



MODELOS FENOMENOLÓGICOS E DESEMPENHO DE HIPERTERMIA MAGNÉTICA DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS AGRUPADAS

Palavras-Chave: Nanomagnetismo, Interações Dipolares, Hipertermia de Nanopartículas

Autores(as):

Jonatas Rodrigues de Menezes, IFGW – UNICAMP
Prof. Dr. Diego Muraca (orientador), IFGW – UNICAMP

INTRODUÇÃO:

A hipertermia magnética (HM) é o fenômeno de conversão de energia eletromagnética (de um campo externo) em calor (via histerese magnética) utilizando nanopartículas magnéticas (*Magnetic Nanoparticles* - MNPs). As MNPs têm sido vastamente estudadas por conta de suas inúmeras aplicações, tais como a atuação enquanto agentes de aquecimento magnético, elevando a 40-45°C a região de interesse para eliminação de tumores [X]; a entrega de fármacos em determinadas regiões de interesse no corpo humano [1], entre outros. Nesse sentido, compreender a física das MNPs e sua resposta a um campo magnético alternado (*Alternating Magnetic Field* - AMF) é fundamental na geração de calor e bom funcionamento das aplicações citadas. Os sistemas mais comumente estudados são aqueles com MNPs de óxido de ferro (IONPs), como a magnetita (Fe_3O_4), pois sua composição química permite a biocompatibilidade com o corpo humano.

As MNPs podem ser obtidas através de diversos métodos de síntese, cuja bibliografia acadêmica é vasta [1]. O método de coprecipitação, por exemplo, consiste no uso de sais férricos (Fe^{3+}) e ferrosos (Fe^{2+}) na síntese das MNPs. Os sais primeiro são dissolvidos em soluções aquosas ácidas para prevenir a precipitação individual de hidróxidos cuja solubilidade dos produtos são altas. Em seguida, eles são “co-precipitados” na adição de uma base forte, de modo a formar Fe_3O_4 . Partículas de Fe_3O_4 possuem propriedades magnéticas úteis, como alta magnetização de saturação, por volta de 83 emu/g à temperatura ambiente no caso da magnetita (Fe_3O_4) [7], e baixa anisotropia magnetocristalina, entre 1-3 10^5 erg/cm³ para a magnetita [7,8].

Nesta iniciação científica, foram estudadas nanopartículas magnéticas (MNPs) de monodomínio magnético. Este regime magnético considera uma anisotropia uniaxial efetiva, ou seja, existe um eixo preferencial de magnetização da amostra. Na ausência de AMF, a energia da MNP é simplificada por $E = -KV\sin^2(\Theta)$, onde K é a constante anisotrópica efetiva, V seu volume e Θ é o ângulo entre seu momento magnético e seu eixo fácil. A mudança de uma direção à outra do momento no eixo fácil é dada pela barreira de energia anisotrópica $\Delta E = KV$, cujo tempo de flutuação para essa inversão é descrito por um tempo de relaxação τ .

Para partículas suficientemente pequenas (<30 nm) [9], o tempo de relaxação predominante é de Néel, dado por $\tau_N = \tau_0 \exp\left(\frac{K_{eff}V}{k_B T}\right)$. τ_0 é uma constante cujo valor tipicamente é de aproximadamente 10^{-9} segundos, $k_B T$ é a energia térmica com k_B sendo a constante de Boltzmann e T a temperatura absoluta.

A conversão energética é regida pela taxa de absorção específica (*Specific Absorption Rate* - SAR), que pode ser obtida experimentalmente a partir da SAR ($SAR_{exp} = c_s \frac{m_s}{m_{MNP}} \frac{\Delta T}{\Delta t}$), dada em W/g, em que c_s é o calor específico, m_s é a massa do meio de dispersão, m_{MNP} é a massa das MNPs e $\Delta T/\Delta t$ representa a derivada da temperatura em função do tempo. Esse último fator é o coeficiente angular dos gráficos de hipertermia ΔT x t , e assim podemos relacionar a SAR com a capacidade que as partículas têm para liberar energia [1].

Também pode ser obtida a potência dissipada por uma partícula a partir de suas propriedades magnéticas utilizando o modelo de resposta linear (*Linear Response Model* - LRM): $SAR_{teo} = \pi \mu_0 \chi_0 H^2 f \frac{2\pi f \tau}{1 + (2\pi f \tau)^2}$ [4]. Neste modelo há a dependência explícita de fatores internos como a susceptibilidade no equilíbrio χ_0 e o tempo de relaxação τ ; e fatores externos, como o quadrado da intensidade do AMF (H^2) e sua respectiva frequência.

Como o mecanismo de relaxação dominante aqui é o de Néel, faz sentido definir uma constante anisotrópica efetiva, K_{eff} , que maximize o valor da SAR e, conseqüentemente, a geração de calor. Com isso, este trabalho buscou-se sintetizar e caracterizar MNPs de magnetita e magnetita com cobalto, de forma a modelar o comportamento magnético com diferentes modelos fenomenológicos aplicados, com o intuito final de estimar K_{eff} e analisar criticamente sua atuação no valor do SAR, além de correlacionar os resultados obtidos com as possíveis interações dipolares. Propõe-se também estudar os efeitos de interações de *cluster* e sua respectiva modelagem.

METODOLOGIA:

Estudou-se o comportamento hipertérmico de duas principais amostras: uma magnetita (Fe_3O_4) intitulada “Fe2” e um composto de magnetita com Cobalto ($Co_{0,2}Fe_{2,8}O_4$) intitulado “CoFe1”. Ambas foram sintetizadas pelo método de coprecipitação, descrito previamente, por conta do custo e grande rendimento. Posteriormente, uma solução, composta por ácido oleico, NH_3 e água destilada foi misturada com as partículas, a fim de recobri-las com uma camada de componentes orgânicos, o que permite seu armazenamento em meios apolares. Por fim, aglomerados (“*clusters*”) foram feitos a partir dessas últimas amostras. A síntese foi adaptada do artigo “*The role of dipole interactions in hyperthermia heating colloidal clusters of densely-packed superparamagnetic nanoparticles*” [2], utilizando Dodecil sulfato de sódio (SDS).

Caracterizações de tamanho foram realizadas com a técnica DLS (*Dynamic Light Scattering*), para se ter uma estimativa de tamanho inicial das MNPs. Caracterizações estruturais foram realizadas por difração de Raios-X (DRX). Também foram analisadas as morfologias das amostras com a técnica *Scanning Transmission Electron Microscopy* (STEM). Finalmente, imagens de microscopia eletrônica de transmissão (TEM) foram feitas para melhor visualizar as MNPs. A partir destas medidas, foram feitos gráficos de distribuição de tamanhos e planos de Bragg’s.

Quanto às medições magnéticas, utilizou-se magnetometria SQUID para as caracterizações magnéticas e confecção de gráficos MxH e ZFC-FC. Nas medições do tipo MxH, aplicou-se um campo magnético alternado entre -7T e 7T e frequência de 13,3 Hz, com as temperaturas fixas de 2K e 300K. Quanto às medições ZFC-FC, estas foram feitas com a amostra na faixa de 2K à 350K, em cerca de 2000 pontos experimentais, à 20 Oe e 50 Oe. Realizou-se um fit Langevin nas medições MxH para obter o diâmetro magnético das partículas.

Por fim, para as caracterizações calorimétricas, foram realizados experimentos de hipertermia. As partículas sem recobrimento orgânico (“peladas”) foram dispersas em água, enquanto que as com recobrimento foram dispersas em parafina, em concentrações de 5 e 8 mg/mL para ambas. AMFs de frequência de 110, 202 e 287 kHz foram aplicados, com valores de campo de 10, 15 e 20 mT, tendo como objetivo avaliar a eficiência de aquecimento de acordo com o tamanho das MNPs nessas diferentes configurações. A SAR teórico foi calculado para uma distribuição de diâmetros de acordo com o modelo de resposta linear, para ser comparado com os resultados experimentais.

A constante de anisotropia efetiva K_{eff} foi calculada de duas formas. A primeira, dada por $K_{eff} = \frac{25k_B \langle T_B \rangle}{V}$, é deduzida ao inserirmos $\tau_N = 100s$ e $\tau_0 = 10^{-9}s$ na fórmula de Néel. O τ_N usado corresponde ao tempo típico de medição, equivalente ao tempo de “flip” do momento magnético, que delimita a transição entre

o regime superparamagnético (SP) e bloqueado (BQ) com uma temperatura de bloqueio média $\langle T_B \rangle$. O segundo método consiste na aplicação da equação $K_{eff} = \frac{H_c M_s}{2\alpha} \left(1 - \left(\frac{T}{\langle T_B \rangle} \right)^{3/4} \right)^{-1}$, derivada e adaptada do modelo de Stoner-Wohlfarth [3,11], onde H_c é o campo coercitivo, M_s a magnetização de saturação e α um parâmetro que depende do formato da MNP ($\alpha = 0,48$ para o caso esférico).

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Apresentam-se aqui os resultados mais relevantes. A partir de medidas por difração de raio X (DRX - Fig. 1), foi possível aferir o tamanho aproximado das partículas. Para tal, realizou-se um fit conveniente para cada amostra (Gaussiana em CoFe1 e Psd Voigt 1 em Fe2) em seu pico de maior intensidade. Utilizou-se a equação de Scherrer ($\langle d_{DRX} \rangle = K/\beta \cos\Theta$) para estimar tamanho aproximado das partículas [5], em que $K = 0,89$ é um fator em função do formato da MNP, consideradas quase esféricas, Θ é o ângulo de Bragg e λ é o comprimento de onda do Raio-X.

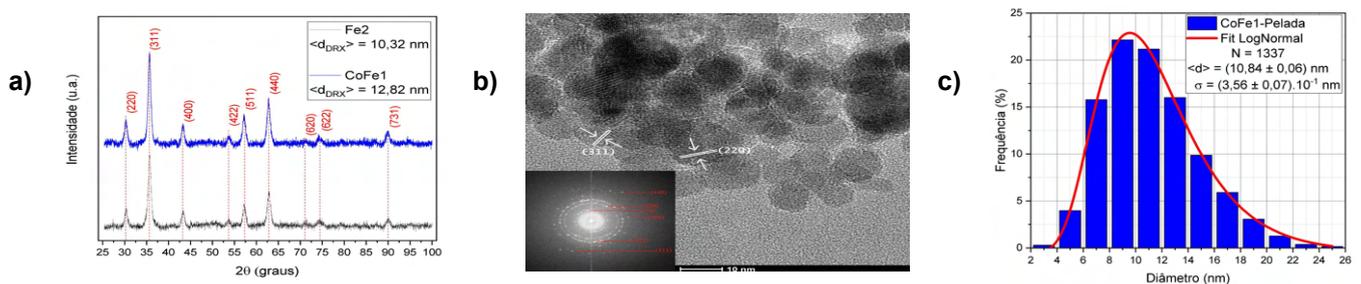


Figura 1: a) Difratoograma de raios X das amostras Fe2 e CoFe1. b) Imagem TEM representativa da amostra CoFe1 - Pelada. Na parte inferior esquerda, mostram-se os planos de Bragg' destacados. c) Distribuição de tamanhos da amostra exposta em b). O termo "pelada" refere-se às MNPs sem recobrimento orgânico.

Obteve-se os planos de Bragg' da amostra a partir de uma FFT da imagem TEM geral. A distância foi comparada com a distância típica dos planos de Bragg' do material para determinar cada plano [10]. A partir da distribuição de tamanhos, obtida com a medição de diâmetros das MNPs de diversas imagens, obteve-se um diâmetro médio como exposto na figura. O mesmo procedimento foi aplicado com as demais amostras.



Figura 2: exemplo de imagem STEM de Clusters da síntese a) Fe2 e b) CoFe1.

A Fig. 2 apresenta exemplos de amostras de *clusters* de cada síntese. Elas revelaram que os *clusters* formados por ambas as sínteses são demasiados grandes, muito acima de 100 nm de diâmetro, isto devido ao efeito de interações dipolares, que podem afetar o comportamento individual das nanopartículas, afetando assim o SAR e possíveis interpretações a partir do modelo de resposta linear. Por conta desses fatores, descartou-se a possibilidade de prosseguir as pesquisas com *clusters* em geral.

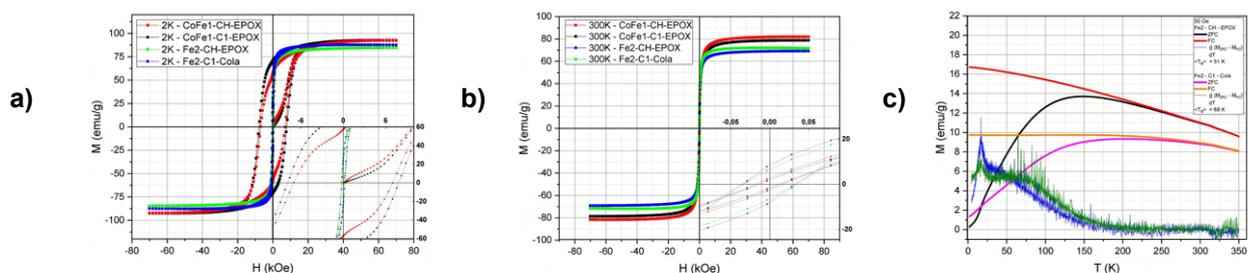


Figura 3: Medições MxH realizadas à a) 2K e b) 300K. c) Exemplo de ZFC-FC à 50 Oe para as amostras Fe2.

As medidas MxH realizadas e um exemplo de gráfico ZFC-FC é apresentado na Fig. 3. A partir dela, foi possível montar a Tab. 1 com os dados associados. Para o tamanho das MNPs, M_s , dado em emu/g, é coerente [7-9]. Os valores do campo coercitivo H_c foram retirados diretamente da Fig. 3, e ele só é diferente de zero à 2K, quando há uma clara histerese visualizável por conta das partículas estarem no BQ. Em geral, os valores de K_{eff} estão de acordo com a literatura [8,11], salvo a discordância entre os valores para CoFe1, explicada pela alta incerteza associada de calcularmos K_{eff} em um ponto na 2ª forma e não com um fit, o que gera baixa confiabilidade. Deve-se levar em conta também as interações dipolares, que ocasionam a rápida aglomeração e assim a mudança de mono para multidomínios magnéticos.

Tabela 1: valores notáveis das propriedades magnéticas das amostras e K_{eff} . O termo que precede o nome da amostra, "CH", designa cicloexano e serve para indicar que estas MNPs são as recobertas por meio orgânico.

Amostra	Temperatura	M_s	H_c	$\langle T_B \rangle$	K_{eff} (10^5 erg/cm ³)
CoFe1 - CH	2K	92,3 emu/g	6,98 kOe	220 K	1º forma 28,9
	300K	81,8 emu/g	0,035 kOe		2º forma 8,24
Fe2 - CH	2K	84,5 emu/g	0,25 kOe	51K	1º forma 3,15
	300K	70 emu/g	0,017 kOe		2º forma 2,87

Das curvas MxT, determinou-se a distribuição da temperatura de bloqueio $\langle T_b \rangle$ a partir da proporcionalidade de $f(T_B)$ com a derivada $\frac{d}{dT}(M_{ZFC} - M_{FC})$ [6]. Por meio dela, foi possível confirmar a grande distribuição de tamanhos, que reflete a grande distribuição de T_B , sendo a maior concentração delas abaixo dos 150K.

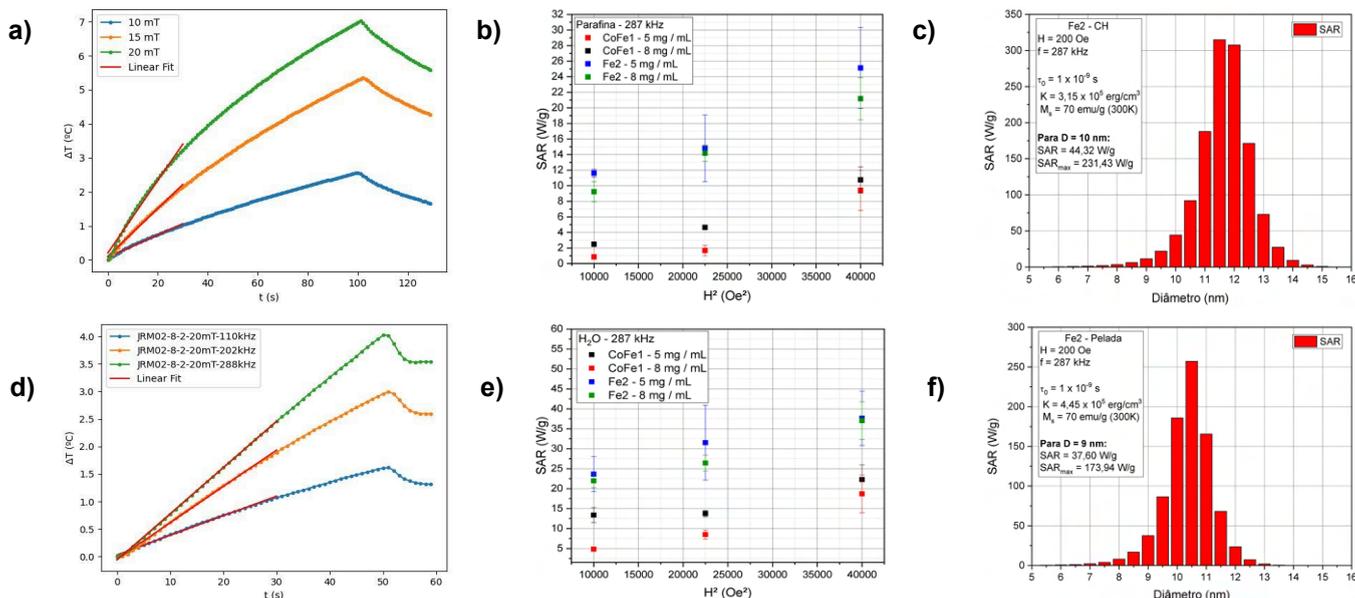


Figura 4: a) Exemplo de gráfico de hipertermia da amostra Fe2 8 mg/mL em parafina (recoberta por meio orgânico), para diferentes campos. b) Exemplo de gráfico SAR feito a partir das medidas de hipertermia de a). c) SAR teórico calculado de acordo com o modelo LRM da amostra Fe2 - CH. d) Exemplo de gráfico de hipertermia da amostra Fe2 8 mg/mL em água (pelada), para diferentes frequências. e) Exemplo de gráfico SAR feito a partir das medidas de hipertermia de d). f) SAR teórico calculado de acordo com o modelo LRM da amostra Fe2 - Pelada.

Por fim, a Fig. 4 apresenta alguns dos resultados calorimétricos da amostra Fe2, tanto em parafina (MNP recoberta por orgânico e em água (MNP pelada, sem cobertura). Em geral, os gráficos de hipertermia provaram ser bem comportados, seguindo uma tendência linear de aumento de temperatura enquanto o AMF estava atuando. Repetidas medições às frequências e campos já mencionados foram feitas, de forma a tornar possível o cálculo de uma média de SAR, com incerteza estatística associada.

Comparando com o modelo teórico, nota-se que, para o caso das partículas peladas, houve plena concordância dos valores da SAR teórico com experimental para o caso de Fe₂, já que as partículas possuem um diâmetro aproximado de 9 nm e, para esse valor, em ambos os casos o valor da SAR é o mesmo a 200 Oe. O mesmo não pode ser dito com precisão para o caso das MNPs recobertas, haja vista que a SAR experimental está abaixo do esperado pelo modelo teórico. Essa discrepância pode ser explicada pela rápida aglomeração das MNPs, que mesmo com muita tentativa no sonificador, não foi possível dispersá-las adequadamente. Mais uma vez, as interações dipolares então atuaram e afetaram significativamente o resultado exposto.

CONCLUSÕES:

Neste trabalho, investigamos os efeitos da composição e magnetismo na resposta hipotérmica magnética das MNPs compostas por Fe₃O₄ e Co_{0,2}Fe_{2,8}O₄. Foi obtido com êxito o valor de K_{eff} para amostras Fe₂ e CoFe₁ estudadas de duas maneiras diferentes. Houve casos de concordância [$K_{\text{eff}} = (3,15; 2,87) \cdot 10^5 \text{ erg/cm}^3$ para Fe₂ e $K_{\text{eff}} = 28,9 \cdot 10^5 \text{ erg/cm}^3$ para CoFe₁] e discrepância [$K_{\text{eff}} = 8,24 \cdot 10^5 \text{ erg/cm}^3$] com dados da literatura acadêmica, sendo os casos de discrepância hipoteticamente explicados pelas possíveis interações entre as MNPs no meio em que se encontravam. Para tal, medidas MxH foram realizadas para adquirir Ms de cada amostra, bem como seu diâmetro magnético médio $\langle D \rangle$ e campo coercitivo H_C . Medidas no protocolo ZFC-FC contribuíram para o cálculo da temperatura de bloqueio média $\langle T_B \rangle$, necessária no cálculo direto de K_{eff} em ambos os métodos empregados.

Os resultados da SAR experimental, calculados a partir de medidas de hipertermia, foram postos em contraste com seu valor associado teórico, o que demonstrou certo grau de concordância, salvo algumas exceções que também podem ser explicadas por interações dipolares. Em geral, os dados seguiram a tendência linear esperada no Modelo de Resposta Linear, sendo a amostra Fe₂ àquela com valores de SAR mais próxima da previsão teórica. A concentração de cobalto usada na ferrita CoFe₁ ($x = 0,2$) mostrou eficiência semelhante se não pior em relação à magnetita, o que é suportado por fontes científicas.

BIBLIOGRAFIA

- [1] E. A. PÉRIGO et al. **Fundamentals and advances in magnetic hyperthermia**. Em: Applied Physics Reviews 2.4 (nov. de 2015). 1931-9401.
- [2] RONG FU et al. **The role of dipole interactions in hyperthermia heating colloidal clusters of densely-packed superparamagnetic nanoparticles**. Em: Scientific Reports 8.1 (2018). Cited by: 51; All Open Access, Gold Open Access, Green Open Access. doi: 10.1038/s41598-018-23225-5.
- [3] GUIMARÃES, A. P. (2009). **Principles of nanomagnetism** (Vol. 7). Berlin: Springer;
- [4] ROSENSWEIG, R. E. (2002). **Heating magnetic fluid with alternating magnetic field**. Journal of magnetism and magnetic materials, 252, 370-374.
- [5] A. K. CHATTERJEE. **"X-Ray Diffraction"**. Em: Analytical Techniques in Concrete Science and Technology (2001), pp. 275–332. doi: 10.1016/B978-081551437-4.50011-4. url: <https://doi.org/10.1016/B978-081551437-4.50011-4>.
- [6] AFRENOV, L. **"Blocking Temperature Of A System Of Core/Shell Nanoparticles"**. Em: Analytical Techniques in Concrete Science and Technology (2020). url:<https://www.researchgate.net/publication/339898598>
- [7] MAMIYA, H., FUKUMOTO, H., 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.
- [8] ALMEIDA, A. A. de, FABRIS, F., SILVA, G. S. da, PIROTA, K. R., KNOBEL, M., & MURACA, D. (2014). **Control of anisotropy and magnetic hyperthermia effect by addition of cobalt on magnetite nanoparticles**. ACS Applied Materials & Interfaces, 6(10), 9025-9034. <https://doi.org/10.1021/acsami.4c03343>
- [9] CAIZER, C. (2016). **Nanoparticle size effect on some magnetic properties**. Handbook of nanoparticles, 475.
- [10] PINSKER, Z. G., & DVORYANKINA, G. G. (1962). **Journal of Applied Physics**, 33(4), 1210-1211.
- [11] IGLESIAS, Ó., BATLLE, X., & LABARTA, A. (2020). **Determination of the effective anisotropy constant of magnetic nanoparticles – Comparison between two approaches**. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 500, 167402. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2020.167402>