



Hipertermia de fluido magnético utilizando nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4

Palavras-Chave: nanomagnetismo, nanopartículas de magnetita, hipertermia magnética

Autores:

Gustavo Soares da Silva, IFGW – UNICAMP

Prof. Dr. Diego Muraca (orientador), IFGW – UNICAMP

Dr^a. Adriele Aparecida de Almeida (coorientadora), IFGW – UNICAMP

INTRODUÇÃO:

O nanomagnetismo estuda as propriedades magnéticas de objetos com dimensões entre 1 e 100 nm, assim como objetos mesoscópicos com dimensões entre 100 e 1000 nm. Esses objetos apresentam comportamento magnético diferente dos materiais macroscópicos devido a fatores como suas dimensões serem comparáveis a comprimentos característicos, tais como o tamanho de domínio magnético e a longitude de correlação magnética [1].

A hipertermia magnética é um fenômeno no qual a energia eletromagnética é convertida em calor por meio da histerese magnética. Essa técnica tem sido estudada para sua utilização na saúde visando tratamento de tumores de forma menos invasiva. O mecanismo envolve o aquecimento local elevando, de forma controlada, a temperatura da região em torno de 42-45 °C com o objetivo de induzir a morte celular [2]. A nanotecnologia, em particular o campo do nanomagnetismo, busca adaptar as propriedades magnéticas das nanopartículas de óxido de ferro (IONPs) para aumentar a eficiência e garantir a segurança em aplicações clínicas, melhorando assim o tratamento hipertérmico. Outra aplicação é no uso da hipertermia magnética na diminuição da viscosidade de um fluido devido ao aumento da temperatura, podendo aumentar a vazão do fluido o que se traduz na diminuição de custos em diversas indústrias, como na farmacêutica, química, etc. [3]. Uma maneira de quantificar a qualidade e as capacidades calorimétricas das nanopartículas é medir a Taxa de Absorção Específica (SAR), que depende das propriedades magnéticas, morfológicas e reológicas das IONPs, como a magnetização de saturação (M_s), a anisotropia magnética (K), bem como a viscosidade (η) do fluido no qual elas estão dispersas.

As IONPs à base de ferro metálico (Fe) possuem propriedades magnéticas úteis, como alta magnetização de saturação, por volta de 83 emu/g a temperatura ambiente no caso da magnetita (Fe_3O_4) [4], e baixa anisotropia magnetocristalina, entre 10 e 20 kJ/m³ para a magnetita [5]. As IONPs de Fe_3O_4 com tamanhos em torno de 12-20 nm podem atingir altas temperaturas alcançando valores de SAR desejados, tornando-as adequadas para o tratamento hipertérmico [2, 6]. Além disso, a magnetita é amplamente utilizada em outras aplicações biomédicas, como na liberação de medicamentos, devido à sua baixa toxicidade [7]. É desejável que essas nanopartículas estejam no regime superparamagnético (SP) em temperatura corporal normal, dessa forma, o estado SP permite que elas mantenham sua estabilidade, evitando a formação de aglomerados indesejados, o que é crucial para assegurar a eficácia e segurança da terapia hipertérmica [8].

Neste trabalho, foram realizados estudos sobre hipertermia magnética, envolvendo medições e modelagem fenomenológica das propriedades estruturais e magnéticas de nanopartículas magnéticas de óxido de ferro, variando seu tamanho e analisando como essas variações afetam o valor do SAR.

METODOLOGIA:

Estudou-se os efeitos de tamanhos das nanopartículas a base de Fe no SAR, os objetos de estudo analisados foram amostras de Fe_3O_4 com diâmetros de 6, 17 e 25 nm (amostras Mag06, Mag17 e Mag25, respectivamente). A estrutura cristalina, composição química e morfologia foram estudadas por difração de raios X (DRX) utilizando um difratômetro de raios X de pó (DH2 Phaser – Bruker, cuja fonte de raios-X é um tubo com ânodo de cobre com linha de emissão característica de $1,54 \text{ \AA} / 8,047 \text{ keV Cu K-}\alpha$) e microscopia eletrônica de transmissão (TEM) utilizando um microscópio de transmissão disponível no LNNano, CNPEM. As imagens TEM foram obtidas por pesquisadores do Grupo de Magnetismo Fundamental e Aplicado (GMFA) do IFGW, porém as análises de distribuição de tamanhos foram realizadas no contexto deste trabalho pelo aluno.

A caracterização magnética realizada por magnetometria DC (corrente contínua) foi feita por meio de magnetometria SQUID e de amostra vibrante. Foram realizadas medidas de magnetização vs temperatura entre 2 e 300 K com campo magnético aplicado de 50 Oe nos protocolos Zero-Field Cooling (ZFC) e Field-Cooling (FC) com a finalidade de estudar a distribuição de temperaturas de bloqueio T_B (barreiras de energia de anisotropia). Além disso, o campo coercitivo (H_c) em função da temperatura e a magnetização de saturação (M_s) das amostras foram determinadas realizando medidas de magnetização vs campo em temperaturas de 2 K e 300 K com o campo aplicado na faixa de -7 T até 7 T.

Para determinar a capacidade de geração de calor destas nanopartículas foram realizados experimentos de hipertermia em ferrofluidos com valores de frequência variando de 103 kHz até 487,85 kHz e valores de campo entre 250 Oe e 560 Oe, tendo como objetivo avaliar a eficiência de aquecimento de acordo com o tamanho das IONPs nessas diferentes configurações. Os experimentos foram realizados por meio de dois equipamentos, Fives CELES MP 6 kW e G3 Driver nanoScale, eles funcionam como um circuito ressonante LC que é composto de elementos capacitivos e indutivos e cuja frequência de ressonância é caracterizada por $f_r = 1/2\pi\sqrt{LC}$, ao variar os elementos que os compõem é possível obter os valores de campos e frequências desejados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

As medições por meio de Difração de Raio X (DRX) das amostras indicam que as IONPs apresentam uma fase única de magnetita cúbica, conforme mostrado na Figura 1. O valor de largura à meia altura (FWHM) foi obtido com um ajuste no pico de maior intensidade (311) utilizando uma distribuição Pseudo-Voigt. Com isso obteve-se parâmetros sobre a rede cristalina e com eles através da equação de Scherrer ($\langle d_{\text{DRX}} \rangle = K\lambda/\beta\cos\theta$) determinou-se um valor médio do diâmetro dos cristalitos, que são domínios pequenos dentro do cristal, na equação λ é o comprimento da onda dos raios-X, β é a largura total na metade da largura máxima do pico de difração, θ é o ângulo de difração e K é o fator da forma do cristalito. Esse tamanho encontrado

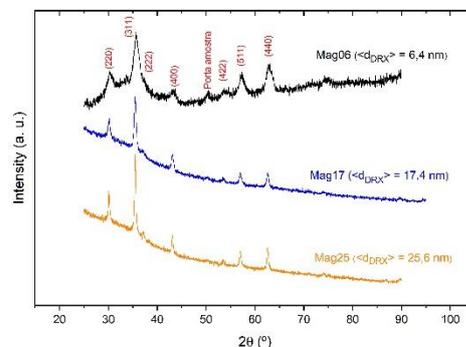


Figura 1 - Difratograma de raios X das amostras com seus respectivos diâmetros médios. Em vermelho são os valores tabelados do ângulo de Bragg equivalentes aos picos da magnetita (Fe_3O_4). Também foram indexados a localização dos respectivos picos de planos cristalinos (hkl) que pertencem a magnetita.

por DRX é menor ou igual ao tamanho da partícula sendo uma boa aproximação para o tamanho da mesma.

A partir de imagens obtidas por Microscopia de Transmissão Eletrônica (TEM), realizou-se uma análise das propriedades estruturais e morfológicas das partículas, obtendo o diâmetro médio de todas as três amostras investigadas. Observou-se que a amostra Mag06 apresentou um formato cúbico. A amostra Mag17 exibiu além do formato cúbico, o formato de barras. A amostra Mag25 além dos formatos discutidos anteriormente também apresentou o formato hexagonal. As imagens com a distribuição de tamanho das amostras e seus formatos estão presentes na Figura 2.

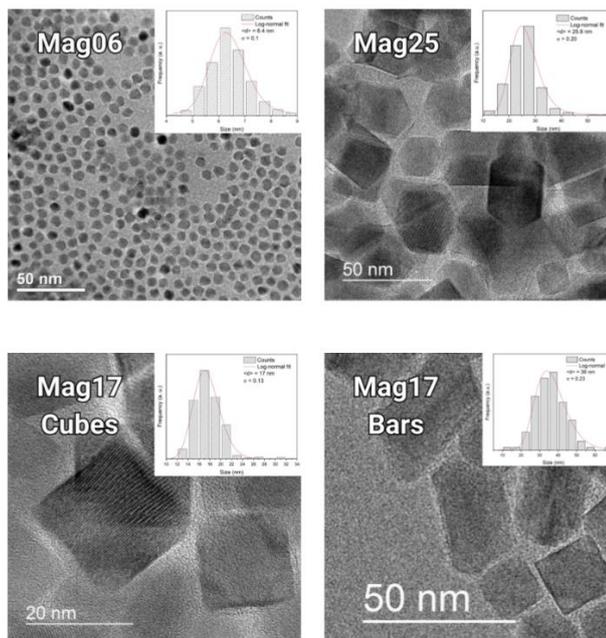


Figura 2 - Imagens de microscopia TEM e distribuição de tamanho das amostras Mag06, Mag17 e Mag25.

Das medidas de magnetização versus campo magnético aplicado ($M \times H$), mostradas na Figura 3, foram determinadas as propriedades magnéticas das três amostras como a magnetização de saturação (M_s) e o campo coercivo (H_c) que foram compiladas na Tabela 1.

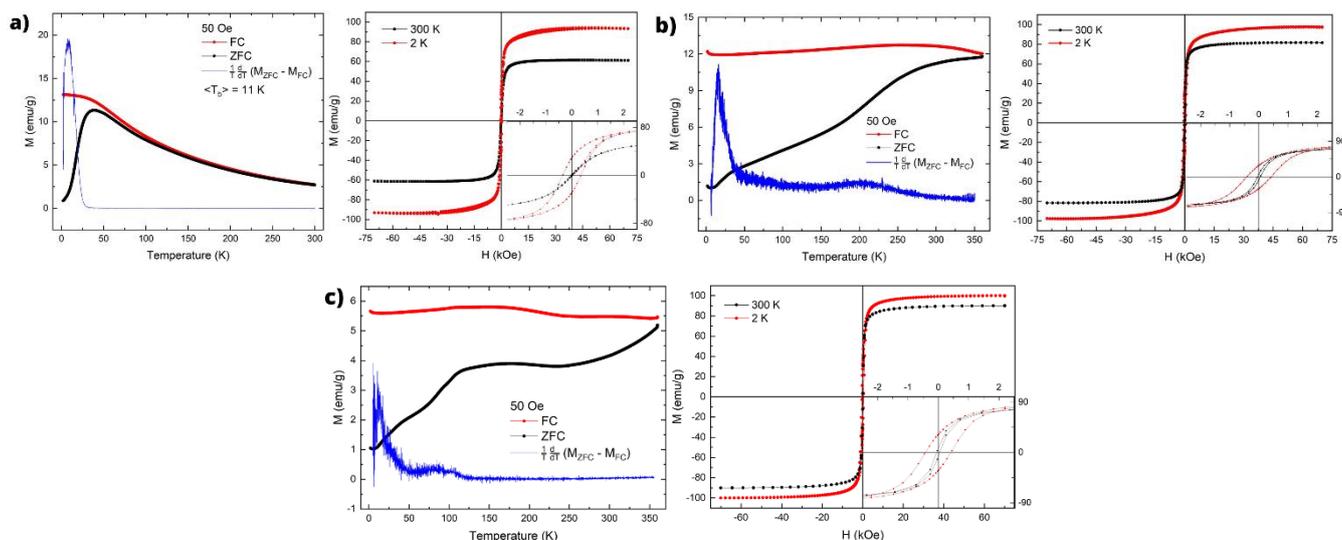


Figura 3 - Curvas de magnetização versus temperatura e curvas magnetização versus campo magnético aplicado das amostras a) Mag06, b) Mag17 e c) Mag25 medidas em 2K e 300K. No inset está um zoom da região em que se encontra o campo coercivo.

Amostra	Temperatura	M_s	H_c
Mag06	2 K	93 emu/g	0,340 kOe
	300 K	61 emu/g	0,028 kOe
Mag17	2 K	97 emu/g	0,397 kOe
	300 K	80 emu/g	0,064 kOe
Mag25	2 K	100 emu/g	0,455 kOe
	300 K	90 emu/g	0,029 kOe

Tabela 1 - Propriedades magnéticas das três amostras.

A magnetização de saturação foi calculada dividindo o momento magnético máximo medido no SQUID pelas massas da amostra, da amostra Mag06 obteve-se um valor de M_s de aproximadamente 61 emu/g em 300 K sendo que a magnetita na literatura apresenta em média 83 emu/g [4], estima-se que essa diferença no valor de M_s é devido ao baixo diâmetro das MNPs [9]. De acordo com os baixos valores de H_c em 300 K, estima-se que as IONPs estejam no regime superparamagnético (SP). O H_c em 2 K de todas as amostras é maior do que em 300 K, isso se deve ao fato de existir uma distribuição de tamanhos das MNPs, ou seja, ao diminuir a temperatura aumentará a fração de nanopartículas bloqueadas.

Das curvas de magnetização versus temperatura ($M \times T$), determinou-se a distribuição da temperatura de bloqueio $\langle T_b \rangle$ representada pela linha azul na Figura 3, calculada por meio da função $\frac{1}{T} \frac{d}{dT} (M_{ZFC} - M_{FC})$, sendo M_{ZFC} a magnetização medida no protocolo Zero Field Cooling (ZFC) e M_{FC} a magnetização medida no protocolo Field Cooling (FC). Por meio dela, foi possível inferir em quais temperaturas médias ocorre o desbloqueio de maior parte das IONPs.

As medidas de hipertermia magnética das amostras Mag17 e Mag25 dispersas em parafina na configuração com campo de 560 Oe e frequência de 103 kHz obteve os seguintes valores de SAR evidenciados na Figura 4. O SAR experimental foi calculado por $SAR = c_s \frac{m_s}{m_{MNP}} \frac{\Delta T}{\Delta t}$, onde c_s é o calor específico do fluido, no caso da parafina é igual $2,14 \text{ J g}^{-1} \text{ K}^{-1}$, m_s é a massa do fluido e m_{MNP} é a massa das nanopartículas.

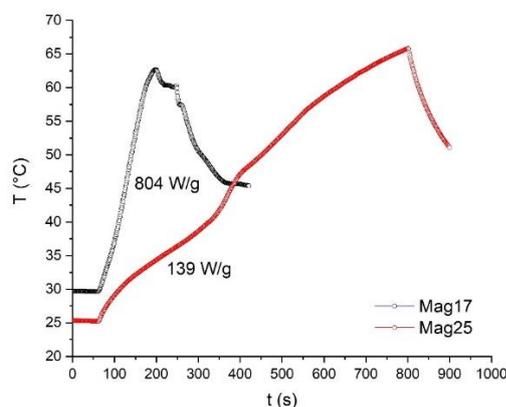


Figura 4 - Resultados experimentais de medidas de hipertermia com campo de 560 Oe e frequência de 103 kHz das amostras Mag17 e Mag25 dispersas em parafina na concentração 1 mg/mL.

Foram realizados também cálculos analíticos, Figura 5) a) e 5) b) por meio do modelo de resposta linear de Rosensweig [10, 11] para entender essas medidas, identificou-se que para o tamanho de 17 nm o valor de SAR máximo é de 635 W/g e que para o tamanho de 25 nm não há aquecimento, o que não corresponde aos resultados

encontrados experimentalmente. No cálculo foi considerado que as MNPs relaxam apenas pelo mecanismo de Néel.

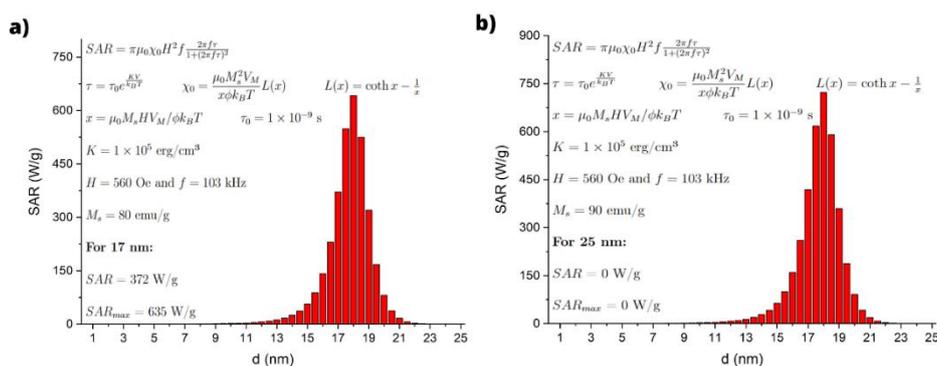


Figura 5 - Cálculo do SAR teórico variando o tamanho das IONPs respectivos as amostras **a)** Mag17 e **b)** Mag25, os parâmetros magnéticos estão de acordo com os medidos experimentalmente e as equações utilizadas estão presentes no gráficos. O SAR máximo ocorre quando $2\pi f \tau = 1$.

CONCLUSÕES:

O foco principal do trabalho é o fenômeno da hipertermia magnética, no qual as nanopartículas magnéticas convertem energia eletromagnética em calor por meio da histerese magnética. Foram investigadas as origens desse fenômeno e, para quantificar a qualidade do calor gerado, foi medido o SAR (taxa de absorção específica) de IONPs com diferentes diâmetros, a fim de avaliar os efeitos dessa variação. Foi observado um valor diferente do esperado pela teoria de resposta linear de Rosensweig para as amostras com diâmetros de 17 nm (Mag17) e de 25 nm (Mag25), com valores medidos experimentalmente de SAR de 804 W/g e 139 W/g, respectivamente, enquanto o modelo previa um valor máximo de 635 W/g para a Mag17 e 0 W/g para a Mag25.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Guimarães, A. P. (2009). **Principles of nanomagnetism (Vol. 7)**. Berlin: Springer;
- [2] Laurent, S., Dutz, S., Häfeli, U. O., & Mahmoudi, M. (2011). **Magnetic fluid hyperthermia: focus on superparamagnetic iron oxide nanoparticles**. *Advances in colloid and interface science*, 166(1-2), 8-23;
- [3] Brollo, M. E., Pinheiro, I. F., Bassani, G. S., Varet, G., Guersoni, V. C., Knobel, M., Bannwart, A. C., Muraca D. & Van Der Geest, C. (2021). **Iron oxide nanoparticles in a dynamic flux: implications for magnetic hyperthermia-controlled fluid viscosity**. *ACS Applied Nano Materials*, 4(12), 13633-13642.
- [4] Maldonado-Camargo, L., Unni, M., & Rinaldi, C. (2017). **Magnetic characterization of iron oxide nanoparticles for biomedical applications**. *Biomedical Nanotechnology: Methods and Protocols*, 47-71.
- [5] Mamiya, H., Fukumoto, H., Cuya Huaman, J. L., Suzuki, K., Miyamura, H., & Balachandran, J. (2020). **Estimation of magnetic anisotropy of individual magnetite nanoparticles for magnetic hyperthermia**. *ACS nano*, 14(7), 8421-8432.
- [6] Deatsch, A. E., & Evans, B. A. (2014). **Heating efficiency in magnetic nanoparticle hyperthermia**. *Journal of Magnetism and magnetic Materials*, 354, 163-172.
- [7] Laurent, S., Forge, D., Port, M., Roch, A., Robic, C., Vander Elst, L., & Muller, R. N. (2008). **Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications**. *Chemical reviews*, 108(6), 2064-2110.
- [8] Fatima, H., Charinpanitkul, T., & Kim, K. S. (2021). **Fundamentals to apply magnetic nanoparticles for hyperthermia therapy**. *Nanomaterials*, 11(5), 1203.
- [9] Caizer, C. (2016). **Nanoparticle size effect on some magnetic properties**. *Handbook of nanoparticles*, 475.
- [10] Rosensweig, R. E. (2002). **Heating magnetic fluid with alternating magnetic field**. *Journal of magnetism and magnetic materials*, 252, 370-374.
- [11] Coral, D. F., Mendoza Zélis, P., de Sousa, M. E., Muraca, D., Lassalle, V., Nicolás, P., ... & Fernández van Raap, M. B. (2014). **Quasi-static magnetic measurements to predict specific absorption rates in magnetic fluid hyperthermia experiments**. *Journal of Applied Physics*, 115(4).