

Materiais Magnéticos Multifuncionais



Flávio Garcia -fgarcia@cbpf.br



L3M - Team

Pós-Doc

Doutorandos

Iniciação Científica

Apoio Técnico



Flávio Garcia



Evelyn Santos



Hamza Safeer



Richard Caraballo



Danian Dugato



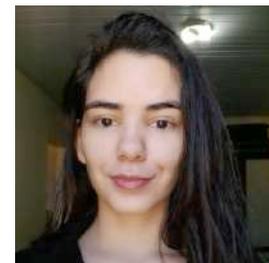
Célio Valente



Wesley Jalil



Rodrigo Torrão



Bianca Galeano



Samir Doory



Beatriz Cister



Vitor Luiz Gomes



Principais Linhas de Pesquisa

Estudo de Materias Magnéticas Topológicas

- Estudo do Magnetismo em sistemas magnéticos curvos
- Estudo de vórtices e Skyrmions magnéticos

Spintrônica

- Efeito Hall de Spin e Orbital
- Bombeamento de Spin em Isolantes Topológicos

Estudo de Nanomateriais Aplicados à Biomedicina

- Sistemas magnéticos modelos para aplicações Biomédicas
- Sistemas de temperatura autocontrolada para aplicação em hipertermia magnética
- Efeito da hipertermia sobre a formação da corona-proteica
- Influência da morfologia sobre a hipertermia magnética
- Sistemas Janus Magnéticos para aplicações biomédicas
- Sistemas core-shell magnético multifuncionalizados
- Micro/nanomotores



Partículas magnéticas multifuncionais para Nanomedicina

Estatística sobre o Câncer

Motivação

- **Câncer**, é a **segunda** causa de mortes em **países desenvolvidos**.
 - 2012 GloboCan/Iarc 14 milhões de novos caso no mundo.
 - 8 milhões de óbitos previstos sendo, sendo 70% em países desenvolvidos.
 - Estima-se que até **2025**, o número de casos de câncer deve chegar a **20 milhões**.
- No Brasil é estimado **600 mil novos casos no biênio 2016/17**



Terapias convencionais

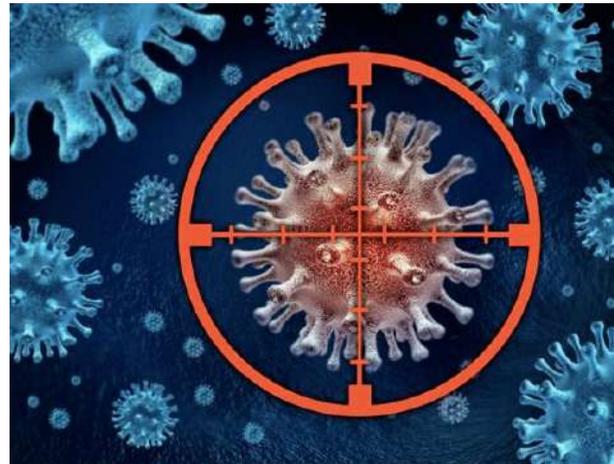
- Não específicas e/ou invasivas

- Cirurgia
- Radioterapia
- Quimioterapia
- Terapia Hormonal



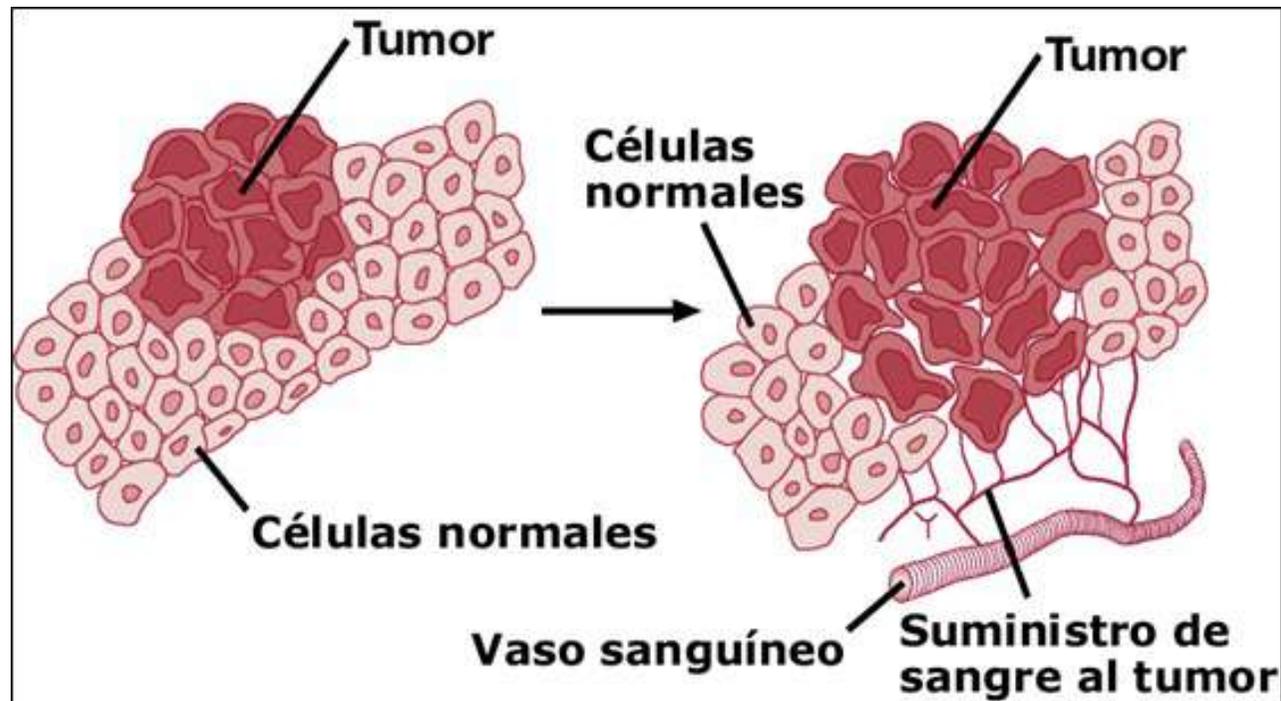
- Específicas

- Imunoterapia
- Terapia Genética
- Hipertermia



Células Tumoriais

Desorganização e vascularização



<http://www.sochob.cl/web1>

Células tumorais são mais sensíveis
normalmente mais sensíveis que as sadias.

Hipertermia

- Fins terapêuticos
 - ~40 °C tecido tumorais
 - ~44 °C tecido sadias
- Induzida
 - Hipertermia de corpo inteiro
- Potencializa tratamentos convencionais
 - Quimioterapia
 - Radioterapia



STORM, F. K. et al. Normal tissue and solid tumor effects of hyperthermia in animal models and clinical trials. Cancer research, v. 39, n. 6 Pt 2, p. 2245–51, jun. 1979.

- Efeitos colaterais

- Queimaduras
- Náuseas
- Diarreia
- Problemas cardíacos e vasculares

Para mitigar esses efeitos



National Cancer Institute - <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/hyperthermia>

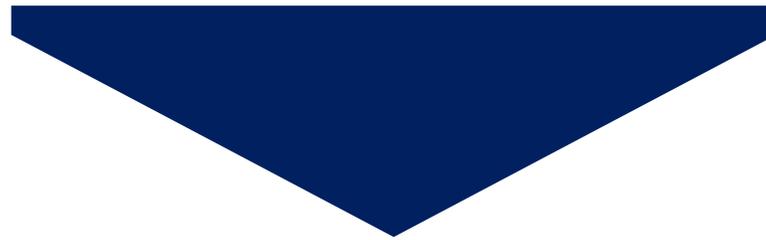
American Cancer Society - <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/treatmenttypes/hyperthermia>

http://en.wikipedia.org/wiki/Hyperthermia_therapy

<http://en.wikipedia.org/wiki/Hyperthermia>

- Efeitos colaterais
 - Queimaduras
 - Náuseas
 - Diarreia
 - Problemas cardíacos e vasculares

Para mitigar esses efeitos



Melhor localização do calor entregue

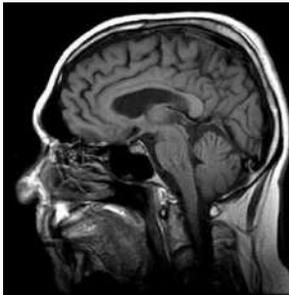


National Cancer Institute - <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/hyperthermia>
American Cancer Society - <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/treatmenttypes/hyperthermia>
http://en.wikipedia.org/wiki/Hyperthermia_therapy
<http://en.wikipedia.org/wiki/Hyperthermia>

• Aplicações de Nanopartículas Magnéticas

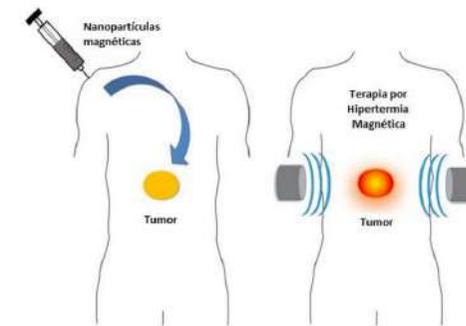
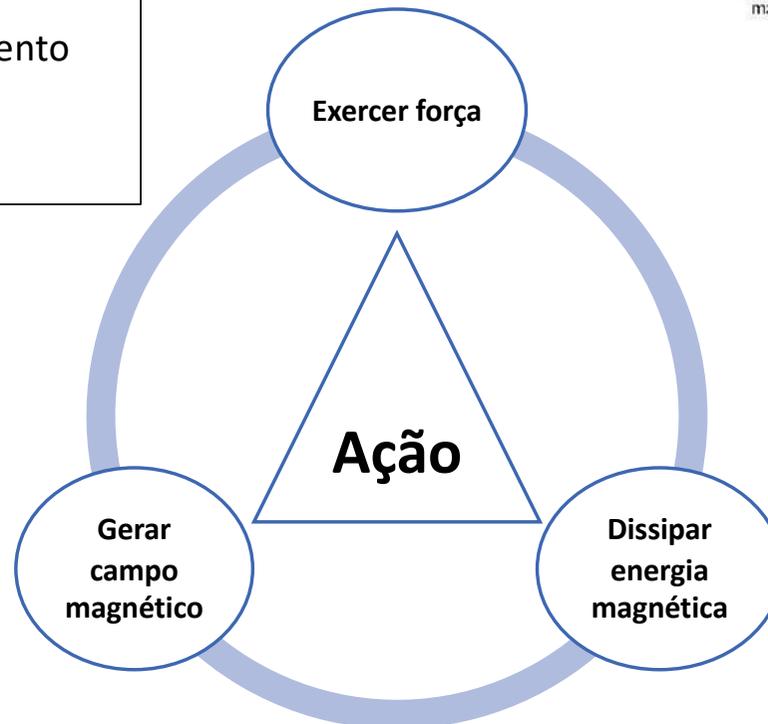
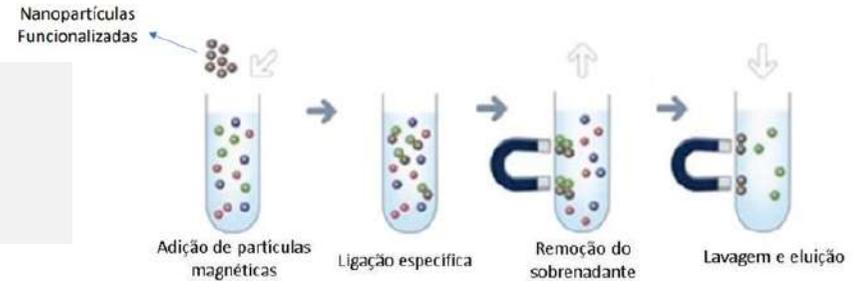
Aplicações biomédicas:

- Separação magnética
- Drug-delivery
- Agente de contraste de imageamento por ressonância magnética
- Hipertermia magnética



Agente de contraste de Imageamento por Ressonância Magnética (MRI)

Separação Magnética, Drug-delivery



Hipertermia Magnética

Hipertermia Magnética

O uso de partículas magnéticas sob a ação de um campo AC para indução de calor.

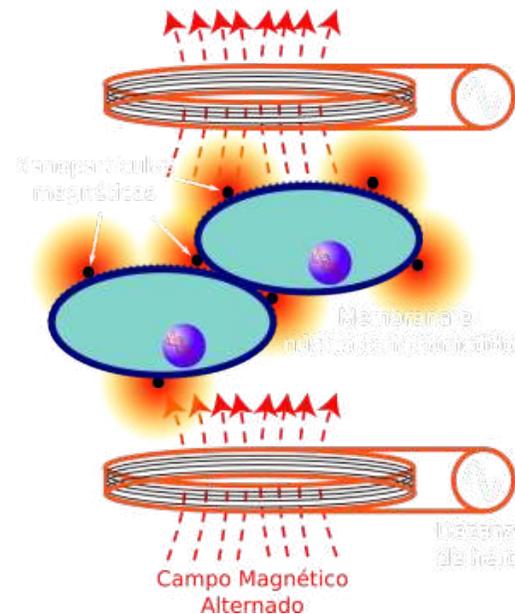
Elevado controle na região afetada pelo aquecimento

Multifuncionalização

Carregamento de drogas

Funcionalização da superfície

Contraste MRI



Nanopartículas Magnéticas Multifuncionais

Desenvolvimento de nanopartículas altamente especializadas e otimizadas

Nanocompósitos multifuncionais

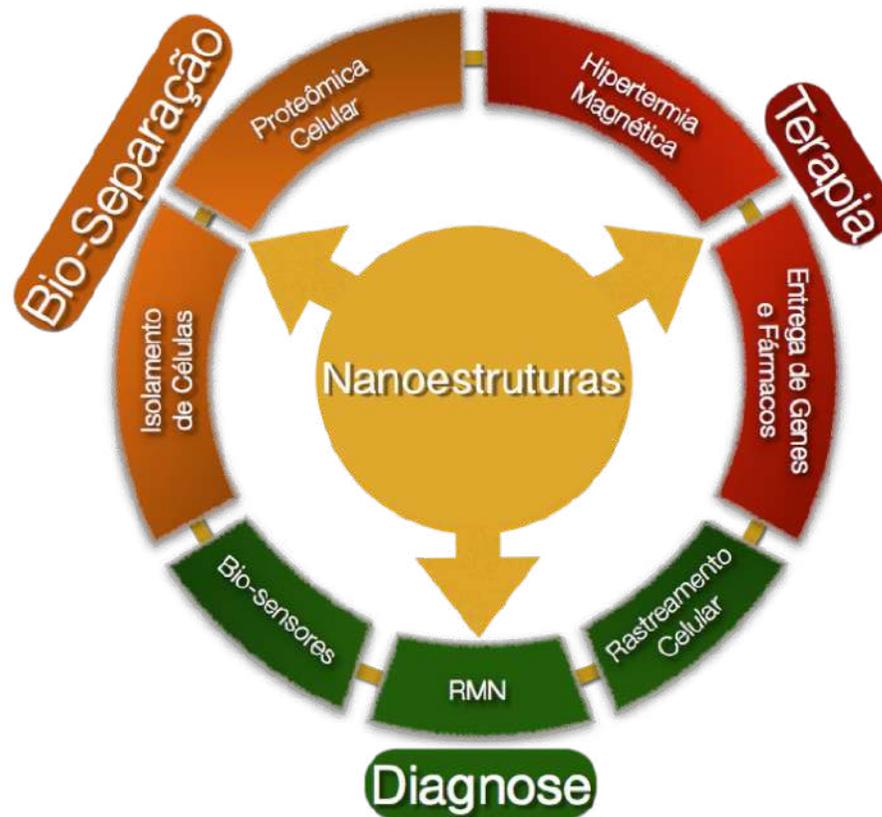
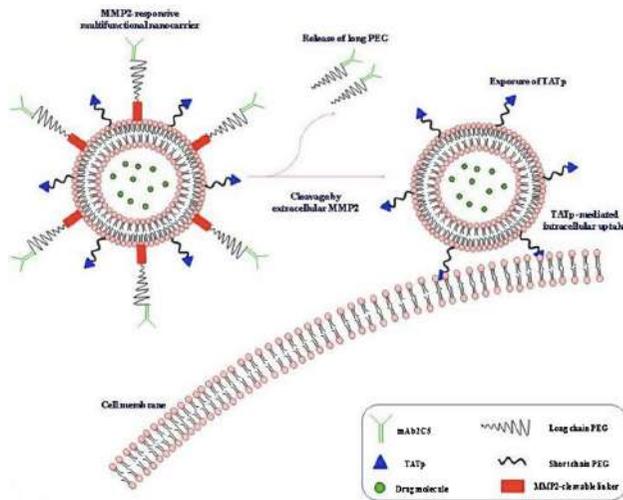
Combinar mais de uma função

Funcionalização

recobrimento da NP

Vetorização

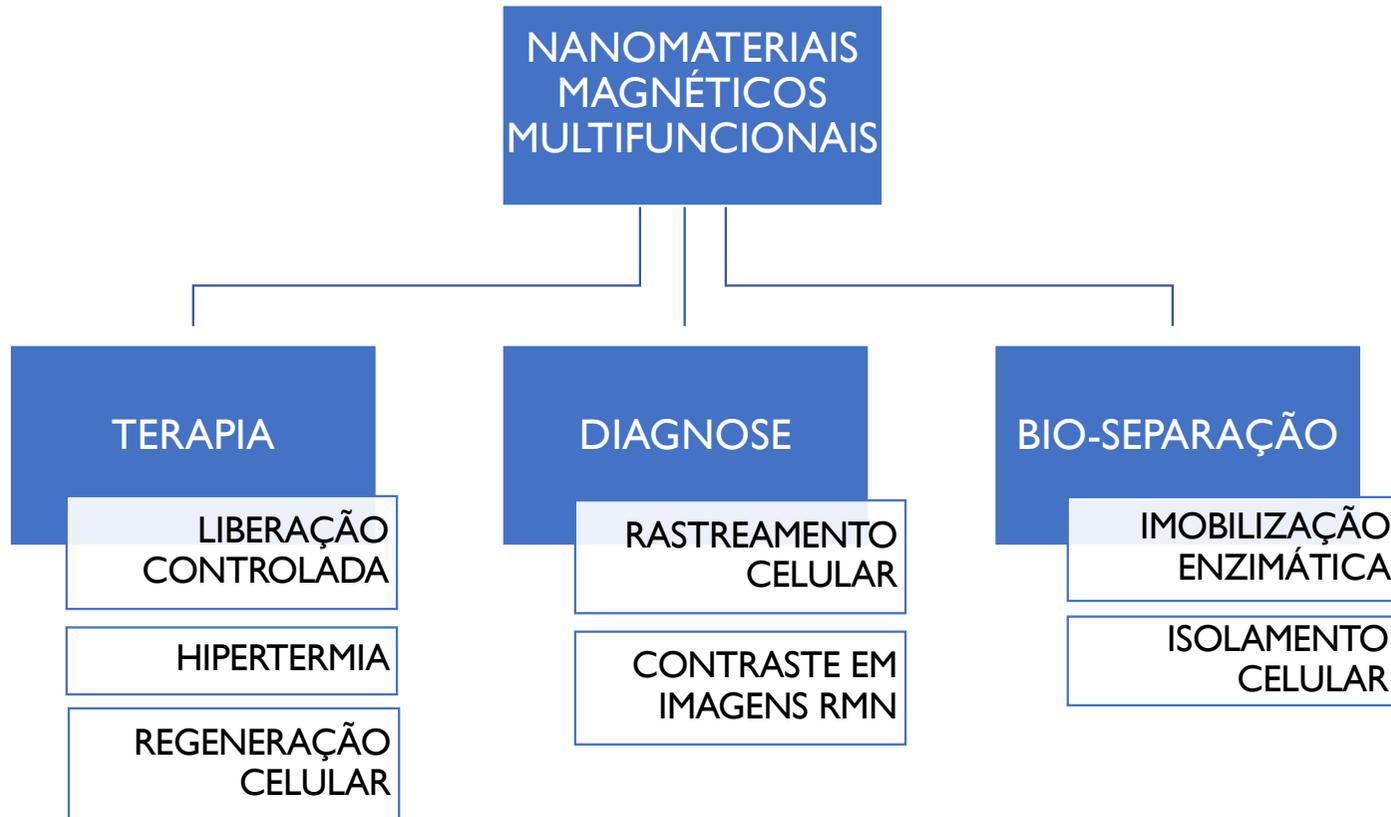
Ancoramento em proteína expressada pela célula



Cortesia de Luiz Augusto Oliveira

Peptides 57 (2014) 78–94

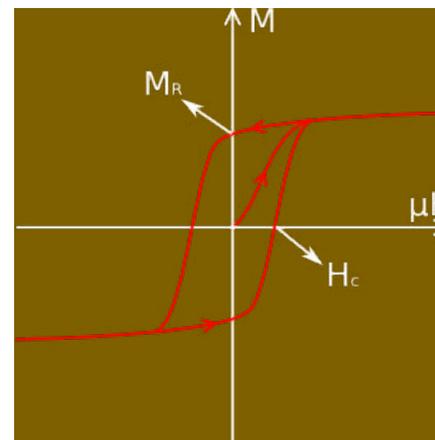
APLICAÇÕES



Uso de NPM em aplicações médicas

Pré-requisitos

0. Biocompatibilidade e baixa citotoxicidade
 - ✓ aplicação biomédica
- I. Baixa remanência magnética (M_R)
 - ✓ baixa interação dipolar entre as partículas
 - ☐ evita aglomeração
 - ☐ evita entupimento e/ou trombose
- II. Baixo campo magnético de saturação
 - ✓ uso de campos magnéticos biocompatíveis - $H \cdot f < 5 \times 10^9$ A/ms



Uso de NPM em aplicações médicas

SPIONs (Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles)

Aprovados pelo FDA

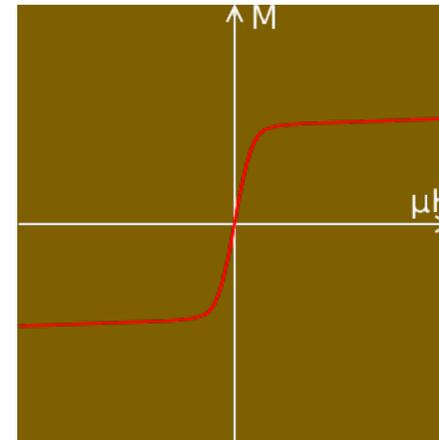
- Óxido de ferro
 - magnetita (Fe_3O_4)
 - maghemita (gamma - Fe_2O_3)
- Nanopartícula
 - Superparamagnética
 - Esférica
 - ~15 nm
- Recoberta com cadeias orgânicas



- ❖ Aprovado pelo FDA em 1995.
- ❖ Custa até 100 x mais que o fármaco puro.

SPIONs (Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles)

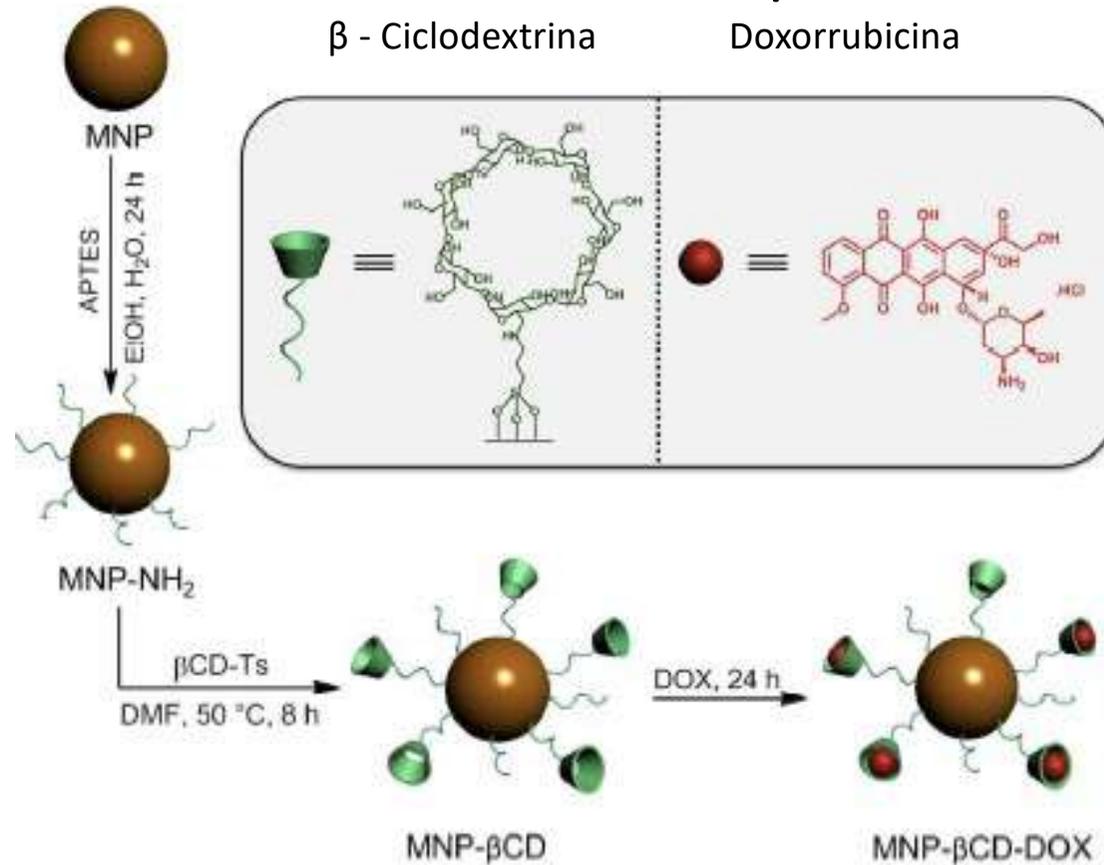
- Superparamagnetismo
 - Macrospin (alta magnetização de saturação)
 - Relaxação termicamente ativada
 - Coercividade nula
 - Baixo campo de saturação



Exemplo de Multifuncionalização

Carreamento de drogas + hipertermia

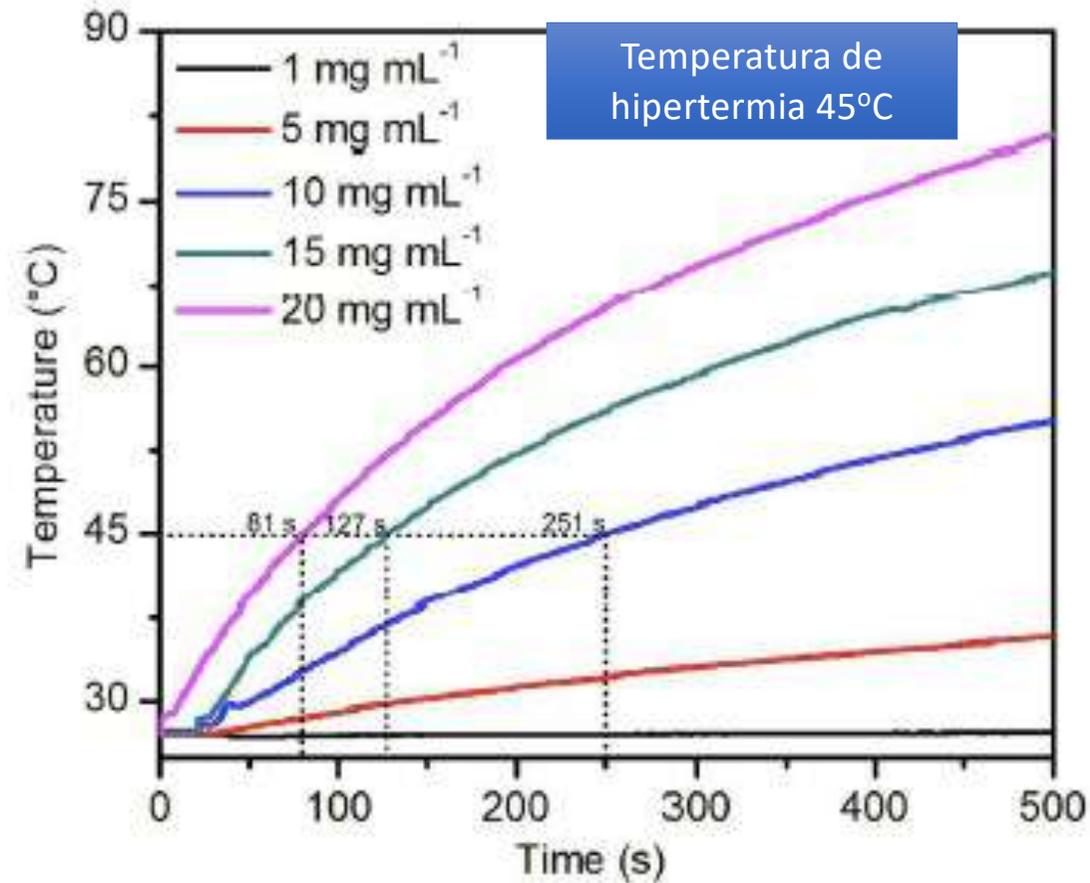
Dispositivo: SPION + β - Ciclodextrina + DOX



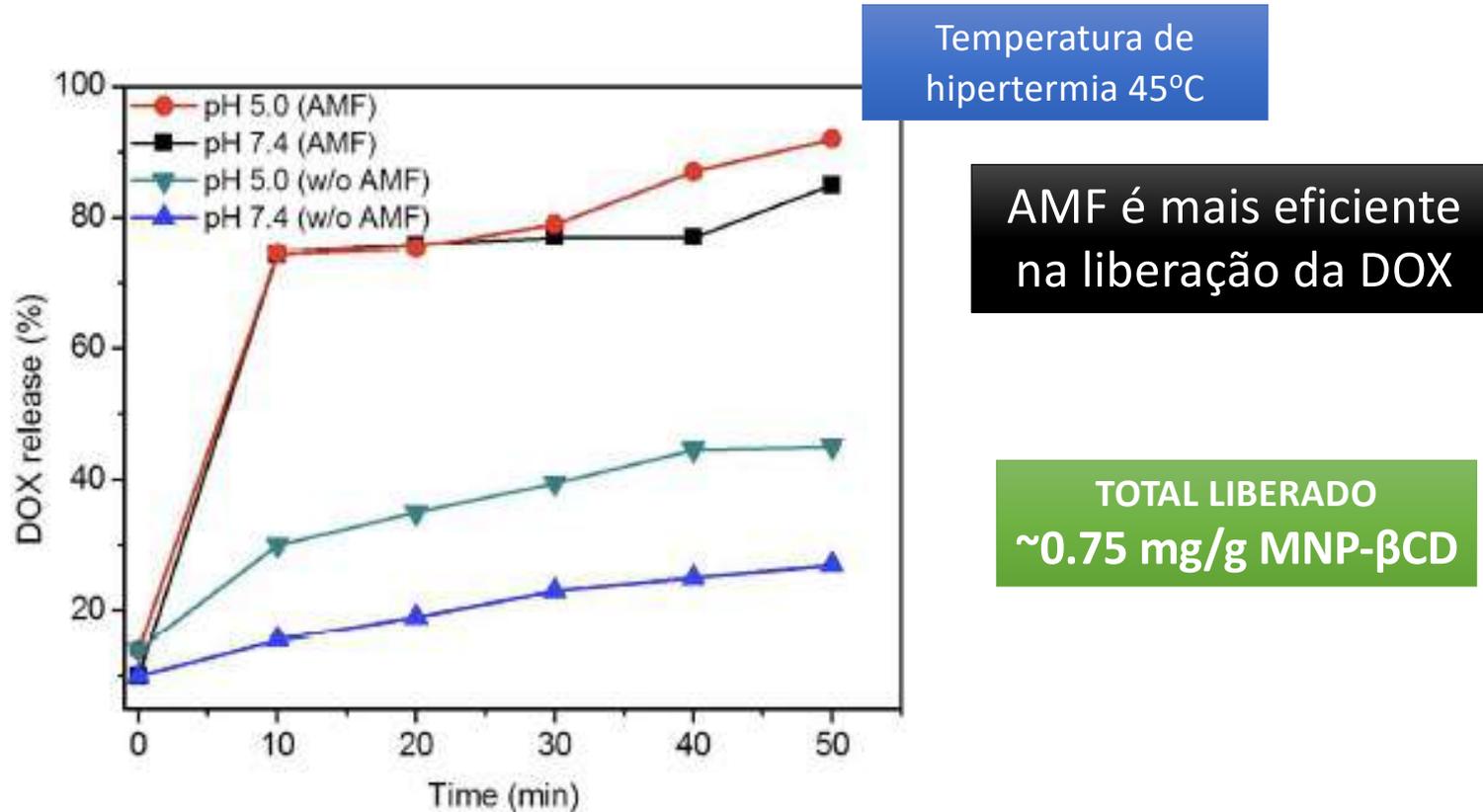
Carregamento da DOX:
0.81 mg/g de MNP- β CD

DOX é fracamente ligada à β -ciclodextrina
Quando estimulada a DOX é liberada

Hipertermia magnética



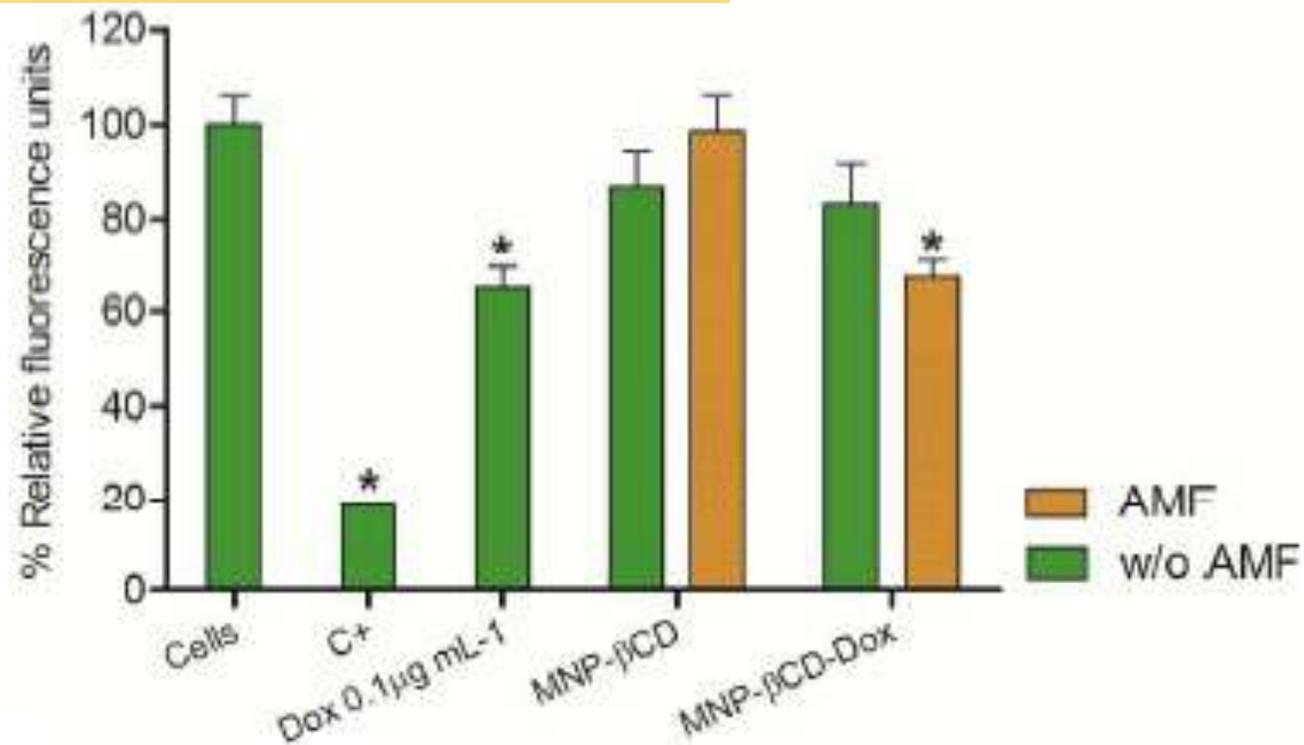
Liberação da DOX Espectroscopia UV-Vis



DOX é fracamente ligada à β -cyclodextrin.
Estimulo externo \rightarrow DOX é liberada.

Viabilidade x estímulo

Células HEK incubadas por 24h



A DOX é completamente liberada com AMF

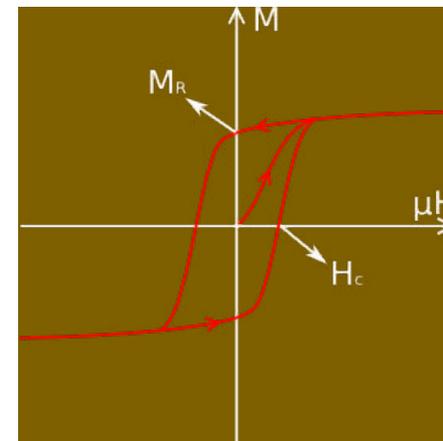
Só que SPION não aquece o
tanto que é necessário...

Como resolver isso?

Hipertermia Magnética

Pré-requisitos de partículas magnéticas para uso em hipertermia magnética

0. Biocompatibilidade e baixa citotoxicidade
 - ✓ aplicação biomédica
- I. Baixa remanência magnética (M_R)
 - ✓ baixa interação dipolar entre as partículas
 - ☐ evita aglomeração
 - ☐ evita entupimento e/ou trombose
- II. Baixo campo magnético de saturação
 - ✓ uso de campos magnéticos biocompatíveis - $H \cdot f < 5 \times 10^9$ A/ms
- III. Alta eficiência do SAR
 - ✓ minimizando a dose ministrada para o tratamento



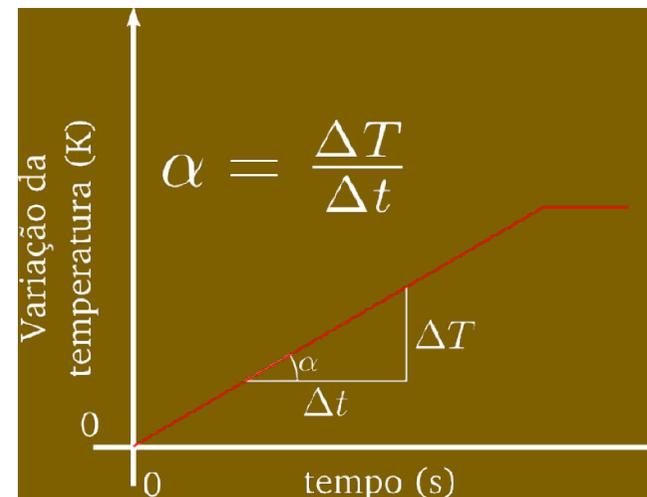
LAURENT, S. et al. Magnetic fluid hyperthermia: focus on superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Advances in colloid and interface science*, v. 166, n. 1-2, p. 8-23, 2011

Hipertermia Magnética

Medida de Hipertermia: SAR

Specific Absorption Rate

$$\begin{aligned} SAR &= \frac{W}{m} = \frac{1}{m} \left(\frac{dQ}{dt} \right) \\ &= C \frac{m'}{m} \left(\frac{dT}{dt} \right) \end{aligned}$$



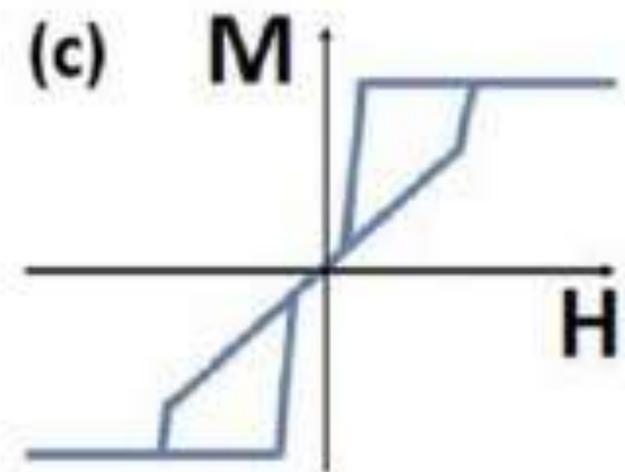
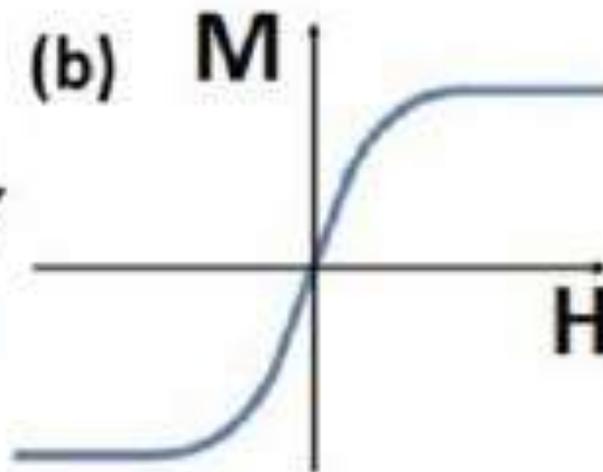
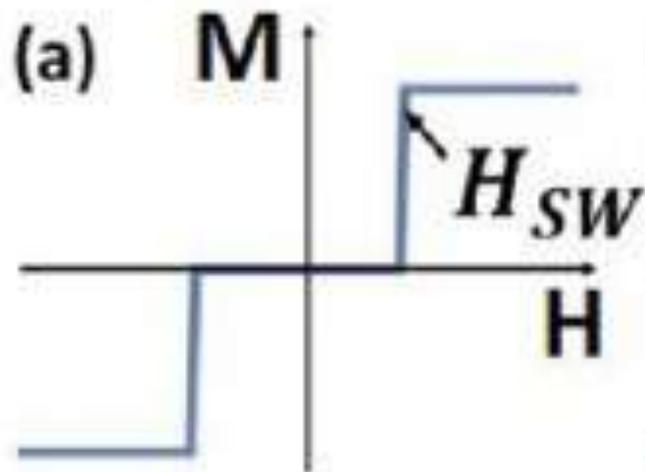
onde, C é o calor específico do ensemble (solvente+partículas), m' é a massa do ensemble, T é a temperatura, t é o tempo e m a massa de partículas.

Busca por outros comportamentos magnéticos

SAF

SPION

VORTEX



ATIVIDADES

MATERIAIS

- Tamanho / Morfologia
- Propriedades
- Escalonamento
- Síntese Verde
- Biossíntese

FUNCIONALIZAÇÃO

- Encapsulação
- Modificação de superfície
- Válvulas
- Ligantes
- Recobrimento natural
- Imobilização de enzimas

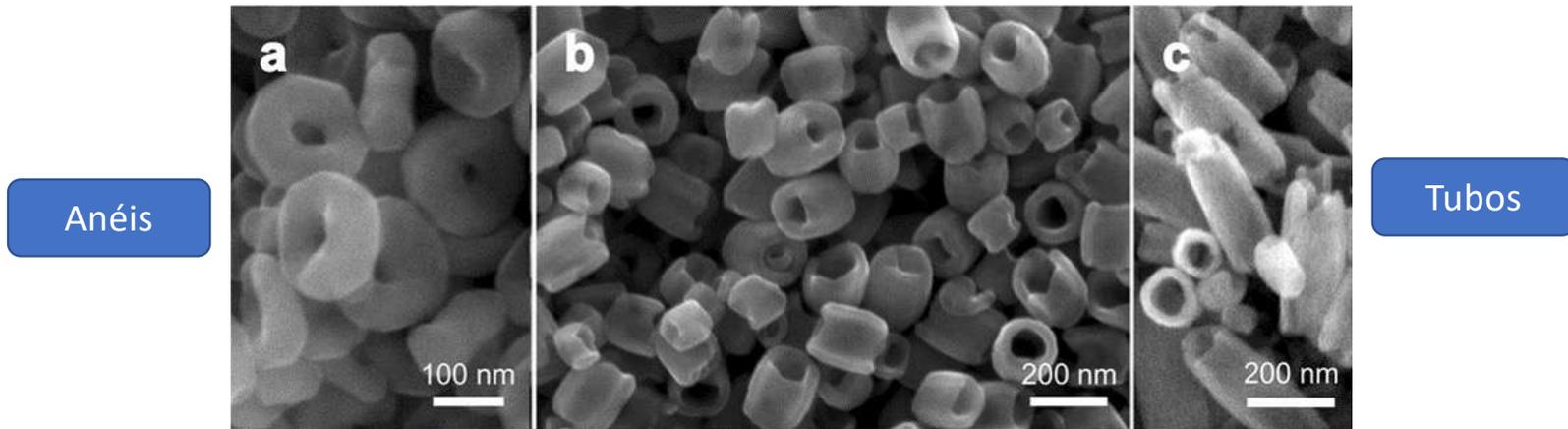
CARACTERIZAÇÃO

- Estrutural
- Morfológica
- Magnética
- Físico-Química
- Térmica

PROVA DE CONCEITO

- Liberação controlada
- Vetorização
- Hipertermia
- Bio-separação/catálise enzimática
- Regeneração celular

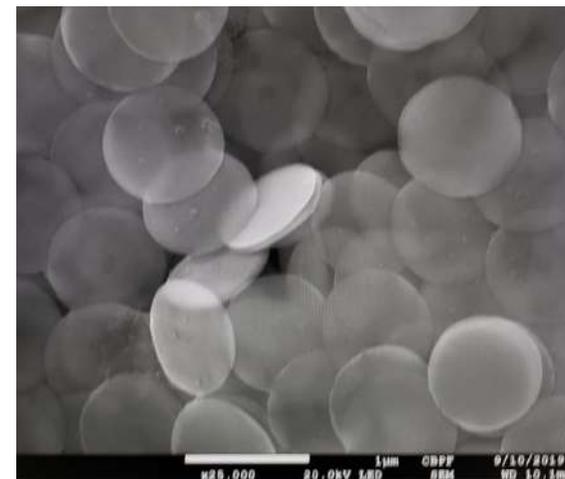
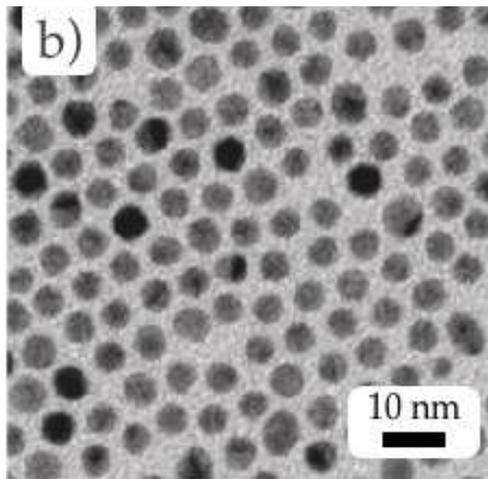
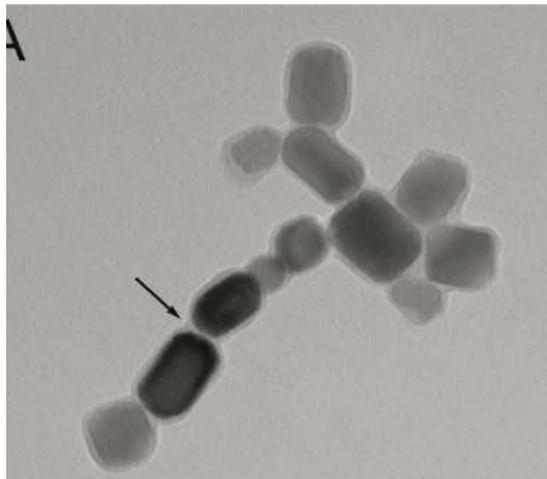
MORFOLOGIAS



Prismas

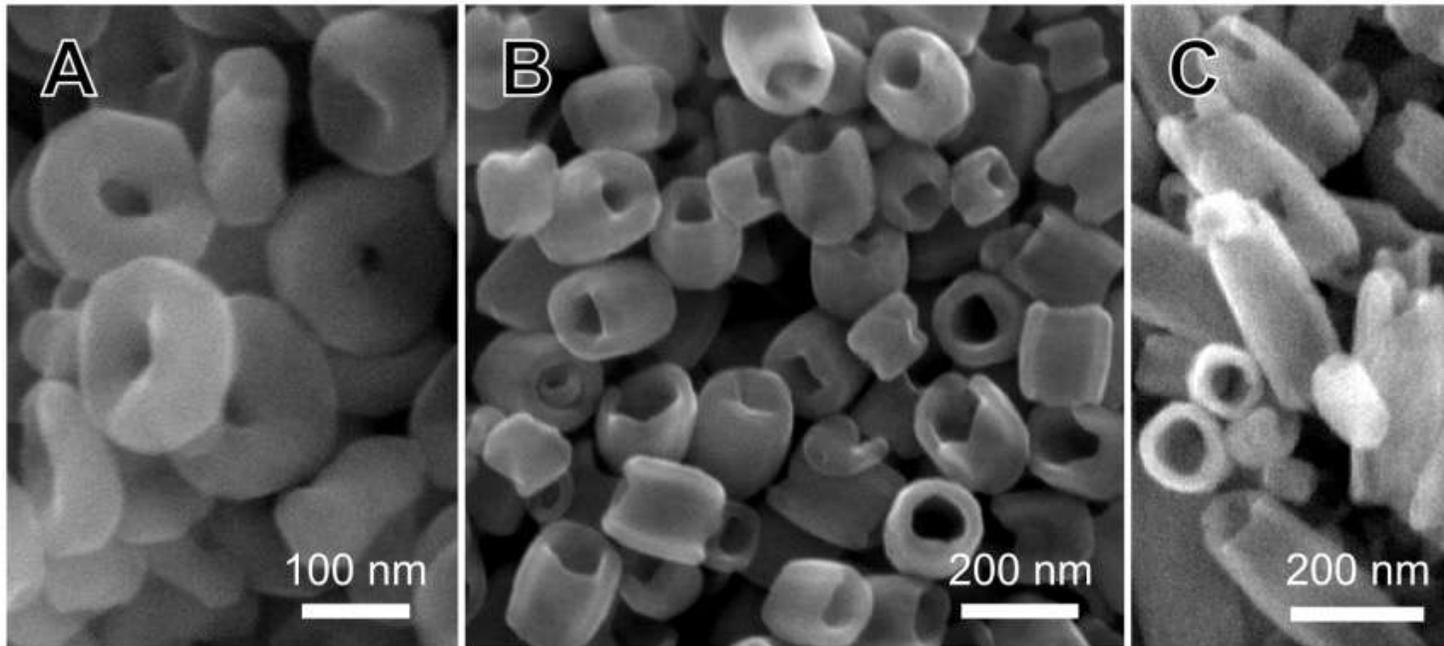
Esferas

Discos



Vortex Iron oxide Particle (VIP)

- Morfologia
- Magnetita



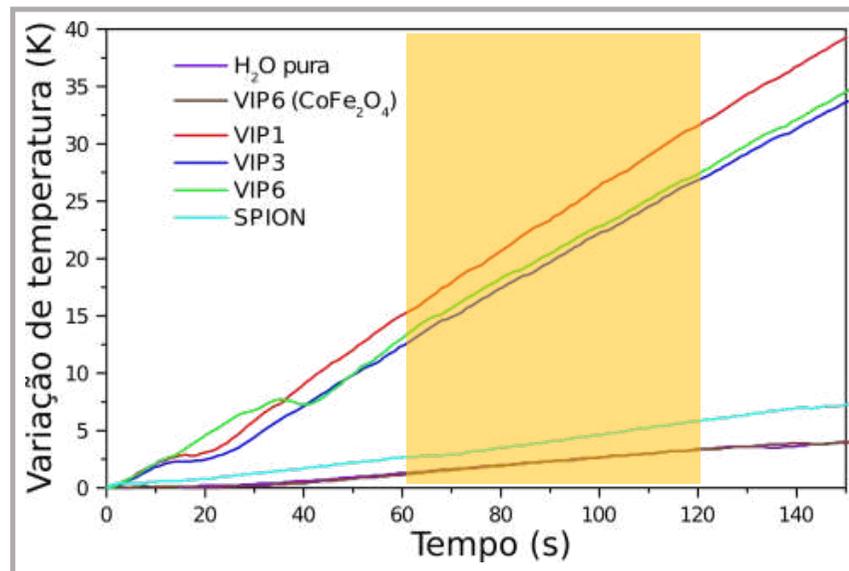
(A) VIP1; (B) VIP3; and (C) VIP6.

Caracterização

• Medida de Hipertermia

Concentração de VIP's = 1mg/mL

Curva de aquecimento para água pura (roxo), VIP1 (vermelho), VIP3 (azul), VIP6 (verde) e VIP6 CoFe₂O₄ (marrom).



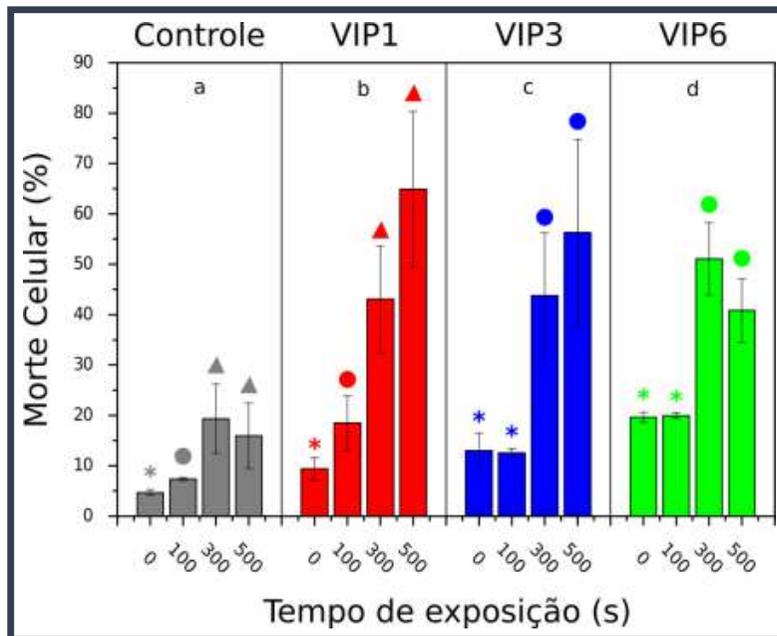
SAR do SPION ~ 50w/g

Valores de SAR medidos entre 60 s e 120 s.

Partícula	SAR a 2000e (W/g)	SAR a 3000e (W/g)	Magnetização de Saturação (emu/g)
VIP1	483	1161	102
VIP3	440	1002	79
VIP6	492	984	81

Experimentos *In vitro*

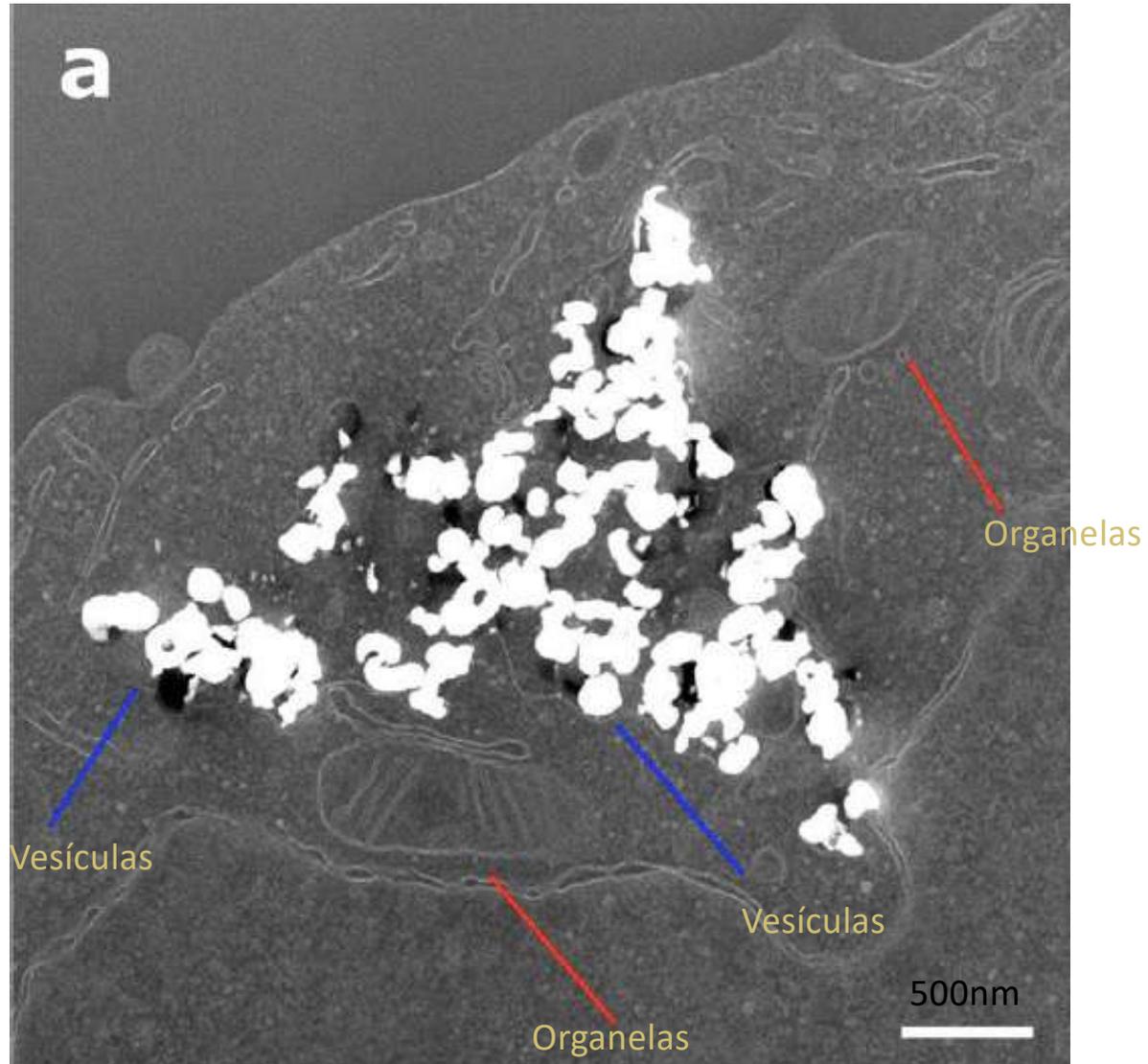
- *Hipertermia In vitro*



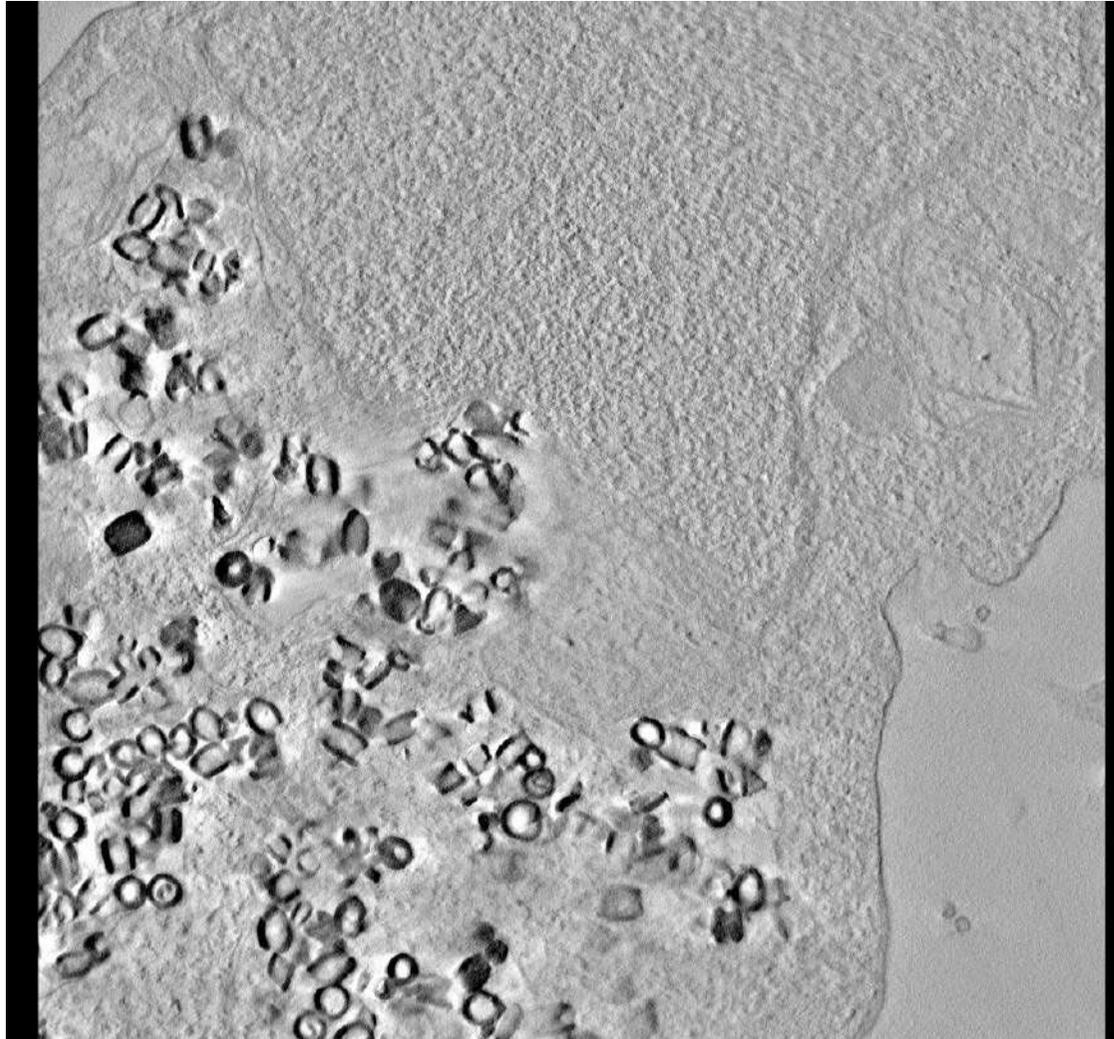
BAIXA CONCENTRAÇÃO DE VIPs UTILIZADAS NOS EXPERIMENTOS IN VITRO (0,1 mg/mL), NÃO OBSERVAMOS AQUECIMENTO

Resultados obtidos no experimento de hipertermia *in vitro*. O grupo controle (cinza), Partículas VIP1(vermelho), VIP3 (azul) e VIP6 (verde).

Internalização das VIPs

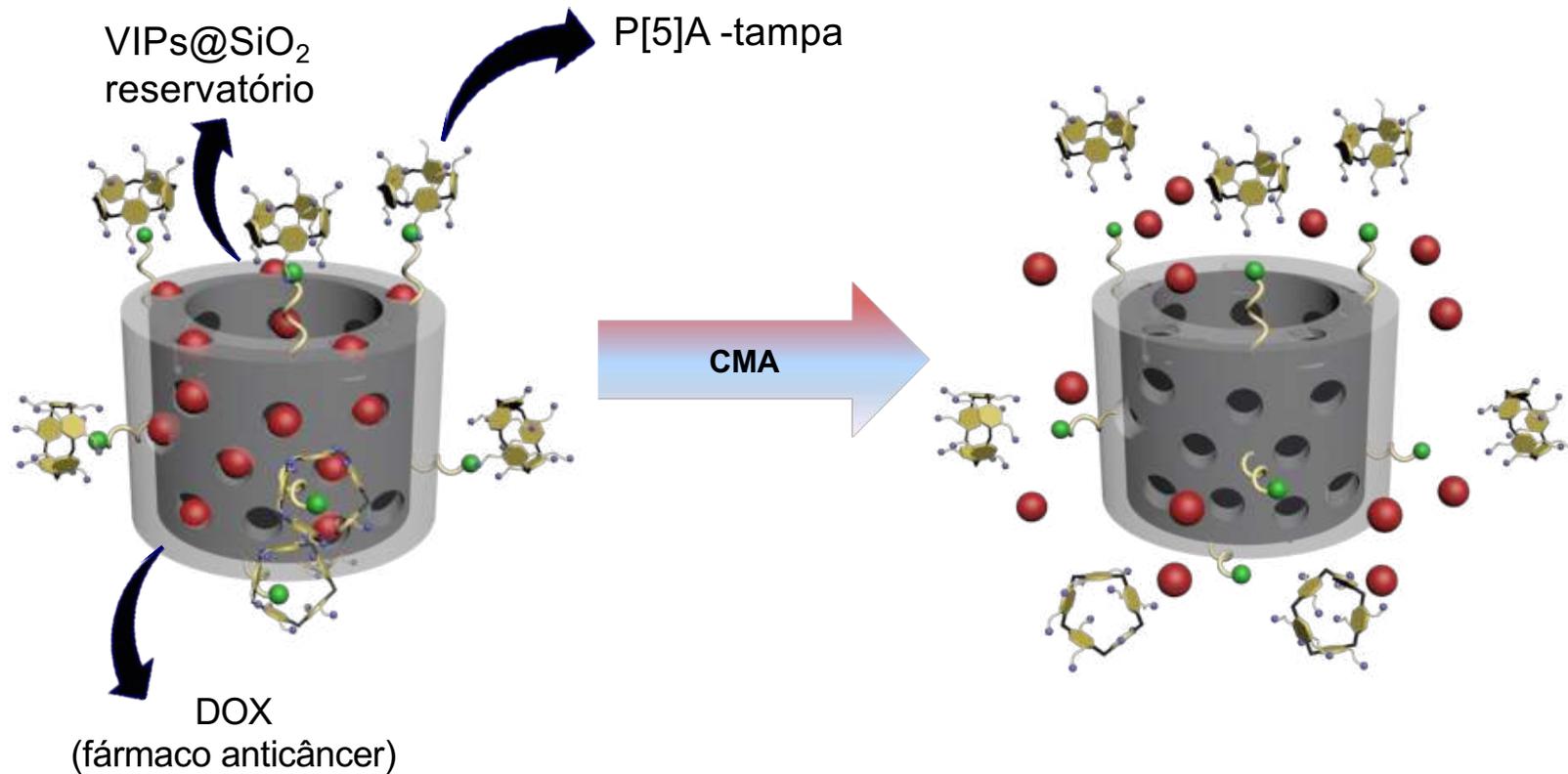


Tomografia



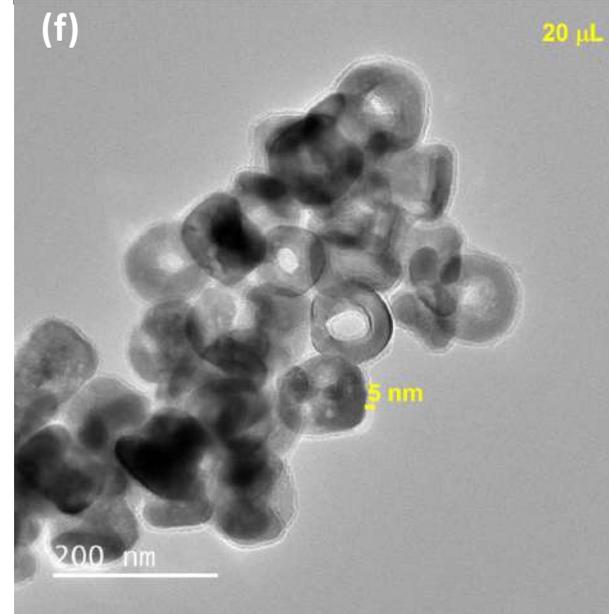
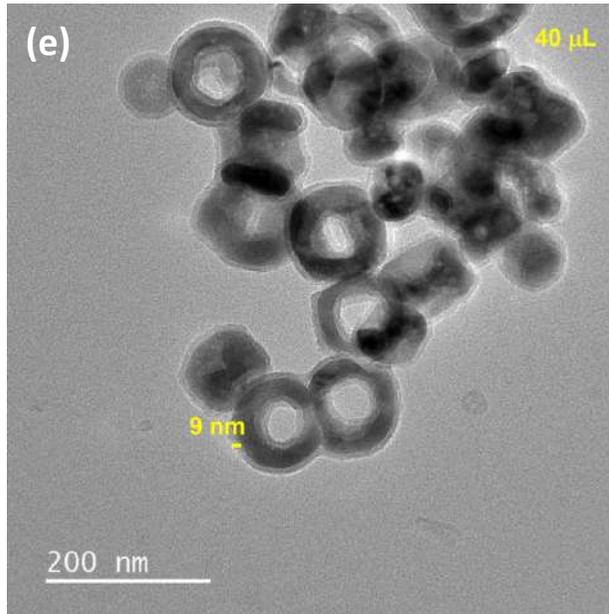
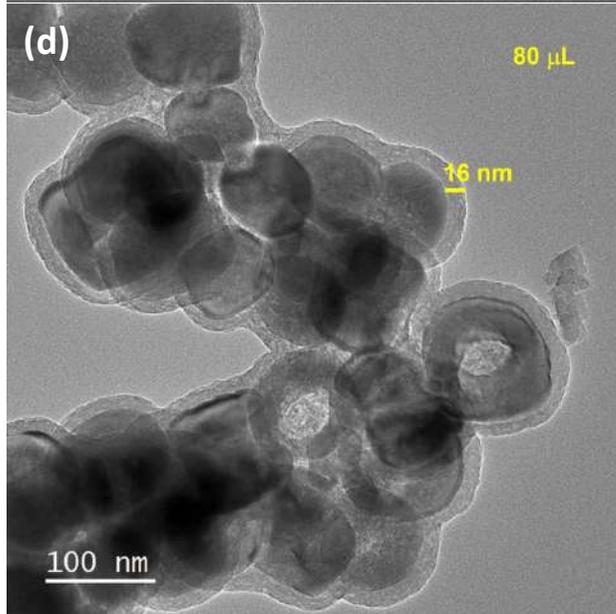
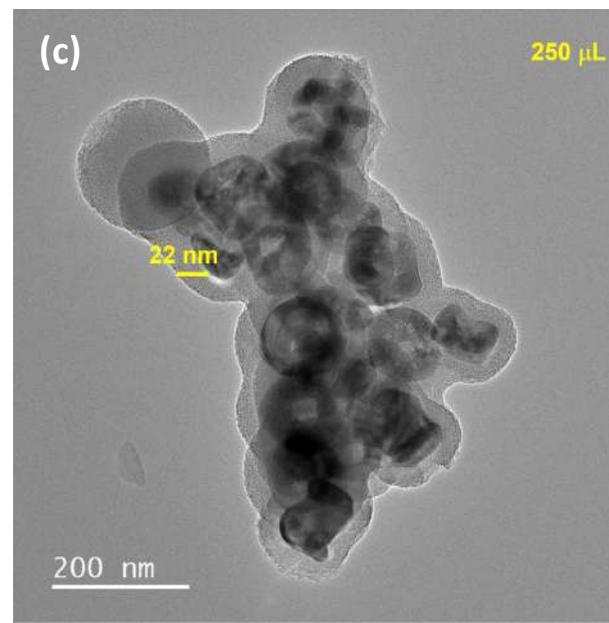
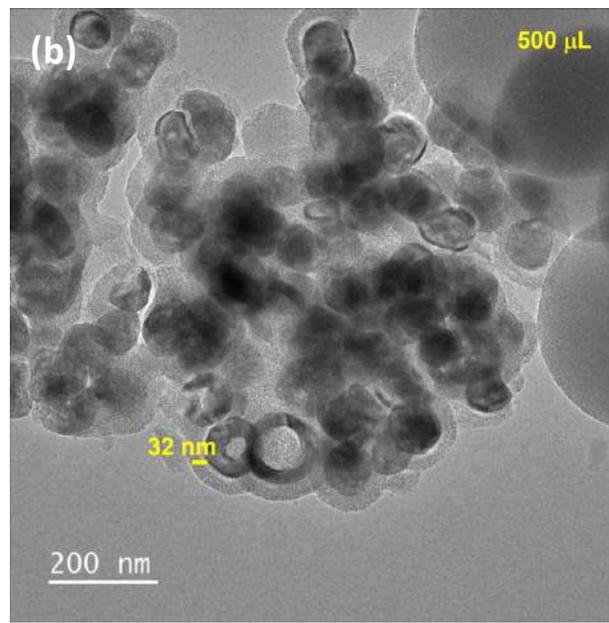
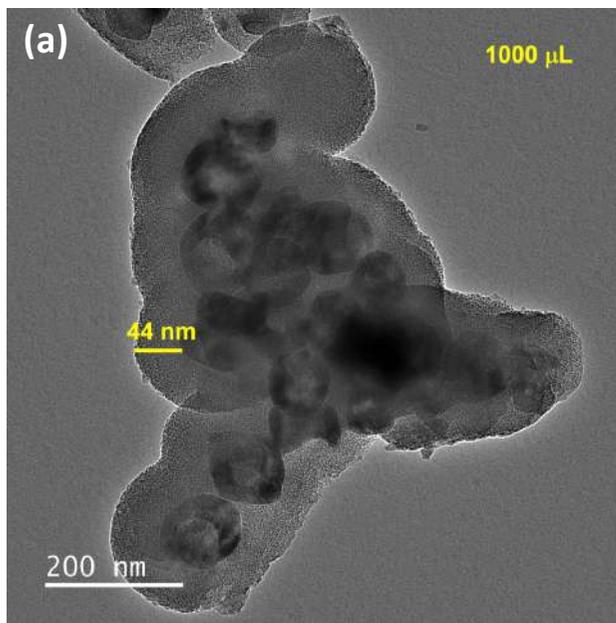
André Rossi

Mas como gostaríamos que fosse?



Caracterização morfológica,
magnética, química e térmica
da NV por várias técnicas

- ❖ Estudo in vitro da NV
- ❖ Avaliação do aquecimento (HM)

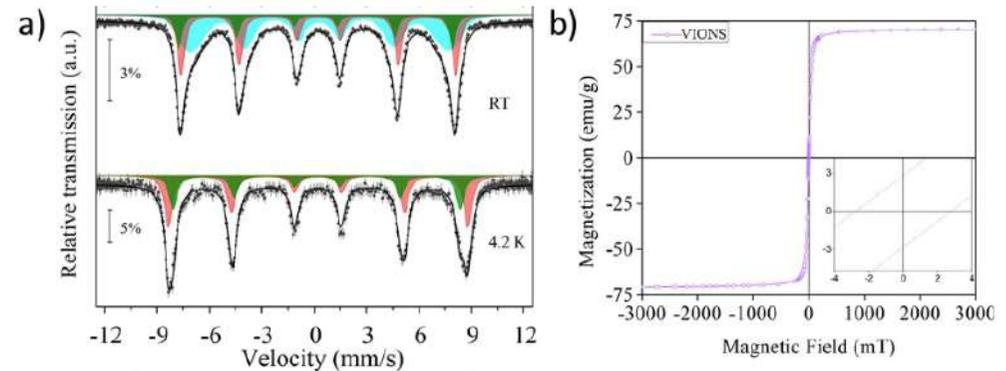
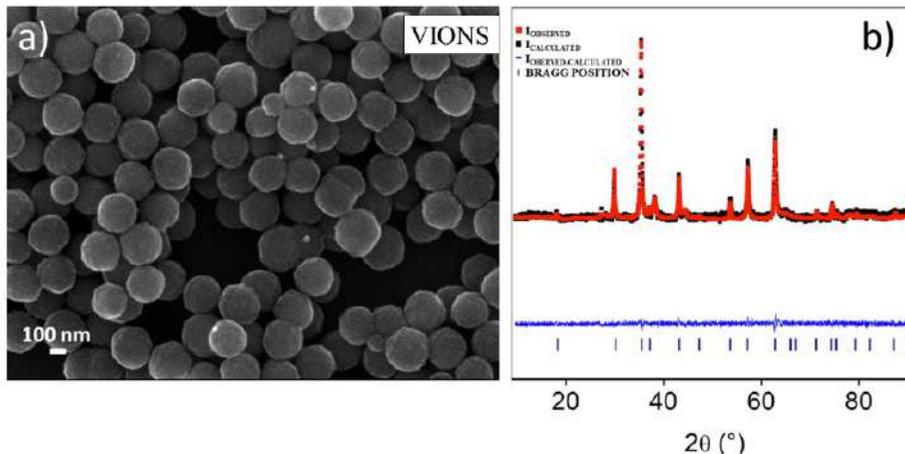
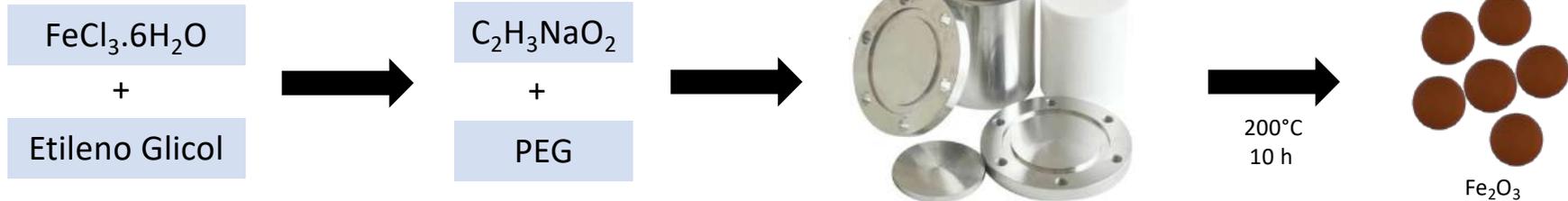


Hipertermia + Fototermia



Guilherme C. Concas, Wesley B. J. Fonseca, Richard J. Caraballo-Vivas,
Vitor L. S. Gomes, Mariella A. Camarena, Magda B. Fontes, Surender K
Sharma, Trevor P. Almeida, Evelyn C. S. Santos e Flávio Garcia

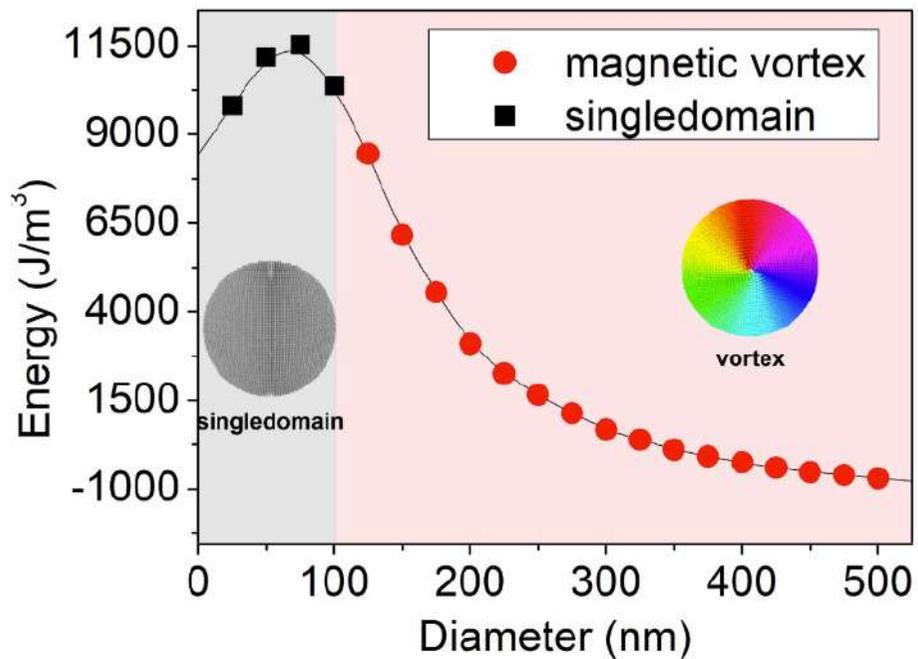
Síntese e caracterização de Nanopartículas de Oxido de Ferro



NP esférica -> 200nm

Por Mossbauer é composta de maghemita
Apresenta alta magnetização de saturação e
baixa coercividade -> compatível com vórtices

Caracterização do estado de vórtice



Simulação micromagnética -> indica vórtice

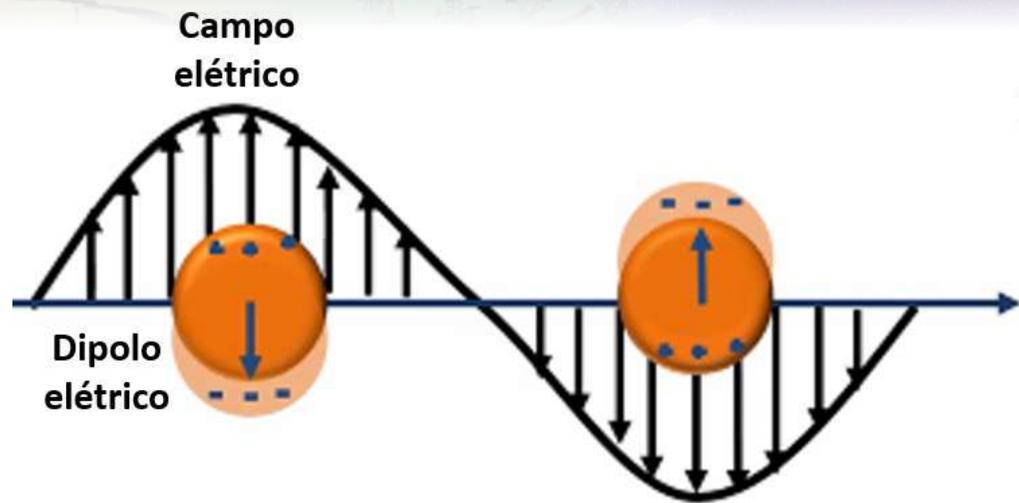


Microscopia Lorentz -> Indica haver vórtices

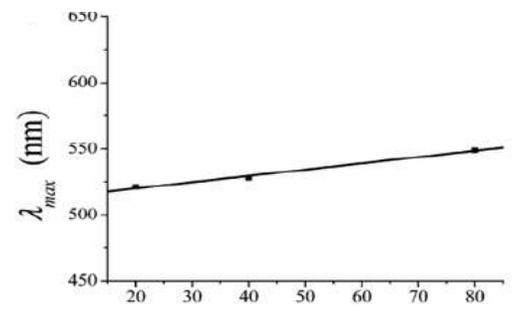


Fototermia

RESSONÂNCIA PLÁSMON DE SUPERFÍCIE



- DEPENDÊNCIA DO TAMANHO
- DEPENDÊNCIA DA MORFOLOGIA
- DEPENDÊNCIA DO NÍVEL DE AGREGAÇÃO

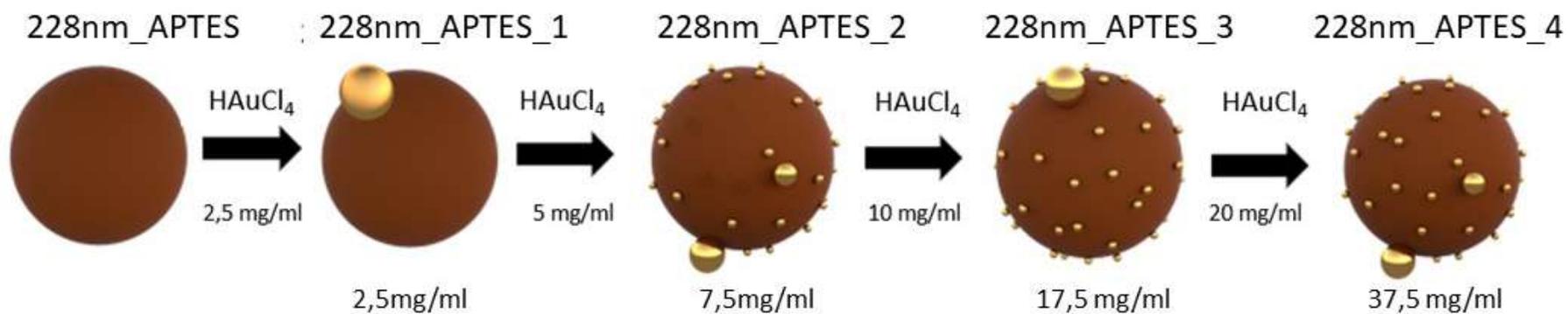


JAIN, et al. The Journal Of Physical Chemistry B, 2006.

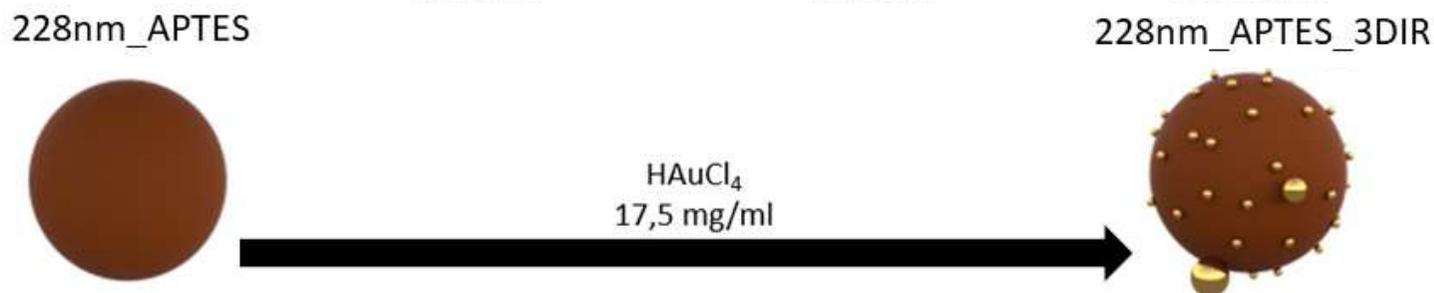
SANTOS et al. Química Nova, 2016.

DECORAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE FERRO POR OURO POR DEPOSIÇÃO-PRECIPITAÇÃO

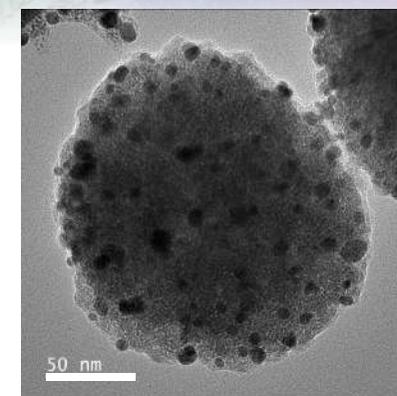
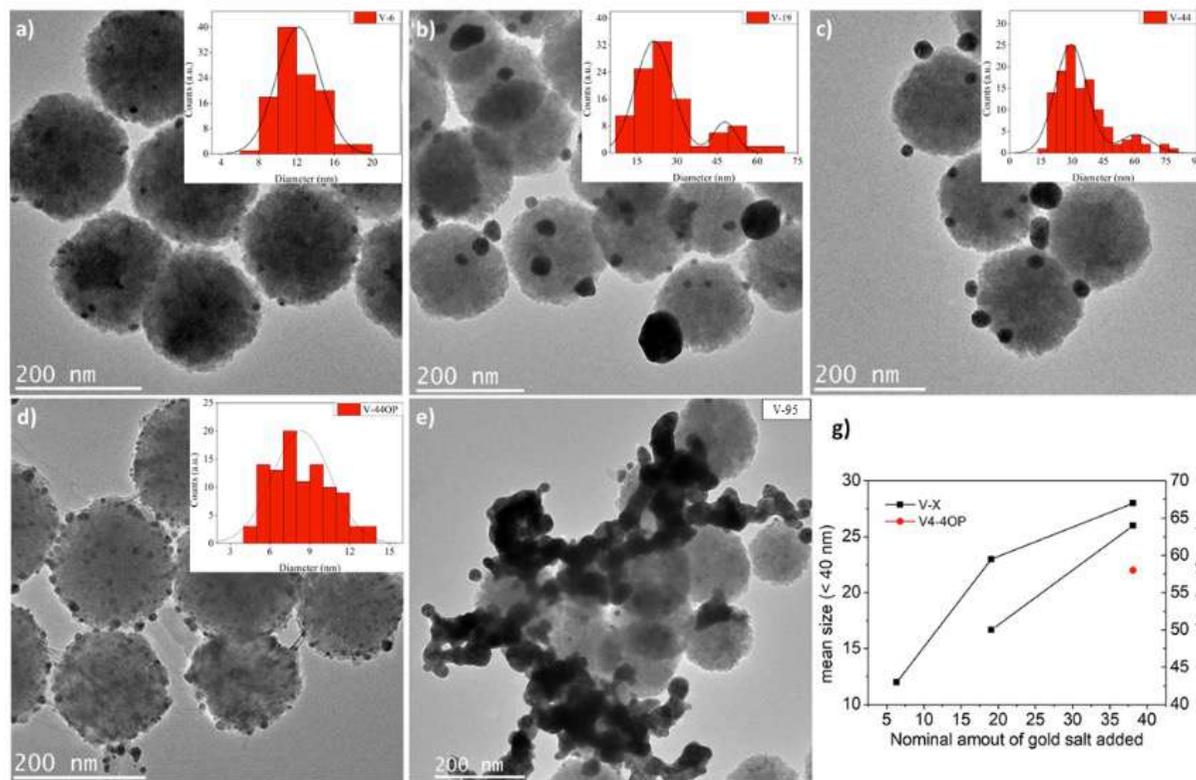
ALÍQUOTAS



PORÇÃO ÚNICA



ANÁLISE MORFOLÓGICA E DISTRIBUIÇÃO DE TAMANHO –Au



b) 228nm_APTES_3DIR (MET)

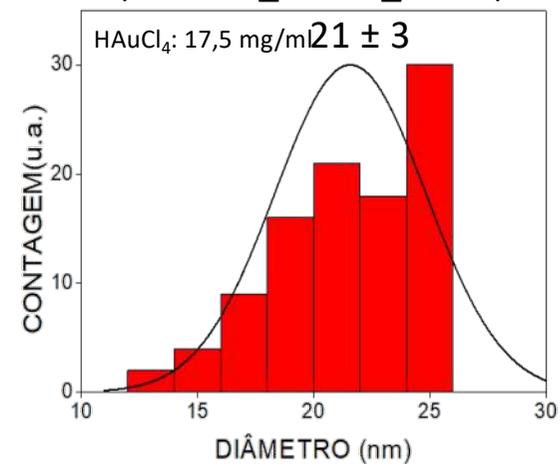
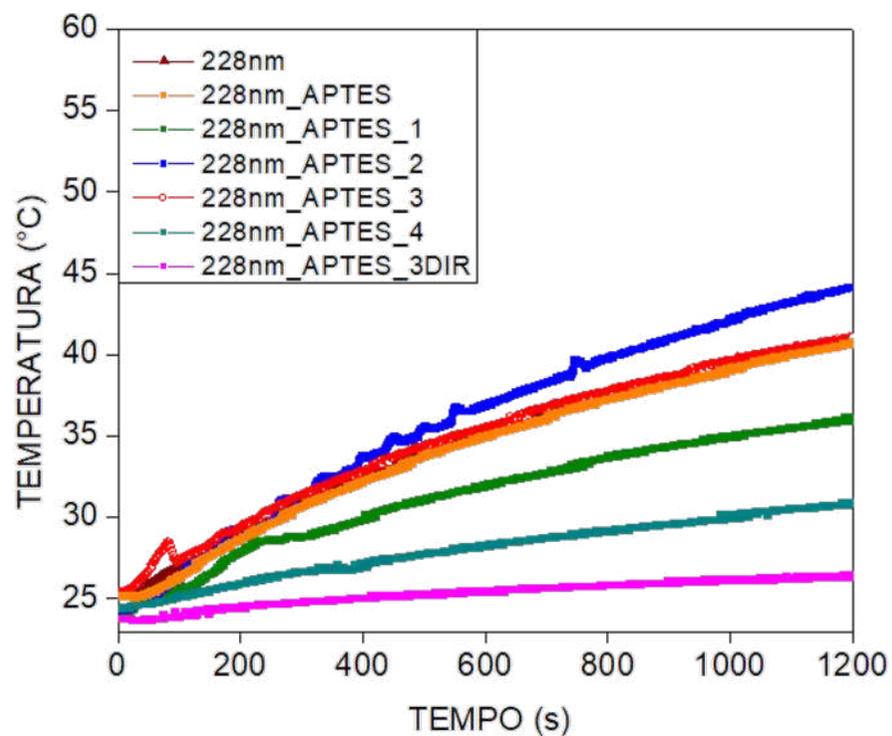


Figure 5: TEM images of the samples after the covering, with diameter size distribution. a) V-6, b) V-19, c) V-44, d) V-44OP e) V-95.

HIPERTERMIA MAGNÉTICA – 228nm_APTES

CAMPO APLICADO:
 AMPLITUDE: 200 Oe
 FREQUÊNCIA: 307 kHz
 $1,6 \cdot 10^6$ A/m.s



Amostra	SAR (W/g)	SAR _{NORM} (W/g)	ΔT(°C)	T _{max} (°C)
228nm	15,4	15,4	26,4	44,6
228nm_APTES	7,0	7,0	14,4	41,7
228nm_APTES_1	6,6	6,9	12,2	36,8
228nm_APTES_2	12,4	14,8	24,5	48,8
228nm_APTES_3	10,5	12,7	18,1	43,5
228nm_APTES_4	2,9	4,6	7,3	36,2
228nm_APTES_3DIR	3,8	5,7	3,0	26,5

Potencial para fototerapia UV-Vis

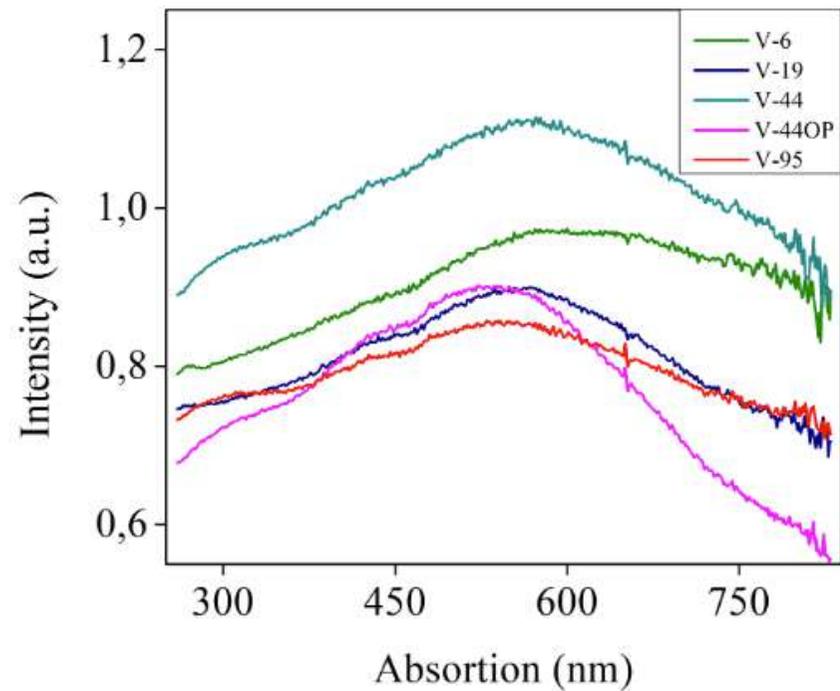


Figure 7: Fig. 8. UV-Vis spectra of magnetic nanoparticles after deposition-precipitation method.

Obrigado



CNPEM
Centro Nacional de Pesquisa
em Energia e Materiais

