

# ANÁLISE POR NTA/TGA/DSC DAS CARACTERÍSTICAS DO REVESTIMENTO DE NANOPARTÍCULAS DE MAGNETITA PARA TRATAMENTO DE HIPERTERMIA MAGNÉTICA \*

Mara Carolina do Carmo Paresque<sup>1</sup>  
Elizabeth Mendes de Oliveira<sup>2</sup>  
Marcos Flavio de Campos<sup>3</sup>  
José Adilson de Castro<sup>4</sup>

## Resumo

A multiplicação descontrolada de células do organismo é responsável por causar o aparecimento de tumores malignos que se tornaram uma das maiores causas de morte da atualidade. A técnica de hipertermia magnética tem sido intensamente pesquisada visando auxiliar o tratamento desses tumores e reduzir os danos causados aos pacientes em decorrência da utilização de quimo e radioterapia. Essa técnica permite interromper o crescimento de células tumorais através da aplicação de calor proveniente da magnetização/desmagnetização de nanopartículas magnéticas de magnetita em uma região específica do organismo. Foram sintetizadas nanopartículas de magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) recobertas com uma camada polimérica de polietilenoglicol (PEG) visando prevenir a oxidação do núcleo, permitir sua dispersão em água, aumentar sua estabilidade coloidal, bem como evitar a aglomeração das nanopartículas. Cinco sínteses, cada uma delas com tempos da etapa de revestimento das nanopartículas de 10, 20, 30, 50 e 60 minutos, respectivamente foram realizadas. A influência do tempo de revestimento no tamanho das partículas foi avaliada utilizando Nanoparticle Tracking Analysis (NTA) e a estabilidade do revestimento por TGA/DSC. As nanopartículas apresentaram diâmetros médios na faixa de 31 a 40 nm. Observou-se com o auxílio do TGA/DSC a presença de uma camada adsorvida na superfície do núcleo magnético, bem como a eficácia do polietilenoglicol na proteção do núcleo de magnetita.

**Palavras-chave:** Nanopartículas Magnéticas; Magnetita; Polietilenoglicol; Tempos de Revestimento.

## ANALYSIS USING NTA/TGA/DSC TECHNIQUES OF THE COATING CHARACTERISTICS OF MAGNETITE NANOPARTICLES FOR MAGNETIC HIPERTHERMIA

### Abstract

The uncontrolled multiplication of cells in the body is responsible for causing the onset of malignant tumors that have become one of the greatest causes of death today. The technique of magnetic hyperthermia has been intensively researched in order to help the treatment of these tumors and to reduce the damages caused to the patients due to the use of chyme and radiotherapy. This technique allows the interruption of the growth of tumor cells by the application of heat from the magnetization / demagnetization of magnetic nanoparticles to a specific region of the organism. Nanoparticles of magnetite ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) coated with a polyethylene glycol (PEG) layer were synthesized to prevent oxidation of the nucleus, to allow its dispersion in water, to increase its colloidal stability, and to avoid the agglomeration of the nanoparticles. Five syntheses, each with coating step times of 10, 20, 30, 50 and 60 minute nanoparticles, respectively, were performed. The influence of coating time on particle size was evaluated using Nanoparticle Tracking Analysis (NTA) and

the stability of the coating by TGA / DSC. The nanoparticles had average diameters in the range of 31 to 40 nm. The presence of an adsorbed layer on the surface of the magnetic core, as well as the effectiveness of the polyethylene glycol in protecting the magnetite nucleus, was observed with the aid of TGA / DSC.

**Keywords:** Magnetic Nanoparticles; Magnetite; Polyethylene glycol; Coating Times..

- <sup>1</sup> *Física, Doutoranda em Engenharia Metalúrgica, Programa de Pós-graduação em Engenharia Metalúrgica e de Materiais, Escola de Engenharia Industrial Metalúrgica de Volta Redonda, Universidade Federal Fluminense, Volta Redonda, Brasil.*
- <sup>2</sup> *Matemática, Doutora, Professora Adjunta, Programa de Pós-graduação em Engenharia Metalúrgica e de Materiais, Centro Federal de Educação Tecnológica Celso Suckow da Fonseca – CEFET, Angra dos Reis, RJ, Brasil.*
- <sup>3</sup> *Engenheiro Metalurgista, Ph.D, Professor Associado, Programa de Pós-graduação em Engenharia Metalúrgica e de Materiais, Escola de Engenharia Industrial Metalúrgica de Volta Redonda, Universidade Federal Fluminense, Volta Redonda, Brasil.*
- <sup>4</sup> *Engenheiro Metalurgista, Ph.D, Professor Adjunto, Programa de Pós-graduação em Engenharia Metalúrgica e de Materiais, Escola de Engenharia Industrial Metalúrgica de Volta Redonda, Universidade Federal Fluminense, Volta Redonda, Brasil.*

## 1 INTRODUÇÃO

A nanotecnologia representa atualmente uma importante área de interesse e desenvolvimento da ciência moderna. Esse ramo de pesquisa visa o estudo de nanopartículas (NPs), que são definidas como partículas que têm uma ou mais dimensões físicas abaixo de 100 nm [1]. As mais diversas aplicações da nanotecnologia incluem produtos comerciais como cosméticos, filtros solares, limpeza, produtos alimentícios e eletrodomésticos, além de processos ambientais como a dessalinização de água, filtração de água, tratamento de resíduos e águas subterrâneas [2].

Em decorrência do seu reduzido tamanho, bem como alta taxa de área superficial/volume, as propriedades físicas e químicas apresentadas pelos materiais em escala nanométrica são diferentes das observadas no respectivo material massivo. Dentre essas propriedades destacam-se as ópticas, catalíticas, magnéticas e propriedades eletrônicas [3].

Uma categoria especial de nanopartículas, conhecida como nanopartículas magnéticas (MNPs), se destaca principalmente nas áreas médicas, nas quais podem ser aplicadas em procedimentos de diagnóstico por imagem, carreamento de fármacos, marcação celular, tratamento de câncer por meio da hipertermia magnética, dentre outros [4,5]. Esse último permite a elevação da temperatura nas proximidades da região a ser tratada para uma faixa de 42-45 °C, pois, as MNPs, ao serem submetidas a um campo magnético AC, são capazes de transformar a energia eletromagnética proveniente da excitação das partículas em calor, e o calor gerado pode ser utilizado para destruir células cancerosas [6,7].

Na hipertermia magnética, o aquecimento pode ocorrer por qualquer um dos três mecanismos: (1) aquecimento por correntes parasitas devido aos efeitos induzidos pela aplicação de um campo magnético alternado; (2) aquecimento produzido pela fricção induzida pela interação entre as MNPs e o meio circundante, e (3) perdas de histerese e relaxação das MNPs magnéticas [8].

Visando esse tipo de aplicação, as nanopartículas de óxido de ferro, em particular, as nanopartículas de magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) apresentam um grande potencial devido às suas características únicas como mono domínio, sua biocompatibilidade e alta saturação magnética. Outra característica atraente vinculada a esse material é a sua relativamente fácil e barata obtenção, podendo ser sintetizado de diversas maneiras. Dentre as principais formas síntese da magnetita se destacam a coprecipitação química, síntese hidrotérmica, decomposição térmica, micro-ondas, síntese eletroquímica, ultrassom [9].

Entretanto, para que as MNPs possam ser empregadas em processos biomédicos é necessário que a superfície das nanopartículas sejam recobertas com uma camada de surfactantes, polímeros ou materiais inorgânicos tornando assim as nanopartículas hidrossolúveis e biocompatíveis possibilitando melhorar sua estabilização, evitar sua aglomeração, bem como aumentar o tempo de circulação no sistema [10]. Para isso pode-se utilizar substâncias como Gelatina, Dextrano, Polivinil álcool (PVA), Polietilenoglicol (PEG), Quitosano, etc [11].

Nesse trabalho, o método da coprecipitação química de sais de ferro foi empregado a fim de obter nanopartículas de magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) de baixo custo e com uma distribuição granulométrica controlada. Para aumentar a hidrofiliabilidade e solubilidade em água das nanopartículas, além de melhorar sua biocompatibilidade e o tempo de circulação sanguínea, as nanopartículas foram funcionalizadas com Polietilenoglicol (PEG) com tempos de duração do processo de revestimento distintos. Foram feitas

análises térmicas das nanopartículas utilizando técnicas de TGA/DSC visando avaliar a qualidade, bem como a habilidade de proteção da camada polimérica utilizada para recobrir o núcleo magnético e Nanoparticle Tracking Analysis (NTA) para avaliar a distribuição granulométrica das partículas obtidas.

## 2 DESENVOLVIMENTO

### 2.1 Materiais

O cloreto férrico P.A. ( $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ ) bem como o sulfato ferroso heptahidratado P.A. ( $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ ) utilizados na síntese foram obtidos da empresa Reagen. O hidróxido de amônio P.A. ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ) e o Polietilenoglicol 4000 (PEG) utilizado para revestir o núcleo magnético foram obtidos da Synth. Água ultrapura foi utilizada em todas as etapas do processo.

Uma base de hidróxido de amônio P.A. ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ) e água ultrapura foi feita na proporção de 1:1 para ser posteriormente utilizada na precipitação da magnetita.

### 2.2 Métodos

#### 2.2.1 Síntese da magnetita

A síntese das nanopartículas de magnetita foi iniciada pelo aquecimento de 200 ml de água ultrapura a fim de minimizar a quantidade de oxigênio presente no meio protegendo a magnetita do processo de oxidação.

A dissolução dos sais de ferro foi feita obedecendo a proporção molar de 1:2 ( $\text{Fe}^{2+}:\text{Fe}^{3+}$ ) conforme informações encontradas na literatura. Dessa forma, o sulfato ferroso (1,18g) e do cloreto férrico (2,025g) foram dissolvidos em meio aquoso a uma temperatura de  $70^\circ\text{C}$  e sob agitação magnética. A base contendo o agente precipitante  $\text{NH}_4\text{OH}$  foi adicionada diretamente ao meio reacional por meio de gotejamento após 10 minutos decorridos da dissolução, dando início a precipitação da magnetita.

O revestimento das MNPs foi realizado durante a síntese utilizando polietilenoglicol (PEG) promovendo dessa forma proteção e estabilização da superfície das nanopartículas. Para isso, 4g de PEG foram adicionados ao meio reacional após ocorrer a precipitação da magnetita. Essa mistura foi mantida sob agitação magnética constante e moderada durante tempos distintos para cada amostra. Foram sintetizadas cinco amostras de magnetita revestidas por 10, 20, 30, 50 e por fim 60 minutos. Cada amostra foi então lavada com água ultrapura até o pH da solução atingir um valor igual a 10. As nanopartículas presentes na solução foram então recuperadas por decantação magnética e secadas em estufa a  $40^\circ\text{C}$  durante 24 horas. Após a secagem, as nanopartículas foram encaminhadas à caracterização.

#### 2.2.2 Caracterização

As distribuições granulométricas das amostras obtidas, o tamanho médio dos cristais e os diâmetros de corte para 10, 50 e 90% foram avaliados através do equipamento NTA 2.3. Para tanto, as amostras foram dispersas em água ultrapura, sem adição de tensoativo e respeitando um fator de diluição de 1:100 (% p/v). As soluções foram acondicionadas em frascos de Erlenmeyer e mantidas sob agitação mecânica

vigorosa por 24 horas (Mesa Agitadora Tecnal). Após esse período foram feitas as análises da cada solução utilizando o NTA.

Ensaio no equipamento TGA/DSC modelo SDT Q600 da TA Instruments foram realizados a uma taxa de aquecimento constante de 10°C/min e uma vazão de 100 ml/min de gás nitrogênio para criar uma atmosfera inerte capaz de prevenir a oxidação das nanopartículas em contato com o ar permitindo que o polímero se decomponha termicamente [5]. Foram mantidas isotermas de 10 minutos de duração em cada um dos patamares de temperatura de 100°C, 300°C e 700°C nos quais ocorrem os inícios das transformações de fase. Dessa forma, foi possível avaliar a estabilidade da camada polimérica em altas temperaturas e sua capacidade de proteger o núcleo magnético.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os ensaios obtidos durante a utilização do analisador de partículas NTA mostraram diâmetros médios variando de 31 a 40 nm, conforme apresentado na tabela 1.

Tabela1. Distribuição granulométrica das nanopartículas de óxido de ferro.

<b>Tempos de Revestimento</b>	<b>Tamanho Médio (nm)</b>	<b>D10 (nm)</b>	<b>D50 (nm)</b>	<b>D90 (nm)</b>
10 minutos	31	14	24	53
20 minutos	33	19	28	50
30 minutos	40	22	34	63
50 minutos	40	22	34	63
60 minutos	38	21	32	59

Pode-se observar uma distribuição de tamanhos médios condizente com a faixa esperada para aplicações biomédicas que está entre 10-50 nm segundo Medeiros e colaboradores [12]. Segundo o autor, partículas compreendidas nessa faixa de tamanho apresentam uma boa capacidade de resposta quando expostas a um campo magnético externo, geração de calor necessária para técnica de hipertermia, além de um bom equilíbrio dos tempos de circulação no organismo quando combinadas ao revestimento adequado [12].

A figura 1 apresenta o comportamento apresentado pelas partículas mediante o aumento no tempo de duração do processo de revestimento das mesmas, podendo-se observar um ligeiro aumento no diâmetro médio. As partículas apresentaram um crescimento até o tempo de 30 minutos, após o qual houve um período de estabilização, seguido pelo decréscimo do seu tamanho indicando a ocorrência de uma saturação na camada polimérica que reveste as partículas.

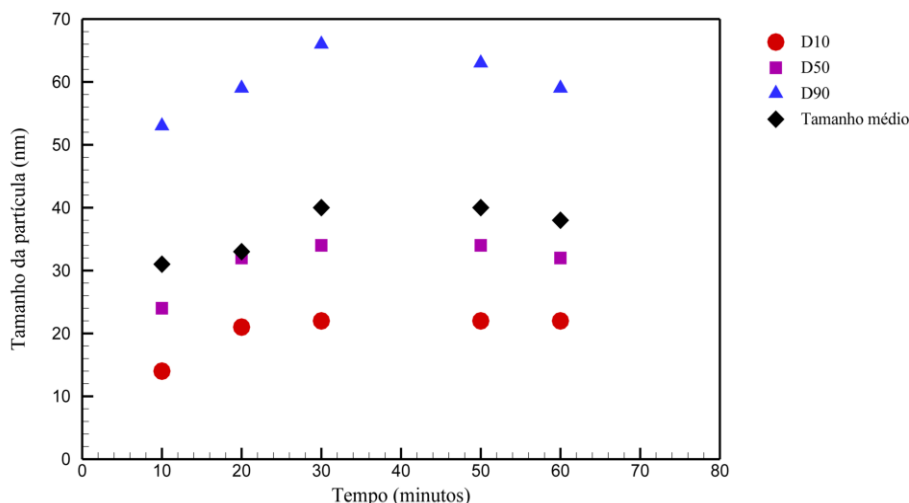


Figura 1. Distribuição granulométrica das nanopartículas de óxido de ferro.

As curvas provenientes dos valores de D10, D50 e D90, responsáveis por descrever a distribuição granulométrica das partículas, apresentam formas semelhantes. Para os valores de D10, os tamanhos obtidos apresentaram-se dentro da faixa ideal para a aplicação a qual se destinam, compreendida entre 10-20 nm [12]. Embora os valores de D50 em todas as amostras sejam superiores ao esperado, ainda se encontram dentro da faixa desejada para aplicações biomédicas. Para os valores de D90 é possível observar tamanhos ligeiramente superiores aos esperados, com exceção da amostra revestida por 20 minutos. As demais amostras podem ter apresentado uma pequena aglomeração das nanopartículas apesar do seu revestimento.

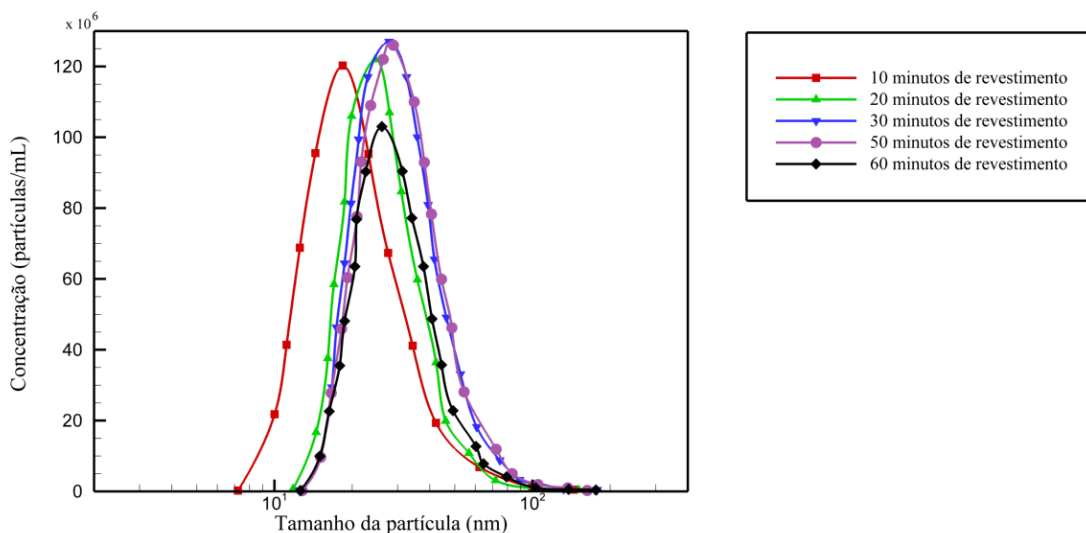


Figura 2. Concentração das nanopartículas de magnetita.

A figura 2 apresenta a concentração das nanopartículas de magnetita quando dispersas em água ultrapura. Enquanto as curvas para tempos de revestimento variando de 10 a 50 minutos apresentam comportamentos semelhantes, a amostra revestida por 60 minutos apresentou uma menor concentração devido a uma provável aglomeração. A ampla distribuição granulométrica observada pode ser

atribuída não só ao elevado pH das amostras (pH=10), mas também ao processo manual de maceração das partículas após a síntese.

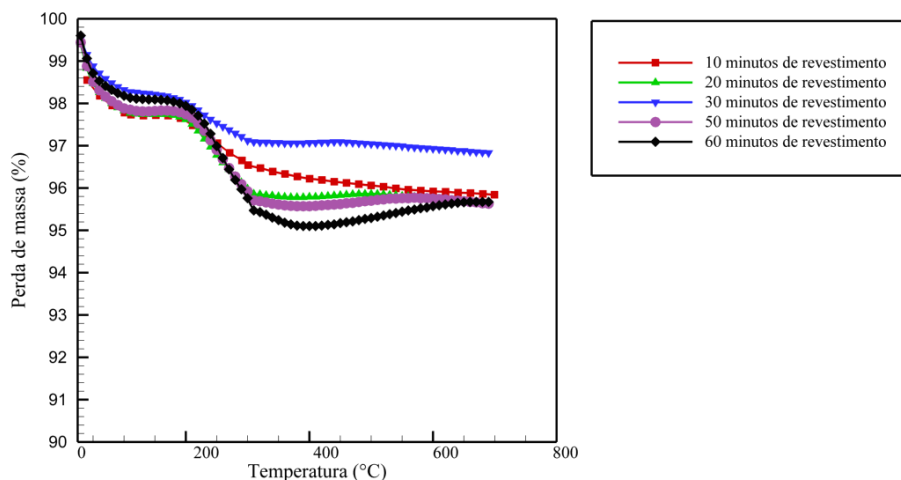


Figura 3. TGA das nanopartículas magnéticas revestidas com PEG.

Pode-se observar na figura 3 a ocorrência de dois estágios para a perda de massa das amostras analisadas. O primeiro estágio ocorrido antes de 200 °C refere-se à evaporação de água adsorvida na superfície das partículas. Por volta de 300 °C ocorre uma segunda perda de massa decorrente da queima de matéria orgânica (PEG) que reveste o núcleo magnético das nanopartículas [11], confirmando a presença da camada de mistura polimérica adsorvida na superfície das MNPs responsável por garantir a estabilidade ao material. Uma vez que a queima polimérica ocorre a temperaturas elevadas, fica clara a eficiência do uso do PEG na proteção das nanopartículas magnéticas para o propósito biomédico.

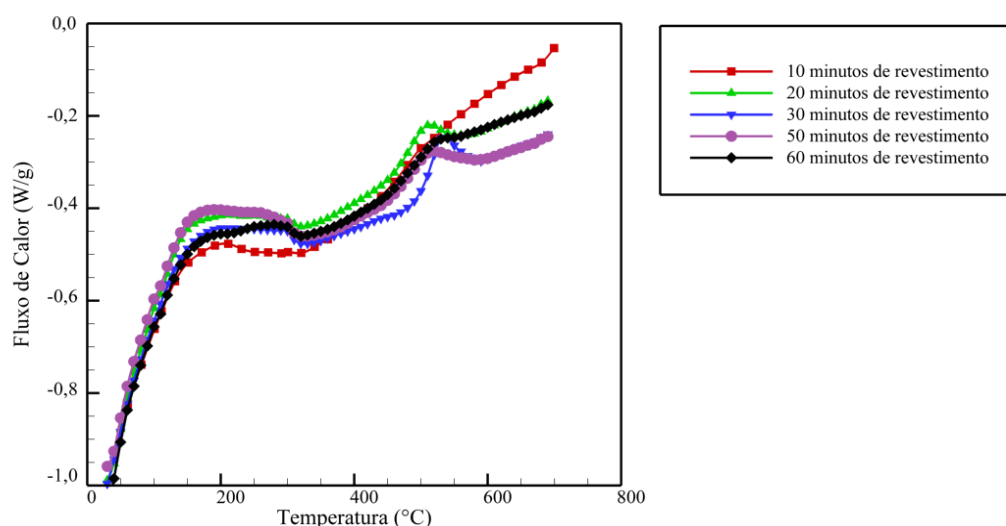


Figura 4. DSC das nanopartículas magnéticas revestidas com PEG.

É possível observar na figura 4 alterações físicas ou químicas da amostra analisada através da curva de fluxo de calor. Enquanto o pico endotérmico (abaixo de 200 °C) refere-se à desidratação das amostras, ou seja, a perda de água adsorvida na superfície das nanopartículas, o pico exotérmico (entre 300 °C e 400 °C) é referente à

ocorrência da oxidação da matéria orgânica utilizada na proteção do núcleo de magnetita.

#### 4 CONCLUSÕES

Foram sintetizadas para esse estudo nanopartículas de magnetita através da coprecipitação química de sais de ferro com tempos de recobrimento variando entre 10, 20, 30, 50 e 60 minutos de duração. Foram obtidas partículas com tamanhos adequados a utilizações biomédicas. A granulometria das amostras mostrou tamanhos médios de nanopartículas aptos para utilização nestas aplicações. Com o aumento de duração da etapa de revestimento observou-se o aumento do tamanho apresentado pelas partículas seguido por um período de estabilização, indicando a ocorrência de uma saturação da camada de revestimento utilizada para recobrir e funcionalizar as nanopartículas de magnetita. Tempos ótimos de revestimento da ordem de 30 min foram obtidos. As análises térmicas das diferentes amostras confirmaram a viabilidade da utilização do polietilenoglicol (PEG) para revestir as nanopartículas promovendo a proteção do seu núcleo magnético em temperaturas elevadas.

#### Agradecimentos

Os autores agradecem a CAPES, CNPq e Faperj.

#### REFERÊNCIAS

- 1 Hervault A, Thanh NTK. Magnetic nanoparticle-based therapeutic agents for thermo-chemotherapy treatment of cancer. *Nanoscale*, v. 6, p. 11553, 2014.
- 2 Angelakeris M. Magnetic nanoparticles: A multifunctional vehicle for modern theranostics. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 1861, p. 1642-1651, 2017.
- 3 Mahmoud M, Sant S, Wang B, Laurent S, Sen T. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs): Development, surface modification and applications in chemotherapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 63, p. 24-46, 2011.
- 4 Gupta AK, Gupta M. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials*, v. 26, p. 3995-4021, 2005.
- 5 Si S, Kotal A, Mandal TK, Giri S, Nakamura H, Kohara T. Size-Controlled Synthesis of Magnetite Nanoparticles in the Presence of Polyelectrolytes. *Chem. Mater*, v. 16, p. 3489-3496, 2004.
- 6 Sanz B, Calatayud MP, Torres TE, Fanarraga ML, Ibarra MR, Goya GF. Magnetic hyperthermia enhances cell toxicity with respect to exogenous heating. *Biomaterials*, v. 114, p. 62-70, 2017.
- 7 Paresque MCC, Oliveira EM, Nogueira DA, Castro JÁ, Campos MF. Magnetite Nanoparticles Study Applied to Magnetic Hyperthermia Treatment. *Materials Science Forum*, v. 899, p. 543-548, 2017.
- 8 Abenojar EC, Wickramasinghe S, Bas-Concepcion J, Samia ACS. Structural effects on the magnetic hyperthermia properties of iron oxide nanoparticles. *Progress in Natural Science: Materials International*, v. 26, p. 440-448, 2016.
- 9 Laurent S, Dutz S, Häfeli UO, Mahmoudi M. Magnetic fluid hyperthermia: Focus on superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Progress in Natural Science: Advances in Colloid and Interface Science*, v. 166, p. 8-23, 2011.
- 10 Hedayatnasab Z, Abnisa F, Daud WMAW. Review on magnetic nanoparticles for magnetic nanofluid hyperthermia application. *Materials and Design*, v. 123, p. 174-196, 2017.



- 11 García-Jimeno S, Estelrich J. Ferrofluid based on polyethylene glycol-coated iron oxide nanoparticles: Characterization and properties. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, v. 420, p. 74- 81, 2013.
- 12 Medeiros SF, Santos AM, Fessi H, Elaissari A. Stimuli-responsive magnetic particles for biomedical applications. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 403, p. 139-161, 2011.