



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PÓS-GRADUAÇÃO EM NANOCIÊNCIA E NANOBIOTECNOLOGIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ESTUDO DO EFEITO DA RETICULAÇÃO NA FUNCIONALIZAÇÃO
DE NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE FERRO COM DEXTRANA**

ARIANE PANDOLFO SILVEIRA

2015

ARIANE PANDOLFO SILVEIRA

**ESTUDO DO EFEITO DA RETICULAÇÃO NA FUNCIONALIZAÇÃO
DE NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE FERRO COM DEXTRANA**

ORIENTADORA:

PROFESSORA MARIA APARECIDA GODOY SOLER

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Nanociência e Nanobiotecnologia da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Nanociência e Nanobiotecnologia.



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NANOCIÊNCIA E NANBIOTECNOLOGIA

Dissertação de Mestrado

Ariane Pandolfo Silveira

Título:

“Estudo do efeito da reticulação na funcionalização de nanopartículas de óxido de ferro com dextrana”

Comissão Examinadora:

Profa. Dra. Maria Aparecida Godoy Soler Pajanian
Presidente
UnB

Prof. Dr. Leonardo Giordano Paterno
Membro Titular Interno não vinculado ao
Programa
UnB

Profa. Dra. Patrícia P. Confessori Sartoratto
Membro Titular Externo vinculado ao programa
UFG

Brasília, 09 de março de 2015.

Aos meus pais, Olga e Regis, irmãos,
Katlen e Henry e avós, Edvige, Helena e Romeu
(*in memoriam*): é e sempre será tudo por vocês,
que são meu incentivo e meu amor! Obrigada
eternamente!

AGRADECIMENTOS

À Professora Dra. Maria Aparecida Godoy Soler, por ter me aceitado no grupo de pesquisa, pela orientação, dedicação, pelos ensinamentos ao longo deste trabalho e por ter me recebido tão bem na minha chegada à Universidade de Brasília.

À Professora Dra. Patrícia Pommé Confessori Sartoratto, do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás, pela atenção e contribuição na interpretação dos resultados obtidos.

Ao Professor Dr. Leonardo Giordano Paterno, pela ajuda nas análises da Espectroscopia Raman.

Ao Coordenador e Professor Dr. Sebastião William da Silva, pelos ensinamentos e disponibilidade.

À Chelry Fernanda Alves de Jesus, do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás, pela preparação dos coloides utilizados.

Aos colegas e ex-colegas do PPG/Nano e do Centro de Nanociência e Nanobiotecnologia (CNANO): Ana Paula Ricaldi, Antonia Clavijo, Leandro Figueiredo, Camila Letti, Mosar Corrêa, Márcia Cristina da Rocha, Isis Szlachetka, Paulo Leventi, Gustavo Alcântara, Fábio Nakagomi, Matheus Oliveira, Alberto Rocha e Luana Afiune – obrigada pelo companheirismo, discussões acadêmicas, ensinamentos, risadas, cafés, almoços, conversas e conselhos. Foi e é um prazer ter cada um de vocês por perto! Agradeço especialmente ao Luis Miguel Ramirez Rivera por todo o tempo, atenção, disponibilidade, discussões, instruções científicas

e principalmente pela amizade. Tua ajuda foi essencial para o desenvolvimento e aperfeiçoamento deste trabalho.

À Kelly Cristina, à Danielle e à Kezia, da secretaria do Programa de Pós-Graduação, por todo o apoio administrativo, receptividade e simpatia.

Ao INCT Centro-Oeste e Norte de Nanobiotecnologia-CNPq, por fornecer os recursos necessários para a realização deste trabalho.

“...take a sad song and make it better...”

– Paul McCartney

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito da reticulação da dextrana, com epicloridrina, empregada para funcionalizar nanopartículas de óxido de ferro. As nanopartículas de óxido de ferro (diâmetro médio de 5 nm) foram sintetizadas por meio da técnica de coprecipitação química de sais de ferro em meio alcalino na presença de dextrana. O estudo foi feito em função da massa molecular média do polímero (75 e 250 kg/mol) e da quantidade de epicloridrina (6,4; 12,8; 25,6; e 51,1 mmol) em dois conjuntos de amostras. A caracterização das amostras foi realizada empregando-se as técnicas de espectroscopia Raman e no infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR). Os resultados obtidos através da técnica de FT-IR confirmaram a presença de dextrana em todas as amostras sintetizadas. A análise dos espectros Raman obtidos mostrou que o processo de reticulação, bem como a massa molecular da dextrana, influenciam na estabilidade dos complexos magnéticos estudados, com relação à mudança de fase do óxido de ferro devido à incidência do laser. O surgimento da fase hematita ocorre para amostras com baixa concentração do reticulante, e diminui à medida que a concentração aumenta, comportamento este verificado para as amostras dos dois grupos com diferentes massas moleculares. A proteção com relação à estabilidade térmica das amostras pode ser proveniente do teor de carbono residual que se forma em suas superfícies, após a incidência do laser, uma vez que a reação entre a epicloridrina e a dextrana faz com que os grupos hidroxilas do polímero sejam substituídos por ligações éter, aumentando, conseqüentemente, o número de ligações carbono-carbono.

Palavras-chave: epicloridrina, espectroscopia, Raman, FT-IR.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the effect of reticulation of dextran, using epichlorohydrin, to functionalize iron oxide nanoparticles. The nanoparticles (diameter of 5nm) were synthesized via the co-precipitation method in alkaline medium in the presence of dextran. This study was performed in function of the average molecular weight of the polymer (75 and 250 kg/mol) and the quantity of epichlorohydrin (6.5, 12.8, 25.6 and 51.1 mmol) in two samples sets. The characterization was performed using Raman spectroscopy and Fourier-transform infrared (FT-IR). The FT-IR spectra confirmed the presence of dextran in all synthesized samples. On the other hand, the Raman spectra showed that the reticulation process, as well as the molecular weight of the polymer, had influence on the phase stability of iron oxide magnetic complexes due to the incident laser. The onset of the hematite phase occurs in the samples with the lower concentrations of epichlorohydrin. This phenomenon appeared on both sample sets. The protection concerning thermal stability may have origin in the residual carbon, produced in the nanoparticles surfaces' due to the incident laser. This occurs since the reaction of epichlorohydrin with dextran substitutes the hydroxyl groups of the polymer with ether linkages, thus increasing the number of carbon-carbon bonds.

Key-words: epichlorohydrin, spectroscopy, Raman, FT-IR.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.1** – Imagens de FMBs (Feridex e Resovist) formados por nanopartículas superparamagnéticas de óxidos de ferro funcionalizadas com dextrana. Reproduzidas de KOREA (2015) e HOSPITAL (2015). 19
- Figura 1.2** – Ilustração da técnica de Hipertermia Magnética. Adaptado de COLE et al. (2011). 20
- Figura 2.1** - Ilustração de uma nanopartícula de óxido de ferro funcionalizada com dextrana. Adaptado de AGRAWAL et al. (2010). 24
- Figura 2.2** - Ilustração da distribuição dos cátions nos arranjos a) tetraédrico (sítio A) e b) octaédrico (sítio B) da estrutura espinélio inverso. Os íons de oxigênio estão representados pelas esferas pretas, e as demais representam os íons de ferro. Adaptado de HAMMOND (2009). 25
- Figura 2.3** - Representação dos sítios tetraédricos (roxo) e octaédricos (vermelho) para a magnetita. As esferas azuis representam os íons de oxigênio, enquanto que as setas representam os momentos magnéticos dos íons. Adaptado de RIVERA (2013). 26
- Figura 2.4** - Representação da estrutura cristalina da Hematita. Os íons de ferro estão representados pelas esferas maiores, enquanto as demais representam os íons de oxigênio. Reproduzido de (ZHAO et al., 2015). 27
- Figura 2.5** - Ilustração dos arranjos dos dipolos para o fenômeno de ferromagnetismo e ferrimagnetismo. Adaptado de RIVERA (2013). 29

Figura 2.6 - Exemplo de curva de histerese para materiais ferromagnéticos com detalhes da organização dos momentos de dipolos para atingir a magnetização de saturação (nos extremos da curva).....	30
Figura 2.7 - Ilustração de duas partículas com diâmetro d com momentos magnéticos m alinhados em um líquido carreador, em que δ é a espessura da camada protetora, s é a distância entre as superfícies das partículas e r é a distância entre os centros das mesmas. Reproduzido de RIVERA (2013).....	32
Figura 2.8 - Ilustração de nanopartículas com cargas superficiais iguais para obtenção da estabilização do FM por meio de repulsão eletrostática.	34
Figura 2.9 - Ilustração da estabilidade de um FMI em função do pH. Em pH alcalino ($\text{pH} > 10$), as nanopartículas adquirem carga superficial $\Sigma < 0$, enquanto que em pH ácido ($\text{pH} < 6$) a carga superficial é $\Sigma > 0$, proporcionando forças repulsivas suficientes para ocorrer a peptização. Em pH em torno do ponto isoelétrico ($\text{pH} \cong 7,5$), $\Sigma \cong 0$ e as nanopartículas floculam. Fundamentada em (BACRI et al., 1990).....	35
Figura 2.10 - Ilustração de NPs com surfactante na superfície, responsável pela obtenção da estabilização estérica.....	36
Figura 2.11 - Estrutura molecular da dextrana, constituída por uma cadeia principal linear de α (1 \rightarrow 6), com ligações de unidades D-glucopiranosilo repetidos. Adaptado de (ROBYT, 1998).....	38
Figura 2.12 - Ilustração do mecanismo de reticulação da dextrana com epícloridrina. Adaptado de GONSALVES e ARAÚJO (2011).....	39

Figura 3.1 - Diagrama de níveis de energia do espalhamento de um fóton para os modos vibracionais Stokes, Rayleigh e Anti-Stokes.	45
Figura 3.2 - Espectro Raman obtido de uma amostra de magnetita cristalina. As bandas anti-Stokes ($\nu < 0$) e Stokes ($\nu > 0$) possuem arranjo simétrico com o centro em $\nu = 0 \text{ cm}^{-1}$. Adaptado de SHEBANOVA e LAZOR (2003).	47
Figura 4.1 - Espectro Raman obtido da dextrana pura.	52
Figura 4.2 - Espectros Raman obtido das amostras MAGDEX_A e MAGDEX_B , conforme indicação, no intervalo de 800 a 3600 cm^{-1}	54
Figura 4.3 - Espectros Raman obtidos para as amostras reticuladas MAGDEX_A/R_1 , MAGDEX_A/R_2 , MAGDEX_A/R_3 e MAGDEX_A/R_4 , conforme indicação, no intervalo de 800 a 3600 cm^{-1}	56
Figura 4.4 - Espectros Raman obtido das amostras MAGDEX_B/R_1 , MAGDEX_B/R_2 , MAGDEX_B/R_3 e MAGDEX_B/R_4 , conforme indicação, no intervalo de 800 a 3600 cm^{-1}	58
Figura 4.5 - Espectros Raman obtidos das amostras MAGDEX_A e MAGDEX_B , conforme indicação.	59
Figura 4.6 - Espectros Raman obtidos das amostras reticuladas MAGDEX_A/R_1 , MAGDEX_A/R_2 , MAGDEX_A/R_3 e MAGDEX_A/R_4 , conforme indicação.	61
Figura 4.7 - Espectros Raman das amostras reticuladas MAGDEX_B/R_1 , MAGDEX_B/R_2 , MAGDEX_B/R_3 e MAGDEX_B/R_4 , conforme indicação, na faixa de 200 a 800 cm^{-1}	62

Figura 4.8 - Curvas de TG das amostras de dextrana, do controle MAGDEX _A e MAGDEX _A /R1, conforme indicação, obtidas em atmosfera de ar sintético. Adaptado de JESUS (2014).....	65
Figura 4.9 - Espectros FT-IR obtidos da dextrana pura e da MAGDEX _A , conforme indicado, obtidos pelo método de ATR.	68
Figura 4.10 - Espectro FT-IR das amostras MAGDEX _A /R ₁ , MAGDEX _A /R ₂ , MAGDEX _A /R ₃ e MAGDEX _A /R ₄ , MAGDEX _A , e DEX, obtidos pelo método de ATR.	71
Figura 4.11 - Espectro FT-IR das amostras MAGDEX _B /R ₁ , MAGDEX _B /R ₂ , MAGDEX _B /R ₃ e MAGDEX _B /R ₄ , MAGDEX _B , e DEX, obtidos pelo método de ATR.	72

LISTA DE TABELAS

- Tabela 3.1** - Descrição das amostras sintetizadas, $MAGDEX_{A/B/R_n}$ e $MAGDEX_{A/B}$, com e sem epicloridrina, respectivamente. Onde A e B referem-se a massa molecular alta ou baixa, respectivamente, e $n=1$ a 4, referem-se a diferentes quantidades do reticulante. 41
- Tabela 3.2** - Modos vibracionais Raman da magnetita, obtidos na literatura. 48
- Tabela 3.3** - Modos vibracionais Raman da maguemita, obtidos na literatura. 48
- Tabela 3.4** - Modos vibracionais Raman da hematita, obtidos na literatura. 49
- Tabela 4.1** - Modos Raman obtidos da dextrana e encontrados na literatura. 53
- Tabela 4.2** - Percentagem de perda de massa (M) das amostras reticuladas $MAGDEX_A/R_n$ e $MAGDEX_B/R_n$, e intervalos de temperatura (ΔT) de cada etapa de decomposição. Adaptado de JESUS (2014). 66
- Tabela 4.3** - Modos vibracionais FT-IR da dextrana encontrados na literatura, e da dextrana e da amostra $MAGDEX_A$ obtidos experimentalmente. 69
- Tabela 4.4** - Números de onda para a banda relativa aos grupos hidroxilas do estiramento O-H, para as amostras controle DEX, $MAGDEX_A$ e $MAGDEX_B$ e as respectivas amostras reticuladas conforme indicação. 71
- Tabela 4.5** - Números de onda das bandas relativas ao estiramento assimétrico C-O-C do anel glicosídeo da dextrana, para as amostras controle DEX, $MAGDEX_A$ e $MAGDEX_B$ e as respectivas amostras reticuladas conforme indicação. 73

Tabela 4.6 - Números de onda relacionados à flexão C-H do anel α -glicopiranosose da dextrana para as amostras controle DEX, MAGDEX_A e MAGDEX_B e as respectivas amostras reticuladas conforme indicação..... 73

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

ATR	<i>Attenuated Total Reflection</i>
CCD	<i>Charge-Coupled Device</i>
DEX	Dextrana
DMSA	Ácido dimercaptosuccínico
E_{dd}	Energia de Interação dipolo-dipolo
EHC	Epicloridrina
E_{vw}	Energia de interação entre duas partículas esféricas idênticas
FM	Fluído Magnético
FMB	Fluído Magnético Biocompatível
FMI	Fluído Magnético Iônico
FMS	Fluído Magnético Surfactado
FT-IR	Infravermelho por Transformada de Fourier
H_c	Campo Coercivo
D_c	Diâmetro Crítico
M_R	Magnetização Remanente
NP	Nanopartícula
PBS	Tampão fosfato-salino
pH	Potencial Hidrogeniônico
SPIONs	<i>Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles</i>
TG	Termogravimetria

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 MOTIVAÇÃO.....	18
1.2 JUSTIFICATIVA	20
1.3 OBJETIVOS	22
1.3.1 OBJETIVO GERAL	22
1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	22
2 FLUIDOS MAGNÉTICOS.....	23
2.1 ÓXIDOS DE FERRO.....	24
2.1.1 PROPRIEDADES ESTRUTURAIS	24
2.1.2 INTRODUÇÃO ÀS PROPRIEDADES MAGNÉTICAS.....	27
2.1.3 SUPERPARAMAGNETISMO	30
2.2 ESTABILIZAÇÃO DOS FLUÍDOS MAGNÉTICOS	31
3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	41
3.1 PREPARAÇÃO DOS COLÓIDES MAGNÉTICOS.....	41
3.1.1 SÍNTESE DAS NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE FERRO FUNCIONALIZADAS COM DEXTRAN.....	42
3.2 CARACTERIZAÇÃO	43
3.2.1 ESPECTROSCOPIA RAMAN.....	43
3.2.2 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO	49
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	51
4.1 ESPECTROSCOPIA RAMAN.....	51
4.2 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FT-IR)	66
5 CONCLUSÃO.....	74
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	76

CAPÍTULO 1

1 INTRODUÇÃO

A nanotecnologia é uma área promissora cujos avanços podem ser observados não apenas nos resultados das pesquisas desenvolvidas (artigos e patentes), mas também no crescente número de produtos disponíveis no mercado dos setores automobilístico, aeronáutico, de comunicação, energia, cosméticos e farmacêutico (DURAN, 2006).

As aplicações dos nanomateriais na medicina ganham cada vez mais evidência e importância à medida que se conhecem as propriedades, os mecanismos de ação e as características de biocompatibilidade desses materiais, propiciando a sua utilização em diagnóstico e terapia. Entre os nanomateriais com grande potencial para aplicações biomédicas, estão as partículas magnéticas. As aplicações em medicina têm estimulado o desenvolvimento de novas rotas de síntese, assistidas por uma multiplicidade de técnicas de caracterização e sofisticados processos de funcionalização, obtendo-se materiais magnéticos com melhores propriedades e mais adequadas para as novas aplicações (DE FATIMA et al., 1997). Em particular, destacam-se as nanopartículas (NPs) magnéticas de óxido de ferro, como a magnetita (Fe_3O_4) e a maguemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$), que não são tóxicas e podem ser estabilizadas na forma de dispersões coloidais, chamadas de fluidos magnéticos (FM), ferrofluidos ou nanofluidos (SOLER et al., 2011a).

A estabilidade dos fluidos magnéticos biocompatíveis (FMBs) em geral é obtida cobrindo-se a superfície da nanopartícula com diversos tipos de moléculas orgânicas e inorgânicas, tais como surfactantes, (SAHOO et al., 2001), sílica

(SARTORATTO et al., 2007; ZHANG et al., 2007; DE ALMEIDA et al., 2010), ouro (LIN et al., 2001), poli(etilenoglicol), poli(álcool vinílico) (TASSA et al., 2011), ácido dimercaptossuccínico (DMSA) (SOLER et al., 2011f; NUNES et al., 2014) entre outros. Entre as coberturas muito empregadas, pode-se citar a dextrana que é um polissacarídeo formado a partir da sacarose durante o crescimento de bactérias pertencentes ao gênero dos *Leuconostoc*, *Streptococcus* e *Lactobacillus*. O grande interesse no uso da dextrana se deve à sua biocompatibilidade, resistência, custo relativamente baixo e pela sua alta reatividade (interação com outros grupos funcionais) (MEHVAR, 2000). Estas características são importantes porque possibilitam a incorporação e/ou conjugação de biomoléculas, tais como proteínas, anticorpos para reconhecimento de células cancerosas específicas, , moléculas fluorescentes, entre outros, à uma plataforma (nanopartícula) viabilizando a construção de complexos multifuncionais (HOLTZ, 2009). Ou seja, esses complexos podem ser formados por um núcleo magnético, coberto por um polímero, que, além de proporcionar a estabilidade da partícula no meio biológico, apresenta sítios disponíveis para ligar ou acoplar os bioagentes de interesse.

A massa molecular da dextrana desempenha um papel fundamental para a absorção das nanopartículas no meio biológico. Para o caso de dextrana com massa molecular maior que 10 kg/mol, a eliminação passa por uma metabolização através de enzimas, chamadas de dextranase, que se encontram presentes em diversos órgãos humanos como fígado, rins e cólon. Estudos realizados mostram que a dextrana é bastante estável quando em tecidos biológicos, devido à resistência à degradação mediada pela dextranase. Esta enzima transforma a dextrana em glicose, sendo em seguida hidrolisada em água e dióxido de carbono (CREPON et al., 1991; GUPTA e GUPTA, 2005).

A eficiência do processo de funcionalização das nanopartículas pode ser melhorada fazendo uso de agentes reticulantes (*crosslinker*), como o 1-cloro 2,3-epóxiopropano (epicloridrina), aumentando a rigidez e estabilidade térmica do complexo magnético. No caso das nanopartículas de óxidos de ferro cobertas com dextrana, a epicloridrina pode ser empregada como agente reticulante, visando obter complexos magnéticos funcionais de modo que permita a incorporação de biomarcadores, fármacos, anticorpos, entre outros (TASSA et al., 2011).

Neste contexto, considerando-se as potenciais aplicações do complexo formado por NPs de óxido de ferro funcionalizadas com dextrana, este estudo visa colaborar para a melhor compreensão dos processos envolvidos na reticulação da dextrana, de diferentes valores de massas moleculares, por meio da epicloridrina, visando a otimização da ancoragem de marcadores fluorescentes no complexo (conforme seção 1.3).

A dissertação está organizada da seguinte forma: o Capítulo 2 descreve os óxidos de ferro nanoparticulados e suas suspensões coloidais, assim como as técnicas de síntese; no Capítulo 3, são abordadas as técnicas de caracterização e procedimentos experimentais; o Capítulo 4 é dedicado à discussão dos resultados obtidos, enquanto as conclusões são apresentadas no Capítulo 5.

1.1 MOTIVAÇÃO

O interesse pelas aplicações de dispersões coloidais magnéticas formadas por óxidos de ferro nanoparticulados nas áreas de biologia e medicina têm se intensificado nas últimas décadas (SOLER et al., 2011a; SOLER e PATERNO, 2015), motivado pelas propriedades de superfície e magnéticas destes materiais e

sua biocompatibilidade. Os óxidos de ferro adequados para aplicações biomédicas devem apresentar tamanho na faixa de 5 a 20 nm, biocompatibilidade, biodegradabilidade e possibilidade de serem levadas para um local específico do organismo (WANG, 2005; WANDEL et al., 2010).

Estão disponíveis no mercado FMs que são empregados na área de diagnóstico para melhorar o contraste em imagens de ressonância magnética, tais como Sinerem®, Supravist®, Feridex® e Resovist®, formados por NPs de óxido de ferro revestidos com dextrana. A Figura 1.1 mostra as embalagens de Feridex e Resovist.



Figura 1.1 – Imagens de FMBs (Feridex e Resovist) formados por nanopartículas superparamagnéticas de óxidos de ferro funcionalizadas com dextrana. Reproduzidas de KOREA (2015) e HOSPITAL (2015).

Com relação às aplicações dos óxidos de ferro em terapia, pode-se citar a magnetohipertermia ou hipertermia magnética, com qual é possível elevar a temperatura do tecido para a faixa entre 40 e 43 °C, visando o tratamento de câncer (WUST et al., 2002). As células cancerosas/tumorais são mais sensíveis a este aquecimento do que as células normais, resultando na sua morte por apoptose,

conforme a ilustração apresentada na Figura 1.2. O tratamento é realizado no local do tumor, evitando possíveis efeitos secundários.

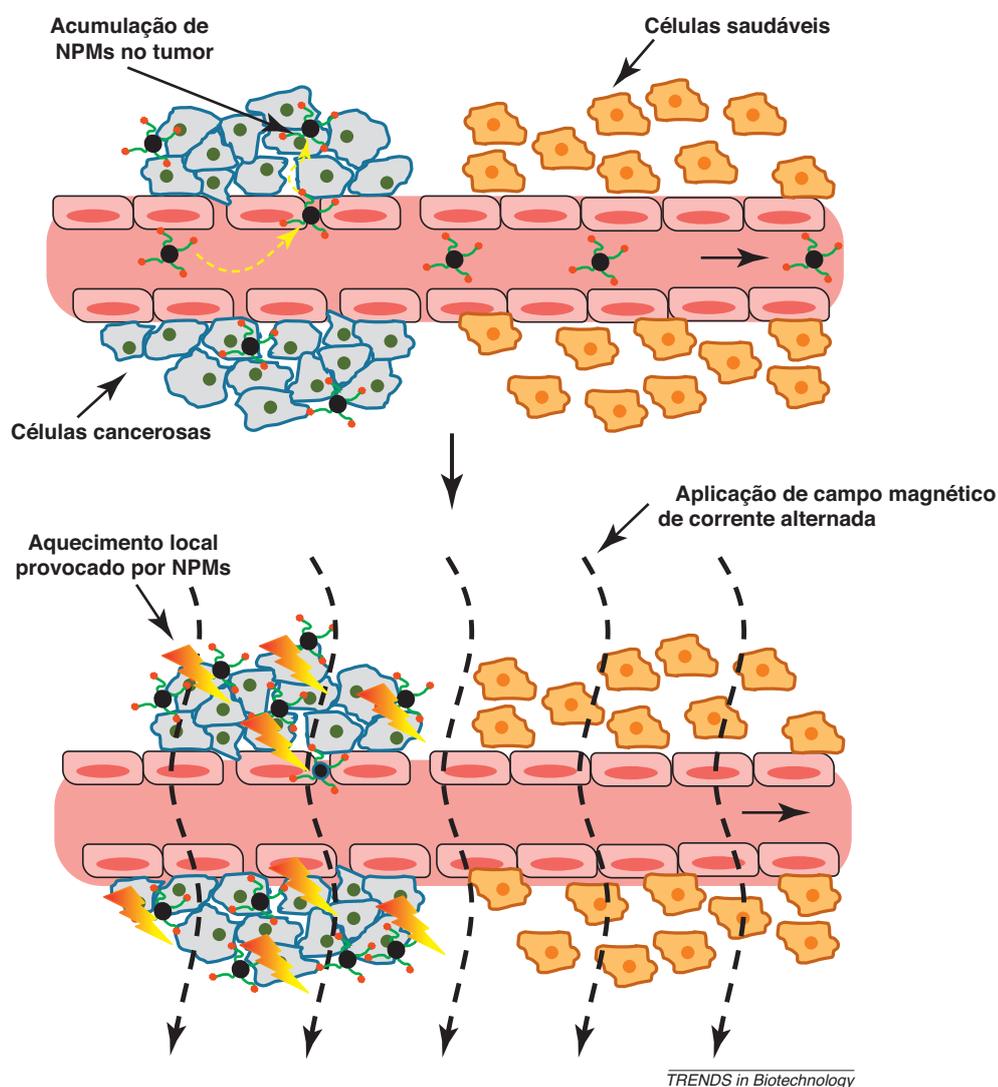


Figura 1.2 – Ilustração da técnica de Hipertermia Magnética. Adaptado de COLE et al. (2011).

1.2 JUSTIFICATIVA

As pesquisas em materiais nanoestruturados, em especial os óxidos de ferro nanoparticulados, têm sido estimuladas pelas aplicações em diagnóstico já encontradas no mercado e as potenciais aplicações em pesquisa e desenvolvimento mencionadas. As propriedades magnéticas e de superfície apresentadas por estes

nanomateriais decorrem da grande razão superfície-volume. A otimização dos complexos formados por NPs de óxidos de ferro para aplicações biomédicas exige a caracterização detalhada das mesmas, principalmente em relação à cobertura, que, além de transportar o ente biológico, por exemplo, marcador ou fármaco, faz a interface com o meio biológico onde é aplicada.

Dentre os métodos de estudo empregados na caracterização de materiais, a espectroscopia Raman é uma técnica poderosa e tem sido aplicada com sucesso para a caracterização de óxidos de ferro (SOLER e FANYAO, 2012). Em particular, permite a identificação inequívoca das fases do material e o estudo do processo de passivação da superfície em partículas de ferrita de cobalto (MELO et al., 2006; VIALI et al., 2010); bem como informações sobre a interação da camada molecular adsorvida na superfície da partícula com o meio (MORAIS et al., 2000; 2001; NUNES et al., 2014); informações sobre a estrutura da cobertura (SOLER et al., 2011f); interação de NPs com sangue (SOLER et al., 2007b); estudo de magnetoliposomas (SOLER et al., 2002); entre outros. Em adição, a alta sensibilidade da técnica de espectroscopia Raman permite identificar a fase do óxido de ferro nanoparticulado em nanofilmes formados quando as NPs são arranjadas com polímeros por meio da técnica de automontagem camada por camada (PATERNO et al., 2012; SOLER et al., 2012).

Neste estudo, as técnicas de espectroscopia Raman e no Infravermelho foram empregadas para estudar o efeito do processo de reticulação da dextrana, com diferentes massas moleculares empregadas, como cobertura de NPs de óxido de ferro.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito da reticulação da dextrana empregada na funcionalização de nanopartículas de óxido de ferro, a partir da massa molecular do polímero e de diferentes concentrações de reticulante (epicloridrina), visando a otimização da ancoragem de marcadores fluorescentes ao complexo magnético sintetizado.

1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Investigar (i) a presença da cobertura de dextrana (DEX) nas NPs de óxido de ferro; ii) a interação da DEX com a superfície das NPs; iii) o efeito da reticulação da DEX, com as respectivas concentrações de epicloridrina (6,4; 12,8; 25,6 e 51,1 mmol).

CAPÍTULO 2

2 FLUIDOS MAGNÉTICOS

Os fluidos magnéticos (FMs) são suspensões coloidais estáveis que consistem basicamente de uma fase sólida dispersa, no caso, as nanopartículas magnéticas, e outra fase líquida, o dispersante, que pode ser orgânico ou aquoso. Ao sofrer ação de um campo magnético externo, a suspensão age macroscopicamente como uma única fase líquida homogênea (SOLER et al., 2011a).

No caso de aplicações biológicas, normalmente as nanopartículas de óxidos de ferro estão dispersas em meios biológicos compatíveis, como água ou soluções salinas, incluindo tampões, como o tampão fosfato salino (PBS). Em um FM, as nanopartículas dispersas tendem a se agregar espontaneamente como mecanismo de redução da energia livre proveniente da grande área superficial. Por ser um processo lento, os FM apresentam uma aparente estabilidade durante longos períodos, chamada de estabilidade cinética (RUSSEL et al., 1995).

Os fluidos magnéticos, que têm sido mais utilizados, são baseados nas nanopartículas dos óxidos de ferro puros, como a magnetita (Fe_3O_4) e a maguemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$). Tais nanopartículas, normalmente, consistem em dois componentes: um núcleo magnético, ou caroço, formado pelo óxido de ferro, e um revestimento da superfície, que leva à estabilização, conforme ilustração da Figura 2.1, originando suspensões coloidais estáveis e, para os fluidos magnéticos biocompatíveis, não tóxicas.

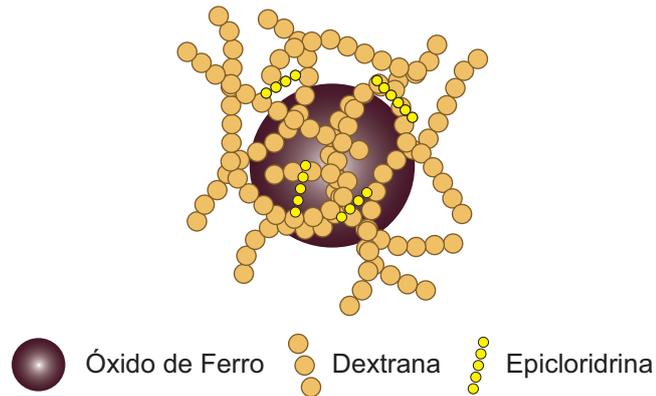


Figura 2.1 - Ilustração de uma nanopartícula de óxido de ferro funcionalizada com dextrana. Adaptado de AGRAWAL et al. (2010).

2.1 ÓXIDOS DE FERRO

Neste capítulo serão discutidas as propriedades dos óxidos de ferro e sua estabilização para formação do fluido magnético.

2.1.1 PROPRIEDADES ESTRUTURAIS

As nanopartículas de óxido de ferro, como a magnetita e a maguemita, são materiais ferrimagnéticos e apresentam magnetização espontânea à temperatura ambiente. Ambas são ferritas formadas por uma rede do tipo espinélio inverso e sua rede é composta por ânions de oxigênio, com sítios preenchidos por cátions e podem ser representadas por:



em que o primeiro termo, entre parênteses, corresponde ao sítio A (tetraédrico) e o segundo, entre colchetes, ao sítio B (octaédrico), sendo M um cátion metálico de valência +2 e δ é um indicador do grau de inversão, fator necessário para investigar o tipo de estrutura (normal, inversa ou mista); considerando-se $\delta = 1$ para estrutura normal, $\delta = 0$ para espinélio inverso e $0 < \delta < 1$ para uma estrutura mista. Para um

óxido puro, $M = \text{Fe}$. A distribuição de cátions nos sítios tetraédricos e octaédricos estão ilustrados na Figura 2.2.

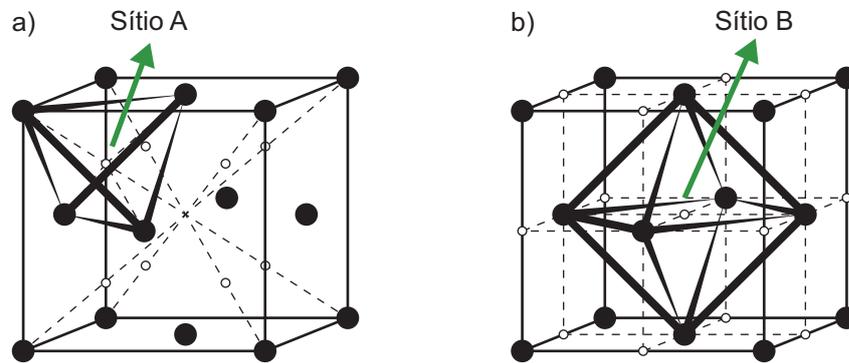


Figura 2.2 - Ilustração da distribuição dos cátions nos arranjos a) tetraédrico (sítio A) e b) octaédrico (sítio B) da estrutura espinélio inverso. Os íons de oxigênio estão representados pelas esferas pretas, e as demais representam os íons de ferro. Adaptado de HAMMOND (2009).

A Figura 2.3 ilustra a distribuição dos íons de ferro nos sítios tetraédricos e octaédricos para a magnetita. Observa-se na figura que os sítios tetraédricos são ocupados por íons Fe^{3+} e os sítios octaédricos por Fe^{2+} e Fe^{3+} . Observa-se na ilustração da estrutura cristalina da magnetita apresentada que os momentos magnéticos dos íons Fe^{2+} e Fe^{3+} dos sítios octaédricos alinham-se antiparalelamente ao momento magnético do íon Fe^{3+} do sítio tetraédrico, levando ao cancelamento do momento magnético dos íons Fe^{3+} e, portanto, os íons Fe^{2+} são responsáveis pelas propriedades magnéticas do material.

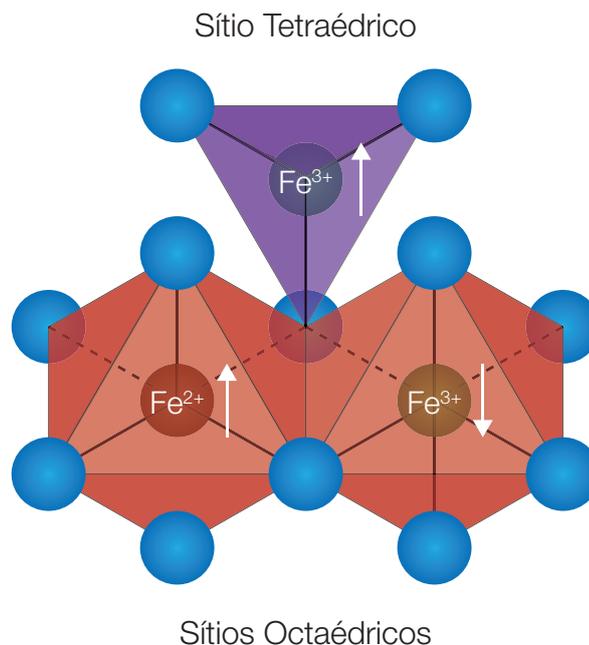


Figura 2.3 - Representação dos sítios tetraédricos (roxo) e octaédricos (vermelho) para a magnetita. As esferas azuis representam os íons de oxigênio, enquanto que as setas representam os momentos magnéticos dos íons. Adaptado de RIVERA (2013).

A presença de íons de Fe^{2+} deixa a magnetita instável estruturalmente, pois estes podem ser oxidados para Fe^{3+} , gerando vacâncias no material. Caso o Fe^{2+} seja completamente oxidado, ocorre uma transição de fase na qual a magnetita é transformada em maguemita. No caso dos nanomateriais, este processo pode ser mais acentuado e é muito influenciado por condições externas, como aumento da pressão de oxigênio e da temperatura e também pelos efeitos provocados pela incidência de um laser (SOLER et al., 2004), como o aquecimento local da amostra.

A maguemita também apresenta estrutura espinélio cúbica. A principal diferença entre a magnetita (Fe_3O_4) e a maguemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) é que a segunda possui o Fe^{3+} como o único cátion em sua estrutura. Cada célula unitária contém 32 íons O^{2-} , 21,33 íons Fe^{3+} e 2,66 vacâncias, sendo que os cátions estão distribuídos em 8 sítios tetraédricos e 16 octaédricos. As vacâncias estão localizadas nos sítios

octaédricos. A maguemita pode ainda sofrer oxidação e/ou alteração estrutural convertendo-se para a fase hematita ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$).

A hematita apresenta estrutura hexagonal, composta por lâminas de octaedros compartilhando as arestas, com dois terços dos sítios ocupados por Fe^{3+} e os demais arranjados regularmente formando anéis hexagonais de octaedros (Figura 2.4), sendo um óxido de ferro muito estável. Diferente da magnetita e da maguemita, a hematita é um óxido fracamente ferromagnético à temperatura ambiente (KOSMULSKI et al., 2003; CHERNYSHOVA et al., 2007; WHEELER et al., 2012).

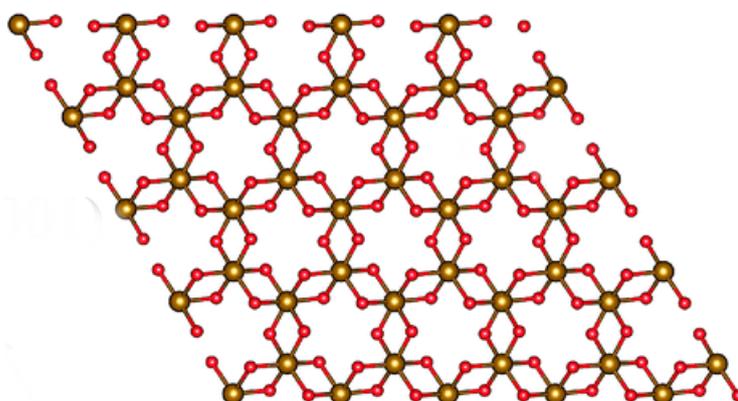


Figura 2.4 - Representação da estrutura cristalina da Hematita. Os íons de ferro estão representados pelas esferas maiores, enquanto as demais representam os íons de oxigênio. Reproduzido de (ZHAO et al., 2015).

2.1.2 INTRODUÇÃO ÀS PROPRIEDADES MAGNÉTICAS

Os materiais podem ser classificados de acordo com a resposta que apresentam ao serem submetidos a um campo magnético externo. Tal resposta está relacionada com a estrutura atômica e temperatura de cada material e é dada pela magnetização \vec{M} do mesmo, quando submetido ao campo aplicado \vec{H} . Ambas as grandezas estão relacionadas pela susceptibilidade magnética (χ) intrínseca:

$$\vec{M} = \chi \vec{H} \quad (2.1.2)$$

Quando um material possui susceptibilidade magnética negativa ($\chi < 0$), ele é classificado como diamagnético. Se a susceptibilidade for positiva ($\chi > 0$), mas muito pequena em relação à dos materiais ordenados, o material é chamado paramagnético. Os materiais magneticamente ordenados são classificados em ferromagnéticos, ferrimagnéticos ou antiferromagnéticos.

Nos materiais magneticamente ordenados, como os ferromagnéticos, observa-se uma magnetização espontânea, mesmo na ausência de um campo magnético aplicado (Figura 2.5), que ocorre apenas abaixo de uma temperatura crítica, conhecida como temperatura de Curie, característica de cada material. Neste caso, a susceptibilidade é dada pela Lei de Curie-Weiss (CULLITY, 1978; JILES, 1998):

$$\chi = \frac{C}{T - \theta} \quad (2.1.3)$$

em que C é a constante de Curie, característica de cada material, T é a temperatura e θ é uma constante dimensionalmente equivalente à temperatura.

Atingindo a temperatura de Curie, ocorre um desarranjo na organização dos pólos magnéticos, ou seja, ela separa a fase paramagnética desordenada em que $T > \theta$, da fase ferromagnética ordenada, em que $T < \theta$.

Os materiais ferrimagnéticos exibem comportamento similar aos ferromagnéticos, diferindo na resultante de momentos magnéticos, sendo que, na ausência de campo aplicado, os ferrimagnéticos apresentam momentos com sentido e magnitude distintas (Figura 2.5), enquanto os antiferromagnéticos possuem

momentos de mesma magnitude organizados antiparalelamente resultando em uma magnetização total nula.

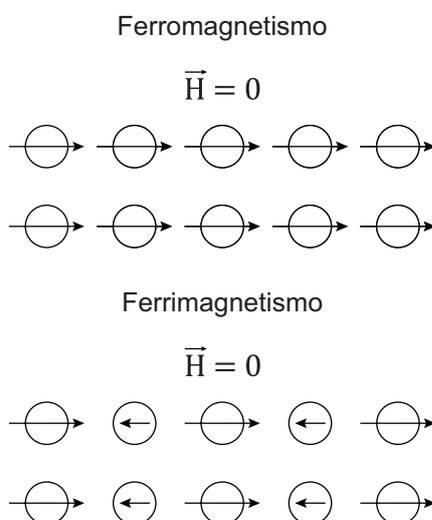


Figura 2.5 - Ilustração dos arranjos dos dipolos para o fenômeno de ferromagnetismo e ferrimagnetismo. Adaptado de RIVERA (2013).

A Figura 2.6 apresenta a curva de magnetização M versus o campo magnético aplicado H para materiais ferro- e ferrimagnéticos, também conhecida como curva de histerese. A partir desta curva obtém-se informações tais como a magnetização de saturação M_S , a magnetização remanente M_R (magnetização residual após a retirada do campo aplicado) e o campo coercitivo H_C .

Observa-se que a curva se inicia com o material desmagnetizado ($M = 0$) e, à medida que o campo magnético aplicado aumenta, a magnetização induzida também aumenta gradativamente até atingir a magnetização de saturação ($M = M_S$), em que todos os momentos magnéticos encontram-se alinhados. Nota-se que, mesmo quando o campo magnético é removido, alguns momentos permanecem alinhados e o material apresenta uma magnetização remanente (M_R). Invertendo-se o sinal do campo magnético aplicado, a magnetização do material é reduzida até chegar a zero, onde os momentos magnéticos tornam-se desalinhados novamente.

O campo necessário para anular a magnetização remanente é chamado de campo coercivo (H_C). O comportamento se repete se o campo, no sentido inverso, continuar crescendo, até se obter novamente a M_S .

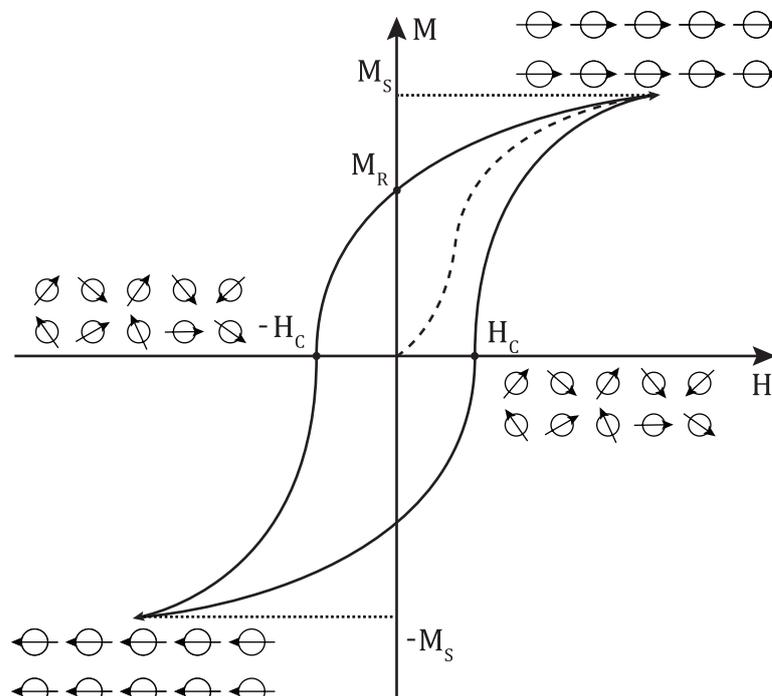


Figura 2.6 - Exemplo de curva de histerese para materiais ferromagnéticos com detalhes da organização dos momentos de dipolos para atingir a magnetização de saturação (nos extremos da curva).

2.1.3 SUPERPARAMAGNETISMO

O superparamagnetismo é um fenômeno similar ao paramagnetismo, no sentido em que o material apresenta magnetização nula na ausência de um campo externo, entretanto, possui magnetização de saturação muito maior, em torno de 10^2 a 10^4 vezes o momento magnético do elétron. Este fenômeno ocorre apenas em baixa dimensionalidade e pode ser entendido considerando-se o comportamento de uma partícula com um monodomínio magnético, uma vez que, quando em escala nanométrica, as partículas apresentam um diâmetro crítico (D_C) (equação 2.1.4) a partir do qual passam a ser constituídos por monodomínios magnéticos,

modificando seu comportamento de ferrimagnético, no caso da magnetita e da maguemita, para superparamagnético à temperatura ambiente (DORMANN e FIORANI, 1992):

$$D_c = \frac{2A^{\frac{1}{2}}}{M} \quad (2.1.4)$$

onde A é a constante de troca (SOLER e PATERNO, 2015) e M é o momento magnético do material por unidade de volume. O D_c encontra-se normalmente na faixa entre 10 e 20 nm. Ao sofrer a ação de um campo magnético, os momentos magnéticos no monodomínio movimentam-se de forma coerente para uma mesma direção, e quando o campo é retirado não apresentam remanência (histerese), sendo portanto adequados para aplicações biomédicas (PANKHURST et al., 2003).

2.2 ESTABILIZAÇÃO DOS FLUÍDOS MAGNÉTICOS

Os fluidos magnéticos, conforme foi visto, são suspensões que consistem basicamente de nanopartículas magnéticas dispersas em meio orgânico ou aquoso formando um sistema coloidal que é instável sob o ponto de vista termodinâmico. Por outro lado, as partículas podem se manter dispersas por um longo período de tempo desde que algum mecanismo previna a agregação das mesmas. Assim, podem ser empregados dois mecanismos de estabilização para prevenir a agregação do coloide: a) estabilização eletrostática, na qual a superfície das partículas é eletricamente carregada (positiva ou negativa) de modo que se estabeleça uma repulsão eletrostática quando da aproximação das partículas; e b) estabilização estérica, quando a superfície das partículas é coberta com uma camada de polímero, surfactante ou moléculas, que previne a aproximação. Quando

os dois mecanismos são combinados, obtém-se a estabilização eletrostérica, geralmente obtida com polieletrólitos, que é empregada para obtenção de fluidos magnéticos para aplicações biomédicas. As forças de atração são a dipolar magnética e as de van der Waals, enquanto as de repulsão podem ser obtidas por meio de interações eletrostáticas e/ou estéricas, conforme mencionado anteriormente. A influência da força gravitacional nas partículas é determinada primordialmente pela massa destas, sendo necessário que sejam nanométricas para permanecerem dispersas.

No caso da atração dipolar magnética, a interação pode ser estudada considerando-se partículas esféricas idênticas, conforme ilustrado na Figura 2.7.

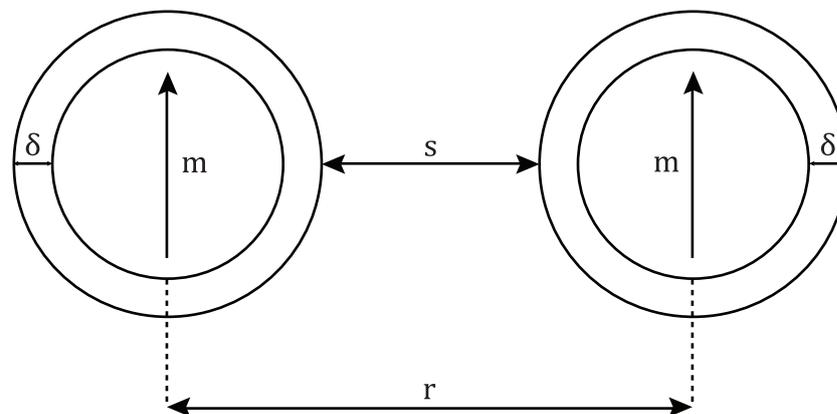


Figura 2.7 - Ilustração de duas partículas com diâmetro d com momentos magnéticos \vec{m} alinhados em um líquido carreador, em que δ é a espessura da camada protetora, s é a distância entre as superfícies das partículas e r é a distância entre os centros das mesmas. Reproduzido de RIVERA (2013).

Considerando-se duas cargas de mesma intensidade e de sinais iguais, separadas por uma distância $s + d$, onde s é a distância entre as superfícies das nanopartículas e d o diâmetro das mesmas, a energia de interação dipolo-dipolo (E_{dd}) entre as duas partículas quando seus momentos magnéticos \vec{m} estão alinhados, é dada por (ROSENSWEIG, 1985):

$$E_{dd} = \frac{m^2}{2\pi\mu_0 r^3} \quad (2.2.1)$$

Considerando-se $r = (s + d)$ e $m = \frac{\mu_0 M^2 \pi d^3}{6}$, em que M é a magnetização, μ_0 é a permeabilidade no vácuo e d é o diâmetro das nanopartículas, temos que

$$E_{dd} = \frac{\mu_0 M^2 \pi d^3}{9(l + 2)^3} \quad (2.2.2)$$

em que $l = \frac{2s}{d}$. Caso as partículas entrem em contato, $l = 0$, portanto, a interação dipolo-dipolo é dada por:

$$E_{dd} = \frac{\mu_0 M^2 V}{12} \quad (2.2.3)$$

onde V representa o volume das partículas.

As forças de van der Waals surgem espontaneamente entre partículas neutras por causa das forças elétricas dipolo-dipolo flutuantes que estão sempre presentes (ROSENSWEIG, 1985). A força representa a interação mecânica-quântica devido à flutuação dos elétrons em uma partícula induzindo dipolos oscilantes em outra.

A energia de interação pela flutuação dos momentos dipolo-dipolo entre duas partículas esféricas idênticas (E_{vw}) é dada por (ROSENSWEIG, 1985):

$$E_{vw} = -\frac{A}{6} \left[\frac{2}{l^2 + 4l} + \frac{2}{(l + 2)^2} + \ln \frac{l^2 + 4l}{(l + 2)^2} \right] \quad (2.2.4)$$

em que A é a constante de Hamaker, que depende das propriedades dielétricas das nanopartículas e do meio, e $l = \frac{2s}{d}$. Segundo a equação 2.2.4, a força de van der

Waals é proporcional à l^{-1} para partículas que estão próximas e a l^{-6} para partículas distantes. Dessa forma, quando as partículas estão próximas, a energia necessária para separar um par de partículas que se agregaram tende ao infinito.

Conforme foi mencionado, a repulsão gerada pela interação eletrostática, que ocorre em função das partículas possuírem cargas de mesmo sinal (Figura 2.8), origina uma barreira de potencial que previne que as NPs se aproximem, evitando a agregação. A adsorção de cargas nas nanopartículas está diretamente relacionada com o equilíbrio ácido-base, dependendo, por tanto, do pH da suspensão. Uma vez que as nanopartículas possuem grupos hidroxilas anfotéricos (podem comporta-se como ácido ou base), quando em meio alcalino, os grupos liberam o H^+ , adquirindo uma carga negativa proveniente do oxigênio; por outro lado, em meios ácidos o grupo adquire um íon H^+ , apresentando por tanto uma carga positiva. Este processo ocorre em todos os grupos hidroxila da nanopartícula, conferindo uma carga total Σ negativa em meio básico e positiva em meio ácido (Figura 2.9) (BACRI et al., 1990). A equação do equilíbrio ácido-base na superfície da nanopartícula pode ser escrita como (SOLER et al., 2011a):

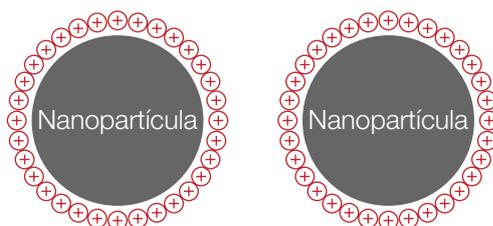
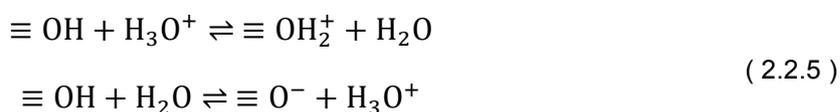


Figura 2.8 - Ilustração de nanopartículas com cargas superficiais iguais para obtenção da estabilização do FM por meio de repulsão eletrostática.

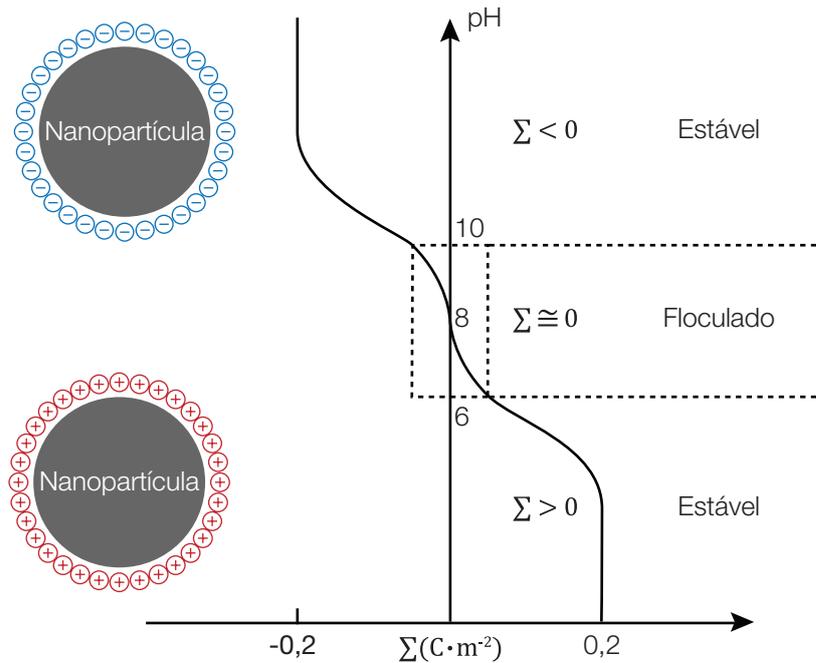


Figura 2.9 - Ilustração da estabilidade de um FMI em função do pH. Em pH alcalino ($\text{pH} > 10$), as nanopartículas adquirem carga superficial $\Sigma < 0$, enquanto que em pH ácido ($\text{pH} < 6$) a carga superficial é $\Sigma > 0$, proporcionando forças repulsivas suficientes para ocorrer a peptização. Em pH em torno do ponto isoelétrico ($\text{pH} \cong 7,5$), $\Sigma \cong 0$ e as nanopartículas floculam. Fundamentada em (BACRI et al., 1990).

Conforme foi mencionado, a repulsão estérica é promovida por meio de interações entre as moléculas adsorvidas na superfície das partículas (Figura 2.10), formando uma barreira contra a aglomeração proveniente da diminuição da entropia e aumento da pressão osmótica na aproximação das partículas (RUSSEL et al., 1995). Esta camada de cobertura possui cerca de 1 a 3 nm de espessura e apresenta, em geral, uma terminação polar do tipo carboxila, hidroxila ou amina. A região polar é hidrofílica, voltada para a nanopartícula, ficando a parte hidrofóbica (apolar) voltada para o dispersante, sendo necessário que este seja apolar para estabilidade do coloide.

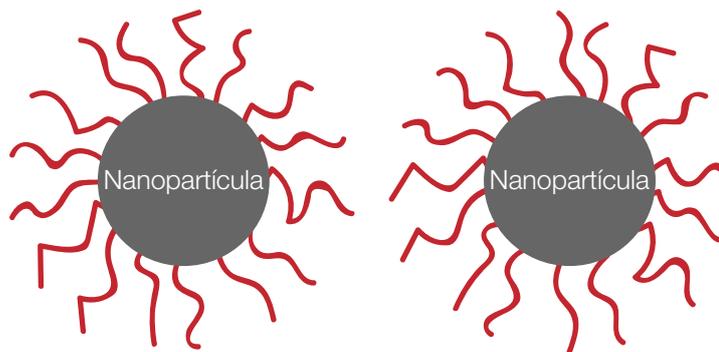


Figura 2.10 - Ilustração de NPs com surfactante na superfície, responsável pela obtenção da estabilização estérica.

Os fluídos magnéticos para aplicações biomédicas (FMB) são estabilizados por meio de interação eletrostérica, conforme foi mencionado. Neste caso, utilizam-se moléculas orgânicas que são (físio) quimiosorvidas na superfície da partícula e apresentam grupos ionizáveis que ficam em contato com o dispersante. A estabilidade coloidal é obtida em pH e salinidade fisiológicos e os FMs não devem ser tóxicos. Um dos desafios nas aplicações biomédicas é transportar a nanopartícula magnética, geralmente conduzida pelo sangue, até o local desejado. Na preparação desses sistemas biocompatíveis, utiliza-se normalmente nanopartículas magnéticas, com diâmetros inferiores a 15 nm, que são funcionalizadas com moléculas biocompatíveis as quais desempenham dois papéis fundamentais na preparação desses fluidos: i) conferir às partículas um mecanismo para promover a estabilidade coloidal e ii) servir como agente de acoplamento para a imobilização de biomoléculas e/ou fármacos passíveis de reconhecimento por receptores específicos.

A superfície da NP pode ser funcionalizada com moléculas polares, tais como o tartarato, ácido cítrico, ácido dimercaptosuccínico (DMSA) ou polímeros. Por exemplo, a funcionalização de NPs de óxidos de ferro com ácido cítrico permite a preparação de FM estáveis e biocompatíveis em meio fisiológico (pH 7,0 a 7,2);

enquanto que a molécula de DMSA apresenta dois grupos carboxílicos que são responsáveis pela interação com a superfície da nanopartícula, em que seus dois grupos sulfidril (–SH) podem ficar disponíveis para a conjugação via ponte dissulfeto com biomoléculas (SOLER et al., 2011f; NUNES et al., 2014). A dextrana é um biopolímero muito empregada na funcionalização de NPs de óxidos de ferro por apresentar grupos hidroxilas, que oferecem muitos sítios de derivação e facilidade para interagir com moléculas bioativas, o que é um aspecto importante para aplicações biológicas. Em soluções aquosas, a dextrana interage com a superfície da nanopartícula por meio de ligação de hidrogênio e forças de van der Waals, e, embora as ligações de hidrogênio sejam relativamente fracas, a energia de ligação total das ligações de hidrogênio ao longo do comprimento da molécula da dextrana pode ser elevada, devido ao grande número de grupos hidroxilas presentes na molécula do mesmo (HONG et al., 2008).

Atualmente, as nanopartículas de óxido de ferro revestidas com dextrana são um dos poucos agentes de contraste à base de óxido de ferro clinicamente aprovados. A dextrana é um polímero com massa molecular ≥ 1000 g/mol, cuja fórmula mínima é $(C_6H_{10}O_5)_n$, onde n é o grau de polimerização. É constituída por monômeros α -D-glucopiranoose, os quais formam moléculas com tamanho entre 10^3 a 10^7 g/mol. Ligações glicosídicas do tipo α -(1→6) formam a cadeia principal e α -(1→3) as cadeias laterais, além de, ocasionalmente, aparecerem ligações do tipo α -(1→4) e α -(1→2), que definem a estrutura molecular deste polímero (Figura 2.11) (AQUINO, 2006). Neste trabalho, a dextrana foi empregada com diferentes valores de massas moleculares médias, iguais a 75 kg/mol e 250 kg/mol, com o objetivo de melhorar a eficiência da cobertura polimérica para obter maior estabilidade do FM e/ou maior eficiência na ancoragem de biomoléculas, tais como marcadores. A NP

funcionalizada com dextrana pode ser submetida a um processo de reticulação, conforme foi realizado no material utilizado neste trabalho.

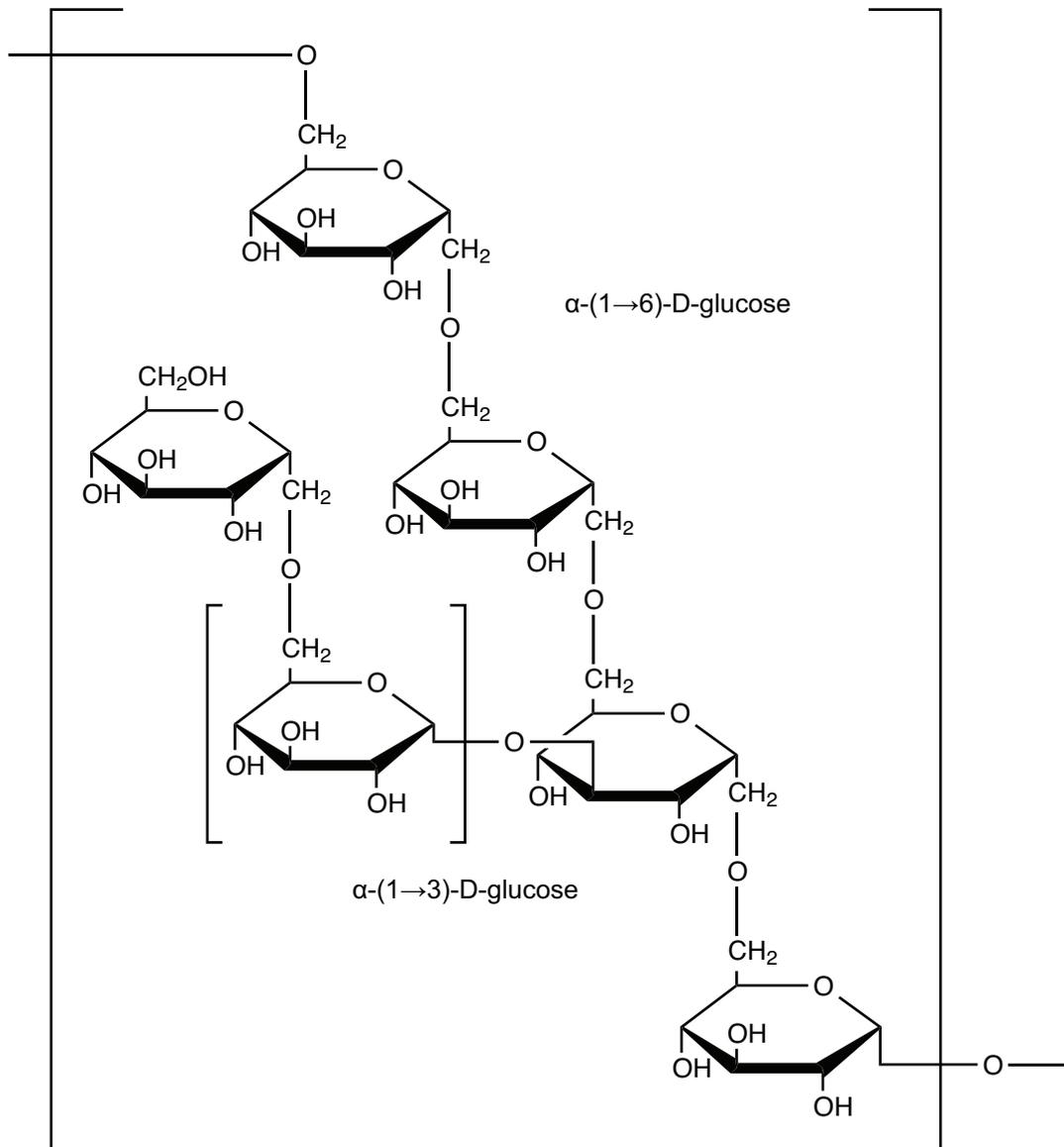


Figura 2.11 - Estrutura molecular da dextrana, constituída por uma cadeia principal linear de α (1 \rightarrow 6), com ligações de unidades D-glucopiranosilo repetidos. Adaptado de (ROBYT, 1998).

Os processos de reticulação, do inglês *crosslinking*, são ligações covalentes cruzadas entre as cadeias do polímero e podem ser formadas por reações químicas iniciadas por calor, pressão, alteração de pH ou por radiação. Os agentes reticulantes são utilizados com o objetivo de melhorar a adesão, coesão e

estabilidade do sistema polimérico, uma vez que são térmica e mecanicamente estáveis e, por isso, uma vez que a ligação é formada, torna-se difícil rompê-la.

Como exemplo de agente reticulante, pode-se citar a epícloridrina (1-cloro-2,3-epóxiopropano), que apresenta fórmula molecular C_3H_5ClO e possui massa molecular de 92,53 g/mol. É uma molécula pequena contendo o grupo epóxi, insolúvel em água, mas solúvel em álcool, éter, clorofórmio, tricloroetileno. Ao empregar a epícloridrina (EHC) na reticulação das cadeias de dextrana em meio básico, o processo é iniciado com uma reação de eliminação do haleto (Cl^-), seguido da abertura do anel epóxido, com conseqüente formação de ligações cruzadas entre as cadeias poliméricas (GUNER et al., 2001), conforme ilustrado no esquema da Figura 2.12. O reticulante reage apenas com os grupos hidroxila sob condições alcalinas (KALTWASSER et al., 1987). O efeito do processo de reticulação é proporcional à quantidade do agente empregado, portanto, quanto maior for a quantidade de epícloridrina empregada, mais rígida a estrutura se tornará.

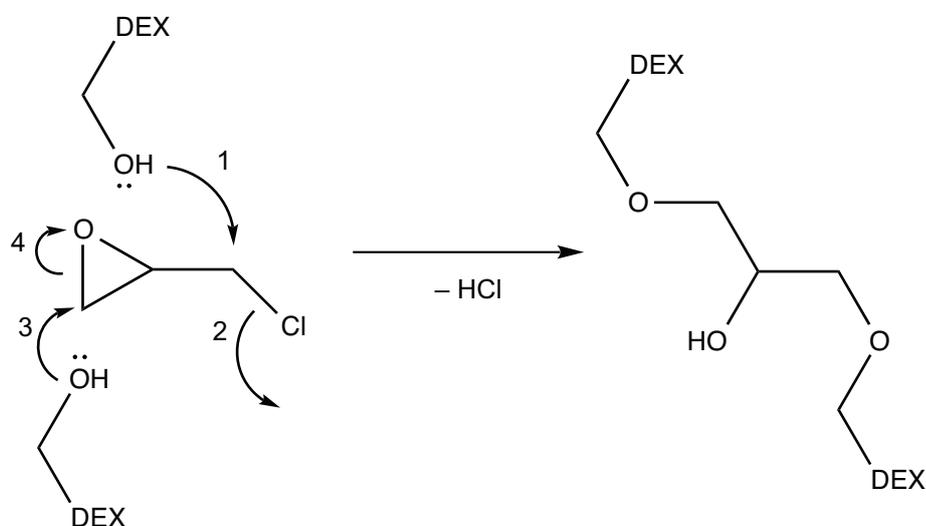


Figura 2.12 - Ilustração do mecanismo de reticulação da dextrana com epícloridrina. Adaptado de GONSALVES e ARAÚJO (2011).

Neste contexto, nanopartículas sintetizadas por coprecipitação aquosa em meio alcalino cobertas com dextrana, e reticuladas com epicloridrina, foram investigadas por meio de técnicas de espectroscopia óptica, cujos resultados serão apresentados a seguir.

CAPÍTULO 3

3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

3.1 PREPARAÇÃO DOS COLÓIDES MAGNÉTICOS

O estudo foi realizado em dois lotes de amostras de fluidos magnéticos, compostos de nanopartículas de óxido de ferro cobertas com dextrana com diferentes massas moleculares, e dispersas em meio aquoso com pH neutro. Cada um dos lotes de NPs funcionalizadas com dextrana de baixa e alta massa molecular média, iguais a 75 kg/mol e 250 kg/mol, respectivamente, é composto por 5 amostras, sendo um controle e 4 com diferentes graus de reticulação. Em cada grupo, a amostra controle foi obtida após a funcionalização com dextrana (sem reticulação), enquanto as demais foram submetidas ao processo de reticulação empregando-se 4 diferentes quantidades de epicloridrina: (1) 6,4 mmol; (2) 12,8 mmol; (3) 25,6 mmol; e (4) 51,1 mmol, dissolvidos em 40 mL das respectivas dispersões coloidais de mesma concentração de ferro. As amostras estão descritas na Tabela 3.1. Estas amostras foram sintetizadas por Chelry Fernanda Alves de Jesus, sob a orientação da Professora Dra. Patrícia Pommé Confessori Sartoratto, no Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás (JESUS, 2014).

Tabela 3.1 - Descrição das amostras sintetizadas, $MAGDEX_{A/B/R_n}$ e $MAGDEX_{A/B}$, com e sem epicloridrina, respectivamente. Onde A e B referem-se a massa molecular alta ou baixa, respectivamente, e $n=1$ a 4, referem-se a diferentes quantidades do reticulante.

Variáveis	Sistemas		
	Alta Massa Molecular	Baixa Massa Molecular	[EHC] (mmol)
Controle	$MAGDEX_A$	$MAGDEX_B$	0,0
Reticuladas	$MAGDEX_{A/R_1}$	$MAGDEX_{B/R_1}$	6,4
	$MAGDEX_{A/R_2}$	$MAGDEX_{B/R_2}$	12,8
	$MAGDEX_{A/R_3}$	$MAGDEX_{B/R_3}$	25,6
	$MAGDEX_{A/R_4}$	$MAGDEX_{B/R_4}$	51,1

3.1.1 SÍNTESE DAS NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE FERRO FUNCIONALIZADAS COM DEXTRAN

As nanopartículas de óxido de ferro foram sintetizadas por meio da técnica de coprecipitação química de sais de ferro na presença de dextrana em meio alcalino, empregando metodologia similar à descrita na literatura (JESUS, 2014). Em resumo, o procedimento pode ser descrito como: inicialmente, foram dissolvidos 5,4 g de cloreto férrico ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) e 1,98 g de cloreto ferroso ($\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) em 73 mL de água destilada contendo 2 mL de HCl concentrado. Em seguida, 5,6 g de dextrana (75 kg/mol) foram dissolvidas em 150 mL de água destilada e adicionadas à solução dos sais de ferro. Posteriormente, acrescentou-se à mistura 50 mL de solução de NH_4OH concentrado sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 30 minutos. Após este procedimento, observou-se mudança da coloração da mistura, de amarela para preta, indicando a precipitação de magnetita (Fe_3O_4). A suspensão foi transferida para um frasco fechado e permaneceu em agitação por tombamento durante 24 horas. Após esse período, o material foi centrifugado e a dispersão resultante foi submetida ao processo de diálise. Após este procedimento, a dispersão adquiriu coloração marrom-avermelhada, sugerindo que ocorreu a oxidação das NPs de magnetita (Fe_3O_4), transformando-as em NPs de maguemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$).

A reação de reticulação da dextrana foi realizada tomando-se 250 mL da dispersão coloidal e adicionando-se lentamente 24 g (0,6 mol) de NaOH sólido sob agitação magnética até que o pH estabilizasse em 13. Adicionou-se, em seguida, 1-cloro 2,3-epóxiopropano (epicloridrina), conforme a Tabela 3.1, e a dispersão permaneceu sob agitação magnética durante 2 horas. Posteriormente, a mistura foi

transferida para um frasco fechado e deixada em agitação por tombamento por 24 h. Após esse período, a dispersão de nanopartículas foi submetida ao processo de diálise e o pH da dispersão coloidal se estabilizou em 7,0 (JESUS, 2014).

As amostras sintetizadas foram denominadas $MAGDEX_A$ ou $MAGDEX_B$, para as amostras controle, de alta ou baixa massa molecular, apenas cobertas com dextrana (DEX), sem reticulação, respectivamente; e as reticuladas como $MAGDEX_A/R_n$, ou $MAGDEX_B/R_n$, onde n se refere à quantidade do reticulante, sendo $n = 1$ a 4, com os respectivos valores de 6,4; 12,8; 25,6 e 51,1 mmol de epícloridrina e as respectivas massas moleculares médias, conforme a Tabela 3.1. Os diâmetros das amostras $MAGDEX_A$ e $MAGDEX_B$ obtidos por raio-x, foram iguais a 5,6 e 5,3 nm, respectivamente.

As dez amostras coloidais foram caracterizadas na forma líquida ou secando-se alíquotas de cada uma em vácuo, por 72 horas, para obtê-las em forma de pó.

3.2 CARACTERIZAÇÃO

Dentre as técnicas que foram utilizadas neste trabalho, estão as de espectroscopias Raman e no Infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR), que serão descritas a seguir.

3.2.1 ESPECTROSCOPIA RAMAN

A técnica de espectroscopia Raman baseia-se no espalhamento Raman. É uma técnica não destrutiva e, em geral, não requer preparação do material a ser

analisado; pode ser realizada à temperatura ambiente e a análise dos resultados é obtida de forma qualitativa e/ou quantitativa.

A técnica Raman permite o estudo de estruturas em estado sólido, líquido ou gasoso, sob diferentes situações, em função da pressão ou da temperatura. Com o emprego da técnica, é possível obter informações a respeito do material, tais como a simetria cristalina, o arranjo atômico, as interações entre as moléculas, bem como a identificação do material ou das espécies orgânicas e inorgânicas presentes. As vantagens apresentadas têm levado a um rápido crescimento do emprego desta técnica, especialmente com relação à investigação de nanomateriais, em particular dos óxidos de ferro, conforme foi mencionado na introdução. Uma das grandes vantagens da espectroscopia Raman no estudo das nanopartículas de óxido de ferro é a capacidade de distinguir suas diferentes fases (DEFARIA et al., 1997; SOLER e FANYAO, 2012), como será discutido.

Ao interagir com a matéria, a luz monocromática incidente será espalhada de forma elástica ou inelástica, de acordo com três configurações distintas: o espalhamento Rayleigh (elástico), o espalhamento Stokes e o espalhamento anti-Stokes (inelásticos). O diagrama de níveis de energia (Figura 3.1) ilustra cada um destes modos. No caso do espalhamento Rayleigh, a luz espalhada possui a mesma frequência da luz incidente ω_0 . No caso do espalhamento inelástico, a onda espalhada possui frequência $\omega_0 \pm \omega_v$, onde ω_v é o valor absoluto da diferença das frequências da onda incidente e da onda espalhada, sendo que nas bandas Stokes a molécula no estado fundamental é excitada para um estado virtual e retorna para um estado vibracional excitado, absorvendo parte da energia do fóton incidente e emitindo luz de frequência $\omega_0 - \omega_v$, enquanto nas bandas anti-Stokes a molécula,

inicialmente no estado excitado, retorna para o estado fundamental, com luz espalhada de frequência $\omega_0 + \omega_v$.

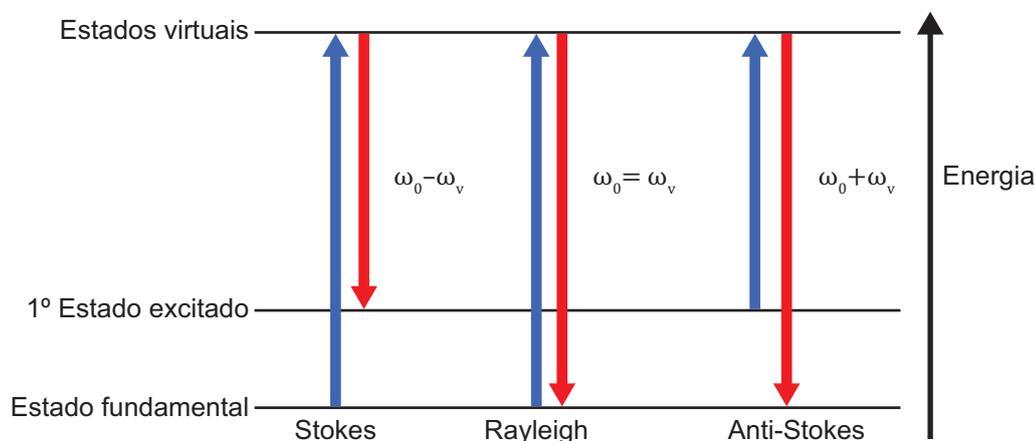


Figura 3.1 - Diagrama de níveis de energia do espalhamento de um fóton para os modos vibracionais Stokes, Rayleigh e Anti-Stokes.

O espalhamento Raman surge quando os átomos ou moléculas presentes em uma amostra sofrem uma variação na polarizabilidade ao serem irradiados por um feixe monocromático intenso (KRUPICKA e NÓVAK, 1982). Assim, considerando-se o campo elétrico da onda eletromagnética \vec{E} de amplitude E_0 e de frequência ω_0 (equação 3.2.1) incidindo em uma molécula de polarizabilidade α e criando um momento de dipolo induzido $\vec{\mu}_i$ oscilante, equação 3.2.2, tem-se (SALA, 1995):

$$\vec{E} = E_0 \cos(\omega_0 t) \quad (3.2.1)$$

em que o momento de dipolo é dado pela relação:

$$\vec{\mu}_i = \alpha \vec{E} = \alpha E_0 \cos(\omega_0 t) \quad (3.2.2)$$

$$= \alpha_0 E_0 \cos(\omega_0 t) + \left(\frac{\partial \alpha}{\partial q_v} \right) \frac{E_0 q_0}{2} \{ \cos[(\omega_0 + \omega_v)t] + \cos[(\omega_0 - \omega_v)t] \} \quad (3.2.3)$$

O primeiro termo da equação 3.2.3 corresponde ao espalhamento elástico (Rayleigh), pois contém somente a frequência de radiação incidente e, o segundo e o terceiro termos (Stokes e anti-Stokes) contribuirão para o valor do momento induzido se $\left(\frac{\partial \alpha}{\partial q_v} \right) \neq 0$. Isso significa que, para ocorrer o espalhamento Raman, é necessário que a polarizabilidade varie com o deslocamento da coordenada q_v em relação à posição de equilíbrio, fazendo com que a luz espalhada tenha duas frequências.

Classicamente, os modos vibracionais Stokes e anti-Stokes deveriam ter intensidades similares, no entanto, observa-se que, à temperatura ambiente, os modos Stokes apresentam maior intensidade (Figura 3.2). Isto ocorre, uma vez que, a intensidade, entre outros fatores, depende do número de moléculas envolvidas no estado inicial do processo e, segundo a distribuição de energia de Maxwell-Boltzmann, à temperatura ambiente a população de moléculas no estado excitado é menor do que a do estado fundamental (Figura 3.1) (SMITH e DENT, 2005).

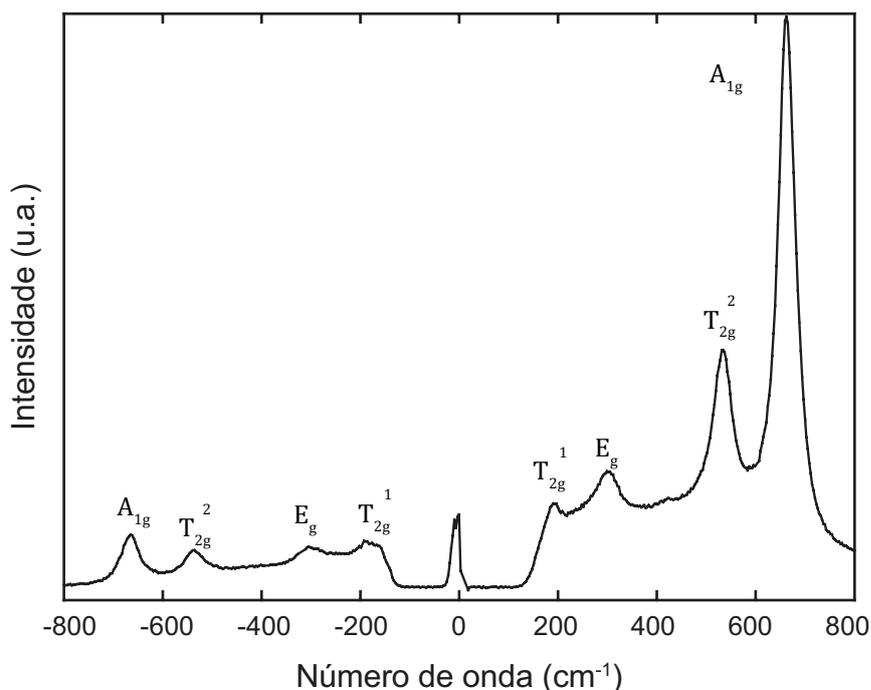


Figura 3.2 - Espectro Raman obtido de uma amostra de magnetita cristalina. As bandas anti-Stokes ($\nu < 0$) e Stokes ($\nu > 0$) possuem arranjo simétrico com o centro em $\nu = 0 \text{ cm}^{-1}$. Adaptado de SHEBANOVA e LAZOR (2003).

A teoria de grupo prediz para a estrutura espinélio os modos vibracionais A_{1g} , E_g , T_{1g} , $3T_{2g}$, $2A_{2u}$, $2E_u$, $5T_{1u}$ e $2T_{2u}$, (GASPAROV et al., 2000) no entanto, apenas cinco destes modos são ativos para a espectroscopia Raman (A_{1g} , E_g e 3 modos T_{2g}).

É importante ressaltar que em ferritas apenas os íons do sítio tetraédrico e os átomos de oxigênio contribuem para o efeito Raman, sendo que o modo A_{1g} representa o estiramento simétrico das ligações entre os átomos de oxigênio em relação aos átomos de ferro; o modo E_g representa a flexão simétrica das ligações entre os átomos de oxigênio e os 3 modos T_{2g} representam o movimento de translação dos cinco átomos, o estiramento assimétrico das ligações entre átomos de oxigênio e a flexão assimétrica das ligações entre os átomos de oxigênio (SHEBANOVA e LAZOR, 2003; SOLER et al., 2011a; SRIVASTAVA et al., 2012).

Os trabalhos publicados na literatura mostram que existem divergências sobre a identificação e a origem dos modos Raman para as estruturas cristalinas dos óxidos de ferro, pois fatores como a presença de cátions localizados em posições intersticiais da rede, composições químicas não estequiométricas, pequenas distorções na rede cristalina e efeitos de baixa dimensionalidade, que no caso dos materiais nanoparticulados afetam a simetria de arranjo cristalino, interferem nos modos vibracionais observados (LETTI, 2013). As Tabelas 3.2, 3.3 e 3.4 mostram um resumo dos modos vibracionais observados na literatura para a magnetita, para a maguemita e para a hematita, respectivamente.

Tabela 3.2 - Modos vibracionais Raman da magnetita, obtidos na literatura.

Referências	Modos Raman Observados (cm ⁻¹)				
GASPAROV et al. (2000)	670	540		308	193
DEGIORGI et al. (1987)	672	542	410	318	160
VERBLE (1974)	680	560	420	320	300
DEFARIA et al. (1997)	663	534	513		302
SHEBANOVA e LAZOR (2003)	668	538	450-490		306
DUNNWALD e OTTO (1989)	676	550	418	319	298
GUPTA et al. (2002)	669	540	410	300	
ODZIEMKOWSKI et al. (1994)	669	540	415	319	294
CHAMRITSKI e BURNS (2005)	670	540	505		296
LEGODI e DE WAAL (2008)	668	540		319	298
GRAVES et al. (1988)	706	576	490	336	230
SOUSA et al. (2000)	714	680	495	345	180
CHOURPA et al. (2005)	662	528	508		303

Tabela 3.3 - Modos vibracionais Raman da maguemita, obtidos na literatura.

Referências	Modos Raman Observados (cm ⁻¹)				
SOUSA et al. (2000) – l	680-720			495	360
HANESCH (2009) – sn	730	665	500-515		350
DEFARIA et al. (1997) –sb	714		500		350
LEGODI e DE WAAL (2008) – sb	721	665	507	390	344
CHAMRITSKI e BURNS (2005) – t	695		493		356
CHOURPA et al. (2005) – sb	703	652	502	380	330
RUBIM et al. (2001) – sn	700		502		360
JUBB e ALLEN (2010) – sn	700		511		365
SOLER et al. (2007a) – sn	723	678	510		358
PATERNO et al. (2010) – sn	725	680	507		357

l: material na forma líquida; sn: material sólido nanoparticulado; sb: material sólido na forma bulk; t: cálculo teórico

Tabela 3.4 - Modos vibracionais Raman da hematita, obtidos na literatura.

Referências	Modos Raman Observados (cm ⁻¹)								
JUBB e ALLEN (2010) – sn	660	615	500	414	302	295	249	229	
DEFARIA et al. (1997) – sb	613	498	412	299	293	247	225		
CHOURPA et al. (2005) – sb	610	496	411		292	247	225		
RULL et al. (2004) – sb	659	612		410	396			226	
CHAMRITSKI e BURNS (2005) – t	612			411	299	293	246	227	
ALCÁNTARA (2007) – sn	607	498	407			290		225	

sn: material sólido nanoparticulado; sb: material sólido na forma bulk; t: cálculo teórico

Os espectros Raman foram adquiridos na configuração micro-Raman (lente objetiva com aumento de 50x) utilizando-se o espectrômetro triplo T64000 (Horiba Scientific, Quioto, Japão), equipado com um dispositivo de carga acoplada CCD (do inglês *Charge Coupled Device*). A excitação das amostras utilizadas neste trabalho foi realizada com um laser de íon argônio com $\lambda = 514,5$ nm (Innova 90C, Coherent, Inc., Santa Clara, Califórnia, EUA), com intensidade de 7,91 mW para a amostra de dextrana, e as medidas foram obtidas em um tempo de 60 segundos, três vezes; enquanto que, para as amostras de nanopartículas cobertas com dextrana, a intensidade utilizada foi de 1,58 mW e as medidas foram realizadas em um tempo de 300 segundos, quatro vezes.

3.2.2 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO

A radiação infravermelha (ou IR, do inglês *infrared*) corresponde à região do espectro eletromagnético entre o visível e microondas, sendo que a região entre 4000-400 cm⁻¹ é a mais utilizada para a identificação de compostos orgânicos (SILVERTEIN et al., 1994). A espectroscopia no infravermelho fornece informações a respeito das condições estruturais e composição do objeto de estudo e tem seus fundamentos baseados em efeitos de absorção da radiação (SKOOG et al., 1994).

O espectrômetro com transformada de Fourier (FT-IR) emprega um interferômetro de Michelson, que divide o feixe da radiação da fonte de infravermelho por meio de um espelho (*beam splitter*), de tal forma que parte da luz seja refletida em um espelho estacionário e outra em um espelho móvel, o qual mantém-se em movimento oscilante alterando a distância entre o *beam splitter* e o espelho móvel. Assim, quando os dois feixes de luz se reencontram no *beam splitter*, ocorre interferências construtivas ou destrutivas. Este novo feixe atravessa a amostra e é detectado, produzindo um interferograma, o qual é decodificado por meio da transformada de Fourier (SILVERTEIN et al., 1994; PAVIA et al., 2009).

Assim como na espectroscopia Raman, o FT-IR também possui modos vibracionais ativos relacionados à estrutura espinélio dos óxidos de ferro, sendo eles: T_{1u}^1 , relacionados ao estiramento da ligação de Fe-O nos sítios tetraédrico e octaédrico; T_{1u}^2 , se refere ao estiramento da ligação de Fe-O no sítio octaédrico, com deslocamento dos íons Fe^{3+} nos sítios tetraédricos desprezíveis; T_{1u}^3 , se refere à flexão da ligação Fe-O nos sítios octaédrico e tetraédrico e T_{1u}^4 , ao movimento dos íons tetraédricos em oposição aos íons do sítio octaédrico, em que o deslocamento dos átomos de oxigênio é desprezível (DEGIORGI et al., 1987).

Nesta dissertação, as análises FT-IR das amostras foram adquiridas pelo método de ATR (Attenuated Total Reflectance), em dispersões coloidais, em que o background foi obtido a partir do espectro da água. As medidas foram realizadas com resolução de 4 cm^{-1} e 64 scans, empregando-se o espectrômetro Vertex 70 da Bruker Corporation (Billerica, Massachusetts, EUA), constituído por uma célula de líquido composta por um cristal de diamante e ângulo de incidência de 45° .

CAPÍTULO 4

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo são apresentados e discutidos os resultados obtidos no desenvolvimento deste trabalho, relativos à caracterização de amostras de fluidos magnéticos formados por NPs de óxido de ferro cobertas com dextrana. Para comparação, foram medidas amostras controle formadas por NPs de óxido de ferro cobertas com dextrana sem reticulação. A caracterização das amostras foi realizada empregando-se as técnicas de espectroscopia Raman e no infravermelho. Em adição, os resultados foram analisados considerando-se também os resultados de análise termogravimétrica obtidos das mesmas amostras (JESUS, 2014).

4.1 ESPECTROSCOPIA RAMAN

A técnica de espectroscopia Raman foi empregada para o estudo das amostras controle de dextrana pura (DEX) e de NPs de óxido de ferro funcionalizadas com dextrana com diferentes massas moleculares (MAGDEX_A e MAGDEX_B, referentes à 250 e 75 kg/mol, respectivamente) e reticuladas com epicloridrina (MAGDEX_A/R_n e MAGDEX_B/R_n com n= 1 a 4, que correspondem às quantidades de epicloridrina, 6,4; 12,8; 25,6; e 51,1 mmol, respectivamente, todas na forma de pó).

As análises Raman, conforme foi mencionado, foram obtidas na configuração micro Raman. Neste caso, o feixe do laser focalizado aquece a amostra rapidamente numa região pequena, sendo que a cobertura pode absorver o calor produzido, e influenciar no mecanismo de mudança de fase do núcleo de óxido de ferro. Este efeito depende das condições da cobertura.

Com o objetivo de detectar a presença da cobertura de dextrana residual nas NPs de óxido de ferro, inicialmente foi obtido o espectro Raman da dextrana pura, apresentado na Figura 4.1, na região de 800 a 3600 cm^{-1} . Com base na literatura (PARKER, 1983; SANTHA et al., 1990; SCHUSTER et al., 2000), a banda centrada em 848 cm^{-1} pode ser atribuída às vibrações das ligações C-H, C-O e/ou C-C, em 920 cm^{-1} refere-se à vibração C-OH, em 1130 cm^{-1} relativa à ligação C-C, em 1270 cm^{-1} atribuída aos modos vibracionais C-H₂ e O-H, em 1338 cm^{-1} refere-se à deformação C-O-H, em 1463 cm^{-1} está relacionada à deformação CH₂ e em 2910 cm^{-1} e 3437 cm^{-1} estão associadas aos estiramentos das ligações C-H e O-H, respectivamente. A Tabela 4.1 apresenta os modos vibracionais Raman obtidos experimentalmente para a dextrana, juntamente com os encontrados na literatura.

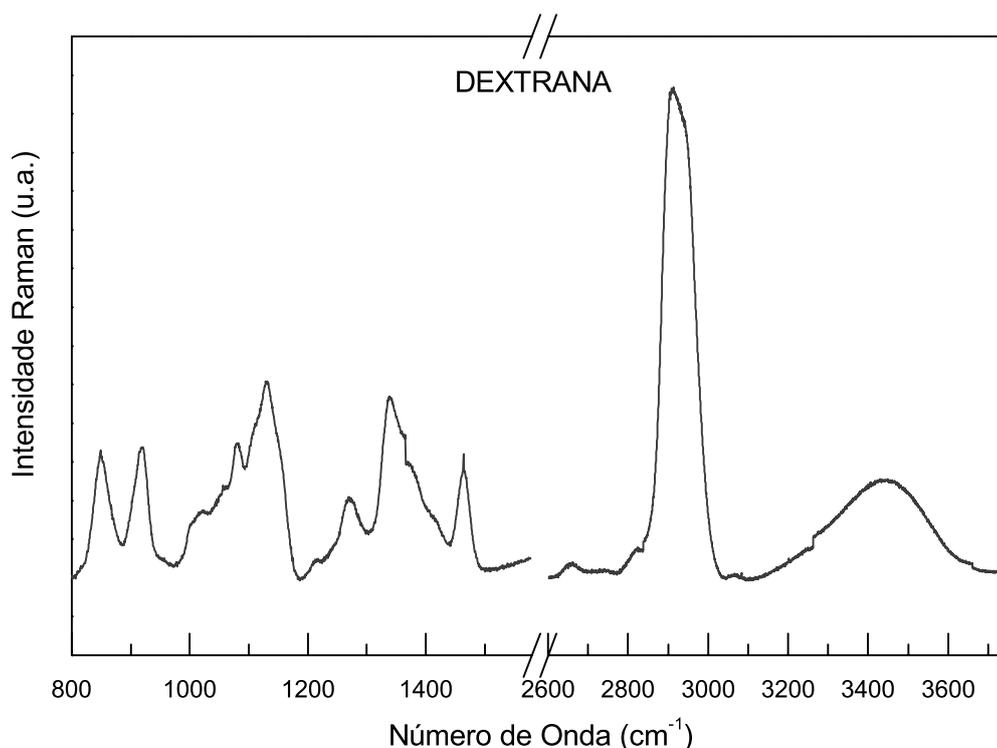


Figura 4.1 - Espectro Raman obtido da dextrana pura.

Tabela 4.1 - Modos Raman obtidos da dextrana e encontrados na literatura.

Modos Raman DEX Literatura (cm ⁻¹)	DEX Experimental (cm ⁻¹)	Modo Vibracional
844*	848	C-H, C-O, C-C
921*	920	Deformação C-OH
1130*	1130	C-C
1272*	1270	C-H ₂ , O-H
1342*	1338	Deformação C-O-H
1462*	1463	Deformação CH ₂
2800 – 3000**	2910	Estiramento C-H
3000 – 3600**	3437	Estiramento O-H

* (PARKER, 1983); ** (SANTHA et al., 1990; SCHUSTER et al., 2000)

Os espectros Raman das amostras de óxido de ferro cobertas com DEX de diferentes massas moleculares (MAGDEX_A e MAGDEX_B), na faixa de 800 a 3600 cm⁻¹ são mostrados na Figura 4.2. Nesta faixa espera-se observar a presença da cobertura de DEX residual. Conforme relatado, a intensidade do laser pode induzir mudanças de fase do óxido de ferro e/ou degradar a cobertura (SOLER et al., 2004; VIALI et al., 2010). É importante mencionar que a intensidade do laser empregada para obter o sinal foi de 1,58 mW, pois com intensidades mais baixas não foi possível adquirir uma relação sinal ruído aceitável. A banda larga na região de 1300 cm⁻¹, atribuída à ligação C-O-H poderia indicar a presença do DEX em ambas, considerando os modos vibracionais característicos da dextrana, conforme indica a Tabela 4.1. Em adição, a banda relativa ao estiramento O-H está presente na amostra MAGDEX_B, enquanto a banda em torno de 2950 cm⁻¹ praticamente não está presente em nenhum dos espectros.

A presença dos resíduos de DEX na superfície das NPs, após a incidência do laser, poderia estar associada à presença da banda característica em 1600 cm⁻¹ (Figura 4.2). Observa-se que esta banda é melhor definida para a amostra MAGDEX_A (Figura 4.2), cujo DEX é de alta massa molecular.

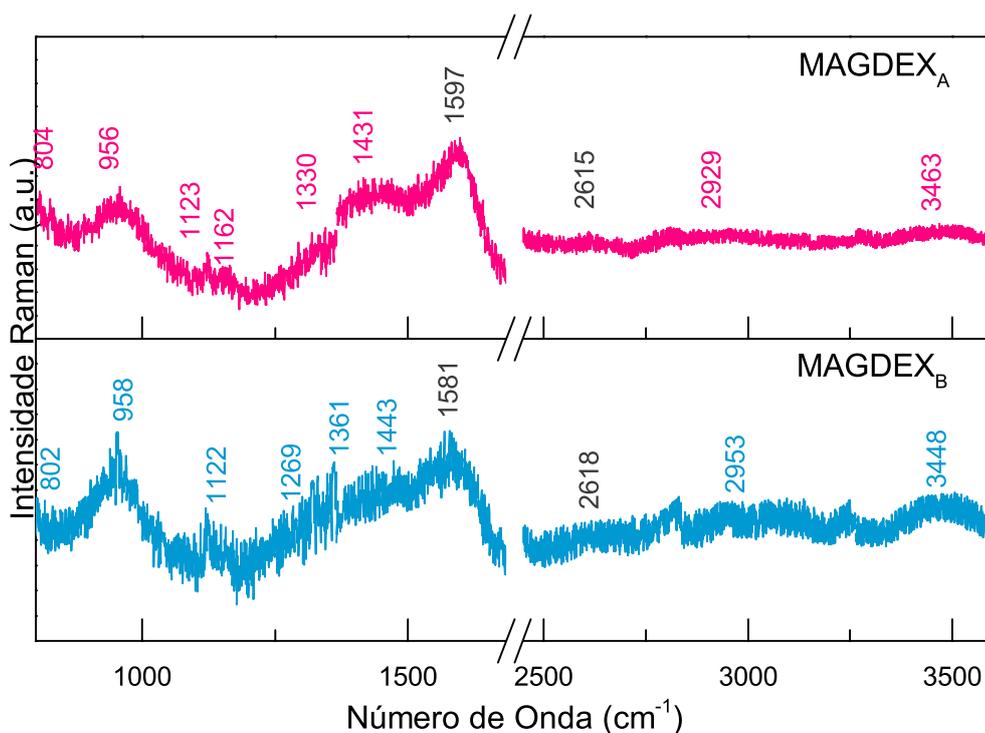


Figura 4.2 - Espectros Raman obtido das amostras MAGDEX_A e MAGDEX_B, conforme indicação, no intervalo de 800 a 3600 cm⁻¹.

A Figura 4.3 apresenta os espectros Raman obtidos das amostras reticuladas de óxido de ferro cobertas com dextrana de alta massa molecular, empregando-se as diferentes quantidades de epícloridrina (MAGDEX_A/R_n, com n variando de 1 a 4) no intervalo de 800 a 3600 cm⁻¹. Comparando-se estes espectros (Figura 4.3) com o da amostra controle MAGDEX_A (Figura 4.2), observa-se diferenças importantes nos espectros das amostras MAGDEX_A/R_n, com n variando de 1 a 3. Por exemplo, as bandas em torno de 960 cm⁻¹ tornaram-se mais estreitas, enquanto apareceram as bandas em torno de 1300 cm⁻¹ bem definidas e alta intensidade, para as 3 amostras reticulas com menores quantidades de epícloridrina, enquanto a banda em torno de 1430 cm⁻¹, presente no controle MAGDEX_A, está ausente nestas amostras. Caso contrário, a amostra MAGDEX_A/R₄ apresentou espectro bastante similar ao da amostra MAGDEX_A, inclusive a banda em torno de 1600 cm⁻¹ com mesmo formato e relação de intensidade, quando comparada com as

intensidades das demais bandas. A exceção é a banda em 2920 cm^{-1} presente na amostra $\text{MAGDEX}_A/\text{R}_4$, característica do DEX, que praticamente não se localiza no controle. Em adição, todos os espectros apresentam bandas na região de 1300 cm^{-1} e 950 cm^{-1} , indicando a presença do DEX, e, a partir da amostra $\text{MAGDEX}_A/\text{R}_2$, a banda da região de 2900 cm^{-1} torna-se mais pronunciada à medida que a quantidade de epiclorigrina aumenta. Observa-se também que para as amostras reticuladas (Figura 4.3), a intensidade da banda situada em 1300 cm^{-1} diminui enquanto que a de 1600 cm^{-1} aumenta, com o aumento da quantidade do reticulante, efeito que pode ser relacionado com o processo de reticulação, no qual grupos hidroxilas são substituídos por ligações éter (C-O-C).

Conforme mencionado, no caso das amostras reticuladas, a formação de carbono residual, devido à incidência do laser durante a aquisição do espectro Raman, pode estar associada, também, ao processo de reticulação: espera-se que, quanto maior for o grau de reticulação, maior será o teor de carbono residual que se forma na superfície da partícula. Este efeito poderia influenciar na proteção da partícula para mudança de fase, conforme será discutido na análise dos dados dos espectros obtidos para a região de 150 a 800 cm^{-1} . Observa-se nos espectros da Figura 4.3 que a relação entre as intensidades das bandas em torno de 1600 cm^{-1} e 960 cm^{-1} aumenta com a quantidade de epiclorigrina, sendo maior para a amostra $\text{MAGDEX}_A/\text{R}_4$.

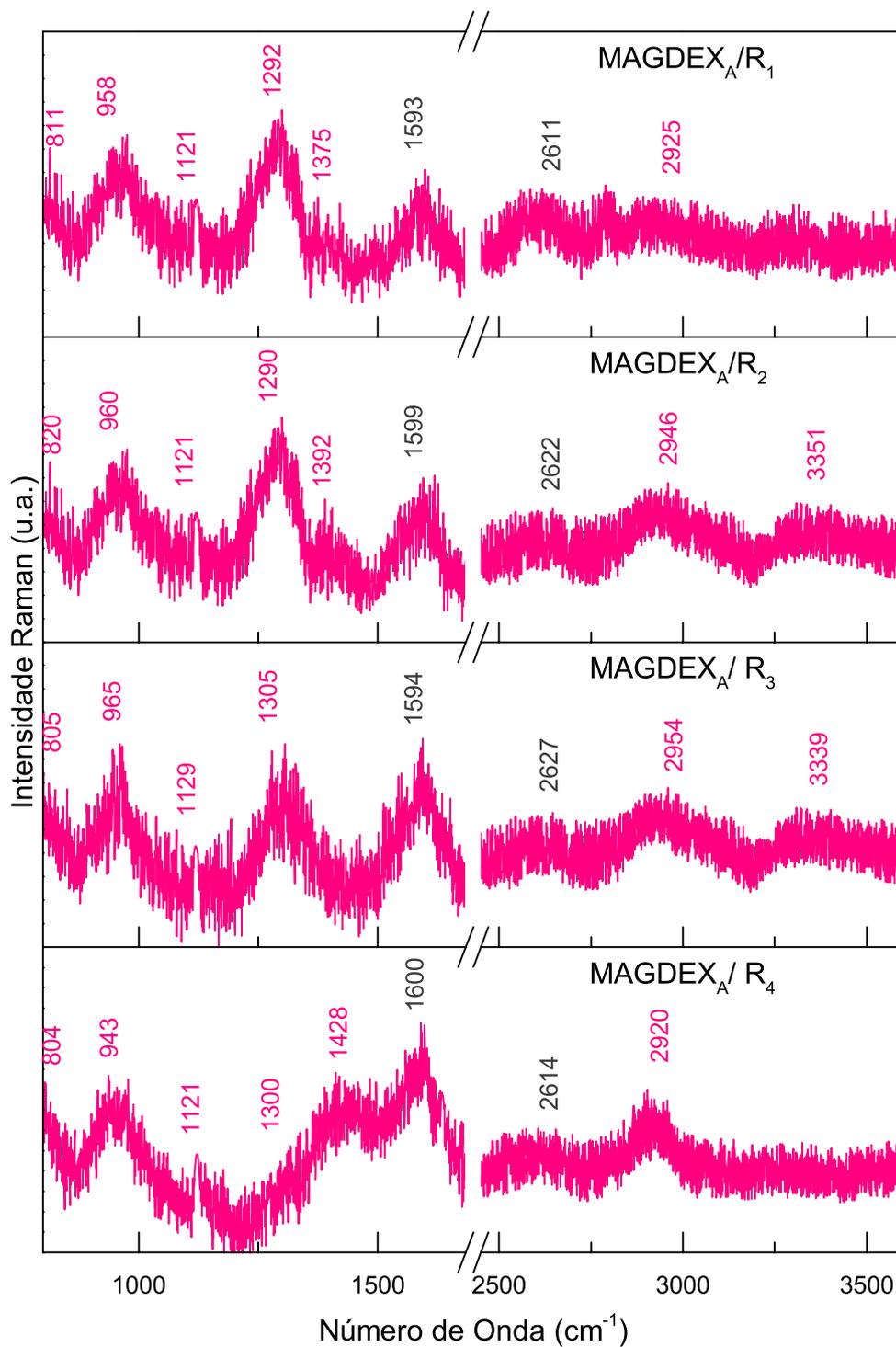


Figura 4.3 - Espectros Raman obtidos para as amostras reticuladas MAGDEX_A/R₁, MAGDEX_A/R₂, MAGDEX_A/R₃ e MAGDEX_A/R₄, conforme indicação, no intervalo de 800 a 3600 cm⁻¹.

Os espectros relativos às amostras reticuladas, obtidas com DEX de baixa massa molecular (MAGDEX_B/R₁, MAGDEX_B/R₂, MAGDEX_B/R₃ e MAGDEX_B/R₄) estão apresentados na Figura 4.4. Comparando-se estes espectros com os da amostra controle correspondente, MAGDEX_B (Figura 4.2), observa-se que todas apresentam um comportamento similar entre si, com exceção da MAGDEX_B/R₄, entretanto, a banda na região de 3500 cm⁻¹ é comum a todas. Comparando-se os espectros destas amostras reticuladas, observa-se que a banda em torno de 2900-2950 cm⁻¹ está presente em todas e é mais intensa para a amostra MAGDEX_B/R₄, enquanto a banda em torno de 1600 cm⁻¹, relativa a carbono desordenado, ou resíduo de carbono, não está presente na amostra de maior quantidade do reticulante MAGDEX_B/R₄. Em adição, nesta amostra de maior quantidade de reticulante a relação da intensidade da banda em torno de 2900-2950 cm⁻¹ com a intensidade da banda em torno de 960 cm⁻¹ é maior do que aquelas apresentadas pelos espectros de menor quantidade de reticulante, inclusive do controle.

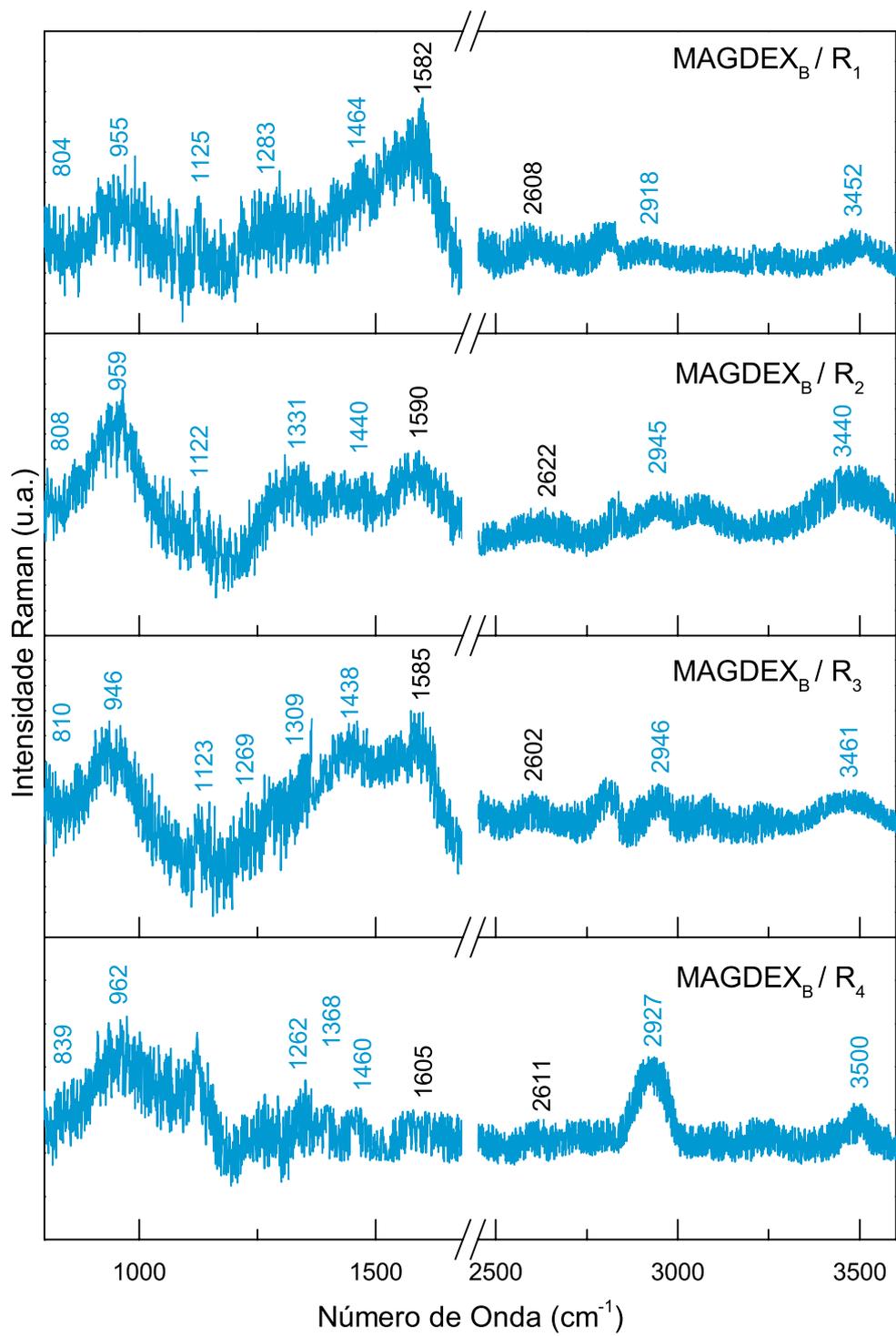


Figura 4.4 - Espectros Raman obtido das amostras MAGDEX_B/R₁ MAGDEX_B/R₂, MAGDEX_B/R₃ e MAGDEX_B/R₄, conforme indicação, no intervalo de 800 a 3600 cm⁻¹.

A Figura 4.5 apresenta os espectros Raman das amostras de nanopartículas de óxido de ferro cobertas com DEX de diferentes massas moleculares ($MAGDEX_A$ e $MAGDEX_B$), na faixa de 200 a 800 cm^{-1} . Os modos vibracionais observados são característicos dos óxidos de ferro. Os modos vibracionais Raman da magnetita apresentam estruturas mais frequentes em torno de 194, 307, 544 e 670 cm^{-1} ; os modos vibracionais característicos da maguemita em torno de 350, 500 e 700 cm^{-1} ; e os da hematita comumente aparecem em torno de 249, 295, 400 e 600 cm^{-1} . Não se observa picos característicos da hematita em nenhuma das duas amostras. Conforme foi discutido anteriormente, acredita-se que pode haver resíduo de DEX parcialmente decomposto que permanece na superfície da amostra, absorvendo a energia do laser, que previne a mudança de fase para hematita.

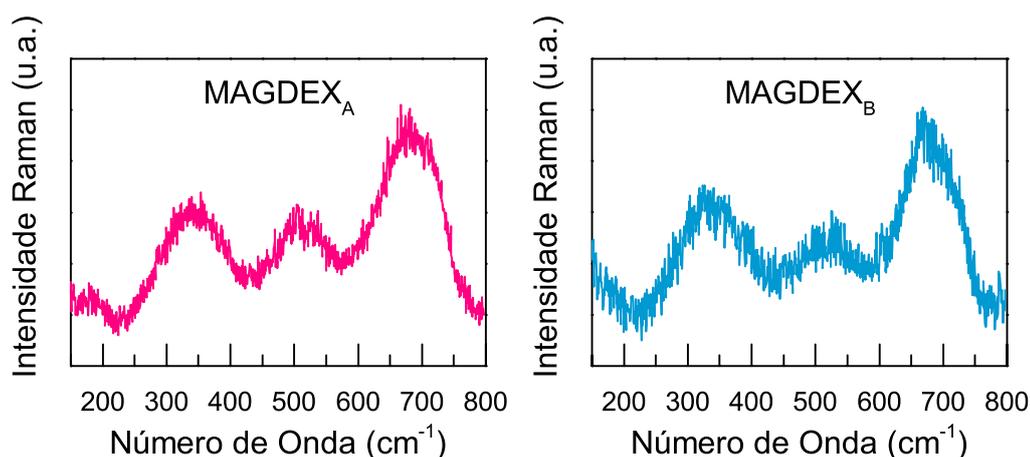


Figura 4.5 - Espectros Raman obtidos das amostras $MAGDEX_A$ e $MAGDEX_B$, conforme indicação.

Os espectros Raman das amostras reticuladas com alta massa molecular ($MAGDEX_A/R_1$, $MAGDEX_A/R_2$, $MAGDEX_A/R_3$ e $MAGDEX_A/R_4$) são mostrados na Figura 4.6, para a região de 150-800 cm^{-1} , onde se concentram os modos vibracionais Raman característicos dos óxidos de ferro. Observa-se no espectro da amostra $MAGDEX_A/R_1$ picos intensos na região de 200 a 450 cm^{-1} característicos da

fase hematita e que à medida que aumenta a quantidade de epicloridrina, a presença dos picos correspondentes à fase hematita diminuem enquanto as bandas relativas à maguemita e à magnetita ficam mais intensas. Conforme foi discutida na análise da parte do espectro relativa ao sinal do DEX residual, espera-se que, quanto maior for a quantidade do reticulante, maior teor de carbono residual se formará na superfície da partícula, o qual posteriormente absorverá a energia do laser, prevenindo em menor ou em maior extensão a mudança de fase para hematita. Em adição, os picos da hematita estão ausentes no espectro da amostra MAGDEX_A/R₄, a qual apresenta um espectro típico de maguemita, muito similar à amostra controle correspondente, sem reticulação, a MAGDEX_A (Figura 4.5).

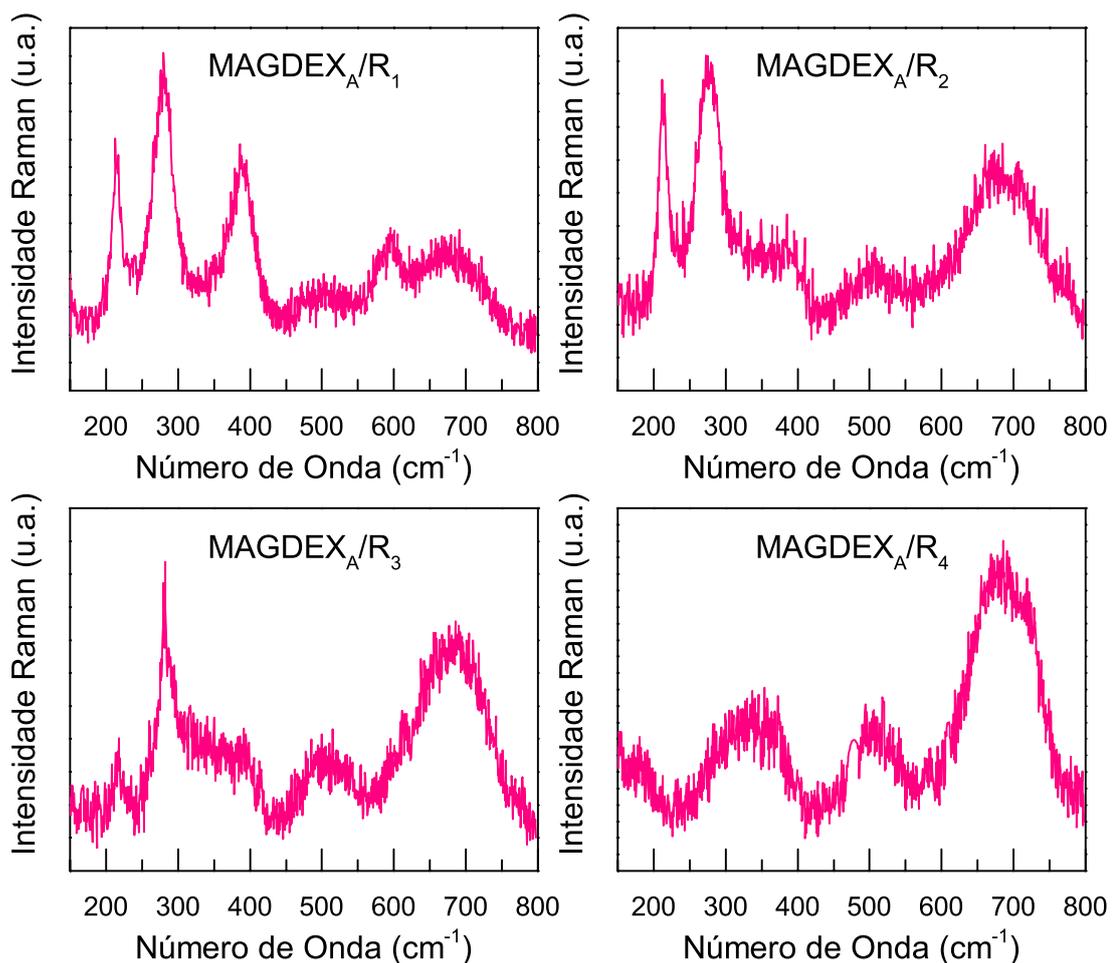


Figura 4.6 - Espectros Raman obtidos das amostras reticuladas MAGDEX_A/R₁, MAGDEX_A/R₂, MAGDEX_A/R₃ e MAGDEX_A/R₄, conforme indicação.

Os espectros Raman das amostras com baixa massa molecular e diferentes quantidades de reticulante (MAGDEX_B/R₁, MAGDEX_B/R₂, MAGDEX_B/R₃ e MAGDEX_B/R₄) são apresentados na Figura 4.7. Quando se compara estes espectros com o do controle MAGDEX_B (Figura 4.5), observa-se que este é muito similar ao da amostra MAGDEX_B/R₄. Nota-se que a presença de picos característicos da hematita diminui à medida que a quantidade de epícloridrina aumenta, comportamento este também observado para as amostras de alta massa molecular, MAGDEX_A (Figura 4.6), e discutido anteriormente (região de 800 a 3600 cm⁻¹).

De modo geral, os espectros Raman das amostras reticuladas de baixa massa molecular MAGDEX_B/R_n apresentam um comportamento similar ao das amostras de alta massa molecular MAGDEX_A/R_n , porém, mesmo que seja uma variação pequena, pode-se observar que as amostras MAGDEX_B/R_n , para n variando de 1 a 3, apresentam maior estabilidade à mudança de fase, quando comparados com as amostras correspondentes MAGDEX_A/R_n , uma vez que as bandas características da fase hematita destas amostras, apresentam menor intensidade com relação à banda A_{1g} em 680 cm^{-1} .

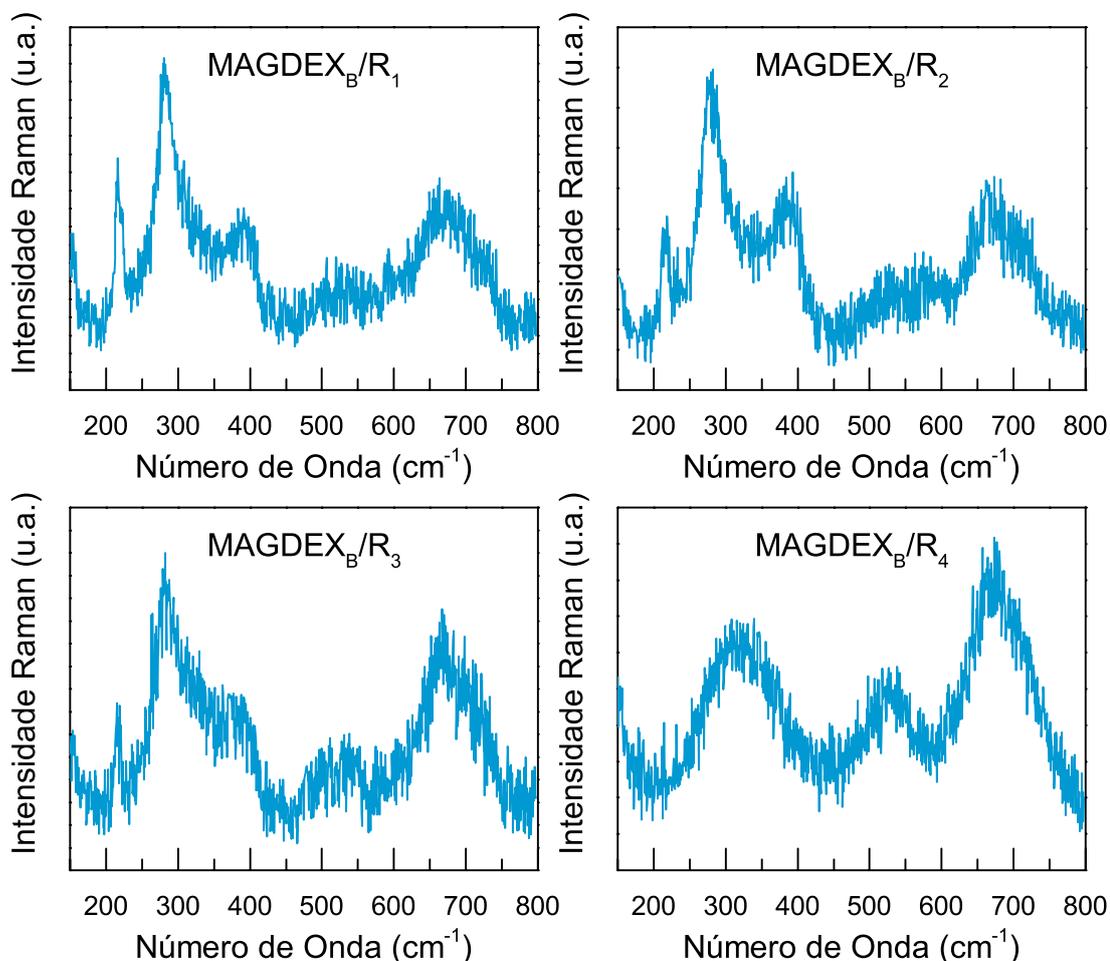


Figura 4.7 - Espectros Raman das amostras reticuladas MAGDEX_B/R_1 , MAGDEX_B/R_2 , MAGDEX_B/R_3 e MAGDEX_B/R_4 , conforme indicação, na faixa de 200 a 800 cm^{-1} .

A associação dos resultados de outras técnicas aos resultados obtidos por análise térmica, dentre elas as técnicas espectroscópicas, é necessária para a compreensão de fenômenos de maior complexidade (DE SOUZA et al., 2002; GIRON, 2002; ARAUJO et al., 2003; TOMASSETTI et al., 2005; CIDES et al., 2006; LIZARRAGA et al., 2007; MIGDAL-MIKULI et al., 2007; ZHANG et al., 2008; NETO et al., 2009), portanto, neste estudo, foram considerados os resultados obtidos da análise termogravimétrica (TG) das mesmas amostras (JESUS, 2014) em complemento à análise dos dados Raman. É importante enfatizar que não se pode realizar comparações diretas com tal técnica de caracterização, uma vez que a decomposição térmica realizada no experimento de TG (perdas de massa e resíduo) é gradual e controlada, diferindo daquela que pode decorrer da incidência do laser na espectroscopia Raman, na qual a decomposição que pode ocorrer na amostra em função do aquecimento provocado pelo laser acontece de forma rápida e local.

As curvas de TG obtidas em atmosfera de ar sintético das amostras reticuladas MAGDEX/R_n apresentaram três etapas de perda de massa, sendo a primeira relativa à perda de água adsorvida, na faixa de temperatura de 25 a 200 °C, e as outras duas relacionadas à decomposição da dextrana, que ocorreram nas seguintes faixas: de 200 a 310 °C, referente à quebra de ligações do anel glicosídeo e ao início da decomposição, e a última, de 310 °C a 350 °C, correspondente ao final da decomposição do polissacarídeo. O perfil de decomposição da dextrana também apresentou três etapas de decomposição, sendo a primeira de 25 °C a 200 °C, relativa à perda de água adsorvida, a segunda de 200 °C a 372 °C, referente à decomposição oxidativa do polissacarídeo, e a terceira de 372 a 536 °C, referente à decomposição do carbono residual. A Figura 4.8 apresenta as curvas de TG para o DEX e para as amostras MAGDEX_A e MAGDEX_A/R₁. Observa-se que a amostra

controle MAGDEX_A apresentou quatro etapas de perda de massa, sendo a primeira relativa à perda de água de 25 °C a 217 °C, seguida das três etapas de decomposição da dextrana nas faixas de 217 °C a 318 °C, 318 °C a 440 °C e 440 °C a 505 °C, mostrando-se, portanto, mais estável que a amostra reticulada MAGDEX_A/R₁. Em adição, os dados das demais amostras reticuladas (MAGDEX_A/R_n e MAGDEX_B/R_n), apresentados na Tabela 4.2, mostram comportamento semelhante à MAGDEX_A/R₁, sendo menos estáveis que o controle correspondente.

A análise dos espectros Raman na faixa de 200 a 800 cm⁻¹ também mostrou que as amostras não reticuladas MAGDEX_A e MAGDEX_B são mais estáveis do que as respectivas amostras reticuladas (MAGDEX_A/R_n e MAGDEX_B/R_n, para n variando de 1 a 3). Observa-se nos espectros de TG da Figura 4.8 que a amostra não reticulada MAGDEX_A é mais estável do que a MAGDEX_A/R₁. Neste caso, das amostras não reticuladas, a formação de carbono residual é proveniente da dextrana parcialmente decomposta que permanece na superfície da amostra, prevenindo sua decomposição.

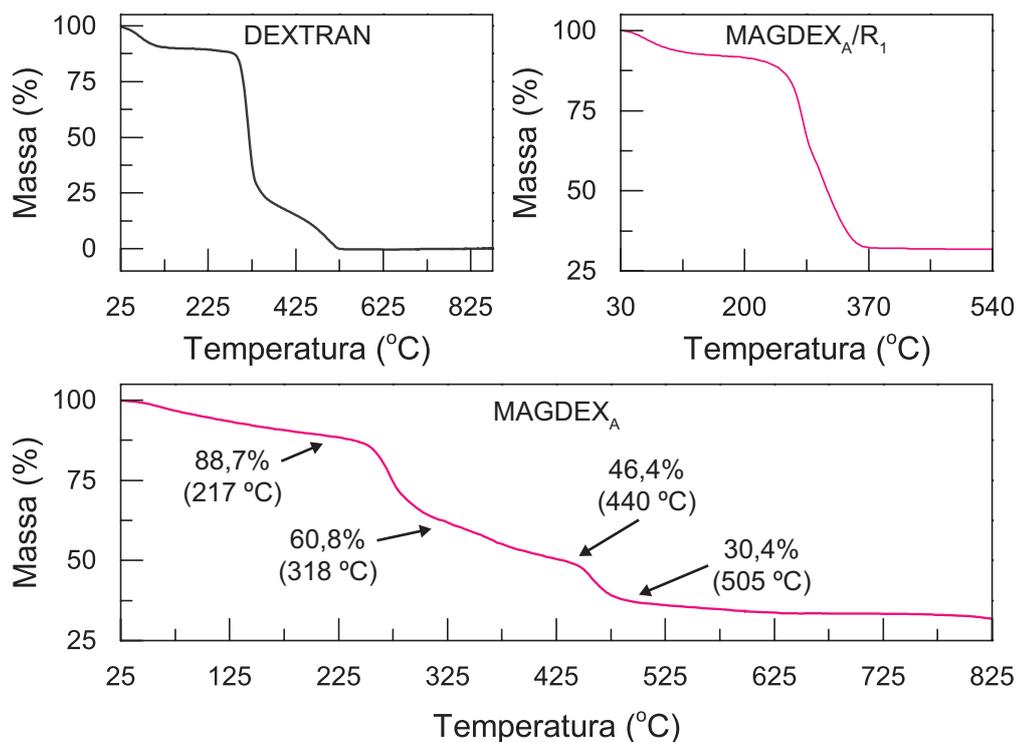


Figura 4.8 - Curvas de TG das amostras de dextrana, do controle MAGDEX_A e MAGDEX_A/R₁, conforme indicação, obtidas em atmosfera de ar sintético. Adaptado de JESUS (2014).

A Tabela 4.2 apresenta os percentuais de perda de massa de água e de dextrana na primeira e na segunda etapa de decomposição, bem como o percentual do resíduo. Os dados apresentados mostram que a percentagem de resíduo para as amostras de baixa massa molecular, MAGDEX_B/R_n, apresentou uma tendência de diminuição de -R₁ para -R₄ – ou seja, com o aumento da quantidade de epicloridrina utilizada na reticulação. Comportamento equivalente foi observado quando se compara os espectros Raman das duas séries de amostras funcionalizadas com diferentes valores de massas moleculares, que indicou que as amostras MAGDEX_B/R_n são mais estáveis à mudança de fase, quando comparados com as de alta massa molecular (faixa de 200 a 800 cm⁻¹).

Tabela 4.2 - Percentagem de perda de massa (M) das amostras reticuladas MAGDEX_A/R_n e MAGDEX_B/R_n, e intervalos de temperatura (ΔT) de cada etapa de decomposição. Adaptado de JESUS (2014).

Amostra	Percentagem de perda (M)							
	Água	1ª Decomposição		2ª Decomposição		Total DEX	Resíduo	
MAGDEX/R _n	ΔT_0 (°C)	M ₀ (%)	ΔT_1 (°C)	M ₁ (%)	ΔT_2 (°C)	M ₂ (%)	M ₃ (%)	M ₄ (%)
MAGDEX _A /R ₁	25-206	8,35	206-291	33,44	291-540	28,00	61,44	38,56
MAGDEX _A /R ₂	25-201	7,77	201-285	25,26	285-540	33,26	58,53	41,39
MAGDEX _A /R ₃	25-207	7,65	207-292	25,84	292-540	34,61	60,44	39,49
MAGDEX _A /R ₄	25-203	8,78	203-273	26,04	273-540	32,20	58,23	41,77
MAGDEX _B /R ₁	25-203	8,06	203-306	29,51	306-540	37,75	67,26	32,75
MAGDEX _B /R ₂	25-202	8,46	202-307	30,09	307-540	40,04	70,12	29,89
MAGDEX _B /R ₃	25-202	8,40	202-306	33,12	306-540	40,41	73,54	26,32
MAGDEX _B /R ₄	25-205	9,00	205-297	36,20	297-540	38,89	75,09	24,71

M₀- percentagem da perda de água; M₁- percentagem da perda de massa da 1ª decomposição da dextrana; M₂- percentagem da perda de massa da 2ª decomposição da dextrana; M₃ – percentagem de perda de massa total de dextrana, correspondente a (M₁+ M₂); M₄ – percentagem do resíduo, correspondente a 100-(M₁+M₂); ΔT_0 - intervalo de temperatura da perda de água; ΔT_1 intervalo de temperatura da 1ª decomposição da dextrana; ΔT_2 intervalo da temperatura da 2ª decomposição da dextrana.

Os resultados obtidos por meio da técnica de espectroscopia Raman, em conjunto com os de análise termogravimétrica, mostraram que houve variações nos resultados obtidos pelas duas técnicas em função da massa molecular da dextrana empregado na funcionalização, bem como na quantidade de epicloridrina empregada no processo de reticulação da DEX empregada como cobertura.

4.2 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FT-IR)

Os tipos fundamentais de vibrações moleculares (estiramentos e deformações angulares) absorvem a energia da radiação eletromagnética no infravermelho em três diferentes regiões de frequências. A primeira, região dos grupos funcionais, situada entre 4000 a 1200 cm⁻¹, é a região onde ocorre a maioria das vibrações de estiramento das ligações mais representativas dos grupos funcionais das moléculas orgânicas, como os grupos O-H característicos de

polissacarídeos. A segunda região, localizada entre 1300 e 900 cm^{-1} , é conhecida como *fingerprint* (ou impressão digital) e apresenta um grande número de bandas de absorção tal que cada molécula apresenta um padrão de absorção único, como se fosse uma impressão digital da substância, sendo uma região de complexa identificação de todas as bandas. A terceira região, que vai de 1000 a 400 cm^{-1} , é a região de deformações angulares fora do plano, que ocorrem quando a unidade estrutural oscila de um lado para outro em torno da ligação que a une ao restante da molécula.

De acordo com Hong e colaboradores (2008), a dextrana associa-se à superfície das nanopartículas de maguemita por forças de van der Waals, ligações de hidrogênio e interações eletrostáticas. Com o objetivo de identificar a presença da cobertura de DEX nas NPs de óxido de ferro, sua interação com a superfície das NPs, bem como o efeito da reticulação do DEX, foram obtidos espectros FT-IR dos controles DEX pura, MAGDEX_A e MAGDEX_B, e das amostras reticuladas com epícloridrina MAGDEX_A/R_n e MAGDEX_B/R_n com n = 1 a 4.

Os espectros de infravermelho apresentados a seguir compreendem as três regiões citadas e estão localizados entre os números de onda de 3700 cm^{-1} e 350 cm^{-1} . A Figura 4.9 apresenta o espectro do DEX pura e da MAGDEX_A. A Tabela 4.3 apresenta as posições das bandas e suas atribuições para os modos vibracionais no infravermelho do DEX encontrados na literatura, bem como os modos do DEX e da amostra MAGDEX_A obtidos experimentalmente. No espectro obtido do DEX, observam-se as seguintes bandas: a banda em 3353 cm^{-1} é atribuída ao estiramento O-H dos grupos hidroxilas do polímero, enquanto que as demais em 2930 cm^{-1} e 1357 cm^{-1} referem-se ao estiramento da ligação C-H, a banda em 1585

cm^{-1} é atribuída à deformação angular O-H da água e as bandas em 1459 cm^{-1} e 1420 cm^{-1} estão relacionados à flexão da ligação C-H do polissacarídeo. A banda que inicia em torno de 1200 cm^{-1} , com um máximo em 1022 cm^{-1} , associa-se ao estiramento assimétrico da ligação C-O-C do anel glicosídeo da dextrana; sendo que o pico situado em 1149 cm^{-1} pertence ao estiramento da ligação C-O da cadeia exocíclica do anel D-glicopiranosil e a banda em 1106 cm^{-1} corresponde ao estiramento C-O do carbono 4 da estrutura do polímero. As bandas menos intensas em 918 cm^{-1} , 855 cm^{-1} e 769 cm^{-1} estão associados à flexão da ligação C-H devido aos modos de deformação do anel α -glicopiranosose no carbono 1 (SUTER, 2007; NIKOLIĆ et al., 2009; DUMITRASCU et al., 2011). Observa-se na Tabela 4.3 ótima concordância dos valores dos números de onda para o espectro FT-IR do DEX obtido experimentalmente com os da literatura.

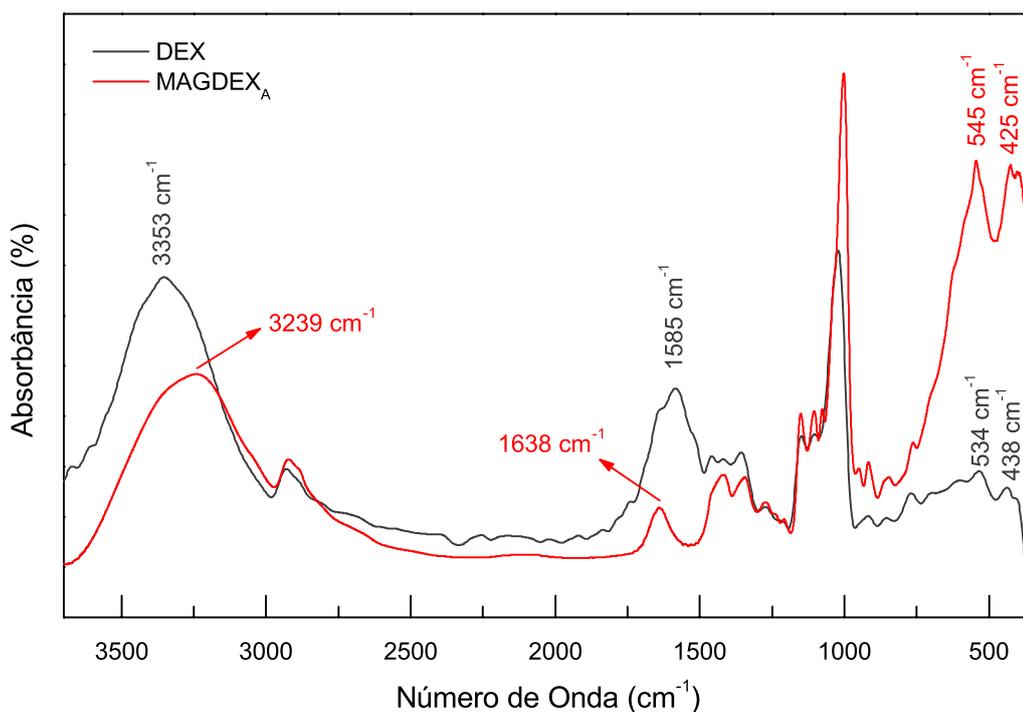


Figura 4.9 - Espectros FT-IR obtidos da dextrana pura e da MAGDEX_A, conforme indicado, obtidos pelo método de ATR.

Tabela 4.3 - Modos vibracionais FT-IR da dextrana encontrados na literatura, e da dextrana e da amostra MAGDEX_A obtidos experimentalmente.

DEX Literatura	DEX Experimental	MAGDEX _A	Modo Vibracional
3351 [*]	3350	3239	Estiramento O-H
2950 – 2850 ^{**}	2930 2890	2926 2881	Estiramento C-H
1640 ^{***}	1585	1638	Flexão O-H
1450 ^{***}	1460 1419	- 1420	Flexão C-H
1350 ^{***}	1357	1343	Estiramento C-H
1147 ^{**}	1149	1151	Estiramento assimétrico C-O-C do anel glicosídeo
1104 [*]	1106	1104	
1025/1007 ^{**}	1022	1002	
925 – 885 ^{**}	- 915	949 917	Flexão C-H do anel
885 – 820 ^{**}	856	846	α-glicopiranosose no carbono 1
770 ^{****}	770	765	

^{*}(DUMITRASCU et al., 2011); ^{**}(SUTER, 2007); ^{***}(NIKOLIĆ et al., 2009); ^{****}(HERRERA et al., 2006)

O espectro da amostra de NPs de óxido de ferro funcionalizadas com DEX, MAGDEX_A (Figura 4.9), apresenta bandas similares quando comparado ao do DEX, excetuando-se a região de 600 a 400 cm⁻¹, na qual as bandas características do óxido de ferro são evidenciadas. Em particular, a banda na região de 1022 cm⁻¹, atribuída ao estiramento assimétrico da ligação C-O-C do anel glicosídeo da dextrana, que indica a presença do DEX na amostra.

O efeito da associação/interação entre o polímero e o óxido de ferro pode ser avaliado por meio dos deslocamentos observados no espectro de MAGDEX_A, relativos ao estiramento e flexão da ligação O-H, localizados em 3239 e 1641 cm⁻¹, respectivamente, e ao estiramento assimétrico C-O-C do anel glicosídeo, presente na região entre 1200 a 1000 cm⁻¹. As variações em número de onda, intensidade e largura das bandas dos espectro IR nessas regiões podem ser relacionados a variações na conformação e interação de curto alcance do polissacarídeo dextrana (NIKOLIĆ et al., 2009).

Observa-se na Figura 4.9 e Tabela 4.3 que houve variação da posição da banda vibracional do espectro do DEX (3353 cm^{-1}), quando comparado com o espectro da amostra MAGDEX_A , onde o DEX pode interagir com a superfície da NP de óxido de ferro via ligações de hidrogênio, para menor número de onda (3239 cm^{-1}). Em adição, observa-se que esta banda vibracional ficou mais larga e menos intensa, no caso do espectro da amostra MAGDEX_A , enquanto que a banda em torno de 1600 cm^{-1} apresentou grande redução de intensidade. A faixa de 1200 cm^{-1} a 1000 cm^{-1} permaneceu inalterada, com exceção da banda de menor número de onda, neste intervalo, que apresentou variação no número de onda de 1022 cm^{-1} para 1002 cm^{-1} (MAGDEX_A), e apresentou intensidade muito maior comparada com a do pico do DEX. Em adição, na região de 600 a 400 cm^{-1} , o sinal característico do caroço de óxido de ferro é destacado em relação aos modos vibracionais característicos da dextrana.

A Figura 4.10 mostra os espectros infravermelho das amostras reticuladas e controle de alta massa molecular ($\text{MAGDEX}_A/\text{R}_1$, $\text{MAGDEX}_A/\text{R}_2$, $\text{MAGDEX}_A/\text{R}_3$, $\text{MAGDEX}_A/\text{R}_4$ e MAGDEX_A e DEX). Observa-se que a banda na faixa de 3000 a 4000 cm^{-1} , nos espectros de todas as amostras reticuladas, tem o máximo deslocado para a região de maiores números de onda quando se compara com o controle MAGDEX_A , podem estar relacionados apenas à reticulação da dextrana, ou a variações nas ligações da cobertura com a superfície da NP. Entretanto, todas apresentam números de onda menores do que a da DEX, conforme se observa na Tabela 4.4. Importante ressaltar que, à medida que a quantidade de epícloridrina é aumentada, os grupos hidroxilas (O-H) são substituídos por ligações éter (C-O-C), conforme o mecanismo de reticulação da dextrana pela epícloridrina (Figura 2.12) (GONSALVES e ARAÚJO, 2011).

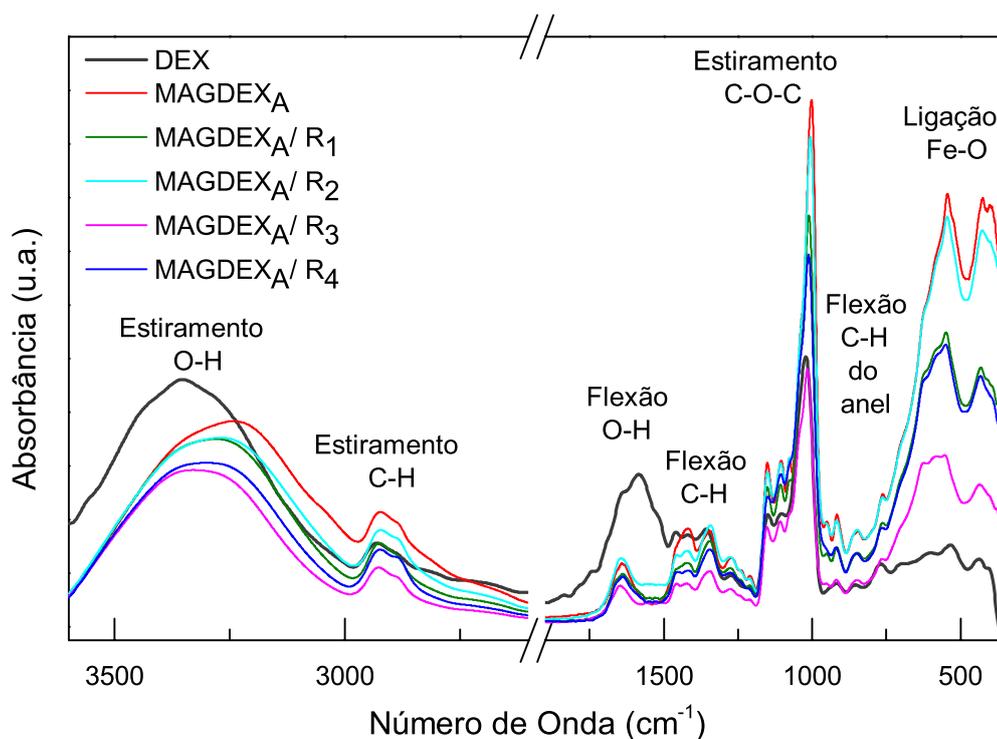


Figura 4.10 - Espectro FT-IR das amostras MAGDEX_A/R₁, MAGDEX_A/R₂, MAGDEX_A/R₃ e MAGDEX_A/R₄, MAGDEX_A, e DEX, obtidos pelo método de ATR.

Tabela 4.4 - Números de onda para a banda relativa aos grupos hidroxilas do estiramento O-H, para as amostras controle DEX, MAGDEX_A e MAGDEX_B e as respectivas amostras reticuladas conforme indicação.

	Amostras / Números de Onda (cm ⁻¹)					DEX
	MAGDEX	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	
MAGDEX _A	3239	3283	3283	3328	3313	3353
MAGDEX _B	3240	3284	3283	3293	3315	

Os espectros infravermelho das amostras de baixa massa molecular reticuladas e controle são apresentados na Figura 4.11 e Tabela 4.4. Observa-se que o controle MAGDEX_B, bem como as respectivas amostras reticuladas, apresentam comportamento similar ao das amostras correspondentes obtidas com DEX de maior massa molecular (Figura 4.10).

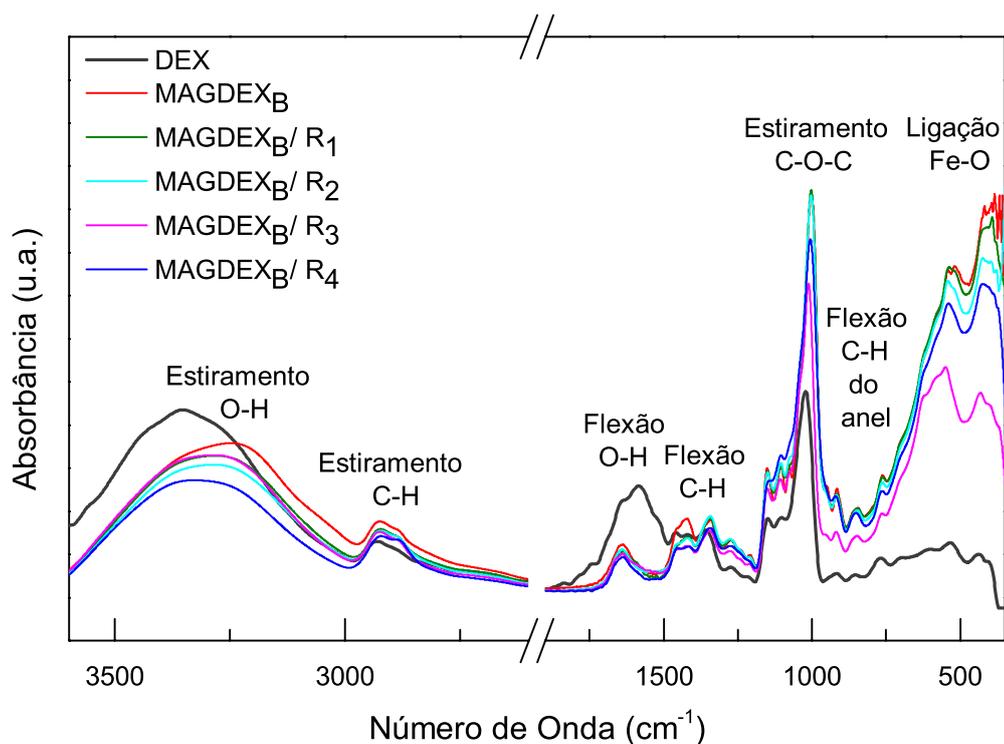


Figura 4.11 - Espectro FT-IR das amostras MAGDEX_B/R₁, MAGDEX_B/R₂, MAGDEX_B/R₃ e MAGDEX_B/R₄, MAGDEX_B, e DEX, obtidos pelo método de ATR.

Na região impressão digital, relacionada ao estiramento assimétrico C-O-C do anel glicosídico da dextrana (1022 cm^{-1} para o DEX), observa-se que, para todas as amostras reticuladas, seus respectivos números de onda variaram para maiores números de onda, quando comparados aos seus respectivos controles (não reticulados) MAGDEX_A e MAGDEX_B. Nota-se que as variações de número de onda ocorrem para as amostras reticuladas com quantidades de epiclоридrina iguais ou menores do que aquela empregada para a amostra MAGDEX_A/R₃ ou MAGDEX_B/R₃, portanto na amostra de maior quantidade a tendência se inverte.

Tabela 4.5 - Números de onda das bandas relativas ao estiramento assimétrico C-O-C do anel glicosídeo da dextrana, para as amostras controle DEX, MAGDEX_A e MAGDEX_B e as respectivas amostras reticuladas conforme indicação.

		Amostras / Números de Onda (cm ⁻¹)					
		MAGDEX	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	DEX
MAGDEX _A		1272	1274	1274	1276	1276	1273
		1209	1208	1208	1208	1212	1214
		1151	1151	1151	1153	1153	1149
		1104	1107	1105	1107	1106	1106
		1076	1078	1077	1078	1078	-
		1039	1040	1038	1040	1040	-
MAGDEX _B		1002	1011	1006	1015	1012	1022
		1270	1272	1274	1274	1272	1273
		1207	1209	1207	1209	1208	1214
		1152	1150	1151	1152	1151	1149
		1104	1106	1105	1105	1106	1106
		-	1077	1078	1079	-	-
		1038	1040	1039	1040	1038	-
	1002	1002	1003	1012	1005	1022	

Na terceira região, onde ocorrem as deformações angulares fora do plano, também podem ser observadas pequenas variações do número de onda das bandas relativas aos modos atribuídos à flexão da ligação C-H do anel α -glicopiranosose da dextrana; variações estas para maiores frequências em relação aos seus controles (amostras não reticuladas) (ver Tabela 4.6).

Tabela 4.6 - Números de onda relacionados à flexão C-H do anel α -glicopiranosose da dextrana para as amostras controle DEX, MAGDEX_A e MAGDEX_B e as respectivas amostras reticuladas conforme indicação.

		Amostras / Números de Onda (cm ⁻¹)					
		MAGDEX	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	DEX
MAGDEX _A		949	950	950	950	-	-
		917	917	918	919	920	915
		846	847	848	848	854	856
		765	764	763	765	768	770
MAGDEX _B		948	948	949	950	-	-
		916	916	917	918	919	915
		845	847	848	849	853	856
		762	763	764	766	766	770

CAPÍTULO 5

5 CONCLUSÃO

As técnicas de espectroscopia Raman e no infravermelho foram empregadas no estudo de complexos formados por nanopartículas de óxido de ferro funcionalizadas com dextrana. O estudo foi realizado em amostras controle de dextrana pura e de NPs de óxido de ferro funcionalizadas com dextrana de massa molecular de 75 e 250 kg/mol, e reticuladas com 6,4; 12,8; 25,6; e 51,1 mmol de epicloridrina.

As análises dos espectros Raman e FT-IR mostraram a presença da cobertura de dextrana, bem como do núcleo de óxido de ferro. Em adição, os resultados Raman foram interpretados considerando-se a estabilidade com relação à mudança de fase dos óxidos de ferro sob incidência do laser. Os resultados mostraram que as amostras controle, não reticuladas, são mais estáveis do que as reticuladas com menor quantidade de epicloridrina – resultado similar ao apresentado pelas amostras no processo de decomposição térmica. Acredita-se que, durante a aquisição do espectro Raman, a DEX seja parcialmente decomposta, permanecendo na superfície da amostra, prevenindo a mudança de fase do óxido de ferro, enquanto que, nas amostras com DEX reticulado, o mecanismo de proteção da partícula pode ocorrer em função da formação de carbono residual, que aumenta com a quantidade de epicloridrina empregada.

Considera-se que os resultados obtidos neste trabalho, por meio das técnicas de caracterização espectroscópicas complementaram os resultados obtidos por a análise termogravimétrica; pois mostraram diferenças dos complexos formados por

MAGDEX, reticulados ou não, obtidos com diferentes massas moleculares de dextrana, bem como, em relação às diferentes concentrações de epícloridrina empregadas no processo de reticulação, e, portanto, oferecem subsídios para a otimização dos processos de síntese, visando a ancoragem de marcadores fluorescentes no complexo MAGDEX.

Perspectivas de trabalhos futuros:

- Verificar a viabilidade dos complexos magnéticos, reticulados ou não, de ambas as massas moleculares, produzidos neste trabalho em relação à incorporação de um biomarcador escolhido de acordo com a funcionalidade pretendida;
- Avaliar os complexos magnéticos sintetizados por meio de outras técnicas de caracterização visando maior entendimento da interação entre a dextrana, a epícloridrina e a nanopartícula.

CAPÍTULO 6

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGRAWAL, P.; STRIJKERS, G. J.; NICOLAY, K. Chitosan-based systems for molecular imaging. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 62, n. 1, p. 42-58, 2010.

ALCÂNTARA, G. B. **Nanopartículas de Maguemita Complexadas com Ácido Oleico**. 2007. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Física). Instituto de Física, Universidade de Brasília, Brasília.

AQUINO, S. D. **Produção de dextrana por novas linhagens de bactérias isoladas da cana-de-açúcar**. 2006. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Engenharia Química). Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

ARAUJO, A. A. S. et al. Thermal analysis of the antiretroviral zidovudine (AZT) and evaluation of the compatibility with excipients used in solid dosage forms. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 260, n. 2, p. 303-314, 2003.

BACRI, J.-C. et al. Ionic ferrofluids: A crossing of chemistry and physics. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 85, n. 1–3, p. 27-32, 1990.

CHAMRITSKI, I.; BURNS, G. Infrared- and Raman-active phonons of magnetite, maghemite, and hematite: A computer simulation and spectroscopic study. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 109, n. 11, p. 4965-4968, 2005.

CHERNYSHOVA, I. V.; HOCELLA, M. F., JR.; MADDEN, A. S. Size-dependent structural transformations of hematite nanoparticles. 1. Phase transition. **Phys Chem Chem Phys**, v. 9, n. 14, p. 1736-50, 2007.

CHOURPA, I. et al. Molecular composition of iron oxide nanoparticles, precursors for magnetic drug targeting, as characterized by confocal Raman microspectroscopy. **Analyst**, v. 130, n. 10, p. 1395-1403, 2005.

CIDES, L. C. S. et al. Thermal behaviour, compatibility study and decomposition kinetics of glimepiride under isothermal and non-isothermal conditions. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 84, n. 2, p. 441-445, 2006.

COLE, A. J.; YANG, V. C.; DAVID, A. E. Cancer theranostics: the rise of targeted magnetic nanoparticles. **Trends Biotechnol**, v. 29, n. 7, p. 323-32, 2011.

CREPON, B. et al. Enzymatic Degradation and Immunogenic Properties of Derivatized Dextran. **Biomaterials**, v. 12, n. 6, p. 550-554, 1991.

CULLITY, B. D. **Elements of X-Ray Diffraction**. Canada: Addison-Wesley 1774, 1978.

DE ALMEIDA, M. P. S. et al. Preparation and size-modulation of silica-coated maghemite nanoparticles. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 500, n. 2, p. 149-152, 2010.

DE FATIMA, M. D. S. et al. Quantification of Maghemite Nanoparticles in Biological Media by Ferromagnetic Resonance and Its Alteration by Conjugation with Biological Substances. In: HÄFELI, U.;SCHÜTT, W., *et al* (Ed.). **Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers**: Springer US, 1997. cap. 13, p.171-176. ISBN 978-1-4419-3283-9.

DE SOUZA, F. S.; MACEDO, R. O.; VERAS, J. W. E. Studies of cimetidine pre-formulated and tablets for TG and DSC coupled to the photovisual system. **Thermochimica Acta**, v. 392, p. 99-106, 2002.

DEFARIA, D. L. A.; SILVA, S. V.; DEOLIVEIRA, M. T. Raman microspectroscopy of some iron oxides and oxyhydroxides. **Journal of Raman Spectroscopy**, v. 28, n. 11, p. 873-878, 1997.

DEGIORGI, L.; BLATTERMORKE, I.; WACHTER, P. MAGNETITE - PHONON MODES AND THE VERWEY TRANSITION. **Physical Review B**, v. 35, n. 11, p. 5421-5424, 1987.

DORMANN, J. L.; FIORANI, D. **Magnetic Properties of Fine Particles**. Amsterdam: North-Holland Delta, 1992.

DUMITRASCU, M. et al. Characterization of Electron Beam Irradiated Collagen-Polyvinylpyrrolidone (Pvp) and Collagen-Dextran (Dex) Blends. **Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures**, v. 6, n. 4, p. 1793-1803, 2011.

DUNNWALD, J.; OTTO, A. An Investigation of Phase-Transitions in Rust Layers Using Raman-Spectroscopy. **Corrosion Science**, v. 29, n. 9, p. 1167-1176, 1989.

DURAN, N., MATTOSO, L.H.C., MORAIS, P.C. **Nanotecnologia, Introdução, preparação e caracterização de nanomateriais e exemplos de aplicação**. São Paulo: Artliber, 2006.

GASPAROV, L. V. et al. Infrared and Raman studies of the Verwey transition in magnetite. **Physical Review B**, v. 62, n. 12, p. 7939-7944, 2000.

GIRON, D. Applications of thermal analysis and coupled techniques in pharmaceutical industry. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, n. 2, p. 335-357, 2002.

GONSALVES, A. A.; ARAÚJO, M. R. C. Diferentes estratégias para a reticulação de quitosana. **Química Nova**, v. 34, n. 7, p. 1215-1223, 2011.

GRAVES, P. R.; JOHNSTON, C.; CAMPANIELLO, J. J. Raman-Scattering in Spinel Structure Ferrites. **Materials Research Bulletin**, v. 23, n. 11, p. 1651-1660, 1988.

GUNER, A.; AKMAN, O.; RZAEV, Z. M. O. Crosslinking of dextran with some selective Cl-, P- and N-containing functional substances in aqueous solutions. **Reactive & Functional Polymers**, v. 47, n. 1, p. 55-65, 2001.

GUPTA, A. K.; GUPTA, M. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. **Biomaterials**, v. 26, n. 18, p. 3995-4021, 2005.

GUPTA, R. et al. Raman study of stoichiometric and Zn-doped Fe₃O₄. **Physical Review B**, v. 65, n. 10, 2002.

HAMMOND, C. **The basics of crystallography and diffraction**. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2009.

HANESCH, M. Raman spectroscopy of iron oxides and (oxy)hydroxides at low laser power and possible applications in environmental magnetic studies. **Geophysical Journal International**, v. 177, n. 3, p. 941-948, 2009.

HERRERA, A. P. et al. Functionalization of Magnetite (Fe₃O₄) Nanoparticles for Cancer Treatment. NSTI Nanotechnology Conference and Trade Show, 2006, Boston, Massachusetts, EUA. Nano Science and Technology Institute.

HOLTZ, R. D. **Desenvolvimento, Caracterização e Mecanismos de ação de Nanopartículas para uso em Terapias Químicas (Quimioterapia)**. 2009. Exame Geral de Qualificação de Doutorado (Doutorado em Química). Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

HONG, R. Y. et al. Synthesis, characterization and MRI application of dextran-coated Fe₃O₄ magnetic nanoparticles. **Biochemical Engineering Journal**, v. 42, n. 3, p. 290-300, 2008.

HOSPITAL, M. M. Resovist. 2015. Disponível em: <<http://www.mmh.org.tw/taitam/medic/Formular/DrugInf/drugedushow.asp?CODE=32874>>. Acesso em: 07/02/2015.

JESUS, C. F. A. **Síntese e caracterização de nanopartículas de maghemita associada à dextrana funcionalizada com rodamina B**. 2014. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Química). Instituto de Química, Universidade de Goiás, Goiânia.

JILES, D. **Introduction to Magnetism and Magnetic Materials**. London: Chapman & Hall CRC, 1998.

JUBB, A. M.; ALLEN, H. C. Vibrational Spectroscopic Characterization of Hematite, Maghemite, and Magnetite Thin Films Produced by Vapor Deposition. **Acs Applied Materials & Interfaces**, v. 2, n. 10, p. 2804-2812, 2010.

KALTWASSER, J. P.; WERNER, E.; NIECHZIAL, M. Bioavailability and Therapeutic Efficacy of Bivalent and Trivalent Iron Preparations. **Arzneimittel-Forschung/Drug Research**, v. 37-1, n. 1A, p. 122-129, 1987.

KOREA, T. Feridex. 2015. Disponível em: <
<http://www.tradekorea.com/product/detail/P35559/Feridex.html>>. Acesso em:
07/02/2015.

KOSMULSKI, M. et al. Synthesis and characterization of goethite and goethite–hematite composite: experimental study and literature survey. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 103, n. 1, p. 57-76, 2003.

KRUPICKA, S.; NÓVAK, P. Oxide spinels. In: WOHLFARTH, E. P. (Ed.). **Ferromagnetic Materials**. Amsterdam: North-Holland, 1982.

LEGODI, M. A.; DE WAAL, D. The preparation of magnetite, goethite, hematite and maghemite of pigment quality from mill scale iron waste (vol 74, pg 161, 2007). **Dyes and Pigments**, v. 78, n. 2, p. 177-177, 2008.

LETTI, C. J. **Estudo de Nanocompósitos Formados por Partículas de Óxidos de Ferro e Polímeros por meio da Espectroscopia Raman**. 2013. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Física). Instituto de Física, Universidade de Brasília, Brasília.

LIN, J. et al. Gold-coated iron (Fe@Au) nanoparticles: Synthesis, characterization, and magnetic field-induced self-assembly. **Journal of Solid State Chemistry**, v. 159, n. 1, p. 26-31, 2001.

LIZARRAGA, E.; ZABALETA, C.; PALOP, J. A. Thermal stability and decomposition of pharmaceutical compounds. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 89, n. 3, p. 783-792, 2007.

MEHVAR, R. Dextrans for targeted and sustained delivery of therapeutic and imaging agents. **Journal of Controlled Release**, v. 69, n. 1, p. 1-25, 2000.

MELO, T. F. O. et al. Investigation of surface passivation process on magnetic nanoparticles by Raman spectroscopy. **Surface Science**, v. 600, n. 18, p. 3642-3645, 2006.

MIGDAL-MIKULI, A.; GORSKA, N.; SZOSTAK, E. Phase transition and thermal decomposition of [Al(DMSO)(6)]Cl₃. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 90, n. 1, p. 223-228, 2007.

MORAIS, P. C. et al. Raman investigation of uncoated and coated magnetic fluids. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 104, n. 13, p. 2894-2896, 2000.

_____. Raman spectroscopy in magnetic fluids. **Biomolecular Engineering**, v. 17, n. 2, p. 41-49, 2001.

NETO, H. S.; NOVAK, C.; MATOS, J. R. Thermal analysis and compatibility studies of prednicarbate with excipients used in semi solid pharmaceutical form. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 97, n. 1, p. 367-374, 2009.

NIKOLIĆ, G. S. et al. Attenuated total reflectance-fourier transform infrared microspectroscopy of copper(II) complexes with reduced dextran derivatives. **Russian Journal of Physical Chemistry A**, v. 83, n. 9, p. 1520-1525, 2009.

NUNES, E. S. et al. Evidence of iron (III) reduction in γ -Fe₂O₃ nanoparticles due to meso-2,3-dimercaptosuccinic acid functionalization. **Materials Research Express**, v. 1, n. 1, p. 016107, 2014.

ODZIEMKOWSKI, M.; FLIS, J.; IRISH, D. E. Raman Spectral and Electrochemical Studies of Surface-Film Formation on Iron and Its Alloys with Carbon in Na₂CO₃/NaHCO₃ Solution with Reference to Stress-Corrosion Cracking. **Electrochimica Acta**, v. 39, n. 14, p. 2225-2236, 1994.

PANKHURST, Q. A. et al. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. **Journal of Physics D: Applied Physics**, v. 36, n. 13, p. R167-R181, 2003.

PARKER, F. S. **Applications of Infrared, Raman, and Resonance Raman Spectroscopy in Biochemistry**. EUA: Springer, 1983.

PATERNO, L. G. et al. Tuning of Magnetic Dipolar Interactions of Maghemite Nanoparticles Embedded in Polyelectrolyte Layer-by-Layer Films. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 12, n. 8, p. 6672-6678, 2012.

PATERNO, L. G. et al. Magnetic Nanocomposites Fabricated via the Layer-by-Layer Approach. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 10, n. 4, p. 2679-2685, 2010.

PAVIA, D. L. et al. **Introduction to spectroscopy**. 4th ed. Belmont: Cengage Learning, 2009. 657p.

RIVERA, L. M. R. **Síntese de Complexos Nanoestruturados formados por Óxidos de Ferro e Sulfato de Condroitina**. 2013. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Nanociência e Nanobiotecnologia). Instituto de Biologia, Universidade de Brasília, Brasília.

ROBYT, J. F. **Essentials of Carbohydrate Chemistry**. Springer, 1998.

ROSENSWEIG, R. E. **Ferrohydrodynamics**. 1ed. New York: Dover, 1985.

RUBIM, J. C. et al. Raman spectroscopy as a powerful technique in the characterization of ferrofluids. **Brazilian Journal of Physics**, v. 31, n. 3, p. 402-408, 2001.

RULL, F. et al. Comparative micro-Raman study of the Nakhla and Vaca Muerta meteorites. **Journal of Raman Spectroscopy**, v. 35, n. 6, p. 497-503, 2004.

RUSSEL, W. B.; SCHOWALTER, W. R.; SAVILLE, D. A. **Colloidal dispersions**. Cambridge University Press, 1995.

SAHOO, Y. et al. Alkyl phosphonate/phosphate coating on magnetite nanoparticles: A comparison with fatty acids. **Langmuir**, v. 17, n. 25, p. 7907-7911, 2001.

SALA, O. **Fundamentos da Espectroscopia Raman e no Infravermelho**. São Paulo: Editora UNESP, 1995.

SANTHA, N. et al. Raman and Infrared-Spectra of Starch Samples of Sweet-Potato and Cassava. **Proceedings of the Indian Academy of Sciences-Chemical Sciences**, v. 102, n. 5, p. 705-712, 1990.

SARTORATTO, P. P. C. et al. The thermal stability of maghemite-silica nanocomposites: An investigation using X-ray diffraction and Raman spectroscopy. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 434, p. 650-654, 2007.

SCHUSTER, K. C. et al. On-line FT-Raman spectroscopic monitoring of starch gelatinisation and enzyme catalysed starch hydrolysis. **Vibrational Spectroscopy**, v. 22, n. 1-2, p. 181-190, 2000.

SHEBANOVA, O. N.; LAZOR, P. Raman spectroscopic study of magnetite (FeFe₂O₄): a new assignment for the vibrational spectrum. **Journal of Solid State Chemistry**, v. 174, n. 2, p. 424-430, 2003.

SILVERTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRIL, T. C. **Identificação espectrométrica de composto orgânico**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. 87p.

SKOOG, D. A.; WEST, D. M.; HOLLER, F. J. **Analytical chemistry : an introduction**. 6th. Philadelphia: Saunders College Pub., 1994. xvi, 612, 45, 18 p. ISBN 003097285X.

SOLER, M. A. G. et al. Study of molecular surface coating on the stability of maghemite nanoparticles. **Surface Science**, v. 601, n. 18, p. 3921-3925, 2007a.

SOLER, M. A. G. et al. Interaction of erythrocytes with magnetic nanoparticles. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 7, n. 3, p. 1069-1071, 2007b.

SOLER, M. A. G. et al. Raman spectroscopy of magnetoliposomes. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 252, n. 1-3, p. 415-417, 2002.

SOLER, M. A. G.; FANYAO, Q. Raman Spectroscopy of Iron oxide nanoparticles. In: (Ed.). **Raman Spectroscopy for Nanomaterials Characterization**: Springer-Verlag, 2012. p.379-417.

SOLER, M. A. G. et al. **Superparamagnetic Iron Oxides**. Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology. NALWA, H. S.: American Scientific Publishers. 23: 513-523 p. 2011a.

SOLER, M. A. G. et al. Spectroscopic Study of Maghemite Nanoparticles Surface-Grafted with DMSA. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 115, n. 6, p. 1003-1008, 2011f.

SOLER, M. A. G. et al. Structural stability study of cobalt ferrite-based nanoparticle using micro Raman spectroscopy. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 272, p. 2357-2358, 2004.

SOLER, M. A. G.; PATERNO, L. G. Nanomateriais Magnéticos. In: LEITE, F. L.; FERREIRA M, *et al* (Ed.). **Nanociência e Nanotecnologia: Princípios e Aplicações**. São Paulo: Elsevier Editora LTDA, v.1, 2015. p.173-214.

SOLER, M. A. G.; PATERNO, L. G.; MORAIS, P. C. Layer-by-Layer Assembly of Magnetic Nanostructures. **Journal of Nanofluids**, v. 1, n. 2, p. 101-119, 2012.

SOUSA, M. H.; TOURINHO, F. A.; RUBIM, J. C. Use of Raman micro-spectroscopy in the characterization of M(II)Fe₂O₄ (M = Fe, Zn) electric double layer ferrofluids. **Journal of Raman Spectroscopy**, v. 31, n. 3, p. 185-191, 2000.

SRIVASTAVA, M. et al. Synthesis of superparamagnetic bare Fe₃O₄ nanostructures and core/shell (Fe₃O₄/alginate) nanocomposites. **Carbohydrate Polymers**, v. 89, n. 3, p. 821-829, 2012.

SUTER, S. A. **Dextran Based Polymers Derived Surfaces: Characterization by Attenuated Total Reflection Infrared (ATR-IR) Spectroscopy and Investigation of Protein-Carbohydrate Interactions**. 2007. Tese de Doutorado Institut de Microtechnique, Université de Neuchâtel

TASSA, C.; SHAW, S. Y.; WEISSLEDER, R. Dextran-Coated Iron Oxide Nanoparticles: A Versatile Platform for Targeted Molecular Imaging, Molecular Diagnostics, and Therapy. **Accounts of Chemical Research**, v. 44, n. 10, p. 842-852, 2011.

TOMASSETTI, M. et al. Thermal analysis study of the interactions between acetaminophen and excipients in solid dosage forms and in some binary mixtures. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 37, n. 5, p. 949-955, 2005.

VERBLE, J. L. TEMPERATURE-DEPENDENT LIGHT-SCATTERING STUDIES OF VERWEY TRANSITION AND ELECTRONIC DISORDER IN MAGNETITE. **Physical Review B**, v. 9, n. 12, p. 5236-5248, 1974.

VIALI, W. R. et al. Investigation of the Molecular Surface Coating on the Stability of Insulating Magnetic Oils. **Journal of Physical Chemistry C**, v. 114, n. 1, p. 179-188, 2010.

WANDEL, S. et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. **British Medical Journal**, v. 341, 2010.

WANG, J. Nanomaterial-based electrochemical biosensors. **Analyst**, v. 130, n. 4, p. 421-426, 2005.

WHEELER, D. A. et al. Nanostructured hematite: synthesis, characterization, charge carrier dynamics, and photoelectrochemical properties. **Energy & Environmental Science**, v. 5, n. 5, p. 6682, 2012.

WUST, P. et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. **Lancet Oncology**, v. 3, n. 8, p. 487-497, 2002.

ZHANG, C. et al. Silica- and alkoxy silane-coated ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles: A promising tool to label cells for magnetic resonance imaging. **Langmuir**, v. 23, n. 3, p. 1427-1434, 2007.

ZHANG, W. et al. Thermal decomposition of aminonitrobenzodifuroxan. **Propellants Explosives Pyrotechnics**, v. 33, n. 3, p. 177-181, 2008.

ZHAO, J. et al. Effect of sequential morphology adjustment of hematite nanoplates to nanospindles on their properties and applications. **J. Mater. Chem. C**, v. 3, n. 11, p. 2539-2547, 2015.