetilenoglicol ($CH_3(CH_2)_{15}(OCH_2CH_2)_8OH$), aminas primárias ($C_nH_{2n+1}NH_2$) e polioxietileno e polioxietileno-polioxipropileno (Figura 1.8 b e c) (Raman *et al.*, 1996).

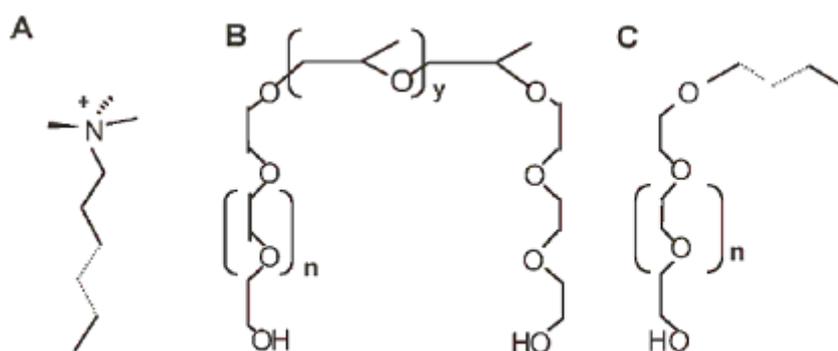


Figura 1.8: Esquema representativo de diferentes tipos de surfactantes: catiônico, alquilamônio (a); não iônicos, copolímero de polioxietileno e polioxipropileno (b) e polioxietileno (c).

Recentemente, a estabilidade mecânica, térmica e hidrotérmica de várias sílicas mesoporosas têm sido estudadas (Cassiers *et al.*, 2002). Foi descoberto que a estabilidade térmica depende fortemente da espessura de parede dos materiais mesoporosos e do precursor de sílica usado. A estabilidade hidrotérmica, é influenciada pela espessura da parede, bem como o grau de polimerização da sílica. A baixa estabilidade hidrotérmica em água fervente e vapor é o resultado da hidrólise da sílica amorfa na parede de poros. Quanto maior a espessura da parede de sílica, maior a estabilidade. A estabilidade mecânica, por outro lado, é muito pouco influenciada pela natureza dos materiais mesoporosos: todos os materiais colapsaram a uma pressão máxima de prensagem de 450 MPa (Cassiers *et al.*, 2002). Já que a estabilidade hidrotérmica é essencial para a maioria das aplicações desses materiais, várias tentativas vêm sendo feitas para melhorar essa propriedade: adição de sais durante a síntese, modificação da

superfície por sililação ou enxerto de compostos inorgânicos para aumentar a espessura da parede ou estabilizar quimicamente a sua superfície (Taguchi & Schüth, 2005).

1.2 Magnetita

1.2.1 Estrutura da magnetita

Magnetita cristaliza em uma estrutura tipo espinélio inverso, AB_2O_4 , em que os íons O^{2-} formam um arranjo cúbico denso de face centrada, gerando dois tipos de sítios de coordenação, o primeiro, tetraédrico (T) formado por quatro íons oxigênio, e o segundo, octaédrico [O], formado por seis íons oxigênio (Figura 1.9) (Verwey, 1939). Nos sítios tetraédricos posicionam-se os íons de Fe^{3+} e nos sítios octaédricos posicionam-se iguais números de íons Fe^{3+} e Fe^{2+} . Esta disposição resulta em 24 átomos de Fe (16 íons Fe^{3+} e 8 íons Fe^{2+}), com fórmula mínima $\{(8Fe^{3+})_T[(8Fe^{2+})(8Fe^{3+})]_O\}O_{32}$, arranjados em uma célula unitária composta por 8 fórmulas mínimas.

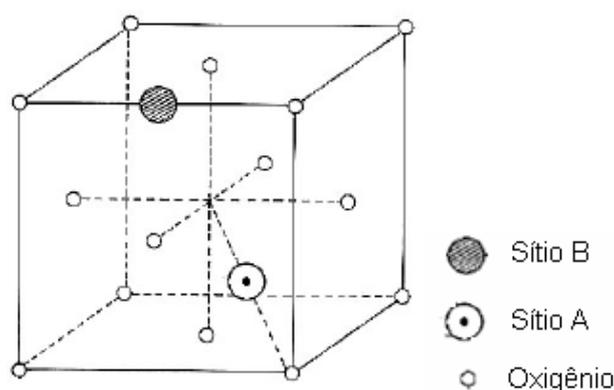


Figura 1.9: Estrutura cristalográfica da magnetita. Sítio A corresponde à simetria de coordenação de Fe^{3+} tetraédrico (T) e sítio B à simetria de coordenação de Fe^{3+} e Fe^{2+} octaédricos (O) coordenados por átomos de oxigênio na estrutura ferrimagnética. (Tebble & Craick, 1969).

O átomo de ferro tem estrutura eletrônica $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^6 4s^2$ ou $[Ar]3d^6 4s^2$, enquanto os íons Fe^{2+} , $[Ar]3d^6$ e Fe^{3+} , $[Ar]3d^5$. Essas configurações conferem ao íon Fe^{2+} 4 elétrons desemparelhados e ao íon Fe^{3+} 5 elétrons desemparelhados na configuração de alto spin. A disposição dos íons Fe^{2+} e Fe^{3+} nos diferentes sítios cristalográficos (T) e [O] resulta em um arranjo de seus momentos magnéticos, cuja orientação é apresentada na Tabela 1.2 (Callister, 2002).

Tabela 1.2: A distribuição de Momentos Magnéticos de Spin para os íons Fe^{2+} e Fe^{3+} em uma cela unitária de Fe_3O_4 ^a.

Cátion	Sítio Octaédrico	Sítio Tetraédrico	Momento Magnético Líquido
Fe^{3+}	↓↓↓↓↓	↑↑↑↑↑	Cancelamento Completo
Fe^{2+}	↓↓↓↓↓	—	↓↓↓↓↓

^a cada seta representa a orientação do momento magnético para um dos cátions.

O arranjo dos momentos magnéticos dos átomos de ferro na estrutura espinélio inverso ocorre de maneira a formar sub-retículos com orientações dos momentos magnéticos diferentes. Assim, o subretículo Fe^{3+} (T) fica orientado antiparalelamente ao sub-retículo do Fe^{3+} [O]. Como os dois subretículos são iguais, e os respectivos momentos magnéticos se cancelam, o momento magnético resultante é devido somente ao subretículo de Fe^{2+} [O], cujo valor é de cerca de 4 magnetos de Bohr (μ_B) por fórmula unitária (Thapa *et al.*, 2004).

O sub-retículo octaédrico está sujeito à deslocalização de elétrons entre Fe(II) e Fe(III). À temperatura ambiente, a espectroscopia Mössbauer mostra cátions octaédricos com uma carga $2,5^+$. A rápida deslocalização entre Fe(III) e Fe(II) no sólido mostra ser responsável pela cristalização do espinélio (Jolivet *et al.*, 2000).

O retículo do espinélio acomoda várias estruturas, desde magnetita (Fe_3O_4) até a maguemita ($\gamma-Fe_2O_3$). Este último pode ser representado por $[Fe^{3+}]_T[Fe^{3+}_{5/3}L_{1/3}]_O O_4$ (em que L representa as vacâncias catiônicas no sub-retículo octaédrico).

1.2.2 Síntese de magnetita

A maior dificuldade na síntese de partículas ultrafinas é o controle do tamanho de partículas na escala nanométrica. Essa dificuldade aumenta como resultado da alta energia de superfície desses sistemas. A tensão interfacial age como uma força diretora para redução espontânea da área superficial com o crescimento da partícula durante a etapa inicial de precipitação (nucleação e crescimento) e durante a agitação (amadurecimento de Ostwald) (Sugimoto, 1987, citado por Tartaj *et al.*, 2005). Assim, a pesquisa para rotas sintéticas fáceis e flexíveis para produzir nanopartículas magnéticas com tamanho desejado e distribuição de tamanho aceitável sem agregação de partículas é de extrema importância para alcançar a potencialidade integral desses materiais quando aplicados em biomedicina. Métodos químicos

vêm sendo amplamente usados para produzir materiais nanoestruturados devido à sua natureza direta e seu potencial para produzir grandes quantidades de produto final (Tartaj *et al.*, 2005).

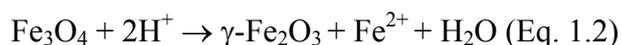
Nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4) têm importância relevante por serem bastante utilizadas em pigmentos, ativadores, fluidos magnéticos e materiais de gravação magnética. Por esta razão, os estudos, principalmente em sínteses, atraem muita atenção. Vários métodos de preparo de nanopartículas de magnetita foram desenvolvidos, incluindo co-precipitação (Konishi *et al.*, 2004), microemulsão (Liu & Wang, 2004), síntese eletroquímica (Franger *et al.*, 2004), pirólise (Gun'ko *et al.*, 2001) e síntese hidrotérmica (Wu *et al.*, 2005). Mas a maioria deles apresenta problemas para a produção em larga escala. Por exemplo, no caso do processo de co-precipitação, o método envolve dificuldades na prevenção de floculação e no controle da proporção de Fe^{2+} e Fe^{3+} ; para o processo de microemulsão o grande problema está na remoção dos surfactantes (Zhang *et al.*, 2006).

O método de coprecipitação é, provavelmente, o caminho químico mais simples e eficiente para obter partículas magnéticas. A magnetita é usualmente preparada pelo envelhecimento de uma mistura estequiométrica de sais de Fe(II) e Fe(III) em meio aquoso. A reação química para a formação de Fe_3O_4 pode ser escrita pela Equação 1.1:



De acordo com a termodinâmica dessa reação, a completa precipitação de Fe_3O_4 ocorre no pH entre 8 e 14, com a razão estequiométrica de 2:1 ($\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$) em um ambiente não oxidante (Laurent *et al.*, 2008).

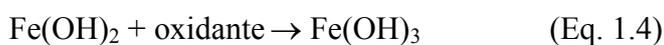
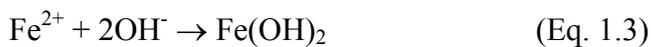
Entretanto, a magnetita não é muito estável e é sensível à oxidação. A magnetita é transformada em maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) na presença de agente oxidante, conforme descrito na Equação 1.2:



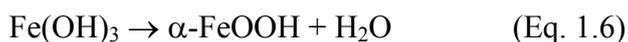
Recentemente, um novo método para preparo de nanopartículas de magnetita tem sido adotado (Thapa *et al.*, 2004). Depois da alcalinização do íon ferroso com solução alcalina para formar uma suspensão, empregando uma alta quantidade de um oxidante moderado, o hidróxido ferroso na suspensão líquida é parcialmente oxidado a hidróxido férrico, e então a

magnetita começa a nuclear, crescer e precipitar. Esse método de preparo de magnetita é chamado de método de oxidação-precipitação. Foi verificado que o método permite controlar a proporção de Fe^{2+} e Fe^{3+} na amostra, e nanopartículas podem ser sintetizadas *in situ*, sem qualquer surfactante. A formação de Fe_3O_4 segue o mecanismo de nucleação-crescimento (Khollam *et al.*, 2001a e Khollam *et al.*, 2001b) quando a razão molar de $\text{Fe}(\text{OH})_2/\text{Fe}(\text{OH})_3$ torna-se 1:2, que é o valor característico da estrutura da magnetita. Nesse ponto, a nucleação das partículas de magnetita ocorre e o núcleo de magnetita começa a crescer.

O processo reacional pode ser escrito com as equações seguintes (Jia & Gao, 2006):



Como a solubilidade de $\text{Fe}(\text{OH})_3$ é muito menor que a de $\text{Fe}(\text{OH})_2$, o hidróxido férrico poderá precipitar primeiro se a oxidação de Fe^{2+} para Fe^{3+} for rápida. Em um estudo prévio, foi mostrado que a razão molar inicial dos reagentes de $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ de 1:2 é uma etapa importante para obter magnetita pura. Se o processo de oxidação não for controlado, haverá excesso de $\text{Fe}(\text{OH})_3$ e, assim, a formação de goethita ($\alpha\text{-FeOOH}$), como pode ser visto na Equação (1.6) (Jia & Gao, 2006):



A taxa de nucleação parece ser responsável pela morfologia do produto (Zhang *et al.*, 2006). Quando a taxa de reação, isto é, a taxa de consumo de $\text{Fe}(\text{OH})_3$ é igual à taxa de oxidação de $\text{Fe}(\text{OH})_2$, as concentrações de $\text{Fe}(\text{OH})_2$, $\text{Fe}(\text{OH})_3$ ao redor do núcleo de Fe_3O_4 são aproximadamente iguais e a taxa de crescimento de núcleos de Fe_3O_4 nas três direções são equivalentes, então as nanopartículas octaédricas são formadas (Zhang *et al.*, 2006).

A síntese de oxidação-precipitação foi utilizada, neste trabalho, para a obtenção da magnetita usada como padrão para o estudo dos nanocompósitos.

1.2.2.1 Reações em altas temperaturas

Nanopartículas magnéticas altamente monodispersas e com tamanho controlado podem ser obtidas pela decomposição a altas temperaturas de precursores inorgânicos, tais

como $\text{Fe}(\text{O}_2\text{N}_2\text{C}_6\text{H})_3$, $\text{Fe}(\text{CO})_5$ ou $\text{Fe}(\text{acac})_3$ usando solventes orgânicos e surfactantes (Laurent *et al.*, 2008). O tamanho e a morfologia das nanopartículas podem ser controlados pelo tempo de reação, temperatura e concentração dos reagentes, natureza do solvente, entre outros. O uso de sais de ferro como precursores de nanopartículas magnéticas através da decomposição dos sais também tem sido proposto por diferentes grupos (Laurent *et al.*, 2008; Köhn *et al.*, 2003; Bengoa *et al.*, 2005).

1.2.2.2 Redução de óxidos de ferro a Fe_3O_4

A redução de óxidos de metal se dá, geralmente, em termos de nucleação, autocatálise ou contração de esfera (fase fronteira) (Figura 1.10).

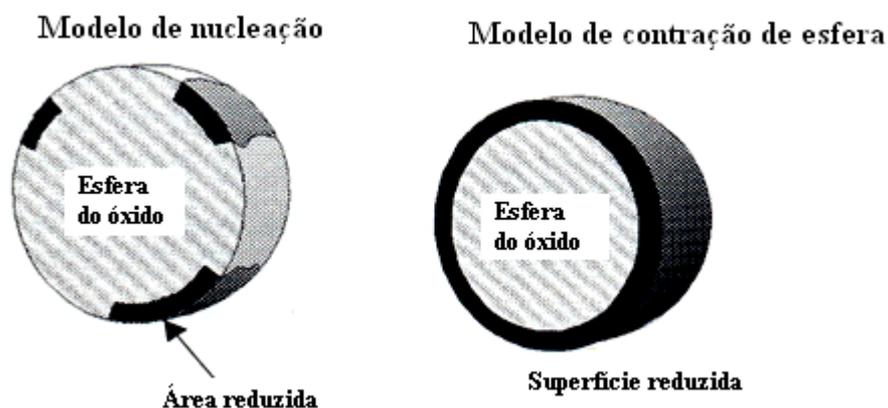


Figura 1.10: Representação dos modelos de redução.

Partículas maiores reduzem via mecanismo de fronteira (modo topoquímico de reação), enquanto que partículas menores tendem a reduzir segundo a formação e crescimento de núcleos (redução interna uniforme) particularmente a baixas temperaturas.

O processo de fronteira é definido geometricamente pelo modelo de contração de esfera em que a reação é topoquímica, ou seja, a reação na fase cristalina acontece sob mínimos deslocamentos moleculares e atômicos (IUPAC, 1999).

Em termos de redução dos óxidos de metal, o processo de nucleação envolve a redução interna e ocorre pela remoção inicial aleatória (randômica) de átomos de oxigênio do retículo até que uma concentração crítica de vacâncias seja alcançada. As vacâncias são, assim, aniquiladas pelo rearranjo do retículo. Os núcleos, então, crescem e se expandem. A fusão dos núcleos produzidos causa um decréscimo na área interfacial reagente/produto e a redução desacelera.

Os mecanismos auto-catalíticos, em que o produto metálico dissocia moléculas de hidrogênio, aumentando assim a taxa de redução dos óxidos metálicos remanescentes, podem ser considerados quando se estuda reduções gás-sólido (Tiernan *et al.*, 2001).

Grande atenção é devotada para certos aspectos bem estabelecidos da transformação de hematita para magnetita. Dependendo das condições de reação, a magnetita produzida pode ser lamelar ou porosa. A magnetita cresce como lamelas na matriz da hematita ao longo de direções cristalográficas específicas e é muitas vezes acompanhada por fissuras da hematita (modelo de redução via fronteira). A transição da magnetita tipo lamelar para uma camada porosa cercada a hematita é uma função da temperatura de reação e da concentração de CO no gás redutor. A magnetita lamelar é favorecida por maiores temperaturas e baixas concentrações de CO.

As condições que levam a uma camada porosa de magnetita correspondem à formação de núcleos (processo de nucleação), pela difusão do gás redutor para a interface reagente/produto. O controle predominante químico ou difusional depende das condições de reação. Com cristais pequenos (45-63 μm), ou à temperatura de cerca de 500°C, o controle químico governa a reação, enquanto que um controle misto (químico e difusional) opera com grandes cristais (50-800 μm) e/ou temperaturas acima de 800°C. Isso indica que a difusão interna do agente redutor através da camada porosa do produto e a taxa de reação química entre o agente redutor e o óxido sólido nas paredes dos poros influenciam na taxa total de redução.

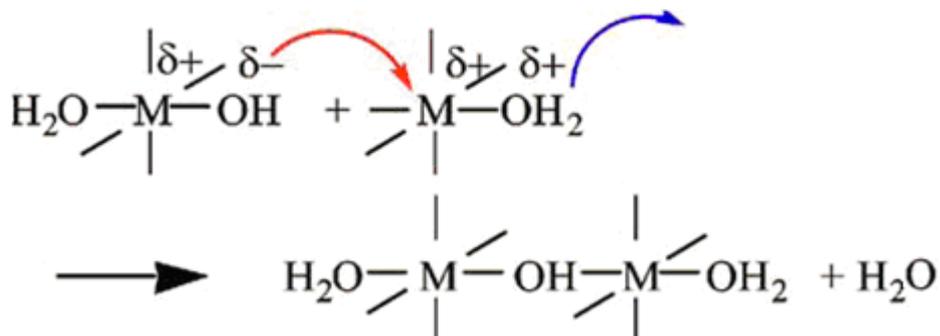
Quando a magnetita é lamelar e a barreira física separa o gás redutor da hematita, a reação envolve difusão dos átomos de ferro através do produto.

A redução de hematita com H_2 a 387-610°C *in situ* foi estudada por Rau *et al.*, 1987, usando Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET) e ambiente celular. A redução iniciou com sítios de nucleação na borda da amostra e, à medida que a reação se processou, foi possível observar uma partícula com quatro zonas de reação: uma de hematita que não reagiu, uma de magnetita lamelar, outra de magnetita porosa e uma quarta região formada de ferro finamente poroso. Durante a redução de hematita para magnetita existe um aumento total no volume devido à dilatação paralela ao eixo c da hematita: o comportamento de dilatação é dependente da temperatura de redução (Cornell & Schwertmann, 2003).

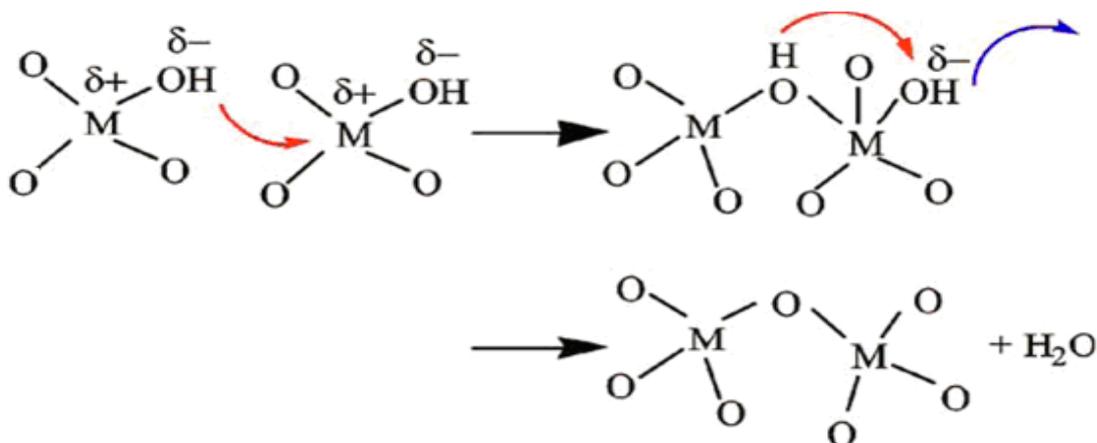
1.2.2.3 Formação de magnetita em solução

Assim como muitos metais de transição em água, os cátions de ferro formam complexos hexacoordenados com água, em que a polarização das moléculas de água é fortemente dependente da carga e tamanho dos cátions.

Os complexos hidroxilados não são estáveis em solução na forma de monômeros. Eles condensam via dois mecanismos básicos, dependendo da natureza da esfera de coordenação dos cátions. Em todos os casos, a condensação envolve um mecanismo de substituição induzida pelo caráter nucleofílico do ligante hidroxilo. Para complexos aquohidroxo, a condensação acontece via eliminação de uma molécula de água e formação de ligações hidroxilo (mecanismo de olação):



Para complexos oxohidroxo, não existe nenhuma molécula de água como ligante na esfera de coordenação, e, desta forma, não existe nenhum grupo de saída. A condensação pode acontecer neste caso via mecanismo associativo em duas etapas, permitindo a formação de uma molécula de água como grupo de saída, levando à formação de ligações oxo (mecanismo de oxolação) (Jolivet *et al.*, 2006):



A presença de íons férrico e ferroso simultaneamente em solução orienta o processo de condensação para a formação de uma fase específica, chamada de ferrugem verde (*green rust*) com estrutura tipo espinélio da magnetita ou maguemita. *Green rust* é o sal hidróxido de

Fe(II)-Fe(III). É uma fase intermediária entre as fases hidróxido ferroso e oxihidróxido férrico (Kwon *et al.*, 2007).

A formação destas fases mistas dependem de muitos fatores como concentração de ferro, pH e da composição dos sistemas definida como $x = [\text{Fe}^{3+}/(\text{Fe}^{2+} + \text{Fe}^{3+})]$ (Figura 1.11).

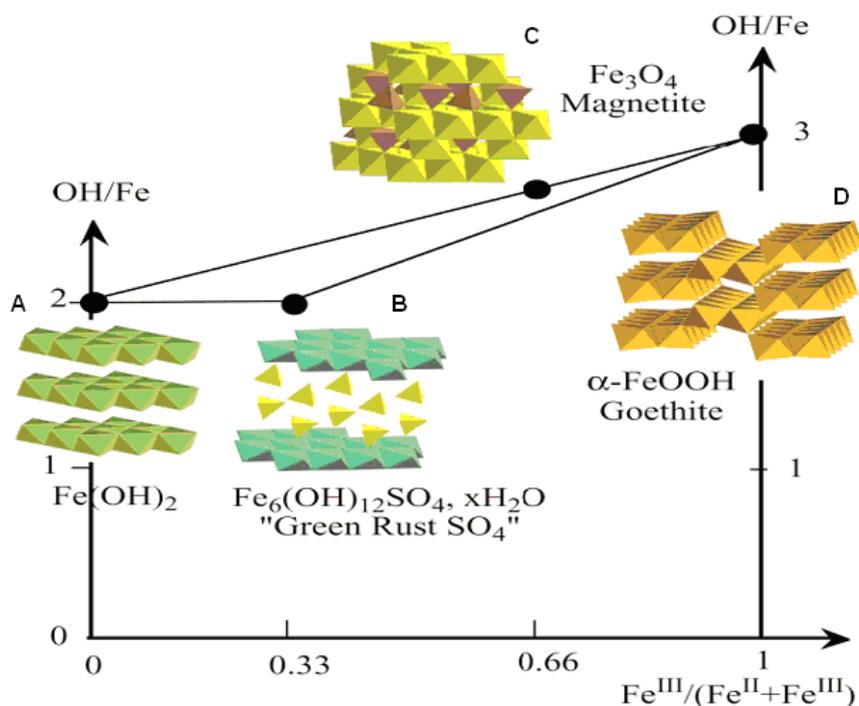


Figura 1.11: Representação das fases formadas em solução como função da razão de hidroxilação e da composição dos sistemas férrico-ferroso. Figura adaptada de Jolivet *et al.*, 2004.

Para a formação de *green rusts*, $x = 0,33$, enquanto que em $x = 0,66$ tem-se a formação de magnetita. Um aspecto especial dessas fases reside no fato da mobilidade de elétrons a temperatura ambiente na estrutura de espinélio, levando a um estado de oxidação de $\text{Fe}^{2,5+}$ para os cátions octaédricos, enquanto não existe nenhum deslocamento de elétrons na rede bidimensional do *green rust*.

Para $x \leq 0,66$ e $\{[\text{OH}]/[\text{Fe}_{\text{total}}]\} = 2$ ($\text{pH} \approx 8$) a hidroxilação da mistura forma o *green rust*, uma fase de $\text{Fe}(\text{OH})_2$ derivada da estrutura da brucita em que os íons Fe^{2+} e Fe^{3+} ocupam os sítios octaédricos dando uma carga positiva às folhas de brucita (Figura 1.11A). Essa carga positiva é balanceada pela intercalação de ânions e várias famílias estruturais podem ser formadas variando o tipo de ânion.

No caso de soluções de sulfato de férrico e ferroso, os ânions tetraédricos de sulfato intercalam-se com as folhas octaédricas de hidróxido de $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ (Figura 1.11B).

O *green rust* hidroxissulfato de Fe(II-III) tem a composição $[\text{Fe}_4^{\text{II}}\text{Fe}_2^{\text{III}}(\text{OH})_{12}]^{2+} \cdot [\text{SO}_4 \cdot m\text{H}_2\text{O}]^{2-}$. O experimento de Ruby *et al.*, 2003 mostrou que durante a coprecipitação de íons férricos e ferrosos, essa fase se forma seguindo um processo de cristalização heterogênea em que o *green rust* é formado pela dissolução de oxihidróxido férrico induzida pela adsorção de cátions de Fe(II) hidroxilados, coordenados octaédricamente, e ânions de SO_4^- .

A força motriz por trás da cristalização da magnetita parece ser a formação de entidades férrico-ferrosas ricas em Fe(II) que asseguram a estabilidade da estrutura. A cristalização de pequenas partículas pobres em Fe(II) é o resultado da desidratação *in situ* e reorganização local sem mudança do tamanho da partícula. Esse tipo de transformação requer um mínimo de conteúdo de Fe(II), pois, se Fe(II)/Fe(III) é menor que 0,1 na mistura total, pequenas partículas de 30 Å formam-se temporariamente, mas transformam-se em goetita após poucas semanas (Eq. 1.6). Quando Fe(II)/Fe(III) alcança 0,3, todos os Fe(III) podem ser envolvidos no processo de redissolução. As partículas crescem, mas elas mantêm a homogeneidade no tamanho e composição.

Segundo Jolivet *et al.*, 2000, o desenvolvimento da estrutura da magnetita de espinelio inverso inicia-se com tetrâmeros tais como $\{\text{Fe}_4(\text{OH})_{12}(\text{OH}_2)_6\}^0$ (Figura 1.12). Eles são compostos férrico-ferrosos formados pelo equilíbrio de dissolução do material inicial. Nestas condições, o tetrâmero é muito compacto e permite que a deslocalização de elétrons seja otimizada. A transferência de elétrons Fe(II)-Fe(III) é permitida pelo *overlap* dos orbitais d, que requerem curtas distâncias metal-metal. Essa entidade pode ser um modelo do núcleo do sólido.

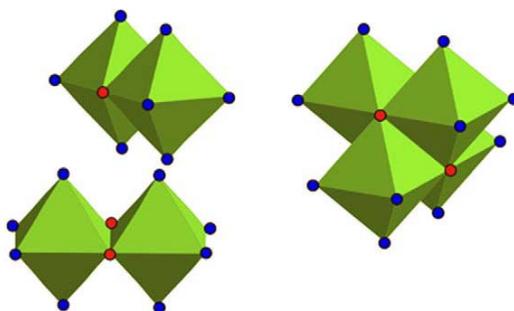


Figura 1.12: Representação da formação de tetrâmeros formados a partir de dois poliedros de compartilhamento lateral. Figura adaptada de Jolivet *et al.*, 2006.

A condensação por olação forma cadeias e planos mais rapidamente e a conexão entre os planos pode ser feita pelo excesso de íons férricos octaédricos $\text{Fe}(\text{OH})_3(\text{OH}_2)_3$ (número de coordenação = 6). Eles agem como anéis, formando pontes Fe-O-Fe por oxolação. Isso impõe uma contração estérica nos íons de Fe(III). Já que a energia de estabilização do campo

cristalino é a mesma ($\Delta_0 = 0$) para a configuração d^5 de um íon tetraédrico (número de coordenação = 4) e d^5 de um octaédrico com campo fraco (spin alto) (Shriver & Atkins, 2008), os íons férricos octaédricos podem facilmente mudar o número de coordenação para 4, característico da estrutura do espinélio inverso (Figura 1.11C) (Jolivet *et al.*, 2000).

1.2.2.4 Métodos de síntese de nanocompósitos magnéticos

A sílica apresenta-se como bom candidato para uma matriz cerâmica devido às suas propriedades como estabilidade térmica, boa inércia química e elevada área superficial. A natureza porosa da matriz cerâmica fornece sítios para nucleação de partículas magnéticas, minimiza sua agregação e limita o tamanho das partículas.

Em geral, existem três métodos principais para a preparação de nanocompósitos magnéticos a base de sílica: método sol-gel; método de impregnação por via úmida e subsequente tratamento térmico, e síntese por combustão. No método sol-gel, o óxido de ferro magnético coloidal ou um precursor de ferro trivalente é aprisionado nos poros do gel e um alcóxido é usado como fonte da matriz de sílica. O método de combustão envolve a pirólise de uma mistura precursora (hexametildisiloxano e pentacarbonilferro) aquecida por uma chama. No método de impregnação e posterior tratamento térmico, a matriz incorpora partículas nanométricas na sua estrutura a partir de uma solução contendo um precursor do óxido de ferro. A principal limitação de todos eles é a dificuldade de se conseguir uma proporção da fase magnética maior que 5% com uma estreita distribuição de tamanho de partículas sem usar condições extremas para a formação da fase magnética (Alcalá & Real, 2006). Assim, a matriz da sílica mesoporosa, com sua estreita distribuição de tamanho de poros, permite obter uma carga maior da fase magnética com tamanho uniforme, moldada pelos poros da sílica. Recentes trabalhos mostram a relevância da impregnação por via úmida de nanopartículas magnéticas quase-unidimensionais nos poros de sílicas mesoporosas MCM-41 e MCM-48 para diversos fins, tais como o estudo das propriedades catalíticas do óxido de ferro magnético (Köhn *et al.*, 2003); estudo da estabilidade estrutural da matriz suporte, no caso, MCM-41 (Bengoa *et al.*, 2005) e o estudo da capacidade de absorção de microondas como função do campo magnético aplicado (Guo *et al.*, 2005).

O método de impregnação por via úmida foi usado na obtenção dos nanocompósitos deste trabalho (item 3.1.4 da metodologia).

1.3 Aplicações biológicas

1.3.1 Diagnóstico e Biosseparação

Robinson e colaboradores (1973) usaram separação magnética pela primeira vez no contexto biotecnológico. Em seu trabalho, óxidos de ferro magnéticos revestidos com sílica e posteriormente revestidos com celulose foram usados para imobilizar duas enzimas: α -quimotripsina e β -galactosina para aplicações em bioreatores. Desde então, a separação magnética se tornou uma ferramenta cada vez mais comum para separação de moléculas e células (Bruce *et al.*, 2004).

Neste contexto, a sílica parece promissora por causa de sua estabilidade química e física, protegendo as partículas magnéticas em seu interior contra defesas naturais do corpo ou de outros ambientes, além de ter superfície funcionalizável.

Se a superfície for seletiva para uma proteína específica, por exemplo, a mesma será capaz de ligar-se a essa superfície e sua separação do meio biológico poderá ser feita pelo uso de um ímã. Uma vez que a superfície foi modificada, um sistema constituído de um núcleo magnético recoberto por sílica pode ser usado para biosseparação.

Uma limitação da aplicação dos materiais mesoporosos nestes processos é sua baixa estabilidade estrutural, quando em contato com ar úmido ou vapor de água e quando ficam estocados em condições ambiente. Essa degradação estrutural é um sério problema no uso dessas peneiras moleculares como adsorventes em biosseparação, já que o meio para tal processo é aquoso e é importante que a integridade estrutural seja mantida através dos ciclos de adsorção e regeneração, geralmente feitos em temperatura ambiente (Daehler *et al.*, 2005).

Uma alternativa para se estabilizar a estrutura do material mesoporoso é a funcionalização de sua superfície, que impediria a hidrólise das pontes de siloxanos (ligações Si-O-Si), que têm se mostrado como a principal causa desse dano estrutural.

Dois importantes grupos funcionais potenciais para biosseparação são os grupos hidrofóbico e amino. Modificadores de superfície hidrofóbica são de interesse porque eles aumentam a seletividade dos adsorventes para moléculas com regiões hidrofóbicas, tais como moléculas biológicas e, em particular, aumentam a estabilidade da sílica mesoporosa. Já a funcionalização com grupos amino é de interesse porque a carga na superfície desses grupos é dependente do pH e, portanto, existe o potencial para regulá-los, marcando seletivamente espécies carregadas com cargas opostas. Ainda, a elevada reatividade desses grupos permite que as espécies de interesse possam se ligar quimicamente ao adsorvente. Neste contexto, Daehler *et al.* (2005) funcionalizaram um tipo de sílica mesoporosa, o MCM-48 com um agente hidrofóbico, o hexametildisilazano para promover a ligação CH₃-MCM-48 e um

agente amino (hidrofílico), o 3-aminopropildimetiletoxisilano para promover a ligação NH₂-MCM-48. Esses funcionalizantes são importantes agentes de bioseparação e o processo de funcionalização não alterou a estrutura de poros do material modificado, além de ter melhorado sua estabilidade hidrolítica em relação ao MCM-48 não modificado.

1.3.2 Liberação controlada de fármacos

A idéia de liberação controlada de substâncias biologicamente ativas começou a ser utilizada na década de 50 com o advento dos materiais poliméricos. O uso de sistemas de liberação controlada de fármacos com base em polímeros já é uma realidade. O principal exemplo está na liberação de esteróides contraceptivos, a saber: (i) implantes de reservatório subdérmicos compostos de polímeros não degradáveis que liberam os fármacos por 5 anos (por exemplo, a Norplant) tiveram sua utilização aprovada em 5 países; (ii) implantes subdérmicos ou microesferas injetáveis compostas de materiais degradáveis, tais como copolímero ácido lático-ácido glicólico, policaprolactonas ou colesterol; (iii) dispositivos intra-uterinos para liberação de esteróides, tais como Progestasert, um reservatório copolímero de acetato de vinil-etileno, que contém um suprimento de 3 dias (38 mg) da quantidade de progesterona normalmente usada oralmente; e (iv) anéis vaginais, que são sistemas de reservatório de silicone usados por 3 a 6 meses. Outro exemplo é a utilização de tetraciclina incorporada em um sistema de difusão controlada, composto por um copolímero acetato de vinil – etileno ou outras substâncias, que vêm sendo usadas no tratamento de doença periodontal (Meira *et al.*, 2007). Diversos outros sistemas de liberação controlada vêm sendo estudados. Isso inclui liberação localizada de difosfonatos (quelantes de cálcio) para prevenir calcificação da válvula do coração, dopamina ou bromocriptina, para potencial tratamento do mal de Parkinson, e betanecol para potencial tratamento da doença de Alzheimer (Langer, 1990).

Além das matrizes poliméricas, outros sistemas de liberação controlada, baseados em diferentes materiais têm sido intensamente estudados nos últimos anos, tais como biocerâmicas e compósitos. Alguns exemplos são: antibióticos, tais como gentamicina, liberada a partir de cimentos de fosfato de cálcio (Baro *et al.*, 2002) e de compósito hidroxiapatita/colágeno (Martins & Goissis, 2000), norfloxacin e ciprofloxacina, liberados a partir de compósito de hidroxiapatita/colágeno (Martins & Goissis, 2000), agentes antineoplásicos como cisplatina, liberada a partir de fosfato de cálcio (Barroug *et al.*, 2004).

As vantagens potenciais de sistemas de liberação controlada incluem (i) liberação localizada de fármacos em um compartimento particular do corpo, diminuindo, dessa forma, o

nível sistêmico do fármaco; (ii) manutenção de níveis constantes do fármaco no organismo, implicando em uma eficiência maior na utilização do agente (ou seja, é necessário menor teor de fármaco para produzir o mesmo efeito que os sistemas convencionais); (iii) preservação dos medicamentos que são rapidamente destruídos pelo corpo (isso é particularmente importante para moléculas biologicamente sensíveis, tais como proteínas); (iv) menor frequência de administração do agente ativo, aumentando o conforto do paciente e a eficácia do tratamento (Langer, 1990 e Ogawa & Plepis, 2002).

Liberação magnética de fármacos tem se mostrado um campo ativo de estudo nas últimas duas décadas. Proposto nos anos 70 por Widder e colaboradores (Widder *et al.*, 1978 citado por Rudge *et al.*, 2000), o conceito de marcação magnética consiste em injetar um material magneticamente susceptível revestido com uma matriz carregadora de fármaco e então usar um magneto colocado externamente para guiar a matriz (juntamente com o fármaco) para um sítio específico. A marcação é efetiva quando um magneto tem força e foco suficientes para reter as partículas em um local de fluxo, tal como o encontrado no interior da vasculatura de um tumor. Uma partícula ideal deveria extravasar para o tecido e ser fisicamente retida. Alguns estudos usam núcleos magnéticos para liberação de fármacos em tumores de cérebro, tumores tópicos, em lipossomos no pulmão e no tratamento de AIDS. Somente algumas dessas técnicas procederam em triagens clínicas, mas sem resultado significativo. Esses são produtos baseados em magnetita aprovados para uso em seres humanos como agente de contraste em imagem de ressonância magnética (Combindex e Ferridex). Apesar de promissora, a marcação magnética apresenta problemas com aplicação em seres humanos. Esses problemas podem ser identificados como (1) pobre marcação no sítio desejado quando o local é profundo (> 2 cm), (2) baixa retenção dos carregadores magnéticos quando o magneto é removido e (3) fraca ligação e liberação do fármaco a partir dos carregadores (Rudge *et al.*, 2000).

De acordo com o trabalho de Chen *et al.* 2008, quando funcionalizadas, as nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ *core-shell* foram ligadas a um agente antitumoral, a doxorubicina (DOX), via ligação covalente (mais especificamente, uma ligação peptídica), o que tornaria estável o sistema carreador do fármaco e evitaria que o mesmo fosse liberado facilmente do sistema durante o processo de transporte. A ligação peptídica foi formada entre o grupo amina da DOX e o grupo carboxílico que foi ancorado à superfície do sistema $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ após sua funcionalização com anidrido glutárico (Chen *et al.* 2008). Nessas condições, a DOX não é liberada da superfície das nanopartículas sob condições intravenosas. A clivagem da ligação amida ocorre a pH baixo e na presença de protease. Neste trabalho, os

ensaios de liberação foram feitos em função da variação de pH e o perfil de liberação do fármaco mostrou o comportamento pH-dependente. A estrutura *core-shell* das nanopartículas ligadas à DOX mostrou comportamento superparamagnético, indicando um grande potencial de aplicação no tratamento do câncer usando a tecnologia de liberação de fármaco marcada magneticamente.

A porosidade das matrizes convencionais se mostrou altamente heterogênea, devido à composição química complexa, o que apresenta como grande desvantagem a dificuldade de garantir distribuição homogênea do fármaco através da matriz, afetando assim a taxa de liberação. Portanto, a necessidade de suprir essa desvantagem tem conduzido a melhoras nesse campo através da utilização de materiais mesoporosos, quimicamente homogêneos, que possuem porosidade bem definida.

A família de materiais mesoporosos M41S poderia superar esses problemas, já que tais materiais contêm uma distribuição de mesoporos homogênea e são caracterizados por uma distribuição de tamanho de poros muito estreita, como já visto anteriormente. O tamanho e volume de poros desses materiais fazem com que eles sejam potenciais matrizes para incorporar e posteriormente liberar uma grande variedade de moléculas com atividade terapêutica (Arruebo *et al.*, 2006; Kim *et al.*, 2008b; Mortera *et al.*, 2008; Manzano *et al.*, 2008).

Manzano *et al.* (2008) estudaram o efeito da morfologia das partículas e da funcionalização da sua superfície na liberação controlada de um fármaco modelo, o ibuprofeno. A sílica mesoporosa MCM-41 foi funcionalizada com 3-aminopropiltriétoxissilano. Para comparação, foram feitos testes de liberação também com o MCM-41 não funcionalizado. Para testar o efeito da morfologia da matriz na taxa de liberação, o MCM-41 foi sintetizado como pó com partículas de forma e tamanho irregulares e na forma de esferas monodispersas (de 490 a 770 nm de diâmetro). Para o MCM-41 não funcionalizado, a taxa de liberação do fármaco ibuprofeno mostrou pequena dependência da morfologia da matriz, dispensando, do ponto de vista industrial, tempo, dinheiro e esforço na busca de um material com morfologia diferenciada. Já o MCM-41 funcionalizado com grupos amina, observou-se um aumento de 10% na capacidade de incorporação do fármaco, independente da forma e tamanho da partícula. Mas apesar disto, esses materiais apresentaram uma pequena diferença nos perfis de liberação do fármaco. A matriz mesoporosa funcionalizada preparada na forma de microesferas apresentou uma taxa de liberação menor do que os pós de forma irregular, pois no material esférico, as esferas de tamanho menor tendem a mostrar uma cinética de liberação mais lenta. Assim, as microesferas

funcionalizadas poderiam facilitar o controle da liberação do fármaco por um longo período de tempo.

Além dos materiais dessa família, os materiais à base de sílica tipo SBA-15, que possuem um arranjo hexagonal de mesoporos de aproximadamente 6,0 nm de diâmetro, maior que os poros característicos da estrutura do MCM-41 (cerca de 2 nm), oferecem novas possibilidades para incorporar agentes biologicamente ativos na matriz hospedeira e controlar sua cinética de liberação da matriz. Alguns exemplos são: liberação de antibióticos como gentamicina (Dadrio *et al.*, 2004), amoxicilina (Vallet-Regí *et al.*, 2004), e beta-bloquadores, como atenolol (Sousa & Sousa, 2006).

Nos estudos de liberação a partir da matriz de SBA-15, tanto Doadrio e colaboradores (2004) como Vallet-Regí e colaboradores (2004) avaliaram a influência da conformação da matriz na liberação dos fármacos-modelo. Para isso, os estudos de liberação foram feitos com o material na forma de pó como sintetizado e na forma de disco, onde o pó foi compactado. No primeiro caso, o perfil de liberação do fármaco gentamicina foi similar para as diferentes conformações da matriz de sílica mesoporosa. Já no segundo caso, a liberação da amoxicilina foi dependente, entre outros fatores, do estado físico da matriz, apresentando uma liberação mais rápida a partir do material na forma de pó, sendo, desta forma, controlada pela matriz na forma de disco.

No estudo de liberação do fármaco atenolol, Sousa & Sousa (2006) estudaram a influência da temperatura de síntese nas características estruturais da sílica SBA-15 e também, a influência da arquitetura e tamanho de poros no perfil de liberação desse fármaco modelo. Quatro amostras sintetizadas com diferentes temperaturas de envelhecimento foram obtidas, 60, 80, 100 e 130° C. As propriedades das matrizes sintetizadas foram extremamente dependentes da temperatura de síntese. As temperaturas maiores resultaram na formação de poros maiores com parede de poros mais fina. Foi observado que esses materiais não apresentaram nenhuma microporosidade. A presença de microporosidade foi observada nas amostras envelhecidas a baixas temperaturas. Essa microporosidade adicional influenciou a cinética de liberação, favorecendo uma liberação mais lenta do fármaco modelo.

Nanocompósitos de nanocristais magnéticos com sílica mesoporosa ordenada, especialmente nanocompósitos de óxido de ferro magnético/sílica mesoporosa têm sido foco de muitas pesquisas em outras áreas (Wang *et al.*, 2008; Huang *et al.*, 2008). Em catálise, esses nanocompósitos fornecem não somente larga área superficial para uma elevada carga de catalisador, mas, também, apresentam a facilidade de separá-lo do meio reacional através da aplicação de um campo magnético externo. No campo biomédico, esse material permite

elevada incorporação de fármacos/agentes ativos, bem como a facilidade para marcar seletivamente um tecido ou órgão desejado no corpo através de um campo magnético externo. Esses nanocompósitos, que combinam as vantagens da matriz de sílica mesoporosa e das nanopartículas magnéticas abrem novas oportunidades para gerar um material multifuncional possivelmente aplicado em situações complicadas, isto é, na liberação sítio-específica de fármacos.

Nesse contexto, Souza *et al.* (2008) sintetizaram um nanocompósito de nanopartículas magnéticas encapsuladas em sílica mesoporosa (SBA-15). O nanocompósito foi preparado em duas etapas: a magnetita foi sintetizada pelo método de oxidação-precipitação; em seguida, as nanopartículas magnéticas foram revestidas com sílica mesoporosa pelo uso de um surfactante não-iônico copolímero em bloco como agente direcionador da estrutura. Souza *et al.* (2009) estudaram a influência dessas partículas magnéticas na cinética de liberação de fármacos-modelo: cisplatina, carboplatina e atenolol sob condições *in vitro*. A liberação foi estudada na ausência e na presença de um campo magnético externo, utilizando para tanto um magneto NdFeB de 0,25 T. O ensaio de liberação foi realizado também usando um campo alternado em baixas frequências. Para isso, foi projetada e construída uma cavidade magnética, conforme mostrado na Figura 1.13, composta de bobina de Helmholtz, que foi conectada a uma fonte de corrente contínua (2) acoplada a um gerador de frequência (1) e uma sonda Hall (para medir valor do campo magnético). O sistema foi construído para gerar um campo magnético uniforme oscilante na região central, da ordem de 17 mT e baixas frequências. A frequência da corrente foi variada, fazendo-se um monitoramento com um osciloscópio (3). Nesse trabalho, foram utilizadas as seguintes frequências: 15, 30, 45, 60, 100 e 300 Hz, para campo magnético de 17 mT. O campo magnético oscilante mostrou uma influência significativa na liberação da cisplatina, devido, provavelmente, a uma possível interação do fármaco com as nanopartículas de magnetita. Essa interação pode ter se dado através do acesso da cisplatina aos poros do mesoporoso e à interação com a superfície das partículas de magnetita.

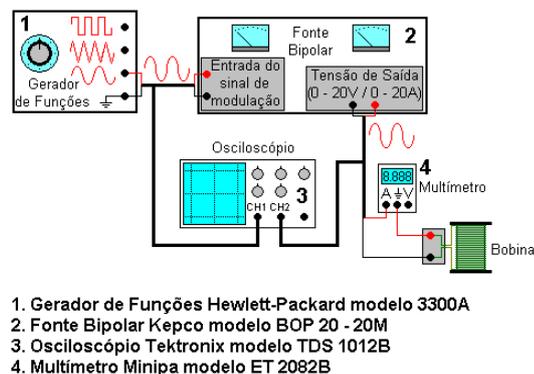


Figura 1.13: Esquema da instrumentação usada para corrente de 2 Ampères.

Seguindo a tendência de se buscar métodos de controle da liberação, como no caso anterior do uso do campo magnético, Zhu *et al.* (2007) sintetizaram um carreador termo-responsivo usando-se a sílica mesoporosa SBA-15 como matriz suporte para a formação de partículas magnética formadas *in situ* e posterior polimerização de um polímero termo-responsivo, o poli(*N*-isopropilacrilamida) (PNIPA), polimerizado nos poros da sílica. Este sistema ainda apresentou volume de poros suficientes para encapsular um fármaco modelo, no caso, o ibuprofeno. O estudo de controle da liberação através da temperatura pôde ser realizado, uma vez que o polímero mostrou-se termossensível, apresentando uma transição hidrofílica/hidrofóbica a 17°C.

Ruiz-Hernández *et al.* (2007 e 2008) sintetizaram microesferas mesoporosas com nanopartículas magnéticas através da rota aerosol com o objetivo de marcação magnética da matriz em um sítio específico para liberação de fármacos *in situ*. Do ponto de vista clínico, as microesferas de morfologia homogênea apresentaram vantagens em relação à sílica mesoporosa convencional, cuja síntese leva a um material com morfologia irregular. Essas microesferas poderiam ser ingeridas e/ou injetadas no paciente. As propriedades texturais dos materiais mesoporosos permitiram elevada incorporação do fármaco e o controle da liberação, como já dito anteriormente. Contudo, o tamanho das microesferas sintetizadas foi heterogêneo, com diâmetro variável de 0,3 a 3 µm.

Além das aplicações apresentadas até o momento, a hipertermia magnética aparece com um novo ramo promissor de pesquisa na área biológica, devido a vantagens com relação à hipertermia convencional, como será discutido em seguida.

1.3.3 Hipertermia

Hipócrates (460-370 a.C.) acreditava que qualquer doença poderia ser curada pelo aquecimento do corpo do paciente (Ito *et al.* 2005).

Desde 1957 a hipertermia, uma modalidade de tratamento de câncer com elevação de temperatura entre 41 e 45°C com um tempo de tratamento de no mínimo 30 minutos, tem ganhado considerável atenção devido a sua eficácia clínica, tal como minimizar efeitos locais clínicos e a possibilidade para destruir seletivamente tumores malignos localizados ou profundamente enraizados (Bae *et al.*, 2009).

As células cancerosas geralmente perecem em torno de 43° C, pois sua fonte de oxigênio via vasos sanguíneos não é suficiente, enquanto células normais não são danificadas na mesma temperatura. Além disso, os tumores são mais facilmente aquecidos do que os tecidos normais vizinhos, já que os vasos sanguíneos e o sistema nervoso são pobremente

desenvolvidos no tumor. Desta forma, espera-se que a hipertermia seja um tratamento de câncer útil com poucos efeitos locais. Várias técnicas para aquecimento dos tumores tais como tratamento com água quente, radiação infravermelha, ultrassom, e microondas, têm sido testadas. Entretanto, tumores localizados em partes profundas do corpo não são efetivamente aquecidos usando-se essas técnicas (Kawashita, *et al.* 2005).

O maior problema deste tratamento é que ele não é seletivo, ou seja, quando submetido à hipertermia para o tratamento do tumor, afeta-se também células normais adjacentes a esse tumor. Assim, há a necessidade de desenvolver uma técnica de hipertermia específica para células tumorais.

Alguns pesquisadores propuseram o conceito de hipertermia intracelular e vêm desenvolvendo partículas submicrométricas para induzir a hipertermia. Esse conceito é baseado no princípio de que sob um campo magnético alternado (AMF), partículas magnéticas podem gerar calor através da perda de energia por histerese (ver item 12.1 do anexo 1).

A aplicação de materiais magnéticos para hipertermia de tecido biológico é conhecida por mais de 5 décadas (Hergt *et al.*, 1998).

Gordon e colaboradores (1979) propuseram o conceito de indução de hipertermia intracelular usando nanopartículas de magnetita ligadas à dextrina. Eles administraram nanopartículas de magnetita intravenosamente em carcinoma mamário de ratos e mostraram que houve indução de calor por AMF em seus experimentos (Ito *et al.* 2005).

Kawashita e colaboradores (2005) estudaram a capacidade de vitrocerâmicas de formarem microesferas de 20 a 30 μm de diâmetro de Fe_3O_4 , com capacidade de produzir calor, para uso em hipertermia no tratamento de câncer, principalmente em tumores localizados em partes profundas do corpo. As microesferas foram preparadas por duas rotas de síntese, apresentando tamanho das partículas de magnetita de 1 μm , com capacidade para geração de 10 W/g a 300 Oe e 100 kHz e magnetita de 50 nm, com geração de 41 W/g nas mesmas condições.

O tamanho das partículas de magnetita é crucial nas suas propriedades de geração de calor. Okawa e colaboradores (2006) estudaram nanopartículas de vários tamanhos, 7 nm, 18 nm, 40 nm e 80 nm, com o mesmo objetivo de Kawashita, ou seja, avaliar a capacidade de geração de calor em função do tamanho das partículas. No lugar de usar 300 kHz, que é a frequência usual para partículas de 10 a 15 nm de diâmetro, eles estudaram a geração de calor a 120 kHz e 120 Oe, em um experimento em que as partículas estavam embebidas em um gel de Agar. Nessas condições, as nanopartículas de 18 nm induziram um máximo de

temperatura, 43° C (temperatura em que as células são mortas) por 8 minutos, obtendo um aumento de temperatura de $\Delta T \sim 10^\circ \text{C}$, enquanto que as demais partículas apresentaram um $\Delta T \sim 2 - 3^\circ \text{C}$.

Kim *et al.* (2008a) desenvolveram nanopartículas de CoFe_2O_4 de $5,6 \pm 0,7 \text{ nm}$ dispersas em água e as estudaram como agentes de calor para hipertermia e liberação de fármacos controlada termicamente. As propriedades de aquecimento das nanopartículas magnéticas, incluindo taxa de geração de calor, foram investigadas para ajudar no *design* de sistemas que poderiam manter uma temperatura numa faixa desejada para o tratamento de hipertermia, bem como aquecer além dessa temperatura para tratamento de ablação térmica. A superfície das nanopartículas foi modificada para se tornarem hidrofílicas, usando ácido 11-mercaptoundecanóico (11-MUA) e então dispersas em água. A capacidade de geração de calor das nanopartículas que foram dispersas em água foi avaliada sob campo magnético AC variando de 127 a 634 Oe e frequências de 40 a 485 kHz. As nanopartículas magnéticas de CoFe_2O_4 tiveram resposta ressonante em um campo magnético variável no tempo (Figura 1.14). O calor gerado pelas nanopartículas foi dependente da magnitude e da frequência do campo magnético AC aplicado. A geração de calor aumentou quadraticamente com intensidade de campo, ao passo que com a frequência mostrou um aumento linear com o campo.

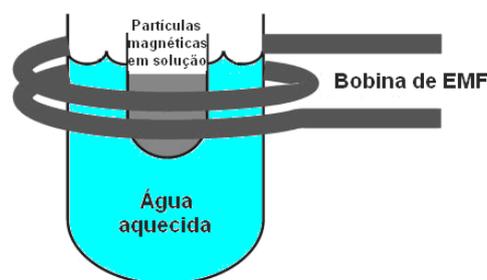


Figura 1.14: Ilustração da transferência de calor de uma solução de nanopartículas magnéticas aquecidas por radiofrequência para a vizinhança, no caso, água. Figura adaptada de Kim *et al.*, 2008a.

Zhao *et al.*, 2009 estudaram diferentes nanopartículas magnéticas sintetizadas pelo método de coprecipitação de Fe^{3+} e Fe^{2+} em solução aquosa de NaOH com diferentes razões molares $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ e avaliaram a dependência da coercividade, H_c , e magnetização de saturação, M_s , na geração de calor. O calor gerado foi inversamente proporcional ao aumento da coercividade e diretamente proporcional ao aumento da magnetização de saturação. Essas formas de geração de calor são apresentadas no item 12.1 do anexo 1.

Pode-se perceber uma segunda possível aplicação para este sistema. A liberação controlada de fármacos poderia ser desencadeada por ação termomagnética, ajustando-se o campo magnético e a frequência.

Com esse pensamento, Derfus *et al.* (2007) exploraram o uso de nanopartículas multifuncionais *in vivo* pelo implante subcutâneo de um tumor modelo com nanopartículas incorporadas em um camundongo (Figura 1.15). Foi examinada a liberação de oligonucleotídeos de 18 pares de base marcados com fluoresceína após exposição a um campo magnético de radiofrequência (EMF) de 400 kHz por 5 minutos. Após o tratamento com EMF, o tecido vizinho ao tumor modelo foi removido e examinado quanto à presença da fluoresceína liberada. Observou-se um aumento considerável na profundidade de penetração da molécula fluorescente no tecido vizinho ao tumor devido à exposição ao campo magnético. A distância média do sinal de fluorescência da fronteira tecido/implante nos camundongos tratados com EMF foi aproximadamente 6 vezes maior do que o controle não exposto (250 ± 11 vs. 42 ± 3 μm). O estudo mostra liberação efetiva de uma substância para as vizinhanças do tumor. Neste caso, pode-se pensar em liberação de um agente antitumoral no tumor e em torno dele para garantir que o mesmo não se prolifere.

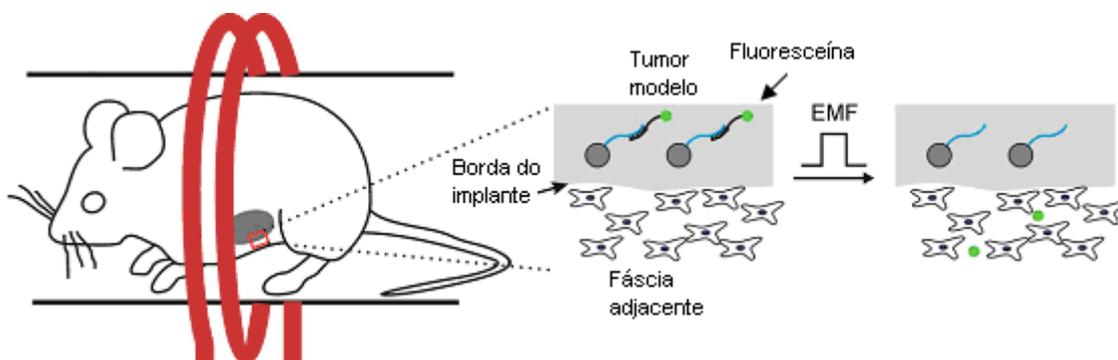


Figura 1.15: Representação de liberação de moléculas ativas mediante aplicação de campo magnético de radiofrequência. Figura adaptada de Derfus *et al.*, 2007.

Hu *et al.* (2008) estudaram um caminho para liberação de fármacos a partir de nanoesferas magnético-sensíveis para liberar de forma instantânea e controlada em uma concentração terapêuticamente efetiva por meio de um campo magnético de alta frequência (HFMF). As nanoesferas foram sintetizadas por um processo *in situ*, onde a sílica foi preparada pelo método sol-gel, em meio ácido, com $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$, em diferentes razões molares de Si:Fe, seguida pela adição de ibuprofeno, obtendo-se, assim, nanoesferas com tamanho de partículas de cerca de 50 nm e ideais para liberar quantidades específicas do fármaco em uma maneira “explosiva” via exposição curta a um HFMF. O HFMF acelera a

rotação de nanopartículas magnéticas depositadas na matriz de sílica gerando energia na forma de calor e, subsequentemente, alarga a nanoestrutura da matriz de sílica produzindo canais porosos que fazem o fármaco ser facilmente liberado (Figura 1.16). A Figura 1.16a mostra o perfil de liberação acentuada de ibuprofeno nos intervalos de 180 a 190 minutos de liberação, em que o sistema foi exposto por 10 minutos em um HFMF. Esse perfil foi comparado com um grupo controle que não foi exposto ao campo magnético. Na Figura 1.16b, observa-se o perfil de liberação cumulativo de ibuprofeno a partir das nanoesferas de sílica na razão Si:Fe = 1:1 sem estímulo magnético (círculos verdes), com estímulo magnético por 30 minutos (triângulos pretos) e estímulo magnético de 50 kHz aplicado por quatro intervalos de tempo (quadrados azuis).

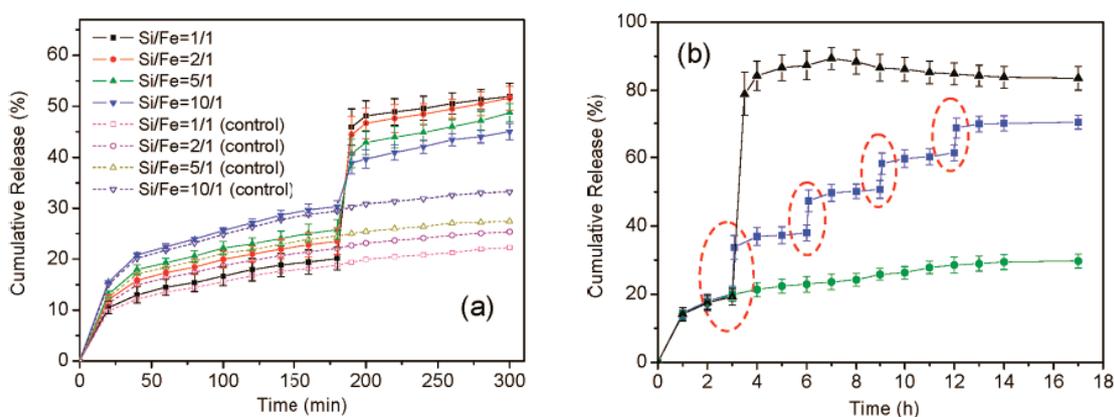


Figura 1.16: Figura adaptada de Hu *et al.*, 2008, mostrando a influência do campo magnético de alta frequência no perfil de liberação de um fármaco-modelo.

Poucos estudos têm sido realizados com os sistemas sílica mesoporosa/partículas magnéticas para aplicações em hipertermia. Recentemente, Julián-López *et al.* (2007) realizaram um estudo desse sistema em hipertermia e IRM (imagens por ressonância magnética). Eles sintetizaram microesferas de sílica mesoporosa tipo SBA-15/maguemita e MCM-41/maguemita pelo método *spray-drying*. Além disso, funcionalizaram a superfície destes materiais para serem usados no transporte de moléculas bioativas em aplicações biomédicas. O efeito do aquecimento deste sistema após aplicação de um campo magnético oscilante de frequência 180 kHz e 879,65 Oe foi comparado com o efeito de nanopartículas de maguemita dispersas em solução aquosa, nas mesmas condições. Foi possível observar que o novo sistema é uma fonte efetiva de aquecimento, embora seu desempenho tenha apresentado menor eficiência do que as nanopartículas dispersas em água. O encapsulamento das nanopartículas pela sílica mesoporosa melhora a dispersão das nanopartículas, aumenta sua estabilidade química em meio biológico e reduz a toxicidade. Além disso, a sílica apresenta grupos silanóis em sua superfície que podem facilmente ser funcionalizados, servindo como

matriz suporte para incorporar diversas moléculas de interesse farmacológico. Essas vantagens têm que ser levadas em conta ao se avaliar o menor desempenho deste sistema na geração de calor quando comparado com o das nanopartículas dispersas em água somente.

1.4. Mecanismos responsáveis pela geração de calor

Existem no mínimo três mecanismos diferentes pelos quais materiais magnéticos podem gerar calor em um campo alternado (Kalambur *et al.*, 2005):

- (i) circulação de correntes parasitas induzidas no material;
- (ii) perda de energia por histerese em materiais de multi-domínio,
- (iii) perda de energia por relaxação em materiais magnéticos superparamagnéticos de monodomínio.

Os mecanismos (i) e (ii) contribuem muito pouco para o aquecimento de partículas com regime de monodomínio. Então, o mecanismo significativo que contribui para o aquecimento dessas partículas é o mecanismo de relaxação (iii). A perda por relaxação em nanopartículas magnéticas de monodomínio reside em dois modos: modo rotacional (Browniano) e modo de Néel. O princípio de geração de calor devido a cada modo individual é mostrado na Figura 1.17 (b) e (c).

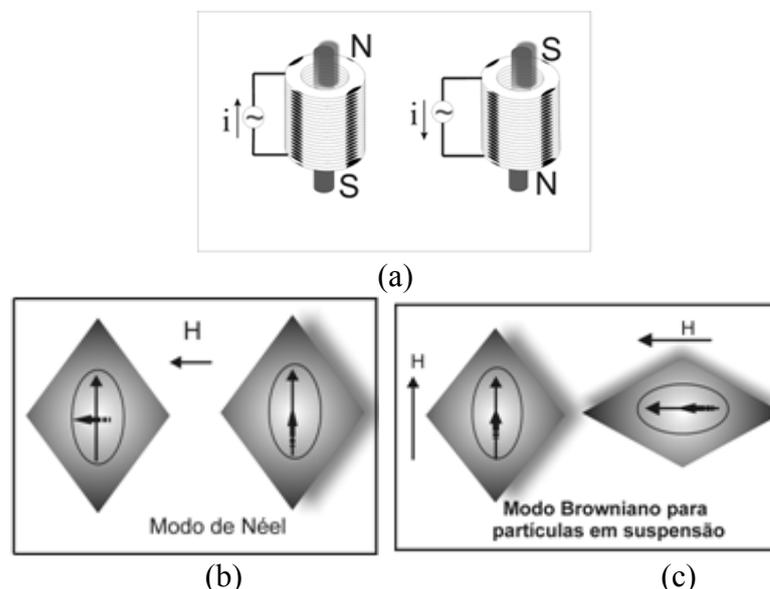


Figura 1.17: a) Esquema da indução de campo para material magnético em uma bobina de corrente alternada. (b) e (c) Perda de energia por relaxação levando ao aquecimento em um campo magnético oscilante: (b) Modo de Néel; (c) Modo de relaxação Browniano. Figura adaptada de Kalambur *et al.*, (2005).

No modo de Néel, o momento magnético inicialmente bloqueado ao longo do eixo de fácil magnetização do cristal, rotaciona em direção ao campo externo. O mecanismo de Néel é análogo à perda de energia por histerese em partículas magnéticas de multi-domínio já que existe uma “fricção interna” devido ao movimento do momento magnético em um campo magnético externo que resulta na geração de calor. No modo Browniano, a geração de calor se dá através da oscilação das partículas como um todo em direção ao do campo magnético externo, sob o efeito de uma força térmica, contra a viscosidade em uma suspensão. Esse mecanismo essencialmente representa o componente de fricção mecânica das nanopartículas em uma suspensão.

1.4.1 Perdas durante a magnetização reversa nas partículas

Para comparar diferentes tipos de partículas, a quantidade de calor produzida durante um ciclo de campo alternado está relacionada à massa de partículas. Então, a relação é denominada como perda de energia magnética específica, ΔU . A correspondente perda de potência específica, P (dada em $W\ g^{-1}$ de um material específico) é obtida multiplicando ΔU com a frequência f do campo alternado:

$$P(f) = \Delta U(f) \cdot f \text{ (ver equação 48 do anexo 1)}$$

Levando em conta que a perda ΔU também pode depender da frequência e amplitude do campo alternado. Desta forma, estes parâmetros de medida devem ser especificados para caracterizar o material.

A magnetização reversa é usualmente descrita pelo laço de histerese, como apresentado no item 11 do anexo 1. Para aplicações práticas, a perda magnética específica é definida como a área delimitada pelos dois ramos da histerese da magnetização específica, M/ρ , como função do campo aplicado, H :

$$\Delta U_{his} = \frac{\mu_0}{\rho} \oint M_H(H) dH \text{ (ver equação 46 do anexo 1)}$$

Em que $\mu_0 = 4\pi \times 10^{-7} \text{ Vs (Am)}^{-1}$ é a permeabilidade no vácuo e ρ é a densidade do material magnético. M_H é a componente da magnetização paralela ao campo magnético.

Existem paredes de domínio em materiais magnéticos acima de um tamanho crítico, (item 9 do anexo 1). Se o movimento dessas paredes é dificultado por centros de aprisionamento, uma perda conhecida como Rayleigh ocorre para pequenas amplitudes do

campo magnético oscilante. Sua dependência com a amplitude H_{max} foi explicada por Néel (1942, 1943), resultando na equação:

$$\Delta U_{his} = C_R \cdot (H_{max})^3 \quad (1.7)$$

Em que C_R é determinada pelas propriedades do material específico. Ela pode diferir por ordens de magnitude para diferentes materiais. Do ponto de vista prático, grandes perdas deveriam ser alcançadas com um mínimo esforço – isto é, com amplitudes de campo tão baixas quanto possível. Para baixas amplitudes de campo, $H < 10 \text{ kA m}^{-1}$ ($\sim 126 \text{ Oe}$), diferentes curvas na Figura 1.18 estão sempre em acordo com a equação 1.7, enquanto que para maiores amplitudes existem consideráveis desvios e não se conhece predições teóricas para explicar este fato.

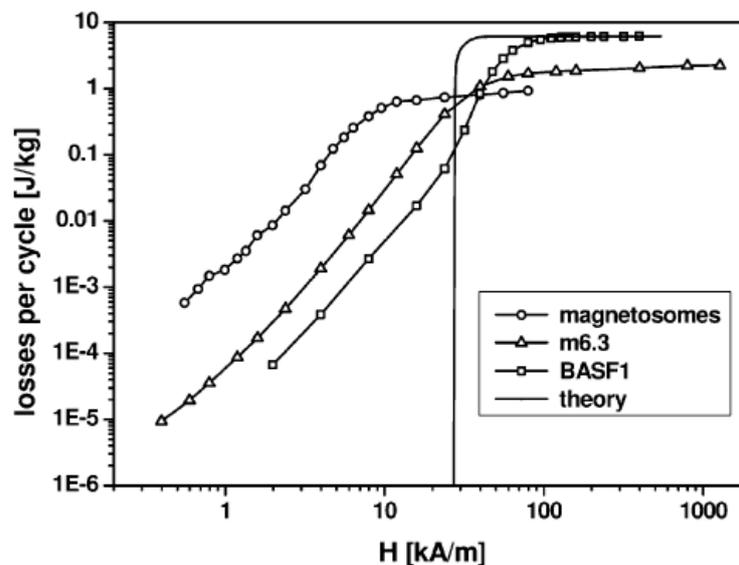


Figura 1.18: Dependência da perda de histerese por ciclo nas medidas M-H para três diferentes amostras magnéticas, comparadas com o modelo teórico de Stoner-Wohlfarth: m6.3 – nanopartículas magnéticas sintetizadas por precipitação química; BASF1 – partículas para gravação magnética. Figura adaptada de Andrä & Nowak, 2007.

As maiores perdas específicas a baixas amplitudes são encontradas para partículas de óxido de ferro (diâmetro médio de 35 nm) sintetizadas pela bactéria magnetostática (Hergt *et al.*, 2005) (como mostrado na Figura 1.18). Seu tamanho está próximo ao do predito teoricamente para a transição de partículas de magnetita de monodomínio do estado de baixa remanência (*curling-*) para o estado de alta remanência (*flower-*) (Fabian *et al.*, 1996).

O aquecimento das partículas magnéticas em um campo magnético alternado pode ser entendido em termos de vários tipos de barreiras de energia que necessitam ser sobrepostas para reverter os momentos magnéticos. Com o decréscimo das barreiras de energia, a

probabilidade de saltos da magnetização espontânea devido a processos de ativação térmica aumenta. Portanto, efeitos de relaxação podem ser observados se a frequência de medida é menor do que a frequência de relaxação característica do sistema de partículas.

Os modos de relaxação que levam à geração de calor são caracterizados pelas constantes de tempo já conhecidas, τ_N e τ_B (Rosensweig, 2002). Apesar de serem mecanismos diferentes, há uma semelhança entre eles: o processo de Néel pode ser tomado como uma difusão rotacional do momento magnético com relação ao corpo da partícula. Ou seja, um análogo da rotação da partícula no fluido. Sendo assim, o mecanismo mais importante para a relaxação é aquele com menor tempo de difusão rotacional. No caso de nanopartículas aprisionadas em um meio de alta viscosidade, a rotação Browniana será negligenciada e o tempo efetivo será aproximadamente igual ao tempo de relaxação de Néel (Bae *et al.*, 2009; Okawa *et al.*, 2006). Entretanto, segundo Rosensweig (2002), para alcançar altas taxas de aquecimento, a relaxação de Néel não deve ser a relaxação dominante no material.

1.4.2 Efeitos de relaxação térmica nas nanopartículas magnéticas

Os efeitos de relaxação levam ao desaparecimento da magnetização remanente, coercividade, bem como perda de histerese abaixo de um tamanho crítico. Essa transição para superparamagnetismo ocorre em um estreito intervalo de frequências. Como consequência, partículas que apresentam comportamento superparamagnético a 50 Hz, podem fornecer completas perdas de histerese a 500 kHz. Perdas no regime superparamagnético também levam ao aquecimento do conjunto de partículas e podem ser usadas para hipertermia.

Rosensweig (2002) provou teoricamente a existência de uma forte relação entre a dissipação de potência, P , do material e a relaxação magnética. Para o caso de nanopartículas de monodomínio, P tem uma forte dependência do tempo efetivo e dos parâmetros de campo:

$$P(f, H) = \pi\mu_0\chi'' H_0^2 f_{eff} \quad (\text{ver equação 48 do anexo 1})$$

em que H_0 e f são amplitude e frequência do campo magnético oscilante aplicado, respectivamente. χ'' é a parte imaginária dada na aproximação simplificada pela magnetização de saturação (M_S):

$$\chi'' = \chi_0 \phi / (1 + \phi^2), \quad \phi = 2\pi f \tau_{eff}, \quad \chi_0 = \mu_0 M_s^2 V / (kT)$$

χ_0 é a susceptibilidade magnética, μ_0 é a permeabilidade no espaço livre e τ_{eff} é o tempo de relaxação efetivo.

O aumento de temperatura é definido como:

$$\Delta T = P \Delta t / c \quad (1.8)$$

onde é c o calor específico da amostra e Δt é a duração do aquecimento (Rosensweig, 2002).

O efeito da distribuição de tamanho na perda de densidade potência (*loss Power density*) foi elucidado por Rosensweig (2002). Claramente, as condições de preparação necessitam ser otimizadas para obter maior homogeneidade de tamanho quanto possível. Por exemplo, Hergt *et al.*, (2004) reportaram partículas de magnetita, que devido a uma técnica de preparação especial, apresentou uma estreita distribuição de tamanho de poros, resultando em uma perda de energia específica de 600 W g^{-1} a 11 kA m^{-1} (138 Oe) em 400 kHz, em comparação ao baixo valor de 100 W g^{-1} para partículas preparadas por precipitação química comum.

Bae *et al.*, 2009 estudaram a geração de calor em função da variação da frequência em um campo fixo e da variação do campo em uma frequência fixa. Observaram que o aquecimento máximo no primeiro caso foi linearmente dependente da frequência aplicada e no segundo caso, foi proporcional ao quadrado do campo magnético aplicado. A dependência linear no aquecimento mostrou que a rotação de Néel dos spins magnéticos estava relacionada com o aquecimento magneticamente induzido das nanopartículas (Rosensweig, 2002). Todavia, a dependência do campo magnético indicou um aquecimento via perda de energia por histerese magnética.

Com relação a dispositivos eletromagnéticos usados para hipertermia magnética, a tecnologia de campo magnético AC está ainda em desenvolvimento. A maioria dos experimentos feitos em laboratório usam geradores no intervalo de frequência entre 50 kHz a 1 MHz, com amplitudes de campo magnético de umas poucas dezenas de kAm^{-1} . A maioria dos experimentos é feita em bobinas ou no espaço livre de indutores magnéticos resfriados por água ou ar (Figura 1.19).

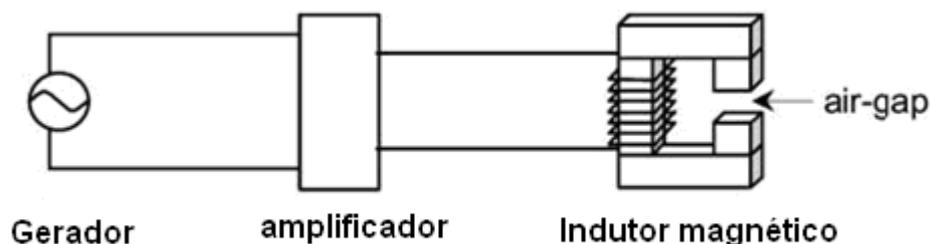


Figura 1.19: Esquema representativo de um sistema air-gap de campo magnético AC.
 Figura adaptada de Mornet *et al.*, 2004.

Até 2004, dois protótipos, do tamanho do corpo humano, foram construídos: um pela MFH Hyperthermiesystem GmbH, Berlin e outro pela Sirtex Medical Ltd, Sydney (Jordan *et al.*, 2001; Mornet *et al.*, 2004).

Em 2005, Johannsen e colaboradores conduziram o primeiro ensaio clínico para avaliar a tecnologia de aquecimento de nanopartículas magnética em pacientes com câncer recorrente de próstata (Johannsen *et al.*, 2005). Nanopartículas de ferritas funcionalizadas com aminosilano foram injetadas na próstata do paciente, que foi submetido a um campo oscilante máximo de 226 Oe, numa frequência de 100 kHz por 60 minutos, uma vez por semana, durante seis semanas. Para isso, um aplicador de campo magnético desenvolvido para uso em humanos foi usado (MFH300F, MagForce® Nanotechnologies GmbH, Berlim) (Figura 1.20). A temperatura na próstata variou de 39 a 48,5°C.



Figura 1.20: Aplicador de campo magnético oscilante.

Em 2007, os autores publicaram os resultados de seus ensaios na fase I realizados em 10 pacientes (Johannsen, *et al.*, 2007). Eles avaliaram a viabilidade, toxicidade, características do aquecimento e mudanças na qualidade de vida durante a termoterapia usando

nanopartículas superparamagnéticas biocompatíveis em pacientes com câncer de próstata recorrente. Segundo os autores, o tratamento se mostrou viável em pacientes que foram previamente irradiados. Eles alcançaram uma temperatura máxima na próstata de 55°C usando de 25-30% da força do campo magnético disponível. Mudanças moderadas na qualidade de vida e na morbidade relacionada ao tratamento ocorreram somente no período de tratamento. Depósitos de nanopartículas foram detectados nas próstatas um ano após o término da terapia. Nenhuma toxicidade sistêmica foi observada. Entretanto, nenhuma informação sobre a possível cura dos pacientes foi informada. Não se sabe se houve a recorrência do câncer.

Os autores continuam estes trabalhos, agora associando a termoterapia com a braquiterapia (Johannsen *et al.*, 2010).

2. OBJETIVOS PROPOSTOS

Preparar e caracterizar nanocompósitos magnéticos, cujas propriedades possibilitem seu uso em hipertermia magnética e em liberação de fármacos.

Os objetivos específicos são:

- 1 – Obter nanopartículas de magnetita;
- 2 – Desenvolver novos sistemas sílica mesoporosa/magnetita por diferentes métodos de impregnação;
- 3 – Realizar um estudo textural, morfológico e estrutural das nanopartículas em função do tipo de rota usada, comparando estes com outros sistemas existentes na literatura;
- 5 – Estudar a utilização dos compósitos obtidos como dispositivos de liberação controlada de fármacos sem influência de campo magnético e com campo de corrente alternada na frequência da hipertermia do material;
- 6 – Avaliar a influência de tamanho de partículas *versus* cinética de liberação de fármacos e tamanho *versus* capacidade de gerar calor;
- 7 – Avaliar a potencialidade de geração de calor desses sistemas e a liberação de fármacos na frequência de hipertermia;

3. METODOLOGIA

Para se atingir os objetivos do trabalho foi proposta uma metodologia que consiste na síntese da sílica mesoporosa pura com duas diferentes estruturas (SBA-15 e MCM-41), na síntese das nanopartículas magnéticas, e de diferentes tipos de nanocompósitos à base da sílica mesoporosa e das nanopartículas magnéticas. Esses materiais foram caracterizados por uma série de técnicas que forneceram informações a respeito de suas texturas, estruturas e propriedades. Finalmente, foram feitos ensaios de hipertermia magnética, liberação controlada de fármacos e de citotoxicidade.

Síntese das amostras

3.1.1 Síntese da sílica mesoporosa SBA-15

Os materiais mesoporosos SBA-15 foram sintetizados de acordo com Zhao (Zhao *et al.*, 1998b). Nesta, síntese 4 g de um copolímero tribloco, o surfactante Pluronic P123 [poli(etileno glicol)-bloco-poli(propileno glicol)-bloco-poli(etileno glicol) $M_{av} = 5800 \text{ g.mol}^{-1}$, Sigma-Aldrich, lote nº 04609KD], responsável pela formação ordenada do material, foram solubilizados em água deionizada e em meio ácido (solução de HCl a 37%) a uma temperatura constante de 35°C. Depois de completa solubilização, foram adicionados 8,2 g do precursor da sílica, tetraetilortosilicato (TEOS, Sigma-Aldrich), sob agitação. Essa solução foi mantida sob agitação a temperatura de 35°C controlada em um banho-maria de vaselina líquida por 24 horas em um recipiente de Teflon® hermeticamente fechado. Após esse tempo, o material foi envelhecido a 100°C por 24 horas em uma estufa (FANEM, controlador modelo A-HI), e depois filtrado e seco a 40°C. A degradação térmica do surfactante foi feita em um forno tubular (Lindberg) a 550°C por 1 hora sob fluxo de nitrogênio, e depois a 550°C por 1h45min ao ar atmosférico.

3.1.2 Síntese da sílica mesoporosa MCM-41

Para produzir a sílica mesoporosa MCM-41 foram preparadas duas soluções distintas. A solução 1 consistiu da dissolução de parte do precursor da sílica, TEOS (tetraetilortosilicato - Sigma-Aldrich) (5 mL), em 23,6 mL de hidróxido de tetrametilamônio (TMAOH). Na solução 2 foi dissolvido 9,6 g do surfactante – brometo de hexadeciltrimetilamonio (C16-TAB) em 85,6 mL de água deionizada. Após completa dissolução, as duas soluções foram misturadas, e então adicionou-se lentamente o TEOS remanescente (45 mL). Esta solução permaneceu sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24 horas. A mistura final foi

envelhecida em uma estufa durante 24 horas à temperatura de 100°C em um recipiente de Teflon® hermeticamente fechado. Após o envelhecimento, a mistura foi filtrada à vácuo e lavada com água e etanol. O pó obtido após filtração foi seco à temperatura de 40°C e submetido ao processo de calcinação semelhante ao anterior para o SBA-15.

As sílicas mesoporosas produzidas foram utilizadas como matrizes suporte das nanopartículas de magnetita para a confecção dos nanocompósitos sílica-nanopartículas magnéticas.

3.1.3 Síntese das nanopartículas magnéticas

As nanopartículas de magnetita foram sintetizadas pelo método de oxidação-precipitação (Souza *et al.*, 2008), baseados na metodologia proposta por Sugimoto & Matijevic, 1979. Para a síntese foi feita uma montagem de forma a assegurar que a mistura reacional ficasse sob atmosfera de gás inerte, no caso, argônio (Figura 3.1).

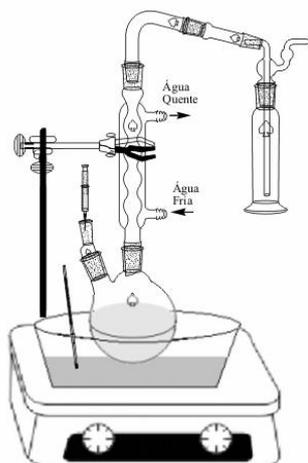


Figura 3.1: Diagrama esquemático da montagem experimental utilizada na preparação da magnetita.

Nesse processo, 0,25 mol hidróxido de potássio (ECIBRA) dissolvido em 50 mL de água deionizada e 0,06 mol de sulfato de ferro (II) heptahidratado (VETEC) dissolvido em 200 mL de água deionizada foram misturados para formar uma solução rica em hidróxido de ferro (II). Após 5 minutos de agitação a 200 rpm, esta solução foi misturada a uma solução de 0,1 mol de nitrato de potássio (QM), um oxidante moderado, em 100 mL de água deionizada.

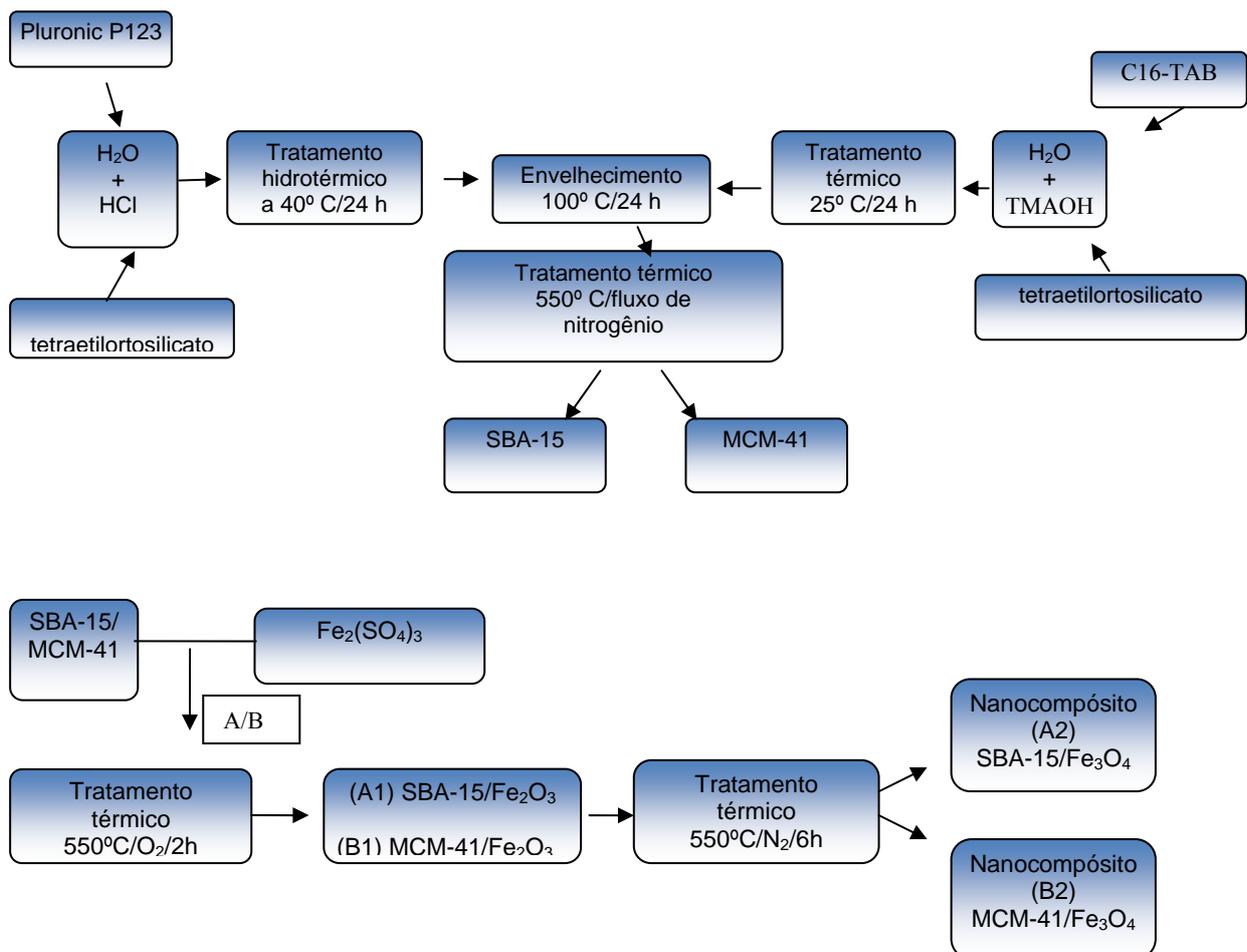
A mistura reacional foi aquecida a 90° C em atmosfera de argônio por 2 horas e depois, após a remoção do fluxo de argônio, a solução foi resfriada e permaneceu a temperatura ambiente por 1 h. O produto final obtido foi então lavado e separado por precipitação magnética com água deionizada até atingir o pH = 7.

Após esse procedimento, as nanopartículas foram secas em vácuo a 45 ° C por 48 horas.

As nanopartículas obtidas nesta síntese foram usadas para comparação com os compósitos magnéticos obtidos (item 3.1.4).

3.1.4 Síntese dos nanocompósitos SBA-15/Fe₃O₄ (série A) e MCM-41/Fe₃O₄ (série B)

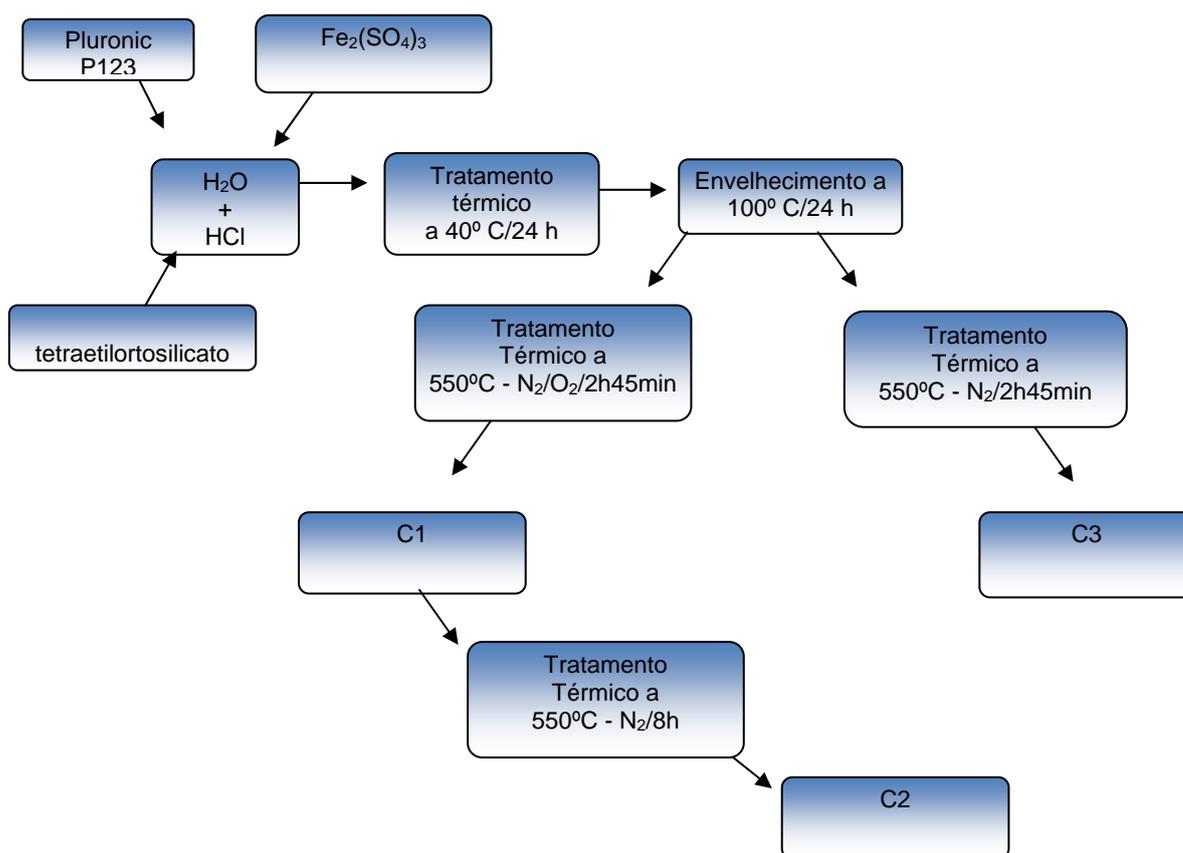
Para a síntese dos nanocompósitos, 100 mL de uma solução etanólica de 1 mol/L de Fe₂(SO₄)₃.6H₂O foi misturada a 25 mg da matriz de sílica. A mistura foi agitada por 4 horas a 80° C para evaporação de parte do solvente. O produto final foi filtrado e lavado com 25 mL de etanol a frio. Após seco, foi tratado a 550° C por 2 horas em atmosfera oxidante (ar atmosférico) para formar os compósitos SBA-15/óxido de ferro e MCM-41/óxido de ferro (Guo *et al.*, 2005) (Esquema 1). Os compósitos foram chamados de A1 e B1, respectivamente. Em seguida as amostras foram tratadas a 550° C por 8 horas em atmosfera de N₂ para a formação de SBA-15/Fe₃O₄ e MCM-41/Fe₃O₄. Estes compósitos foram chamados de A2 e B2, respectivamente.



Esquema 1: Síntese dos nanocompósitos A2 e B2.

3.1.5 Síntese dos nanocompósitos SBA-15/ Fe_xO_y – Série C (Compósitos C1, C2 e C3)

SBA-15/ Fe_xO_y foi preparado de acordo com a metodologia utilizada no item 3.1.1, com a adição de 4g do precursor do óxido de ferro ($Fe_2(SO_4)_3 \cdot 6H_2O$) antes da adição de TEOS (Esquema 2). A etapa da remoção do surfactante foi realizada de duas formas diferentes para avaliar a formação de diferentes óxidos de ferro. No primeiro caso, o material obtido foi aquecido em atmosfera de nitrogênio a uma taxa de $5^\circ C \cdot min^{-1}$ até $550^\circ C$. Nesta temperatura o material foi mantido sob fluxo de nitrogênio durante as 2 primeiras horas de ensaio e, em seguida, sob atmosfera de ar (amostra C1). Já no segundo caso, o material obtido foi aquecido em atmosfera de nitrogênio a uma taxa de $5^\circ C \cdot min^{-1}$ até $550^\circ C$ e permaneceu nesta temperatura por 8 horas. O fluxo de nitrogênio permaneceu constante durante todo o processo de aquecimento e seguiu até total resfriamento da amostra (amostra C3). Para avaliar uma possível auto-redução do óxido produzido em C1, uma parte desta amostra foi submetida a um segundo tratamento térmico em que permaneceu 8 horas a $550^\circ C$ sob fluxo de N_2 (C2).



Esquema 2: Síntese dos nanocompósitos da série C.

Sabe-se que é improvável que ocorra a formação de óxido de ferro utilizando baixas concentrações de sais de ferro em condições muito ácidas (Li, Y *et al.*, 2005). Nestas

condições as espécies de ferro existentes em solução se encontram na forma de cátions Fe^{3+} . Somente quando a razão Fe/Si atinge um valor igual a 0,15 é possível ocorrer a formação de aglomerados (*clusters*) de ferro e óxidos de ferro em condições ácidas. Desta forma, a proporção de Fe/Si utilizada nesta etapa foi de 0,3 para garantir que mesmo em condições de elevada acidez ocorresse a formação de óxido de ferro.

Caracterização das amostras

3.2.1 Difração de raios X (DRX)

As amostras sintetizadas foram caracterizadas por difração de raios X, pelo método de pó, usando radiação $\text{K}\alpha$ do cobre, com comprimento de onda (λ) igual a 1,54178 Å. Os difratogramas foram obtidos em equipamento da Rigaku, modelo Geigerflex-3034, semi-automático. As medidas foram feitas usando velocidade do goniômetro de 0,5° por minuto, sob corrente de 30 mA e tensão de 40 kV.

3.2.2 Espalhamento de raios X a baixos ângulos (SAXS)

A identificação do arranjo simétrico hexagonal das matrizes mesoporosas foi investigada por meio de SAXS (espalhamento de raios X a baixos ângulos). O experimento de SAXS na linha de feixe D11A-SAXS foi realizado no laboratório Nacional de Luz Síncrotron de Campinas-SP. O experimento foi realizado com um monocromador de Si (111), com um feixe de raios X horizontalmente focado. O comprimento de onda, λ , dos raios X incidentes foi de 1,488 Å e o ângulo de espalhamento 2θ aproximadamente de 0-10°. A distância detector-amostra foi de 373,6 mm e o passo de 2θ foi de 0,006°. A energia do feixe SAXS variou entre 6-12 keV (1-2 Å) e a resolução da energia ($E/\Delta E$) foi cerca de 1,000 para distâncias detector-amostra típicas. Um tubo de vácuo entre o monocromador e o detector reduz a absorção e espalhamento do ar.

3.2.3 Espectroscopia Mössbauer

A espectroscopia Mössbauer foi utilizada para investigar as formas químicas do ferro presente nas amostras, o percentual de cada fase ferruginosa, a cristalização das fases, o comportamento magnético (superparamagnetismo, ferro ou ferrimagnetismo, antiferromagnetismo), e o estado de oxidação do ferro. Tais informações são obtidas através da análise dos espectros Mössbauer. Os espectros foram obtidos com um espectrômetro Mössbauer convencional operando em modo de aceleração constante e em geometria de

transmissão, usando fonte de ^{57}Co em matriz de Rh e $\alpha\text{-Fe}$ como padrão. As medidas foram feitas sem aplicação de campo magnético externo, à temperatura ambiente e, em alguns casos, a 20 K. Os espectros foram ajustados usando um programa numérico desenvolvido por Brand (1995), conhecido como "NORMOS".

3.2.4 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

A presença de grupos funcionais foi verificada através da Espectrofotometria de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR). Os espectros de Infravermelho abrangendo a região de $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ foram obtidos em espectrofotômetro FTIR Galaxy-Matson, modelo 3020. Os espectros foram obtidos à temperatura ambiente em pastilhas de 1,5 mg de amostra com 250 mg de KBr, em uma razão KBr:SBA-15 = 167 e, em um caso particular, 2,88 mg de amostra com 250 mg de KBr, em uma razão KBr:SBA-15 = 87. Os espectros foram adquiridos com resolução de 4 cm^{-1} e 64 scans/min.

3.2.5 Análise elementar - CHN

Foi realizada a análise elementar com o intuito de determinar teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio residuais nas amostras. As determinações foram realizadas em um equipamento da CHNSO da Perkin-Elmer, modelo 2400.

3.2.6 Análise térmica

As curvas TG e DSC foram obtidas utilizando-se um equipamento de análise térmica TGA 50Ws (Shimadzu) capaz de operar nos modos TG e DSC.

Para análise da degradação e oxidação do $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, as amostras A, B e C foram submetidas ao aquecimento em atmosfera ambiente, gerando as amostras A1, B1 e C3. As amostras A1 e B1, precursoras dos compósitos magnéticos foram aquecidas até 550°C sob atmosfera inerte de N_2 .

Para avaliar a obtenção da amostra C1, a análise foi feita utilizando-se o precursor C sob fluxo de N_2 até 2 horas e, em seguida, esse fluxo foi removido, deixando entrar ar atmosférico para submeter a amostra à presença de O_2 . Essa amostra foi, então, submetida ao aquecimento até 550°C sob fluxo de N_2 , num procedimento semelhante ao usado para obtenção da amostra C2.

As condições utilizadas foram: massa das amostras aproximadamente 3mg, razão de aquecimento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$, atmosfera de N_2 com fluxo de 20 mL min^{-1} , suporte de platina aberto e faixa de temperatura de 19 até 550°C .

O procedimento de aquecimento seguiu, dentro do possível, as mesmas etapas utilizadas para obtenção das amostras A1, A2, B1, B2, C1, C2 e C3 nos itens 3.1.4 e 3.1.5.

Através dessas análises foi possível avaliar a estabilidade térmica dos materiais estudados, bem como acompanhar as reações do estado sólido prováveis de ocorrer nos precursores de óxido de ferro, submetidos a altas temperaturas e em diferentes atmosferas (inerte e oxidante).

3.2.7 Adsorção de N_2

A área superficial, volume de poros, distribuição de tamanho e o diâmetro médio de poros foram determinados por Adsorção de N_2 a 77 K, usando um equipamento Autosorb - Quantachrome NOVA, o qual é composto por um sistema de adsorção automatizado, que fornece dados de equilíbrio de adsorção/dessorção. As amostras tiveram um pré-tratamento no equipamento de adsorção a 120° C sob vácuo, por 24 horas, enquanto as amostras de magnetita foram pré-tratadas a 60° C para secagem e degaseificação antes do ensaio. O erro relacionado à medida devido ao equipamento é de 5%. Os dados de volume adsorvido e dessorvido em várias pressões relativas foram utilizados para gerar informações sobre a área superficial, volume de poros, distribuição e tamanho médio de poros, e área superficial de micro e mesoporos. As medidas da área superficial específica foram baseadas no princípio de Brunauer-Emmett-Teller (BET) (Brunauer *et al.*, 1938) e a distribuição de tamanho de poros foram calculadas pelo método Barrett-Joyner-Halenda (BJH) (Barret *et al.*, 1951 e Sing, 2001). O volume total de poros foi estimado pela quantidade de nitrogênio adsorvida a uma pressão relativa P/P_0 de aproximadamente 0,99 (SING, *et.al.*, 1985). Os parâmetros: superficial total (S_t), área superficial externa (S_{ext}), área superficial de mesoporos primários (S_{meso}), volume de microporos (V_{mi}) e volume de mesoporos (V_{meso}) foram calculados usando o método comparativo α_s -plot. A área superficial total é definida como a área superficial de mesoporos e macroporos. A área superficial externa é definida como a área superficial de macroporos e mesoporos secundários (Kruk, *et.al.*, 1997). A área superficial total e volume de microporos foram estimados no intervalo padrão de adsorção reduzida, α_s , de 0,76 a 0,99 (região de pressão relativa de 0,15 a 0,40). A área superficial externa e o volume de mesoporos primários foram calculados no intervalo de α_s de 1,9 a 3,11 (região de pressão relativa de 0,8 a 0,98). O volume de mesoporos secundários foi estimado como a diferença entre o volume total de poros, volume de mesoporos primários e o volume de microporos. A análise α_s -plot foi realizada utilizando uma sílica não porosa hidroxilada com área superficial de 2,8 $m^2.g^{-1}$ como referência (Gregg & Sing, 1982). O software NovaWin 10.0®1994-2000 da Quantachrome Instruments, foi utilizado para realização

do cálculo de distribuição de tamanho de poros. Os diâmetros de mesoporos foram estimados nas posições do pico das curvas de distribuição de tamanho de mesoporos.

3.2.8 Espectrometria de fluorescência de raios X

O equipamento utilizado nesta etapa do trabalho foi um espectrômetro de fluorescência de raios X do Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN) – modelo Sigma X-9050. A espectrometria de energia de raios X é uma variante da fluorescência convencional, com a diferença de que os raios X são gerados por um radioisótopo, neste caso, o amerício (Am^{241}).

A partir desta técnica pode-se fazer uma análise quantitativa de Fe presente nos nanocompósitos. Para isso, é colhido o espectro do elemento Fe a partir de 50 mg do nanocompósito o qual é comparado com o espectro de um padrão que é constituído de 50 mg de uma mistura de SiO_2 e Fe com 5 % de Fe e 95 % de SiO_2 . A sensibilidade da técnica depende do tempo de contagem e para este trabalho esse tempo foi de 1600 segundos. Para o cálculo da massa de magnetita (Fe_3O_4), o percentual de Fe encontrado é, então, extrapolado para o óxido, multiplicando-o por um fator, que, no caso de Fe_3O_4 , corresponde a 4,15.

3.2.9 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

As imagens para o estudo da morfologia das amostras foram obtidas por microscopia eletrônica de varredura com elétrons secundários. Utilizou-se o microscópio eletrônico de varredura com canhão de emissão por efeito de campo modelo Quanta 200-FEG-FEI-2006 do Centro de Microscopia da UFMG para a realização dessas imagens. As amostras na forma de pó foram fixadas em fita de carbono.

3.2.10 Microscopia eletrônica de transmissão (MET)

Para realização das medidas de Microscopia Eletrônica de Transmissão, as amostras SBA-15/ Fe_3O_4 (A2) e MCM-41/ Fe_3O_4 (B2) foram dispersas em água e sonicadas por 5 minutos em banho de ultrassom. Após decantação por 10 minutos uma gota da solução foi depositada sobre uma grade suporte de cobre de 300 mesh revestida com parlódio e carbono. As imagens foram obtidas em um microscópio eletrônico de transmissão Zeiss CEM-902 (operando a 80kV). A captura das imagens foi realizada com uma câmera CCD, Proscan e software iTEM da AnalySis (Unicamp – Campinas).

As imagens da amostra de SBA-15 e as amostras da série C foram feitas no Centro de Microscopia da UFMG, utilizando-se o microscópio eletrônico de transmissão Tecnai – G2-20-FEI 2006 de 200 kV. O SBA-15 foi disperso em acetona e sonificado por 5 minutos em banho de ultrassom. Após decantação por 10 minutos uma gota da solução foi depositada sobre uma grade suporte de cobre de 300 mesh. As amostras magnéticas da série C foram recobertas com um filme polimérico ao serem depositadas nas grades para proteção do canhão de elétrons. A captura das imagens foi realizada com câmera CCD, com o software iTEM da AnalySis.

3.2.11 Medidas magnéticas

As propriedades magnéticas das amostras foram medidas no Instituto de Física da UFRJ, utilizando-se o magnetômetro SQUID da empresa Cryogenics. SQUID é a sigla para “dispositivo supercondutor de interferência quântica”.

As magnetizações a *Zero-field-cooled* (ZFC) e *Field-cooled* (FC) foram medidas em um intervalo de temperatura de 3 a 300 K. Na medida ZFC, o campo inicial foi ajustado a zero quando a amostra foi resfriada de 300 para 3 K. Um campo de 100 Oe foi, então, aplicado e a magnetização foi medida, enquanto as amostras foram aquecidas de 3 a 300 K. Na medida FC, um campo magnético de 100 Oe foi aplicado enquanto a amostra foi resfriada de 300 para 3 K e a magnetização foi novamente medida enquanto a amostra foi aquecida de 3 a 300 K neste campo de 100 Oe.

3.3 Hipertermia

Para este estudo, foi adquirido um indutor de aquecimento modelo Easyheat da Ameritherm de 2kW (Figura 4.2).

Os estudos de geração de calor foram realizados para 20 mg/mL das amostras A2, B2, C1 e C3. Também foi medida a geração de calor para 20 mg/mL de magnetita pura (síntese item 3.1.3). Para isso, foram preparadas 100 mg de amostra em 5 mL de água.

Para os experimentos foi usada uma bobina de cobre de três voltas correspondente a uma frequência ressonante de 198 kHz no indutor Easyheat da Ameritherm de 2kW. Foram testadas duas correntes diferentes, de 300 A e 400 A em intervalos de cinco minutos até atingir 30 minutos e medida a variação de temperatura (ΔT (°C)) para cada amostra em cada caso. Para as medidas de ΔT foi posicionado um termômetro digital na amostra dentro da

bobina logo após o término da indução e as medidas de temperatura foram feitas no centro da amostra.



Figura 3.2: Indutor de aquecimento usado neste trabalho.

3.4 Ensaios de liberação de fármacos

Os fármacos utilizados para estudos de liberação foram Doxorubicina, DOX (Sigma) e atenolol.

Antes de se realizar os estudos de liberação com os compósitos magnéticos, diferentes formas de incorporação da DOX foram testadas para avaliar sua influência nos perfis de liberação. Primeiramente, foram avaliadas duas proporções diferentes da DOX na matriz da sílica pura na forma de pó, no caso, SBA-15: proporção 1:1 de SBA-15/DOX e proporção 10:1 de SBA-15/DOX, nas concentrações de 2 mg mL⁻¹ e 0,4 mg mL⁻¹ de DOX, e 2 mg mL⁻¹ e 4 mg mL⁻¹ de SBA-15, respectivamente. Para avaliar a influência do processo de incorporação do fármaco no perfil de liberação, dois procedimentos diferentes foram realizados: i) mistura física entre o SBA-15 e a DOX e posterior prensagem, produzindo-se, assim, uma pastilha e ii) prensagem da matriz pura e posterior incorporação da DOX através da imersão desta matriz em uma solução contendo a DOX, numa concentração de 0,4 mg mL⁻¹.

Para confecção das pastilhas de SBA-15 pura, foram utilizados 0,05 g de amostra, a partir da compactação do pó a 200 MPa em um prensa hidráulica marca CIOLA sem a utilização de aglomerantes e sem lubrificação, com aproximadamente 7 segundos de compactação. As pastilhas foram obtidas com geometria cilíndrica.

As pastilhas obtidas foram submersas em recipientes de polietileno, contendo soluções de DOX e atenolol na concentração de 0,4 mg mL⁻¹ durante 2 dias, sob agitação.

Os nanocompósitos magnéticos na forma de pó incorporaram DOX na proporção 10:1, na concentração de 0,4 mg mL⁻¹ de DOX e 4 mg mL⁻¹ de matriz magnética.

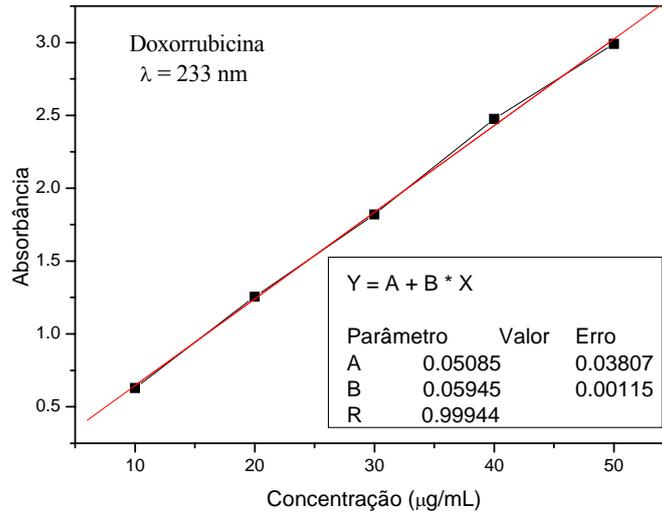
Após o período de incorporação dos fármacos, as pastilhas foram secas à temperatura ambiente e os dispositivos de liberação obtidos foram imersos em frascos esterilizados de polietileno contendo 12,5 mL de água deionizada.

A liberação da DOX nas amostras magnéticas foi testada sem campo magnético e na presença de um campo magnético de 100 Oe em uma corrente alternada de 222 kHz. Para testar o efeito da concentração da matriz magnética submetida a esse campo, as amostras A2, B2 e C3 foram preparadas numa concentração de 20 mg mL⁻¹ (maior que a anterior de 4 mg mL⁻¹) para a mesma concentração do fármaco: 0,4 mg mL⁻¹.

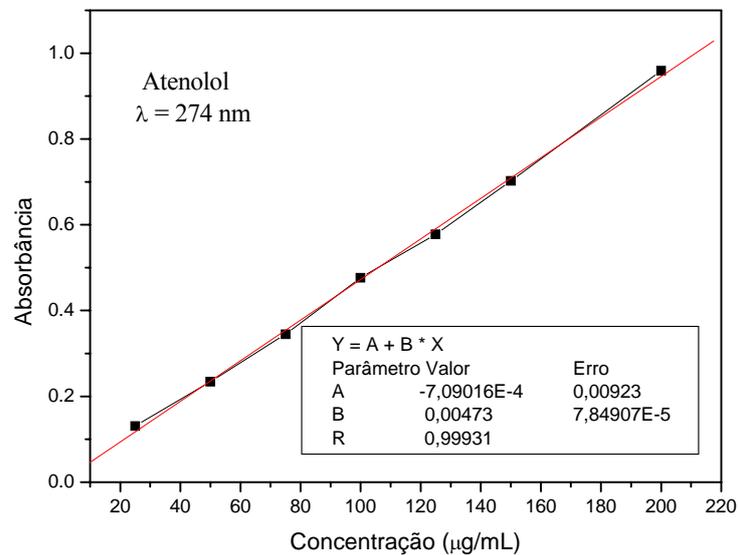
A medida da concentração das soluções preparadas para incorporação foi feita em um espectrofotômetro Shimadzu UV-VIS V-2401. Para calcular a quantidade de fármaco incorporada, foi medida a concentração das soluções antes e após a incorporação.

O processo de lavagem é uma importante etapa, pois ela assegura a eliminação de uma fração de fármaco não absorvida que fica aderida na superfície das amostras. A presença do fármaco na superfície da sílica ocasiona o fenômeno conhecido como *burst release* (liberação abrupta) que fornece um valor superestimado nos primeiros instantes dos ensaios de liberação (Sousa, 2009). Desta forma, após os dois dias de incorporação, as matrizes foram lavadas com água destilada, para retirar o excesso de fármaco na superfície e secas à temperatura ambiente. Com o volume conhecido da água de lavagem, foi possível medir quanto de fármaco estava na superfície das amostras e calcular sua concentração, que foi descontada no cálculo da quantidade de fármaco incorporada pelas amostras.

Para quantificar a concentração do medicamento incorporado e posteriormente liberado, foi feita uma curva de calibração para a DOX e o atenolol com comprimento de onda fixo em 233 nm e 274 nm, respectivamente. As curvas de calibração apresentadas na Figura 3.3 possibilitaram a quantificação da concentração dos fármacos durante as medidas.



(a)



(b)

Figura 3.3: Curva de calibração para a Doxorubicina (a) e atenolol (b).

No caso de incorporação, as amostras foram submersas em recipientes de polietileno, contendo soluções dos fármacos (Figura 3.4) e permaneceram sob agitação por 48 horas. No caso da liberação, as amostras foram submersas em recipientes de polietileno contendo água deionizada. A concentração de cada fármaco liberado foi medida nos intervalos de tempo de 5, 10, 15, 20, 25 e 30 minutos, no caso das amostras submetidas ao campo magnético e seguiu intervalos maiores, de até 48 horas para as amostras não submetidas ao campo magnético.



Figura 3.4: Representação de um sistema para incorporação/liberação de um fármaco. Figura adaptada de Sousa, 2006.

3.5 Ensaio de citotoxicidade

A atividade citotóxica dos nanocompósitos e das matrizes puras foram avaliadas através do ensaio com o MTT. O MTT [3-(4,5-dimetyl-2-thiazolyl-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide)] é um sal de coloração amarela capaz de captar elétrons da cadeia transportadores de elétrons, em uma reação de oxi-redução. O MTT ao ser reduzido por enzimas desidrogenases de células metabolicamente viáveis forma cristais de coloração roxa, o Formazan (Figura 3.5). Esses cristais são insolúveis em água e apresentam pico de absorção em 570 nm.

As linhagens de células de glioblastoma multiforme murino (U87), status p53 selvagem, de glioblastoma multiforme humano (T98), status p53 mutante e células de fibroblasto pulmonar humano (MRC-5), foram cedidas pelo Departamento de neurocirurgia da MCV-VCU (*Medical College of Virginia, Virginia Commonwealth University*). As linhagens de células de adenocarcinoma mamário humano (MCF-7), status p53 selvagem, cedidas pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). As linhagens de fibroblasto pulmonar humano (MRC-5) foram cedidas pela Fundação Ezequiel Dias (FUNED).

Todas as células foram cultivadas em estufa de CO₂ (5% CO₂ - Cole Parmer) com atmosfera úmida à 37°C, em meio *Dulbecco's modified Eagle's* (DMEM) suplementado com 10% de soro fetal bovino (SFB) e 1% de penicilina/estreptomicina (meio DMEM completo). Ao atingirem 80% de confluência, as células foram tripsinizadas e a viabilidade celular foi avaliada através da exclusão do azul de Tripán.

O azul de Tripán é um corante de alto peso molecular que só é capaz de entrar em células mortas ou que possuem a permeabilidade de membrana aumentada. A avaliação da viabilidade celular através da exclusão do azul de Tripán consiste em incubar as células por 1 minuto com este corante e quantificá-las com o auxílio de uma câmara de Neubauer. Células

vivas em perfeito estado (membrana impermeável) permanecem incolores e células mortas ou com a permeabilidade de membrana aumentada são visualizadas em azul. As células viáveis (incolores) foram utilizadas nos experimentos (Faixa de passagem: 5-20).

As células tumorais U87, T98, MCF-7 (1500 células/poço) e as células MRC-5 (2000 células/poço), foram semeadas em placas de cultura de 96 poços e incubadas por 24 horas para aderência. Decorrido esse tempo, diferentes concentrações das amostras dos nanocompósitos (0,1 a 200 $\mu\text{g.mL}^{-1}$), foram adicionadas às células aderidas. Em seguida, as células foram novamente incubadas por mais 48 horas. Após este tempo, as células foram incubadas com o MTT (0,5 mg.mL^{-1}) durante 4 horas, ao abrigo da luz. Posteriormente, o sobrenadante contendo MTT foi retirado e 100 μl de DMSO foram colocados em cada poço para solubilizar os cristais de Formazan. As amostras foram medidas por espectrofotometria em um leitor de microplaca UV-visível (Molecular Devices) a 570 nm. A fração de sobrevivência foi calculada como porcentagem do controle (Absorbância no controle=100% de sobrevivência) (Freshney, 2000). Os experimentos foram feitos em quadruplicatas. O valor do IC50 (concentração do composto que produziu 50% de morte celular) dos compostos Culac, Lac, Lacm, Lacpt, foram determinados graficamente usando o programa *Graphpad Prism*.

Esse ensaio foi realizado no laboratório de radiobiologia do Centro de Desenvolvimento da tecnologia nuclear (CDTN/CNEN).

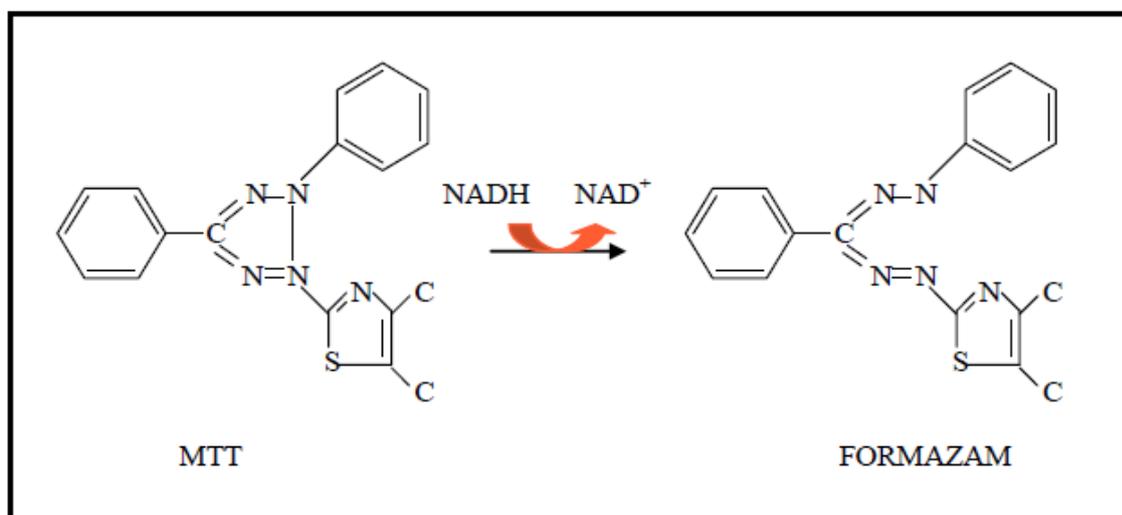


Figura 3.5 - Desenho esquemático do MTT sendo reduzido pelas enzimas desidrogenases de células metabolicamente viáveis e dando origem ao Forma.

Todos os experimentos foram realizados em quadruplicatas, inclusive os respectivos grupos-controle. Os resultados foram expressos como a média e o desvio padrão de pelos

menos três experimentos. Os dados foram analisados pelo teste t de Student não pareado; foram considerados significativos aqueles dados com $p < 0,05$.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As primeiras séries de compósitos, A e B, foram obtidas utilizando-se apenas uma rota de síntese das nanopartículas magnéticas, mas com duas estruturas de sílica diferentes: MCM-41 e SBA-15. Estas amostras foram tratadas termicamente em duas etapas diferentes. Na terceira série de nanocompósitos, série C, utilizou-se o protocolo de síntese de SBA-15 e, durante a síntese, um precursor de óxido de ferro foi adicionado (itens 3.1.4 e 3.1.5). Neste capítulo, serão apresentados os resultados da caracterização destes compósitos e alguns testes de liberação controlada e hipertermia magnética.

4.1 Aspecto geral das amostras

A Figura 4.1 apresenta o aspecto das amostras obtidas em cada etapa de síntese.

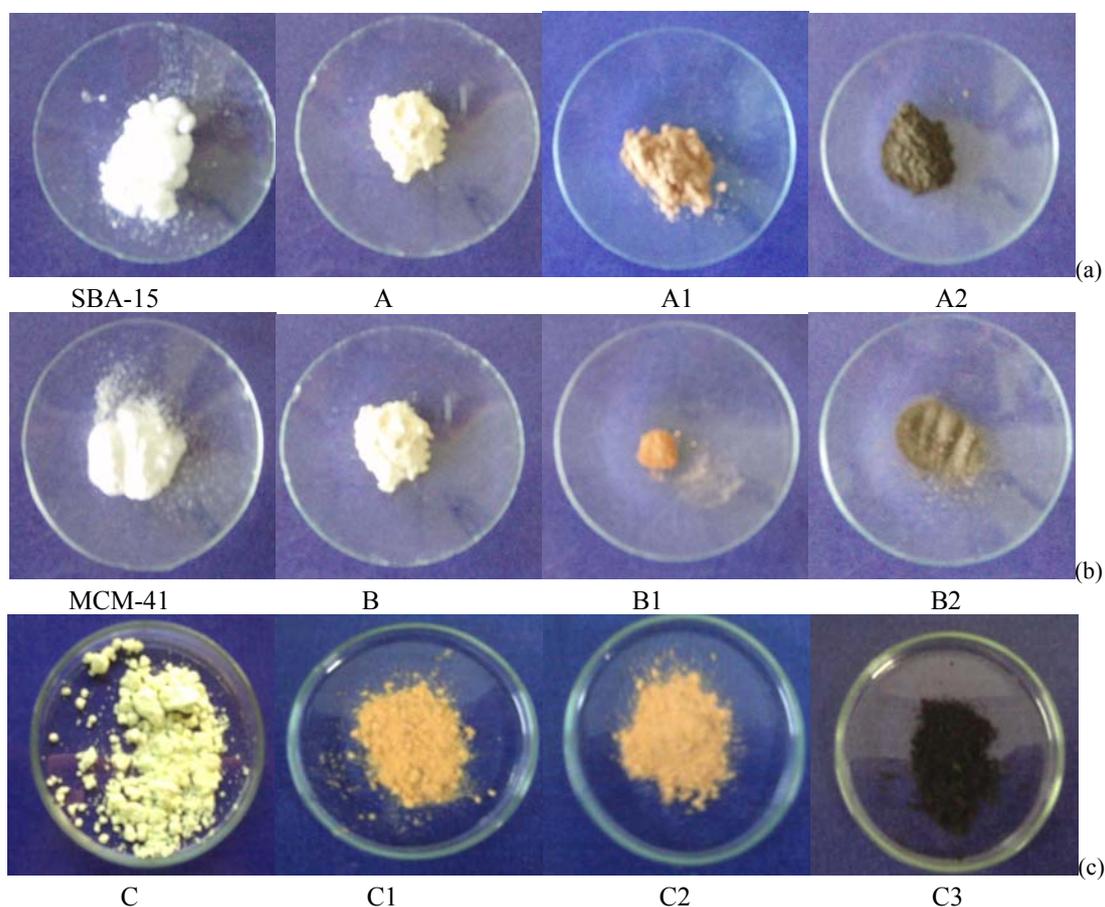


Figura 4.1: (a) SBA-15, A - após a impregnação, A1 - 1º tratamento térmico a 550°C/2h/O₂, A2 - 2º tratamento térmico a 550°C/8h/N₂; (b) MCM-41, B - após a impregnação, B1 - 1º tratamento térmico a 550°C/2h/O₂, B2 - 2º tratamento térmico a 550°C/8h/N₂; (c) C – sílica tipo SBA-15 com precursor de Fe_xO_y, C1 – tratamento térmico de C a 550°C/2h/N₂/O₂, C2 – tratamento térmico de C1 a 550°C/8h/N₂, C3 – tratamento térmico de C a 550°C/8h/N₂.

Pode-se perceber a evolução das mudanças de fase até a formação de magnetita em função da temperatura para as amostras das séries A e B, de acordo com a coloração que a amostra apresenta. Para o cálculo da massa de magnetita (Fe_3O_4), calculada por espectrometria de fluorescência de raios X, o percentual de Fe encontrado é, então, extrapolado para o óxido, multiplicando-se o percentual de Fe para cada amostra por um fator, que, no caso da magnetita, corresponde a 4,15 (razão entre as massas molares do óxido Fe_3O_4 e do elemento Fe). Considerando que as sínteses produziram magnetita pura, pode-se estimar que na etapa de impregnação, o SBA-15 incorporou 32,5% de magnetita em sua estrutura, enquanto o MCM-41 incorporou 14,8%. Para as amostras da série C, a quantidade de óxido incorporada foi de 34% para as amostras C1 e C2 e 30,3% para a amostra C3.

O teor de ferro encontrado para os diferentes compósitos é apresentado na Tabela 4.1.

Tabela 4.1: Teor de ferro para os diferentes nanocompósitos.

Amostras	A2	B2	C1	C2	C3
% Fe	7,8	3,6	8,3	8,3	7,3

Erro: 5%

4.2 Difração de raios X

A Figura 4.2 mostra uma comparação entre os difratogramas da sílica pura e dos compósitos das séries A e B nas duas etapas de tratamento térmico.

No difratograma dos compósitos após o primeiro tratamento térmico (A1 e B1) a fase predominante é a sílica amorfa. Observa-se uma pequena alteração no padrão de difração, indicando a formação de uma segunda fase, porém, não é possível inferir sobre sua constituição, pois esta fase corresponde a um produto amorfo ou nanométrico, estando abaixo do limite de resolução da técnica.

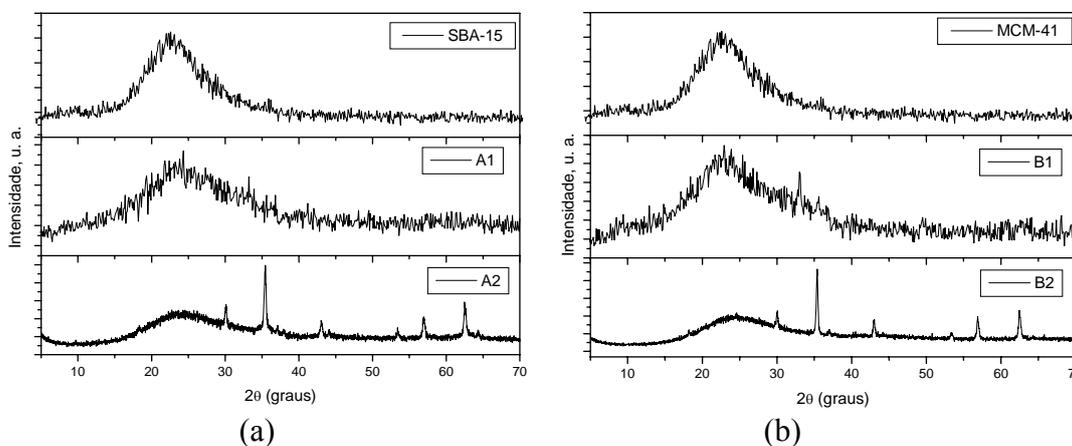


Figura 4.2: Comparação entre os difratogramas da sílica pura e dos compósitos: (a) A1 e A2; (b) B1 e B2.

Pode-se observar que a maior alteração na estrutura das amostras acontece no segundo tratamento térmico. Neste caso, os picos que surgem nos difratogramas foram identificados, seguindo o arquivo do JCPDS nº 19-629, como sendo referentes à magnetita estequiométrica (Fe_3O_4). Os planos de reflexão da magnetita pura previamente sintetizada com os respectivos índices de Miller foram comparados com a da magnetita nos compósitos. A Figura 4.3 exibe os difratogramas de XRD das partículas de magnetita e dos compósitos A2 e B2. Ambos compósitos se adequam bem àquele da magnetita pura, apresentando picos de difração em (220), (311), (400), (422), (511) e (440), que indicam a formação da estrutura cristalina das partículas de magnetita na matriz de sílica mesoporosa.

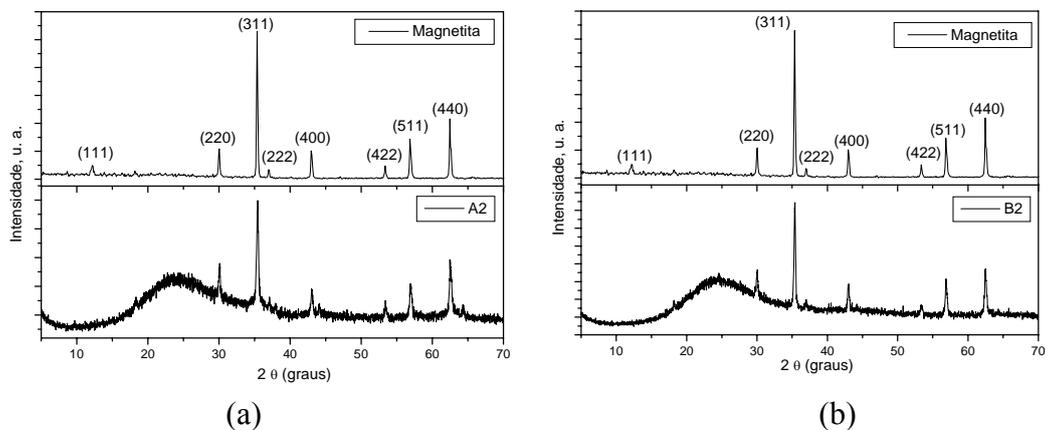


Figura 4.3: Difratograma de raios X dos compósitos comparados com o da magnetita pura: (a) A2 e (b) B2.

Além dos picos bem definidos, característicos da magnetita em ambos compósitos, pode-se observar um halo centrado em $2\theta = 25^\circ$ referente à sílica mesoporosa amorfa.

A Figura 4.4 apresenta os difratogramas do conjunto de amostras da série C.

Comportamento semelhante ao das séries A e B é observado nestas amostras, porém, o difratograma da amostra C3 não é bem definido, como os demais, indicando que esta amostra apresenta partículas com tamanho médio inferior às outras amostras. Observa-se também uma segunda fase (não identificada) no difratograma da amostra C3, evidenciando que o procedimento de síntese não produz magnetita pura (Figura 4.4a).

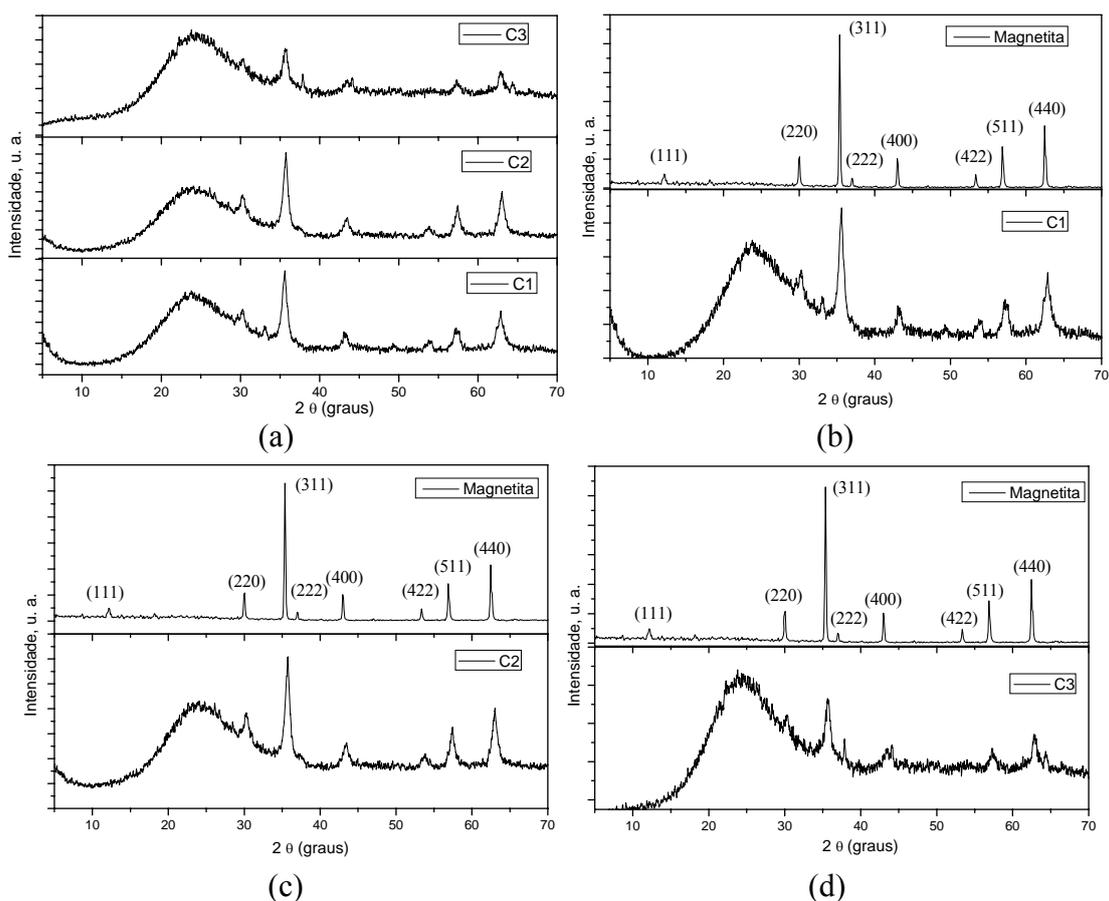


Figura 4.4: Difratoograma de raios X dos compostos da série C (a) e comparados com o da magnetita pura: (b) C1; (c) C2 e (d) C3.

Pela técnica de raios X é possível estimar o tamanho médio das partículas de magnetita nos nanocompostos, utilizando-se a equação de Scherrer (Eq. 4.1) (Cullity, 1978):

$$D_m = 0,9 \lambda / \beta \cos \theta \quad (\text{Eq. 4.1})$$

em que D_m é o diâmetro médio de cristalitos; λ é o comprimento de onda da radiação $K\alpha$ do cobre e é igual a $1,54 \text{ \AA}$; β é a largura à meia altura do pico de maior intensidade e θ = ângulo de difração, para o pico de maior intensidade. O tamanho médio calculado para os cristalitos são apresentados na Tabela 4.2.

Tabela 4.2: Diâmetro médio das nanopartículas magnéticas para cada composto.

Amostras	A2	B2	C1	C2	C3
D_m (nm)	26	33	11	11	9

Embora os valores sejam apenas uma estimativa do tamanho destas partículas, uma vez que os cálculos foram feitos sem uso de padrão para corrigir possíveis desvios de 2θ , uma análise relativa permite comparar os métodos, o que será feito no item 4.11 (Tabela 4.16).

4.3 Espalhamento de raios X a baixos ângulos (SAXS)

A técnica de difração de raios X utilizada até agora foi útil para avaliarmos valores de $2\theta > 5^\circ$. Nestas condições, os materiais mesoporosos são amorfos (Figuras 4.2, 4.3 e 4.4). Contudo, através da técnica de espalhamento de raios X a baixos ângulos, observa-se uma periodicidade em regiões de baixos valores de $2\theta (< 5^\circ)$ (Figuras 4.5 e 4.6) com a presença de picos definidos que indicam um ordenamento estrutural com elevada distância interplanar. De fato, esses materiais apresentam um ordenamento em nível molecular, uma vez que se formam em torno das estruturas auto-organizadas das moléculas do surfactante. Essa técnica foi utilizada também para se verificar a ocorrência de possíveis alterações causadas pela introdução das partículas magnéticas na estrutura da sílica. Variações nas posições e intensidade dos picos, bem como mudanças nos valores de espaçamento interplanar $d_{(100)}$ e parâmetro de célula unitária hexagonal a_0 , são indícios de alterações causadas na estrutura de poros dos materiais mesoporosos.

A Figura 4.5 exhibe o espalhamento de raios X a baixos ângulos para os nanocompósitos sílica mesoporosa SBA-15/ Fe_3O_4 (A2) e MCM-41/ Fe_3O_4 (B2) comparados com as matrizes puras. O SBA-15 puro exhibe três reflexões de Bragg a baixo ângulo, indexadas como (100) em 2θ igual a $0,98^\circ$, (110) a $1,67^\circ$ e (200) a $1,92^\circ$, características das reflexões associadas com a simetria hexagonal $p6mm$ do material mesoporoso (Zhao, 1998a), indicando que a fase amorfa de sílica observada anteriormente nos difratogramas dos nanocompósitos (Figuras 4.3 e 4.4) corresponde à sílica mesoporosa cujos sinais de difração observados são atribuídos à disposição periódica dos canais paralelos e são típicos de materiais mesoporosos com ordenamento estrutural.

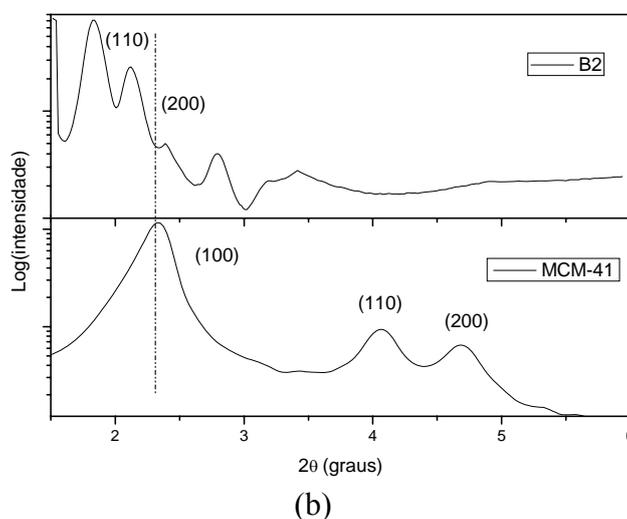
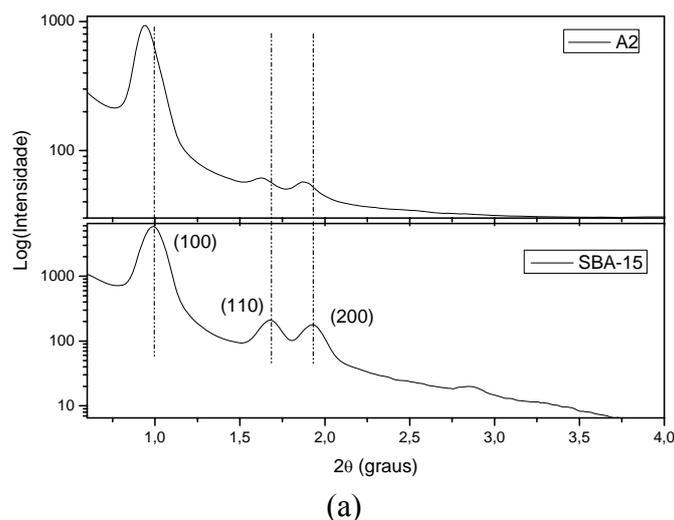


Figura 4.5: Difratogramas de raios X a baixo ângulo das amostras (a) SBA-15 e SBA-15/Fe₃O₄ (A2); (b) MCM-41 e MCM-41/Fe₃O₄ (B2).

Para o nanocompósito à base de SBA-15, o difratograma apresenta picos bem definidos, porém com as reflexões deslocadas para valores ligeiramente menores de 2θ : (100) a $0,94^\circ$, (110) a $1,63^\circ$ e (200) a $1,88^\circ$, indicando pequenas alterações na estrutura do nanocompósito.

Devido ao arranjo hexagonal, a posição em 2θ pôde ser indexada de acordo com a sequência $1 : \sqrt{3} : 2$, etc, a partir do primeiro plano de difração (100) (Beck *et al.*, 1992). Esta sequência permaneceu constante no compósito A2, indicando que o processo de impregnação não afeta o tipo de arranjo periódico.

Para o caso do MCM-41, a principal reflexão é (100) em torno de $2\theta = 2,3^\circ$. Também são vistas reflexões menos intensas em (110) em $2\theta = 4^\circ$ e em (200) em $2\theta = 4,6^\circ$, característicos do ordenamento destes materiais (Beck *et al.*, 1992). Para o caso do compósito com MCM-41, há um deslocamento desses picos para valores menores de 2θ (Figura 4.5b),

indicando uma alteração na estrutura. Além disso, a intensidade desses picos decresce muito, indicando que a estrutura do material sofreu um colapso, devido ao processo de impregnação, porém, ainda manteve um ordenamento residual, como poderá ser visto no item 4.8, nos resultados de adsorção de N₂ e em imagens de microscopia eletrônica de transmissão, item 4.10. Apesar disso, as posições em 2θ para as reflexões (110) e (200) seguem a sequência $\sqrt{3} : 2$ observada por Beck (Beck *et al.*, 1992), indicando que a perda do ordenamento foi parcial.

Sabe-se que o MCM-41 apresenta menor estabilidade hidrotérmica (quando tratado a elevadas temperaturas) do que o SBA-15, devido à menor espessura de sua parede de poros que é em torno de 1 nm (Ortlam *et al.*, 1996), enquanto que a do SBA-15 é de cerca de 3,1 a 6,4 nm (Zhao *et al.* 1998b).

A integridade estrutural do MCM-41 foi avaliada por Bengoa *et al.*, (2005) onde este material foi impregnado por óxido de ferro, através da mistura de uma solução aquosa de Fe(NO₃)₃.9H₂O e posterior tratamento térmico a 325°C em fluxo de N₂ por 1 hora para remoção do ânion por decomposição. De dados de difração de raios X, o que se observou foi uma perda completa do ordenamento estrutural característico desse material. Atribuindo isso a pouca estabilidade hidrotérmica do MCM-41, os autores tentaram eliminar a influência da água, e a impregnação foi feita com apenas uma mistura mecânica entre o sal anterior e a sílica mesoporosa. O que se observou então foi que após um tratamento térmico semelhante ao anterior, este material também perdeu o ordenamento estrutural. Segundo os autores, isso provavelmente aconteceu devido à água estrutural do sal de ferro. Neste caso, a tensão superficial da evaporação da água na temperatura de calcinação é o mecanismo mais provável para produzir o colapso da estrutura. Para testar todas as possibilidades, os autores eliminaram qualquer fonte de água e fizeram a impregnação da sílica mesoporosa com um sal de ferro sem água estrutural misturados em benzeno ao invés de água. Neste último caso, a estrutura do MCM-41 se manteve íntegra após o tratamento térmico, evidenciando a influência da água na degradação estrutural desta sílica. No caso da amostra B2 obtida neste trabalho, o comportamento foi semelhante ao relatado na literatura. Uma vez que foi utilizado um sal de ferro hidratado dissolvido em etanol 95%, atribuímos o colapso da estrutura à presença de moléculas de água, que podem ter afetado a estrutura da amostra.

A Figura 4.6 apresenta o espalhamento de raios X a baixos ângulos para os nanocompósitos à base de SBA-15 da série C.

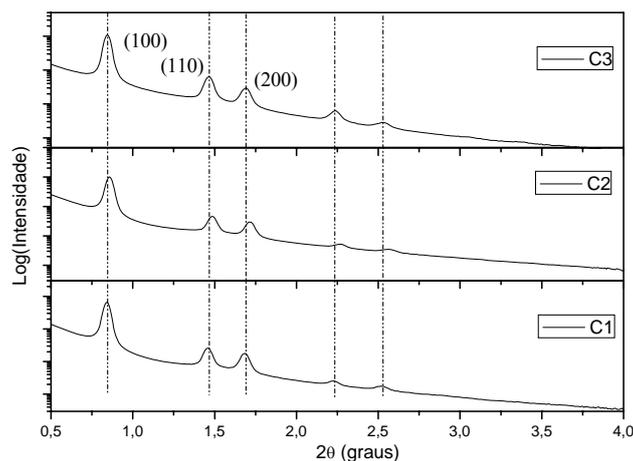


Figura 4.6: Difratomogramas de raios X a baixo ângulo das amostras série C.

Observa-se picos em torno de $0,83$, $1,45$ e $1,68^\circ$ atribuídos à reflexões (100), (110) e (200), respectivamente, para as amostras C1 e C3. A amostra C2 apresenta pequenos deslocamentos para valores maiores de 2θ , indicando uma ligeira redução na distância interplanar, d . Isso é perfeitamente plausível, uma vez que esta amostra corresponde a um segundo tratamento térmico da amostra C1 a temperatura elevada, que pode ter favorecido a condensação de grupos silanóis presentes em sua superfície, e, desta forma, condensando em conjunto toda a estrutura de poros. Assim como para o SBA-15 puro e o nanocompósito A2, estes nanocompósitos apresentaram a sequência $1 : \sqrt{3} : 2$ nas posições de 2θ , característica do arranjo hexagonal.

Além dos três picos mais intensos, as amostras apresentaram dois picos menores adicionais em torno de $2\theta = 2,25^\circ$ e $2,5^\circ$, indicando que a estrutura da matriz de sílica tem alto grau de organização mesoscópica.

A partir dos dados de SAXS, podemos obter parâmetros importantes referentes à estrutura mesoporosa, como o parâmetro de rede, a_0 (Eq. 4.2), e a distância interplanar, d_{100} (Eq. 4.3) (Fenelonov, 1999). Na estrutura hexagonal (Figura 4.7), a distância interplanar, d_{100} está correlacionada com a distância entre o centro dos poros, a_0 , por meio da equação 4.2.

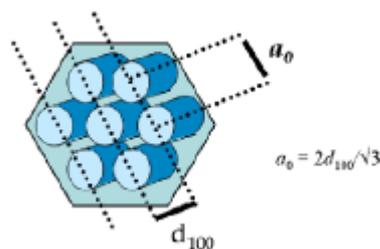


Figura 4.7: Representação esquemática da estrutura dos materiais mesoporosos hexagonais, com distância interplanar (d_{100}) e parâmetro de rede (a_0).

$$a_0 = 2 d_{100} / \sqrt{3} \quad (\text{Eq. 4.2})$$

Valores de espaçamento interplanar (d_{100}) podem ser obtidos a partir da equação:

$$d_{100} = \lambda / \sin 2\theta \quad (\text{Eq. 4.3})$$

O parâmetro a_0 reflete a periodicidade do sistema. Ele também pode ser expresso em termos de:

$$a_0 = D_p + t_p \quad (\text{Eq. 4.4})$$

em que t_p é um parâmetro que está relacionado com a estabilidade hidrotérmica destes materiais, e corresponde à espessura da parede dos poros. Já D_p é o diâmetro dos poros (calculado a partir de dados de adsorção de N_2 e de medidas de microscopia eletrônica de transmissão). Assim, o valor de t pode ser definido como:

$$t_p = a_0 - D_p \quad (\text{Eq. 4.5})$$

A partir dos dados extraídos da Figura 4.7, o valor obtido para o espaçamento interplanar (d_{100}) da amostra SBA-15 foi de 8,7 nm, correspondendo a um parâmetro de rede, a_0 , de 10 nm, em acordo com a literatura (Zhao, 1998a). A introdução de uma segunda fase na rede hexagonal ordenada do SBA-15 praticamente não altera os valores obtidos para a matriz pura. O nanocompósito SBA-15/ Fe_3O_4 apresenta uma rede hexagonal com espaçamento interplanar d_{100} de 9,5 nm, correspondendo a um valor de parâmetro de célula a_0 de 10,9 nm. Para o MCM-41, o espaçamento interplanar (d_{100}) é de 3,8 nm, correspondendo a um parâmetro de rede, a_0 , de 4,3 nm, em acordo com a literatura (Beck *et al.*, 1992). Para o nanocompósito B2, o espaçamento interplanar (d_{100}) é de 4,2 nm. A relação para o cálculo de

a_0 (Eq. 4.2) já não pode ser usada, uma vez que este material já não apresenta ordenamento hexagonal (Tabela 4.3). Já para as amostras da série C, o espaçamento interplanar da amostra C2 foi menor que C1 e C3, indicando uma leve condensação da estrutura, conforme já dito. Porém, o parâmetro de rede praticamente não foi alterado, indicando que a periodicidade do sistema permaneceu constante.

Tabela 4.3: Parâmetros estruturais das amostras SBA-15 e MCM-41 com os respectivos nanocompósitos obtidos a partir do primeiro sinal de difração.

Amostra	d_{100} (nm)	a_0 (nm)
SBA-15	8,7	10
A2	9,5	10,9
MCM-41	3,8	4,3
B2	4,2	-
C1	10,1	11,7
C2	9,9	11,4
C3	10,1	11,7

4.4 Espectroscopia Mössbauer

Os óxidos de ferro obtidos foram também caracterizados por espectroscopia Mössbauer de ^{57}Fe , que é uma técnica particularmente útil devido à sua ultra-alta resolução em energia $\sim 10^{-11}$ eV. Pôde-se, assim, investigar e analisar a distribuição de fases, estados de oxidação, o percentual de cada fase ferro na amostra, a cristalização das fases, o comportamento magnético, incluindo o superparamagnetismo. Nesses casos, a espectroscopia Mössbauer permite confirmar as fases observadas por difração de raios X, bem como a estequiometria dos pós magnéticos (Balasubramaniam *et al.*, 2004).

As medidas aqui apresentadas foram obtidas à temperatura ambiente e, em alguns casos, a 20 K, no modo de geometria de transmissão utilizando-se fonte de $^{57}\text{Co}(\text{Rh})$. Os desvios isoméricos referem-se sempre ao Fe natural, à temperatura ambiente. Nas Figuras de espectros Mössbauer, neste trabalho, os pontos indicam os dados experimentais, a linha contínua, o ajuste e as linhas coloridas referem-se aos subespectros associados às fases e/ou sítios cristalinos presentes nos materiais.

Os espectros à temperatura ambiente (RT) e a 20 K das amostras A1, A2 e B1 e B2 são mostrados nas Figuras 4.8 e 4.9. Pelas figuras vemos que os espectros à temperatura ambiente (RT), foram ajustados com conjuntos de sextetos e um dubleto alargado com área espectral majoritária. A presença do dubleto pode estar associada a Fe^{3+} paramagnético ou a materiais com comportamento superparamagnético à temperatura ambiente. Por outro lado, os

sextetos relacionados à fração minoritária do espectro, linha laranja, no caso de A1 e B1 e linha vermelha, no caso de A2 e B2, são uma indicação de que parte do material está bloqueada* magneticamente à temperatura ambiente.

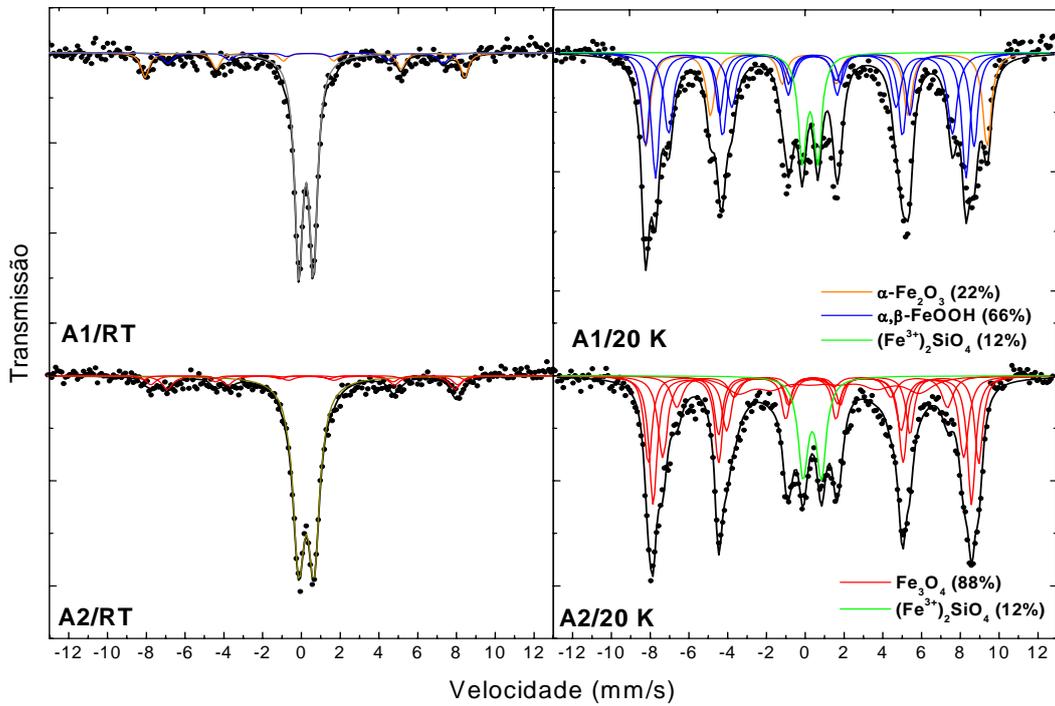


Figura 4.8: Espectro Mössbauer para os nanocompósitos A1 e A2 a temperatura ambiente e a 20 K.

*Cabe ressaltar que as definições de temperatura de bloqueio ainda não têm consenso na literatura e, consideramos aqui, como a temperatura em que os espectros estão bem resolvidos (~ 50% da área espectral) (Rebbouh *et al.*, 2007).

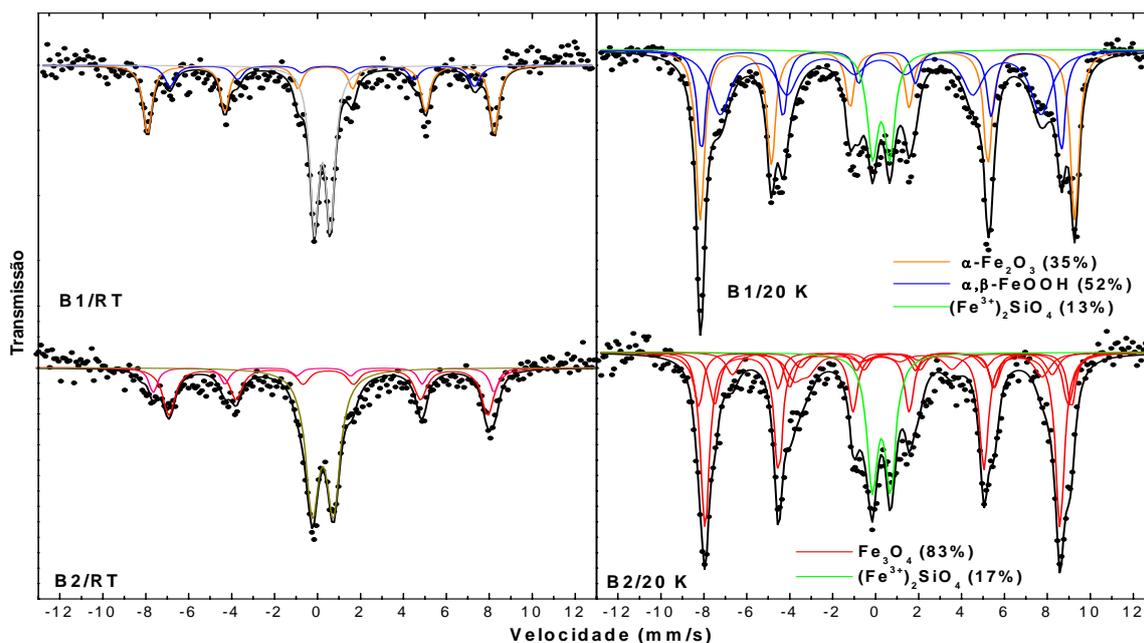


Figura 4.9: Espectro Mössbauer para os nanocompósitos B1 e B2 a temperatura ambiente e a 20 K.

Os resultados das análises espectrais a 20 K mostram uma mistura espectral (dubletos e sextetos) para as amostras A1 e B1 que foram identificadas como: α - Fe_2O_3 , β - FeOOH e Fe-Si-O. A mistura se deve, provavelmente, à decomposição parcial do sal $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Este sal é decomposto à hematita entre 537 a 687°C (Straszko *et al.*, 1997). A temperatura usada na primeira etapa de tratamento térmico foi de 550°C por 2 horas, e, portanto, era de se esperar somente a presença de hematita nas amostras A1 e B1. Contudo, a fase de oxidróxido de ferro também está presente no material, cuja formação pode estar associada à reação com água estrutural presente no sal ou com os grupos hidroxila presentes nos grupos silanóis da sílica. Por outro lado, os espectros das amostras (A2 e B2) tratadas termicamente a 550°C por 8h em atmosfera de N_2 mostraram frações de 88 e 83% de magnetita, respectivamente, indicando que este tratamento é eficiente para obtenção da magnetita. Ainda, observando-se as áreas correspondentes à amostra A2 à temperatura ambiente e 20 K (Tabela 4.4), pode-se inferir que cerca de 70% da magnetita produzida é superparamagnética. Ao passo que na amostra B2, aproximadamente 35% do óxido produzido está no estado superparamagnético.

Na Figura 4.10 são apresentados os espectros dos nanocompósitos de sílica/magnetita, A2 e B2 à temperatura ambiente e a 20 K.

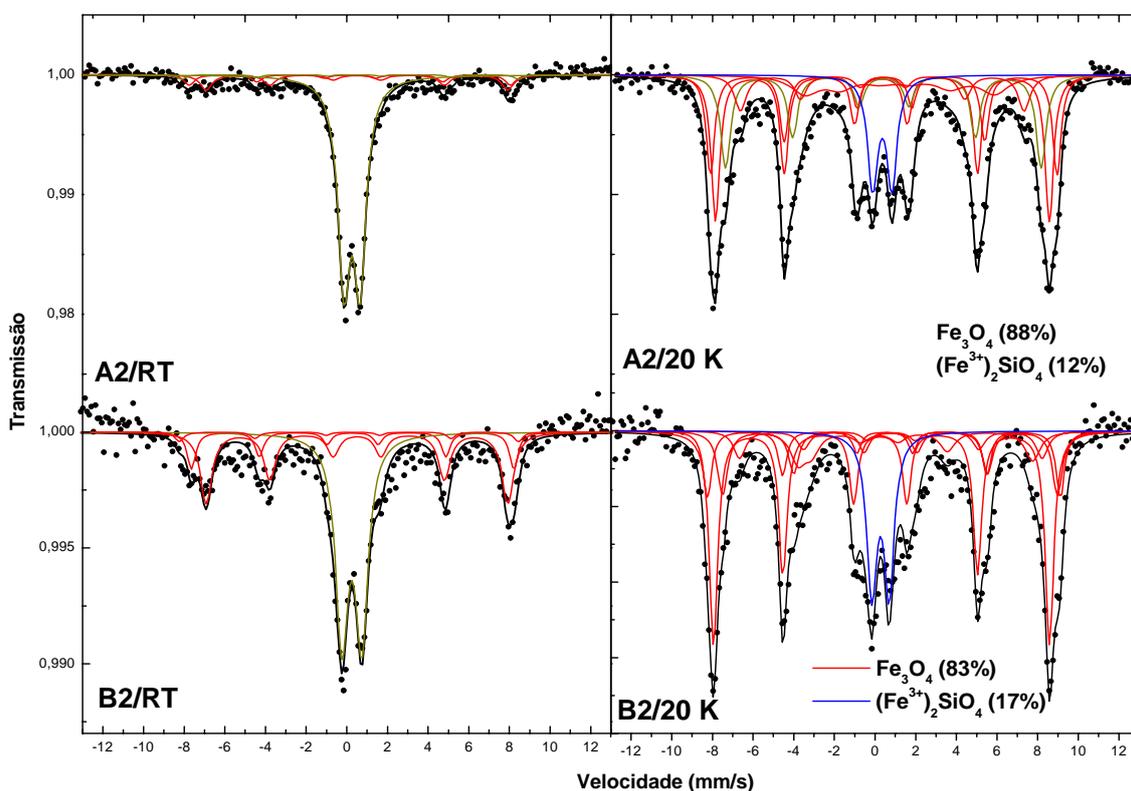


Figura 4.10: Espectro Mössbauer para os nanocompósitos A2 e B2 à temperatura ambiente e a 20 K.

O espectro à temperatura ambiente do compósito SBA-15/Fe₃O₄ (A2) foi ajustado com um conjunto de dois sextetos e um dubleto alargado, com 21% e 76% de área relativa, respectivamente. Os parâmetros hiperfinos obtidos para o sexteto são característicos do Fe₃O₄ (Greenwood & Gibb, 1971) (Tabela 4.4). Por outro lado, a presença do dubleto pode estar associada a fases não magnéticas e/ou a fases com comportamento superparamagnético (desbloqueadas à temperatura ambiente). Para averiguar a existência de tais fases, foram realizadas medidas de Mössbauer a 20 K. Nessa temperatura, os espectros foram ajustados com um conjunto de 5 sextetos e um dubleto, com áreas espectrais de 88% e 12%, respectivamente.

Os espectros Mössbauer obtidos a 20 K de ambas as amostras são muito complexos devido a mudanças nas propriedades físicas da magnetita que ocorrem em torno de 120 K, correspondentes à transição de Verwey (T_V). Abaixo da T_V , o espectro Mössbauer da magnetita é de difícil ajuste, devido à complexidade da estrutura hiperfina, com componentes para cada valência e para cada sítio cristalográfico. Essa transição é muito sensível ao tamanho de partículas, estados de oxidação do ferro e substituição isomórfica dos íons ferro presentes por outros cátions (Daou *et al.*, 2006). Neste trabalho, os espectros a 20 K foram

ajustados com 5 sextetos, com parâmetros hiperfinos similares aos encontrados por Berry e colaboradores (1998) (Tabela 4.4).

É interessante observar que o conjunto de sextetos, associados à magnetita, tem aumento de 67% da área espectral, se comparado com o espectro à temperatura ambiente. Esse comportamento é uma indicação de que parte da magnetita presente no material está desbloqueada e outra não está, à temperatura ambiente (dubleto = desbloqueada, sexteto bloqueada), indicando a existência de pelo menos dois tipos de distribuição de tamanhos de partículas, provavelmente, devido à alguma fração de magnetita que cresceu fora dos poros da sílica, além da que cresceu dentro dos poros, conforme Figuras 4.43 e 4.45.

Para o nanocompósito MCM-41/Fe₃O₄ (B2), à temperatura ambiente, o espectro foi ajustado com dois sextetos e um dubleto. A área relativa dos dois sextetos na amostra B2 a RT é maior do que a área do compósito A2, indicando que a amostra B2 apresenta mais material bloqueado nessa temperatura. Isso pode ser atribuído à menor formação de magnetita dentro dos poros deste material, uma vez que esse material apresenta diâmetro de poros menores que os do SBA-15 (conforme será discutido posteriormente no tópico de adsorção de N₂). Assim, quando tratado a 550°C, esse óxido não revestido pode apresentar maior cristalinidade, e, assim, estar bloqueado à temperatura ambiente. A 20 K, a área relativa do dubleto decresce para 17% e dos sextetos sobe para 83%, como no caso do nanocompósito A2, indicando que do total de óxido impregnado pela sílica, 83% apresentam relaxação superparamagnética. Isso indica que a maior parte do tamanho dos cristalitos de magnetita foi moldada pelos poros do MCM-41 que possuem um diâmetro médio de 3,8 e 2,7 nm (Tabela 4.10). O mesmo raciocínio pode ser empregado para explicar a relaxação superparamagnética do óxido formado no compósito com o SBA-15. 88% deste óxido apresenta relaxação superparamagnética devido à sua formação dentro dos poros do SBA-15 que têm diâmetro médio de 6 e 3,7 nm (Tabela 4.10).

Tabela 4.4: Parâmetros hiperfinos obtidos a 20 K para os nanocompósitos da série A e B.

Amostra	δ (mm/s) ($\pm 0,05$)	ε, Δ (mm/s) ($\pm 0,05$)	B_{hf} (T) ($\pm 0,3$)	Area (%) (± 1)
Amostra A1/20K				
α -Fe ₂ O ₃	0,47	0,37	54,3	22
α -FeOOH	0,47	0,37	52,3	20
β -FeOOH	0,47	-0,18	42,6	26
	0,44	0,02	49,2	20
Sinal superparamagnético ou Fe ³⁺ paramagnético	0,38	0,79	-	12
Amostra A2/Ta				
Fase com ordenamento magnético	-	-	-	21
Sinal superparamagnético ou Fe ³⁺ paramagnético	-	-	-	79
Amostra A2/20K				
Fe ₃ O ₄	0,43	0,07	50,9	27
	0,54	0,00	52,8	19
	0,52	0,01	48,1	22
	0,46	0,02	43,2	9
	1,15	2,19	30,9	11
Sinal superparamagnético ou Fe ³⁺ paramagnético	0,46	0,94	-	12
Amostra B1/20K				
α -Fe ₂ O ₃	0,46	0,37	54,0	35
α -FeOOH	0,49	-0,26	51,2	22
β -FeOOH	0,30	-0,01	46,1	30
Sinal superparamagnético ou Fe ³⁺ paramagnético	0,38	0,79	-	13
Amostra B2/Ta				
Fase com ordenamento magnético	-	-	-	48
Sinal superparamagnético ou Fe ³⁺ paramagnético	-	-	-	52
Amostra B2/20 K				
Fe ₃ O ₄	0,40	0,07	Fe ³⁺ do sítio [T] 51,2	39
	0,55	0,00	Fe ³⁺ do sítio [O] 53,8	12
	0,80	0,01	Fe ³⁺ do sítio [O] 51,0	14
	0,84	0,02	Fe ²⁺ do sítio [O] 46,1	8
	1,20	1,70	Fe ²⁺ do sítio [O] 35,9	10
Sinal superparamagnético ou Fe ³⁺ paramagnético	0,46	0,94	-	17

a) Sítio tetraédrico; b) Sítio octaédrico

Em ambos os casos, o maior percentual de Fe forma Fe_3O_4 nanoestruturado, exibindo relaxação superparamagnética à temperatura ambiente, uma indicação clara de magnetita com tamanho cristalino extremamente baixo, da ordem de 10 nm ou menores (Rebbouh *et al.*, 2007). Por outro lado, a 20 K, os espectros ainda exibem uma pequena fração não magnética (dubleto). Essa fração pode ser atribuída à uma fase ainda superparamagnética a 20 K, ao Fe^{3+} paramagnético que não reagiu ou a íons de Fe^{3+} , associados à formação de Fe-O-Fe, Fe-O-Si na superfície da sílica.

Sabe-se que na superfície do SBA-15 e MCM-41 existem grupos silanóis (Figura 4.12 e 4.17), e, assim, o sinal não magnético pode ser atribuído a íons Fe^{3+} na rede da sílica ou às entidades Fe-O-Si através da interação do ferro com esses grupos silanóis.

Como a sílica SBA-15 apresenta maior quantidade desses grupos silanóis (Vallet-Regí *et al.*, 2006), era de se esperar que o nanocompósito formado por essa sílica apresentasse maior fração paramagnética. No entanto, o que se observa é o oposto. Mas, levando-se em conta que o tamanho de poros do SBA-15 é maior que do MCM-41, essa fração poderia estar associada a entidades isoladas de Fe-O-Fe recobrando a parede de poros no MCM-41.

A Figura 4.11 apresenta os espectros para as amostras da série C à temperatura ambiente e a 20 K.

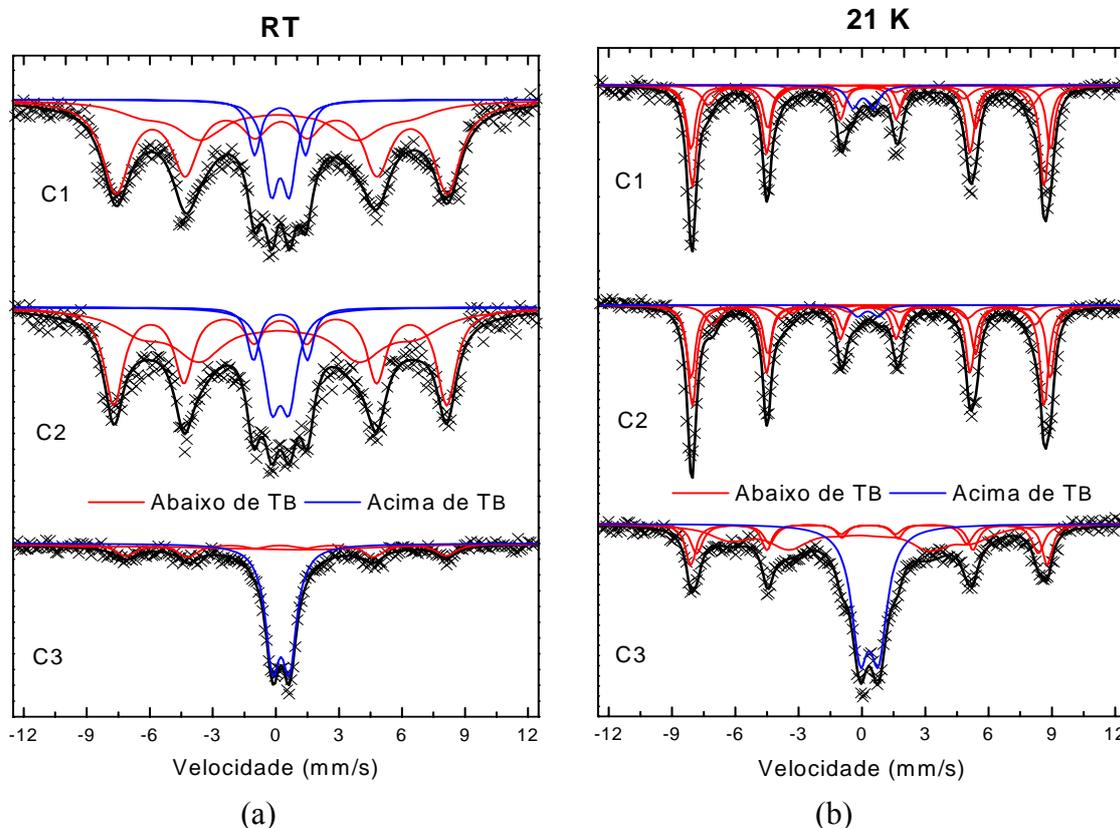


Figura 4.11: Espectro Mössbauer para os nanocompósitos da série C à temperatura ambiente (a) e a 20 K (b).

À temperatura ambiente, nos três casos observa-se a presença de um dubleto, que pode representar o comportamento superparamagnetismo das amostras, indicando partículas magnéticas com tamanho de 10 nm ou menos, ou pode representar uma fase paramagnética. Também se observa uma fase de óxido bloqueada à temperatura ambiente, caracterizado pela presença de sextetos. Para se ter certeza se o dubleto corresponde a um superparamagneto, a temperatura foi diminuída para ver se o dubleto permanece (no caso de um paramagneto) ou se o dubleto vira um sexteto (confirmando a existência de óxidos no regime superparamagnético). Isso acontece para os três casos a 21 K. Mas no caso do nanocompósito C3 havia 57% de dubleto à temperatura ambiente e a 21 K, observa-se 38% restante, que ainda pode ser uma fase paramagnética, mas que também poderia estar associada a partículas superparamagnéticas com tamanhos na ordem de 4 nm. Para se ter certeza, deveríamos baixar a temperatura até 4 K.

O que acontece a 20 K é que as partículas menores já estão bloqueadas, permitindo-se ajustar os dados. Eles foram ajustados para a magnetita, indicando que a síntese produziu maior quantidade de magnetita com tamanho da ordem de 10 nm (como poderá ser visto nas imagens de MET (item 4.10) para as amostras C1 e C2. Cerca de 94% de magnetita foi obtida para amostra C1 e 97% para a amostra C2 (Tabela 4.5). Os parâmetros hiperfinos obtidos para os ajustes destas amostras são característicos do Fe_3O_4 (Greenwood & Gibb, 1971).

Tabela 4.5: Parâmetros hiperfinos obtidos a 20 K para os nanocompósitos da série C.

Amostra	δ (mm/s)	ε, Δ	B_{hf} (T)	Area (%)
C1/Ta	($\pm 0,05$)	(mm/s) ($\pm 0,05$)	($\pm 0,3$)	(± 1)
Amostra	C1/20K			
Fe ₃ O ₄ /Sub ^a 1-4	0,40	0	51,7	47
	0,54	-0,04	52,8	30
	0,48	-0,02	47,5	15
	1,20	2,19	34,5	2
Sinal superparamagnético ou Fe ³⁺ paramagnético	-0,01	0,99	-	6
Amostra	C2/20K			
Fe ₃ O ₄ /Sub 1-4	0,40	0	Fe ³⁺ do sítio [T] ^b 51,7	46
	0,54	-0,04	Fe ³⁺ do sítio [O] ^c 52,8	33
	0,66	-0,02	Fe ²⁺ do sítio [O] 47,3	14
	1,20	2,19	Fe ²⁺ do sítio [O] 34,5	4
Sinal superparamagnético ou Fe ³⁺ paramagnético	-0,001	0,99	-	3
Amostra	C3/20K			
Sub 1 - α -Fe ₂ O ₃	0,45	-0,04	52,4	17
Sub 2 - γ -FeOOH	0,38	-0,04	50,2	14
Sub 3	-0,23	-0,39	35,6	31
Sinal superparamagnético ou Fe ³⁺ paramagnético	0,44	0,88	-	38

a) subespectro; b) Sítio tetraédrico; c) Sítio octaédrico;

O aumento da fase magnética na amostra C2 indica um processo de auto-redução de C1.

A 20K ainda existe considerável fase superparamagnética/Fe³⁺ paramagnético na amostra C3. Neste caso, informações mais detalhadas poderiam ser obtidas em temperaturas inferiores a 20 K.

Pelo ajuste realizado à 20 K, observa-se uma mistura de fases, entre elas, uma fase antiferromagnética, a α -Fe₂O₃. A presença de tais fases neste material pode ser uma explicação para a redução na magnetização observada nas curvas de M-H (item 4.11).

Um fato considerável que se pode tirar deste trabalho é a importância de se realizar um prévio tratamento térmico na presença de O₂ atmosférico para a formação da fase magnética de interesse, uma vez que o nanocompósito C3 foi obtido somente em atmosfera inerte, e apresentou uma mistura de óxidos e baixa magnetização, como discutido acima.

Os dados de Mössbauer a 20 K fornecem a proporção de magnetita em relação a demais óxidos de ferro que se formam nos compósitos. A partir desses dados, pode-se recalculá-la a porcentagem de magnetita presente nas amostras a partir do percentual de Fe encontrado para

cada amostra por espectrometria de fluorescência de raios X (Tabela 4.1). Os novos valores para esse óxido em cada nanocompósito estão listados na Tabela 4.6.

Tabela 4.6: Teor de ferro e de magnetita para os diferentes nanocompósitos a partir dos ajustes dos espectros Mössbauer.

Amostras	A2	B2	C1	C2	C3
% Fe	7,8	3,6	8,3	8,3	7,3
%Fe ₃ O ₄ Mössbauer	88	83	94	97	-
%Fe ₃ O ₄ nas amostras	28,5	12,4	32,4	33,4	-

4.5 Espectroscopia de absorção na região do Infravermelho

Essa técnica é amplamente utilizada para se obter informações sobre estados vibracionais de moléculas adsorvidas e investigar a natureza de grupos silanol e água adsorvida (Cornell e Schwertmann, 2003).

A Figura 4.12 apresenta um espectro de infravermelho da sílica mesoporosa. Neste espectro podemos ver bandas características da sílica, em torno 460, 806, 960, 1080-1160 e 3100-3550 cm⁻¹ (Tabela 4.7). Uma outra banda em 1379 cm⁻¹ indica a presença de copolímero P123 residual (Su *et al.* 2002; Bérubé & Kaliaguine 2008).

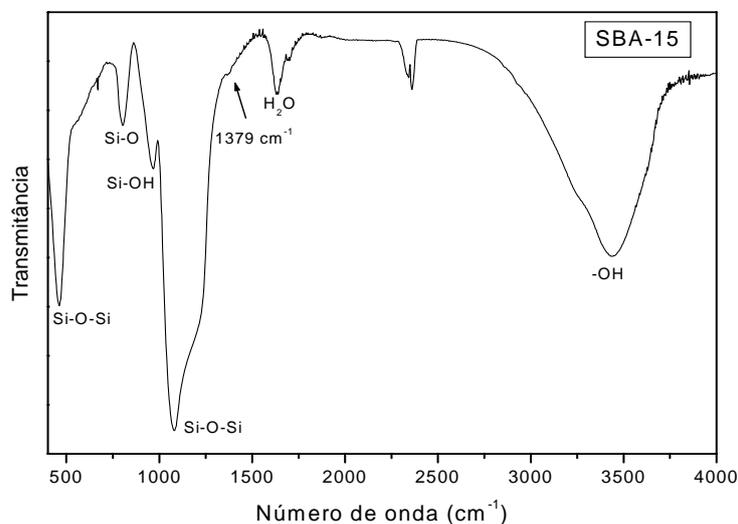


Figura 4.12: Espectro de infravermelho da amostra SBA-15 em uma razão KBr: SBA-15 = 167.

Tabela 4.7: Bandas de absorção na região do infravermelho e suas respectivas atribuições identificadas para as amostras (Silverstein *et al.*, 1991, Bueno, 1989, Su *et al.* 2002, Choi, *et al.*, 2006, Arruebo *et al.*, 2006, Birsan *et al.*, 2007, Bérubé & Kaliaguine 2008).

Frequência (cm ⁻¹)	Atribuição ^a
460	modo de vibração de deformação Si-O-Si
468, 555, 560	Fe ₂ O ₃ (Bueno, 1989)
470	ν Fe _{oct} -O da Fe ₃ O ₄ ^b (Birsan <i>et al.</i> , 2007)
550-600	ν Fe _t -O-Fe _t da Fe ₃ O ₄ ^c (Birsan <i>et al.</i> , 2007)
660	ligação metal-oxigênio Si-O-Fe (Choi, <i>et al.</i> , 2006)
600	ν Fe-O (Arruebo <i>et al.</i> , 2006)
810	ν Si-O
960	ν Si-O do grupo silanol
1080-1160	$\nu_{(ass)}$ Si-O-Si do SiO ₄
1300-1500	δ CH ₃ - presença do copolímero P123 (Yan-lei Su <i>et al.</i> 2002)
1380	δ CH ₃ -R - presença de CTAB (Li <i>et al.</i> , 2008)
1405	δ CH ₃ de -N(CH ₃) ₃ - presença de CTAB (Li <i>et al.</i> , 2008)
2868	ν C-H de CH ₂ - presença do copolímero P123 (Su <i>et al.</i> 2002)
2933	$\nu_{(ass)}$ C-H de CH ₂ - presença do copolímero P123 (Su <i>et al.</i> 2002)
1628 cm ⁻¹	δ H ₂ O
3350-3550 cm ⁻¹	ν -OH

^a ν e δ referentes a vibrações de estiramento e deformação angular no plano, respectivamente;

$\nu_{(ass)}$ – estiramento assimétrico;

^bFe_{oct} – Fe em sítio octaédrico; ^cFe_t – Fe em sítio tetraédrico

Um espectro feito para a mesma amostra, porém, com maior concentração de SBA-15 em relação ao KBr é mostrado na Figura 4.13.

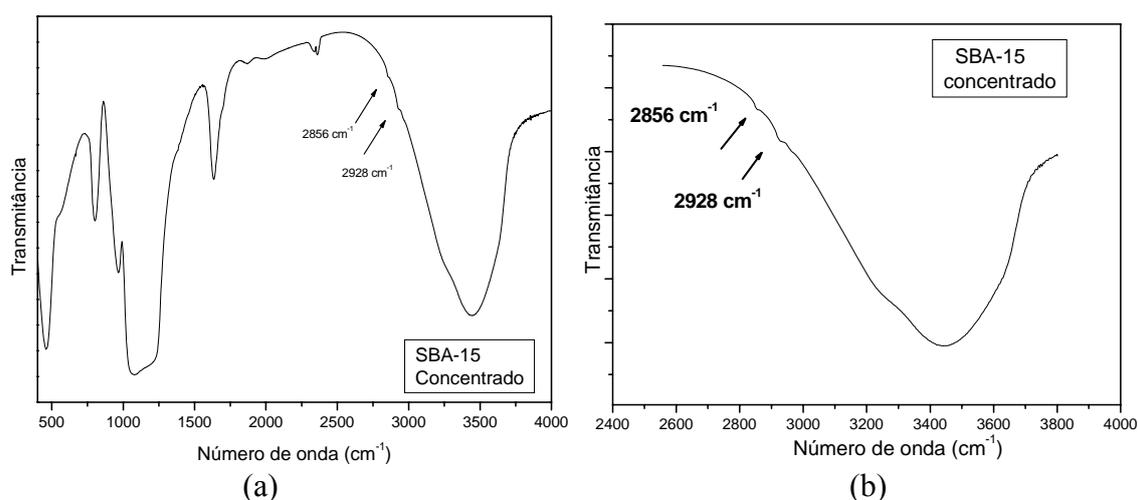


Figura 4.13: Espectro de infravermelho da amostra SBA-15 em uma razão KBr: SBA-15 = 87 (a) e em escala expandida (b).

Neste caso, é possível observar bandas que também são características de resíduo do polímero P123 em 2856 cm^{-1} de estiramento simétrico de C-H de CH_2 e em 2927 cm^{-1} de estiramento assimétrico de C-H de CH_2 (Tabela 4.7).

Bérubé & Kaliaguine 2008 estudaram diferentes tipos de extração do surfactante P123 da sílica mesoporosa. Em uma extração por calcinação com um fluxo de O_2 a 575°C , observaram um resíduo de 0,3% de carbono (C) referente ao surfactante. Já em uma extração por decomposição do polímero em atmosfera inerte com um fluxo de He a 550°C observaram um resíduo de 1,3% de C. Essas diferenças estão relacionadas às diferentes espécies produzidas nos dois processos. O método mais comum usado para remover o surfactante é o aquecimento em fluxo de nitrogênio, oxigênio ou ar, queimando os orgânicos (Kleitz *et al.*, 2003). Como o tratamento térmico proposto neste trabalho a 550°C alterna entre atmosfera inerte através do fluxo de N_2 e ar da atmosfera, era de se esperar que nossa amostra também apresentasse um resíduo de orgânico após esse tratamento. A eficiência desses diferentes tratamentos na remoção dos resíduos orgânicos é apresentada na Figura 4.14.

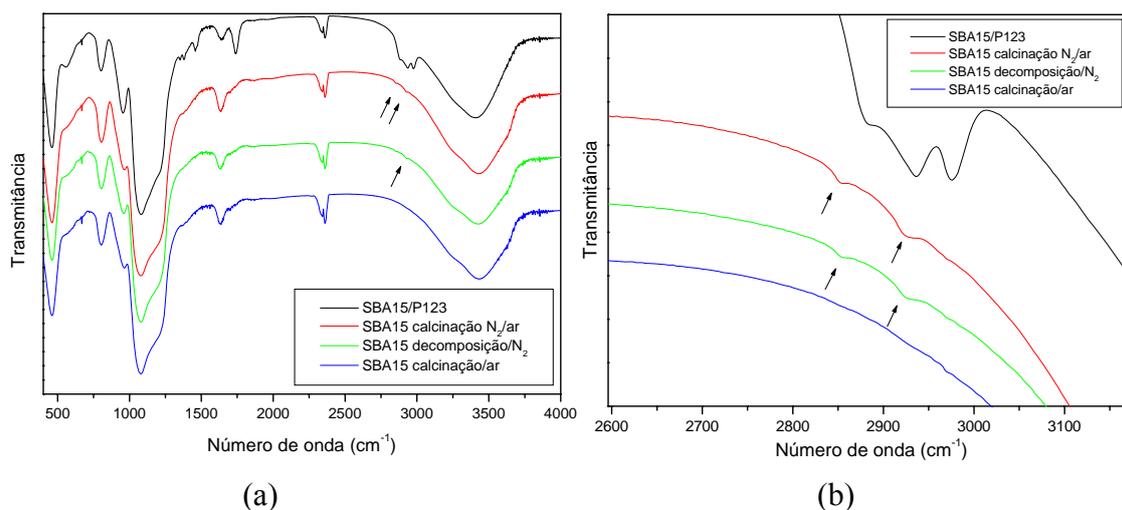


Figura 4.14: Extração do surfactante via calcinação a 550°C na presença de N_2/O_2 , com fluxo de N_2 e com O_2 da atmosfera (a) e em escala expandida (b).

Como se pode observar, o processo utilizado para extração do surfactante não elimina por completo o material orgânico no processo de alternância N_2/ar .

Deste resultado, podemos pensar em termos da auto-redução do óxido de ferro formado na sílica no primeiro tratamento térmico através da reação a altas temperaturas em atmosfera inerte entre resíduos orgânicos do surfactante e este óxido produzindo magnetita no segundo tratamento térmico:



A Figura 4.15 apresenta uma comparação dos espectros de infravermelho entre os compósitos A1 e A2 e o SBA-15. Para o compósito A2, observa-se que a banda em torno de 960 cm^{-1} praticamente desaparece. Isso indica um consumo dos grupos silanóis da superfície da sílica quando a magnetita é formada.

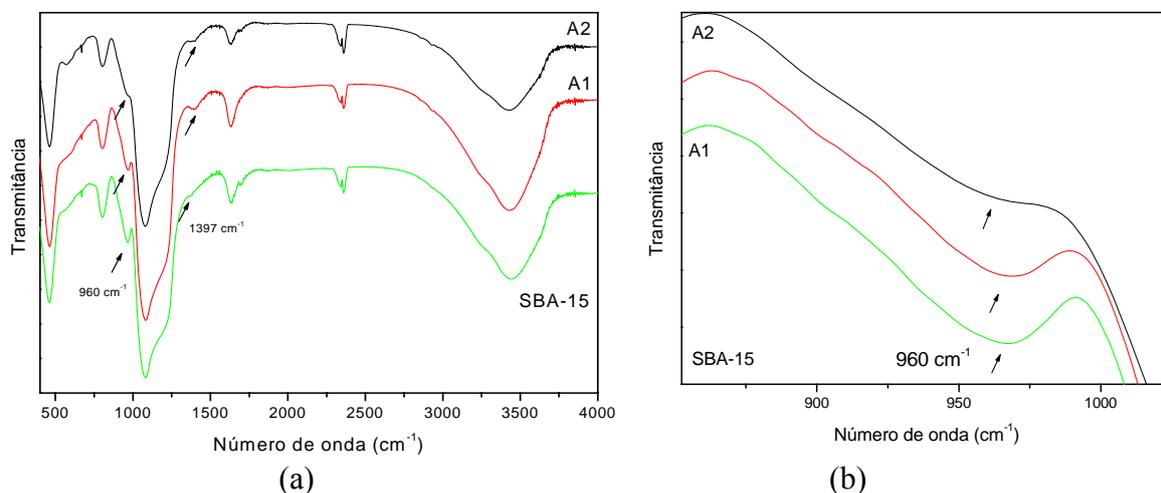


Figura 4.15: Comparação dos espectros de infravermelho de SBA-15/ Fe_2O_3 (A1) e SBA-15/ Fe_3O_4 (A2) com SBA-15 (a) e em escala expandida (b).

A Figura 4.16 apresenta uma comparação entre os espectros de infravermelho dos compósitos A1 e A2 com a magnetita previamente sintetizada segundo item 3.1.3 da metodologia.

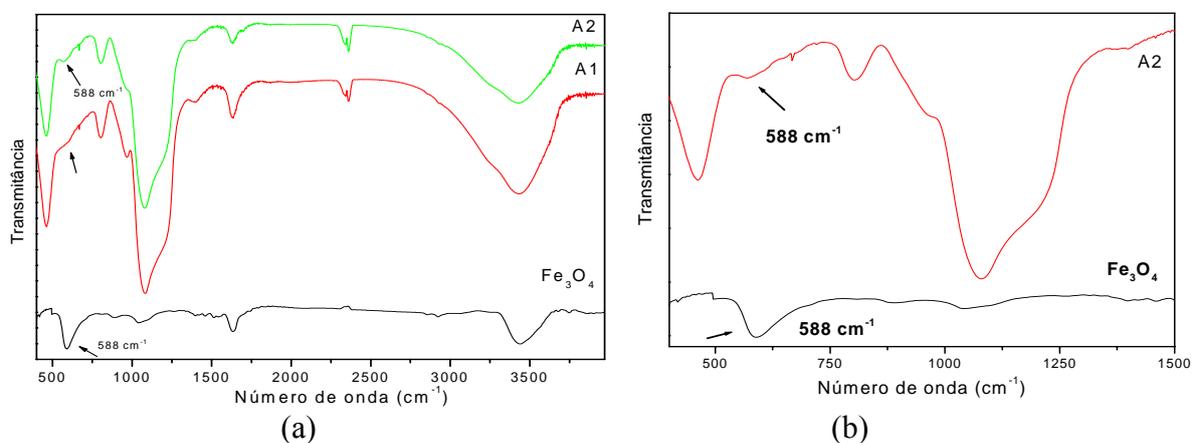


Figura 4.16: Comparação dos espectros de infravermelho de SBA-15/ Fe_2O_3 (A1) e SBA-15/ Fe_3O_4 (A2) com Fe_3O_4 (a) e em escala expandida (b).

Como a magnetita possui uma estrutura de espinélio inverso, ela apresenta bandas de vibrações características de ligações Fe-O para os sítios tetraédricos (Fe_t) e os sítios octaédricos (Fe_{oct}): estiramento de $\text{Fe}_t\text{-O-Fe}_t$ em torno de $600\text{-}550\text{ cm}^{-1}$; estiramento de $\text{Fe}_{\text{oct}}\text{-O}$ em torno de 470 cm^{-1} e estiramento $\text{Fe}_t\text{-Fe}_{\text{oct}}$ em torno de $350\text{-}400\text{ cm}^{-1}$, sendo que esta última não aparece no IV médio. Além destas bandas, existe outra característica de vibração de estiramento da ligação Fe-O em torno de 600 cm^{-1} . As bandas a 3500 cm^{-1} e a 1640 cm^{-1}

são devido a vibrações de ligação de hidrogênio de moléculas de água adsorvida na superfície (Arruebo *et al.*, 2006; Birsan *et al.*, 2007).

Analisando a Figura 4.16, podemos observar que a banda em torno de 570 cm^{-1} se torna mais acentuada no compósito A2, indicando a formação de magnetita no compósito. A banda em torno de 669 cm^{-1} aparece nos dois compósitos.

A Figura 4.17 apresenta os espectros de infravermelho dos sistemas MCM-41/óxido de ferro.

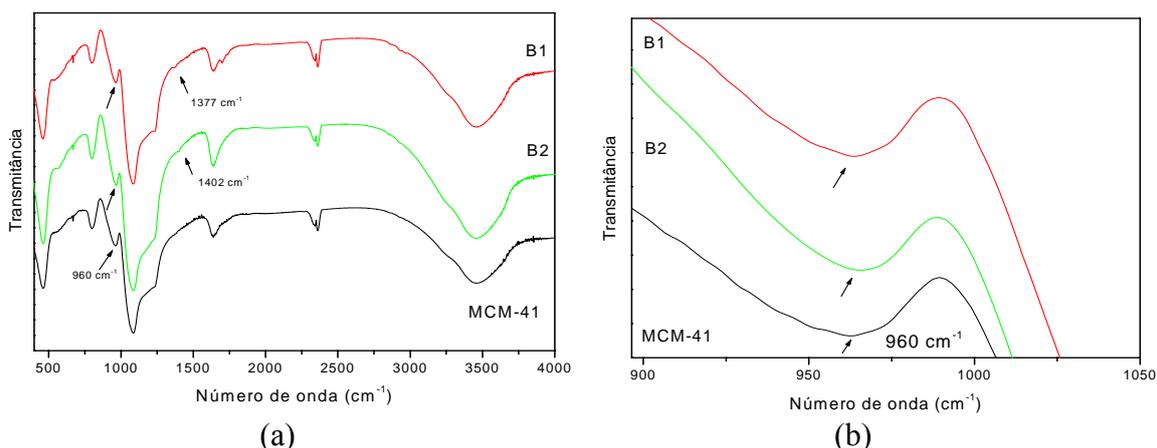


Figura 4.17: Comparação dos espectros de infravermelho de MCM-41/ Fe_2O_3 (B1) e MCM-41/ Fe_3O_4 (B2) com o MCM-41(a) e em escala expandida (b).

Pode-se observar bandas em torno de 1377 cm^{-1} referentes a resíduos do surfactante (Tabela 4.7). A banda em 960 cm^{-1} praticamente não se altera após a formação da magnetita, indicando que neste processo de síntese de magnetita não há interação entre o óxido de ferro e os grupos silanóis.

Na Figura 4.18 pode-se observar as bandas características da magnetita em torno de 588 cm^{-1} no compósito B2. Já a banda em torno de 540 cm^{-1} aparece no compósito B1. Esta banda pode ser atribuída à Fe_2O_3 (Bueno, 1989).

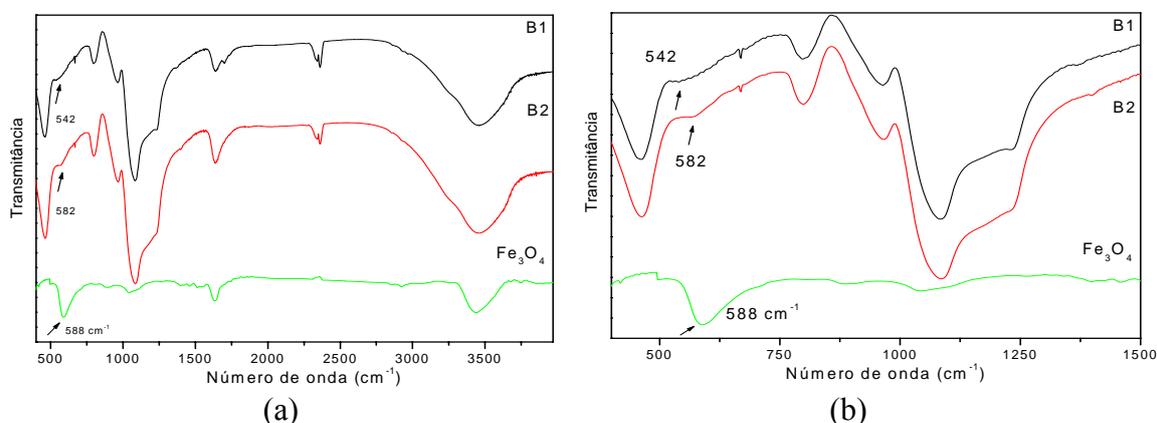


Figura 4.18: Comparação dos espectros de infravermelho de MCM-41/ Fe_2O_3 (B1) e MCM-41/ Fe_3O_4 (B2) com Fe_3O_4 (a) e em escala expandida (b).

Por fim, temos uma comparação entre os dois compostos de sílica/magnetita, A2 e B2 e o espectro da magnetita (Figura 4.19).

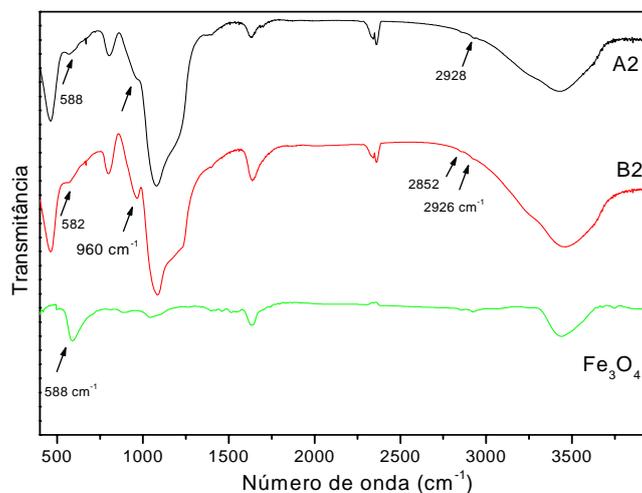


Figura 4.19: Espectros de infravermelho de SBA-15/Fe₃O₄ (A2), MCM-41/Fe₃O₄ (B2) e Fe₃O₄.

Pode-se observar bandas características da magnetita em ambos os nanocompostos, além da clara diminuição do grupo silanol em 960 cm⁻¹ no composto A2.

A Figura 4.20 apresenta os espectros de infravermelho dos sistemas SBA-151/óxido de ferro para a série C.

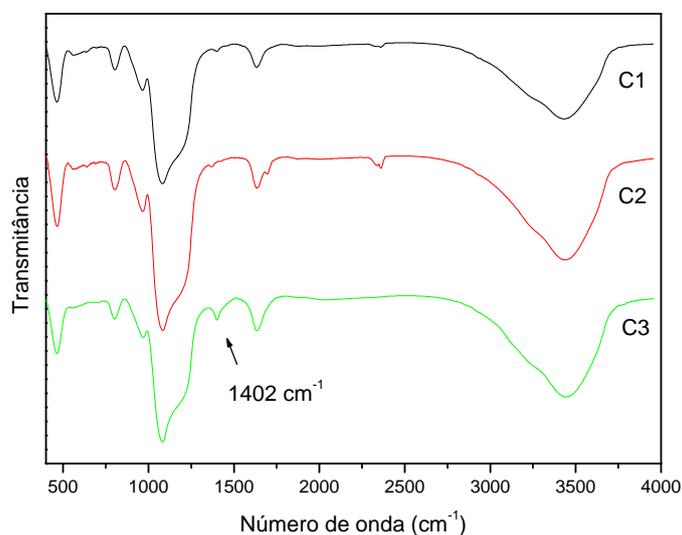


Figura 4.20: Espectros de infravermelho dos nanocompostos da série C.

As amostras apresentam bandas características da sílica, bem como bandas referentes ao resíduo de surfactante.

4.6 Análise elementar

A técnica de análise elementar indica a presença dos elementos carbono (C), hidrogênio (H) e nitrogênio (N) nas amostras.

A técnica foi utilizada para avaliar a eficiência de eliminação do surfactante sob diferentes formas de extração.

As porcentagens dos elementos carbono (C) e hidrogênio (H) na sílica pura e nos nanocompósitos são mostradas na Tabela 4.8.

Como observado nos espectros de infravermelho da sílica pura (Figura 4.12) e na Tabela 4.8, o processo utilizado neste trabalho para a eliminação do surfactante deixa resíduos dos elementos carbono e hidrogênio, resíduos estes que poderiam levar à auto-redução dos precursores de óxido de ferro em atmosfera inerte em temperaturas elevadas, levando à fase magnética desejada.

As amostras precursoras da fase magnética, A1 e B1, apresentam estes resíduos, como esperado. E ao analisar a amostra A2, observa-se que houve um consumo considerável de carbono e hidrogênio no segundo tratamento térmico a que esta amostra foi submetida, indicando a participação destes elementos na formação da fase magnética, no caso, magnetita.

Tabela 4.8: Porcentagens dos elementos carbono (C) e hidrogênio (H) nas amostras.

Amostra	% Carbono	% Hidrogênio
SBA-15/N ₂ /ar	0,377 ± 0,012	1,663 ± 0,058
SBA-15/N ₂	0,877 ± 0,006	1,487 ± 0,326
SBA15/ar	0,323 ± 0,068	1,487 ± 0,464
A1	0,703 ± 0,006	1,360 ± 0,095
A2	0,400 ± 0,170	1,025 ± 0,130
B1	0,243 ± 0,006	2,383 ± 0,055
C1	0,417 ± 0,051	1,160 ± 0,121
C2	0,387 ± 0,032	0,960 ± 0,173
C3	2,103 ± 0,050	1,567 ± 0,202

A amostra C2, que é um segundo tratamento térmico de C1 em atmosfera inerte também apresenta um consumo de carbono e hidrogênio. Esta amostra apresenta, nos dados de Mössbauer, a fase magnética, embora seja magnetita não estequiométrica (Tabela 4.5), indicando que o processo de auto-redução não foi completo.

A amostra C3, que foi tratada somente em atmosfera inerte apresentou maior porcentagem de resíduos, em conformidade já observado na literatura (Bérubé & Kaliaguine, 2008).

4.7 Análise térmica

A técnica de análise térmica surge como importante ferramenta na tentativa de investigar mais detalhadamente a provável reação do estado sólido (no caso, auto-redução) que estaria acontecendo nas amostras A1, B1 e C1, precursoras dos compósitos magnéticos, conforme sugerido no item 4.5.

Antes de analisar os nanocompósitos, faz-se necessário estudar uma amostra pura do sulfato de ferro (III) hexahidratado (Figura 4.21) e avaliar seu comportamento em função da temperatura.

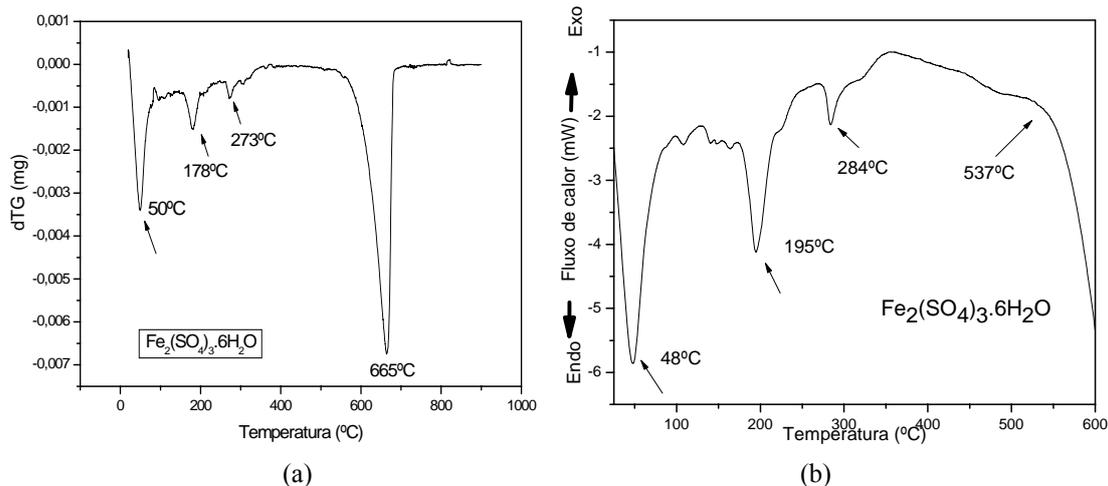
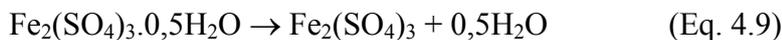
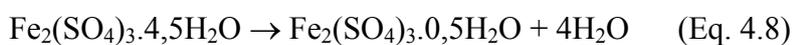
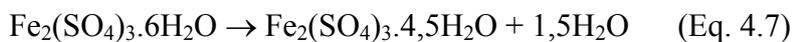


Figura 4.21: (a) Curva dTG e (b) DSC do sulfato de ferro (III) puro.

A decomposição térmica do sulfato de ferro (III) ocorre em quatro etapas nas condições da medida, em acordo com trabalho realizado por Straszko et al., 1997. Três etapas estão associadas à eliminação de água da estrutura do sulfato com picos endotérmicos a 48, 195 e 284°C.



Ainda segundo Straszko et al., a decomposição do sulfato de ferro anidro ocorre em um intervalo de temperatura de 537 a 687°C. No caso da medida de DSC, o aquecimento foi até 550°C (simulando as condições de síntese), dentro da faixa esperada para essa decomposição e consequente formação de Fe₂O₃:



As curvas TG em função da temperatura e do tempo das amostras A1 e A2 são mostradas na Figura 4.22.

Na Figura 4.22b, observa-se uma perda de massa de 12% em ~ 505°C para a amostra A1, que pode estar relacionada ao processo de decomposição do sulfato de ferro. Entretanto, este valor está abaixo do esperado para a faixa de temperatura deste sal. Isto se deve, provavelmente, à sua dispersão na matriz de sílica.

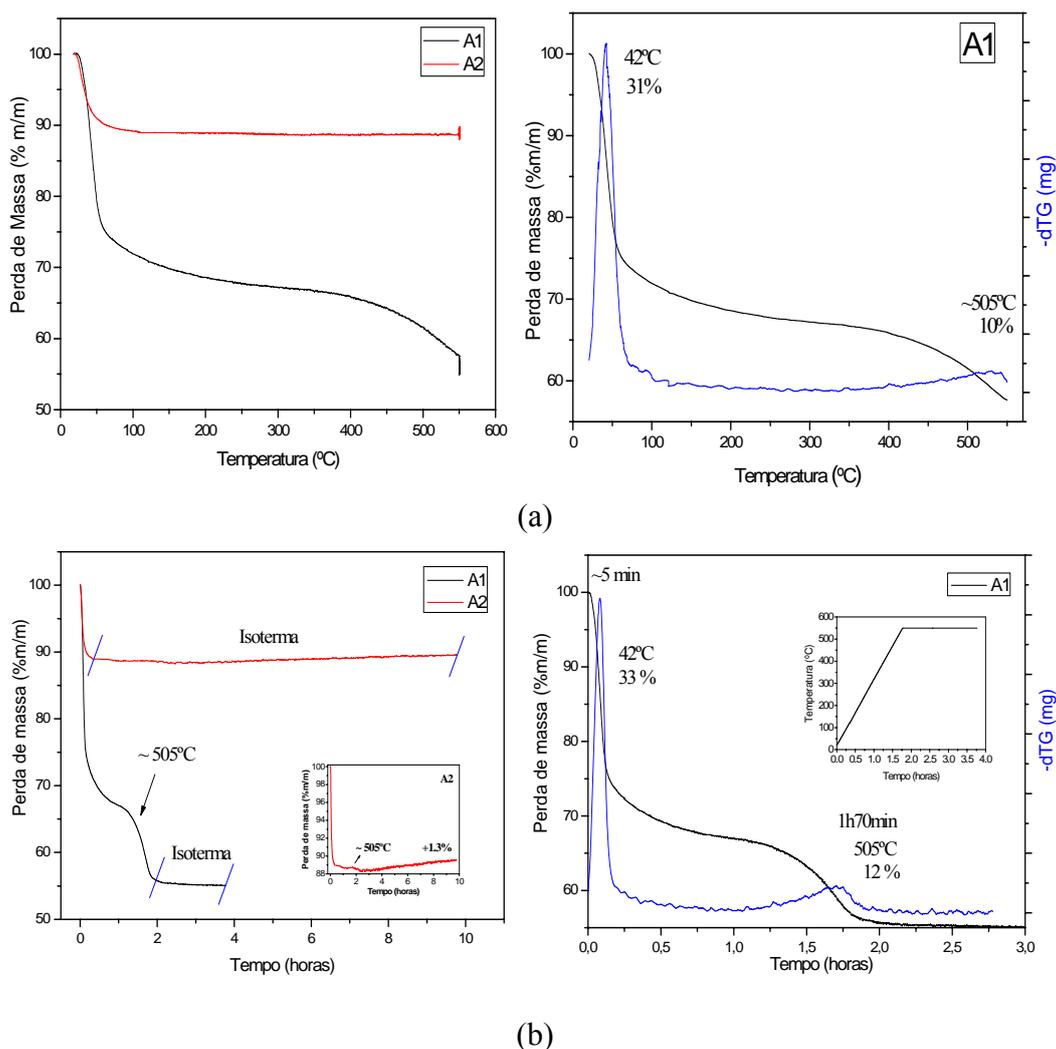


Figura 4.22: Curvas TG para as amostras A1 e A2 em função da temperatura (a) e do tempo (b).

No primeiro processo de aquecimento para formação das amostras A1 e B1 foi obtida uma mistura de fases de óxido de ferro (Fe_2O_3 , $\alpha/\beta\text{-FeOOH}$, e uma terceira fase que não foi possível ser identificada), conforme visto nos ajustes de Mössbauer, item 4.4. Isto demonstra que a decomposição do sulfato de ferro (III) anidro não foi completa até a temperatura máxima atingida de 550°C. Ainda na Figura 4.22b observa-se a tendência a uma perda de massa maior que 12%, que não tem continuidade, pois a temperatura fica constante em 550°C.

Provavelmente, se a temperatura ultrapassasse 650°C (Figura 4.21a), haveria a formação completa de Fe₂O₃.

Analisando-se as curvas de DSC (Figura 4.23a), observa-se um pico endotérmico em 315°C na amostra A1, que não acontece em A2. O processo que ocorre nesta temperatura não acarreta alteração na massa da amostra (Figura 4.22a), sugerindo uma reorganização estrutural (Gordon, 1963).

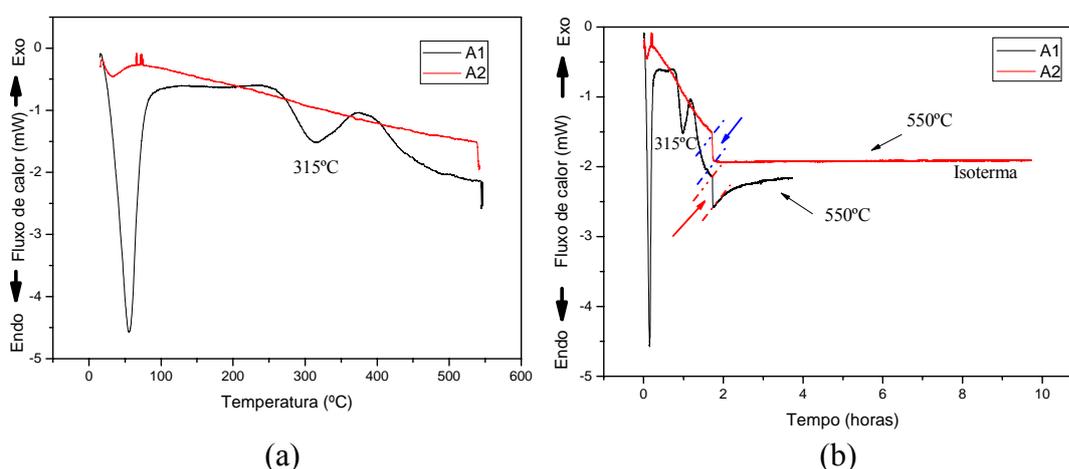


Figura 4.23: Curvas de DSC para as amostras A1 e A2 em função da temperatura (a) e do tempo (b).

Nas curvas de DSC em função do tempo, observa-se que ambas amostras A1 e A2 apresentam um evento endotérmico, porém, na amostra A2 este evento não se encerra na temperatura de 550°C, pelo contrário, ele se mantém continuamente ao longo de toda a medida (Figura 4.23b).

A amostra A2 apresenta um ligeiro aumento de massa, de aproximadamente 1,3% (Figura 4.22b). Este aumento poderia estar relacionado à oxidação das fases de óxido de ferro presentes na amostra A1 em uma atmosfera oxidante (que não é o caso) ou à uma reação entre estas fases, levando à formação de outro óxido de ferro, no caso, a magnetita, Fe₃O₄ (observada nos ajustes de Mössbauer a 20 K para esta amostra). Como visto anteriormente, o processo envolvido para o caso de A2 é endotérmico, confirmando, assim, que não está ocorrendo um processo de oxidação na amostra. Desta forma, o processo contínuo que ocorre nesta amostra (Figura 4.23b) pode estar associado à constante decomposição do sulfato de ferro (III) anidro e à formação da fase magnética (Fe₃O₄).

Para confirmar a hipótese de que o processo associado ao evento endotérmico não termina a 550°C, a amostra A2 foi submetida à aquecimento até 700°C (Figura 4.24).

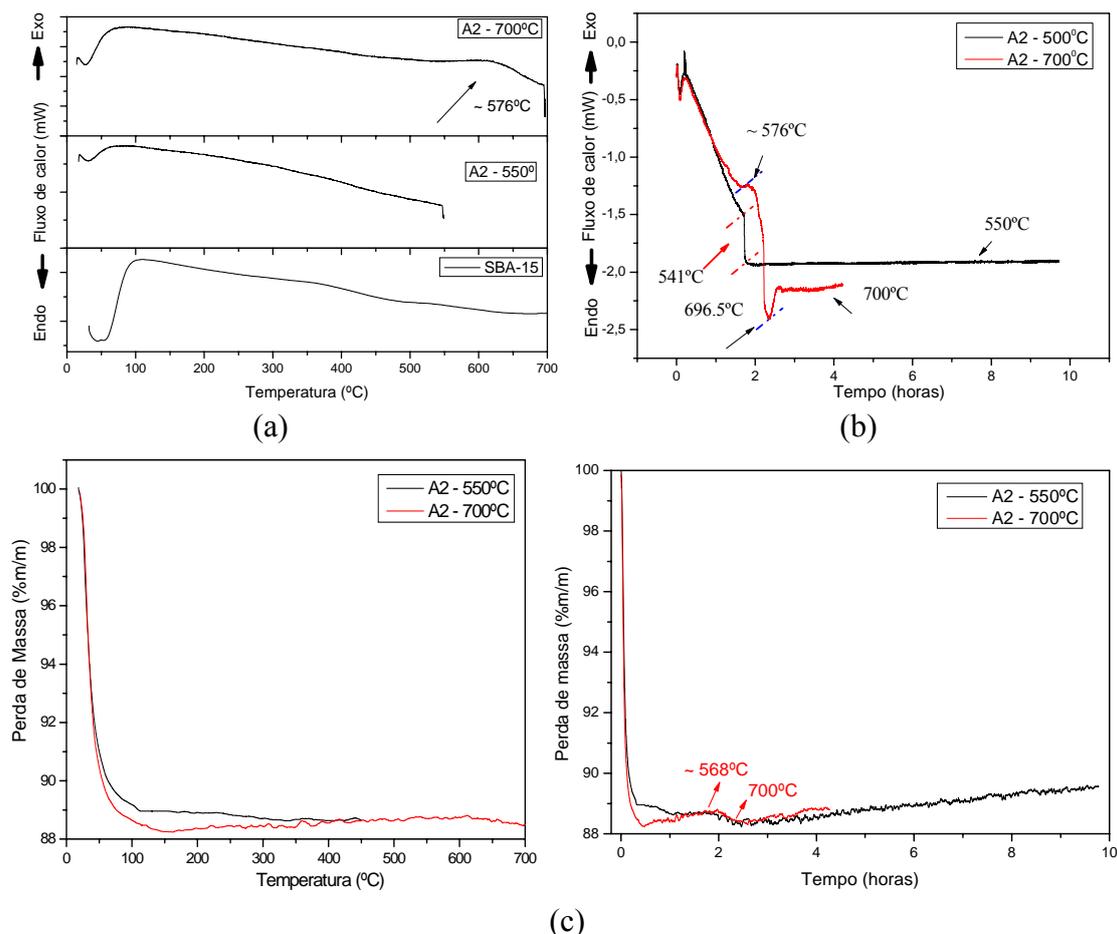


Figura 4.24: Curvas de DSC em função da temperatura e do tempo para a amostra A2 a 550°C e 700°C (a); curvas TG para a amostra A2 nas mesmas condições.

Analisando-se a curva de DSC em função do tempo na Figura 4.24b, observa-se um evento endotérmico completo a ~ 696°C, que está relacionado com uma leve perda de massa (Figura 4.24c) para a amostra submetida ao aquecimento de até 700°C, indicando que o processo incompleto a 550°C torna-se completo em 700°C.

Cabe salientar que para a obtenção de todos os nanocompósitos, a temperatura não ultrapassou os 550°C para evitar o colapso da estrutura de mesoporos da matriz de sílica. Entretanto, nestas condições houve a formação do óxido magnético, que foi o objetivo deste trabalho. Assim, parece que o longo período de tempo em que a amostra foi submetida a essa temperatura foi suficiente para a formação da magnetita.

Observa-se também um evento exotérmico em ~ 576°C para a amostra A2 aquecida a até 700°C (Figura 4.24b). Este evento não aparece na amostra de SBA-15 puro nesta mesma temperatura (Figura 4.24a). Ele pode estar associada à uma transição cristalina, bem como à reações de condensação entre os grupos silanóis da sílica, que é consistente com o ligeiro aumento de massa observado em torno de 568°C na Figura 2.24c).

A Tabela 4.9 foi utilizada para auxiliar na análise dos eventos que ocorrem nas curvas DSC. Ela apresenta a classificação dos principais eventos térmicos observados em DSC de acordo com sua origem física ou química, segundo Gordon, 1963.

Tabela 4.9: Caráter exotérmico ou endotérmico dos picos DTA (ou DSC), de acordo com sua origem física ou química.

Fenômeno	Variação de entalpia	
	endotérmica	exotérmica
Físico		
Transição cristalina	X	X
fusão	X	
vaporização	X	
sublimação	X	
adsorção		X
dessorção	X	
Transição de ponto Curie	X	
Transição vítrea	Mudança de linha de base, sem picos	
Transição de cristal líquido	X	
Químico		
quimissorção		X
dessolvatação	X	
desidratação	X	
decomposição	X	X
Degradação oxidativa		X
Oxidação em atmosfera gasosa		X
Redução em atmosfera gasosa	X	
Reação de óxido-redução	X	X
combustão		X
polimerização		X
Pré-cura (resinas)		X
Reações catalíticas		X

A Figura 4.25 apresenta as curvas de TG e DSC para o nanocompósito B2 e seu respectivo precursor, B1.

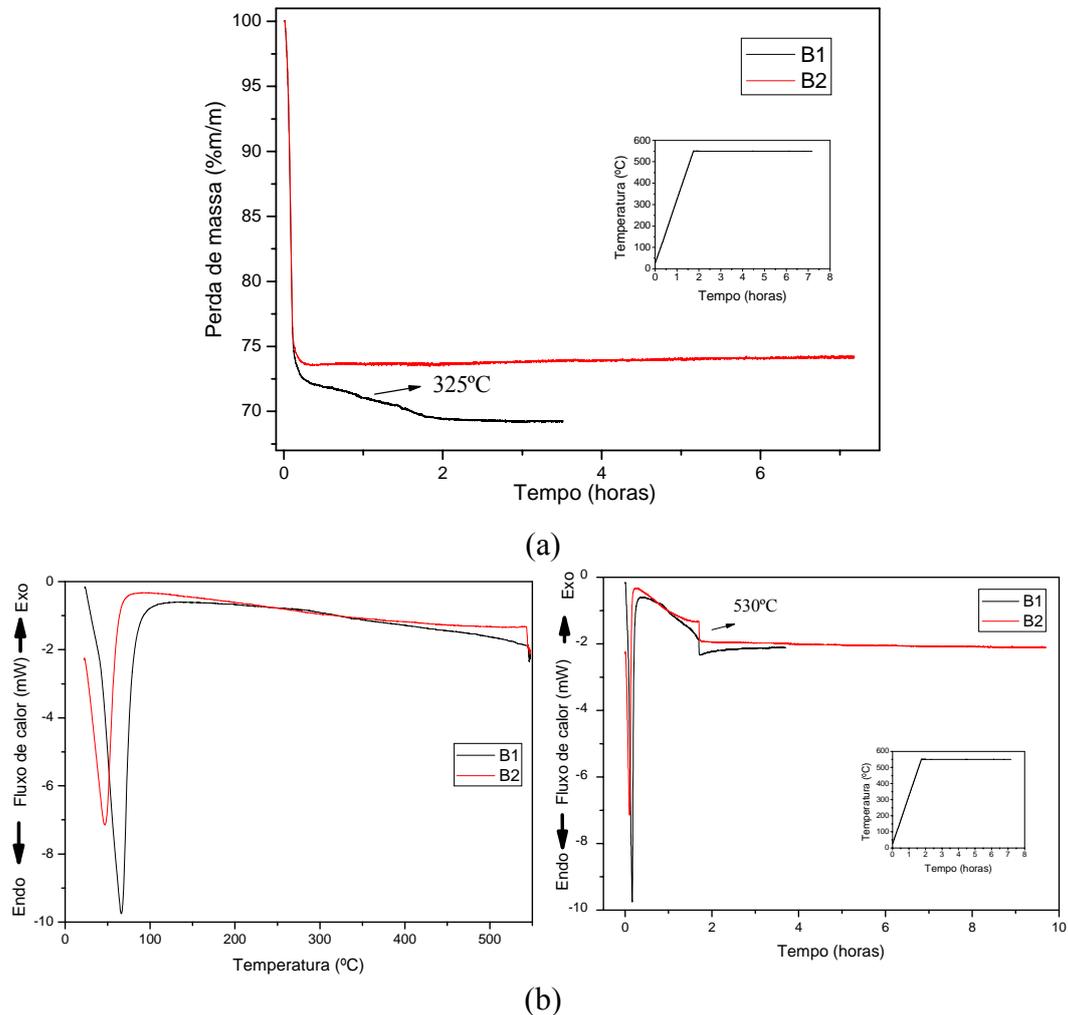


Figura 4.25: Curvas TG (a) e DSC (b) em função do tempo e temperatura para as amostras B1 e B2.

Na Figura 4.25a, observa-se uma perda de massa de $\sim 3,4\%$ em $\sim 325^{\circ}\text{C}$ para a amostra B1, que pode estar relacionada ao processo de desidratação do sulfato de ferro. As amostras B1 e B2 apresentam a tendência a um evento endotérmico acima de 530°C , que, da mesma forma que para as amostras A1 e A2, pode estar associada à uma constante decomposição do sulfato e posterior formação do óxido de ferro magnético.

Da mesma forma que para A2, a amostra B2 foi submetida ao aquecimento até 700°C para verificar se houve realmente um evento endotérmico ou se houve uma mudança da linha de base, típica de uma transição de fase (Figura 4.26a).

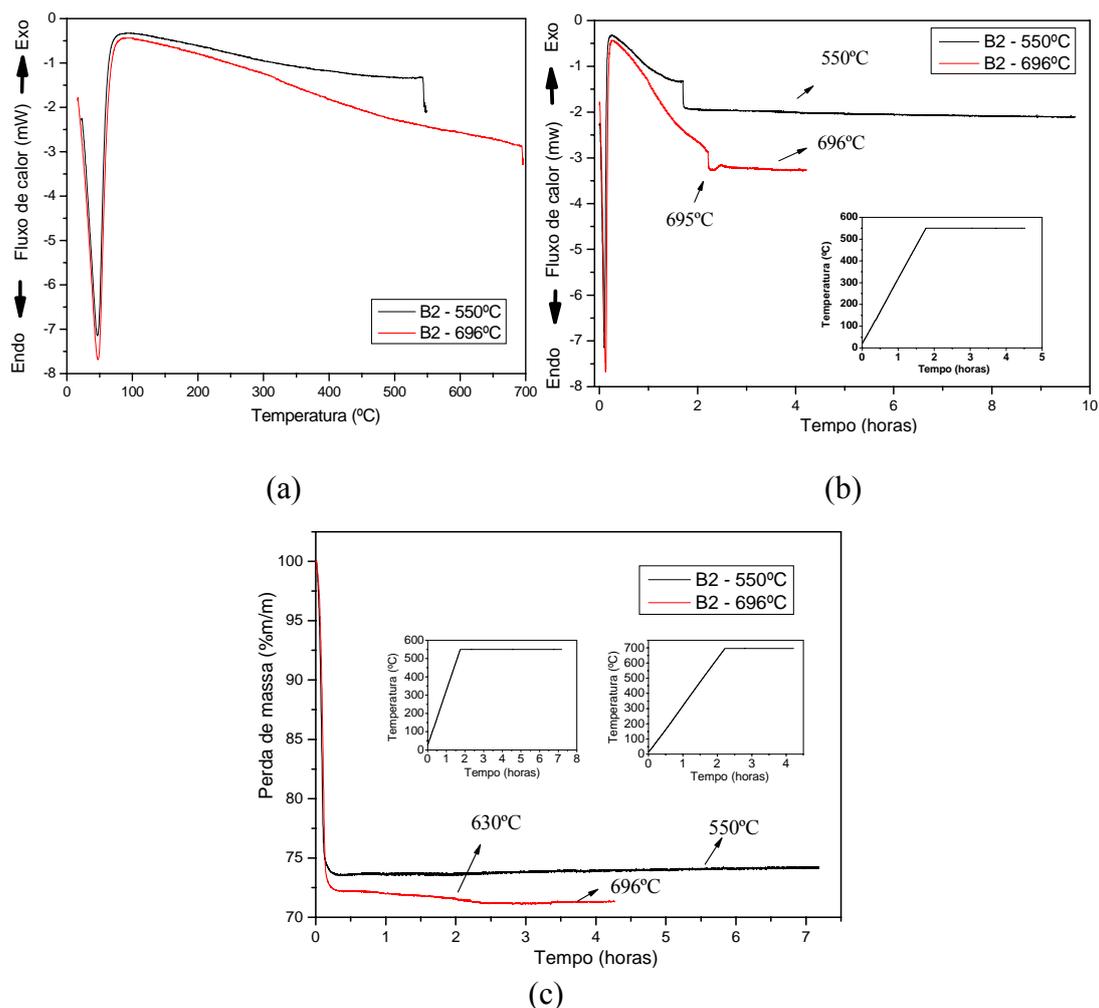


Figura 4.26: Curvas de DSC em função da temperatura (a) e do tempo (b) para a amostra B2 a 550°C e 700°C; curvas TG para a amostra B2 nas mesmas condições (c).

Analisando-se a curva de DSC em função do tempo na Figura 4.26b, observa-se que há realmente um evento endotérmico acontecendo a $\sim 695^\circ\text{C}$. Há ainda uma leve perda de massa em torno de 630°C (Figura 4.26c), indicando a decomposição do sulfato de ferro (III).

Não foi possível identificar a formação de magnetita nesta amostra pelas análises acima.

As Figuras que seguem referem-se às análises realizadas para as amostras da série C. A Figura 4.27 apresenta curvas TG para essas amostras em função da temperatura e do tempo, bem como as diferenciais das curvas TG para as amostras C1 e C3.

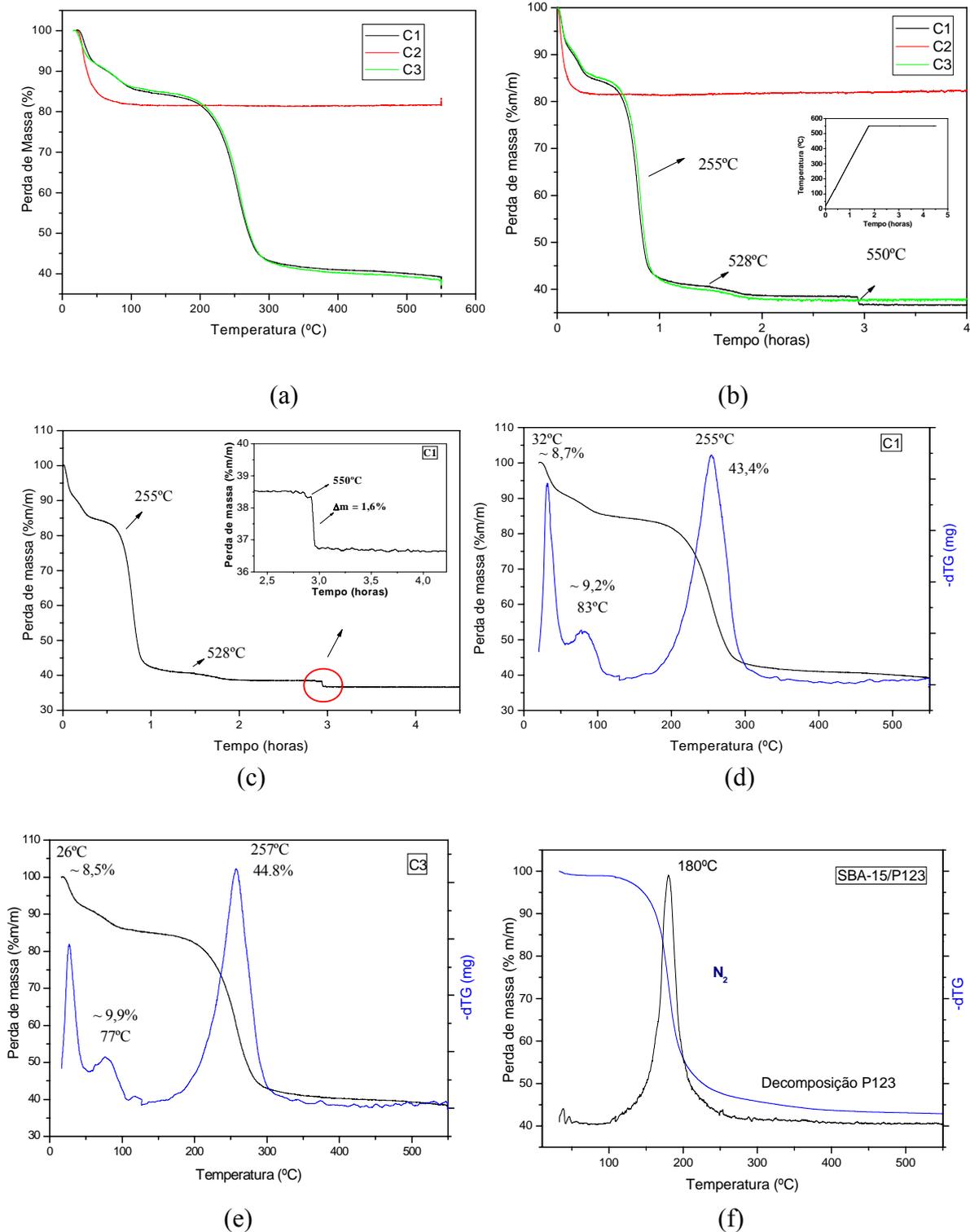


Figura 4.27: Curvas TG e dTG para as amostras da série C: (a) curvas TG em função da temperatura - comparação entre as amostras C1, C2 e C3; (b) curvas TG em função do tempo - comparação entre as amostras C1, C2 e C3; (c) curva TG em função do tempo para a amostra C1; (d) curvas TG e dTG em função da temperatura para a amostra C1; (e) curvas TG e dTG em função da temperatura para a amostra C3; (f) curvas dTG e TG para a amostra C (SBA-15/P123).

Observa-se para as amostras C1 e C3 três regiões de perda de massa em temperaturas que vão até aproximadamente 255°C que estão relacionadas com a eliminação de água estrutural do sulfato de ferro (III). Como a amostra C2 é um segundo tratamento térmico de C1, ela não apresenta essas perdas características da desidratação do sulfato. As amostras C1 e C3, que partem diretamente da amostra C, apresentam em sua estrutura, além do sulfato de ferro (III), o surfactante P123. Na sílica sem $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, o P123 é degradado por volta de 180°C (Figura 4.27h). Mas os nanocompósitos não apresentam perdas nesta faixa de temperatura. Assim, o pico em torno de 255°C pode ser um efeito de degradação do surfactante junto com a desidratação do sulfato.

A amostra C1 ainda apresentou uma leve perda de massa (~ 1,6%) em 550°C, numa faixa de tempo em que o sistema já estava sem o fluxo de N_2 , indicando a decomposição de $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$.

A Figura 4.28 apresenta as curvas de DSC para as amostras da série C.

Para as amostras C1 e C3 são observados três picos endotérmicos até aproximadamente 270°C, correspondentes à desidratação do sulfato de ferro (III), em acordo com as curvas TG. Um pico exotérmico em torno de 396°C é observado para essas amostras. Não se observa alterações na massa das amostras nesta temperatura, indicando que o evento corresponde à uma transição cristalina. A tendência à um evento endotérmico é observado para estas amostras em torno de 541°C, quando se inicia a decomposição do sulfato. Em torno de 528°C observa-se uma perda de massa nas curvas TG (Figura 4.27b e 4.27c), em acordo com o evento endotérmico das curvas de DSC para a decomposição do sulfato.

Já a amostra C2 apresenta aparente evento endotérmico que se inicia em 545°C e não apresenta alteração de massa na curva TG em torno desta temperatura (Figura 4.27a). Pelo contrário, ela apresenta pequeno aumento de massa (~ 0,61%), similar à amostra A2, que também passou por tratamento térmico semelhante a esta amostra, indicando que houve formação de fase magnética.

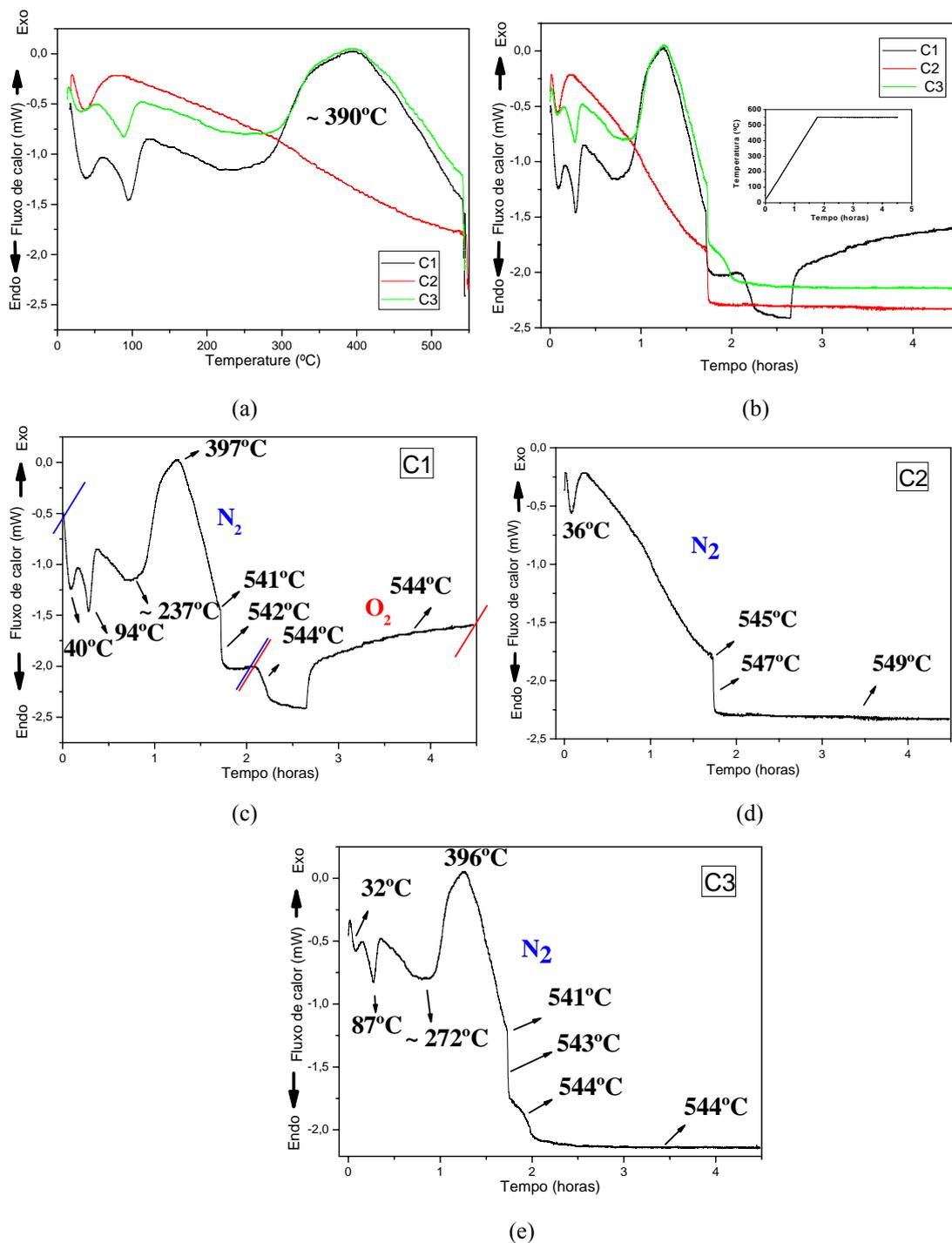


Figura 4.28: Curvas de DSC em função da temperatura (a) e do tempo (b) das amostras C1, C2 e C3; curvas de DSC em função do tempo para as amostras C1 (c), C2 (d) e C3 (e).

4.8 Adsorção de N₂

A adsorção gasosa é uma técnica muito importante para a caracterização das propriedades texturais das amostras, que são verificadas através da determinação dos seguintes parâmetros: área específica, volume específico de poros, porosidade e distribuição do tamanho de poros.

As Figuras 4.29a e b mostram as isotermas de adsorção de N₂ para os nanocompósitos A2 e B2 comparados com as isotermas das sílicas SBA-15 e MCM-41, apresentadas como padrão de comparação.

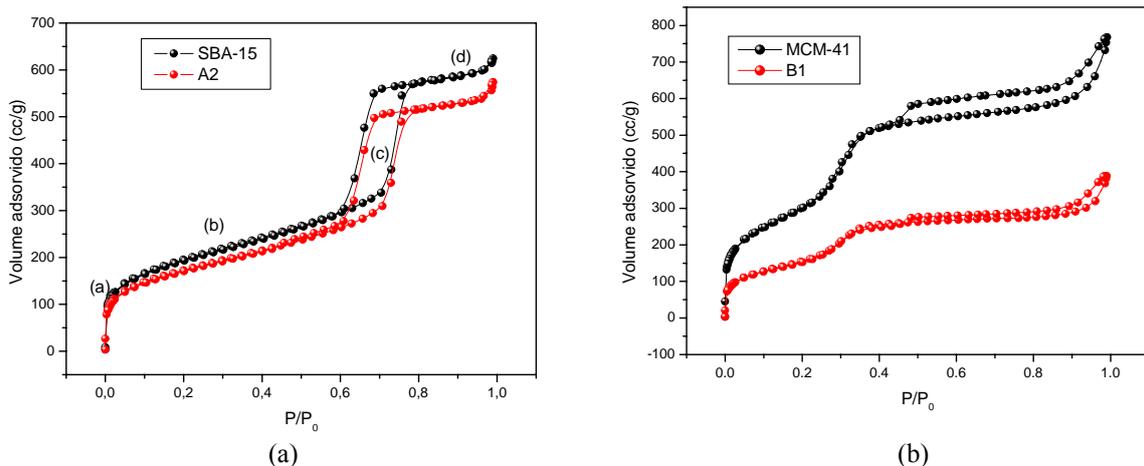


Figura 4.29: Isotermas de adsorção/dessorção de N₂: (a) SBA-15 e A2; (b) MCM-41 e B2.

Quatro regiões bem distintas são observadas nessas isotermas: (a) inicialmente ocorre adsorção na região de baixas pressões relativas (P/P_0 : 10^{-5} a 0,02) devido ao preenchimento de microporos; (b) em seguida ocorre um aumento linear do volume adsorvido devido à adsorção na monocamada e multicamada sobre a superfície do material, incluindo a superfície dos mesoporos; (c) o aumento no volume adsorvido a pressões relativas intermediárias é atribuído ao fenômeno de condensação capilar nos mesoporos primários; (d) finalmente, o aumento do volume adsorvido a pressões relativas altas está associado à adsorção na multicamada e/ou à condensação do líquido nos mesoporos secundários (considerando os poros cilíndricos uniformes como os mesoporos primários e outros mesoporos presentes como mesoporos secundários (Kruk & Jaroniec, 1997)).

Para o sistema à base de SBA-15, observam-se isotermas do tipo IV, características de materiais mesoporosos, com histereses do tipo HI, conforme classificação da IUPAC, relacionadas aos materiais com poros de seção transversal constante. O ponto de inflexão P/P_0 entre 0,5 e 0,8 confirma esta característica estrutural de mesoporos (Kruk *et al.*, 2003).

Com relação ao compósito à base de MCM-41 (Figura 4.29b), observa-se que o MCM-41 puro exibe isoterma do tipo IV praticamente reversível com nítidos pontos de inflexão P/P_0 entre 0,2 e 0,4 que correspondem à condensação capilar de N_2 nos mesoporos, fato este característico de materiais mesoporosos do tipo M41S (Ajaikumar & Pandurangan, 2008). A posição dos pontos de inflexão P/P_0 entre 0,2 e 0,4 depende do diâmetro dos mesoporos e a pequena histerese nesta região indica a uniformidade da distribuição de tamanho dos poros (Ghosh *et al.*, 2003). Para o compósito MCM-41/ Fe_3O_4 , pode-se observar que a isoterma nesta mesma faixa já não é mais tão nítida como para o MCM-41 puro, indicando perda da homogeneidade dos mesoporos, como visto anteriormente dos dados de SAXS para este compósito.

As amostras exibem mesoporosidade complementar (mesoporos secundários), como evidenciado pela presença de um *loop* de histerese bem definido que surge em $P/P_0 > 0,5$ e corresponde à condensação capilar em poros inter-partícula (Chen *et al.*, 1997). Segundo trabalho de Sonwane *et al.*, (1999), esses materiais têm quatro diferentes níveis estruturais: partículas, grãos, cristalitos e mesoporos (Figura 4.30), o que poderia levar a essa porosidade adicional.

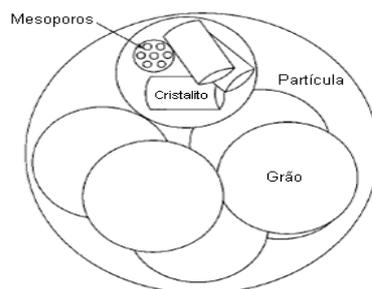


Figura 4.30: Representação esquemática da meso e macro estrutura do MCM-41. Figura adaptada de Sonwane *et al.*, (1999).

Analisando as Figuras 4.29a e 4.29b, observa-se também que os compósitos adsorvem menos N_2 que as matrizes puras ao longo de todas as pressões relativas, o que evidencia a incorporação das nanopartículas de magnetita pela matriz de sílica.

A partir desta técnica é possível observar uma diminuição bastante acentuada na área superficial de ambos os nanocompósitos, além da diminuição do diâmetro e volume de poros (Tabela 4.10), indicando que partículas do óxido de ferro foram incorporadas nos poros da matriz de sílica.

A partir dos valores de diâmetro de poros obtidos dos dados de adsorção, pode-se calcular a espessura de paredes de poros (t), através da equação (Eq. 4.5), pela diferença do parâmetro de rede (a_0), obtido a partir do SAXS e o diâmetro de poros:

$$t_p = a_0 - D_p \quad (\text{Eq. 4.5})$$

A espessura da parede de poros é apresentada na Tabela 4.10. A faixa de espessura entre 4 e 4,9 nm para o SBA-15 e o nanocompósito está de acordo com a literatura, conforme apresentado anteriormente. O MCM-41 apresenta espessura bem menor que o SBA-15 e essa espessura está abaixo de 1nm. Esse fato corrobora com o que já foi discutido no tópico de SAXS, onde a perda do ordenamento estrutural do compósito MCM-41/Fe₃O₄ foi explicada em termos da baixa estabilidade hidrotérmica do MCM-41 em função de sua fina espessura de parede de poros.

Tabela 4.10: Resultados de Adsorção de N₂.

Amostras	S _{BET} (m ² /g)	D _p BJH (nm)	V _p (cm ³ /g)x10 ⁻³	Constante C	Espessura, t _p (nm)
SBA-15	686	6,0/3,7	0,965	211	4
SBA-15/Fe ₃ O ₄ (A2)	606	6,0/3,6	0,887	241	4,9
MCM-41	1140	3,8/2,7	1,186	104	0,54
MCM-41/Fe ₃ O ₄ (B2)	583	3,8/2,7	0,5999	109	-
C1	527	7,1/3,9	0,85	257	4,6
C2	410	6,5/3,9	0,727	180	4,9
C3	377	7,1/3,9	0,785	286	4,6

S_{BET} = Área específica; D_p BJH = diâmetro médio de poros pelo método BJH; V_p = volume médio de poros; t = espessura de parede de poros.

A Figura 4.31 mostra as isotermas de adsorção de N₂ para os nanocompósitos da série C comparados com a isoterma da sílica SBA-15.

Observa-se na Figura 4.31 que as amostras apresentam isoterma similar à do SBA-15 puro. A presença de Fe₃O₄ na estrutura do SBA-15 leva a um decréscimo na quantidade de N₂ adsorvido para todas as pressões relativas, evidenciando a incorporação das nanopartículas de magnetita na estrutura do SBA-15, reduzindo, então, o volume de poros.

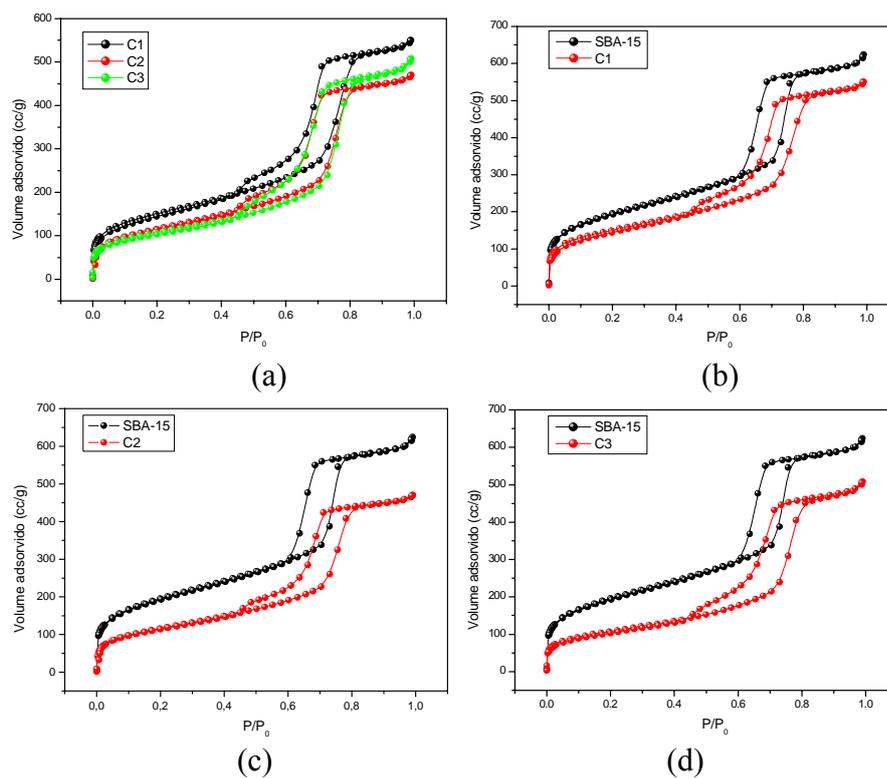


Figura 4.31: Isothermas de adsorção/dessorção de N_2 : (a) C1, C2 e C3; (b) SBA-15 e C1; (c) SBA-15 e C2 e (d) SBA-15 e C3.

Da Figura 4.31 observa-se também que o volume de poros da amostra C1 é maior que o das demais amostras. Cabe ressaltar que a remoção do surfactante nesta amostra se deu mediante aquecimento na presença de N_2 e posterior O_2 presente no ar, enquanto que na amostra C3, a remoção se deu em presença de N_2 somente. Isso indica que o processo para obtenção de C1 apresenta maior eficiência na remoção do surfactante, levando a uma matriz mais porosa. Já a amostra C2 apresenta menor volume de poros que a amostra C1, devido ao segundo tratamento térmico no qual ela foi submetida.

Uma diminuição na simetria da histerese pode ser observada nos nanocompósitos. Essa diminuição ocorre principalmente nos ramos de dessorção. Observando as isothermas das amostras e das respectivas curvas derivadas (Figura 4.32) dos ramos de adsorção e dessorção, é possível constatar a diminuição na simetria para quase todos os compósitos, e a ocorrência do fenômeno de dessorção em etapas, sugerindo que essas amostras apresentam uma porosidade bimodal. Um alargamento na histerese da amostra A2 é observado (Figura 4.32b), sugerindo uma redução na uniformidade de tamanho de poros ao longo dos canais, uma vez

que o fenômeno de histerese é mais pronunciado quanto maior a dispersão do tamanho de poros (Teixeira *et al.*, 2001; Kruk *et al.*, 2003).

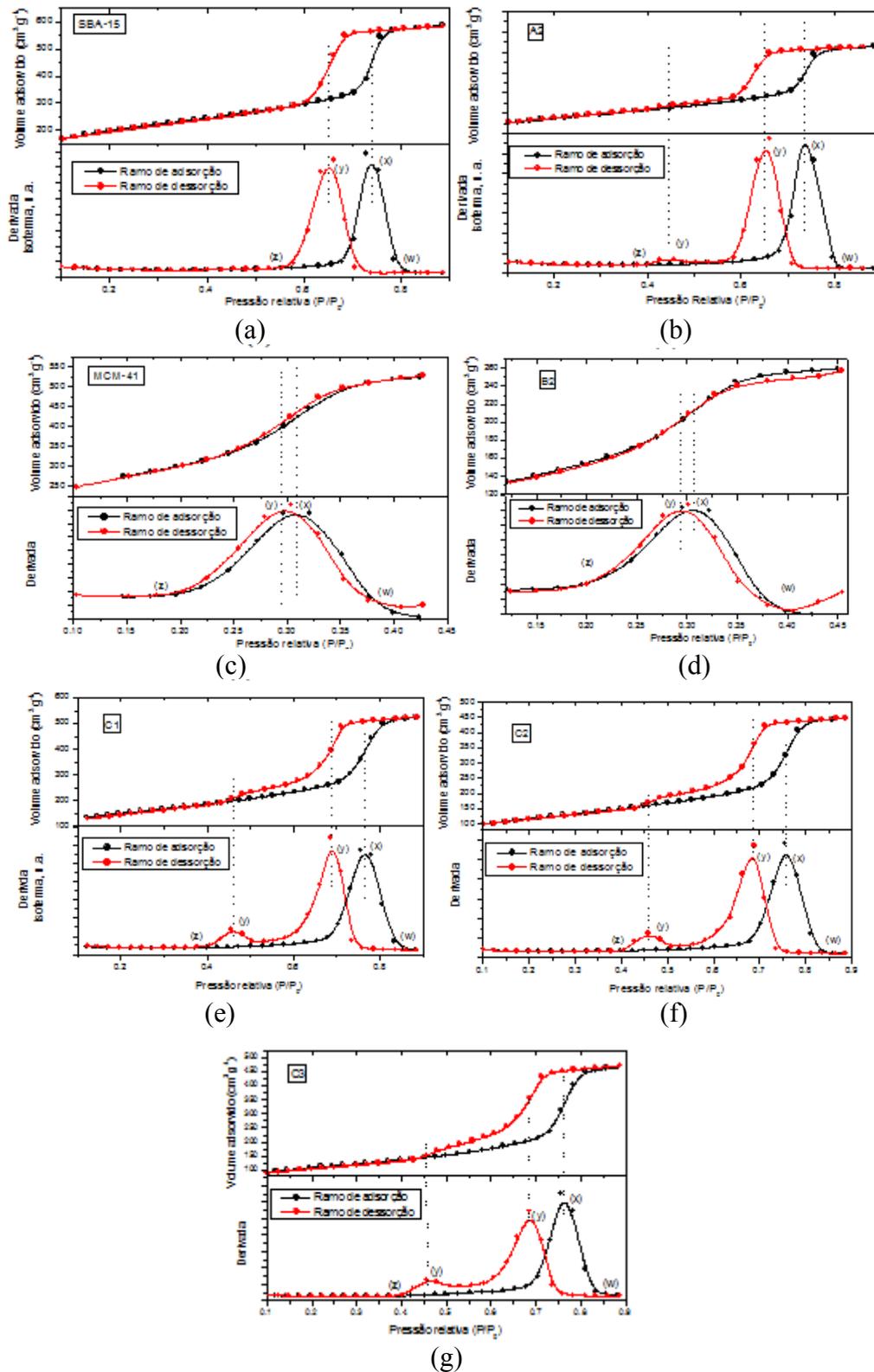


Figura 4.32: Curvas derivadas dos ramos de adsorção e dessorção das isotermas das amostras puras e dos nanocompósitos. Os pontos (x), (y), (z) e (w) representam os pontos de inflexão da etapa de adsorção e dessorção e os pontos onde se observam o início e o fim dos fenômenos de condensação e evaporação capilar, respectivamente.

Mudanças significativas nas histereses dos nanocompósitos é um indicio de que o óxido magnético foi formado ao longo dos canais mesoporosos, fazendo com que esses fossem conectados em maior ou menor extensão. Dessa forma, os canais mesoporosos seriam compostos de poros abertos e poros bloqueados e isso causaria um pronunciado alargamento na histerese e uma grande alteração na simetria dos ramos de adsorção e dessorção, podendo até mesmo ser observada uma transição do tipo de histerese de H1 para H2 (Ryoo *et al.*, 2005).

As Figuras 4.33a e 4.33b apresentam os gráficos de distribuição de tamanhos de poros obtida através do método BJH para as amostras A2 e B2.

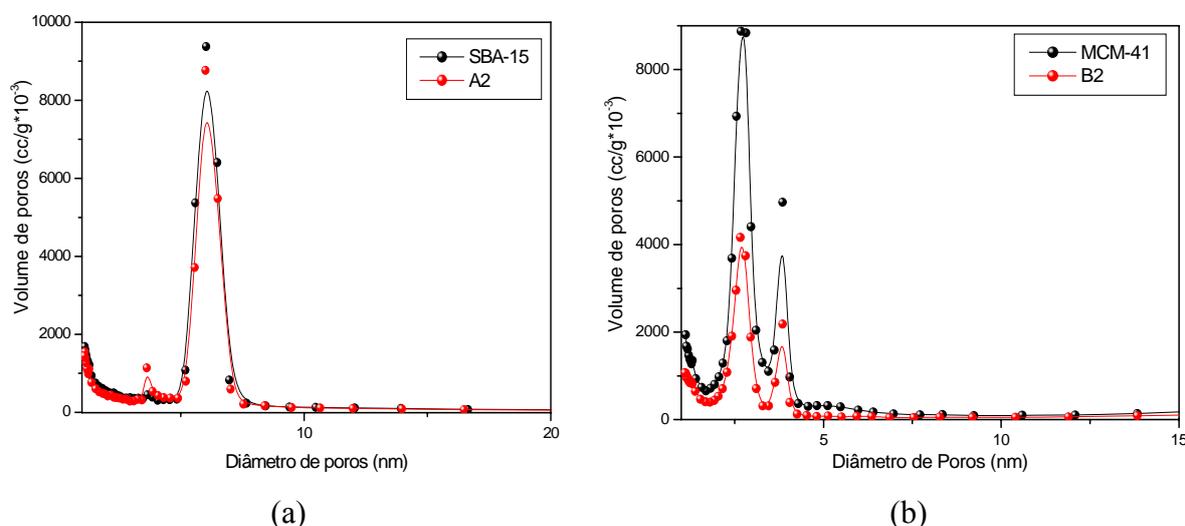


Figura 4.33: Distribuição de tamanho de poros: (a) SBA-15 e SBA-15/Fe₃O₄ (A2); (b) MCM-41 e MCM-41/Fe₃O₄ (B2).

As amostras apresentam uma distribuição de tamanho de poros estreita característica de um arranjo estrutural bem ordenado. Essa distribuição é bimodal para todas as amostras, sendo que no SBA-15 ela tem uma forte contribuição de poros em 6 nm. Mas pode-se observar uma pequena contribuição em 3,7 nm. No compósito, essa contribuição aumenta de forma significativa, indicando que houve um preenchimento parcial dos poros pelas nanopartículas, levando à redução do tamanho médio de 6 nm para 3,7 nm.

Para o sistema à base de MCM-41, a distribuição está centrada em 3,8 nm e 2,7 nm. Após a impregnação com as nanopartículas, o tamanho dos poros continua o mesmo, porém, o volume de poros diminui drasticamente, indicando que parte dos poros foi preenchida ou bloqueada com a fase de ferro formada durante a síntese. Isso também é indicado pela considerável diminuição no volume de poros no compósito B2 em relação ao MCM-41 puro.

A Figura 4.34 apresenta os gráficos de distribuição de tamanhos de poros obtida através do método BJH para as amostras da série C, comparadas com o SBA-15 padrão.

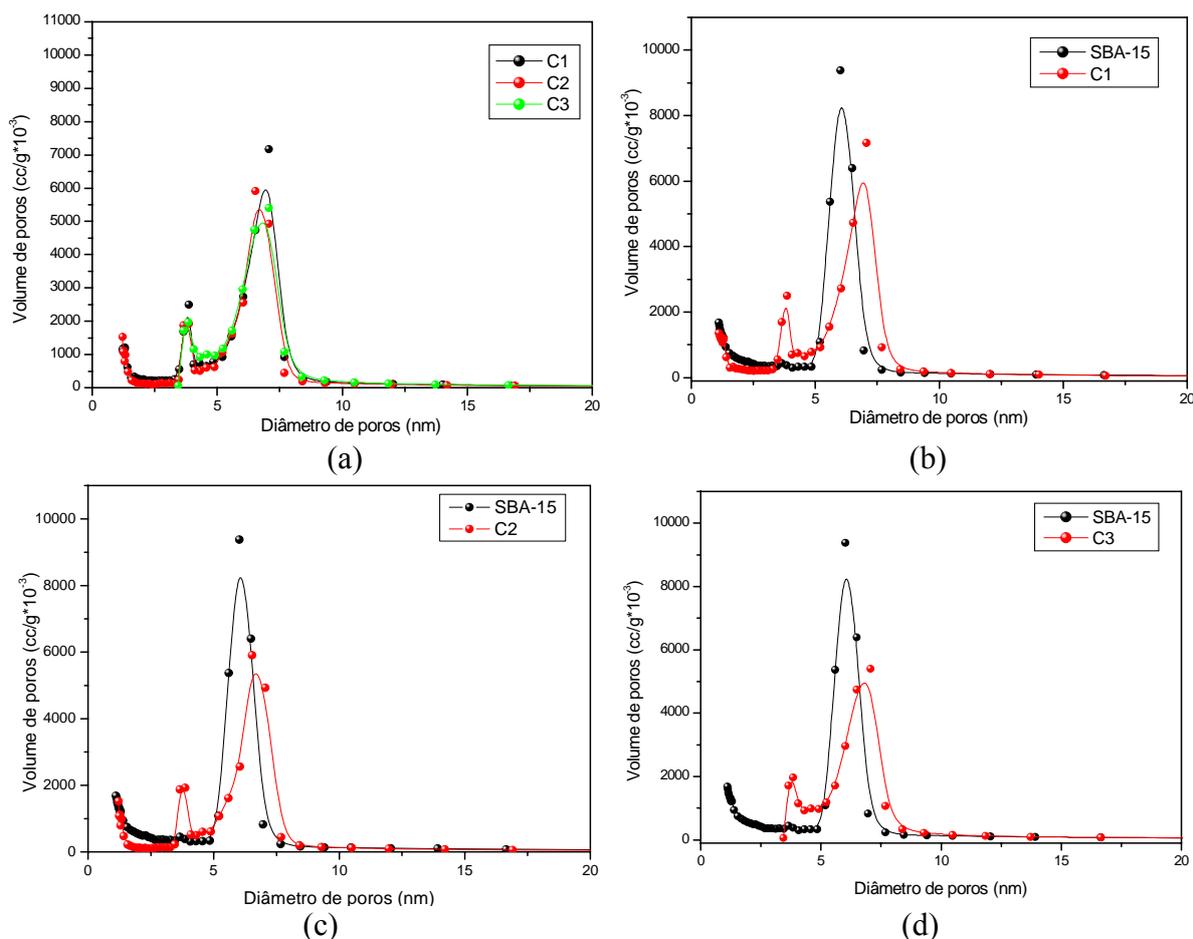


Figura 4.34: Distribuição de tamanho de poros para as amostras da série C.

Assim como para a sílica pura, os nanocompósitos tipo SBA-15 (amostras da série C), apresentam uma distribuição de tamanho de poros estreita característica de um arranjo estrutural bem ordenado. Todas as amostras possuem uma distribuição bimodal, com diâmetros médios levemente superiores à da sílica pura (Tabela 4.10). Isso deve, provavelmente, devido à presença do sal precursor da fase magnética que pode ter levado ao aumento do diâmetro das micelas do surfactante. A contribuição de poros da ordem de 3 nm também é considerável. Sua presença se deve, provavelmente, à formação, dentro dos poros primários, da fase magnética nas etapas do tratamento térmico a que os compósitos foram submetidos.

Sabe-se que o método BJH subestima o tamanho dos mesoporos, pois ele negligencia o efeito da curvatura da parede dos poros no cálculo da espessura da camada de gás adsorvido (Lukens *et al.*, 1999). Desta forma, outros métodos para avaliar este parâmetro devem ser investigados.

Se o material é bem ordenado e a densidade de parede de poros é conhecida, como no caso do MCM-41, o diâmetro de poros, D_p , pode ser determinado a partir de parâmetros de

rede e do volume de mesoporos, através do método geométrico, utilizando-se a equação 4.9 (Kruk *et al.*, 1997).

$$D_p = cd \left(\frac{\rho V_p}{1 + \rho V_p} \right)^{1/2} \quad (\text{Eq. 4.11})$$

onde $c = (8/(3^{1/2}\pi))^{1/2} = 1,213$. A densidade de parede da sílica (ρ) é igual à densidade da sílica amorfa e corresponde a $2,2 \text{ g/cm}^3$ (Galarneau *et al.*, 2001); d é o espaçamento interplanar, d_{100} , obtidos dos dados de SAXS e V_p é o volume de mesoporos primários.

A Eq. 4.9 é válida para materiais com estruturas que podem ser aproximadas de um arranjo infinito de poros cilíndricos em um padrão hexagonal (Sayari *et al.*, 1997).

Neste caso, para o MCM-41, o diâmetro médio de poros calculado pelo método geométrico é de $3,3 \text{ nm}$, em acordo com o calculado pelo método BJH, de $3,8 \text{ nm}$.

Para o caso do SBA-15, este modelo não se aplica bem, pois sua densidade já não pode ser comparada com a da sílica amorfa. A densidade de parede de poros é desconhecida (Lukens *et al.*, 1999), uma vez que este material apresenta porosidade complementar, devido à interconectividade entre seus mesoporos primários (Figura 4.35b). Esta interconectividade surge da interação entre micelas do surfactante. O surfactante utilizado na síntese do SBA-15 é um copolímero em blocos, o Pluronic PEO-PPO-PEO (P123 – Aldrich). Este copolímero tribloco, representado na Figura 4.35a, consiste de um bloco central de polioxipropileno (PPO), em que $m = 70$ e blocos laterais de polioxietileno (PEO), em que $n = 20$.

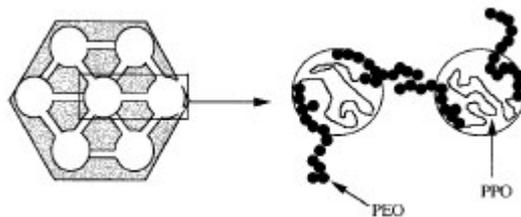
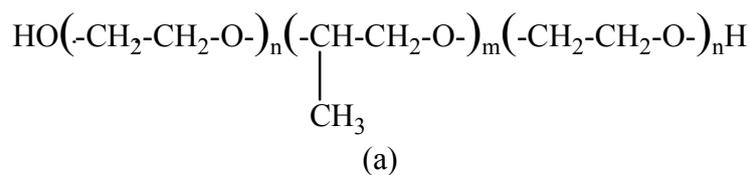


Figura 4.35: (a) Fórmula estrutural do P123; (b) À esquerda: representação esquemática da porosidade complementar na estrutura do SBA-15, conectando os mesoporos primários. À direita: esta microporosidade complementar se deve às interações das cadeias PEO de diferentes micelas. Adaptado de Galarneau, 2003.

No Pluronic P123, as cadeias hidrofílicas PEO são muito menores que a porção hidrofóbica (Figura 4.35b). As curtas cadeias de PEO diminuem a repulsão entre micelas de PEO-PPO-PEO. A microporosidade do SBA-15 resulta de interações entre as cadeias PEO das micelas compartilhando sua esfera de hidratação (Sousa, 2006).

Parâmetros Texturais - método alfa-s

O volume de microporos, bem como outros parâmetros texturais foram estimados a partir da isoterma de adsorção de nitrogênio, utilizando como forma de tratamento dos dados o método comparativo α_s , conhecido como “ α_s -plot”. Este método é muito utilizado na determinação do volume de microporos, volume de mesoporos, área superficial externa e total de materiais micro e mesoporos (Sayari et. at., 1997; Kruk et. at., 1997).

As curvas α_s representativas para adsorção de nitrogênio a 77 K das amostras são apresentadas na Figura 4.36. Nessas curvas são observadas duas regiões linearizadas em baixas e altas pressões relativas, respectivamente.

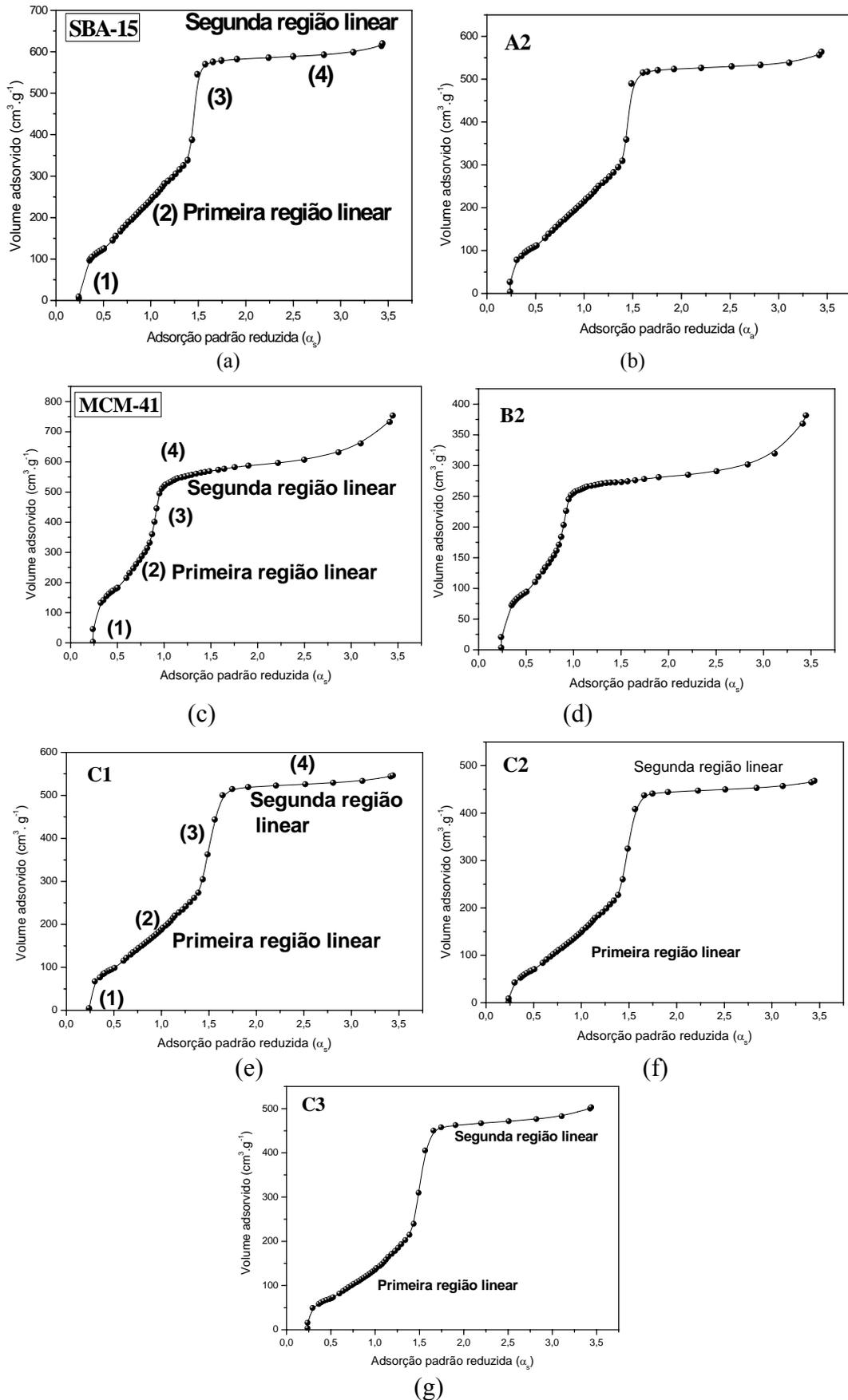


Figura 4.36: Curvas α_s para as amostras puras e os nanocompósitos. Nesse caso, o material utilizado como referência foi uma sílica não porosa hidroxilada com área superficial de $2,7 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ (Gregg & Sing, 1982).

Quatro regiões distintas podem ser observadas nas curvas α_s : (1) na região de baixas pressões relativas (alfa s entre 0,15 e 1,09) devido à adsorção de microporos; (2) uma primeira região linear devido à adsorção na monocamada e multicamada sobre a parede dos poros; (3) uma região devido à condensação capilar em mesoporos primários; (4) uma região devido à adsorção em multicamadas na superfície externa do material.

Os valores numéricos para os parâmetros texturais estão nas Tabelas 4.11 e 4.12. Nestas tabelas estão contidos os valores de área superficial específica pelo método BET (S_{BET}) com os respectivos valores de constante C_{BET} , os valores obtidos para o volume total de poros e diâmetro de poros calculados pelo método BJH. Também estão listados os valores numéricos calculados pelo método α_s -plot: área superficial total (S_t), área superficial externa (S_{ext}), área superficial de mesoporos primários (S_{meso}), volume de microporos (V_{mi}), $V_{meso,1}$ = volume de mesoporos primários e $V_{meso,2}$ = volume de mesoporos secundários.

Tabela 4.11: Resultados de adsorção de N_2 para os nanocompósitos A2 e B2.

		SBA-15	A2	MCM-41	B2
Método BET e BJH	S_{BET} ($m^2 \cdot g^{-1}$)	686	606	1140	583
	C_{BET}	211	241	104	109
	V_p ($cm^3 \cdot g^{-1}$) $\times 10^{-3}$	0,965	0,887	1,186	0,5999
	Dp (BJH) (nm)	6,0/3,7	6,0/3,6	3,8/2,7	3,8/2,7
Método comparativo, α_s	S_t ($m^2 \cdot g^{-1}$)	645	574	1221	607
	S_{ext} ($m^2 \cdot g^{-1}$)	32	29	202	57
	S_{meso} ($m^2 \cdot g^{-1}$)	612	488	1019	550
	V_{mi}	0,019	0,015	0	0
	$V_{meso,1}$	0,866	0,764	0,717	0,375
	$V_{meso,2}$	0,079	0,108	0,469	0,225

Tabela 4.12: Resultados de adsorção de N_2 para os nanocompósitos da série C.

		SBA-15	C1	C2	C3
Método BET e BJH	S_{BET} ($m^2 \cdot g^{-1}$)	686	527	410	377
	C_{BET}	211	257	180	286
	V_p ($cm^3 \cdot g^{-1}$) $\times 10^{-3}$	0,965	0,85	0,727	0,785
	Dp (BJH) (nm)	6,0/3,7	7,1/3,9	6,5/3,9	7,1/3,9
Método comparativo, α_s	S_t ($m^2 \cdot g^{-1}$)	645	506	445	387
	S_{ext} ($m^2 \cdot g^{-1}$)	32	33	26	42
	S_{meso} ($m^2 \cdot g^{-1}$)	612	473	419	344
	V_{mi}	0,019	0,01	0	0
	$V_{meso,1}$	0,866	0,759	0,659	0,671
	$V_{meso,2}$	0,079	0,081	0,067	0,114

Legenda: S_{BET} = Área superficial específica calculada pelo método BET, V_p = volume de poros, Dp (BJH) = Diâmetro de poros calculado pelo método BJH, C_{BET} = constante calculada a partir da equação BET, S_t = Área superficial total, S_{ext} = Área superficial externa, S_{meso} = Área superficial de mesoporos, V_{mi} = volume de microporos, $V_{meso,1}$ = volume de mesoporos primários, $V_{meso,2}$ = volume de mesoporos secundários. Referência: Sílica não porosa hidroxilada (Asil) com área superficial de $2,7 m^2 \cdot g^{-1}$ (Gregg & Sing, 1982).

A diferença observada nos valores de S_{BET} , S_t , S_{ext} e S_{meso} indica a presença das nanopartículas magnéticas na estrutura de poros da sílica. Por meio do método α_s -plot, pode-se obter tanto a área específica interna de mesoporos primários, S_{meso} , quanto a área superficial externa (área de macroporos e mesoporos secundários) que inclui os poros desorganizados, S_{ext} . Na ausência de microporos, a soma de S_{meso} e S_{ext} fornece o valor de área específica total do material, S_t , que para as amostras estudadas difere muito pouco dos valores obtidos pelo método BET. As diferenças encontradas entre a S_t e a S_{BET} podem estar relacionadas às fontes de erros inerentes ao cálculo da área superficial pelos métodos α_s -plot e BET, respectivamente (Kruk *et al.*, 1997).

Para as amostras A2, e da série C, a redução da área superficial, V_p e V_{meso1} , indica a formação da fase magnética preferencialmente nos mesoporos primários, reduzindo seu o diâmetro, e, conseqüentemente, levando à formação de mesoporosidade adicional, com poros menores que os dos mesoporos primários de aproximadamente 7 nm. Essa porrosidade adicional pode ser vista nas curvas derivadas das isotermas dessas amostras na Figura 4.32.

O aumento observado para $V_{meso,2}$ indica que o processo de obtenção dos compósitos leva a uma mesoporosidade adicional aos materiais, além dos mesoporos cilíndricos já existentes.

Já no caso de B2, a diminuição de $V_{meso,2}$ indica a formação do material magnético nos mesoporos secundários, cujo volume é considerável no precursor MCM-41 (Figura 4.29b). Há a indicação de formação de óxido de ferro também no interior dos mesoporos primários, cujo volume ($V_{meso,1}$) também diminui.

Como pode ser visto nas Tabelas 4.11 e 4.12, as amostras apresentam altos valores para C_{BET} .

A constante C_{BET} é calculada a partir do ajuste linear na região $0,05 < P/P_0 < 0,2$ da curva BET $(P/P_0)/[V[1-(P/P_0)]]$ versus (P/P_0) de acordo com a seguinte relação:

$$C_{BET} = \frac{s}{i} + 1 \quad (4.12)$$

onde, s e i são, respectivamente, a inclinação e o intercepto com o eixo y , obtidos a partir da regressão linear.

Essa constante está exponencialmente relacionada com a entalpia de adsorção na primeira e nas subsequentes camadas adsorvidas.

Para a maioria dos óxidos usados como adsorventes mesoporosos ou macroporosos (por exemplo, sílica e alumina) os valores de C_{BET} para adsorção de nitrogênio a 77K encontram-se na região de 80 a 150 (Sing *et al.*, 1985). Um alto valor de C_{BET} (acima de 100) indica fortes interações adsorvente-adsorbato. Para materiais a base de sílica, os valores calculados para C_{BET} são usados para inferir sobre a polaridade superficial (Sing *et al.*, 1985).

Valores de C_{BET} são altos para superfícies polares e baixos para superfícies apolares. No caso de materiais mesoporosos de sílica, altos valores de C_{BET} indicam fortes interações entre a molécula de nitrogênio e os grupos hidroxila da superfície. Desta forma, a presença das nanopartículas magnéticas nos poros da sílica parece não ocasionar uma alteração considerável no ambiente químico de sua superfície.

4.9 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Técnicas de microscopia eletrônica são ferramentas ideais para a investigação da morfologia superficial e da estrutura de poros de materiais sólidos.

A Figura 4.37 apresenta imagens de microscopia eletrônica de varredura do sistema A2 e da sílica SBA-15 padrão (Figura 4.37a).

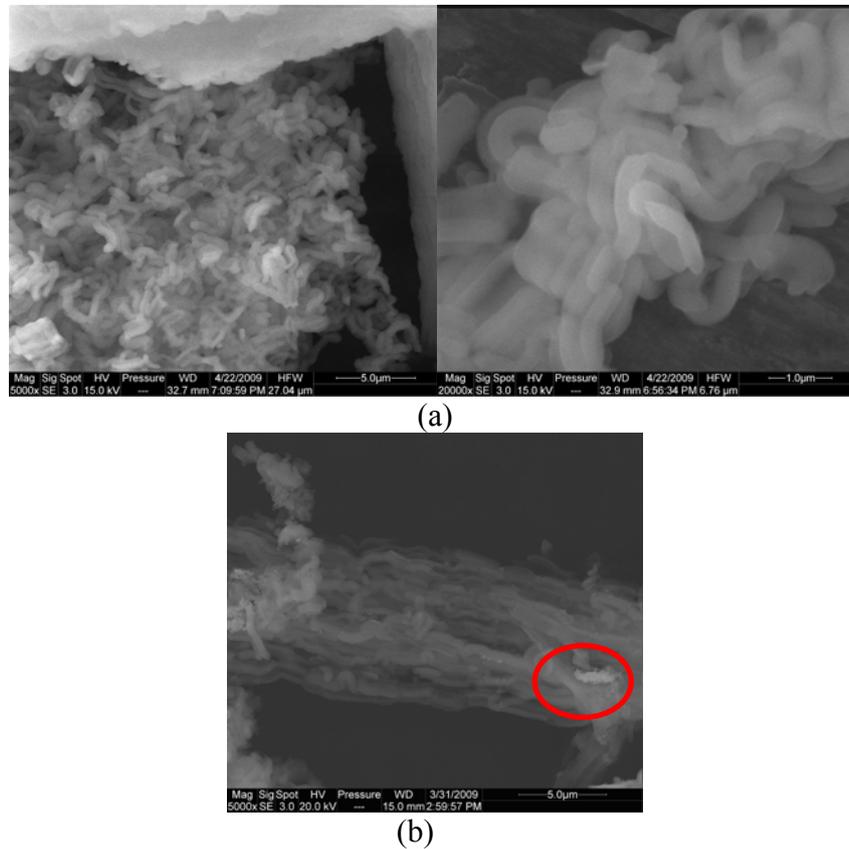


Figura 4.37: Imagens de microscopia eletrônica de varredura: (a) SBA-15; (b) SBA-15/Fe₃O₄.

Para o SBA-15, observa-se uma morfologia macroscópica tipo vermicular que consiste de muitos agregados tipo corda, em concordância com a literatura (Zhao *et al.*, 1998b), enquanto que para o composto, observa-se, além da morfologia vermicular, alguns grânulos em torno dos tubos de sílica que sugerem a presença de partículas de magnetita fora dos poros da sílica (círculo vermelho na Figura 4.37b). Para testar esta hipótese, foi feita uma análise desta região utilizando-se um detector de elétrons retro-espalhados (Figura 4.38), que permite maior contraste de fases, já que os elétrons são captados em camadas mais internas da amostra e elementos de diferentes pesos atômicos geram diferentes brilhos (Leal *et al.*, 2000).

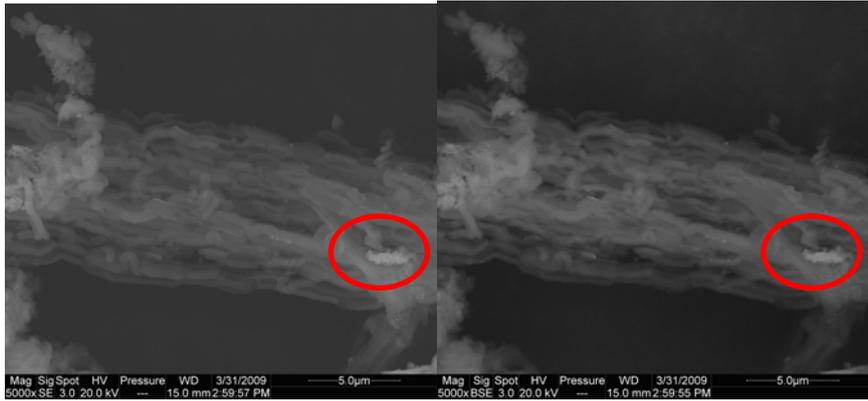
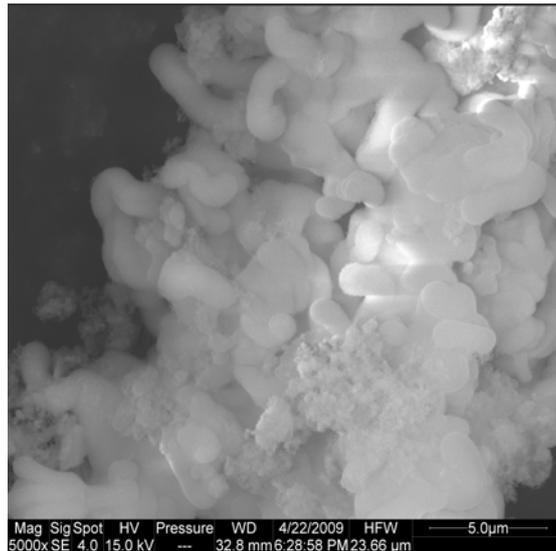


Figura 4.38: Comparação entre imagens de elétrons secundários (SE) e elétrons retro-espalhados (BSE) para o compósito A2.

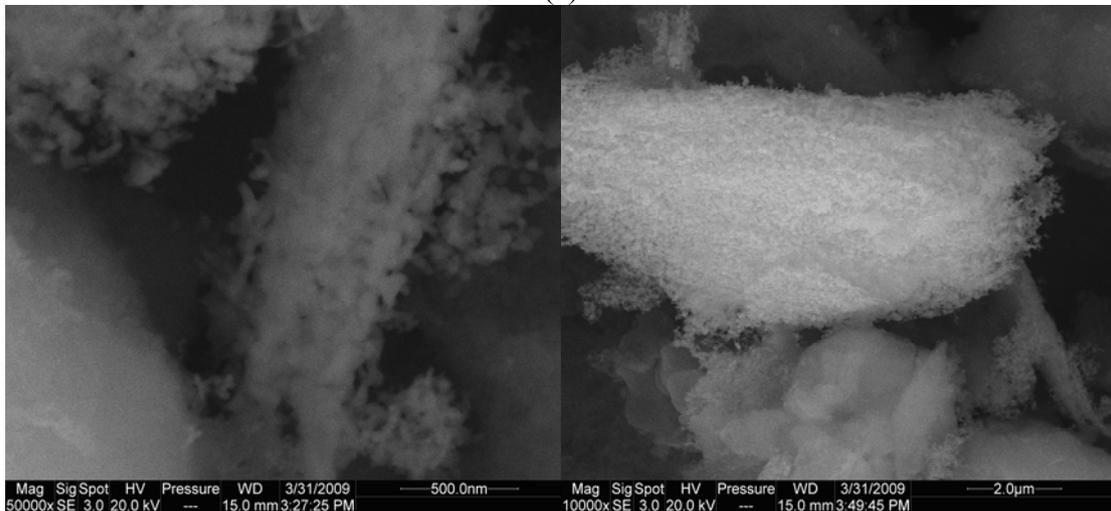
Entretanto, conforme mostrado pela Figura 4.38 (círculos vermelhos), observa-se que não há diferença na densidade eletrônica do sistema, indicando que em ambos os casos apenas uma única fase está presente, ou seja, a imagem apresenta apenas a fase de sílica, indicando que a magnetita foi formada no interior dos poros da sílica.

Micrografias das amostras de MCM-41 pura e do nanocompósito B2 são apresentadas na Figura 4.39. A morfologia do MCM-41 puro, Figura 4.23a, consiste de partículas com formato similar ao material descrito na literatura como MCM-41 vermicular (Guthrie & Reardon, 2008).

Essas partículas têm poucos micrômetros de tamanho. Já foi reportado que dependendo da organização destes nanomateriais, eles podem apresentar morfologia tubular, esférica ou fibrosa (Lin *et al.*, 1999).



(a)



(b)

Figura 4.39: MEV para amostras: (a) MCM-41 e (b) MCM-41/Fe₃O₄ (B2).

Há uma indicação de uma alteração pouca significativa na morfologia do nanocompósito em relação à sílica MCM-41 pura, consistindo de partículas com forma vermicular. Entretanto, ocorre uma variação no tamanho das partículas, conforme constatado na escala das Figuras 4.39a e b.

A Figura 4.40 mostra imagens de MEV do compósito B2 usando um detector para elétrons secundários e retro espalhados.

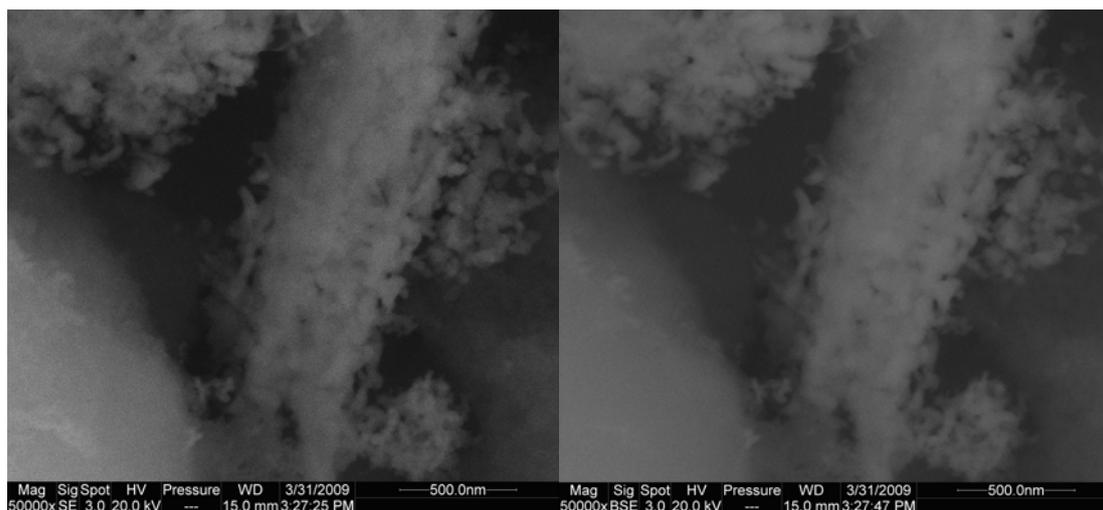


Figura 4.40: Comparação entre imagens de elétrons secundários (SE) e elétrons retroespalhados (BSE) para o compósito B2.

Pode-se observar a presença de uma única fase no compósito, assim como para o caso do compósito com SBA-15, indicando que as nanopartículas se encontram dentro dos poros do material.

A Figura 4.41 apresenta imagens da morfologia das amostras C1 e C3.

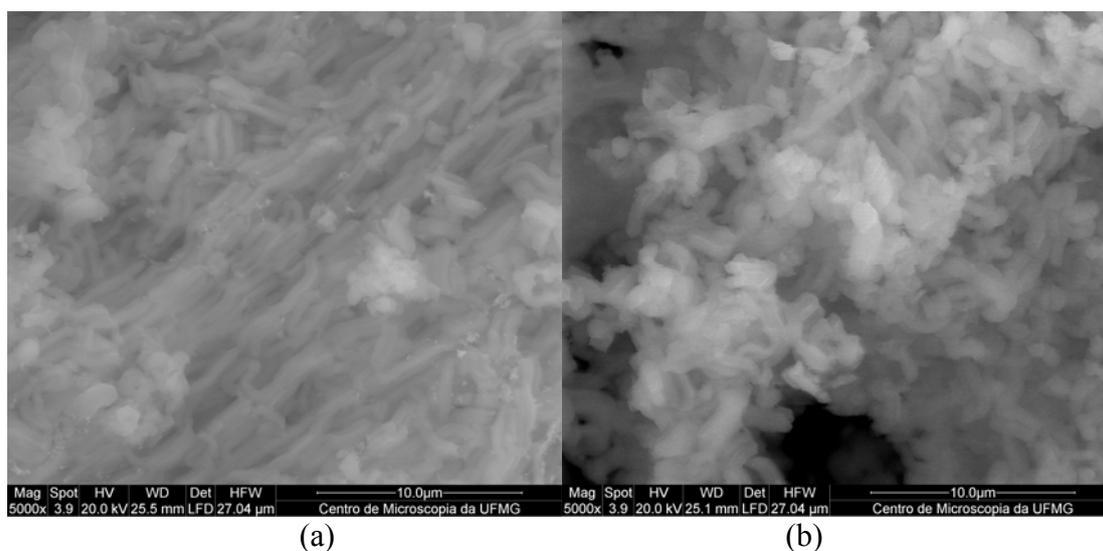


Figura 4.41: MEV para as amostras C1 (a) e C3 (b)

Observa-se uma morfologia similar à da sílica SBA-15 pura, ou seja, do tipo vermicular, conforme esperado para esta série de amostras, cujo procedimento de síntese é semelhante à sílica pura.

4.10 Microscopia eletrônica de transmissão (MET)

A Figura 4.42 apresenta imagens obtidas por MET para o SBA-15, mostrando a estrutura de poros em arranjo hexagonal (a) e os cilindros unidirecionais característicos do SBA-15 (b). O empacotamento hexagonal de cilindros mesoporosos foi revelado considerando que o feixe eletrônico foi introduzido ao longo dos canais (Fig. 4.42a) enquanto que um alinhamento paralelo dos canais pode ser observado quando o feixe de elétrons foi introduzido perpendicularmente ao eixo dos canais (Fig. 4.42b).

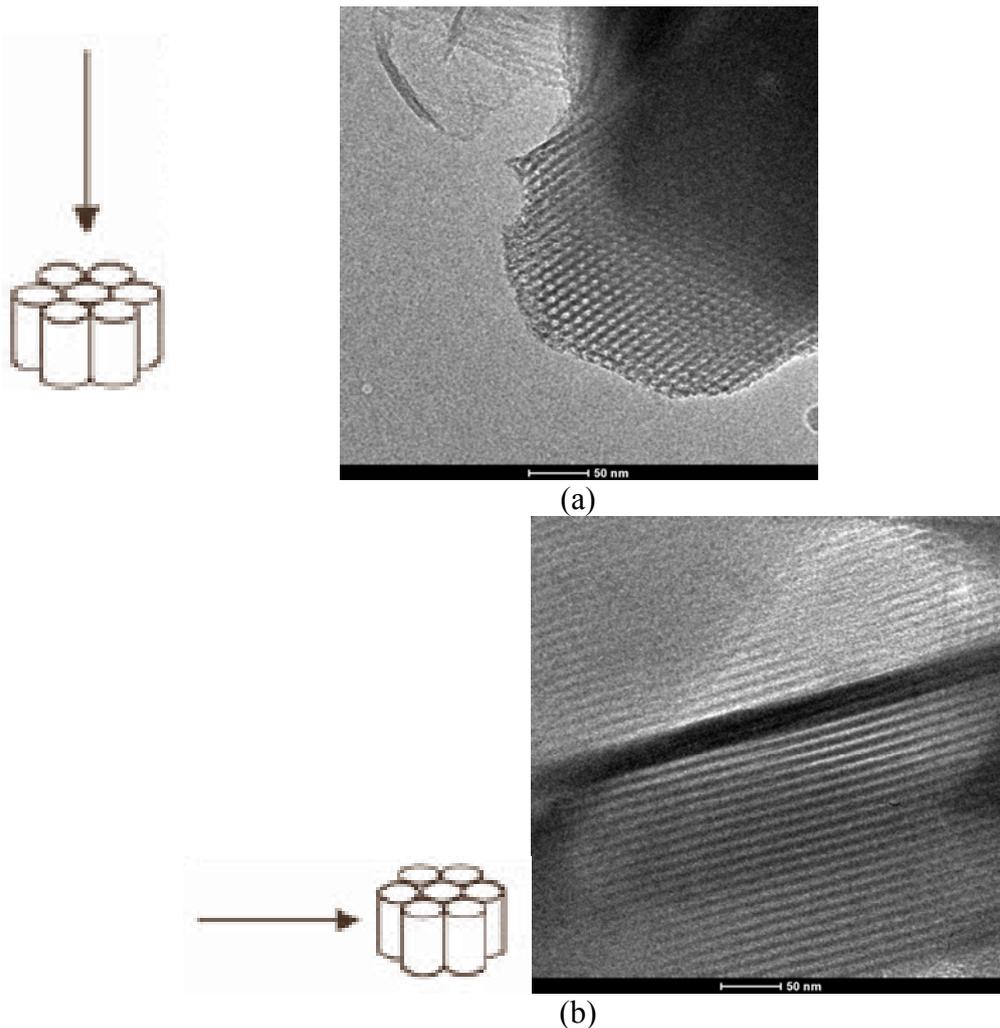


Figura 4.42: Imagens obtidas por MET mostrando o arranjo hexagonal de poros (a), os canais unidirecionais (b) do SBA-15.

A Figura 4.43 apresenta imagens de MET do sistema A2, obtidas na direção perpendicular ao eixo dos poros, relevando que os canais se encontram equidistantes. As nanopartículas de Fe_3O_4 , que aparecem como pontos escuros na imagem, podem ser observadas entre as paredes dos canais da estrutura. Estas nanopartículas são igualmente

distribuídas nos canais com um tamanho uniforme, o qual está próximo ao diâmetro de poros da matriz de SBA-15.

As imagens dos canais unidirecionais dos nanotubos da sílica, que contêm nanopartículas magnéticas em seu interior, conforme destacada nas figuras abaixo, fornecem evidências consistentes de que a estrutura ordenada foi preservada durante a síntese.

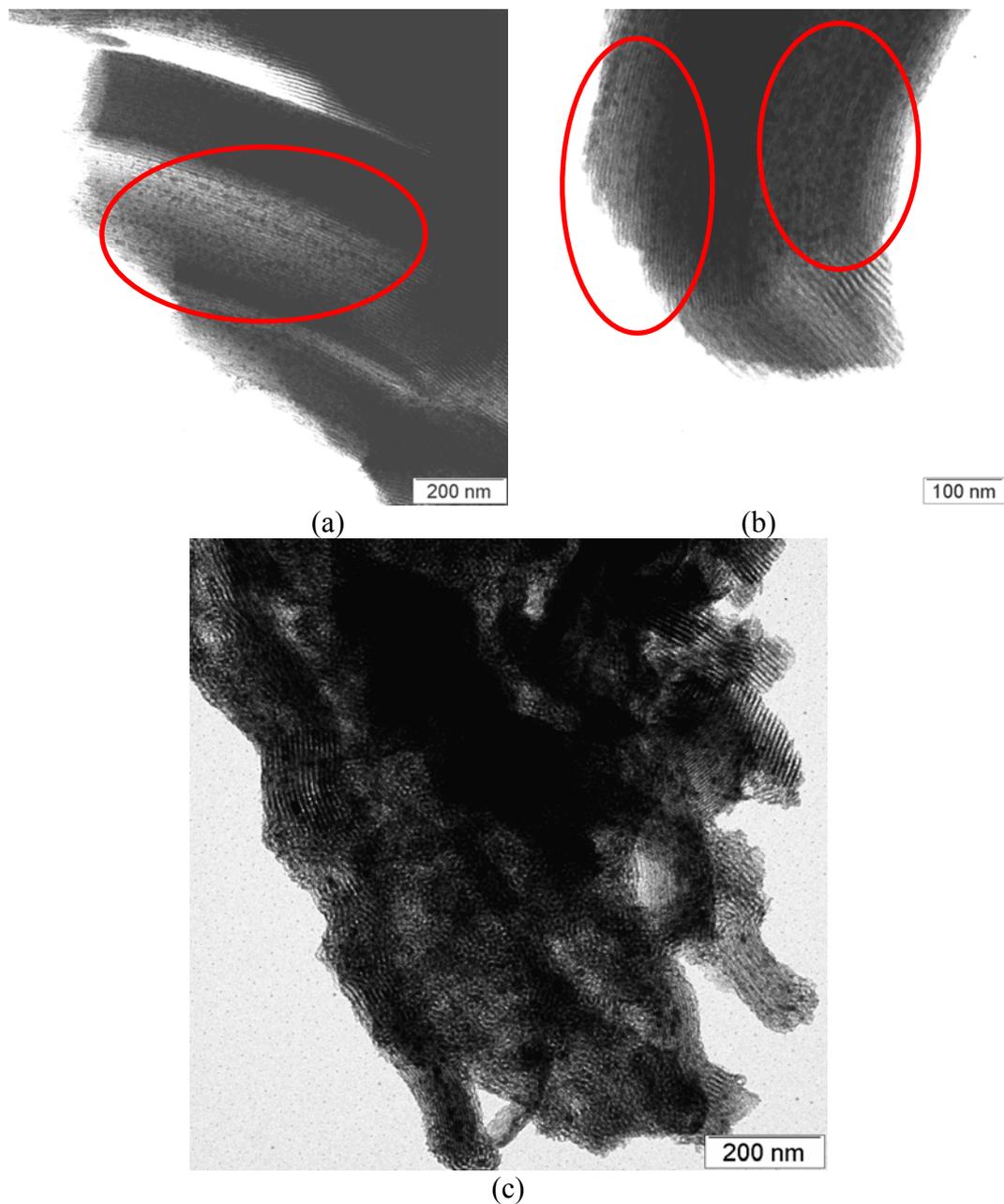


Figura 4.43: Imagens de microscopia eletrônica de transmissão da amostra SBA-15/Fe₃O₄.

A Figura 4.44 apresenta as imagens de microscopia eletrônica de transmissão do nanocompósito MCM-41/Fe₃O₄ (B2).

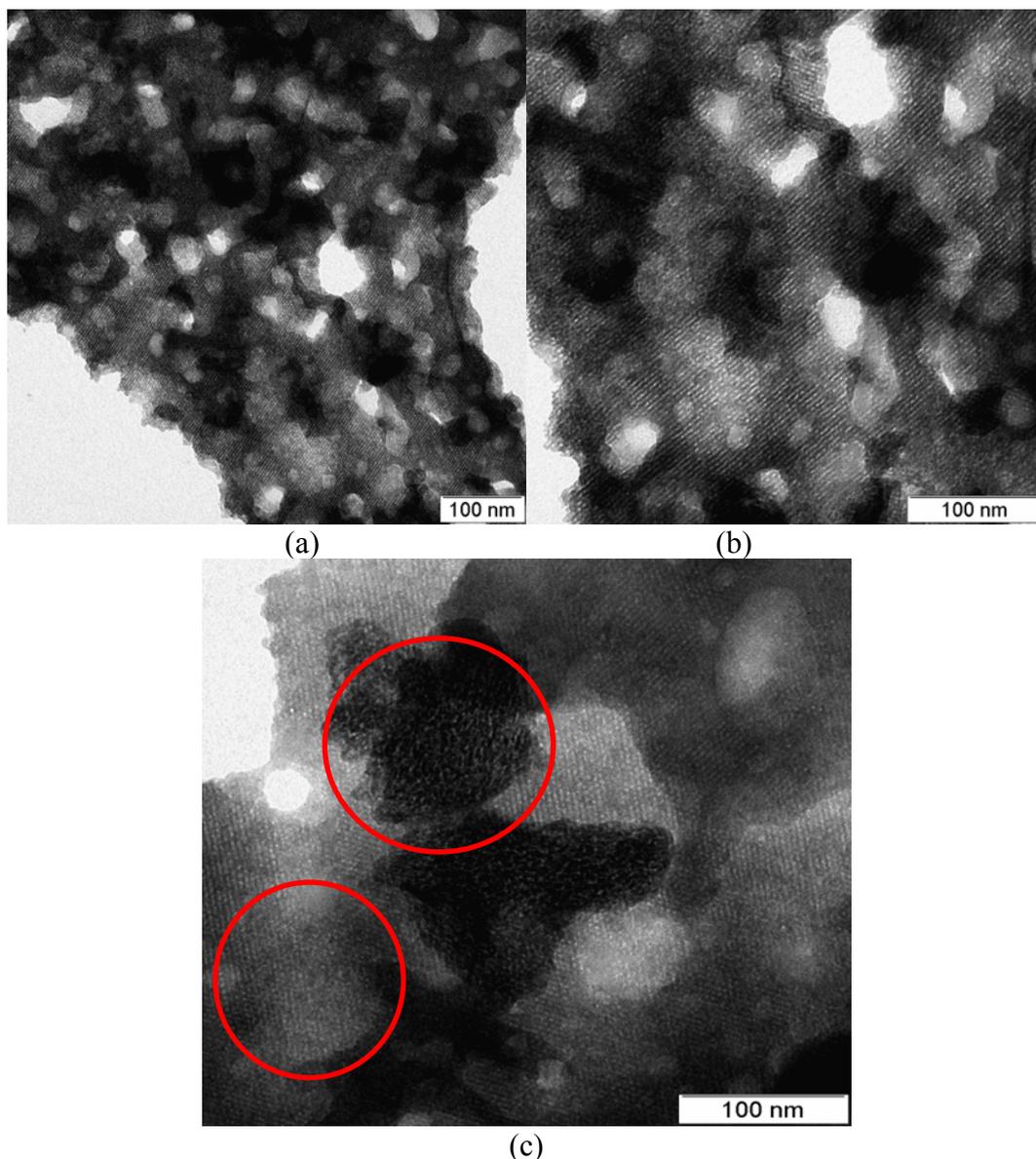


Figura 4.44: Imagens de microscopia eletrônica de transmissão da amostra MCM-41/Fe₃O₄.

A Figura 4.44a mostra a imagem obtida por MET a uma baixa resolução para o nanocompósito, indicando que regiões com densidade eletrônica diferentes podem ser distinguidas. As regiões mais densas (de alguns nanômetros) dispersas na região menos densa que supõe-se ser a sílica revestindo as nanopartículas.

Pode-se observar que a estrutura do MCM-41 é parcialmente preservada, uma vez que a imagem da amostra ainda apresenta os canais unidirecionais equidistantes (Figura 4.44 c). Essa figura indica também que as nanopartículas foram incorporadas nos poros da sílica, e apresenta também o arranjo hexagonal organizado da estrutura.

Em ambos compósitos não foi possível observar a presença de nanopartículas de magnetita na superfície externa da sílica.

A Figura 4.45 apresenta as imagens de MET para a amostra C1.

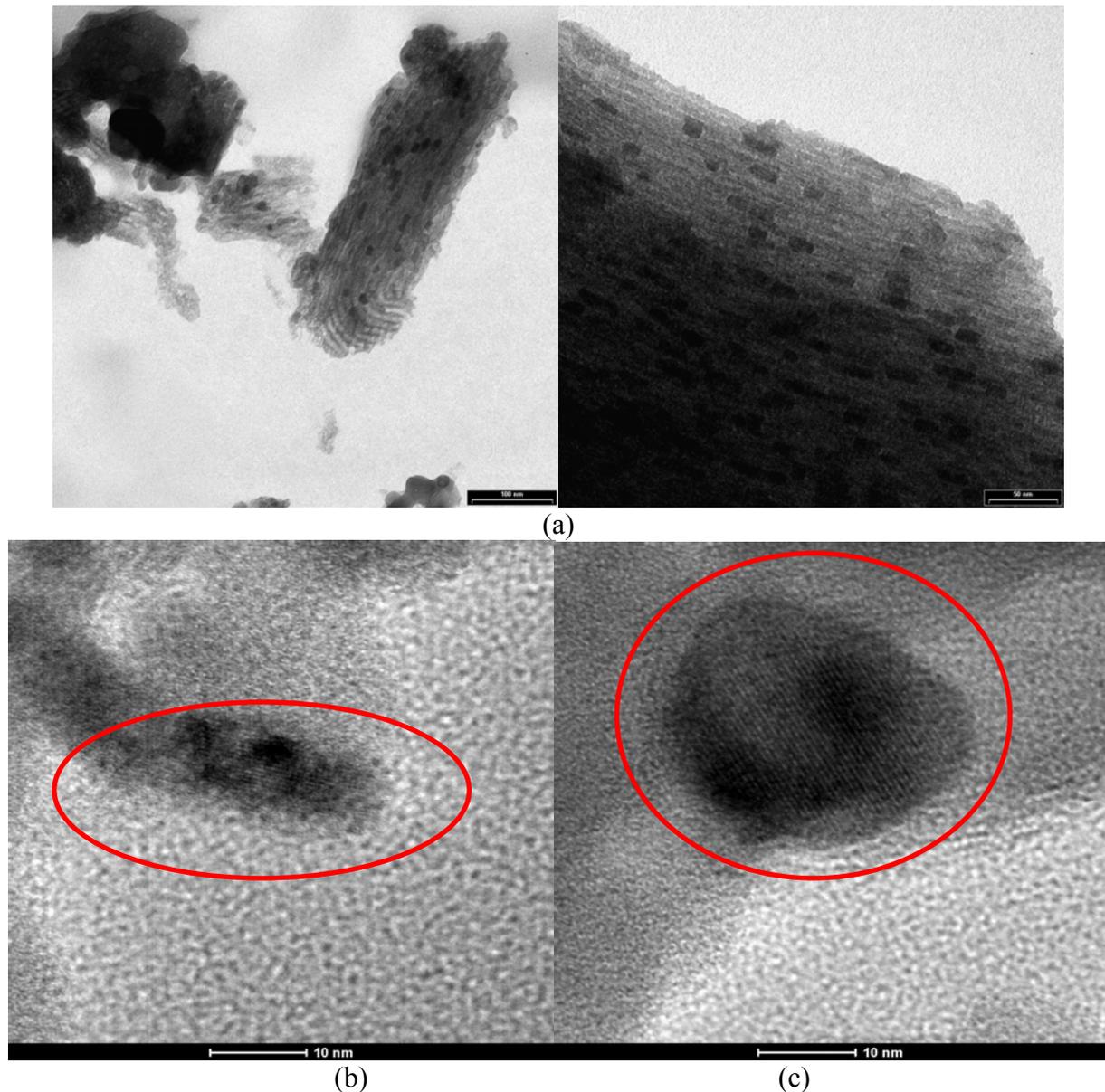


Figura 4.45: Imagens de microscopia eletrônica de transmissão da amostra C1.

As imagens nas Figuras 4.45 b e 4.45c apresentam regiões mais densas, em que se é possível observar um ordenamento atômico, indicando tratar-se de estruturas cristalinas correspondentes ao óxido de ferro (magnetita) formado nos poros da sílica. Ambas estão contidas em uma região menos densa, que pode ser atribuída ao revestimento de sílica. No caso da Figura 4.45b, a partícula apresenta uma forma alongada, com um diâmetro em torno de 5 nm e um comprimento na ordem de 20 nm, ou mais, indicando que seu crescimento foi moldado pelo poro da sílica. Já a Figura 4.45c apresenta uma partícula esférica, da ordem de 20 nm de diâmetro. Neste caso, a partícula parece estar na abertura do poro e não ao longo do mesmo.

A Figura 4.46 apresenta as imagens de MET para a amostra da série C2.

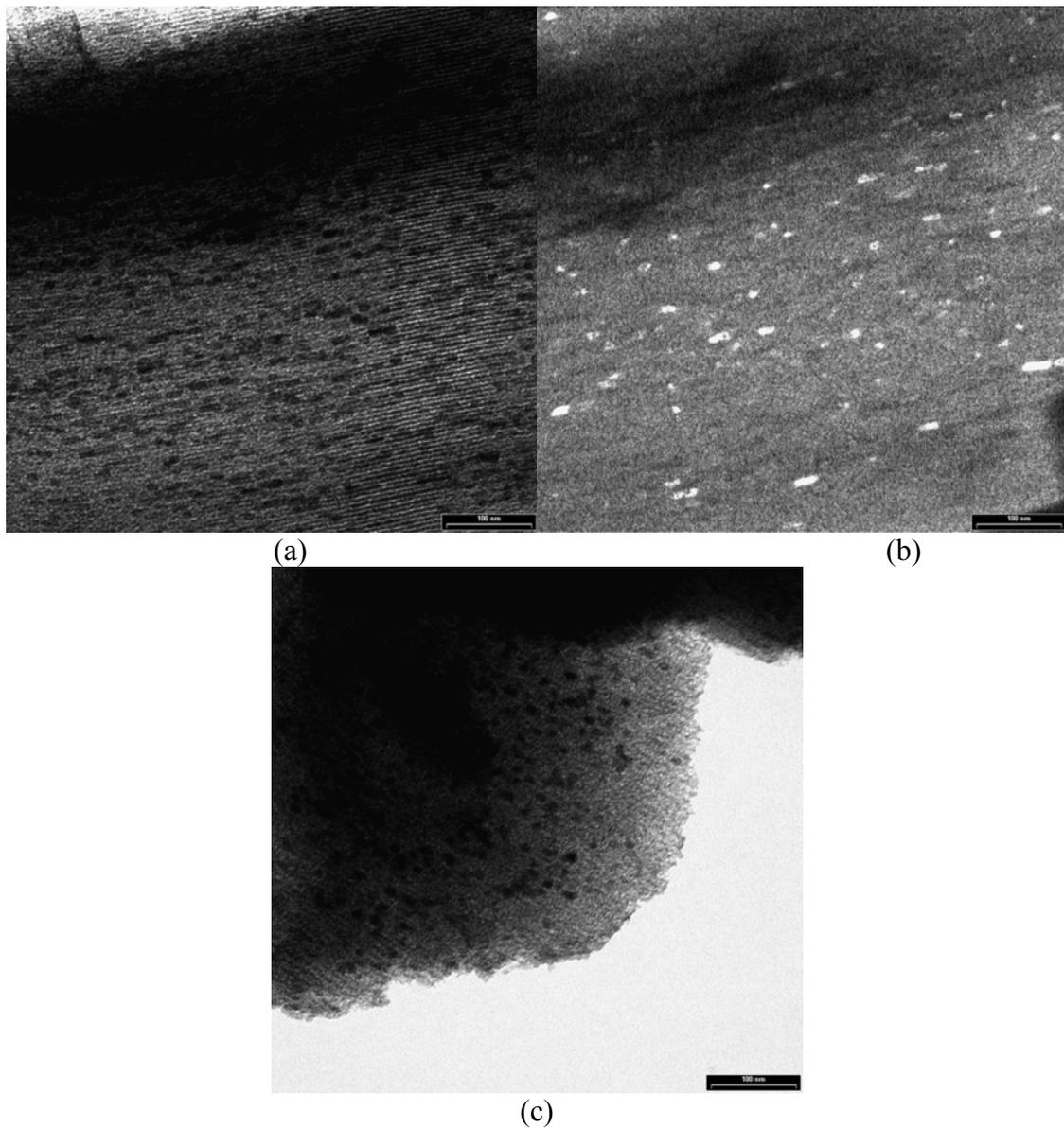
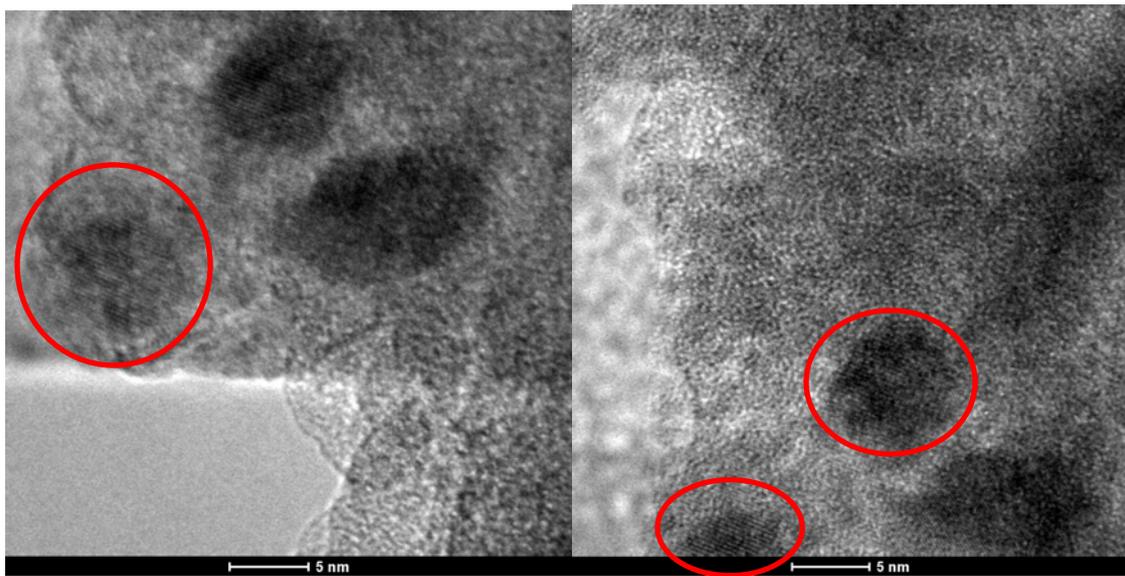


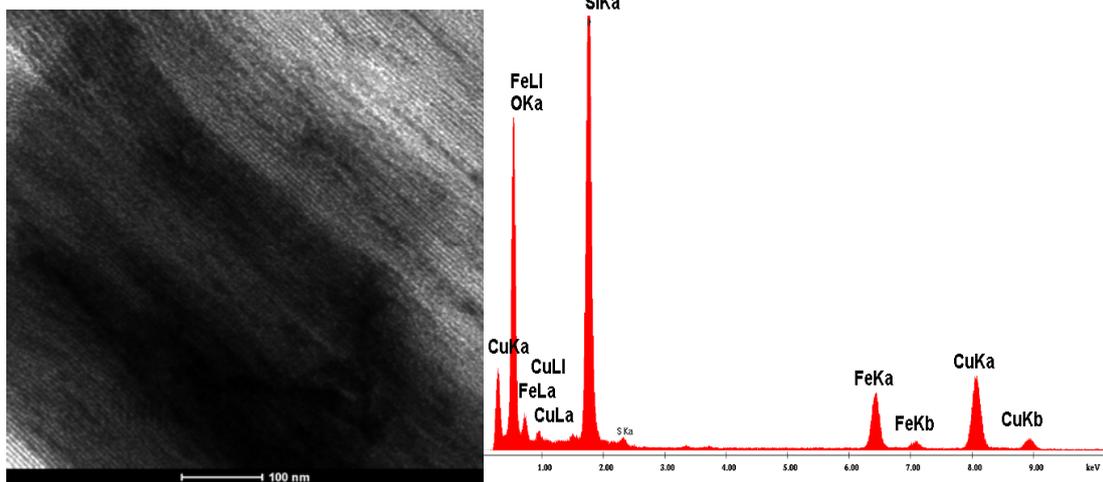
Figura 4.46: Imagens de microscopia eletrônica de transmissão da amostra C2; (a) e (c) são imagens de campo claro (*bright-field*); (b) imagem de campo escuro (*dark field*).

Imagens de campo escuro (*dark field*) mostram um claro contraste em cada partícula, apresentando pontos escuros e claros com extensão de alguns nanômetros cada. O contraste na imagem de campo escuro se deve à diferença na habilidade de espalhamento do feixe de elétrons e, conseqüentemente, do ordenamento atômico das partículas nos diferentes domínios, de sua espessura e características estruturais.

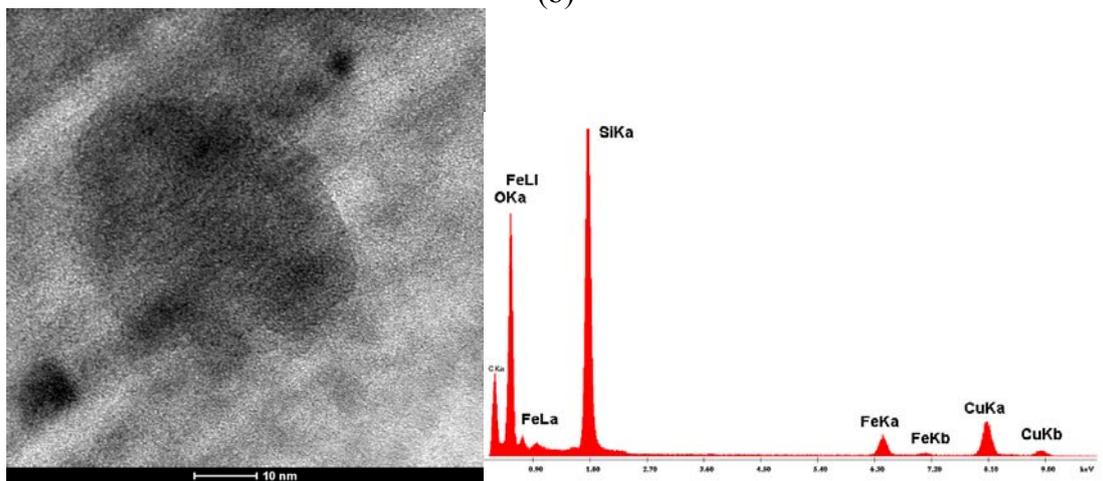
A Figura 4.47 apresenta as imagens de MET para a amostra C3.



(a)



(b)



(c)

Figura 4.47: Imagens de microscopia eletrônica de transmissão da amostra C3.

Na Figura 4.47a observa-se que estruturas cristalinas, fases mais densas, com ordenamento periódico, apresentam diâmetro de aproximadamente 5 nm. Com diferentes aumentos e com dados de EDS (Figuras 4.47b e 4.47c), pode-se inferir que a fase mais densa que aparece nas imagens corresponde a um óxido de ferro, como esperado.

Em todos os compósitos pode-se perceber a presença de uma fase mais densa no interior dos poros da sílica, provavelmente, devido à presença de magnetita, no caso dos nanocompósitos A2, B2, C1 e C2. Como visto na imagem de campo escuro para C2, as fases mais densas correspondem a estruturas cristalinas de poucos nanômetros que espalham o feixe de elétrons nas diferentes direções, gerando diferentes brilhos na imagem. Nas amostras C1 e C3 pode-se observar com maiores detalhes as estruturas cristalinas produzidas no interior da sílica (fases mais densas nas imagens) com diâmetros que variam de 5 a 20 nm e de formas diferentes (alongada e esférica).

As imagens mostram que parte do óxido de ferro foi produzida no interior dos poros da sílica. Esses poros apresentam diâmetros da ordem de 6 nm para o nanocompósito A2, 4nm para B2 e 7 nm para os nanocompósitos da série C. Entretanto, o diâmetro médio dos cristalitos presentes nos compósitos (calculado por difração de raios X) indica que partículas maiores foram produzidas fora dos poros destes materiais. Provavelmente, devido à preparação das amostras para a realização das imagens de transmissão, essas partículas maiores não foram detectadas por esta técnica.

4.11 Propriedades magnéticas

As propriedades magnéticas das amostras foram medidas através do magnetômetro SQUID, conforme metodologia (item 3.2.12). O estudo das propriedades magnéticas das amostras foi realizado por meio de medidas de magnetização em função da temperatura (M-T) e do campo magnético (M-H) durante os processos ZFC (*Zero-field-cooled*) e FC (*Field-cooled*). Deve-se destacar que tais medidas magnéticas podem fornecer informações importantes acerca das características nanoestruturais das amostras estudadas. Devido ao efeito do tamanho nanométrico das partículas, elas se comportam como monodomínios magnéticos abaixo de uma dada temperatura T_B , chamada de temperatura de bloqueio. Acima desta temperatura, o sistema apresenta comportamento superparamagnético (SPM), onde as curvas de (M-T) exibem características de sistemas paramagnéticos com valores de momentos magnéticos da ordem de milhares de magnétons de Bohr. A análise dos dados de M(H-T) permite uma estimativa do diâmetro médio de grãos, como será visto em seguida (item 4.9.2). O valor de T_B está relacionado com a distribuição de tamanhos de partículas e, de forma geral, quanto maior o tamanho médio das partículas, maior é o valor de T_B .

A Figura 4.48 apresenta uma curva ZFC/FC típica (ver item 8 do anexo 1) para a amostra A2.

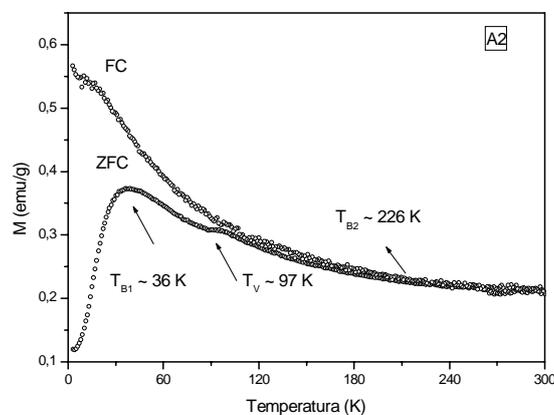


Figura 4.48: Medida de magnetização em função da temperatura obtida para a amostra A2. A curva foi obtida durante os processos ZFC e FC a 100 Oe.

Observa-se uma curva característica de sistemas superparamagnéticos (SPM), onde verifica-se um máximo na curva ZFC (proporcional à temperatura média de bloqueamento do sistema) indicando um processo de bloqueio das partículas de volumes diminutos e, na região de temperatura acima de T_B (de aproximadamente 36 K), a curva apresenta um comportamento SPM com a magnetização crescendo gradativamente com o decréscimo de T.

Da curva de ZFC pode-se extrair a temperatura de bloqueio (T_B), que consiste na transição do estado bloqueado para o desbloqueado, abaixo da qual a energia térmica é insuficiente para manter o alinhamento aleatório dos dipolos magnéticos. Para sistemas que não apresentam irreversibilidade nas curvas de FC e ZFC, T_B é determinada a partir do ápice da curva de ZFC. Para o caso da primeira amostra, A2, a irreversibilidade entre as curvas se inicia próximo a 180 K (Figura 4.48). O valor de T_B muito menor que a temperatura ambiente é característico de um comportamento superparamagnético da amostra e é devido a um progressivo bloqueio dos momentos magnéticos das nanopartículas quando a temperatura decresce. Este comportamento é refletido nas medidas de M-H, onde se observa a histerese típica de material com ordenamento magnético à medida que a temperatura diminui. A irreversibilidade é um reflexo de interações inter-partículas, que poderiam levar a alterações na barreira de energia. Ela também indica uma larga distribuição de tamanho das nanopartículas.

Curvas de magnetização dependentes do campo (M-H) para o nanocompósito são apresentadas na Figura 4.49.

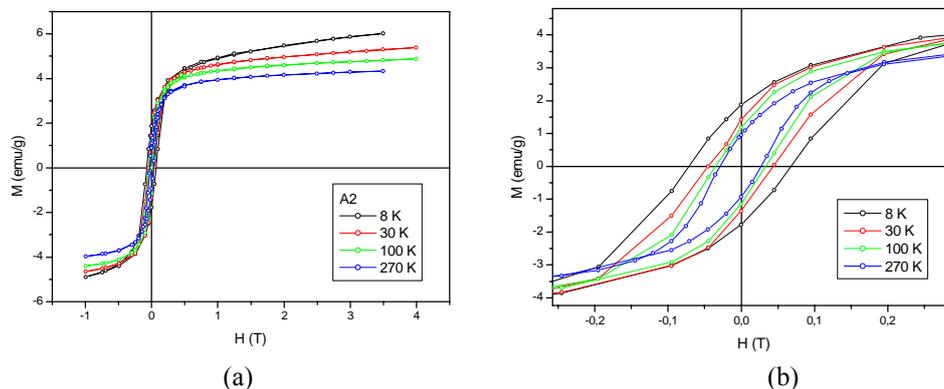


Figura 4.49: (a) Curvas de M-H para a amostra A2 em diferentes temperaturas; (b) escala expandida das curvas M-H.

À medida que a temperatura aumenta, o valor máximo de magnetização (M) diminui, chegando a 3,5 emu/g a 270 K (Figura 4.49a). A histerese a 8 K mostra um valor máximo de magnetização de 6 emu/g a um campo de 4 T (Figura 4.49a). O aumento da magnetização com a diminuição da temperatura indica que o momento das partículas está se alinhando na direção do campo.

Com o aumento da temperatura, a área da histerese decresce (Figura 4.49b), porém ela não desaparece, como esperado para o caso de superparamagnetismo, indicando que há um grupo de partículas que permanece bloqueado mesmo na temperatura ambiente, o que pode ser atribuído a partículas maiores ou aglomerados de pequenas partículas.

A coercividade da amostra se aproxima de zero para a temperatura mais alta e aumenta, quando a temperatura diminui. O mesmo se dá com a remanência, que diminui com o aumento da temperatura (Figura 4.50). Ambos os processos refletem o desbloqueamento das partículas com o aumento da energia térmica.

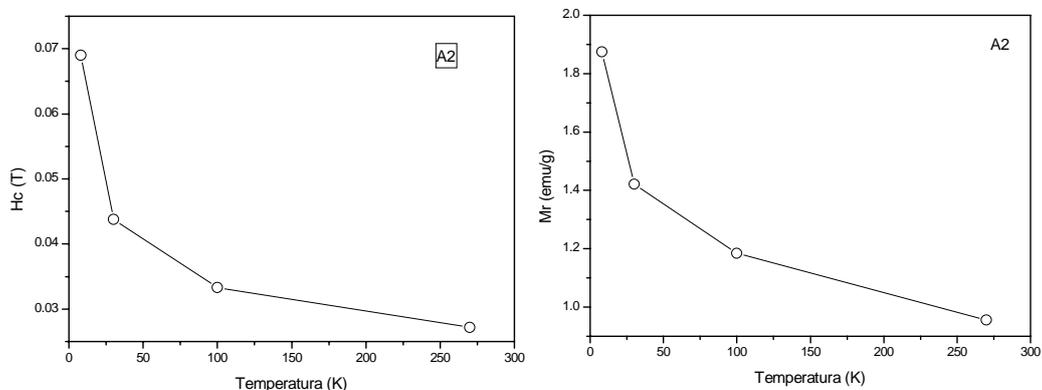


Figura 4.50: Coercividade (a) e magnetização remanente isotérmica (b) para a amostra A2.

Em termos de bioaplicações, um material apresentar propriedades superparamagnéticas a temperatura ambiente tem um aspecto positivo, pois as nanopartículas podem ser atraídas por um campo magnético e não apresentarem nenhum magnetismo residual quando este campo for removido.

A Figura 4.51 apresenta a medida da magnetização em função do campo magnético para a amostra de magnetita pura, sintetizada conforme metodologia (item 3.1.3).

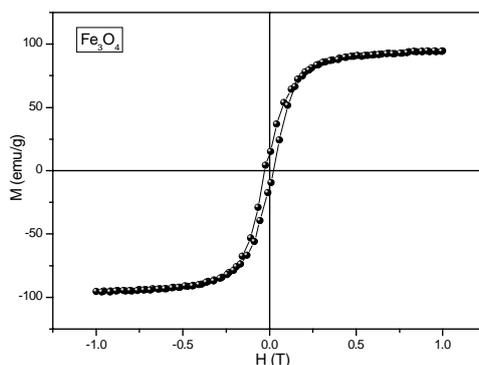


Figura 4.51: Curva de M-H para a magnetita pura a 279 K.

Observa-se elevado valor de magnetização 94 emu/g, valor esperado para a magnetita *bulk* (Cullity & Graham, 2009). A partir dos dados de fluorescência de raios X, observa-se que a quantidade de magnetita na sílica, no caso da amostra A2, é de 28,5% (Tabela 4.6). Para esta amostra a 270 K (3,4 emu/g), o decréscimo da magnetização com relação à magnetita pura era esperado, pois as nanopartículas foram incorporadas nos poros da sílica.

A Figura 4.52 apresenta as curvas de magnetização a 100 Oe em função da temperatura (M-T) das demais amostras estudadas B2 e C1.

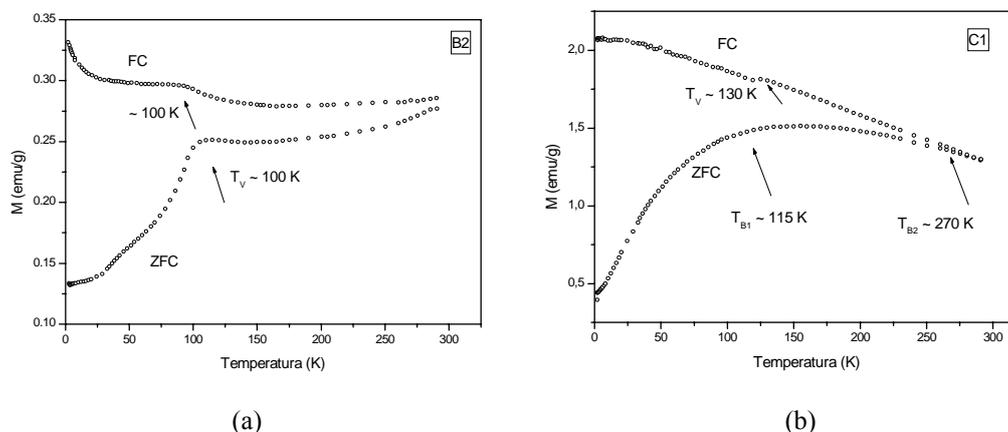


Figura 4.52: Curvas ZFC/FC das amostras B2 e C1 a 100 Oe.

Na figura 4.52a, a fraca dependência da curva FC com a temperatura indica forte acoplamento de interações entre as partículas que leva a um momento magnético quase constante sobre o intervalo de temperatura total. Também se observa que esta amostra (B2) apresenta uma curva bem diferente das demais. Ela apresenta uma forte irreversibilidade, indicando que as curvas ZFC e FC irão coincidir somente acima de 300 K. O valor bastante elevado para a irreversibilidade e o perfil plano das curvas podem estar associados ao tamanho das partículas magnéticas, com uma temperatura de bloqueio acima da temperatura ambiente. Resultado semelhante foi obtido por Goya *et al.*, 2003 para tamanho de partículas de magnetita de aproximadamente 150 nm. Mas observa-se um aumento abrupto da magnetização desta amostra próximo de ~ 100 K, que pode ser associado à transição de Verwey (T_V) (Goya, *et al.*, 2003; Araújo *et al.*, 2007).

Observada pela primeira vez em 1913 na magnetita, essa transição foi explicada por Verwey em um artigo publicado em 1939 (Verwey, 1939). A transição de Verwey (T_V) é uma transição cristalográfica a baixa temperatura, sofrida pela magnetita, em que a estrutura cristalina cúbica altera-se para monoclinica. Segundo Verwey, a alta condutividade elétrica da magnetita acima da temperatura de transição é devida à rápida transferência de elétrons entre os íons Fe^{3+} e os íons Fe^{2+} presentes no sítio octaédrico e que, portanto, exibe uma desordem dinâmica desses íons. A transição à baixa temperatura estaria então associada à criação de um estado de valência discreto, acompanhado do ordenamento dos íons Fe^{2+} e Fe^{3+} , que, devido à diferença de tamanho, têm a célula unitária distorcida, passando de cúbica para monoclinica. Esta transição ocorre em temperaturas abaixo de 120 K, sendo muito sensível ao tamanho de

partículas, oxidação e substituição dos íons ferro presentes por outros cátions (Greenwood & Gibb, 1971).

A mesma elevação na magnetização também foi observada para a amostra A2, $T_v \sim 97$ K (Figura 4.48) e amostra C1, com $T_v \sim 130$ K (Figura 4.52b), indicando a presença de magnetita nas amostras.

Segundo Araújo *et al.*, 2007, mudanças abruptas na magnetização e na coercividade em temperaturas próximas de 120 K indicam a ocorrência da transição de Verwey nas amostras com magnetita. Essa transição também pode ser observada nas medidas de remanência magnética (Özdemir *et al.* 2002).

A Figura 4.53 apresenta a magnetização *versus* temperatura para as amostras A2, B2 e C1.

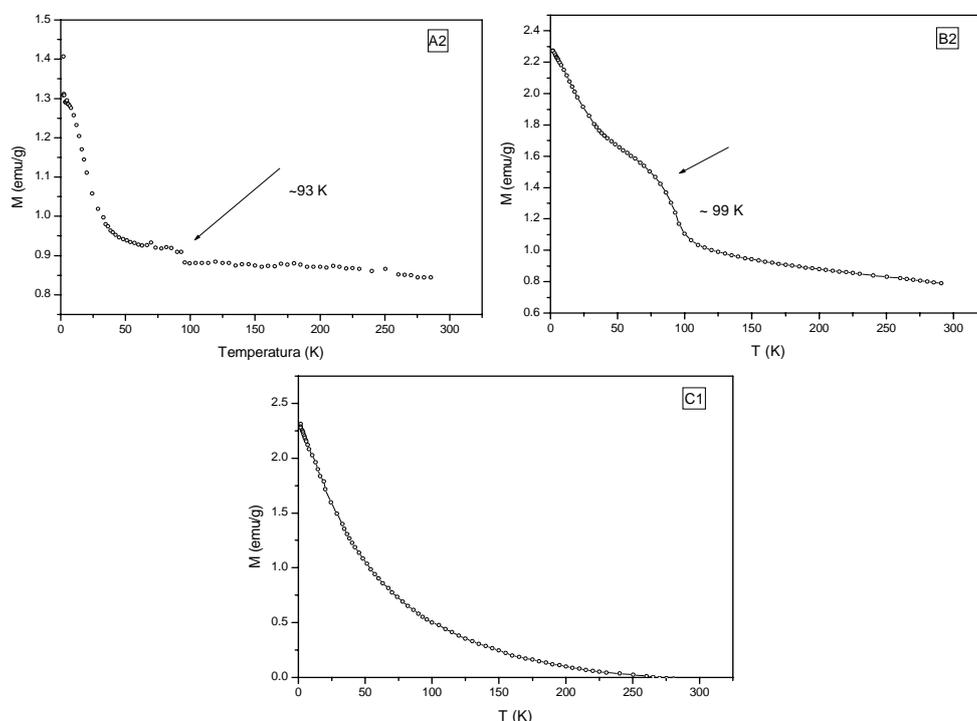


Figura 4.53: Magnetização remanente para as amostras A2, B2 e C1.

Analisando a Figura 4.53, observa-se uma variação acentuada na magnetização remanente para a amostra B2 em torno de 99 K, porém o mesmo não acontece com a amostra C1. Ainda, observa-se uma pequena variação para a amostra A2 em ~ 92 K. No caso de A2, essa pequena variação pode estar associada a um ruído na medida, mas também pode ser um indício da transição de Verwey.

Em amostras de magnetita não estequiométrica, a temperatura de transição é menor que 120 K, e uma transição ocorrendo próxima a essa temperatura indica a qualidade estequiométrica da amostra.

A Figura 4.54 apresenta as curvas de magnetização a 100 Oe em função da temperatura (M-T) das demais amostras estudadas, C2 e C3.

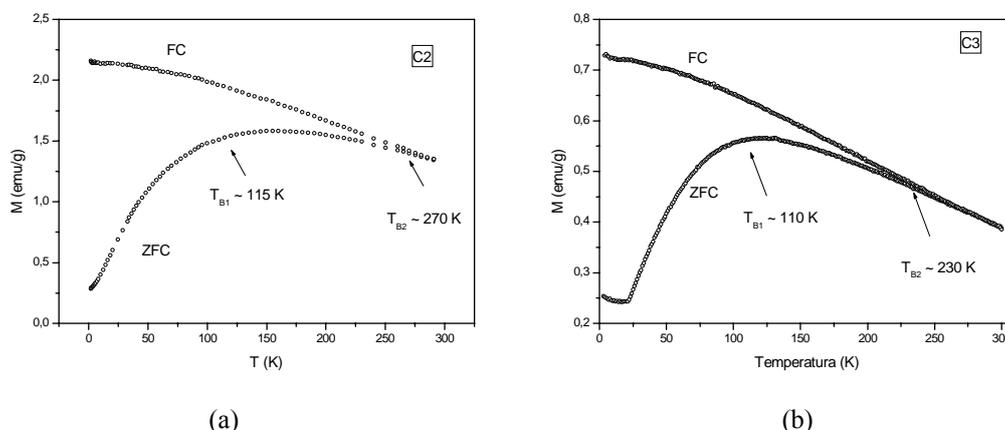


Figura 4.54: Curvas ZFC/FC das amostras C2 e C3 a 100 Oe.

No caso das amostras C2 e C3, não foi possível observar uma variação abrupta da magnetização próximo a 120 K. Segundo Dunlop *et al.*, 2007; Savian, *et al.*, 2009, partículas muito finas de magnetita não apresentam transição de Verwey. O tamanho de partícula limite para observar a T_v não é bem determinado, mas acredita-se que abaixo de 20 nm a T_v não esteja presente. No trabalho de Goya, *et al.*, 2003, nanopartículas de magnetita de com diferentes tamanhos foram estudadas. As partículas com tamanho médio de 50 e 150 nm apresentaram a transição de Verwey, enquanto que as de 5 e 10 nm não apresentaram essa transição. Assim, pode-se estimar que as amostras apresentam tamanho médio de partículas acima e abaixo de 20 nm, e no caso das que apresentaram a transição de Verwey, A2, B2 e C1, a magnetita presente parece estar na forma não-estequiométrica. Isto é bastante visível nos dados de Mössbauer para o caso da amostra C1 (Tabela 4.5).

Assim como A2, as amostras C1, C2 e C3 apresentaram curvas típicas de material nanométrico, com comportamento superparamagnético em 100 Oe, embora a irreversibilidade entre as curvas ZFC e FC tenha ocorrido em temperaturas diferentes (T_B): 180 K para A2, 270 K para C1, 270 K para C2 e 230 K para C3. Isso reflete a distribuição de tamanho das partículas magnéticas presentes na sílica: quanto maior a distribuição de tamanho, maior será a irreversibilidade e a mesma acontecerá em valores mais altos de temperatura.

Assim como no caso de A2, o processo de magnetização reversa foi medido a várias temperaturas para as amostras B2, C1, C2 e C3 para avaliar a magnetização antes e após a temperatura de bloqueio (Figura 4.55).

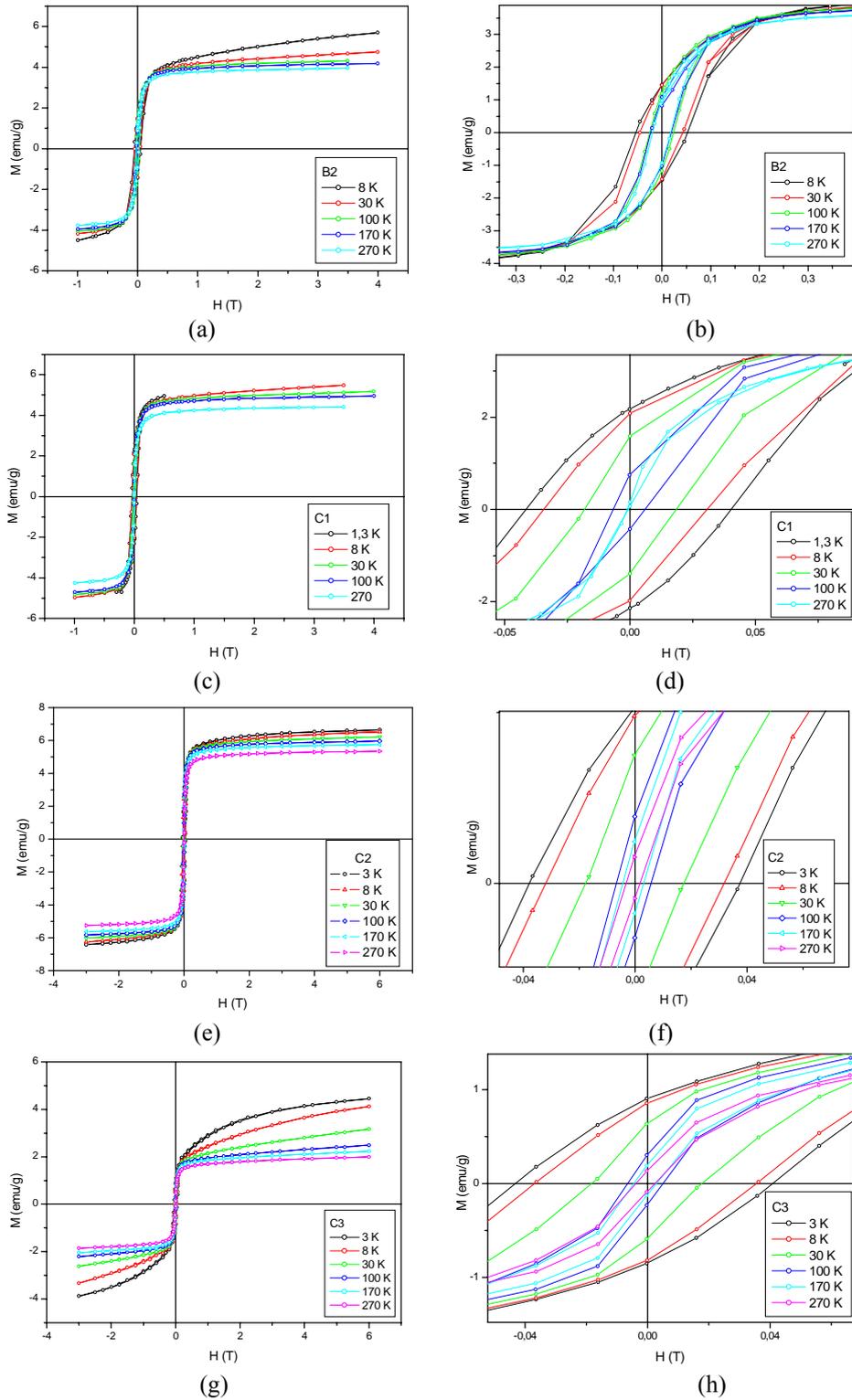


Figura 4.55: Curvas de magnetização em função do campo magnético H da amostra B2, C1, C2 e C3 obtidas em temperaturas acima e abaixo de T_B .

Em todas as amostras observa-se que a 8 K a magnetização não satura até o valor máximo de campo magnético aplicado. Isso indica a presença de resíduo paramagnético do precursor ou a presença de *clusters* muito pequenos que não saturam a 8 K.

Observa-se também que a área da histerese diminui à medida que a temperatura aumenta, chegando quase a desaparecer no caso das amostras C1, C2 e C3 a 270 K.

A Figura 4.56 mostra os valores da coercividade (H_c) e magnetização remanescente (M_r) em função da temperatura para as amostras B2, C1, C2 e C3.

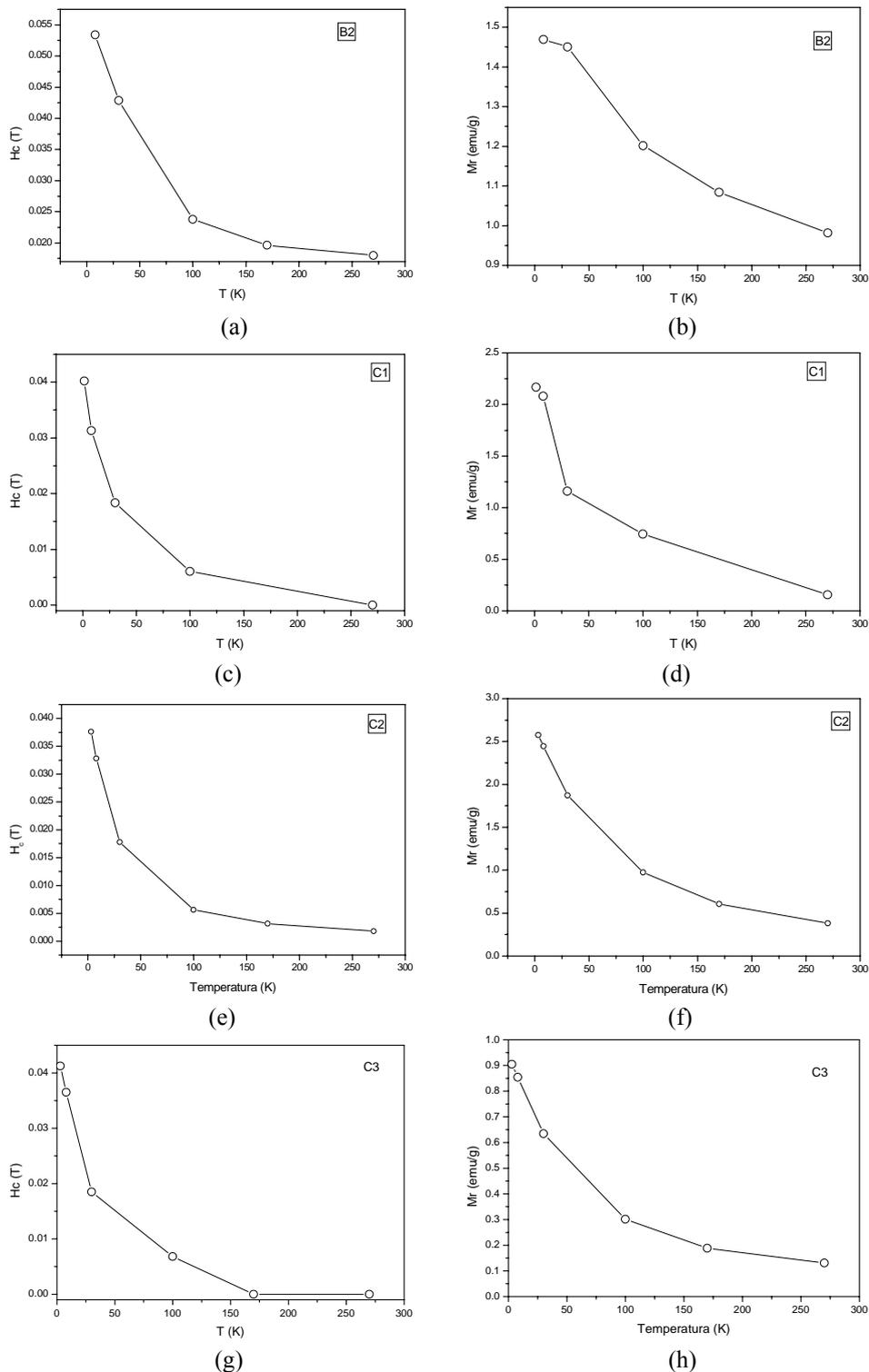


Figura 4.56: Coercividade e magnetização remanescente isotérmica das amostras B2 (a,b), C1 (c, d), C2 (e, f) e C3 (g, h).

Assim como no caso da amostra A2, as demais amostras apresentaram aumento de H_c e M_r com a diminuição da temperatura, devido ao favorecimento de seu ordenamento magnético. A coercividade próxima de zero nas curvas de histerese a 270 K indica um comportamento superparamagnético (Ma, *et al.*, 2008; Tan *et al.*, 2010).

A Tabela 4.13 sumariza os dados obtidos a 8 e 270 K para as medidas de magnetização em função do campo magnético para todas as amostras.

Tabela 4.13: Campo coercivo (H_c), maior valor de magnetização para o máximo de campo aplicado (M_0) e magnetização remanente (M_r).

Amostra	Temp. (K)	H_c (T)	H_c (Oe)	M_r (emu/g)	M_0 (emu/g)	Tamanho médio dos cristalitos (raios X) (nm)	wt% Fe
A2	8	0,07	700	1,87	6	26	7,8
	270	0,027		0,96	4,3		
B2	8	0,05	500	4,47	5,7	33	3,6
	270	0,018		0,98	3,9		
C1	8	0,04	400	2,17	5,5	11,05	8,3
	270	0		0,16	4,4		
C2	8	0,037	370	2,57	6,6	11,08	8,3
	270	0,002		0,38	5,3		
C3	8	0,041	410	0,9	4,1	9,16	7,3
	270	0		0,13	2		

A título de comparação, a Tabela 4.14 sumariza os dados obtidos para as medidas de magnetização em função do campo magnético para sistemas semelhantes encontrados na literatura.

Tabela 4.14: Sistemas de sílica/nanopartículas de óxido de ferro

Amostra	Temp (K)	H_c (Oe)	M_r (emu/g)	M_0 (emu/g)	wt% Fe	Ref.
γ -Fe ₂ O ₃ /sílica amorfa	10	91	-	0,3	2,3	Jung et al., 2004
	300	240	-	0,2		
γ -Fe ₂ O ₃ /sílica aerogel	10	100	0,09	0,4	7,3	Taboada et al., 2006
	300	0	0	0,3		
Fe ₂ O ₃ /sílica gel Método de impregnação	8	-	-	-	5	Alcalá & Real, 2006
	270			0,25		
Fe ₃ O ₄ /MCF*	10	-	-	-	29,55	Ponvel et al., 2010
	300			12,25		
Fe ₃ O ₄ /MCM-41	8	-	-	-	-	Liu et al., 2011
	300	30	0,8	6,6		

*Espuma mesocelular

4.11.1 Ajuste de Langevin

No regime superparamagnético, a magnetização *versus* o campo aplicado resulta em uma curva universal, descrita pela relação:

$$M = M_s [\coth(a) - 1/a] = M_s N \mu L(a) \quad (4.13)$$

onde N é o número de partículas com momento magnético μ , e $L(a)$ é a função de Langevin de argumento $a = \frac{\mu H}{k_B T}$, isto é, é a razão da energia magnética pela térmica (item 6 do anexo 1). M é a magnetização, M_{sat} é a magnetização de saturação dada por $N\mu$; H é o campo aplicado; k é a constante de Boltzman e T é a temperatura de equilíbrio térmico.

A equação (4.1) foi ajustada à curva de magnetização em função do campo (M-H) para os nanocompósitos (Figura 4.57).

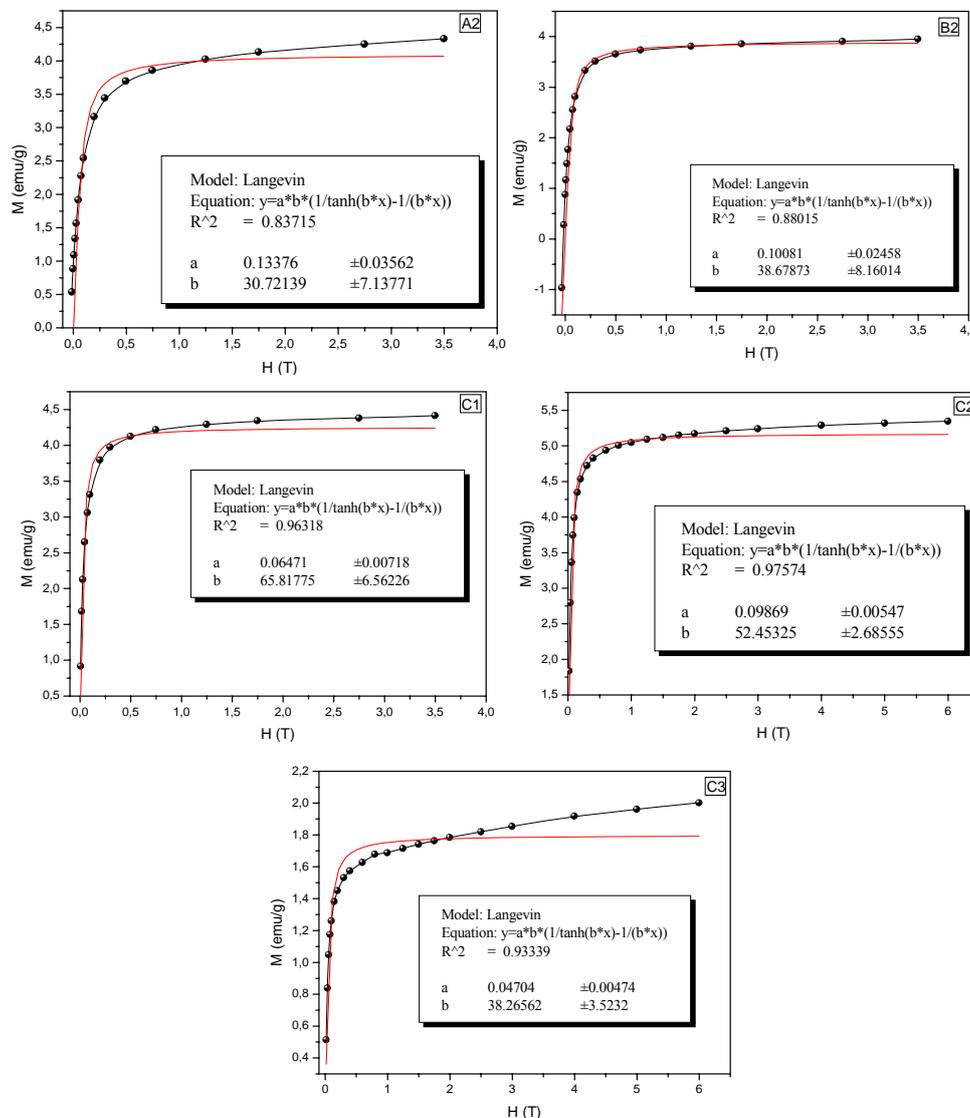


Figura 4.57: Ajuste das curvas M-H a 270 K das amostras para a função de Langevin, em que $a = Nk_B T$; $b = \mu/k_B T$.

Do parâmetro de ajuste, b , podemos calcular o momento magnético, μ , das amostras. Porém, os ajustes não ficaram bons, como pode ser visto na Figura 4.57. Utilizando-se o melhor ajuste obtido, que foi para a amostra B2, o valor de μ calculado foi de $1,44 \times 10^{-8}$ emu. Usando a relação $\mu = M_S V$, onde M_S é a magnetização volumétrica de saturação da magnetita massiva, 510 emu/cm^3 , e V é igual a $1,06 \times 10^{-17} \text{ cm}^3$ para a amostra B2 com raio médio de $16,5 \text{ nm}$ (calculado a partir dos dados de difração de raios X) (Tabela 4.2), é esperado um momento magnético da ordem de 6×10^5 magnetons de Bohr. Sendo o valor do magneton de Bohr (μ_B) igual a $9,27 \times 10^{-21} \text{ emu}$, o valor do momento médio μ obtido para a amostra B2 está centenas de magnetons de Bohr acima do esperado ($\sim 1,5 \times 10^{12} \mu_B$). Esta enorme discrepância entre o momento magnético médio esperado e o obtido do ajuste mostra que o uso da função de Langevin na descrição da magnetização desta amostra não é muito apropriado.

O modelo de Langevin não prevê interações dipolares entre as partículas. No caso dos nanocompósitos estudados, as partículas magnéticas provavelmente interagem entre si, elevando o momento magnético do conjunto.

4.11.2 Extração da distribuição da temperatura de bloqueio das curvas de magnetização ZFC e FC

No modelo apresentado no anexo 1 (item 8), as interações entre as partículas são desprezadas. Considerando que as nanopartículas magnéticas estão uniformemente distribuídas na matriz da sílica (vistas nas imagens de MET), pode-se inferir que temos nos cálculos uma boa aproximação para as curvas de distribuição de temperatura de bloqueio das amostras (Figura 4.58), exceto para o caso da amostra B2, que apresenta temperatura de bloqueio acima de 270 K .

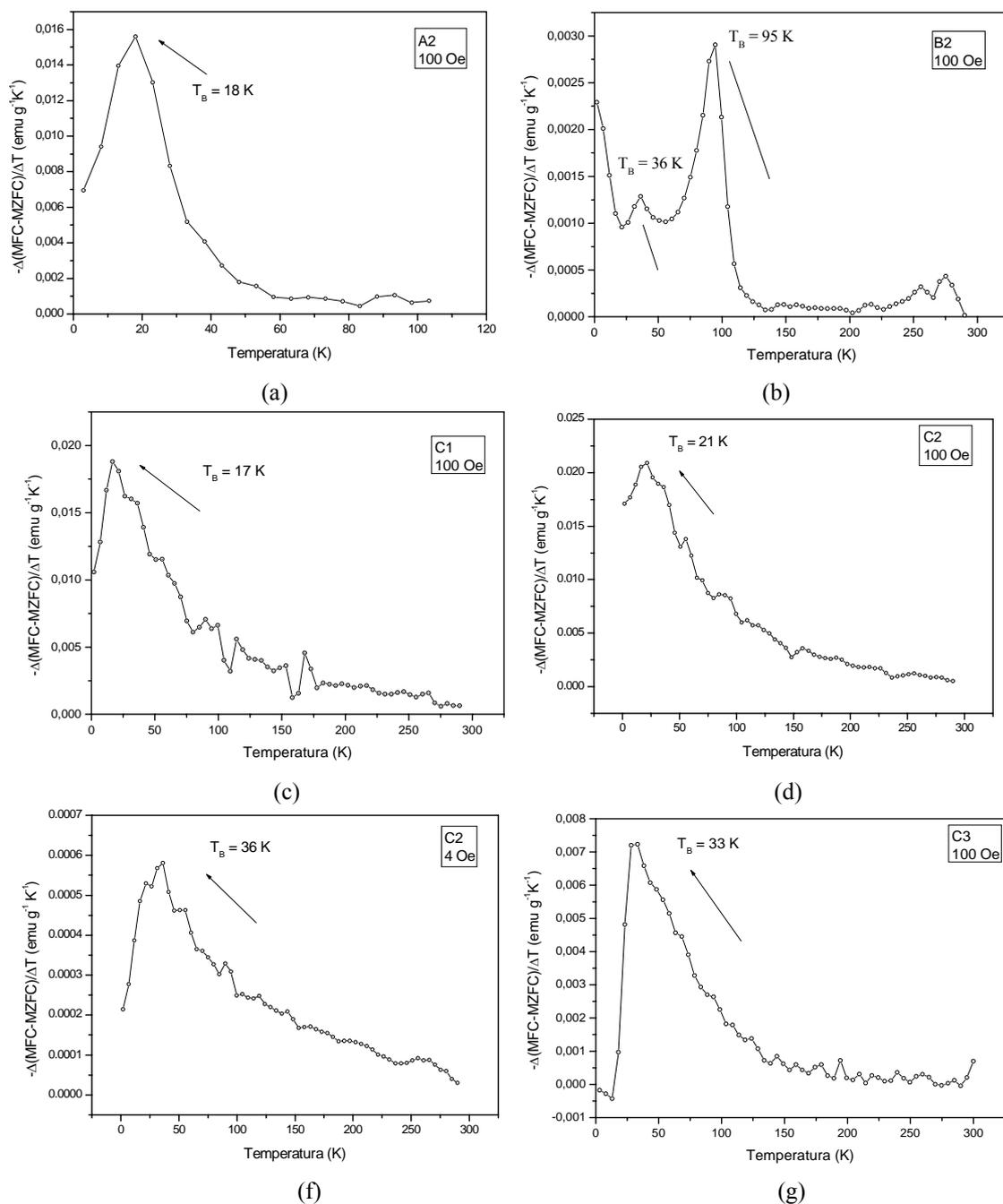


Figura 4.58: Distribuição de temperatura de bloqueio obtida da equação 1.41 (ver introdução) para as amostras.

Os gráficos apresentados acima fornecem um valor mais preciso da temperatura de bloqueio que o obtido diretamente da curva ZFC. Eles também nos dão informações sobre a distribuição de tamanho das partículas, que é refletida pela distribuição da temperatura de bloqueio. Assim, vemos que a distribuição de tamanho é relativamente ampla para todas as amostras.

A partir da equação 4.14 podemos extrair o volume das nanopartículas, e, assim, seu diâmetro.

$$T_B \sim \Delta E / 25k_B = KV / 25k_B \quad (4.14)$$

onde k_B é a constante de Boltzman e K é anisotropia das nanopartículas magnéticas. Para isso, precisamos do valor de K correspondente para cada sistema.

Para magnetita abaixo de T_V , supõe-se que a anisotropia magnetocristalina seja uniaxial, e o campo coercitivo experimental está relacionado com a constante de anisotropia efetiva, K_{eff} , através da relação $H_c = 2K_{\text{eff}}/M_0$, onde M_0 é a magnetização espontânea da magnetita massiva a 0 K e vale $M_0 = 510 \text{ emu/cm}^3$ (Cullity & Graham, 2009).

Na Tabela 4.15 estão listados os valores para a constante de anisotropia calculada para os compósitos a 8 K (abaixo da temperatura de transição de Verwey). Para quase todas as amostras, o valor da constante encontrado está na mesma ordem de grandeza que a da magnetita massiva, $K = 1,1 - 1,3 \times 10^5 \text{ erg/cm}^3$ (Cullity & Graham, 2009). Porém, a anisotropia para amostra C2 apresentou um valor com uma ordem de grandeza menor que a da magnetita massiva. Isso sugere que a 8 K, essa amostra não apresenta transição de simetria cúbica para uniaxial (Goya *et al.*, 2003). Isso pode ser um indicativo de que não houve a transição de simetria cúbica para ortorrômbica que acontece por volta de 120 K, característica da magnetita. Realmente, não observamos esta transição nas curvas de M-T para esta amostra (Figura 4.54a).

Tabela 4.15: Valores para a constante de anisotropia, calculados para os nanocompósitos a 8 K e para a magnetização espontânea da magnetita massiva.

Amostra	H_c sem ajuste (Oe)	K sem ajuste (erg/cm ³)	H_c com ajuste (Oe)	K com ajuste (erg/cm ³)	R^2
*Fe ₃ O ₄	253	$0,6 \times 10^5$	-	-	
A2	700	$1,78 \times 10^5$	-	-	-
B2	500	$1,27 \times 10^5$	653	$3,5 \times 10^5$	0,99987
C1	400	$1,02 \times 10^5$	458	$2,43 \times 10^5$	0,9998
C2	370	$9,4 \times 10^4$	473	$2,5 \times 10^5$	0,9986
C3	410	$1,04 \times 10^5$	529	$2,8 \times 10^5$	0,996

*O valor de K para a magnetita (Fe₃O₄) foi calculado a 278 K.

Entretanto, calculando-se a constante de anisotropia, K , através de uma equação que considera os eixos de anisotropia alinhados, equação 4.15, foi possível encontrar valores de K na mesma ordem de grandeza da magnetita massiva.

$$H_c = 0,48 \frac{2K}{M_s} \left[1 - \left(\frac{T}{\langle T_B \rangle} \right)^{1/2} \right] \quad (4.15)$$

À medida que a temperatura diminui, a coercividade da amostra aumenta junto com a fração de partículas bloqueadas (Figura 4.58). O valor médio da constante de anisotropia pode ser estimado pelo ajuste dos dados de coercividade e $T^{1/2}$ para baixas temperaturas, onde se observa uma região linear (Figura 4.59).

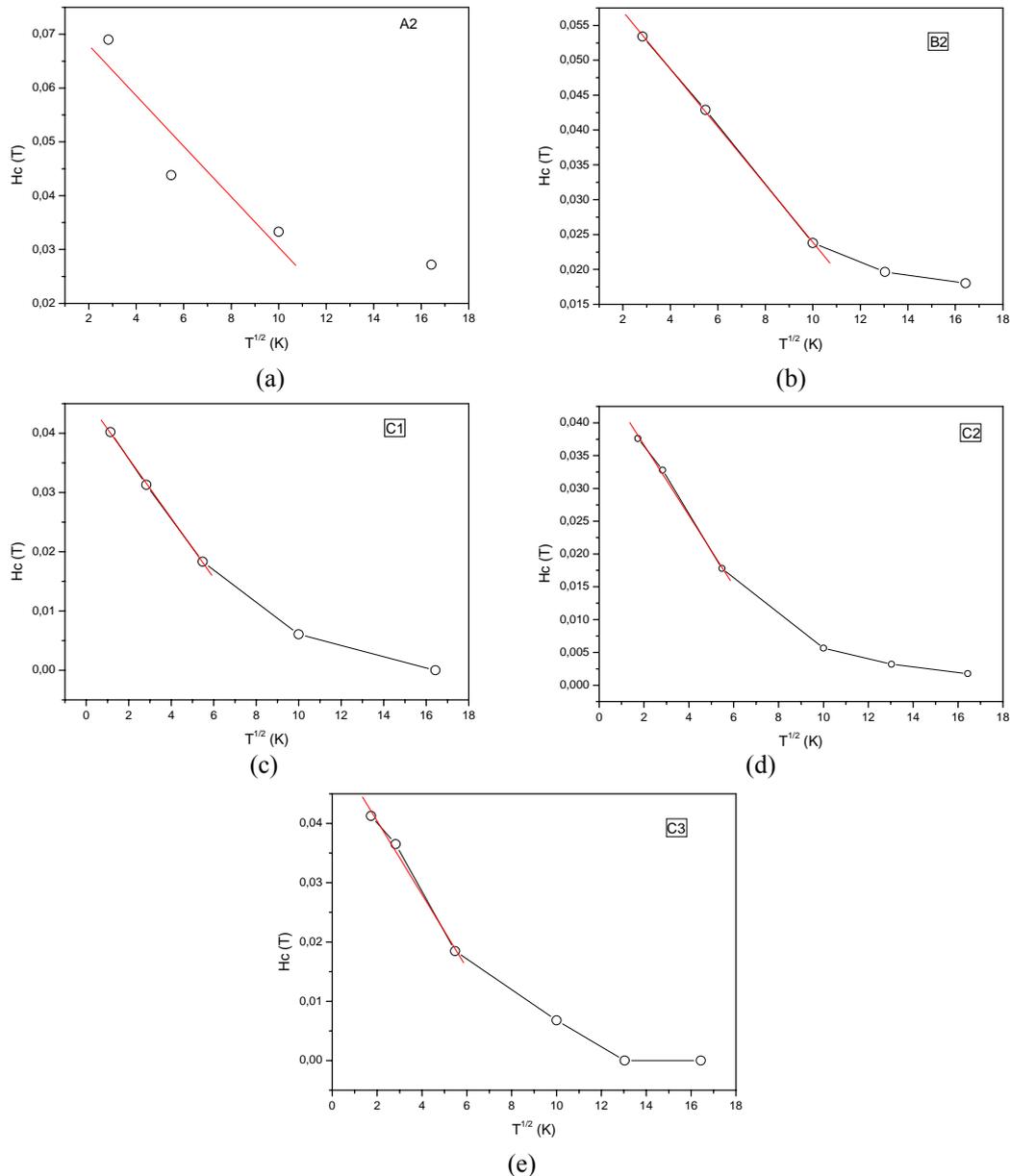


Figura 4.59: Ajuste da coercividade em função de $T^{1/2}$ das amostras.

Abaixo de 6 K o decréscimo do campo coercitivo com $T^{1/2}$ é aproximadamente linear, com exceção da amostra A2. Um ajuste nesta faixa de temperatura fornece o valor de 0,48. 2K/ M_s com o qual podemos estimar a constante de anisotropia. Através deste ajuste, encontramos valores de K na mesma ordem de grandeza que a da magnetita massiva (Tabela 4.15). He *et al* (2005) encontraram um valor de $2,23 \times 10^6$ erg.cm⁻³ para a constante

anisotrópica de um sistema de magnetita revestida por sílica. Este valor foi 10 vezes maior que o conhecido para a constante da magnetita maciça, isto é, $K = 1,35 \times 10^5 \text{ erg.cm}^{-3}$.

Assim, usando-se a equação 4.12, foi possível calcular o diâmetro médio das nanopartículas. Os valores estimados a partir das curvas ZFC-FC são superestimados em relação aos calculados pela técnica de difração de raios X, usando-se a equação de Scherrer (Tabela 4.16). Uma das causas deste aumento é o valor da magnetização espontânea para as nanopartículas de magnetita serem menores que a magnetização da magnetita massiva utilizada nos cálculos. Também, o modelo apresentado no item 8 do anexo para o cálculo da distribuição de temperaturas de bloqueio não considera as interações entre as nanopartículas, interações essas que provavelmente devem existir nas condições reais.

Tabela 4.16: Diâmetro médio de partículas, da difração de raios X e a partir das curvas ZFC-FC.

Amostra	Diâmetro médio dos cristalitoss (raios X) (nm)	Diâmetro médio das partículas (curvas ZFC-FC) (nm)
Magnetita (Fe ₃ O ₄)	280	-
A2	26	40,55
B2	33	-
C1	11,05	35,8
C2	11,08	39,2
C3	9,16	42,7

Os diâmetros das partículas magnéticas calculados por difração de raio X e a partir das curvas ZFC-FC são maiores que os medidos por MET (item 4.10). Isso acontece, pois possíveis partículas maiores são descartadas na etapa de preparação das amostras para as medidas de transmissão (item 3.2.11 da metodologia) e, através desta técnica, vemos somente as menores partículas.

4.11.3 Estudo da hipertermia magnética

A Tabela 4.17 apresenta os resultados de geração de calor (ΔT) para os nanocompósitos sintetizados neste trabalho e para a magnetita pura para fins de comparação. As amostras foram dispersas em água e as medidas foram realizadas antes e após a sonicação para avaliar o efeito da dispersão das nanopartículas no aquecimento.

Tabela 4.17: Dados de geração de calor a 198 kHz para os nanocompósitos comparados com a magnetita pura.

Amostras	300 A (105 Oe)	400 A (168 Oe)
	ΔT (°C)	ΔT (°C)
Fe ₃ O ₄ (20 mg/mL) 120 s	15,5	35,5
Fe ₃ O ₄ (20 mg/mL) após sonificação/0,5 h 120 s	19	62
A2 (20 mg/mL) 30 min	3	21
A2 (20 mg/mL) Após sonificação/0,5 h 30 min	-	24,5
B2 (20 mg/mL) 25 min	4	29
B2 (20 mg/mL) Após sonificação/0,5 h 30 min	-	33
C1 (20 mg/mL) 30 min	18,5	27
C1 (20 mg/mL) Após sonificação/0,5 h 30 min	-	27
C3 (20 mg/mL) 30 min	3	6

Pode-se observar que a dispersão tem um efeito marcante na geração de calor para a magnetita pura, cujo ΔT passou de 35,5°C para 60°C após sonificação.

Nos nanocompósitos, o ΔT máximo alcançado foi de 33°C, valor este, muito inferior ao da magnetita pura. Um dos fatores responsáveis por esta drástica diferença é que nos nanocompósitos, tem-se, no máximo, 28 % de magnetita em sílica.

O valor máximo de temperatura alcançado para os nanocompósitos A2, B2 e C1 está acima do ideal para as aplicações práticas em terapias baseadas em hipertermia, em que o ΔT necessário para afetar as células cancerosas é de aproximadamente 7°C. Entretanto, os experimentos foram realizados *in vitro*, numa situação muito distante das condições reais, como o corpo humano, por exemplo, onde muitas variáveis têm que ser levadas em conta, tais como a distância indutor-tumor. Tais variáveis poderiam diminuir a eficiência de aquecimento das nanopartículas quando utilizadas *in vivo* e, desta forma, um material que inicialmente apresente um ΔT elevado em condições experimentais poderia garantir o aquecimento necessário quando aplicado em situações reais.

A Figura 4.60 apresenta as curvas de aquecimento dos nanocompósitos A2 e B2 em função do tempo.

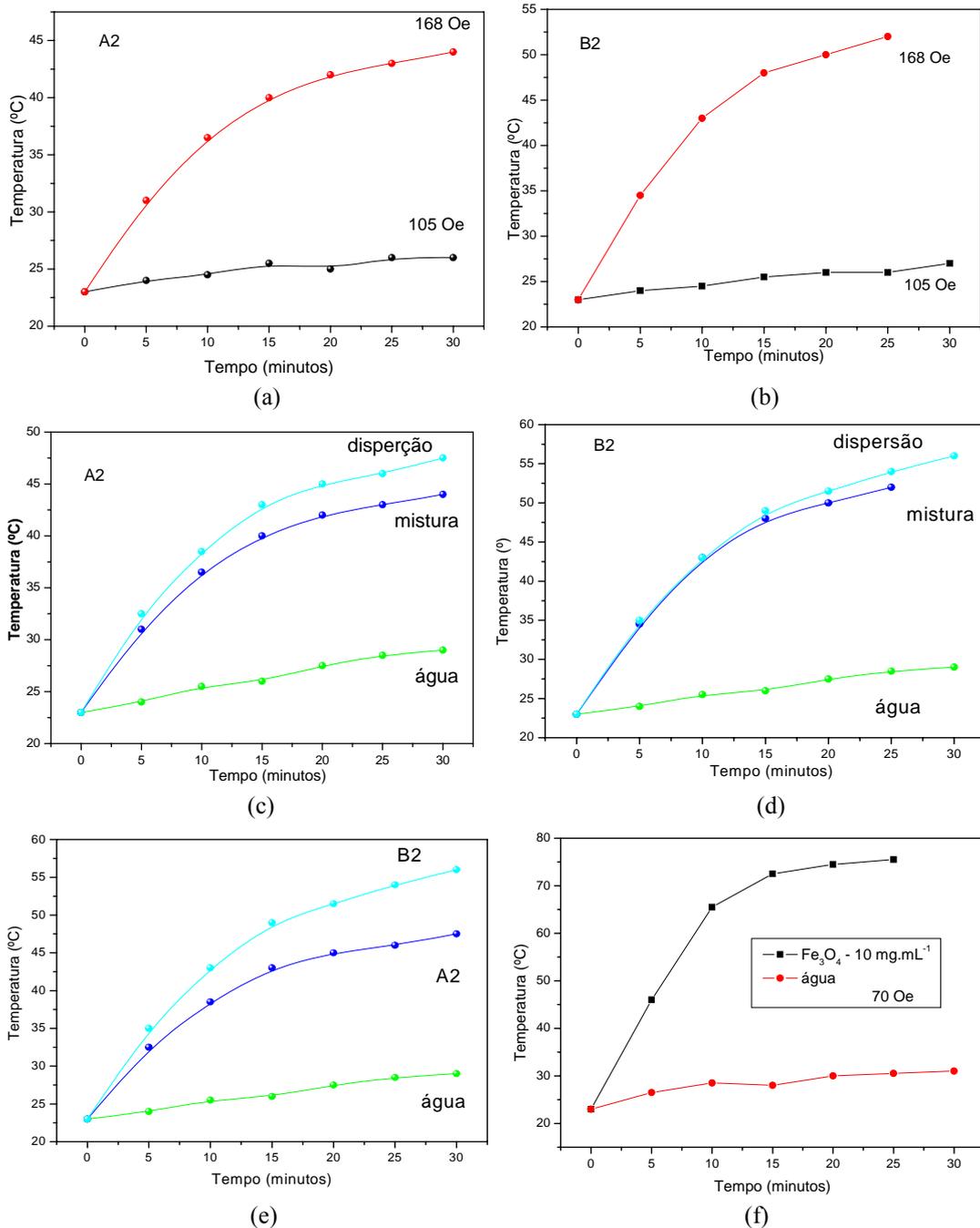


Figura 4.60: Campo magnético de corrente alternada de 198 kHz e 168 Oe ($13,37 \text{ kA m}^{-1}$) e 105 Oe ($8,36 \text{ kA m}^{-1}$) das amostras A2 (a) e B2 (b) em água; (c) e (d) aquecimento das amostras em 168 Oe após dispersão por 30 minutos; (e) comparação entre as amostras dispersas e água pura a 168 Oe; (f) amostra de magnetita pura a 10 mg mL^{-1} a 70 Oe.

Observa-se grande diferença no aquecimento para as amostras A2 e B2 submetidas a diferentes valores de campo magnético. A amostra A2 apresentou melhores resultados de aquecimento quando dispersa, enquanto que na amostra B2 parece que as nanopartículas já

estão bem dispersas e a sonicação não fez grande diferença. Pode-se observar também que a amostra B2 aquece mais que A2, resultado este, condizente com a maior potência dissipada por esta amostra (Tabela 4.18).

Para a magnetita pura (Figura 4.60f) observa-se que uma concentração de 10 mg.mL^{-1} e um campo bastante inferior ao utilizado para os compósitos, há geração excessiva de calor, como esperado para o óxido puro, sem recobrimento.

Na Figura 4.61 estão as curvas de aquecimento dos nanocompósitos da série C.

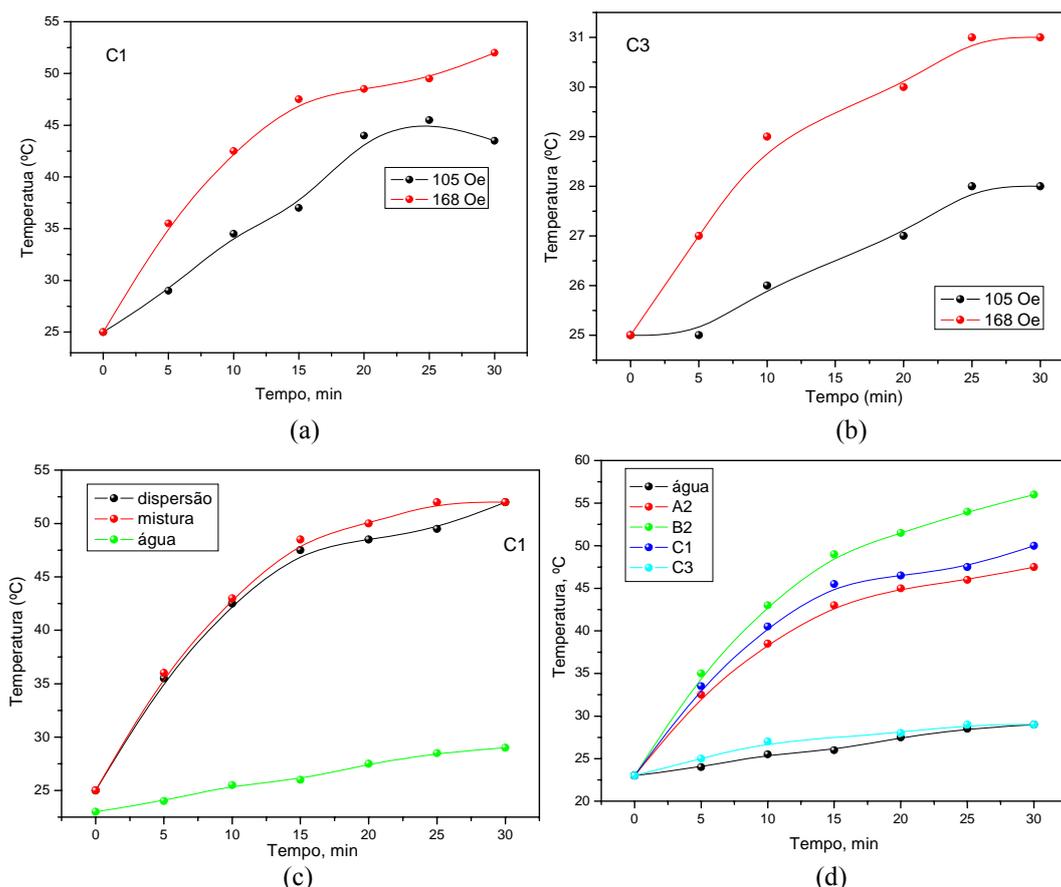


Figura 4.61: Campo magnético de corrente alternada de 198 kHz e 168 Oe ($13,37 \text{ kA m}^{-1}$) e 105 Oe ($8,36 \text{ kA m}^{-1}$) das amostras C1 (a) e C3 (b) em água; (c) aquecimento da amostra C1 em 168 Oe após dispersão por 30 minutos; (d) comparação entre todas as amostras dispersas e água pura a 168 Oe.

A amostra C1, aquece de forma considerável, com uma variação de temperatura (ΔT) de 33°C , enquanto que a amostra C3, que possui baixa magnetização espontânea (Tabela 4.17) possui um ΔT baixo, de 6°C .

Com exceção da magnetita pura (Figura 4.60f), as demais amostras não saturam no tempo máximo da indução aplicada a 168 Oe, indicando um potencial ainda maior de aquecimento.

4.11.3.1 Geração de potência

De acordo com o discutido na Introdução (item 1.4.1) e no anexo 1 (item 12.1), a perda magnética específica pode ser calculada através da equação 4.16:

$$\Delta U_{his} = \frac{\mu_0}{\rho} \oint M_H(H) dH \quad (4.16)$$

que está relacionada com área do *loop* de histerese nos gráficos de M-H. E a perda de potência específica, P, pode ser calculada pela equação 4.17,

$$P(f) = \Delta U(f) \cdot f \quad (4.17)$$

em que f é a frequência em uma medida de M-H com corrente alternada, AC.

Neste trabalho, foi possível calcular apenas a perda magnética, ΔU , pois a medida de M-H foi feita em corrente contínua, DC.

Os valores de ΔU (em J/m³) encontrados para as amostras são apresentados na Tabela 4.18.

Tabela 4.18: Dados calculados para cada amostra para obtenção da potência dissipada, P.

Amostra	Densidade (g cm ⁻³)	M _{sat} em 270 K (emu g ⁻¹)	Volume médio dos cristalitos (raios X) (m ³)	K (erg/cm ³)	τ_{eff} (s)	ΔU (J/m ³)	P (W g ⁻¹)
FeO ₄	4,68	86	6,46 x 10 ⁻²¹	*0,6 x 10 ⁵	2,53 x 10 ³⁶	-	4,77 x 10 ⁶
A2	4,19	3,88	5,18 x 10 ⁻²⁴	*1,78 x 10 ⁵	5,33	956,16	7
B2	3,28	3,73	1,06 x 10 ⁻²³	3,5 x 10 ⁵	1,22 x 10 ³⁰	473,12	10,3
C1	**2,97	4,19	3,97 x 10 ⁻²⁵	2,43 x 10 ⁵	15,25	21,58	0,44
C2	-	5,09	4,01 x 10 ⁻²⁵	2,5 x 10 ⁵	1,14 x 10 ⁻⁸	96,31	0,66
C3	-	1,68	2,26 x 10 ⁻²⁵	2,8 x 10 ⁵	4,65 x 10 ⁻⁹	45,24	0,04

*Valor de K sem ajuste.

** Não foi possível medir as densidades das amostras C2 e C3. Assim, para o cálculo de P para essas amostras, foi usado o valor de densidade medido para a amostra C1.

Observa-se que a amostra A2 apresenta maior perda magnética nas condições da medida, ou seja, para valores altos de campo magnético (~ 2000 Oe – Figura 4.48a). Nessas condições, a amostra C1 apresenta a menor perda magnética, o que pode ser explicado pela área quase desprezível de sua histerese a 270 K (Figura 4.55d), característico de um material superparamagnético. Entretanto, partículas que apresentam comportamento superparamagnético a baixas frequências, podem fornecer completas perdas de histerese em frequências mais elevadas. Neste caso, os efeitos de relaxação apresentam importante contribuição na geração de calor, como já discutido.

A equação 4.18 apresenta potência dissipada:

$$P = \frac{\mu_0^2 \pi V \tau_{eff} M_{sat}^2 H^2 \omega^2}{kT(1 + \omega^2 \tau_{eff}^2)} \quad (4.18)$$

em que τ_{eff} é o tempo de relaxação efetivo, que é função de τ_N , o tempo de relaxação de Néel e τ_B , o tempo de relaxação de Brown (equação 21 do anexo 1).

Para os nanocompósitos, o tempo de relaxação de Brown pode ser negligenciado, já que ele é muito maior que a relaxação de Néel, pois as nanopartículas magnéticas estão aprisionadas dentro dos poros da sílica. Os valores calculados para τ_{eff} são apresentados na Tabela 4.18.

Para as nanopartículas de magnetita pura (não revestidas pela sílica), entretanto, o tempo de relaxação de Brown foi levado em consideração no cálculo do tempo de relaxação efetivo.

Como τ_{eff} é muito sensível a pequenas variações no volume das nanopartículas, seus valores foram muito discrepantes para as diferentes amostras (Tabela 4.18). Além disso, para obtenção de τ_{eff} foi usada a constante de anisotropia calculada para cada amostra. Os valores de K foram calculados para sistemas ideais e aqui podem não estar correspondendo com a situação real dos nanocompósitos. Assim, a constante de relaxação foi calculada para a obtenção da potência dissipada máxima possível para cada compósito. Da equação 4.15 temos que a potência dissipada é máxima quando $\omega\tau_{eff} \cong 1$ a um volume crítico (Hergt *et al.*, 1998). Na frequência utilizada neste trabalho, $\omega/2\pi = 198$ kHz, o tempo de relaxação ótimo, τ_{eff} , é $8,04 \times 10^{-7}$ s. A partir deste valor de τ_{eff} e utilizando-se a equação acima, P foi calculado para as amostras (Tabela 4.19).

Os valores de magnetização de saturação, M_{sat} foram obtidos da relação $M = M_{sat} (1 - \beta/H)$, em que β é um parâmetro independente do campo, após extrapolação para campo infinito (Figura 4.62).

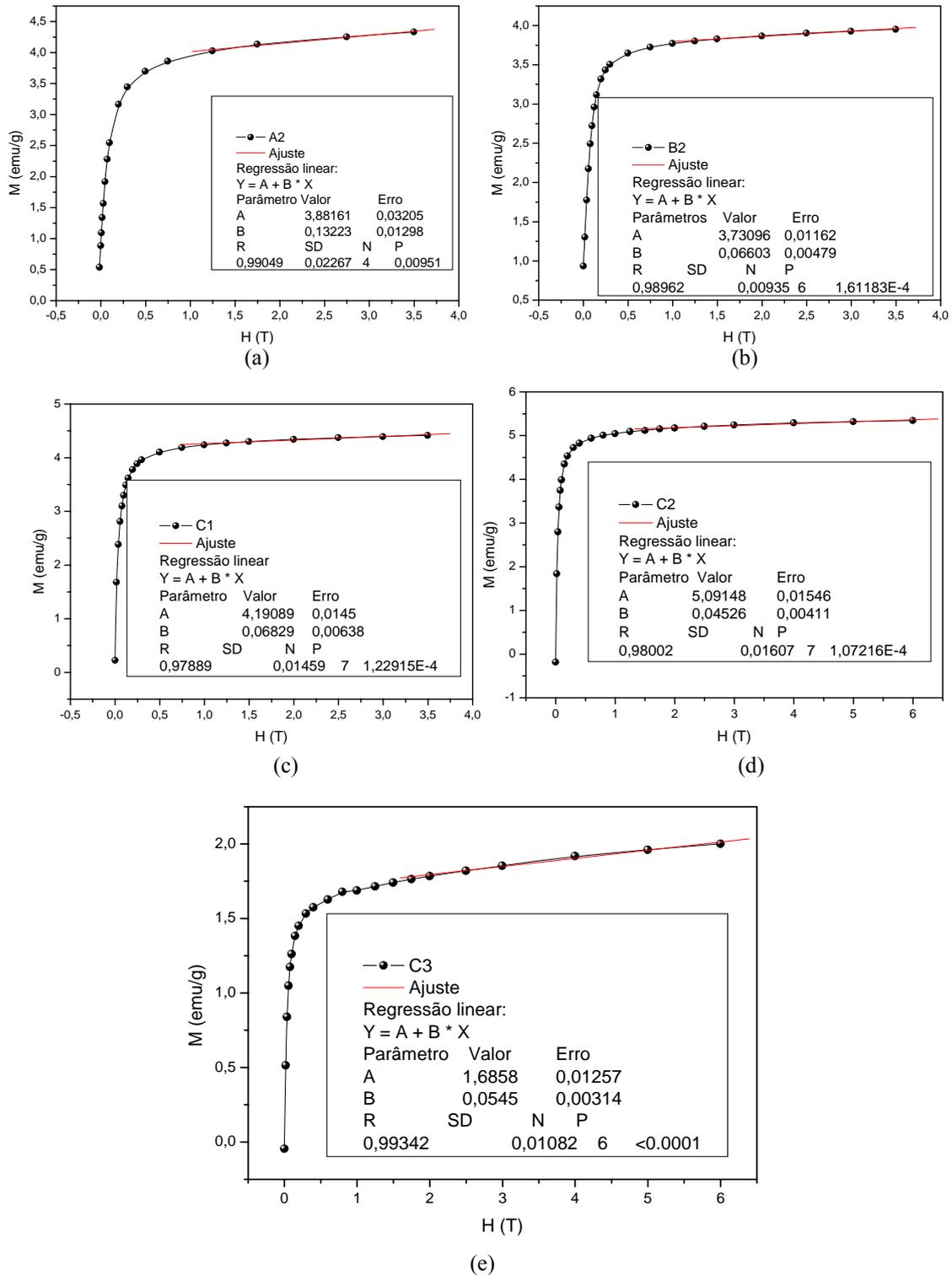


Figura 4.62: Ajuste das curvas M-H para cálculo da magnetização de saturação, M_{sat} .

Para os nanocompósitos, observa-se baixos valores de P, em comparação com a magnetita pura. Valores altos de P da ordem de 100 – 600 W g⁻¹ foram relatados para testes realizados com nanopartículas puras (Hergt *et al.*, 2004). Para nanopartículas revestidas com a sílica, os valores encontrados são 10 e 41 W/g, dependendo da síntese empregada (Kawashita

et al., 2005). Os baixos valores de potência dissipada encontrados para os nanocompósitos podem resultar do fato de que o conteúdo magnético na sílica é pequeno (Tabela 4.13), o que leva a um material com magnetização muito baixa.

O aumento da temperatura, ΔT , é dado como:

$$\Delta T = P \Delta t / c \quad (4.19)$$

em que c é o calor específico da magnetita, $670 \text{ J kg}^{-1} \text{ K}^{-1}$ e Δt é a duração do aquecimento, no caso 1800 s.

Assim, pode-se calcular a variação teórica (esperada) para temperatura nos diferentes sistemas.

Tabela 4.19: Valores esperados, calculados a partir de P para a variação de temperatura, e a taxa de aquecimento das amostras.

Amostra	P (W g ⁻¹)	ΔT (K) teórico	ΔT (K) experimental	$\Delta T / \Delta t$ (K s ⁻¹)
A2	7	18725	297,5	10,4
B2	10,3	27672	306	15,4
C1	0,44	1182	300	0,65
C2	0,66	1773	-	0,98
C3	0,04	108	279	0,06

Como observado da Tabela 4.19, com exceção para a amostra C3, as demais amostras apresentaram um valor de ΔT experimental bem abaixo do teórico. Entretanto, esses valores estão dentro da faixa ideal para aplicações práticas.

Um fator importante que poderia ser responsável pela discrepância entre os valores calculados e os experimentais é que os cálculos não levam em conta que boa parte das nanopartículas magnéticas estão revestidas pela sílica. Ainda, para o cálculo do tempo de relaxação efetivo de cada amostra (Tabela 4.18), foram usadas constantes de anisotropia previamente calculadas para sistemas ideais, de partículas não interagentes.

Podemos concluir destes cálculos que a escolha do material para aplicações em hipertermia magnética não deve se basear em dados teóricos somente. Este estudo é importante na tentativa de melhor caracterizar e conhecer o material, mas em uma situação real, vários fatores podem influenciar no rendimento da geração de calor, como a interação entre as nanopartículas, considerada não existente nos cálculos teóricos.

A amostra C1 apresentou aquecimento levemente maior que a amostra A2 (Figura 4.59d), embora, a partir dos cálculos, fosse esperado o contrário.

4.11.3.2 Tolerância fisiológica

Segundo Bae *et al.*, (2009), a hipertermia mediada por campo magnético de corrente alternada ou hipertermia magneticamente induzida por correntes parasitas, tem uma limitação séria devido a respostas fisiológicas deletérias nas condições de alta frequência e campo magnético, tais como o estímulo cardíaco e arritmia devido à variação da bioeletricidade, estímulo do músculo esquelético e sérios danos nos nervos e cérebro. Assim, de acordo com estudos prévios, foi estipulado um valor para a tolerância fisiológica dado pelo produto campo magnético x frequência (Hf) que não pode exceder a $4,85 \times 10^8 \text{ A.m}^{-1}.\text{s}^{-1}$ em um intervalo de frequência de 0,05 – 1,2 MHz e de campo magnético de 0 – 15 $\text{kA.m}^{-1}.\text{s}^{-1}$ ($\approx 190 \text{ Oe}$).

Em nosso caso, esse produto excede em uma ordem de grandeza o valor máximo recomendado, ou seja, $6,15 \times 10^9 \text{ A.m}^{-1}.\text{s}^{-1}$ para 392,14 Oe e $8,2 \times 10^9 \text{ A.m}^{-1}.\text{s}^{-1}$ para 522,85 Oe. Assim, para continuar esse estudo, há a necessidade de melhorar essa relação, baixando a intensidade do campo magnético, por exemplo, e aumentando o tempo de exposição dos compósitos a esse campo para se produzir o mesmo ΔT alcançado anteriormente. Uma alternativa seria realizar os experimentos variando a frequência, na tentativa de se encontrar a frequência de ressonância dos nanocompósitos, que produziria maior aquecimento com menores campos magnéticos aplicados.

4.12 Ensaio de liberação do fármaco Doxorrubicina

Nesta parte do trabalho, foi feito o estudo de liberação do fármaco Doxorrubicina (DOX) nos diferentes compósitos magnéticos, comparados com a sílica mesoporosa pura (SBA-15), usada como padrão. A liberação do fármaco na amostra pura foi testada com a mesma na forma de pó e na forma de pastilha para avaliar a influência da forma geométrica (cilíndrica) da pastilha no perfil de liberação da DOX. Ainda foi avaliada a influência da razão massa da matriz (SBA-15)/massa do fármaco na eficiência de incorporação da DOX (Tabela 4.20).

Para calcular a eficiência de incorporação do fármaco, o sobrenadante e as soluções de lavagem foram coletadas e o conteúdo residual de DOX (R_{DOX}) foi medido através da espectroscopia UV-Vis no comprimento de onda de 233 nm. A eficiência de incorporação (EI%) da DOX foi calculada como segue: $EI\% = ((O_{DOX} - R_{DOX}) / O_{DOX}) \times 100\%$, em que O_{DOX} é o conteúdo original da DOX em μg .

Tabela 4.20: Dados de incorporação de Doxorrubicina nas diferentes matrizes estudadas.

	Amostra	[] amostra, mg mL ⁻¹	[] DOX, mg mL ⁻¹	Quantidade Incorporada (µg de DOX/ mg de SBA-15)	Eficiência de Incorporação %	Quantidade Liberada %
(a)	SBA-15/pó [1:1] ^a DOX	2	2	16	1,3%	~5 (30 h)
(b)	SBA-15/pó [10:1] DOX	4	0,4	7,7	9%	20 (30 h)
(c)	SBA15/pastilha/ [10:1] DOX	4	0,4	0,29	0,5%	80 (40 h)
(d)	A2 SC ^b [10:1] DOX	4	0,4	86	74%	1 (1,8 h)
(e)	A2 CC ^c [10:1] DOX	4	0,4	85	64%	1 (1,8 h)
(f)	A2 CC [10:1] DOX	20	0,4	27	100%	1 (1,8 h)
(g)	B2 SC 10:1 DOX	4	0,4	55	46%	0,5 (1,8 h)
(h)	B2 CC [10:1] DOX	4	0,4	40	30%	3 (1,8 h)
(i)	B2 CC [10:1] DOX	20	0,4	26	97%	1,5 (1,8 h)
(j)	C1 SC [10:1] DOX	4	0,4	28	23%	2 (1,8 h)
(k)	C1 CC [10:1] DOX	4	0,4	22 µg	16%	8 (1,8 h)
(l)	C3 SC [10:1] DOX	4	0,4	53 µg	43%	3 (1,8 h)
(m)	C3 CC [10:1] DOX	4	0,4	43	32%	3 (1,8 h)
(n)	C3 CC [10:1] DOX	20	0,4	2,5 µg	93%	1 (1,8 h)
(o)	SBA-15/pastilha/ Mistura física [10:1] DOX	4	0,4	100	100	94 (30 h)

^a[x:y] proporção x:y (mg/mg)

^bLiberação sem campo

^cLiberação com campo

Observa-se na Tabela 4.20 que a eficiência de incorporação (EI) para o SBA-15 na proporção 10:1 foi de 9% (b), enquanto que na proporção 1:1 foi de 1,3% (a). Desta forma, a proporção 10:1 foi mantida nos demais sistemas.

Comparando-se a matriz não magnética na mesma proporção (10:1) na forma de pó (b) e na forma de pastilha (c), observa-se que o segundo caso apresenta eficiência de incorporação de apenas 0,5%. Assim, o estudo com as amostras magnéticas foi realizado com as mesmas na forma de pó.

A concentração do fármaco foi de 0,4 mg mL⁻¹ para todos os sistemas na proporção 10:1.

Doxorrubicina é usada na dosagem média de 60 a 75 mg m⁻² de área corpórea, de modo que um adulto receberia em torno de 20 µg mL⁻¹ de sangue (supondo-se que um adulto teria em torno de 4 a 5 L de sangue) (Trevisan, 2003).

Os compósitos magnéticos apresentaram alta eficiência de incorporação da DOX, muito maior que a sílica pura (SBA-15), variando de 22 a 86 µg de fármaco para 1 mg de matriz. Apesar de incorporar menos, o SBA-15 apresenta maior área superficial e volume de poros que os nanocompósitos (Tabela 4.10). Esta diferença acentuada entre os materiais se deve, provavelmente, à interação entre o fármaco e as partículas magnéticas nos compósitos.

Ainda analisando a Tabela 4.10, observa-se que o compósito A2, que apresenta maior eficiência de incorporação que os demais nanocompósitos, apresenta maior área superficial específica e volume de poros, que justifica a maior carga de incorporação, apesar de ter diâmetro de poros (6 nm) menores que os dos compósitos C1 e C3 de 7,1 nm.

A possível influência do campo magnético na cinética de liberação do fármaco foi analisada nas amostras magnéticas A2, B2, C1 e C3 (linhas (e), (h), (k) e (m) da Tabela 4.20) na concentração de amostra de 4 mg mL⁻¹ (20 mg de amostra em 5 mL de água).

A Figura 4.63 representa a estrutura da molécula de Doxorrubicina. Para isso, foi feito um modelamento molecular empregando o programa HYPERCHEM 7.52 (Hypercube, 2003), que permitiu a configuração de energia mais baixa desta molécula. A representação gráfica foi efetuada utilizando o programa MERCURY (Bruno, 2002). O tamanho máximo da molécula foi estimado em aproximadamente 14,8 Å, o que indica que ela pode facilmente ter acesso aos mesoporos do material, uma vez que o tamanho desses poros é da ordem de 6 nm (para o SBA-15) e 4 nm (para o MCM-41), conforme avaliado por adsorção de N₂ e MET.

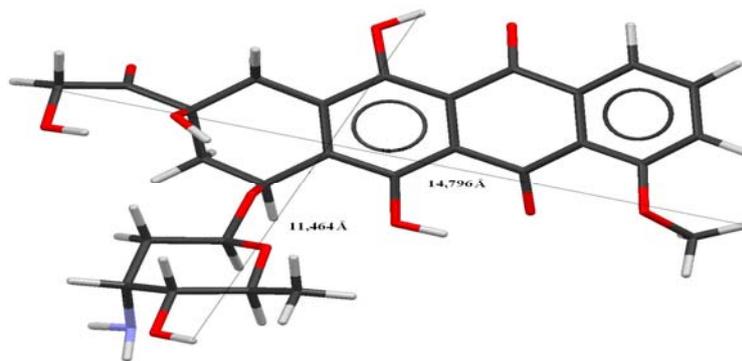
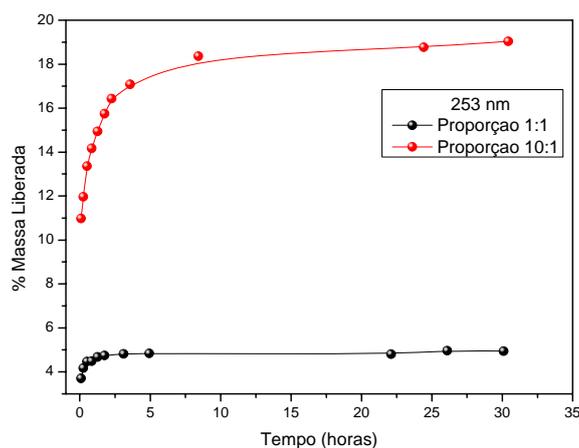


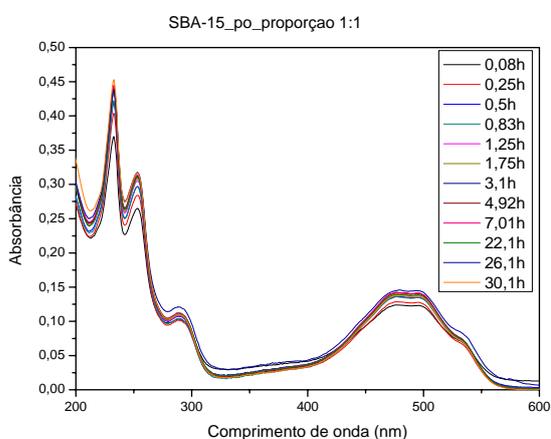
Figura 4.63: Representação do fármaco em estudo, com seu respectivo tamanho. A cor representa um determinado átomo: (cinza) para hidrogênio, (lilás) para nitrogênio, (vermelho) para oxigênio e (preto) para carbono.

4.12.1 Ensaios de liberação da DOX para SBA-15

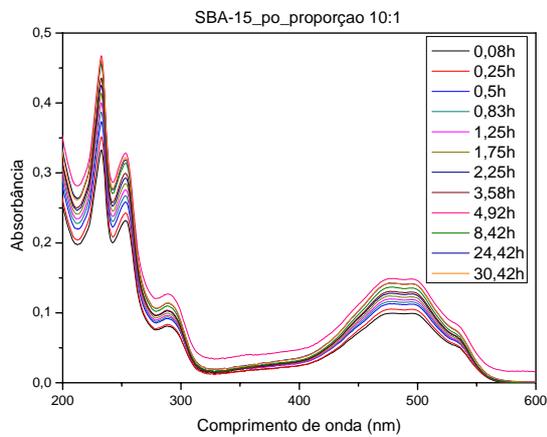
A Figura 4.64 apresenta o perfil de liberação da DOX em % massa liberada em função do tempo (em horas), com os respectivos espectros de absorção na região do ultravioleta do SBA-15 na forma de pó, comparado-se as duas proporções estudadas.



(a)



(b)



(c)

Figura 4.64: Perfil de liberação para SBA-15 nas proporções 1:1 e 10:1 (a) e os espectros de absorção na região do ultravioleta (b) e (c).

Observa-se que na proporção 10:1, cuja carga de incorporação foi de 9%, que após 30 horas, cerca de 20% da DOX foi liberada, ao passo que na proporção 1:1 (com 1,3% de fármaco incorporado), apenas 5% foi liberado. A amostra que incorporou mais fármaco, também liberou mais, como esperado, porém, a quantidade liberada foi pequena, indicando uma possível interação ocorrendo entre a DOX e a superfície da sílica.

Já a Figura 4.65 apresenta o perfil de liberação de SBA-15 na forma de pastilha. Observa-se que após aproximadamente 40 horas, cerca de 80% do fármaco é liberado. Mas, neste caso, a incorporação não foi eficiente (somente 0,5% - linha (c) da Tabela 4.20), ou seja, foi liberado muito da DOX, mas quase nada foi incorporado.

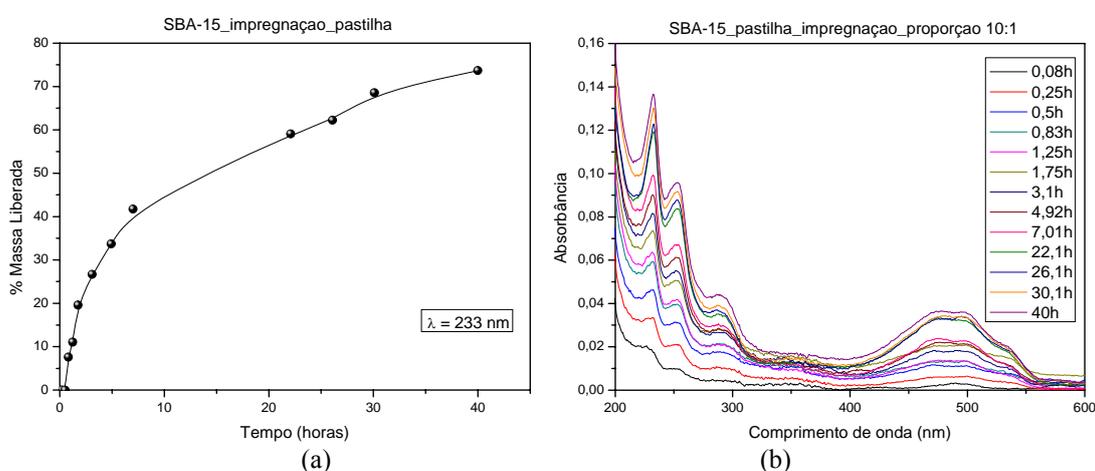


Figura 4.65: Perfil de liberação para SBA-15 na forma de pastilha na proporção 10:1 (a) e o respectivo espectro de absorção na região do ultravioleta (b).

Ainda com a amostra não magnética foi realizado um estudo para avaliar o tipo de carga de incorporação (*loading*) do fármaco na matriz e sua influência no perfil de liberação. Foi feita uma mistura física entre o fármaco e a matriz (linha (o) da Tabela 4.20) e após isso, foi realizada sua prensagem. Este sistema foi comparado ao da linha (c) da Tabela 4.20, onde a sílica prensada (pastilha) incorporou o fármaco por difusão (Figura 4.66).

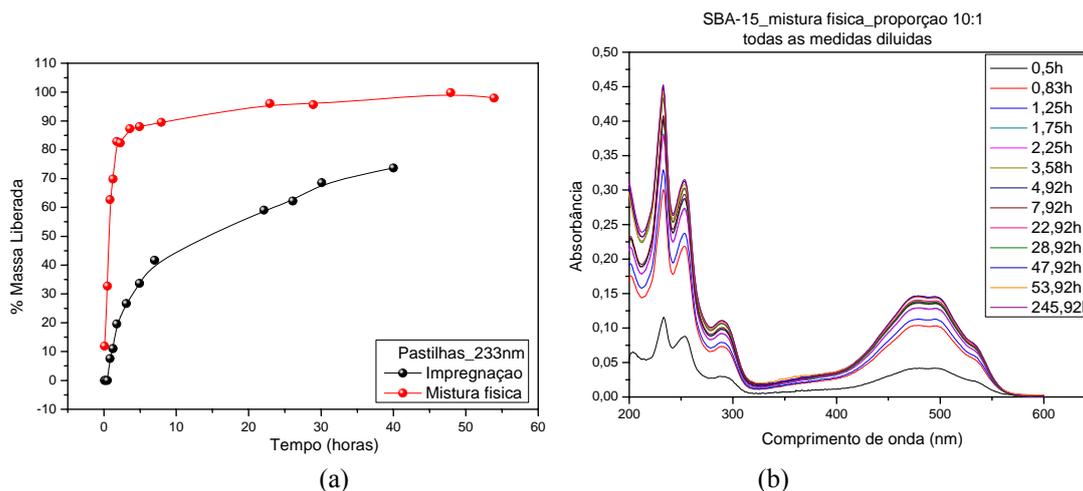


Figura 4.66: Perfil de liberação para SBA-15 na proporção 10:1 para DOX incorporado ao sistema por difusão e por mistura física (a) e o espectro de absorção na região do ultravioleta para o segundo caso (b).

Observa-se que cerca de 90% do fármaco foi liberado no sistema de mistura física em 3,5 horas, ao passo que neste mesmo tempo, foi liberado cerca de 40% da DOX incorporada ao sistema por difusão, ou seja, o mesmo apresenta uma taxa de liberação mais prolongada. O estudo cinético destes sistemas será apresentado no item 4.3 de modelamento das curvas de liberação.

Como visto na Tabela 4.20, a porcentagem de DOX liberada nas amostras magnéticas foi muito pequena, mesmo com campo magnético oscilante aplicado ao sistema, indicando uma forte interação entre as moléculas da DOX e a superfície dos nanocompósitos. Os ensaios preliminares de liberação foram feitos com as amostras A2, B2, C1 e C3 e constam no Apêndice (página 169).

Uma hipótese para explicar a forte interação da DOX com os nanocompósitos, além das interações intermoleculares, como dito anteriormente, é a possibilidade de Fe^{3+} coordenar com a DOX, formando, por exemplo, um metalociclo de cinco membros bastante estável (Figura 4.67). Shultz *et al.*, 2007, usando cálculo teórico e alguns dados experimentais, mostraram a viabilidade da coordenação de Fe^{3+} presente nas nanopartículas de óxido de ferro, com uma semiquinona, formando o anel de cinco membros. No caso, uma interação semelhante poderia ocorrer entre ela e os íons de ferro (III) presentes nas nanopartículas magnéticas dos compósitos.

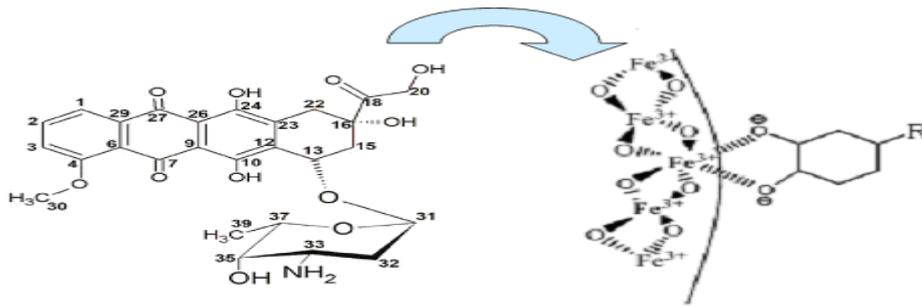


Figura 4.67: Representação de possível coordenação do Fe^{3+} da magnetita com uma molécula de DOX.

4.12.2 Estudo de liberação com atenolol para o compósito A2

Para avaliar a influência do tipo de fármaco usado no processo de liberação, o atenolol, um beta-bloqueador, foi usado para comparação. Uma representação de sua estrutura segue abaixo (Figura 4.68):

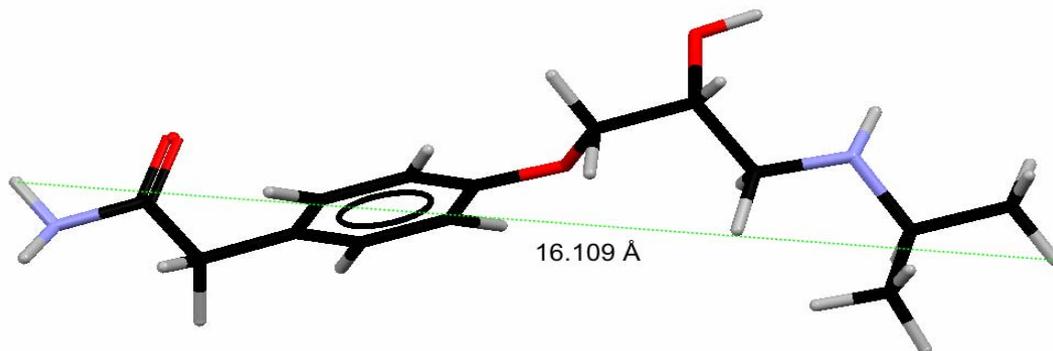


Figura 4.68: Figura ilustrativa da molécula de atenolol. A cor representa um determinado átomo: **(cinza)** para hidrogênio, **(lilás)** para nitrogênio, **(vermelho)** para oxigênio e **(preto)** para carbono.

Nesta etapa do trabalho, foi realizado um estudo apenas com a amostra A2 na forma de pó e de pastilha, na concentração de $0,4 \text{ mg mL}^{-1}$ de atenolol e na concentração de 4 mg mL^{-1} de amostra, com uma eficiência média de incorporação de 56%. Os testes de liberação foram feitos na presença e ausência do campo magnético oscilante de 220 kHz. A liberação se deu em 5 e 12,5 mL de água deionizada.

A Figura 4.69 apresenta os testes realizados com o atenolol, mostrando que o sistema A2 com este fármaco é mais sensível à variação do campo magnético oscilante que a DOX. Mesmo sem aplicação do campo, observa-se que já ocorre a difusão do atenolol, mas essa difusão é mais pronunciada quando a amostra é submetida ao campo oscilante, sendo liberado quase o dobro de fármaco (Figura 4.69a).

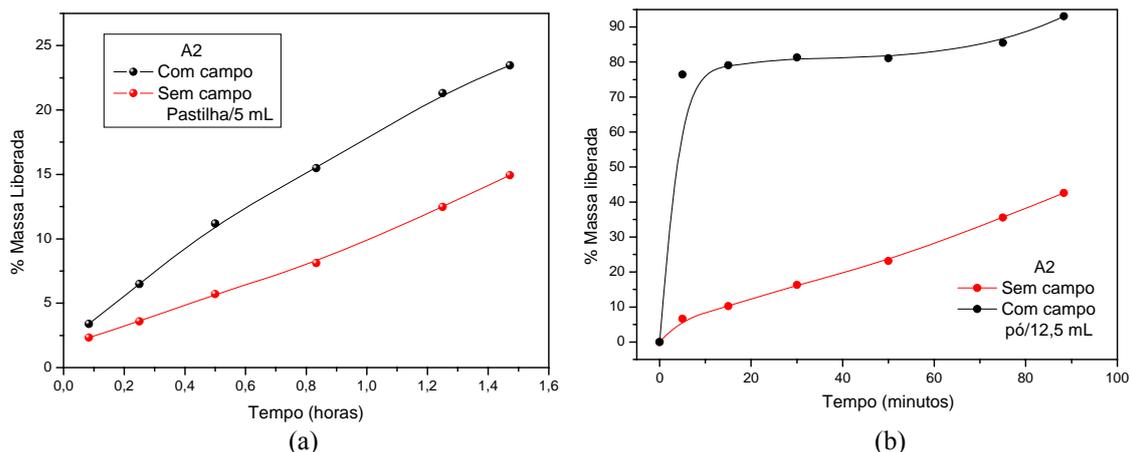


Figura 4.69: Perfil de liberação do nanocompósito A2 em pastilha (a) e na forma de pó, (b) sem e com campo magnético de 100 Oe.

4.12.3 Modelamento das curvas de liberação

Para analisar dados de sistemas de variadas geometrias, uma expressão empírica exponencial foi desenvolvida para relacionar a liberação fracional do fármaco com o tempo de liberação (Equação 4.19). Este é o modelo de Korsmeyer-Peppas, também chamado lei da potência (Costa & Lobo, 2001).

$$M_t/M_\infty = Kt^n \quad (4.19)$$

onde M_t/M_∞ é a liberação fracional do soluto (M_t é a quantidade de fármaco liberada no tempo t ; M_∞ é a quantidade de fármaco liberada no tempo infinito), t é o tempo de liberação, K é uma constante que incorpora características estruturais e geométricas da forma farmacêutica e n é o expoente de liberação, característico do mecanismo de liberação (Langer, 1995; Costa & Lobo, 2001). A lei de potência aplica-se até 60% da quantidade total do fármaco liberado. Prediz que a liberação fracional do fármaco é exponencialmente relacionada ao tempo de liberação e descreve adequadamente a liberação do fármaco a partir de esferas, barras, cilindros e discos. Os parâmetros da equação 4.16 podem ser obtidos a partir da equação 4.20.

$$\ln(M_t/M_\infty) = \ln K + n \ln t \quad (4.20)$$

A inclinação (n) de um gráfico correlacionando \ln da concentração do fármaco liberado *versus* \ln do tempo é 0,5 para difusão que segue a lei de Fick (Tabela 4.21). Um padrão que não segue a lei de Fick ($0,5 < n < 1,0$ ou $n = 0,45 < n < 0,89$) é observado quando a proporção de penetração do solvente e a liberação do fármaco estão

num mesmo patamar. Este desvio é devido ao aumento da difusividade do fármaco devido à relaxação da matriz pelo solvente, no caso de matrizes poliméricas. Uma cinética de liberação do tipo ordem zero ($n = 0,89$ ou $n = 1$) pode ser encontrada quando a difusão é mais rápida que a relaxação da matriz pelo solvente. (Peppas, 1985; Ritger & Peppas, 1987a; Ritger & Peppas, 1987b).

Tabela 4.21: Expoente de liberação e correspondentes mecanismos de liberação.

<i>Filme fino</i>	<i>Amostra esférica</i>	<i>Mecanismo de liberação do fármaco</i>
Expoente de liberação, n		
0,5	0,43	Difusão de acordo com a lei de Fick
$0,5 < n < 1,0$	$0,43 < n < 1,0$	Transporte anômalo (não Fickiano)
1,0	1,0	Ordem zero

Fonte: Peppas, 1985; Ritger & Peppas, 1987a; Ritger & Peppas, 1987b.

Na Figura 4.70 temos o ajuste (equação 4.20) realizado para as amostras de SBA-15 que liberaram o fármaco Doxorrubicina.

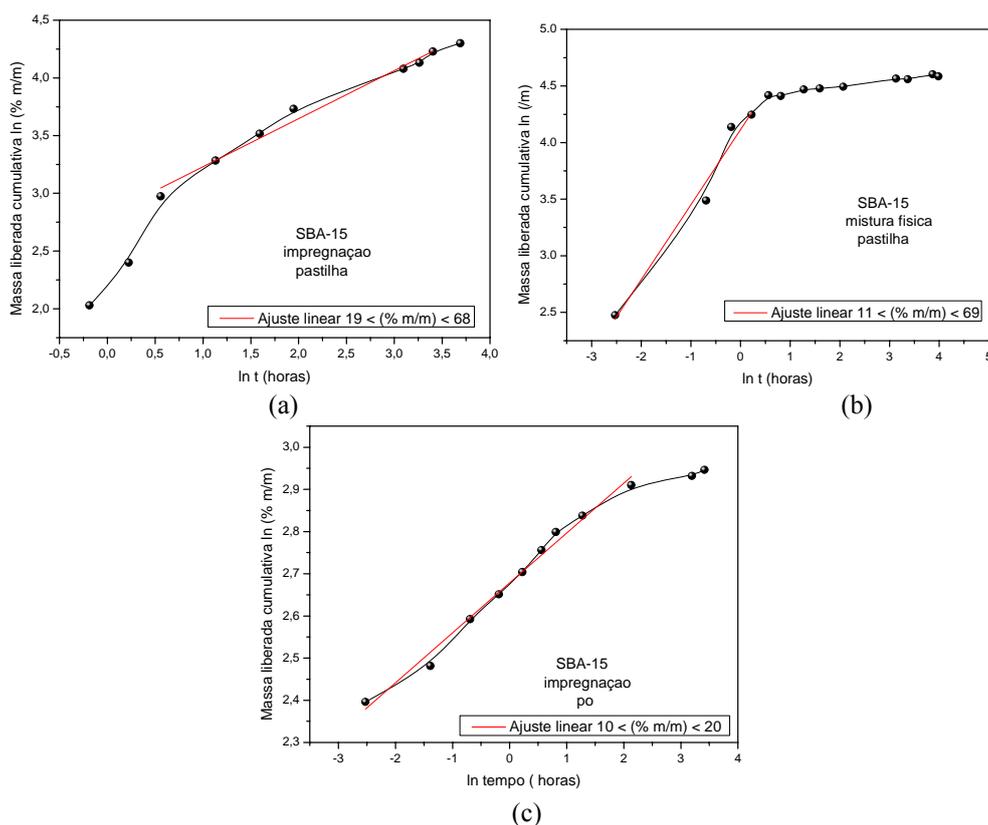


Figura 4.70: Curvas de liberação em função do tempo ajustadas pelo método de Ritger & Peppas para valores de até 60% de liberação, para as amostras SBA-15 (impregnação e pastilha) (a); SBA-15 (mistura física e pastilha) (b); SBA-15 (impregnação e na forma de pó) (c).

A Figura 4.71 apresenta os ajustes realizados para a amostra A2 com atenolol.

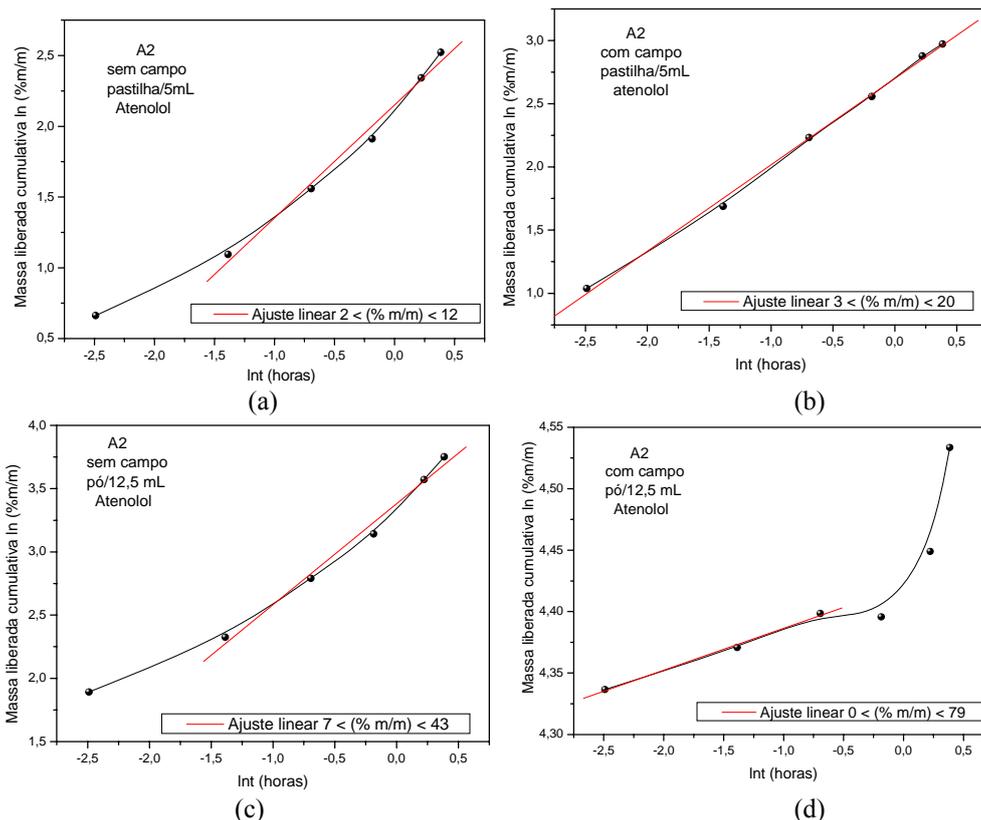


Figura 4.71: Curvas de liberação em função do tempo ajustadas pelo método de Ritger & Peppas para valores de até 60% de liberação, para a amostra A2 (sem campo/pastilha/5mL) (a); A2 (com campo/pastilha/5mL) (b); A2 (sem campo/pó/12,5mL) (c); A2 (com campo/pó/12,5mL) (d).

A Tabela 4.22 apresenta os dados obtidos do ajuste feito para os sistemas SBA-15/DOX e nanocompósito A2/atenolol.

Tabela 4.22: Comparação da cinética de liberação entre os sistemas SBA-15/fármaco e nanocompósito A2/fármaco.

<i>Sistemas</i>	<i>n</i>	<i>R</i> ²	<i>K</i>	<i>Mecanismo de liberação</i>
SBA-15/impregnação Pastilha/DOX	0,42	0,982	17	Difusão de acordo com a lei de Fick
SBA-15/Mistura física Pastilha/DOX	0,67	0,93	62	Transporte anômalo
SBA-15/impregnação Pó/DOX	0,12	0,99	15	-
A2/pastilha/atenolol Sem campo	0,79	0,99	9	Transporte anômalo
A2/pastilha/atenolol Com campo	0,68	0,999	15	Transporte anômalo
A2 pó/atenolol Sem campo	0,78	0,99	29	Transporte anômalo
A2 pó/atenolol Com campo	0,03	0,997	83	-

Analisando-se os sistemas com o SBA-15 puro, observa-se que $n = 0,42$ para o caso da impregnação por difusão com amostra na forma de pastilha, valor característico de sistemas que obedecem a lei de Fick. Já para o caso da mistura física, $n = 0,67$, característico de transporte anômalo. Para o caso da impregnação por difusão no SBA-15 na forma de pó, não foi possível avaliar o mecanismo de liberação.

Ainda na Tabela 4.22 observa-se os valores da constante cinética K obtidos a partir do coeficiente linear da reta de \ln da concentração do fármaco liberado *versus* \ln do tempo de liberação, com os respectivos coeficientes de correlação linear indicando a linearidade dos dados. Esses valores indicam que a matriz de SBA-15 ($K = 17$) apresenta uma liberação prolongada da DOX, ao passo que na mistura física ($K = 62$), a liberação foi imediata, mostrando que o processo de impregnação por difusão leva a um controle maior da liberação, embora a quantidade incorporada neste caso tenha sido baixa (Tabela 4.20). A taxa de liberação para o SBA-15 na forma de pó ($K = 15$) foi similar à da pastilha, mas a indeterminação do seu mecanismo indica que na forma de pastilha, o controle da liberação é maior. Entretanto, a eficiência de incorporação foi maior para o caso da sílica em pó ($EI = 9\%$) ao passo que em pastilha, foi de apenas $0,5\%$ (Tabela 4.20). Assim, um procedimento ideal para melhorar o processo de liberação poderia ser o de incorporar o fármaco por difusão com a matriz na forma de pó e depois prensá-la antes de realizar as medidas de liberação.

Na amostra A2 com atenolol, o campo magnético teve efeito significativo nos primeiros 5 minutos de medida (Figura 4.69b). Provavelmente, a energia gerada por essa amostra através do campo magnético foi suficiente para romper as interações intermoleculares entre o fármaco e a superfície da sílica e das nanopartículas magnéticas. O fato de a amostra estar na forma de pó parece ser positivo na transferência de energia para o rompimento das interações intermoleculares, liberando mais fármaco.

O tratamento matemático acima e as respectivas informações fornecidas não apresentam boa confiabilidade, pois não foi possível ajustar todos os pontos. Cabe ressaltar também que o tempo de medida da liberação foi muito pequeno, fornecendo poucos pontos para os ajustes.

4.13 Ensaio de citotoxicidade

De acordo com o Órgão Internacional de Padronização (International Standard Organization), ISO 10993, o ensaio de citotoxicidade *in vitro* é o primeiro teste para avaliar a biocompatibilidade de qualquer material para uso em dispositivos biomédicos e depois de comprovada a sua não toxicidade é que o estudo da biocompatibilidade do produto pode ter continuidade realizando-se os ensaios necessários em animais de laboratório (Rogerio *et al.*, 2003). Desta forma, o percentual de viabilidade celular foi determinado através do ensaio do MTT. Para os nanocompósitos A2, B2, C1 e C2, a viabilidade foi alta, sendo próxima de 100% para a amostra C2. O nanocompósito C3 apresentou IC50% (concentração em que morre 50% das células) a partir da concentração de 50 $\mu\text{g/mL}$ para as células de fibroblasto pulmonar humano, como pode ser visto na Figura 4.72. A diminuição da viabilidade celular em torno de 20% após 48 h de tratamento para amostra C3 pode ser observada em concentrações altas (200 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$). Entretanto, essas amostras não se destinam a serem usadas a níveis tão elevados em aplicações terapêuticas.

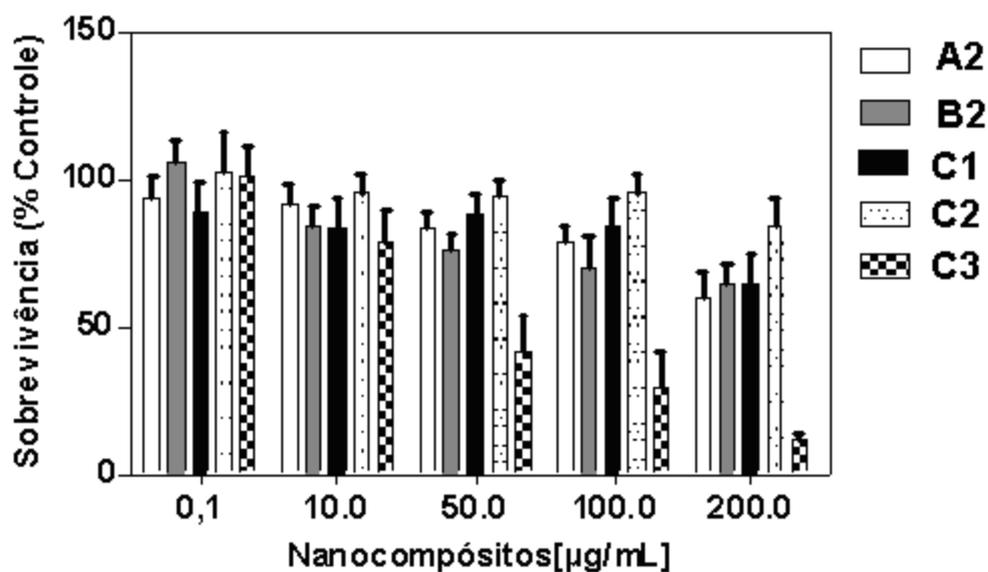
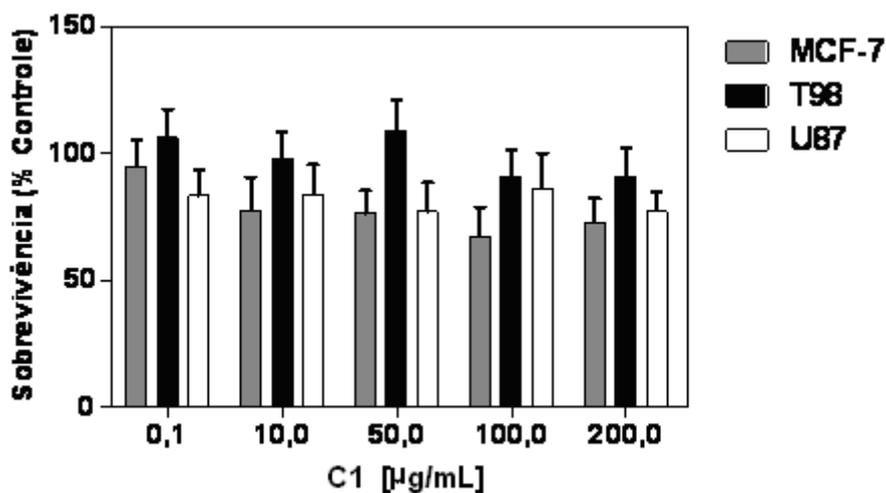
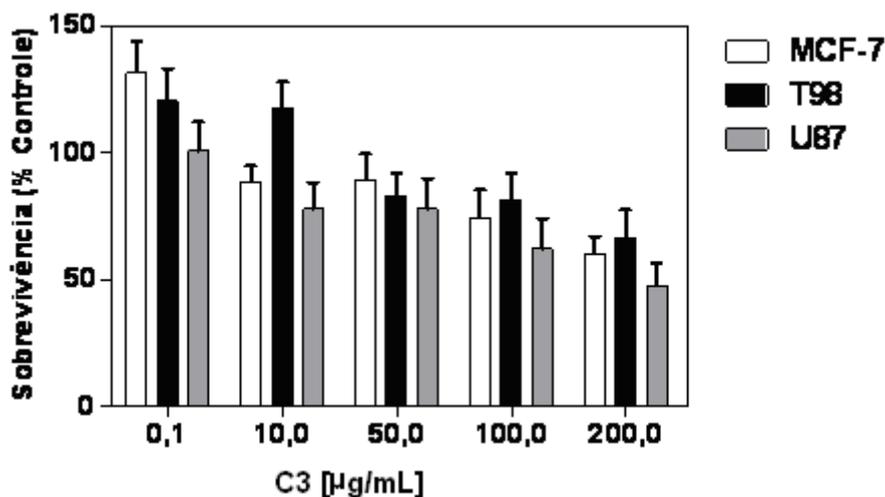


Figura 4.72: Efeito dos nanocompósitos nas concentrações entre 0,1-200 $\mu\text{g/mL}$ em linhagens de células de fibroblasto pulmonar humano (MRC-5) após 48 h de tratamento através do ensaio do MTT.

A Figura 4.73 apresenta o ensaio do MTT do os nanocompósitos C1 e C3 para células tumorais MCF-7, T98 e U87.



(a)



(b)

Figura 4.73: Efeito dos nanocompósitos C1 (a) e C3 (b) nas concentrações entre 0,1-200 µg/mL em linhagens de células tumorais MCF-7, T98 e U87 após 24 h de tratamento através do ensaio do MTT.

Tanto no grupo controle, quanto no grupo das células T98 expostas à amostra C1, a viabilidade foi em torno de 100%, conforme pode ser visto na Figura 4.74a. Para as demais linhagens de células, o nanocompósito não apresentou elevada toxicidade. Já para o nanocompósito C3 (Figura 4.74b), os resultados mostram maior citotoxicidade

para as três linhagens de células tumorais. Mesmo assim, a viabilidade foi maior para as células tumorais (~ 50%) do que a apresentada para células de fibroblasto submetidas a essa mesma amostra (~ 20%) (Figura 4.73).

O teste de redução do MTT avalia a capacidade da enzima succinato desidrogenase de reduzir o substrato MTT a cristais de formazana na mitocôndria da célula. O resultado indica que, com exceção da amostra C3, os materiais podem não ser prejudiciais ou que a quantidade é insuficiente para causar danos agudos em células isoladas do corpo. Entretanto, apesar do mérito do teste, não se pode afirmar que os materiais podem ser considerados biocompatíveis, uma vez que o teste de citotoxicidade *in vitro* é o primeiro passo para a análise do material em estudo.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

5.1 Conclusões

Neste trabalho foram obtidos diferentes compósitos magnéticos à base de sílica e magnetita.

Os cristalitos de magnetita foram dispersos dentro dos poros das sílicas SBA-15 e MCM-41. A espectroscopia de infravermelho mostrou resíduos de surfactante na estrutura do SBA-15, embora o mesmo não tenha sido observado no MCM-41. No caso do SBA-15, esse resíduo pode ser importante no processo de auto-redução do óxido precursor para a formação da magnetita. Tanto no caso do SBA-15, quanto do MCM-41, os grupos silanóis presentes na sua superfície podem servir como fonte de elétrons da sílica para o óxido de ferro precursor no processo de auto-redução para formação da magnetita.

Dos dados de raios X, observou-se que os nanocompósitos A2 e da série C apresentaram estrutura de mesoporos bem ordenados descritos como mesoporos hexagonais. Para o compósito MCM-41/Fe₃O₄, a estrutura de poros apresentou perda de ordenamento hexagonal (dados de SAXS).

Imagens de MET indicaram que as nanopartículas de magnetita têm distribuição de tamanho relativamente estreita dentro dos canais hexagonais. As imagens são mais claras para os compósitos A2, C1, C2 e C3. Para termos maior clareza quanto à formação das nanopartículas dentro dos poros do MCM-41, seria necessário obter-se imagens de MET com maior aumento, uma vez que seus poros têm diâmetro menor que do SBA-15.

A impregnação com Fe₃O₄ resultou na pequena diminuição da área superficial e volume de poros, de forma que as matrizes de sílica ainda permanecem com espaço livre para a incorporação de biomoléculas, no caso, os fármacos doxorrubicina e atenolol para os estudos de liberação controlada.

Os testes de hipertermia indicaram que os nanocompósitos podem ser usados como matrizes para tratamento de câncer. A geração de calor apresentou-se dependente do tempo de exposição ao campo magnético AC, da intensidade deste campo e da dispersão em meio aquoso (sem e com ultrassom por 30 minutos).

O efeito do campo magnético oscilante na liberação dos fármacos apresentou significativa diferença para o atenolol, porém, não apresentou efeitos na liberação da doxorubicina. Provavelmente, este fármaco se liga à superfície da sílica ou das nanopartículas magnéticas e o campo, nas condições utilizadas neste trabalho, não foi suficiente para romper essas interações.

5.2 Proposições futuras

Os experimentos de liberação dos fármacos-modelo correspondem a testes iniciais, que foram realizados com o intuito de se conhecer melhor os sistemas empregados. Há a necessidade de se realizar um estudo sistemático de liberação dos fármacos estudados neste trabalho. Dessa forma, outros testes, assim como outros fármacos, devem ser ainda investigados futuramente.

Os ensaios de citotoxicidade representam testes iniciais para avaliar a biocompatibilidade dos nanocompósitos. Testes *in vivo* deverão ser realizados em parcerias com a UFMG.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ajaikumar, S.; Pandurangan, A. Reaction of benzaldehyde with various aliphatic glycols in the presence of hydrophobic Al-MCM-41: a convenient synthesis of cyclic acetals. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 290 (2008) 35–43.
- Alcalá, M. D.; Real, C. Synthesis based on the wet impregnation method and characterization of iron and iron oxide-silica. *Solid State Ionics* 177 (2006) 955-960.
- Alvaro, M.; Aprile, C.; Garcia, H.; Gómez-García, C. *J. Advance Functional Materials* 16 (2006) 1543–1548.
- Andrä, W.; Nowak, H. **Magnetism in Medicine**. Alemanha, 2^a Edição, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2007.
- Araújo, A. E. P.; Duque, J. G. S.; Knobel, M.; Schnitzler, M. C.; Zarbin, A. J. G. Evidence of Verwey transition in iron- and iron oxide-encapsulated carbon nanotubes *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 312 (2007) 32–34.
- Arruebo, M.; Galan, M.; Navascues, N., Tellez, C.; Marquina, C.; Ibarra, M. R.; Santamaría, J. Development of magnetic nanostructured silica-based materials as potential vectors for drug-delivery applications. *Chemistry of Materials* 18 (2006) 1911-1919.
- Azzazy, H. M. E.; Mansour, M. M. H. *In vitro* diagnostic prospects of nanoparticles. *Clinica Chimica Acta* 403 (2009) 1–8.
- Bae, S.; Lee, S. W.; Hirukawa, A.; Takemura, Y.; Jo, Y. H.; Lee, S. G. AC magnetic-field-induced heating and physical properties of ferrite nanoparticles for a hyperthermia agent in medicine. *IEEE Transactions on Nanotechnology* 8 (2009) 86-94.
- Balasubramaniama, C.; Kholamb, Y. B.; Banerjee, I.; Bakareb, P. P.; Datea, S. K.; Dasc, A. K.; Bhoraskara, S. V. DC thermal arc-plasma preparation of nanometric and stoichiometric spherical magnetite (Fe₃O₄) powders. *Materials Letters* 58 (2004) 3958-3962.
- Baro, M.; Sánchez, E.; Delgado, A.; Perera, A.; Évora, C. *In vitro-in vivo* characterization of gentamicin bone implants. *Journal of Controlled Release* 83 (2002) 353-364.
- Barrett, E.; Joyner, E.; Halend, P. The determination of pore volume and area distributions in porous substances. I. Computations from nitrogen isotherms. *Journal of the American Chemical Society* 73 (1951) 373-380.
- Barroug, A.; Kuhn, L. T.; Gerstenfeld, L. C.; Glimcher, M. J. Interactions of cisplatin with calcium phosphate nanoparticles: *in vitro* controlled adsorption and release. *Journal of Orthopaedic Research* 22 (2004) 703-708.

Bean, C. P.; Livingston, J. D. Superparamagnetism. *Journal of Applied Physics* 30 (1959) S120.

Beck, J. S.; Vartuli, J. C.; Roth, W. J.; Leonowicz, M. E.; Kresge, C. T.; Schmitt, K. D.; Chu, C. T-W.; Olson, D. H.; Sheppard, E. W.; McCullen, S. B.; Higgins, J. B.; Schlenkert, J. L. A new family of mesoporous molecular sieves prepared with liquid crystal templates. *Journal of the American Chemical Society* 114 (1992) 10834-10843.

Bengoa, J. F.; Cagnoli, M. V.; Gallegos, N. G.; Alvarez, A. M.; Mogni, L. V.; Moreno, M. S.; Marchetti, S. G. Iron oxide nanoparticles inside the MCM-41 channels: study of the structural stability of the support. *Microporous and Mesoporous Materials* 84 (2005) 153-160.

Berry, F. J.; Skinner, S.; Thomas, M. F. ^{57}Fe Mössbauer spectroscopic examination of a single crystal of Fe_3O_4 . *Journal of Physics Condensed Matter* 10 (1998) 215–220.

Bérubé, F.; Kaliaguine, S. Calcination and thermal degradation mechanisms of triblock copolymer template in SBA-15 materials. *Microporous and Mesoporous Materials* 115 (2008) 469–479.

Birsan, C.; Predoi D.; Andronescu E. IR and thermal studies of iron oxide nanoparticles in a bioceramic matrix. *Journal of optoelectronics and advanced materials* 9 (2007) 1821-1824.

Boissière, C.; van der Lee, A.; El Mansouri, A.; Larbot, A.; Prouzet, E. A double step synthesis of mesoporous micrometric spherical MSU-X silica particles. *Chemical Communication* (1999) 2047-2048.

Brand, R. A. *NORMOS Mössbauer Fitting Program* (1995).

Bruce, I. J.; Taylor, J.; Todd, M.; Davies, M. J.; Borioni, E.; Sangregorio, C.; Sem, T. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 284 (2009)145–160.

Brunauer, S.; Emmett, P. H.; Teller, E. Adsorption of gases in multimolecular layers. *Journal of the American Chemical Society* 60 (1938) 309-319.

Bruno, I. J.; Cole, J. C.; Edgington, P. R.; Kessler, M.; Macrae, C. F.; McCabe, P.; Pearson, J.; Taylor, R. New software for searching the Cambridge structural data base and visualising crystal structures. *Acta Crystallographica* B58 (2002) 389-397.

Bueno, W. A. **Manual de Espectroscopia Vibracional**. São Paulo, Ed. McGraw-Hill, 1989.

Callister W. D. JR. **Ciência e Engenharia de Materiais: Uma Introdução**. Rio de Janeiro, R. J.: LTC Editora, 5a Edição, 2002.

Cassiers, K.; Linsen, T.; Mathieu, M.; Benjelloun, M.; Schrijnemakers, K.; Van Der Voort, P.; Cool, P.; Vansant, E. F. A detailed study of thermal, hydrothermal, and

mechanical stabilities of a wide range of surfactant assembled mesoporous silicas. *Chemistry of Materials* 14 (2002) 2317-2324.

Chastellain, M.; Petri, A.; Gupta, A., Rao, K. V.; Hofmann, H. Superparamagnetic silica-iron oxide nanocomposites for application in hyperthermia. *Advanced Engineering Materials* 6 (2004) 235-241.

Chen, F. H.; Gao, Q.; Ni, J. Z. The grafting and release behavior of doxorubicin from Fe₃O₄@SiO₂ core-shell structure nanoparticles via an acid cleaving amide bond: the potential for magnetic targeting drug delivery. *Nanotechnology* 19 (2008) 165103.

Chen, L. Y.; Ping, Z.; Chuah, G. K.; Jaenicke, S.; Simon G. A comparison of post-synthesis alumination and sol-gel synthesis of MCM-41 with high framework aluminum content. *Microporous and Mesoporous Materials* 27 (1999) 231-242.

Chen, X.; Huang, L.; Li, Q. Hydrothermal transformation and characterization of porous silica templated by surfactants. *The Journal of the Physical Chemistry B* 101 (1997) 8460-8467.

Choi, D. G.; Yang, S. M. Effect of two-step sol-gel reaction on the mesoporous silica structure. *Journal of Colloid and Interface Science* 261 (2003) 127-132.

Choi, J. S.; Yoon, S. S.; Jang, S. H.; Ahn, W. S. Phenol hydroxylation using Fe-MCM-41 catalysts. *Catalysis Today* 111 (2006) 280-287.

Cornell, R. M.; Schwertmann, U. **The Iron Oxides, Structure, Properties, Reactions, Occurrence and Uses**, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2003 (664 p.).

Costa, P.; Lobo, J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 13 (2001) 123-133.

Cullity, B. D. **Elements of X-ray Diffraction**. 2nd edition, Reading: Addison-Wesley Publishing Company, 1978.

Cullity, B. D.; Graham, C. D. **Introduction to magnetic materials**. 2nd edition, IEEE Pres Editorial Board, 2009.

Daehler, A.; Boskovic, S.; Gee, M. L., Separovic, F.; Stevens, G. W.; O'Connor, A. J. Postsynthesis vapor-phase functionalization of MCM-48 with hexamethyldisilazane and 3-aminopropyldimethylethoxysilane for bioseparation applications. *Journal of Physical Chemistry B* 109 (2005) 16263-16271.

Das, G.; Nicastrì, A.; Coluccio, M. L.; Gentile, F.; Candeloro, P.; Cojoc, G.; Liberale, C.; De Angelis, F.; Di Fabrizio, E. FT-IR, Raman, RRS Measurements and DFT Calculation for *Doxorubicin Microscopy Research and Technique* 73 (2010) 991-995.

Derfus, A. M.; Maltzahn, G.; Harris, T. J.; Duza, T.; Vecchio, K. S.; Ruoslahti, E.; Bhatia, S. N. Remotely triggered release from magnetic nanoparticles. *Advanced Materials* 19 (2007) 3932-3936.

Doadrio, A. L.; Sousa, E. M. B.; Doadrio, J. C.; Pariente, J. P.; Izquierdo-Barba, I.; Vallet-Regi, M. Mesoporous SBA-15 HPLC evaluation for controlled gentamicin drug delivery. *Journal of Controlled Release* 97 (2004) 125-132.

Dorozhkin, S. V. Biomaterials for medicine bioceramics based on calcium orthophosphates (Review). *Glass and Ceramics* 64 (2007) 11 – 12.

Fabian, K.; Kirchner, A.; Williams, W.; Heider, F.; Leibl, T.; Hubert, A. Three-dimensional micromagnetic calculations for magnetite using FFT. *Geophysical Journal International* 124 (1996) 89.

Fenelonov, V. B., Romannikov, V. N., Derevyankin, A. Y. Mesopore size and surface area calculations for hexagonal mesophases (types MCM-41, FSM-16, etc.) using lowangle XRD and adsorption data. *Microporous and Mesoporous Materials* 28 (1999) 57-72.

Fonseca; M. G. Airoidi, C. Híbridos inorgânico-orgânicos derivados da reação de filossilicatos com organossilanos. *Química Nova* 26 (2003) 699-707.

Franger S.; Berthet P.; Berthon J. Electrochemical synthesis of Fe₃O₄ nanoparticles in alkaline aqueous solutions containing complexing agents. *Journal of Solid State Electrochemistry* 8 (2004) 218-223.

Galarneau, A., Cambon, H.; Di Renzo, F.; Ryoo, R.; Choi, M.; Fajula, F. Microporosity and connections between pores in SBA-15 mesostructured silicas as a function of the temperature of synthesis. *New Journal of Chemistry* 27 (2003) 73-79.

Galarneau, A.; Cambon, H.; Di Renzo, F.; Fajula, F. True microporosity and surface area of mesoporous SBA-15 silicas as a function of synthesis temperature. *Langmuir* 17 (2001) 8328-8335.

Ghosh, A.; Patra, C. R.; Mukherjee, P.; Sastry, M.; Kumar, R. Preparation and stabilization of gold nanoparticles formed by in situ reduction of aqueous chloroaurate ions within surface-modified mesoporous silica. *Microporous and Mesoporous Materials* 58 (2003) 201–211.

Gordon, S. *J. Chem. Educ.* 1963, 40, A87 **Apud** Cláudia Bernal, Andréa Boldarini Couto, Susete Trazzi Breviglieri e Éder Tadeu Gomes Cavalheiro - Influência de alguns parâmetros experimentais nos resultados de análises calorimétricas diferenciais – Dsc *Química Nova* 25, 849-855, 2002.

Goya, G. F.; Berquó, T. S. Fonseca, F. C. Static and dynamic magnetic properties of spherical magnetite nanoparticles. *Journal of Applied Physics* 94 (2003) 3520-3528.

Greenwood, N. N.; Gibb, T. C. **Mössbauer Spectroscopy**. London: Chapman and Hall Ltd, 1971.

Gregg & Sing. Standard Data for Alpha-s Method, 2ª Edição, 1982, p. 99. **Apud Souza, A. Híbridos de Gel Polimérico em Sílica Mesoporosa Estruturalmente Ordenada para Liberação Controlada de Fármacos**. 2009. 175 f. Tese (Doutorado em Engenharia Química) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2009.

Gun'ko, Y. K.; Pillai, S. C.; Mcinerney, D. Magnetic nanoparticles and nanoparticle assemblies form metallorganic precursors. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics* 12 (2001) 299-302.

Guo, H. Q.; Zhang, X. M.; Cui, M. H.; Sharma, R.; Yang, N. L.; Akins, D. L Magnetic ordering of ferric oxide within SiO₂-based mesoporous materials. *Materials Research Bulletin* 40 (2005) 1713-1725.

Gupta, A. K.; Wells, S. Surface-modified superparamagnetic nanoparticles for drug delivery: preparation, characterization, and cytotoxicity studies. *IEEE Transactions on Nanobioscience* 3 (2004) 66-73.

Guthrie, C. P.; Reardon, E. J. Metastability of MCM-41 and Al-MCM-41. *Journal of Physical Chemistry A* 112 (2008) 3386-3390.

He, Y. P.; Wang, S. Q.; Li, C. R.; Miao, Y. M.; Wu, Z. Y.; Zou, B. S. Synthesis and characterization of functionalized silica-coated Fe₃O₄ superparamagnetic nanocrystals for biological applications. *Journal of Physics D: Applied Physics* 38 (2005) 1342–1350.

Heisenberg, W. Zur Theorie des Ferromagnetismus *Z. Phys.* 49 (1928) 619-636.

Hergt, R., Hiergeist, R.; Zeisberger, M.; Schüler, D.; Heyen, U.; Hilger, I.; Kaiser, W. A. Magnetic properties of bacterial magnetosomes as potential diagnostic and therapeutic tools. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 293 (2005) 80.

Hergt, R.; Andra, W.; d'Ambly, C.G., Hilger, I.; Kaiser, W. A.; Richter, U.; Schmidt, H. G. Physical limits of hyperthermia using magnetite fine particles. *IEEE Transactions on Magnetics* 34 (1998) 3745-3754.

Hergt, R.; Hiergeist, R.; Hilger, I.; Kaiser, W. A.; Lapatnikov, Y.; Margel, S.; Richter, U. Maghemite nanoparticles with very high AC-losses for application in RF-magnetic hyperthermia. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 270 (2004) 345.

Hernández, E. P. **Propriedades estruturais e magnéticas de pós nanocristalinos de MnO/FeCO obtidos por mecano-síntese**. 2003 99 f. Dissertação (Mestrado em Ciência dos Materiais) – Universidade Federal de Pernambuco, Pernambuco, 2003.

Hu, S. H.; Liu, T. Y.; Huang, H. Y., Liu, D. M.; Chen, S. Y. Magnetic-sensitive silica nanospheres for controlled drug release. *Langmuir* 24 (2008) 239-244.

Huang, S. S.; Yang, P. P.; Cheng, Z. Y., Li, C.; Fan, Y.; Kong, D.; Lin, J. Synthesis and characterization of magnetic Fe_xO_y@SBA-15 composites with different morphologies

for controlled drug release and targeting. *Journal of Physical Chemistry C* 112 (2008) 7130-7137.

Hypercube, Inc. Hyperchem 7.52 – Molecular Modeling for Windows Evaluations Gainesville, USA, 2003.

Ito, A.; Shinkai, M.; Honda, H.; Kobayashi, T. Medical application of functionalized magnetic nanoparticles. *Journal of Bioscience and Bioengineering* 100 (2005) 1-11.

IUPAC Compendium of Chemical Terminology, 71 (1999) 1965.

Jia, B. P.; Gao L. Selected-control synthesis and the phase transition of Fe₃O₄ and α-FeOOH in ethanol/water media. *Journal of the American Ceramic Society* 89 (2006) 1739-1741.

Jin, L.; Horgan, A.; Levicky, R. Preparation of end-tethered DNA monolayers on siliceous surfaces using heterobifunctional cross-linkers. *Langmuir* 19 (2003) 6968-6975.

Johannsen, M.; Gneveckow, U.; Eckelt, L.; Feussner, A.; Waldöfner, N.; Scholz, R.; Deger, S.; Wust, P.; Loening, S.A.; Jordan, A. Clinical hyperthermia of prostate cancer using magnetic nanoparticles: Presentation of a new interstitial technique *International Journal of Hyperthermia* 21 (2005) 637–647.

Johannsen, M.; Gneveckow, U.; Thiesen, B.; Taymoorian, K.; Cho, C. H.; Waldöfner, N.; Scholz, R.; Jordan, A.; Loening, S. A.; Wust, P. Thermotherapy of Prostate Cancer Using Magnetic Nanoparticles: Feasibility, Imaging, and Three-Dimensional Temperature Distribution *European Urology* 52 (2007) 1653–1662.

Johannsen, M.; Thiesen, B.; Wust, P.; Jordan, A. Magnetic nanoparticle hyperthermia for prostate cancer. *International Journal of Hyperthermia* 26 (2010) 790-795.

Jolivet, J. P. **Metal Oxide Chemistry and Synthesis. From Solution to Solid State**, Wiley, Chichester, 2000 (321 p.).

Jolivet, J. P.; Chanéac, C.; Tronc, E. Iron oxide chemistry. From molecular clusters to extended solid networks. *Chemical Communication* (2004) 481-487.

Jolivet, J. P.; Tronc, E.; Chanéac, C. Iron oxides: from molecular clusters to solid. A nice example of chemical versatility. *Comptes Rendus Geoscience* 338 (2006) 488–497.

Jordan, A.; Scholz, R.; Maier-Hau, K.; Johannsen, M.; Wust, P.; Nadobny, J.; Schirra, H.; Schmidt, H.; Deger, S.; Loening, S.; Lanksch, W.; Felix, R. Presentation of a new magnetic field therapy system for the treatment of human solid tumors with magnetic fluid hyperthermia. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 225 (2001) 118-126.

Julián-López, B.; Boissière, C.; Chanéac, C., Grosso, D.; Vasseur, S., Miraux, S., Duguet, E., Sanchez, C. Mesoporous maghemite-organosilica microspheres: a promising

route towards multifunctional platforms for smart diagnosis and therapy. *Journal of Materials Chemistry* 17 (2007) 1563-1569.

Jung, J. S.; Choi, K. H.; Jung, Y. K.; Lee, S. H.; Golub, V. O.; Malkinski L.; O'connor, C. J. Preparation and characterization of γ -Fe₂O₃ nanoparticles in SBA-15 host material. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 272-276 (2004) e1157-e1159.

Kalambur, V. S.; Han, B.; Hammer, B. E.; Shield, T. W.; Bischof, J. C. *In vitro* characterization of movement, heating and visualization of magnetic nanoparticles for biomedical applications. *Nanotechnology* 16 (2005) 1221–1233.

Kapoor; M. P.; Inagaki, S. Highly ordered mesoporous organosilica hybrid materials. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 79 (2006) 1463–1475.

Kawashita, M.; Tanaka, M.; Kokubo, T.; Inoue, Y.; Yao, T.; Hamada, S.; Shinjo, T. Preparation of ferrimagnetic magnetite microspheres for in situ hyperthermic treatment of cancer. *Biomaterials* 26 (2005) 2231–2238.

Kayal, S.; Ramanujan, R.V. Doxorubicin loaded PVA coated iron oxide nanoparticles for targeted drug delivery. *Materials Science and Engineering C* 30 (2010) 484–490.

Khollam, Y. B.; Deshpande, A. S.; Patil, A. J.; Deshpande, S. B.; Potdar, H. S.; Date, S. K. Microwave-hydrothermal synthesis of equi-axed and submicron-sized BaTiO₃ powders. *Materials Chemistry and Physics* 71 (2001a) 304-308.

Khollam, Y. B.; Deshpande, A. S.; Patil, A. J.; Potdar, H. S.; Deshpande, S. B.; Date, S. K. Synthesis of yttria stabilized cubic zirconia (YSZ) powders by microwave-hydrothermal route. *Materials Chemistry and Physics* 71 (2001b) 235-241.

Khollam, Y. B.; Dhage, S. R.; Potdar, H. S.; Deshpande, S. B.; Bakare, P. P.; Kulkarni, S. D.; Date, S. K. Microwave hydrothermal preparation of submicron-sized spherical magnetite (Fe₃O₄) powders *Materials Letters* 56 (2002) 571–577.

Kim, D. H.; Nikles, D. E.; Johnson, D. T., Brazel, C. S. Heat generation of aqueously dispersed CoFe₂O₄ nanoparticles as heating agents for magnetically activated drug delivery. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 320 (2008) 2390-2396.

Kim, J. M.; Kim, S. K.; Ryoo, R. Synthesis of MCM-48 single crystals. *Chemical Communication* (1998) 259-260.

Kim, T. W.; Chung, P. W.; Slowing, I. I.; Tsunoda, M.; Yeung, E. S.; Lin, V. S. Y. Structurally ordered mesoporous carbon nanoparticles as transmembrane delivery vehicle in human cancer cells. *Nano Letters* 8 (2008) 3724-3727.

Kleitz, F.; Schmidt, W.; Schüth, F. Calcination behavior of different surfactant-emplated mesostructured silica materials. *Microporous and Mesoporous Materials* 65 (2003) 1–29.

- Köhn, R.; Paneva, D.; Dimitrov, M.; Tsoncheva, T.; Mitov, I.; Minchev, C.; Fröba, M. Studies on the state of iron oxide nanoparticles in MCM-41 and MCM-48 silica materials. *Microporous and Mesoporous Materials* 63 (2003) 125–137.
- Konishi, Y.; Nomura, T.; Mizoe, K. A new synthesis route from spent sulfuric acid pickling solution to ferrite nanoparticles. *Hydrometallurgy* 74 (2004) 57-65.
- Kresge, C. T.; Leonowicz, M. E.; Roth, W. J.; Vartuli, J. C.; Beck, J. S. Ordered mesoporous molecular-sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism. *Nature* 359 (1992) 710.
- Kruk, M.; Jaroniec, M.; Sayari, A. Application of large pore MCM-41 molecular sieves to improve pore size analysis using nitrogen adsorption measurements. *Langmuir* 13 (1997) 6267-6273.
- Kruk, M.; Jaroniec, M.; Joo, S.H.; Ryoo, R. Characterization of regular and plugged SBA-15 silicas by using adsorption and inverse carbon replication and explanation of the plug formation mechanism. *Journal of Physical Chemistry B* 107 (2003) 2205-2213.
- Kwon, S. K.; Shinoda, K.; Suzuki, S.; Waseda, Y. Influence of silicon on local structure and morphology of γ -FeOOH and α -FeOOH particles. *Corrosion Science* 49 (2007) 1513–1526.
- Langer R. New methods of drug delivery. *Science* 249 (1990) 1527-1533.
- Laurent, S.; Forge, D.; Port, M.; Roch, A.; Robic, C.; Elst, L. V.; Muller, R. N. Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications. *Chemical Reviews* 108 (2008) 2064–2110.
- Lee, H.; Lee, E.; Kim, D. K.; Jang, N. K.; Jeong, Y. Y.; Jon, S. Antibiofouling polymer-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles as potential magnetic resonance contrast agents for *in vivo* cancer imaging. *Journal of American Chemical Society* 128 (2006) 7383–7389.
- Li, Y.; Feng, Z.; Lian, Y.; Sun, K.; Zhang, L.; Jia, G.; Yang, Q.; Li, C. Direct synthesis of highly ordered Fe-SBA-15 mesoporous materials under weak acidic conditions. *Microporous and Mesoporous Materials* 84 (2005) 41–49.
- Li, Z.; Jiang, W. T.; Hong, H. An FTIR investigation of hexadecyltrimethylammonium intercalation into rectorite. *Spectrochimica Acta Part A* 71 (2008) 1525–1534.
- Lin, H. P.; Liu, S. B.; Mou, C. Y.; Tang, C. Y. Hierarchical organization of mesoporous MCM-41 ropes. *Chemical Communications* (1999) 583–584.
- Liu, Z. L.; Wang, X. Synthesis of magnetite nanoparticles in W/O microemulsion. *Journal of Materials Science* 39 (2004) 2633-2636.

- Lukens, W. W.; Schmidt-Winkel, P.; Zhao, D.; Feng, J.; Stucky, G. D. Evaluating pore sizes in mesoporous materials: a simplified standard adsorption method and a simplified Broekhoff-de Boer method. *Langmuir* 15 (1999) 5403-5409.
- Ma, H.; Zhou, J.; Caruntu, D.; Yu, M. H.; Chen, J. F.; O'Connor, C. J.; Zhou, W. L. Fabrication of magnetic porous hollow silica drug carriers using CaCO₃/Fe₃O₄ composite nanoparticles and cationic surfactant double templates. *Journal of Applied Physics* 103 (2008) 07A320-07A320-3.
- Manzano, M.; Aina, V.; Arean, C. O.; Balas, F.; Cauda, V.; Colilla, M.; Delgado, M. R.; Vallet-Regí, M. Studies on MCM-41 mesoporous silica for drug delivery: effect of particle morphology and amine functionalization. *Chemical Engineering Journal* 137 (2008) 30-37.
- Martins, V. C. A.; Goissis, G. Nonstoichiometric hydroxyapatite-anionic collagen composite as support for the double sustained release of gentamicin and norfloxacin/ciprofloxacin. *Artificial Organs* 24 (2000) 224-230.
- McCusker, L. B.; Liebau, F.; Engelhardt, G. Nomenclature of structural and compositional characteristics of ordered microporous and mesoporous materials with inorganic hosts. *Pure Applied Chemistry* 73 (2001) 381-394.
- Meira, A. L. T.; Todescan, S. M. C.; Azoubel, E.; Bittencourt, S.; Azoubel, M. C. F. Uso de antimicrobianos locais em periodontia: uma abordagem crítica. *Periodontia* 17 (2007) 83-89.
- Mornet, S.; Vasseur, S.; Grasset, F.; Duguet, E. Magnetic nanoparticle design for medical diagnosis and therapy. *Journal of Materials Chemistry* 14 (2004) 2161-2175.
- Morrish, A. H. **The Physical Principles of Magnetism**. 1965, 680 P. John Wiley & Sons, Inc., New York, N. Y, 1966.
- Mortera, R.; Onida, B.; Fiorilli, S.; Caudal, V.; Vitale, B. C.; Baino, F.; Verne, E.; Garrone, E. Synthesis and characterization of MCM-41 spheres inside bioactive glass-ceramic scaffold. *Chemical Engineering Journal* 37 (2008) 54-61.
- Néel, L. Théorie du traînage magnétique des ferromagnétiques en grains fins avec applications aux terres cuites. *Ann. Géophys* 5 (1949) 99.
- Ogawa, C. A.; Plepis, A. M. G. Liberação *in vitro* de cloridrato de ciprofloxacina em compósitos hidroxiapatita: colágeno. *Polímeros: Ciência e Tecnologia* 12 (2002) 115-122.
- Okawa, K.; Sekine, M.; Maeda, M.; Tada, M.; Abe, M.; Matsushita, N.; Nishio, K.; Handa, H. Heating ability of magnetite nanobeads with various sizes for magnetic hyperthermia at 120 kHz, a noninvasive frequency. *Journal of Applied Physics* 99 (2006) 08H102.

- Ortlam, A.; Rathousk, J.; Schulz-Ekloff, G.; Zupal, A. Microporous materials MCM-41 as-synthesized and calcined materials: temporal development of X-ray reflection intensity and pore volume. *Microporous Materials* 6 (1996) 171-180.
- Özdemir, Ö.; Dunlop, D. J.; Moskowitz, B. M. Changes in remanence, coercivity and domain state at low temperature in magnetite. *Earth and Planetary Science Letters* 194 (2002) 343-358.
- Pankhurst, Q. A.; Connolly, J.; Jones, S. K.; Dobson, J. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *Journal of Physics D Applied Physics* 36 (2003) 167-181.
- Park, J. B. & Bronzino, J. D. **Biomaterials: principles and applications**. CRC PRESS, R857. M3 P375 (2002).
- Peleg, N.; Shtrikman, S.; Gorodetsky, G.; Felner, I. Magnetic study of particle distribution in granular AuCo. *Journal of magnetism and magnetic materials* 191 (1999) 349-353.
- Peppas, N. A. Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers. *Pharmaceutica Acta Helvetiae* 60 (1985) 110-111.
- Qin, J.; Asempah, I.; Laurent, S.; Fornara, A.; Muller, R. N.; Muhammed, M. *Advanced Materials* 21 (2009) 1354–1357.
- Răcuciu, M. Recent advances in biological and medical applications of magnetic fluids. *Nalele Stiintifice ale Universitatii* (2006) 67-78.
- Raman, N. K.; Anderson, M. T.; Brinker, C. J. Template-based approaches to the preparation of amorphous, nanoporous. *Chemistry of Materials* 8 (1996) 1682-1701.
- Rebbouh, L.; Hermann, R. P.; Grandjean, F. A Mössbauer spectral and μ -spin relaxation study of the magnetodynamics of monodispersed iron oxide nanoparticles *Physical Review B* 76 (2007) 174422.
- Renzo, F. Di; Cambon, H.; Dutartre, R. A 28-year-old synthesis of micelle-templated mesoporous silica. *Microporous Materials* 10 (1997) 283-286.
- Respaud, M.; Broto, J. M.; Rakoto, H.; Fert, A. R.; Thomas, L.; Barbara, B.; Verelst, M.; Snoeck, E.; Lecante, P.; Mosset, A. et al. Surface effects on the magnetic properties of ultrafine cobalt particles. *Physical Review B* 57 (1998) 2925-2935.
- Rezende, S. M. **A Física dos Materiais e Dispositivos Eletrônicos**. Pernambuco: Editora Universitária da UFPE, 1996.
- Ritger, P. L.; Peppas, N. A. A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-Fickian release from non-swelling devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. *Journal of Controlled Release* 5 (1987a), 23-36.

- Ritger, P. L.; Peppas, N. A. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. *Journal of Controlled Release* 5 (1987b) 37-42.
- Rogero, S. O.; Lugão, A. B.; Ikeda, T. I.; Cruz, Á. S. Teste *in vitro* de citotoxicidade: estudo comparativo entre duas metodologias. *Materials Research* 6 (2003) 317-320.
- Rosensweig, R. E. Heating magnetic fluid with alternating magnetic field. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 252 (2002) 370–374.
- Rouxinol, F. P. M. **Propriedades Magnéticas de Filmes de Ligas Gd-Cr**. 2008 136 f. Tese (Doutor em Ciências) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2008.
- Ruby, C.; Géhin, A.; Abdelmoula, M.; Génin, J. M. R.; Jolivet, J. P. Coprecipitation of Fe(II) and Fe(III) cations in sulphated aqueous medium and formation of hydroxysulphate green rust. *Solid State Sciences* 5 (2003) 1055–1062.
- Rudge, S. R.; Kurtz, T. L.; Vessely, C. R.; Catterall, L. G.; Williamson, D. L. Preparation, characterization, and performance of magnetic iron-carbon composite microparticles for chemotherapy. *Biomaterials* 21 (2000) 1411-1420.
- Ruiz-Hernandez, E.; Lopez-Noriega, A.; Arcos, D.; Izquierdo-Barba, I.; Terasaki, O.; Vallet-Regí, M. Aerosol-assisted synthesis of magnetic mesoporous silica spheres for drug targeting. *Chemistry of Materials* 19 (2007) 3455-3463.
- Ruiz-Hernandez, E.; López-Noriega, A.; Arcos, D.; Vallet-Regí, M. Mesoporous magnetic microspheres for drug targeting. *Solid State Sciences* 10 (2008) 421-426.
- Ryoo, R.; Choi, M.; Kleitz, F.; Liu, D.; Lee, H.Y.; Ahn, W.-S.; Controlled polymerization in mesoporous silica toward the design of organic-inorganic composite nanoporous materials. *Journal of the American Chemical Society* 127 (2005) 1924-1932.
- Ryoo, R.; Joo, S. H.; Jun, S. Synthesis of highly ordered carbon molecular sieves via template-mediated structural transformation. *The Journal of Physical Chemistry B* 103 (1999) 7743.
- Savian, J. F. **Estudo comparativo da mineralogia magnética no solo e em insetos sociais da Mata Santa Genebra, Estado de São Paulo**, 2009 84 f. Dissertação (Mestre em Ciências) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.
- Sayari, A.; Liu, P.; Kruk, M.; Jaroniec, M. Characterization of large-pore MCM-41 molecular sieves obtained via hydrothermal restructuring. *Chemistry of Materials* 9 (1997) 2499-2506.
- Shriver, D. F.; Atkins, P. W. **Química Inorgânica**. 4ª edição, editor Bookman, 2008.
- Silverstein, R. M. Bassler, G. C. Morrill, T. C. **Spectrometric Identification of Organic Compounds**, 5th ed., John Wiley & Sons, 1991.

Sing, K. The use of nitrogen adsorption for the characterization of porous materials. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 187 (2001) 3-9.

Sing, K.S.W.; Everett, D.H.; Haul, R.A.W.; Moscou, L.; Pierotti, R. A.; Rouquerol, J.; Siemieniewska, T. Reporting physisorption data for gas/solid systems with special reference to the determination of surface area and porosity. *Pure and Applied Chemistry* 57 (1985) 603-619.

Smith, J. E.; Wang, L.; Tan, W. T. Bioconjugated silica-coated nanoparticles for bioseparation and bioanalysis. *Trac-Trends in Analytical Chemistry* 25 (2006) 848-855.

Soler-Illia, G. J. A. A.; Sanchez, C.; Lebeau, B.; Patarin, J. Chemical strategies to design textured materials: from microporous and mesoporous oxides to nanonetworks and hierarchical structures. *Chemical Reviews* 102 (2002) 4093-4138.

Sonwane, C. G.; Bhatia, S. K.; Calos, N. J. Characterization of surface roughness of MCM-41 using methods of fractal analysis. *Langmuir* 15 (1999) 4603-4612.

Sousa, A. **Materiais Mesoporosos Ordenados Aplicados como Sistemas para Liberação Controlada de Drogas.** 2006. 95 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia das Radiações, Minerais e Materiais) – Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear, Belo Horizonte, 2006.

Sousa, A.; Sousa, E. M. B. Influence of synthesis temperature on the structural characteristics of mesoporous silica. *Journal of Non-Crystalline Solids* 352 (2006) 3451-3456.

Sousa, A.; Souza, K. C.; Reis, S. C.; Sousa, R. G.; Windmüller, D.; Machado, J. C.; Sousa, E. M.B *Journal of Non-Crystalline Solids* 354 (2008) 4800–4805.

Souza, K. C.; Ardisson, J. D.; Sousa, E. M. B. Study of mesoporous silica/magnetite systems in drug controlled release. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 20 (2009) 507-512.

Souza, K. C.; Salazar-Alvarez, G.; Ardisson, J. D.; Macedo, W. A. A.; Sousa, E. M. B. Mesoporous silica–magnetite nanocomposite synthesized by using a neutral surfactant. *Nanotechnology* 19 (2008) 185603.

Straszko, J.; Olszak-Humienik, M.; Mozejko, J. The kinetic parameters of thermal decomposition hydrated iron sulphate. *Journal of Thermal Analysis* 48 (1997) 1415-1422.

Su, Y-l.; Wang, J.; Liu, H-z. FTIR spectroscopic study on effects of temperature and polymer composition on the structural properties of PEO–PPO–PEO block copolymer micelles. *Langmuir* 18 (2002) 5370-5374.

Sugimoto, T. Preparation of monodispersed colloidal particles. *Advances in Colloid and Interface Science* 28 (1987) 65-108. **apud** Tartaj, P.; Morales, M. P.; González-Carreño,

- T.; Veintemillas-Verdaguer, S.; Serna, C. J. Advances in magnetic nanoparticles for biotechnology applications. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 290-291 (2005) 28-34.
- Sugimoto, T.; Matijevic, E. Formation of uniform spherical magnetite particles by crystallization from ferrous hydroxide gels. *Journal of Colloid and Interface Science* 74 (1979) 227-243.
- Taguchi, A.; Schüth, F. Ordered mesoporous materials in catalysis (Review). *Microporous and Mesoporous Materials* 77 (2005) 1–45.
- Tan, H.; Xue, J. M.; Shuter, B.; Li, X.; Wang, J. Synthesis of PEOlated Fe₃O₄@SiO₂ nanoparticles via bioinspired silification for magnetic resonance imaging *Advanced Functional Materials* 20 (2010) 722–731.
- Tanev, P. T.; Pinnavaia, T. J. A neutral templating route to mesoporous molecular sieves. *Science* 267 (1995) 865.
- Tartaj, P.; Morales, M. P.; González-Carreño, T.; Veintemillas-Verdaguer, S.; Serna, C. J. Advances in magnetic nanoparticles for biotechnology applications. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 290-291 (2005) 28-34.
- Teixeira, G.V.; Coutinho, F.M.B.; Gomes, A.S. Principais métodos de caracterização da porosidade de resinas à base de divinilbenzeno. *Química Nova* 24 (2001) 808-181.
- Thapa, D.; Palkar, V. R.; Kurup, M. B.; Malik, S. K. Properties of magnetite nanoparticles synthesized through a novel chemical route. *Materials Letters* 58 (2004) 2692-2694.
- Tiernan, M. J.; Barnes, P. A.; Parkes, G. M. B. Reduction of iron oxide catalysts: the investigation of kinetic parameters using rate perturbation and linear heating thermoanalytical techniques. *The Journal of Physical Chemistry B* 105 (2001) 220-228.
- Tebble, R. S.; Craik, D. J., **Magnetic Materials**, Wiley-Interscience, London, 1969.
- Vallet-Regí, M.; Ruiz-González, L.; Izquierdo-Barba, I.; González-Calbet J. M. Revisiting silica based ordered mesoporous materials: medical applications. *Journal of Materials Chemistry* 16 (2006) 26–31.
- Vallet-Regí, M.; Doadrio, J. C., Doadrio, A. L., Izquierdo-Barba, I., Pérez-Pariente, J. Hexagonal ordered mesoporous material as a matrix for the controlled release of amoxicillin. *Solid State Ionics* 172 (2004) 435-439.
- van der Meer, J.; Bardez, I.; Bart, F.; Albouy, P. A.; Wallez, G.; Davidson, A. Dispersion of Co₃O₄ nanoparticles within SBA-15 using alkane solvents. *Microporous and Mesoporous Materials* 118 (2009) 183–188.
- Vartuli, J. C.; Schmitt, K. D.; Kresge, C. T.; Roth, W. J.; Leonowicz, M. E.; Mccullen, S. B.; Hellring, S. D.; Beck, J. S.; Schlenker, J. L.; Olson, D. H.; Sheppard, E. W. Effect

of surfactant/silica molar ratios on the formation of mesoporous molecular sieves: inorganic mimicry of surfactant liquid-crystal phases and mechanistic implications. *Chemistry of Materials* 6 (1994) 2317-2326.

Verwey, E. J. W. Electronic conduction of magnetite (Fe_3O_4) and its transition point at low temperatures. *Nature* 144 (1939) 327.

Vetrivel, S.; Pandurangan, A. A comparative study on the catalytic activity of Mn containing MCM-41 molecular sieves for oxidation of *p*-Cymene. *Catalysis Letters* 120 (2008) 71–81.

Walcarius, A. Impact of mesoporous silica-based materials on electrochemistry and feedback from electrochemical science to the characterization of these ordered materials. *Comptes Rendus Chimie* 8 (2005) 693–712.

Wang, Y. G.; Ren, J. W.; Liu, X. H.; Wang, Y. Q.; Guo, Y.; Guo, Y. L.; Lu, G. Z. Facile synthesis of ordered magnetic mesoporous $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2$ nanocomposites with diverse mesostructures. *Journal of Colloid and Interface Science* 326 (2008) 158-165.

Wu, M.; Xiong, Y.; Jia, Y.; Niu, H.; Qi, H.; Ye, J.; Chen, Q. Magnetic field-assisted hydrothermal growth of chain-like nanostructure of magnetite. *Chemical Physics Letters* 401 (2005) 374-379.

Yanagisawa, T.; Shimizu, T.; Kuroda, K.; Kato, C. The preparation alkyltrimethylammonium-kanemite complexes and their conversion to microporous materials. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* 63 (1990) 988-992.

Zhang, Y.; Zhang, J. Surface modification of monodisperse magnetite nanoparticles for improved intracellular uptake to breast cancer cells. *Journal of Colloid and Interface Science* 283 (2005) 352-357.

Zhang, Z.; Zhang L.; Chen L.; Chen L.; Wan Q. H. Synthesis of novel porous magnetic silica microspheres as adsorbents for isolation of genomic DNA. *Biotechnology Progress* 22 (2006) 514-518.

Zhao, D. L.; Zeng, X. W.; Xia, Q. S.; Tang, J. T. Preparation and coercivity and saturation magnetization dependence of inductive heating property of Fe_3O_4 nanoparticles in an alternating current magnetic field for localized hyperthermia. *Journal of Alloys and Compounds* 469 (2009) 215–218.

Zhao, D.; Feng, J.; Huo, Q.; Melosh, N.; Fredrickson, G. H.; Chmelka, B. F.; Stucky, G. D. Triblock copolymer syntheses of mesoporous silica with periodic 50 to 300 angstrom pores. *Science* 279 (1998a) 548-552.

Zhao, D.; Huo, Q.; Feng, J.; Chmelka, B. F.; Stucky, G. D. Nonionic triblock and star diblock copolymer and oligomeric surfactant syntheses of highly ordered,

hydrothermally stable, mesoporous silica structures. *Journal of the American Chemical Society* 120 (1998b) 6024-6036.

Zhu, S.; Zhou, Z.; Zhang, D.; Jin, C.; Li, Z. Design and synthesis of delivery system based on SBA-15 with magnetic particles formed in situ and thermo-sensitive PNIPA as controlled switch. *Microporous and Mesoporous Materials* 106 (2007) 56–61.

Zhu, Y.; Wu, Q. Synthesis of magnetite nanoparticles by precipitation with forced mixing. *Journal of Nanoparticle Research* 1 (1999) 393–396.

APÊNDICE:

Ensaio de liberação para os nanocompósitos magnéticos

Ensaio de liberação do fármaco Doxorrubicina para os compósitos magnéticos

Doxorrubicina é uma molécula tetracíclica, contendo três anéis de hidroxiantraquinona planares e aromáticos, que funcionam como um cromóforo, e um anel não planar e não aromático ligado a uma cadeia lateral aminoglicosídica (Figura A1). Pelo fato de existirem vários grupos funcionais ($-C=O$, $-COOROH$, $-OH$, $-OR$, $-NH_3$, etc.) na molécula da DOX, ela pode tautomerizar de um grupo para outro (isto é, passar de uma forma ceto para um enol) pela mudança de pH da solução (Sturgeon e Schulmann, 1977).

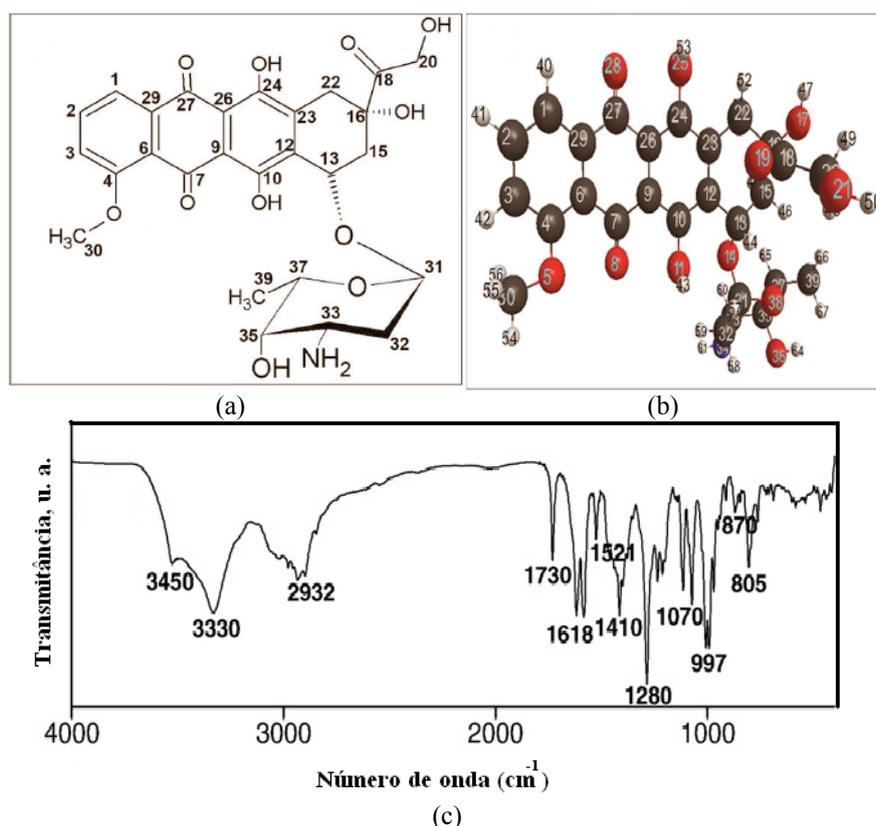


Figura A1: Estrutura molecular da Doxorrubicina, com átomos de carbono enumerados (a); estrutura química 3D da DOX com todos os átomos enumerados (b); Espectro de infravermelho da Doxorrubicina (c). Adaptado de Kayal & Ramanujan, 2010.

A Figura A2 apresenta os espectros de infravermelho para o compósito A2 sem o fármaco e A2 com o fármaco.

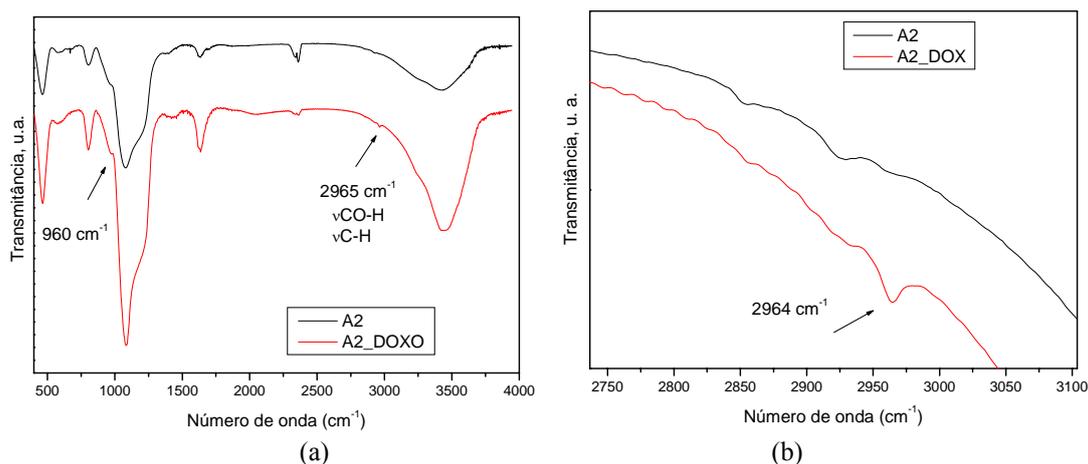


Figura A2: Espectro FTIR do nanocompósito A2 sem e com o fármaco DOX (a) e Espectro FTIR em escala expandida (b). As setas indicam bandas mencionadas no texto.

Na Figura A2(b) observa-se uma banda mais acentuada em torno de 2964 cm^{-1} , provavelmente relacionada ao fármaco. Na Figura A1(b) são mostradas várias bandas para a Doxorrubicina pura e na Tabela A1, suas atribuições. Na Figura observa-se uma banda próxima a da banda acima, em torno de 2932 cm^{-1} , referente ao estiramento das ligações C-H do grupo aminoglicosídeo. A presença da banda em 2964 cm^{-1} indica a presença do fármaco na amostra, porém, seu valor não é coincidente com o observado para a DOX pura. Isso, provavelmente, se deve a uma interação entre a DOX e o nanocompósito, levando ao deslocamento desta banda, já que na DOX temos grupos polares $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, e na superfície do nanocompósito também existe um grupo polar, observado na banda em torno de 960 cm^{-1} que está associada ao estiramento da ligação Si-O do grupo silanol (Figura A2(a)), possibilitando uma interação do tipo ligação de hidrogênio entre ambos.

Tabela A1 Identificação das vibrações para o fármaco Doxorrubicina. Tabela adaptada de Das *et al.*, 2010; Kayal & Ramanujan, 2010.

FT-IR (cm ⁻¹) ^a	Atribuição ^{b, c}
816 w	ω anel
805, 870	ω N-H (Kayal & Ramanujan, 2010)
1230 m	Vibração do anel, C ^{22/15} -H ₂ , CO-H
1265 h	ν anel externo, ν C ⁴ -O, C ³⁰ -H ₃
1280	ν C-O-C (S. Kayal, R.V. Ramanujan, 2010)
1284 h	δ O-H, anel, ou C ³² -H ₂ , δ C ¹¹ -OH, C ¹³ -H
1379 h	δ C ¹³ -H, δ O-H...O, δ C-C, C ¹⁶ -OH
1408 h	Anel, C-H _x (aro)
1442 h	Anel, anel-O, δ N-H, Ring=O, δ C ^{13/31/33/37} -H, δ C ³² -H
1473 m	anel, δ C ³⁰ -H ₃
2910 vw	ν C ^{33/35} -H
2932	ν C-H (S. Kayal, R.V. Ramanujan, 2010)
2941 w	ν C ^{33/35/37} -H
2983 w	ν C ²⁴ O ²⁵ -H
3097 vw	$\nu_{(ass)}$ C ³⁹ -H ₂
3330	ν H-O (S. Kayal, R.V. Ramanujan, 2010)
3450	ν N-H (S. Kayal, R.V. Ramanujan, 2010)
3400 h	ν HO-H

^aw, vw, m, h, representam intensidade de banda fraca, muito fraca, média, alta e ou, Phe representam vibração fora do plano e grupo fenol, respectivamente.

^b ν , δ e ω referentes a vibrações de estiramento, deformação angular no plano e deformação angular assimétrica fora do plano, respectivamente.

$\nu_{(ass)}$ – estiramento assimétrico; $\delta_{(s)}$ – deformação angular simétrica no plano (flexão).

^cOs números em sobrescrito após os átomos representam sua posição na molécula de acordo com a Figura A1(a).

A Figura A3 apresenta o perfil de liberação da DOX no nanocompósito A2 na ausência e presença de um campo magnético de 100 Oe e 222 kHz. Observa-se que o campo tem influência na liberação do fármaco, porém, a quantidade liberada é de apenas 1,15 %.

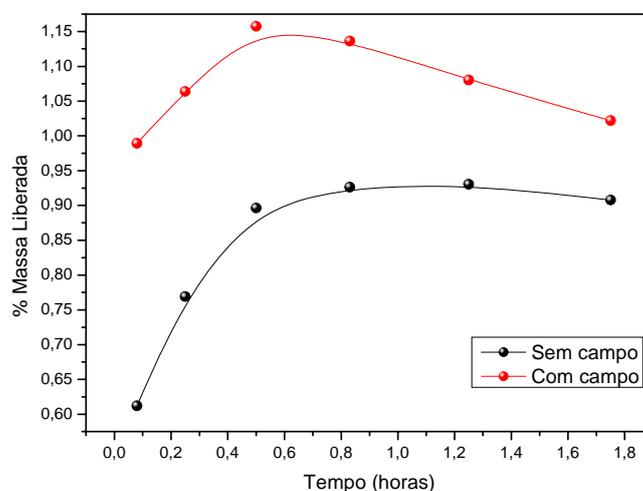


Figura A3: Perfil de liberação do nanocompósito A2 sem e com campo magnético aplicado.

Levando-se em conta a elevada quantidade de fármaco incorporada, 74% e 64% (linhas (d) e (e) da Tabela 4.20), podemos inferir que houve interação entre a DOX e a superfície da amostra, como indicado pelo dado de infravermelho. Os prováveis sítios de interação são os grupos silanóis da sílica e a superfície das nanopartículas magnéticas de óxido de ferro.

O mesmo experimento foi realizado para o nanocompósito B2 (Figura A4).

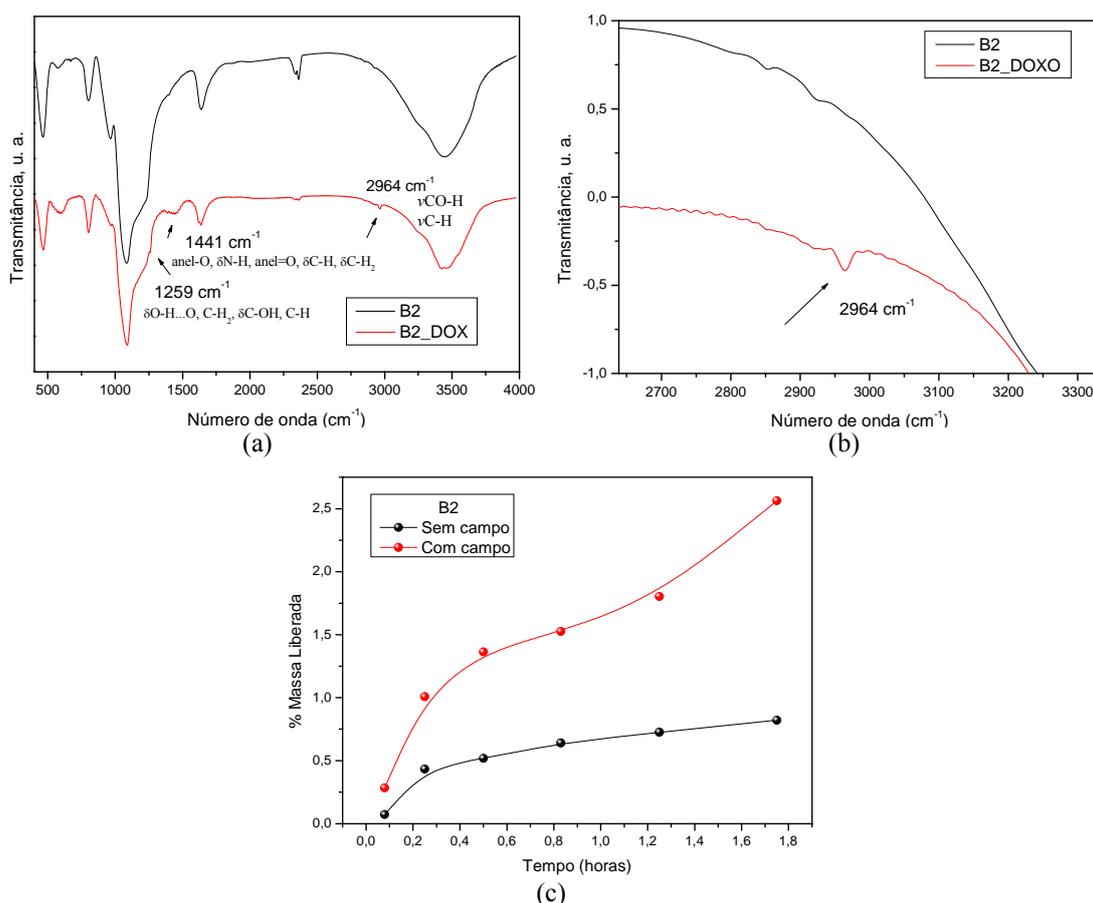


Figura A4: Espectro FTIR do nanocompósito B2 sem e com o fármaco DOX (a) e Espectro FTIR em escala expandida (b). Perfil de liberação do nanocompósito B2 sem e com campo magnético aplicado (c).

Na Figura A4(a), observa-se várias bandas referentes ao fármaco (Tabela 4.20). Mais uma vez observa-se que o campo magnético teve pequena influência na taxa de liberação, mas a quantidade liberada é muito pequena, cerca de 2,5 % (Figura A4(c)). Este compósito também apresentou elevada eficiência de incorporação (linhas (g) e (h) da Tabela 4.20). Todavia, apesar do sistema incorporar muito fármaco, este permaneceu ligado à superfície da sílica.

O sistema C1 também foi estudado com aplicação do campo magnético. O espectro de infravermelho apresenta bandas que podem ser atribuídas à Doxorrubicina (Figura A5).

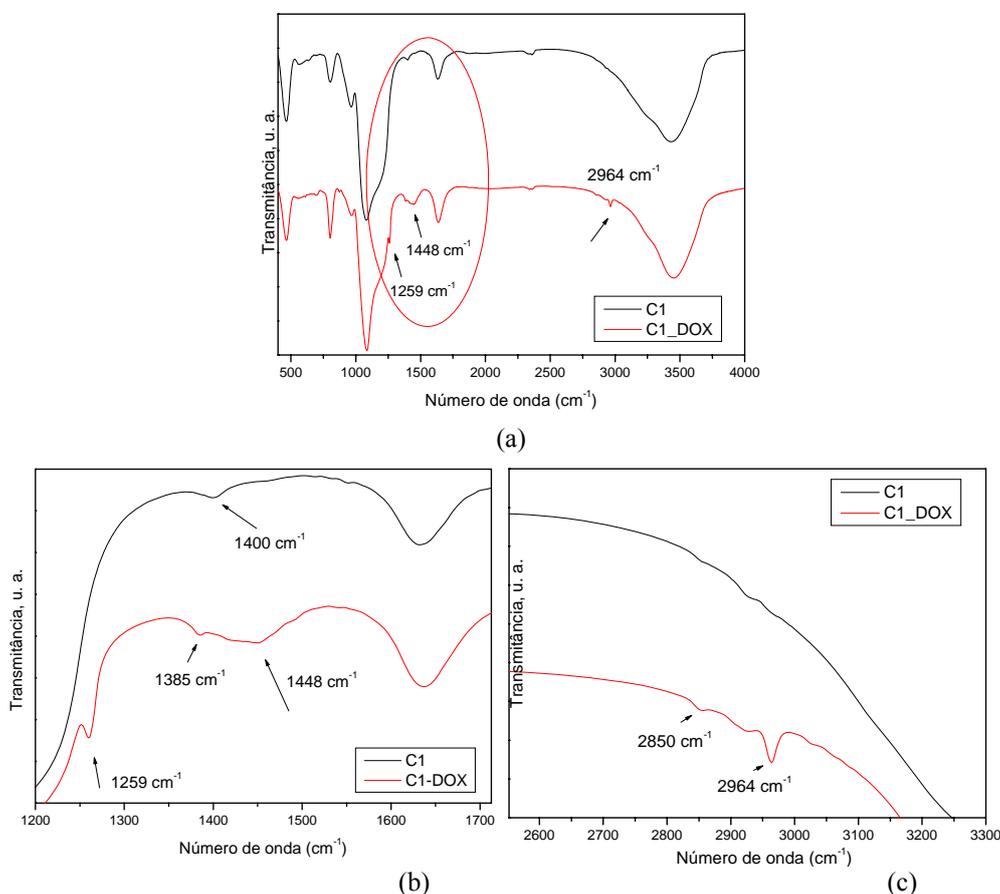


Figura A5: Espectro FTIR do nanocompósito B2 sem e com o fármaco DOX (a) e Espectro FTIR em escala expandida (b e c).

Na Figura A6 observa-se uma liberação mais acentuada da DOX sob influência do campo magnético aplicado, sendo liberado cerca de 8% do fármaco em 1,8 horas. Neste caso, observa-se uma tendência de aumento da massa à medida que o tempo vai passando e o experimento deveria ser conduzido por mais tempo para se confirmar esta hipótese.

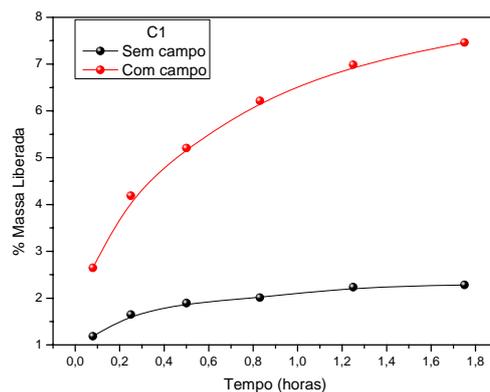


Figura A6: Perfil de liberação do nanocompósito C1 sem e com campo magnético aplicado.

Além disso, este nanocompósito apresentou a menor eficiência de incorporação de todos os estudados, $EI = 23\%$ e 16% (Tabela 4.20, linhas (j) e (k)), apesar de sua elevada área superficial, volume e diâmetro de poros (Tabela 4.10). Isto indica uma menor interação do fármaco com a superfície do nanocompósito, favorecendo sua difusão para o meio externo.

A Figura A7 apresenta os espectros de infravermelho da amostra C3 e seu perfil de liberação.

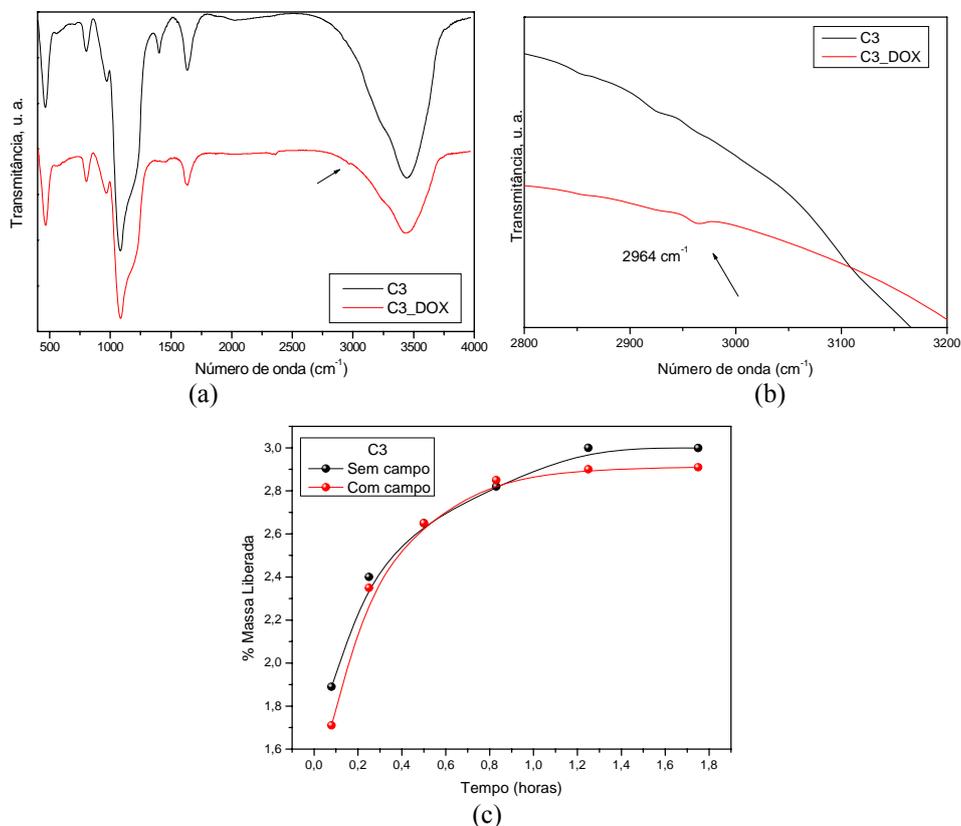


Figura A7: Espectro FTIR do nanocompósito B2 sem e com o fármaco DOX (a) e Espectro FTIR em escala expandida (b). Perfil de liberação do nanocompósito C3 sem e com campo magnético aplicado (c).

No caso desta amostra, não houve influência do campo magnético na liberação da DOX, sendo a quantidade liberada muito baixa. Esta amostra apresenta menor magnetização de todas as amostras, 2 emu/g a 270 K (Tabela 4.13) e, conseqüentemente, é menos sensível à exposição ao campo magnético.

Dos estudos de hipertermia magnética, sabe-se que na concentração de 20 mg mL⁻¹ as amostras alcançam elevadas temperaturas (item 4.11). Assim, para avaliar a influência do aquecimento gerado pelo campo magnético na liberação do fármaco, as amostras A2, B2 e C3 foram preparadas nesta concentração (linhas (f), (i) e (n)) e a concentração do fármaco foi mantida constante (0,4 mg mL⁻¹). Em 20 mg mL⁻¹ (100 mg de amostra/5 mL de água), as amostras tiveram elevada eficiência de incorporação do fármaco, chegando a 100 % para a amostra A2, 97% para B2 e 93% para C3.

A Figura A8 apresenta os espectros de infravermelho destes três sistemas, onde pode-se verificar o aumento na intensidade das bandas referentes ao fármaco, de acordo com a alta eficiência de incorporação.

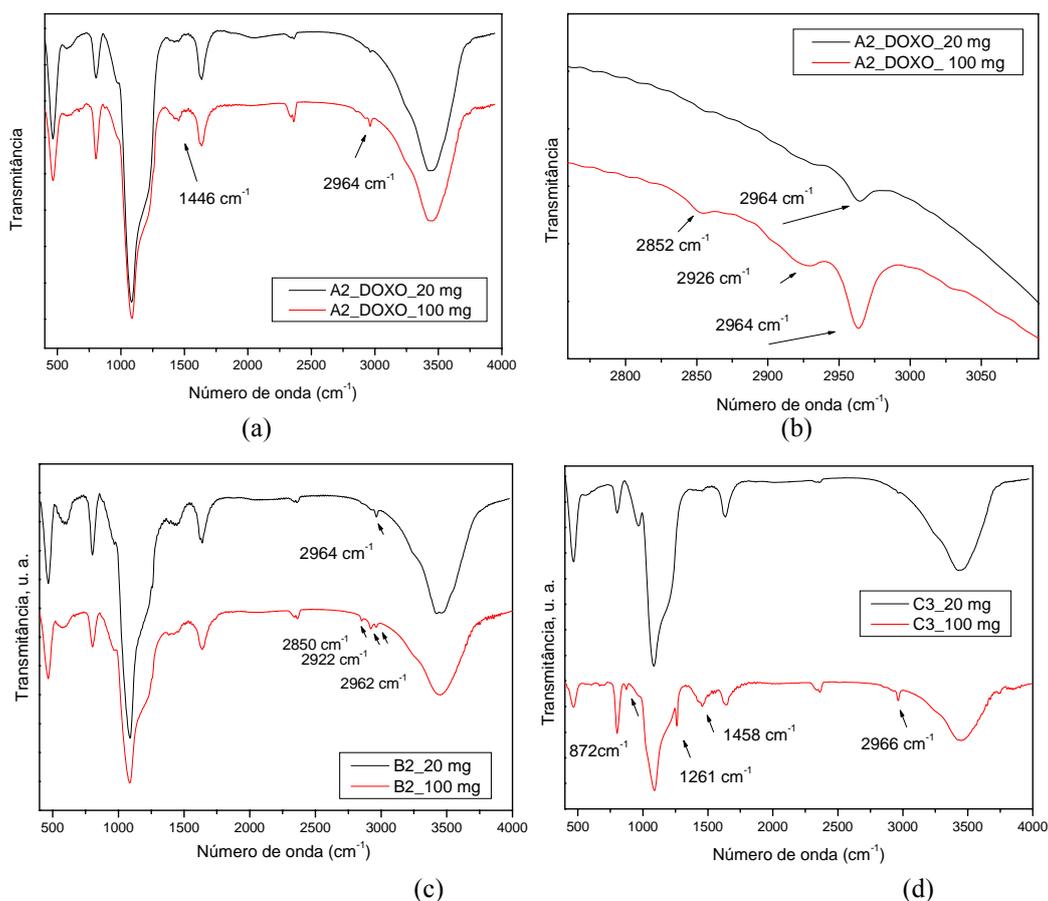


Figura A8: Espectros FTIR dos nanocompósitos A2 (a), B2 (c), C3 (d) com diferentes concentrações da matriz e Espectro FTIR do nanocompósito A2 em escala expandida (b).

A Figura A9 apresenta o perfil de liberação para as amostras A2, B2 e C3 na concentração de 4 mg mL^{-1} (20 mg de amostra para 5 mL de água) comparada com os mesmos em uma concentração maior de 20 mg mL^{-1} (100 mg de amostra para 5 mL de água) para mesma concentração de fármaco ($0,4 \text{ mg mL}^{-1}$).

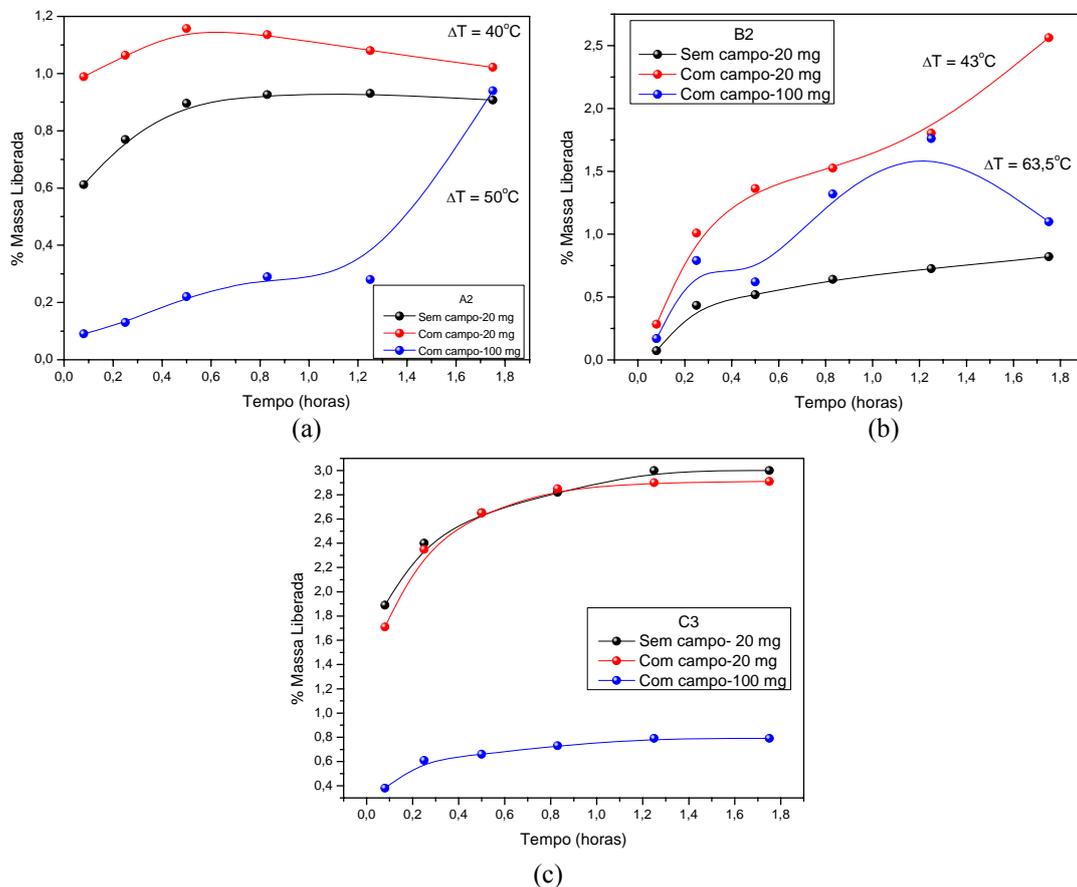


Figura A9: Perfil de liberação dos nanocompósitos A2 (a), B2 (b) e C3 (c) sem e com campo magnético aplicado em diferentes concentrações do nanocompósito.

Observa-se que mesmo induzindo aquecimento a elevadas temperaturas nos nanocompósitos com maior concentração, o campo magnético aplicado não foi suficiente para romper a interação existente entre a DOX e a superfície das nanopartículas e a liberação observada foi insignificante.

Dos nanocompósitos, apenas a amostra C1 liberou um pouco mais de fármaco que as demais, mesmo sendo pouca esta quantidade, de 8% (Figura A6).

Para o nanocompósito C1, $n = 0,34$, característico de difusão Fickiana para sistemas polidispersos. Isso pode ser entendido considerando-se que o nanocompósito apresenta-se como material particulado com uma pequena variação de tamanho de aglomerados e que em seu interior existem as nanopartículas magnéticas que também

apresentam pequena variação de tamanho, conforme item 4.9. Esse fato leva à diminuição do valor de n como previsto no trabalho de Ritger & Peppas (1987a).

No caso do nanocompósito C1, mesmo com o campo aplicado, a taxa de liberação foi baixa ($K = 6$), o que evidencia a forte interação entre a DOX e o nanocompósito.

ANEXOS

ANEXO 1: PROPIEDADES MAGNÉTICAS

Propriedades magnéticas

O comportamento dos materiais num campo magnético externo é determinado pela origem de seus dipolos magnéticos e pela natureza da interação entre eles. Os dipolos se originam no momento angular de spin dos elétrons em camadas incompletas nos átomos e por elétrons desemparelhados na banda de condução (no caso dos metais). A camada incompleta pode ser a 3d, no caso dos elementos do grupo do ferro, ou na camada 4f, nas terras raras. Todos os materiais apresentam algum tipo de magnetismo, sendo em particular ferromagnéticos aqueles que apresentam um momento magnético permanente com um ordenamento de longo alcance, causado por alguma interação. Macroscopicamente, a grandeza que representa o estado magnético de um material é o vetor magnetização (\vec{M}). Ele é definido como sendo o momento de dipolo magnético por unidade de volume,

$$\vec{M} = \frac{1}{V} \sum_i \vec{\mu}_i \quad (1)$$

onde o somatório é feito sobre todos os momentos magnéticos μ_i , no interior de um volume V (Rezende et al., 1996).

O campo magnético pode ser expresso por duas grandezas: o vetor indução magnética \vec{B} e o vetor intensidade de campo magnético \vec{H} . Enquanto \vec{H} é relacionado com as correntes que criam o campo, \vec{B} depende tanto das correntes quanto da magnetização do meio. A relação entre \vec{B} e \vec{H} fornece informações das propriedades magnéticas do material. No Sistema Internacional de Unidades,

$$\vec{B} = \mu_0 (\vec{H} + \vec{M}) \quad (2)$$

onde $\mu_0 = 4\pi \times 10^{-7} \text{ N/A}^2$ é a permeabilidade magnética no vácuo.

No sistema CGS,

$$\vec{B} = \vec{H} + 4\pi \vec{M} \quad (3)$$

Na maioria dos casos, a magnitude de M é proporcional ao campo aplicado para baixos valores de H:

$$M = \chi H \quad (4)$$

onde χ é a susceptibilidade magnética. Ela representa a forma como a magnetização da amostra varia com um campo aplicado, e desse modo a sua determinação permite

identificar a natureza magnética do sistema. A medida pode ser efetuada medindo a magnetização da amostra com um campo constante. No caso mais simples, a magnetização é induzida na mesma direção do campo aplicado, de forma que χ seja um escalar definido por $\chi = M/H$. Este é o caso da susceptibilidade estática ou susceptibilidade DC.

Muitas vezes os materiais apresentam uma resposta não linear com o campo aplicado, de modo que deve-se tomar o limite nulo da excitação (campo aplicado):

$$\chi_{DC} = \lim_{H \rightarrow 0} \frac{M}{H} = \frac{\partial M}{\partial H} \quad (5)$$

No sistema internacional de unidades, χ é adimensional e tanto a magnetização, M , quanto o campo, H são expressos em $A \, m^{-1}$. A maioria dos materiais apresenta fraco magnetismo, e mesmo assim, somente na presença de um campo aplicado; esses são classificados ou como paramagnéticos se χ está susceptibilidade entre 10^{-5} e 10^{-4} (unidades do S.I.), ou como diamagnéticos, se χ é da ordem de -10^{-6} (unidades do S.I.) Entretanto, alguns materiais exibem estados magnéticos ordenados e são magnéticos mesmo sem um campo aplicado; esses são classificados como ferromagnetos e ferrimagnetos em que o prefixo refere-se à natureza de interação de acoplamento entre os elétrons no material. Este acoplamento pode fornecer altos valores de magnetização espontânea (Pankhurst *et al.*, 2003).

1. Temperatura de Curie (θ_C) e de Néel (θ_N)

A temperatura influencia as características magnéticas dos materiais. O aumento da temperatura de um sólido resulta em um aumento na magnitude das vibrações térmicas dos átomos. Para materiais ferromagnéticos, antiferromagnéticos e ferrimagnéticos, os movimentos térmicos atômicos vão ao contrário das forças de pareamento entre os momentos de dipolo atômicos adjacentes, causando algum desalinhamento do dipolo, independente do fato de um campo externo estar presente. Isso resulta em uma diminuição na magnetização. Para ferri/ferromagnetos, a magnetização é máxima à temperatura de 0 K, em cujas condições as vibrações térmicas são mínimas. Com o aumento da temperatura, a magnetização espontânea diminui gradualmente, e então, cai abruptamente para zero, no que é conhecido como temperatura Curie, θ_C , ou temperatura crítica.

O antiferromagnetismo também é afetado pela temperatura; esse comportamento desaparece no que é conhecido como temperatura Néel, θ_N . A temperaturas acima desse ponto, os materiais antiferrimagnéticos se tornam paramagnéticos (Callister, 2002).

2. Diamagnetismo

É o tipo mais fraco de resposta magnética de um sistema e é caracterizado por susceptibilidade negativa e da ordem de grandeza de 10^{-6} . A origem do diamagnetismo está na variação do momento angular orbital dos elétrons induzida pela aplicação do campo externo. A explicação clássica deste fenômeno vem da lei de Lenz, pela qual uma variação do campo magnético resulta numa corrente elétrica induzida que tende se opor a esta variação, isto é, criando um campo oposto ao aplicado. Este fenômeno ocorre em qualquer átomo. Mas como ele é muito fraco, só aparece quando no material não há dipolos magnéticos permanentes que produzem efeitos muito mais pronunciados. Os materiais diamagnéticos são aqueles que não possuem dipolos magnéticos permanentes, ou seja, são aqueles cujos átomos ou íons têm camadas eletrônicas completas.

3. Ferromagnetismo

É a existência de uma magnetização espontânea em pequenas regiões de um material, magnetização esta que persiste mesmo na ausência de um campo externo aplicado.

Certos materiais metálicos possuem um momento magnético permanente na ausência de um campo externo e manifestam magnetizações muito grandes e permanentes. Essas são as características do ferromagnetismo e são exibidas pelos metais de transição ferro (como ferrita α BCC), cobalto, níquel e alguns metais terras-raras, como o gadolínio (Gd).

Algumas cerâmicas também exibem uma magnetização permanente, conhecida por ferrimagnetismo. As características macroscópicas dos ferromagnetos e dos ferrimagnetos são semelhantes; a distinção reside na fonte dos momentos magnéticos líquidos. O ferrimagnetismo é ilustrado com as ferritas cúbicas. Esses materiais iônicos podem ser representados pela fórmula química MFe_2O_4 , em que M representa qualquer um dos vários elementos metálicos, entre eles o Fe, no caso da magnetita, uma ferrita típica (Fe_3O_4) (Callister, 2002).

3.1 A interação de troca

A explicação quântica do ferromagnetismo está no acoplamento de troca entre os momentos magnéticos, que é o responsável pelo seu ordenamento. Este ordenamento é uma consequência do princípio de exclusão de Pauli e de repulsão coulombiana. Pode ser dividido em duas classes de acoplamento de troca: (i) o direto, que ocorre entre momentos de íons próximos o suficiente para que suas funções de onda tenham um sobreposição (*overlap*) significativa, o que resulta em um acoplamento forte, mas de curto alcance; (ii) o indireto, que acopla momentos em distâncias maiores, e age através de um intermediário, que em um metal podem ser os elétrons itinerantes e, em isolantes, os íons não-magnéticos da rede. Em metais, este acoplamento é explicado pelo mecanismo conhecido como RKKY, e em isolantes pelo mecanismo conhecido como supertroca (Rouxinol, 2008).

Para um par de átomos (com um elétron cada) situados a certa distância um do outro, existe forças atrativas eletrostáticas (entre os elétrons e prótons) e forças repulsivas (entre dois elétrons e dois prótons) que podem ser calculadas pela lei de Coulomb. Mas existe ainda outra força, não clássica, que depende da orientação relativa dos spins dos elétrons. Essa é a força de troca. Se os spins são antiparalelos, a soma das forças totais é atrativa e um estado estável é alcançado; a energia total dos átomos é então menor para uma distância particular de separação. Se os spins são paralelos, os dois átomos repelem-se. A força de troca é uma consequência do princípio de exclusão de Pauli aplicada aos dois átomos como um todo. Esse princípio impõe que a função de onda total dos dois elétrons deve ser anti-simétrica. A função de onda total é o produto da função espacial e da função que descreve o estado de spin. Quando a função espacial é simétrica, os spins devem ser antiparalelos para que a função de onda total seja anti-simétrica. Analogamente, quando a função de onda espacial é anti-simétrica, os spins devem ser paralelos. Como a energia eletrostática total do conjunto depende da distribuição espacial de carga elétrica, ela é diferente nos dois casos. Essa diferença de energia é chamada de energia de troca (*exchange*) entre os dois spins. Simplificando, o princípio atesta que dois elétrons podem ocupar o mesmo orbital somente se eles têm spins opostos. Se seus spins são paralelos, os dois elétrons tendem a ficar afastados. A energia eletrostática é, portanto, modificada pela orientação dos spins, o que significa que a força de troca é fundamentalmente de origem eletrostática.

O termo troca (*exchange*) surge da seguinte forma: quando dois átomos são adjacentes, pode-se considerar o elétron 1 movendo-se ao redor do próton 1 e o elétrons

2 movendo-se ao redor do próton 2. Mas os elétrons são indistinguíveis e pode-se considerar os dois elétrons trocarem de lugar. Essa consideração introduz um termo adicional, a energia de troca, na expressão para a energia total dos dois átomos. A energia de troca forma uma parte importante da energia total de muitas moléculas e de ligação covalente em muitos sólidos. Heisenberg mostrou que ela também desenvolve um papel decisivo no ferromagnetismo (Heisenberg, 1964). Essa energia depende fundamentalmente dos estados dos spins e é tratada via Hamiltoniano de Heisenberg:

$$H = \sum J_{ex} \vec{S}_i \cdot \vec{S}_j \quad (6)$$

onde J_{ex} é a chamada integral de troca, S_i e S_j são os momentos angulares de spin e i e j referem-se a átomos ou íons de um material.

Se dois átomos i e j têm momento angular de spin $S_i h/2\pi$ e $S_j h/2\pi$, respectivamente, então a energia de troca (E_{ex}) entre eles é dada por:

$$E_{ex} = -2J_{ex} \sum_{ij} \vec{S}_i \cdot \vec{S}_j = -2J_{ex} S^2 \sum \cos \phi_{ij} \quad (7)$$

onde J_{ex} é a integral de troca, que ocorre no cálculo do efeito de troca e ϕ é o ângulo entre os spins. Se J_{ex} é positivo, E_{ex} mínima quando os spins são paralelos ($\cos\phi = 1$) e máxima quando eles são antiparalelos ($\cos\phi = -1$).

Esta integral depende das distribuições eletrônicas dos átomos e de suas distâncias. Se J_{ex} é negativo, o menor estado de energia resulta de spins antiparalelos. O ferromagnetismo é devido ao alinhamento dos momentos de spin nos átomos adjacentes. Um valor positivo da integral de troca é, portanto, uma condição necessária para o ferromagnetismo ocorrer. Quando $J = 0$, o material é paramagnético.

A interação de troca levará também a um acoplamento dos spins totais de átomos adjacentes, que levará à minimização de energia do sistema quando os spins de pares adjacentes de átomos forem paralelos, no caso ferromagnético ou quando eles forem antiparalelos, no caso antiferromagnético (Rezende, 1996).

4. Antiferromagnetismo

Quando a interação de troca entre dois íons vizinhos é negativa, seus spins tendem a se alinhar na mesma direção, porém em sentidos opostos. No caso do antiferromagnetismo, os momentos antiparalelos são iguais, fazendo com que a magnetização resultante seja nula.

Os materiais ferrimagnéticos também são caracterizados por uma interação de troca negativa. Entretanto, como os momentos vizinhos são diferentes, a magnetização resultante é diferente de zero. A Figura 1 ilustra os dois tipos de ordenamento para $J_{ex} < 0$ (antiferromagnetismo e ferrimagnetismo) e $J_{ex} > 0$ (ferromagnetismo) (Rezende, 1996; Cullity & Graham, 2009).

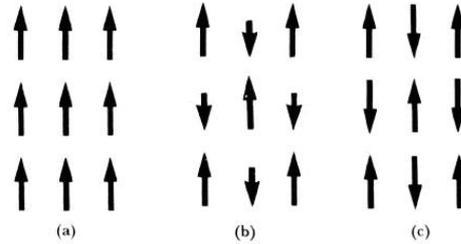


Figura 1: Ordens (a) ferromagnética, (b) ferrimagnética e (c) antiferromagnética. Cada seta representa a orientação do momento magnético.

5. Anisotropia

O termo anisotropia magnética significa que as propriedades magnéticas dependem da direção em que elas são medidas (Cullity & Graham, 2009).

Uma representação útil da anisotropia é o campo anisotrópico, H_A . Os efeitos anisotrópicos são descritos por meio de um campo fictício, exercendo um torque equivalente à anisotropia no momento magnético. O campo anisotrópico de um material uniaxial é dado por:

$$H_A = \frac{2K}{\mu_0 M_0} \quad (8)$$

em que K é a constante anisotrópica, M_0 é a magnetização espontânea e μ_0 é a permeabilidade no espaço livre.

Existem várias contribuições para o campo de anisotropia, que pode ser influenciado pela extensão de aglomeração do cristal: uma delas é a anisotropia magnetocristalina que depende da composição química e estrutura cristalográfica do material. Quando um material ferri- ou ferromagnético é submetido a um campo magnético, a magnetização observada depende tanto da magnitude do campo quanto da direção cristalográfica ao longo da qual ele é aplicado. Desta forma, essa anisotropia mostra a dependência das propriedades magnéticas com a direção em que o campo é aplicado (Figura 2).

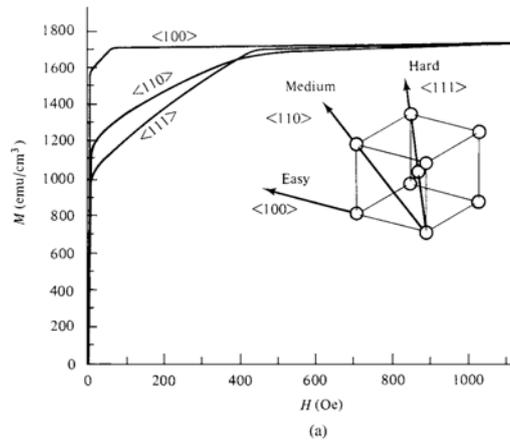


Figura 2: Curvas de magnetização para um único cristal de ferro. Adaptado de Cullity & Graham, 2009.

A direção cristalográfica na qual a magnetização alcança a saturação no menor campo aplicado é conhecida como direção de fácil magnetização, ou mais precisamente como eixo de fácil magnetização.

Outra contribuição para a anisotropia é o campo de desmagnetização, que é determinado pela forma do cristal. Esse componente de anisotropia é igual a zero para uma esfera e aumenta com o alongamento da forma. Há também a anisotropia magnetoelástica que é decorrente das deformações da estrutura cristalina provocadas pelas tensões mecânicas (Cullity & Graham, 2009).

Um tipo de anisotropia magnética extremamente importante em partículas de tamanho nanométrico é a anisotropia de superfície. Os átomos localizados na superfície possuem um número de ligações inferior ao dos átomos que estão em camadas mais internas. Por consequência disto o campo cristalino nas proximidades de um átomo da superfície é diferente, em direção e intensidade, do campo presente no em torno de um átomo localizado em camadas mais internas. Esta mudança no campo cristalino altera a energia de anisotropia dos átomos da superfície e cria direções preferenciais de alinhamento do momento magnético atômico que podem variar ponto a ponto ao longo da superfície de acordo com a forma e a quantidade de defeitos do material (Batlle & Labarta, 2002).

Apesar dos diferentes mecanismos formadores de anisotropias, seus efeitos são equivalentes sobre a energia necessária para a magnetização. Pode-se expressá-las numa somatória definindo uma anisotropia total.

É usual considerar que a anisotropia tenha uma simetria uniaxial. Embora seja um pouco grosseiro aplicar essa consideração, ela é razoável para sistemas de alta

simetria baseados em modelos cúbicos. Simetrias mais complicadas consomem mais tempo para cálculo sem fornecer uma solução completa, pois a anisotropia é influenciada por várias contribuições, como já dito. Por exemplo, no caso da ferrita, somente a anisotropia magnetocristalina tem uma simetria cúbica, mas a anisotropia de forma e magnetocristalina tem simetria uniaxial (Laurent *et al.*, 2008).

A energia de anisotropia também determina o tempo de relaxação de Néel, que constitui outro parâmetro importante para o entendimento do comportamento magnético de partículas de monodomínio.

6. Paramagnetismo

É o fenômeno que ocorre em materiais que têm momentos atômicos permanentes, porém isolados uns dos outros. Na ausência de campo externo os materiais paramagnéticos têm magnetização nula. A aplicação de um campo externo produz uma pequena magnetização na direção do campo. A susceptibilidade é reversível, pequena e positiva. Materiais paramagnéticos têm intervalo de susceptibilidade entre 10^{-5} e 10^{-4} (unidades do S.I.). Uma característica paramagnética importante é que a susceptibilidade varia inversamente com a temperatura, obedecendo à lei de Curie. As primeiras medidas de susceptibilidade de um grande número de substâncias sobre um amplo intervalo de temperaturas foram feitas por Pierre Curie e reportado por ele em 1895. Ele encontrou que a susceptibilidade era independente da temperatura para materiais diamagnéticos, mas que ela variava inversamente com a temperatura absoluta para paramagnéticos:

$$\chi = C/T \quad (9)$$

Essa relação é chamada de lei de Curie e C é a constante de Curie.

Nos sistemas paramagnéticos fracamente interagentes, verifica-se que a susceptibilidade varia com a temperatura de acordo com a equação:

$$\chi = C/(T-\theta) \quad (10)$$

chamada lei de Curie-Weiss. Aqui θ é uma constante, com dimensões de temperatura, para qualquer substância, e igual a zero para o caso dos materiais que obedecem a lei de Curie (Figura 3).

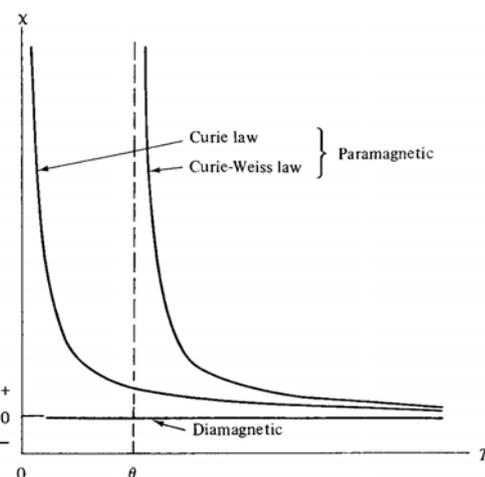


Figura 3: Variação da susceptibilidade com a temperatura para materiais diamagnéticos e paramagnéticos. Figura extraída de Cullity & Graham, 2009.

As medidas de Curie nos materiais paramagnéticos ficaram sem explicação teórica por 10 anos, até que Langevin, em 1905, abordou o problema no mesmo artigo em que ele apresentou sua teoria do diamagnetismo. Qualitativamente, sua teoria do paramagnetismo é simples. Ele assumiu que um material paramagnético consiste de átomos ou moléculas, cada qual tendo o mesmo momento magnético líquido, μ , pois todos os spins e momentos orbitais dos elétrons não se anulam. Na ausência de um campo aplicado, esses momentos atômicos apontam aleatoriamente e cancelam um ao outro, então a magnetização do material é zero. Quando um campo é aplicado, existe uma tendência para cada momento atômico se alinhar na direção do campo; se nenhuma força de oposição está agindo, o alinhamento completo dos momentos poderia ser produzido e o material poderia adquirir um momento muito grande na direção do campo. Mas a agitação térmica dos átomos se opõe a essa tendência e tende a manter os momentos apontados aleatoriamente. Isso resulta em um alinhamento parcial na direção do campo, resultando em uma pequena susceptibilidade positiva. O efeito de um aumento na temperatura é aumentar o efeito de aleatoriedade da agitação térmica e, dessa forma, diminuir a susceptibilidade.

Quantitativamente, Langevin mostrou este comportamento como:

$$\frac{M}{M_{sat}} = \coth a - \frac{1}{a} \quad (11)$$

onde M é a magnetização, M_{sat} é a magnetização de saturação dada por $N\mu$ (o momento magnético máximo que um material pode ter, onde N é o número de átomos do

material) e $a = \frac{\mu H}{k_B T}$, onde μ é o momento magnético de cada átomo; H é o campo aplicado; k_B é a constante de Boltzman e T é a temperatura de equilíbrio.

A expressão da direita é chamada de função de Langevin, usualmente abreviada por $L(a)$.

A evolução da magnetização com o campo magnético externo é dada pela função de Langevin, que leva em conta a distribuição de Boltzman dos níveis de energia correspondendo a todas as orientações possíveis do momento magnético dos átomos do material paramagnético.

Expressa na forma de uma série de potências, a função de Langevin é:

$$L(a) = \frac{a}{3} - \frac{a^3}{45} + \frac{2a^5}{945} - \dots \quad (12)$$

que é válida somente para $a \leq 1$. $L(a)$ como uma função de (a) é plotada na Figura 4. Para os maiores valores de (a) , $L(a)$ tende a 1; e para valores de (a) menores que cerca de 0,5, ela é praticamente uma linha reta com uma inclinação de $\frac{1}{3}$, conforme a equação 12.

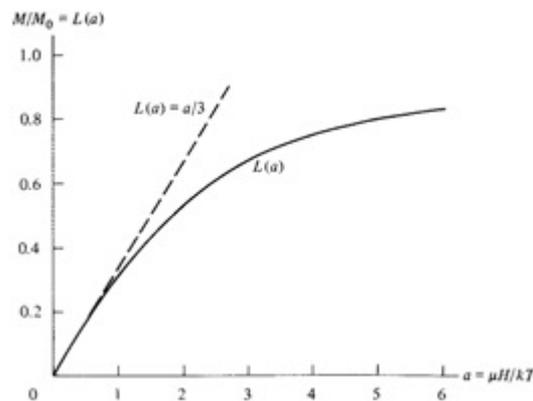


Figura 4: Função de Langevin.

Pode-se concluir que a saturação ocorrerá se $a = \frac{\mu H}{k_B T}$ for grande o suficiente.

A teoria de Langevin também leva à lei de Curie. Para pequenos valores de (a) ,

$L(a) = \frac{a}{3}$, e a equação 11 torna-se:

$$M = \frac{M_S a}{3} = \frac{n \mu a}{3} = \frac{n \mu^2 H}{3 k_B T} \quad (13)$$

e, portanto,

$$\chi_V = \frac{M}{H} = \frac{n\mu^2}{3k_B T} \quad (14)$$

$$\chi_m = \frac{\chi_V}{\rho} = \frac{n\mu^2}{3\rho k_B T} \quad (15)$$

onde ρ é a densidade. Mas n , o número de átomos por unidade de volume, é igual a $N\rho/A$, onde N é átomos/mol (número de Avogadro), ρ é a densidade e A é o peso atômico. Portanto,

$$\chi_V = \frac{N\mu^2}{3Ak_B T} = \frac{C}{T} \frac{emu}{cm^3 Oe} \text{ (cgs) ou } \frac{Am^2}{m^3 Am^{-1}} [a \text{ dim en sin al}] (SI) \quad (16)$$

e

$$\chi_m = \frac{N\mu^2}{3A\rho k_B T} = \frac{C}{\rho T} \frac{emu}{gOe} \text{ (cgs) ou } \frac{Am^2}{kgAm^{-1}} \frac{m^3}{kg} (SI) \quad (17)$$

Que é a lei de Curie, com a constante de Curie dada por:

$$C = \frac{N\mu^2}{3Ak_B} \quad (18)$$

O momento magnético líquido μ por átomo pode ser calculado dos dados experimentais por meio da equação 17.

A teoria de Langevin do paramagnetismo, que leva à lei de Curie, é baseada na consideração de que carregadores individuais do momento magnético (átomos ou moléculas) não interagem entre si, mas são influenciados somente pelo campo aplicado e agitação térmica (Cullity & Graham, 2009).

7. Superparamagnetismo

Em partículas magnéticas muito pequenas a direção de magnetização pode flutuar com excitação térmica, apresentando um comportamento semelhante aos paramagnetos.

Cada partícula tem um momento magnético $\mu = M_s V$ e, se um campo é aplicado, o mesmo tenderá a alinhá-la. Trata-se apenas do comportamento de um material paramagnético normal, só que com uma exceção: o momento magnético por átomo ou em um paramagnético normal tem somente uns poucos magnetos de Bohr. Mas uma partícula esférica de ferro, com 50 Å, por exemplo, contém 5560 átomos e tem um momento relativamente grande de 12000 μ_B . Como resultado, o termo muito adequado

de superparamagnetismo foi usado para descrever o comportamento magnético de tais partículas (Bean & Livingston 1959, citado por Cullity & Graham, 2009).

Na tentativa de explicar o comportamento magnético de sistemas granulares consistindo de partículas ferromagnéticas ou ferrimagnéticas de monodomínio não interagentes (com larga distribuição de tamanhos e formas e com eixos de fácil magnetização distribuídos aleatoriamente), Néel assumiu que o momento magnético de cada partícula com anisotropia uniaxial alterna, devido à agitação térmica, entre dois níveis de energia separados por uma barreira de energia, $\Delta E = KV$, onde K representa a anisotropia magnética uniaxial (Néel, 1949) (Figura 5).

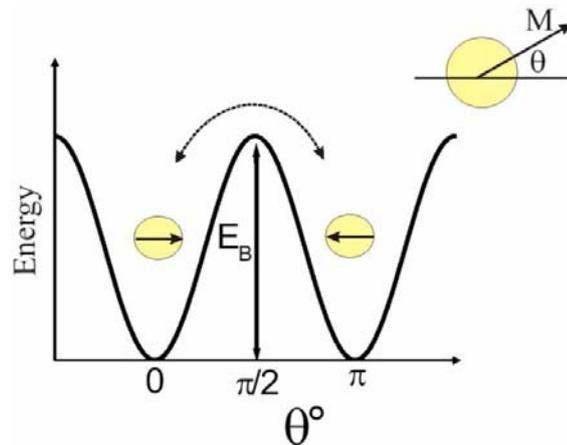


Figura 5: Gráfico representando os dois estados de mínima energia para uma partícula com anisotropia uniaxial. Inset: magnetização de uma partícula esférica fazendo um ângulo θ com o eixo de fácil magnetização (horizontal).

No regime superparamagnético, a magnetização, M em função do campo, H resulta em uma curva universal, descrita pela relação $M^{sp} = N\mu L(a)$, em que N é o número de partículas com momento magnético μ e $L(x)$ é a função de Langevin de argumento $a = \mu H/kT$, conforme visto no item 1.4.6 sobre paramagnetismo.

7.1 Tempo de relaxação

Cada partícula tem um tempo de relaxação característico, que é essencialmente o tempo médio para reverter o momento magnético de um estado de equilíbrio até outro. O tempo de relaxação τ (chamado tempo de relaxação de Néel, τ_N) é determinado por uma frequência de tentativas de saltos entre cada estado de equilíbrio, $f_0 = 1/\tau_0$ (τ_0 é da ordem de 10^{-9} a 10^{-12} s), e por um fator de Boltzmann, $\exp[-E/k_B T]$ (Néel, 1949):

$$\tau_N = \tau_0 \exp(\Delta E/k_B T) \quad (19)$$

onde k_B é a constante de Boltzmann, T é a temperatura, e ΔE é a altura da barreira de energia que separa os dois estados de equilíbrio já discutida anteriormente.

O tempo de relaxação de Néel é caracterizado pela constante de tempo para o retorno ao equilíbrio da magnetização após uma perturbação. Em condições de alta anisotropia e baixas temperaturas, a magnetização do cristal é bloqueada no eixo de fácil magnetização por causa da lei de Boltzman, favorecendo a direção de menor energia magnética. A relação de Néel define os tempos das flutuações que surgem do salto dos momentos magnéticos entre os eixos de fácil magnetização (Laurent *et al.*, 2008).

A curva de magnetização em função do campo (M versus H) de partículas de monodomínio ferri- ou ferromagnéticas poderá apresentar dois comportamentos diferentes, dependendo do tempo de medida (t_m). Se τ_N é maior que o tempo de medida, a curva $M \times H$ será irreversível e apresentará um laço de histerese (tópico 11). Mas se τ_N é muito mais rápido que o tempo de medida, a curva de magnetização será reversível pelo fato de que a rápida relaxação magnética permite que o sistema esteja sempre em equilíbrio termodinâmico (comportamento superparamagnético já discutido anteriormente). A segunda situação é freqüentemente desejada em casos de partículas usadas em aplicações biomédicas. Em adição, no caso de um fluido magnético, os cristais ferromagnéticos estão dispersos em um líquido para formar um colóide. Nessas condições, o retorno da magnetização para o equilíbrio é determinado por dois processos diferentes. O primeiro é a relaxação de Néel e o segundo, a relaxação de Brown, que caracteriza a rotação total da partícula em um meio viscoso (Figuras 6 e 7). A taxa de relaxação magnética total é, dessa forma, a soma da taxa de relaxação de Néel e a taxa de relaxação de Brown (Equação 20):

$$\frac{1}{\tau_{eff}} = \frac{1}{\tau_N} + \frac{1}{\tau_B} \quad (20)$$

em que τ_{eff} é o tempo de relaxação magnética global e τ_B é o tempo de relaxação Browniano:

$$\tau_B = \frac{3V\eta}{kT} \quad (21)$$

em que V é o volume hidrodinâmico, ou seja, o volume efetivo (incluindo as nanopartículas magnéticas e o revestimento ou surfactante ligado à superfície da nanopartícula), η é a viscosidade do fluido. No caso da água, η vale $10^{-3} \text{ kg m}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

Para partículas grandes, τ_B é menor que τ_N , pois o componente Browniano da relaxação magnética é proporcional ao volume do cristal e a relaxação de Néel é uma função exponencial do volume. Então, a rotação em um fluido viscoso torna-se o processo dominante na relaxação global, e é muito mais rápida do que o material seco, por exemplo.

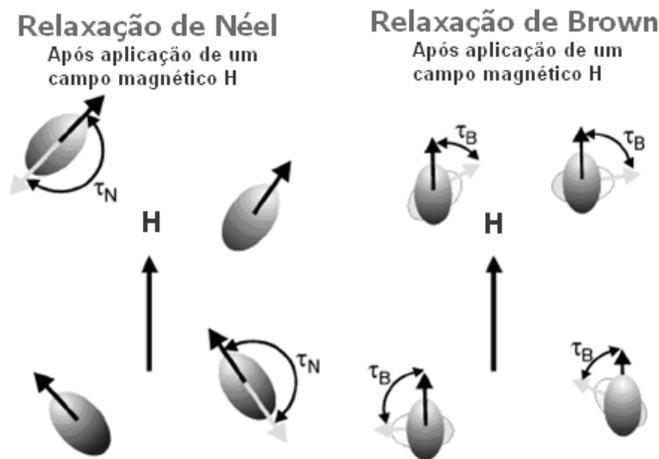


Figura 6: Ilustração das duas componentes de relaxação magnética em um fluido magnético.

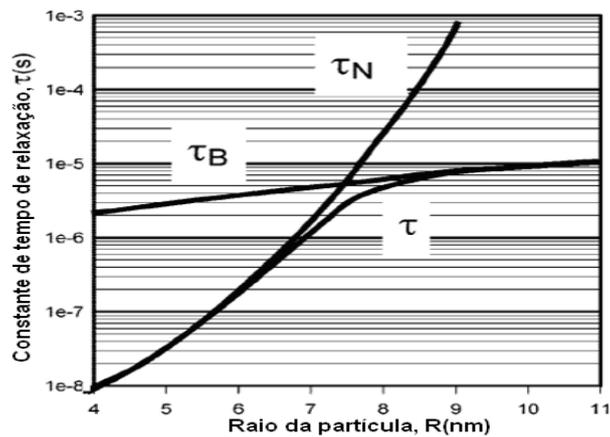


Figura 7: Evolução das duas componentes de relaxação magnética com o raio de um cristal de magnetita (de acordo com Rosensweig, 2002).

Como mostrado na Figura 7, baixos valores da constante de tempo de relaxação tendem a dominar na determinação do tempo de relaxação efetivo.

8. Extração da distribuição da temperatura de bloqueio das curvas de magnetização ZFC e FC

Para um dado tempo de medida é possível definir a temperatura que separa o regime superparamagnético do regime bloqueado, conhecida como temperatura de bloqueio (T_B). O aparecimento do termo de temperatura no expoente da equação (19) permite encontrar valores razoavelmente definidos de:

$$T_B = \Delta E/k_B \ln(\tau_N/\tau_0) \quad (22)$$

A Figura 8 mostra uma representação de uma curva ZFC/FC indicando a temperatura de bloqueio.

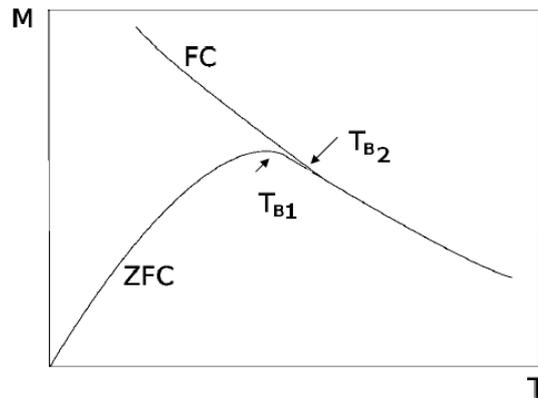


Figura 8: Esquema de uma curva ZFC/FC indicando a temperatura de bloqueio.

A variação de temperatura na curva ZFC apresenta um máximo na temperatura T_{B1} , (que é proporcional à temperatura média de bloqueamento), que é devido ao aumento da fração de partículas superparamagnéticas, enquanto sua magnetização decresce devido a flutuações térmicas. Abaixo da T_B as partículas estão bloqueadas e possuem comportamentos irreversíveis como coercividade e remanência. A curva FC segue a ZFC com o decréscimo da temperatura e se separa para $T < T_{B2}$ quando partículas maiores tornam-se bloqueadas. A curva FC ainda aumenta e satura quando todas as partículas estão bloqueadas. T_{B2} pode ser considerado como o ponto onde as duas curvas se separam, que é o início da irreversibilidade do sistema. A diferença entre o ponto máximo da curva ZFC e a separação entre as curvas é devido à distribuição de tamanho das partículas, que geralmente segue uma distribuição log-normal. Quanto maior for a partícula maior será seu valor de T_B (Respaud *et al.*, 1998)

Uma partícula é tida como superparamagnética a uma dada temperatura se o seu tempo de relaxação for menor que o tempo necessário para realizar a medida (t_m). Se,

por outro lado, τ for maior que t_m , a partícula se encontra no estado bloqueado. Em uma medida magnética típica, o tempo de medida é da ordem de um minuto ($t_m \sim 100s$).

Substituindo τ_N por $t_m = 100$ s e considerando $\tau_0 = 10^{-9}$ s na equação (20), tem-se:

$$T_B \sim \Delta E / 25k_B = KV / 25k_B \quad (23)$$

Os sistemas com largas distribuições de tamanho de partículas apresentarão uma grande irreversibilidade magnética nas curvas ZFC e FC, devido à dependência de T_B com o volume, definida como:

$$\Delta(T) = (M_{FC} - M_{ZFC}) \quad (24)$$

A derivação da equação (24) em termos da temperatura, dT , fornece a distribuição de temperaturas de bloqueio (Respaud *et al.*, 1998; Peleg *et al.*, 1999).

Para $T > T_B$, o momento magnético da partícula pode alcançar o equilíbrio térmico no tempo de medida, e desta forma, o sistema está no estado superparamagnético. Neste caso, a magnetização de um conjunto de partículas idênticas seguirá a uma função de Langevin, e sua susceptibilidade, uma lei de Curie:

$$M(T, H) = M_s(T)L(a) = M_s(T) \left(\coth(a) - \frac{1}{a} \right), \text{ com } a = \frac{M_s(T)VH}{k_B T} \quad (25)$$

e

$$M(T, H) = \frac{aM_s(T)}{3} \text{ para } a \ll 1 \quad (26)$$

Para $T < T_B(V)$, o momento magnético da partícula é bloqueado e sua magnetização depende de sua história magnética. As magnetizações em ZFC e FC são, respectivamente:

$$M_{ZFC}^{bl}(T, H) = \frac{M_s^2(T)}{3K} H \quad (27)$$

$$M_{FC}^{bl}(T, H) = \frac{M_s^2(T)V}{3k_B T_B(V)} H \approx \frac{25M_s^2(T)}{3K} H$$

$$\text{Com } T_B(V) \approx \frac{KV}{25k_B} \text{ para } H \ll H_k \quad (28)$$

Entretanto, em qualquer sistema de partículas finas, existe uma distribuição de tamanho de partículas que dará origem a uma distribuição de temperaturas de bloqueio, T_B . As magnetizações ZFC e FC tornam-se:

$$M_{ZFC}(H, T) = \frac{M_S^2(T)H}{3k_B T} \int_0^{V_{sp}} V f(V) dV + \frac{M_S^2(T)H}{3K} \int_{V_{sp}}^{\infty} f(V) dV \quad (29)$$

e

$$M_{FC}(H, T) = \frac{M_S^2(T)H}{3k_B T} \int_0^{V_{sp}} V f(V) dV + \frac{25M_S^2(T)H}{3K} \int_{V_{sp}}^{\infty} f(V) dV \quad (30)$$

onde $f(V)$ é a distribuição de volume.

Nas duas equações, a primeira integral representa a contribuição de partículas superparamagnéticas e a segunda integral corresponde àquelas bloqueadas.

Da equação (3) pode-se associar a distribuição de volume das partículas à sua distribuição de temperatura de bloqueio pela relação:

$$\frac{V}{\langle V \rangle} = \frac{T_B}{\langle T_B \rangle} \quad (31)$$

Esta relação implica que $f(V)dV = f(T_B)dT_B$, assim:

$$M_{ZFC}(T, H) = \frac{M_S^2}{3K} H \left[\ln\left(\frac{t_m}{\tau_0}\right) \frac{1}{T} \int_0^T T_B f(T_B) dT_B + \int_T^{\infty} f(T_B) dT_B \right] =$$

$$M_{ZFC}(T, H) \approx \frac{M_S^2}{3K} H \left[25 \frac{1}{T} \int_0^T T_B f(T_B) dT_B + \int_T^{\infty} f(T_B) dT_B \right] \quad (32)$$

e

$$M_{FC}(T, H) = \ln\left(\frac{t_m}{\tau_0}\right) \frac{M_S^2}{3K} H \left[\frac{1}{T} \int_0^T T_B f(T_B) dT_B + \int_T^{\infty} f(T_B) dT_B \right] =$$

$$M_{FC}(T, H) \approx 25 \frac{M_S^2}{3K} H \left[\frac{1}{T} \int_0^T T_B f(T_B) dT_B + \int_T^{\infty} f(T_B) dT_B \right] \quad (33)$$

Já que o primeiro termo das equações (29) e (30) são iguais (contribuição superparamagnética), eles são cancelados quando a equação (24) é aplicada, fornecendo:

$$\frac{d[M_{FC} - M_{ZFC}]}{dT} = \frac{M_S^2}{3K} H \left[\ln\left(\frac{t_m}{\tau_0}\right) - 1 \right] f(T) =$$

$$\frac{d[\chi_{FC} - \chi_{ZFC}]}{dT} = \frac{M_S^2}{3K} \left[\ln\left(\frac{t_m}{\tau_0}\right) - 1 \right] f(T) \approx 25 \frac{M_S^2}{3K} f(T = T_B) \quad (34)$$

9. Domínios magnéticos

Um material ferromagnético ou ferrimagnético massivo não tem todo seu volume magnetizado na mesma direção, mas tem muitas pequenas regiões de direção de magnetização uniforme, denominadas de domínios, que podem estar orientados de forma aleatória, na tentativa de minimizar a energia livre (Figura 9).

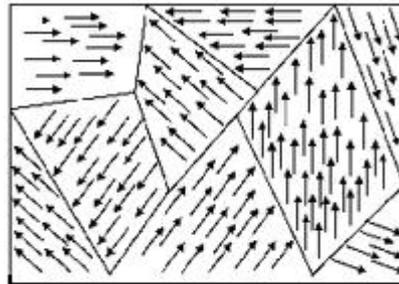


Figura 9: Representação esquemática de domínios em um material ferromagnético ou ferrimagnético. As setas representam os dipolos magnéticos atômicos.

Cada região é chamada de domínio, e cada um deles está magnetizado até sua magnetização de saturação. Os domínios adjacentes estão separados por contornos de domínio ou paredes, onde a direção de magnetização varia gradualmente (Figura 10).

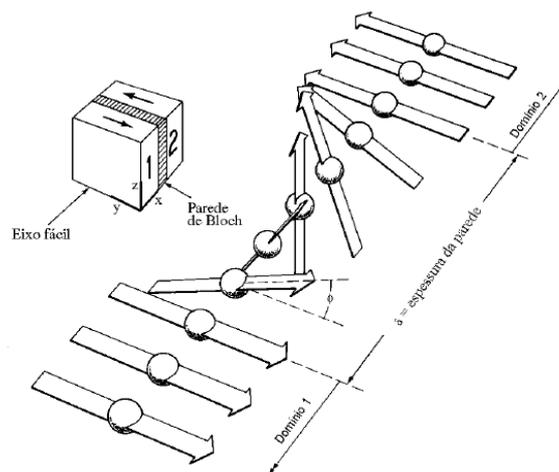


Figura 10: Configuração de dois domínios magnéticos. A ampliação mostra a variação gradual na orientação do momento magnético através da parede entre domínios magnéticos vizinhos. Figura adaptada de Janasi, 1997.

Normalmente, os domínios possuem dimensões microscópicas, e para uma amostra policristalina, cada grão pode consistir em mais de um único domínio. A magnitude do campo M para a amostra como um todo é a soma vetorial das

magnetizações de todos os domínios, onde a contribuição de cada domínio é ponderada de acordo com a sua fração volumétrica (Callister, 2002).

Um comportamento interessante é observado para nanopartículas formadas de materiais ferri- ou ferromagnéticos. Na presença de um campo magnético que aumenta gradualmente, os domínios magnéticos orientados favoravelmente ao campo crescem, em virtude do deslocamento das paredes de domínio ou sofrem uma rotação, até a saturação magnética. A energia de troca favorece a magnetização uniforme através do cristal, enquanto as energias magnetostáticas tenderão a formar uma configuração não-homogênea da magnetização para diminuir a energia magnética total. Assim, os domínios magnéticos surgem espontaneamente no corpo dos ferromagnetos para minimizar a energia total. Para cristais suficientemente pequenos, as interações de troca, que são de curto alcance, predominam sobre as forças magnetostáticas (de longo alcance). Por essa razão, quando as dimensões da partícula diminuem, elas contêm um só domínio, pois a formação de uma parede iria requerer muita energia (Hernández, 2003).

10. Coercividade versus variação de tamanho de partículas

A coercividade (H_c) é uma propriedade magnética sensível à variação de tamanho (Figura 11). A dependência de tamanho na coercividade é relacionada com a estrutura de domínios e tamanho grão. Em amostras volumosas (*bulk*), a reversão da magnetização ocorre devido ao movimento de paredes de domínio. Domínios favoravelmente orientados crescem à custa dos domínios não alinhados com o campo magnético. Quando a parede de domínios move-se através da amostra, ele pode se tornar preso nos contornos dos grãos e adicional energia é necessária para eles continuarem a se mover. O aprisionamento é a fonte principal da coercividade. Portanto, reduzindo o tamanho de grão criam-se mais sítios de aprisionamento e aumenta-se ainda mais os valores de H_c . Isso é verdade para grandes tamanhos de grãos, mas abaixo de certo valor, H_c decresce rapidamente. Esse limite é o tamanho máximo, D_{cr} (diâmetro crítico), para um único domínio magnético com a reversão coerente da magnetização, descrito por:

$$D_{cr} = \pi S [J/Ka_0]^{1/2} \quad (35)$$

onde S é o momento de spin por átomo, J é a mudança da densidade de energia e a_0 é a constante de retículo.

Em partículas de monodomínio com $D < D_{cr}$, os *spins* rotacionam coerentemente sua direção, enquanto mantém seu acoplamento ferromagnético para inverter a magnetização da partícula. A energia necessária para rotacionar os *spins* depende do número de *spins*. Dessa forma, H_c decresce quando o tamanho da partícula é reduzido para partículas de monodomínio (Figura 11).

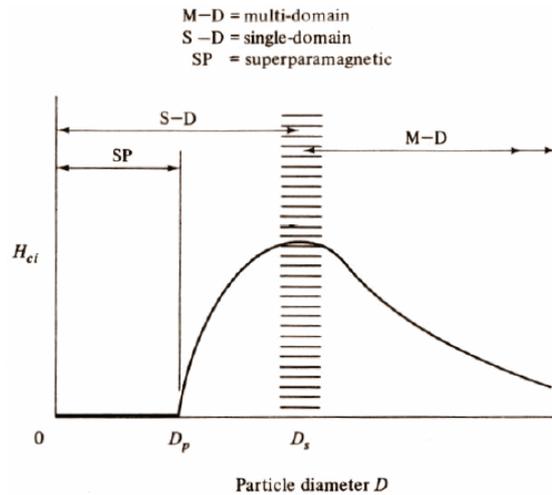


Figura 11: Variação da coercividade H_{ci} com o diâmetro de partícula, D .

Abaixo de outro tamanho limite, a coercividade cai a zero, numa região de tamanho onde as partículas apresentam características superparamagnéticas. Os efeitos térmicos também são importantes na determinação do comportamento magnético.

11. Curvas M-H

A susceptibilidade em materiais ordenados depende da temperatura e também do campo, que fornece uma curva com forma sigmoideal característica, a curva $M-H$, em que M aproxima-se de um valor de saturação a altos valores de H . Além disso, em materiais ferro e ferrimagnéticos freqüentemente observa-se histerese, que é um processo de magnetização irreversível que está relacionada com o aprisionamento das paredes de domínio em impurezas ou contornos de grãos no material, bem como a efeitos intrínsecos, tais como anisotropia magnética da rede cristalina. Isso fornece curvas abertas de $M-H$, chamadas laços (*loops*) de histerese. A forma desses laços é determinada em parte pelo tamanho da partícula: em partículas grandes (da ordem de microns ou mais) existe um estado fundamental de multi-domínio que leva ao um *loop* de histerese estreito uma vez que tem um campo de energia relativamente pequeno para fazer as barreiras de domínio se mover; enquanto que em partículas menores existe um

estado fundamental de monodomínio que leva a um amplo *loop* de histerese. Ainda em partículas menores (da ordem de dezenas de nanômetros ou menos), pode-se ver o superparamagnetismo, onde o momento magnético da partícula como um todo está livre para flutuar em resposta à energia térmica, enquanto momentos atômicos individuais mantêm seu estado ordenado relativo ao outro. Isso leva a uma curva *M-H* sem histerese, mas ainda sigmoideal, conforme Figura 12.

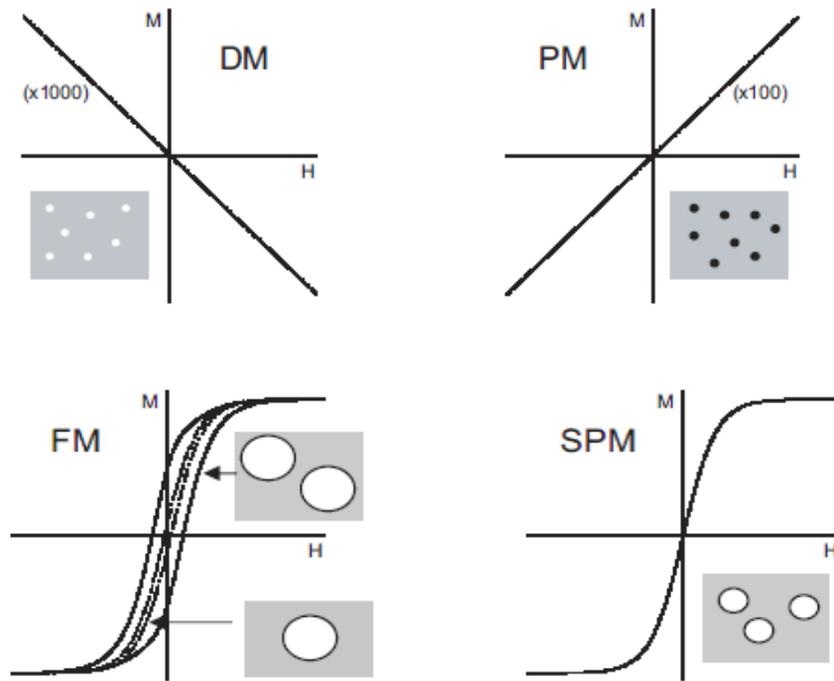


Figura 12: Respostas magnéticas associadas às diferentes classes de material magnético, ilustradas para uma situação hipotética de partículas ferri- ou ferromagnéticas de uma variação de tamanho de nanômetros até micrômetros. As curvas *M-H* são mostradas para materiais diamagnéticos (DM) e paramagnéticos (PM) e para partículas ferromagnéticas (FM), em que a resposta pode ser ou de multi-domínio (____ no diagrama de FM), monodomínio (----- no diagrama de FM) ou separamagnéticas (SPM), dependendo do tamanho da partículas. Figura adaptada de Pankhurst *et al.*, 2003).

Os parâmetros da curva de histerese são: a magnetização de saturação M_{sat} , a remanência M_R , campo coercitivo H_C (Figura 13).

Um ferri- ou ferromagneto no estado (virgem) inicial (campo zero) não está magnetizado. O campo inicialmente é nulo e é aumentado gradativamente (linha tracejada da Figura 12). A aplicação de um campo faz com que a magnetização aumente na direção do campo H . A razão entre a magnetização inicial e o campo M/H proporciona a susceptibilidade inicial χ_0 . Se o campo é aumentado continuamente, a magnetização atinge a saturação de forma irreversível. Quando o campo é

suficientemente alto, todos os momentos magnéticos apontam na mesma direção, atingindo-se a saturação. A magnetização de saturação depende só da magnitude dos momentos atômicos μ e do número de átomos por unidade de volume N , $M_{\text{sat}} = N\mu$. Assim, M_{sat} depende da quantidade e dos tipos de átomos presentes na amostra.

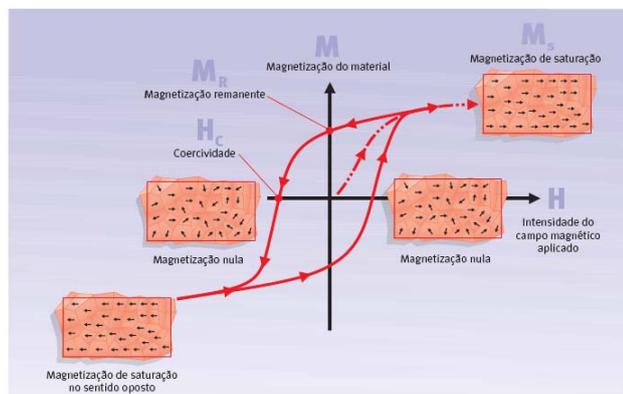


Figura 13: Curva de histerese magnética e seus parâmetros.

A remanência M_R é a magnetização resultante uma vez que o campo magnético é reduzido a zero. O valor de M_R obedece à soma vetorial e depende das interações entre os momentos magnéticos, já que uma vez cessado o campo, nem todos os dipolos magnéticos apontam na mesma direção, como no caso do estado saturado.

Pode-se obter uma magnetização nula aplicando um campo no sentido inverso de magnitude H_C . Este valor de campo é chamado campo coercivo. O campo coercivo é fortemente dependente do tipo e história da amostra, sendo afetado por fatores tais como tratamento térmico ou deformação.

Com a reversão da direção do campo de saturação, o processo segundo o qual a estrutura do domínio se altera é invertida. Em primeiro lugar, existe uma rotação do único domínio com o campo invertido. Em seguida, domínios que possuem momentos magnéticos alinhados com o novo campo se formam e crescem à custa dos domínios originais. Crítico para esta explicação é a resistência ao movimento de paredes de domínio que ocorre em resposta ao aumento do campo magnético na direção oposta; isso é responsável pela defasagem de B em relação a H , ou seja, a histerese. A forma da curva de histerese também depende de fatores tais como o tipo de simetria cristalina do cristal, a forma da amostra ou a interação entre os dipolos magnéticos.

12. Susceptibilidade AC

Quando um campo magnético alternado de frequência (AC = Corrente Alternada) suficientemente alta é aplicado a um sistema constituído de íons magnéticos, este sistema nem sempre será capaz de seguir imediatamente as mudanças desse campo magnético externo. Este tipo de medida proporciona mais informação sobre o sistema, pois permite fazer uma análise da dinâmica da variação da magnetização, visto que em alguns sistemas a susceptibilidade depende da frequência do campo aplicado; em outros, a magnetização não consegue seguir o campo e tem uma componente com um atraso de fase em relação ao campo. Isto é, a redistribuição dos spins magnéticos sobre os níveis de energia procede via um processo de relaxação, caracterizado por uma constante de tempo τ .

Isto reflete-se na susceptibilidade que passa a ter duas componentes $\chi = \chi' + i\chi''$, onde χ' é a componente real e χ'' é a componente imaginária.

Em uma medida de magnetização AC, o campo aplicado tem um termo AC com a forma:

$$H(t) = H + H_1 \cos(\omega t) \quad (36)$$

A magnetização resultante devido a esse termo AC é dada por:

$$M(t) = M_0 + M_1 \cos(\omega t - \phi)$$

$$M(t) = M_0 + M_1 \cos(\omega t) \cos \phi + \text{sen}(\omega t) \text{sen} \phi, \quad (37)$$

Onde H é o campo estático, M_0 é o valor da magnetização no equilíbrio nesse campo estático e ϕ é o ângulo da componente de atraso da magnetização.

Sabendo-se que $\chi_0 = M_0/H$, define-se:

$$\chi' = M_1 \cos \phi / H_1 \quad (38)$$

Como sendo a componente em fase da susceptibilidade e

$$\chi'' = M_1 \text{sen} \phi / H_1 \quad (39)$$

É a componente imaginária ou fora de fase da susceptibilidade.

Assim, a equação (37) torna-se:

$$M(t) = \chi_0 H + \chi' H_1 \cos(\omega t) + \chi'' H_1 \text{sen}(\omega t) \quad (40)$$

A combinação das equações (1.45) e (1.46) forma a susceptibilidade complexa:

$$\chi = \chi' + i\chi'' \quad (41)$$

χ'' é uma medida de perdas dissipativas ocorrendo no sistema magnético em estudo. Isto é, é uma medida da energia absorvida pela amostra submetida ao campo aplicado AC. Se existe no sistema qualquer processo de relaxação dependente do

tempo, o momento magnético induzido não poderá seguir o campo instantaneamente. Isso leva a um ϕ diferente de zero e, então, a χ'' diferente de zero. χ'' também será diferente de zero se existir qualquer não linearidade ou se existir histerese na resposta magnética DC do material.

Tanto χ' quanto χ'' dependem da frequência ω , bem como da magnitude do campo estático H: χ' é a susceptibilidade a altas frequências e a variação de χ' com ω é chamada de dispersão paramagnética; χ'' é proporcional à energia absorvida pela amostra submetida ao campo de alta frequência (Morrish, 1966).

12.1 Dissipação de energia

A primeira lei da termodinâmica fornece o incremento da energia interna de um sistema como a soma do calor absorvido com cada classe de trabalho realizado no sistema. Em particular, o termo do trabalho magnético é relevante em sistemas magnéticos:

$$dU = dQ + dW_{\text{mec}} + dW_{\text{mag}} = TdS - pdV + HdM \quad (42)$$

onde U é a energia interna, Q o calor adicionado, W_{mec} , o trabalho mecânico e W_{mag} , o trabalho magnético realizado no sistema.

O termo magnético é similar ao trabalho mecânico, em que o parâmetro extensivo, V, foi trocado pela magnetização M, e o parâmetro intensivo, -p, foi alterado para campo magnético, H.

Os potenciais termodinâmicos definidos para os sistemas magnéticos podem ser expressos nas formas integrais e diferenciais. Escritos na forma mais simples e sem qualquer outro termo de trabalho, a não ser o magnético, são eles:

Energia magnética, U	$dU = TdS + HdM$
Entalpia magnética, $E = U - HM$	$dE = TdS - MdH \quad (43)$
Potencial magnético de Helmholtz, $F = U - TS$	$dF = -SdT + HdM$
Função magnética de Gibbs, $G = U - TS - HM$	$dG = -SdT - MdH$

Dois caminhos aparecem na literatura para definir a energia interna U, dependendo se a interação de energia é incluída na energia do corpo ou no campo externo. Na definição anterior, a energia do sistema está incluída em U. No caminho alternativo, a nova energia será:

$$U' = U - HM$$

$$dU' = TdS - MdH \quad (44)$$

Em um processo adiabático, considerando-se apenas o trabalho magnético, $dQ = 0$ e o trabalho magnético diferencial é $dW = H.dB$. Assim, a variação de energia interna é:

$$dU = H.dB \quad (45)$$

onde H ($A \ m^{-1}$) é a intensidade do campo magnético e B (T) é a indução, ambos na amostra. Pelo fato dos campos serem colineares, a relação acima reduz-se a um produto escalar, $dU = H dB$, onde H e B são magnitudes. Substituindo na equação (45) a indução no Sistema Internacional de Unidades, $B = \mu_0(H + M)$, seguida pela integração por partes chega-se na equação do aumento cíclico da energia interna:

$$\Delta U = \mu_0 \oint M dH \quad (46)$$

A substituição dos valores de M e H das equações (36) e (37) na equação (46) leva a:

$$\Delta U = 2\mu_0 H_1^2 \chi'' \int_0^{2\pi} \text{sen}^2(\omega t) dt$$

$$\Delta U = \frac{w}{2} \chi'' H_1^2 \quad (47)$$

Da equação (47) observa-se que apenas a susceptibilidade fora de fase é que contribui para a variação de energia interna. Mas a baixas frequências, $\chi' = \chi_0$, que é a susceptibilidade estática, e $\chi'' = 0$, isto é, M e H ficam em fase. Isso significa que uma variação na energia interna de uma amostra será significativa quando esta for submetida a um campo oscilante a altas frequências. Porém, existe um limite de frequências para que esta contribuição de χ'' seja válida.

Multiplicando a equação acima pela frequência cíclica, $f = \omega/2\pi$, obtém-se a expressão para a dissipação de energia volumétrica:

$$P = f\Delta U = \mu_0 \pi \chi'' f H_0^2 \quad (48)$$

ANEXO 2:
PRODUÇÃO CIENTÍFICA

Mesoporous silica-magnetite nanocomposite: facile synthesis route for application in hyperthermia

Karynne C. Souza · Nelcy D. S. Mohallem ·
Edésia M. B. Sousa

Received: 3 September 2009 / Accepted: 11 November 2009 / Published online: 24 November 2009
© Springer Science+Business Media, LLC 2009

Abstract The synthesis of nanostructured magnetic materials has been intensively researched because of their large field of applications as magnetic carriers in drug targeting, hyperthermia in tumor treatment, among others. Much effort has been invested in magnetic nanoparticles for bioapplications. However, as these nanoparticles present high specific surface area, unprotected nanoparticles can easily form aggregates and react with oxygen in the air. They can also rapidly biodegrade when directly exposed to biological systems. In this context, we have explored the possibility of synthesizing a mesoporous $\text{SiO}_2\text{-Fe}_3\text{O}_4$ nanocomposite and its AC magnetic-field-induced heating properties. The magnetite nanocomposite was obtained by impregnation of an iron precursor into a silica framework. The proposed method involves the preparation of an iron oxide precursor in ethanol and the subsequent impregnation of SBA-15 mesoporous hexagonal silica. Iron oxide was formed inside the porous structure, thus producing the magnetic device. The nanocomposite was characterized by X-ray diffraction (XRD), Fourier-transformed infrared spectroscopy (FTIR), N_2 adsorption, scanning electron microscopy (SEM), and transmission electron microscopy (TEM). Measurements of AC magnetic-field-induced heating properties of the obtained nanocomposite, both of the solid form and in aqueous solution, under different

applied magnetic fields showed that it is suitable as a hyperthermia agent for biological applications.

Keywords Mesoporous materials · Nanocomposite · Magnetite · Hyperthermia

1 Introduction

The use of different oxide forms of iron in biological applications has been focus of many studies in recent years. Applications include magnetic bioseparation [1], biological labeling and diagnostics [2], contrast enhancement agents for magnetic resonance imaging [3], tumor hyperthermia [4], and drug-carrier design [5].

Such applications explore two major advantages of iron oxides: their low toxicity to humans, and the possibility of controlling their magnetization. In the nanometric scale, they do not retain magnetism after removal from an external magnetic field due to their superparamagnetic property [6]. Under alternate magnetic field, iron oxide particles become powerful sources of heat by transforming the magnetic field energy into heat [7]. Recently, Julián-López et al. [8] synthesized microspheres built with both superparamagnetic nanoparticles for MR imaging, hyperthermia, and a hybrid mesoporous matrix like SBA-15/maghemite and MCM-41/maghemite using spray drying method. Also they functionalized the surface with $-\text{Ph}$, $-\text{SH}$ or $-\text{NH}_2$ enabling the transport of bioactive molecules for in vivo biomedical applications. It was observed that the new system is an effective source of heating. Le Renard et al. [9] investigate a new heat delivery technique for the local treatment of solid tumors. The technique involves injecting a formulation that solidifies to form an implant in situ. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles embedded

K. C. Souza · N. D. S. Mohallem
Departamento de Química/UFGM, Laboratório de Materiais
Nanoestruturados, Belo Horizonte, Brazil

E. M. B. Sousa (✉)
Serviço de Nanotecnologia, CDTN/CNEN, Avenida Presidente
Antônio Carlos, 6.627, Campus da UFGM, Pampulha, CEP
31270-90 Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil
e-mail: sousaem@cdtn.br

NANOCOMPÓSITOS MAGNÉTICOS: POTENCIALIDADES DE APLICAÇÕES EM BIOMEDICINA

Karynne Cristina de Souza e Nelcy Della Santina Mohallem*

Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Pres. Antônio Carlos, 6627, 31270-901 Belo Horizonte – MG, Brasil

Edésia Martins Barros de Sousa

Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear/Comissão Nacional de Energia Nuclear, Av. Pres. Antônio Carlos, 6627, 31270-901 Belo Horizonte – MG, Brasil

Recebido em 21/9/10; aceito em 17/2/11; publicado na web em 5/5/11

MAGNETIC NANOCOMPOSITES: POTENTIAL FOR APPLICATIONS IN BIOMEDICINE. The synthesis of magnetic materials such as nanostructured iron oxide has been intensively researched due to their broad applications in biomedicine. As these nanoparticles have high specific surface area, they are very reactive and can aggregate easily, and biodegrade when exposed to biological systems. Mesoporous silica is often employed as support matrix to protect the magnetic functional component, avoiding undesirable effects. In this context, this review describes various syntheses of silica-coated iron oxide nanoparticles, and their use in applications such as bioseparation, magnetic resonance imaging, hyperthermia and drug delivery systems showing the growing interest of these materials in biological area.

Keywords: magnetic nanoparticles; mesoporous silica; bioapplications.

INTRODUÇÃO

Biomateriais são materiais sintéticos ou naturais usados para substituir partes individuais do organismo ou utilizados em dispositivos médicos que ficam em contato com sistemas biológicos, objetivando o tratamento ou substituição de tecidos individuais, órgãos inteiros ou algumas funções exercidas por eles.¹ Outras definições incluem: “uma substância sistemática- e farmacologicamente inerte projetada para implantação ou incorporação em sistemas vivos”, ou “materiais de origem sintética ou natural em contacto com tecido, sangue e líquidos biológicos e destinados para uso em aplicações protéticas, diagnósticas, terapêuticas e de armazenamento, sem afetar o organismo vivo e seus componentes”. Podem também ser definidos como “toda a substância (à exceção de fármacos) ou combinação de substâncias, sintéticas ou naturais, que podem ser usadas por qualquer período de tempo, no conjunto ou como uma parte de um sistema que trate, aumente, ou substitua tecidos, órgãos, ou funções do corpo”.²

Vários tipos de materiais têm sido objeto de estudo para aplicações biológicas, cujo critério de seleção é baseado principalmente na aplicação a que se destinam. Estes materiais podem ser formados por polímeros sintéticos, metais, cerâmicas, macromoléculas naturais (ex.: biopolímeros) e compósitos que são manufaturados ou processados para se adequarem à utilização em dispositivos médicos que entram em contato íntimo com proteínas, células, tecidos, órgãos e sistemas orgânicos.

A combinação entre cerâmicas e polímeros tem sido muito usada nas últimas duas décadas para produzir compósitos de elevado desempenho. O grande objetivo por trás deste conceito é de se fazer uso de propriedades inerentes das entidades envolvidas, propriedades estas que estão fundamentalmente ligadas à estrutura básica destes materiais (como ligações químicas primárias e arranjo atômico). Dentro deste contexto, os materiais cerâmicos, híbridos cerâmico-

polímeros e compósitos cerâmico-cerâmicos apresentam grande versatilidade no desenvolvimento de novos materiais com aplicações biotecnológicas. Entretanto, uma das mais importantes características destes materiais é a sua aplicação em escala nanométrica para curar, diagnosticar ou prevenir doenças. A nanotecnologia biomédica, que se baseia na construção de nanopartículas puras ou na combinação de materiais inorgânicos e orgânicos, está assumindo um papel de grande importância para aplicações em diagnóstico, terapêutica, biologia molecular e bioengenharia.

Um dos materiais em destaque para aplicações biomédicas e que tem sido extensamente estudado é a sílica nanoestruturada, cuja química bem estabelecida permite a modificação de sua superfície por vários grupos funcionais como amina, tiol, carboxil e metacrilato.³ Este sistema também pode ser modificado com biomoléculas, como enzimas, proteínas e DNA, para aplicações biológicas. A superfície modificada com estas biomoléculas permite o reconhecimento específico entre as espécies livres e as imobilizadas, podendo proporcionar informações diagnósticas ou servir como um processo de separação ou purificação.⁴

Outros materiais que ganham destaque nas aplicações biológicas são as nanopartículas magnéticas. A aplicação de diferentes formas de óxido de ferro para procedimentos diagnósticos como ressonância magnética nuclear (RMN), carreador magnético de drogas e hipertermia magnética tem ganhado ampla aceitação em vários tipos de práticas, embora as aplicações terapêuticas ainda estejam sob investigação. Tais aplicações exploram as duas maiores vantagens dos óxidos de ferro: sua baixa toxicidade em seres humanos e a possibilidade de se controlar sua magnetização.^{5,6}

Neste trabalho, apresentamos os métodos de preparação de sílicas porosas utilizadas na confecção de nanocompósitos e as principais sínteses de nanocompósitos formados por óxidos magnéticos dispersos em matriz de sílica, além de suas diversas bioaplicações e efeitos no organismo, evidenciando o crescente interesse do uso destes materiais na área biológica.

*e-mail: nelcy@ufmg.br

ERRO

**A URL
solicitada não
pode ser
recuperada**

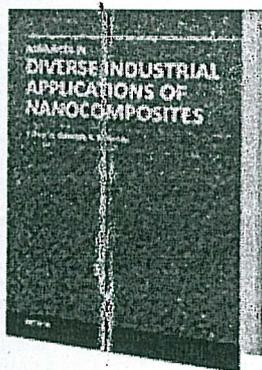
Na tentativa de
recuperar a URL:

<http://www.facebook.com>



[Materials Science](#) > [Nanomaterials](#)

Advances in Diverse Industrial Applications of Nanocomposites



Edited by: Boreddy Reddy

ISBN 978-953-307-202-9, Hard cover, 578 pages

Publisher: [InTech](#)

Publication date: March 2011

Subject: [Nanomaterials](#)

Nanocomposites are attractive to researchers both from practical and theoretical point of view because of combination of special properties. Many efforts have been made in the last two decades using novel

OPEN  ACCESS
BOOK

Multifunctional Nanocomposites Based on Mesoporous Silica: Potential Applications in Biomedicine

Andreza de Sousa, Karynne Cristina de Souza, Nelcy D. S. Mohallem,
Ricardo Geraldo de Sousa and Edésia Martins Barros de Sousa
*Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear – CDTN
Serviço de Nanotecnologia – SENAN
Av. Antonio Carlos 6.627, Campus da UFMG, Pampulha
31270-901 Belo Horizonte, MG,
Brazil*

1. Introduction

In the last decade, significant research efforts were devoted to obtaining materials with well-defined nanostructures for a wide range of applications (Hamley, 2003; Soler-Illia et al., 2002; Paul & Sharma, 2006). Mesoporous silica materials like M41S, HMS, SBAn, FSM, and MSU, among others, are a fairly new type of material that has pores in the mesoscopic range of 2–50 nm (Wan et al., 2007). The characteristic features of ordered mesoporous materials are their monodispersed and adjustable pore size in an inert and biocompatible matrix with an easily modified surface.

Procedures to obtain ordered mesoporous silicates rely on the micelle-forming properties of a surfactant, whose chemical composition, size, and concentration control the structural dimensions of the final material (Zhao et al., 1998). In most cases, ionic and neutral surfactants have been employed as templates to direct mesophase formation based on the electrostatic and hydrogen-bonding interaction. Polymerization of the inorganic precursor and further removal of the surfactants result in a rigid silica shell that delimits the structural shape of the mesopores. In such processing routes, the resultant material presents an ordered hexagonal arrangement of unidirectional mesoporous channels and a high surface area, above 800 m²/g, depending on the synthesis conditions. Figure 1 shows the scheme of structure formation mediated by inorganic mesoporous structure-directing agent.

The intrinsic uniform porous structure of this class of compounds with their large specific surface area and pore volume, associated with surface silanol groups, give these materials a significant potential for applications as matrices of many chemical species, such as organic molecules, metals, and polymeric materials. The combination of different materials to obtain nanocomposites is of great research interest due to their potential medical applications, such as tissue engineering, drug delivery devices, and hyperthermia, among others (Vallet-Regi et al., 2008; Souza et al., 2010).

In this work, the recent developments in nanocomposites based on mesoporous materials (also referred to as hybrid materials) will be overviewed. Two categories of nanocomposites