

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 25/07/2024.

**Daniel José Pochapski**

**Nanocarreador Magnético de Hidróxido Duplo Lamelar  
para Aplicações Biomédicas**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química do Instituto de Química de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química

Araraquara

2022

P739n	<p>Pochapski, Daniel José Nanocarreador magnético de hidróxido duplo lamelar para aplicações biomédicas / Daniel José Pochapski. -- Araraquara, 2022 144 f. : il.</p> <p>Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Química, Araraquara Orientador: Celso Valentim Santilli</p> <p>1. Hidróxidos duplos lamelares. 2. Magnetita. 3. Materiais biomédicos. 4. Métodos de simulação. 5. Hipertermia. I. Título.</p>
-------	--

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Química, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

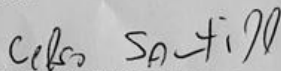
CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: "Nanocarregador magnético de hidróxido duplo lamelar para aplicações biomédicas"

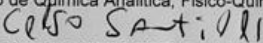
AUTOR: DANIEL JOSÉ POCHAPSKI

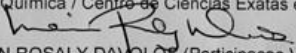
ORIENTADOR: CELSO VALENTIM SANTILLI

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em QUÍMICA, pela Comissão Examinadora:



Prof. Dr. CELSO VALENTIM SANTILLI (Participação Virtual)  
Departamento de Química Analítica, Físico-Química e Inorgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara

  
Prof. Dr. EDSON ROBERTO LEITE (Participação Virtual)  
Departamento de Química / Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia - UFSCar - São Carlos

  
Prof.ª Dr.ª MARIAN ROSALY DAVALOS (Participação Virtual)  
Departamento de Química Analítica, Físico-Química e Inorgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara

Araraquara, 25 de julho de 2022

## **DADOS CURRICULARES**

### **Identificação**

**Nome:** Daniel José Pochapski

**Nome em citações bibliográficas:** D.J. Pochapski.

### **Formação complementar**

**2019-** Curso de Método de Rietveld- Universidade Federal do ABC, Santo André, São Paulo.

**2019-** Fundamentos de Espectroscopia Raman: Teoria e Prática- Instituto de Química, UNESP, Araraquara-SP.

**2020-** SAXS basics and practicals on the Nano-inXider SAXS/WAXS equipment- Instituto de Química, UNESP, Araraquara-SP. .

### **Trabalhos apresentados durante o período de mestrado**

**2021-** D.J. Pochapski, C. Carvalho dos Santos, S.H. Pulcinelli, C.V. Santilli, Zeta potential and colloidal stability of nanoparticle dispersions: how can the choice of the electrokinetic models influence the interpretation of results?. 3rd European Symposium on Nanofluids (ESNF), 2021, Iasi, Romania.

**2019-** D.J. Pochapski, S.H. Pulcinelli, C.V. Santilli, Determinação das Propriedades Elétricas de Superfície de Argilominerais por Fenômenos Eletrocínéticos. V Reunião anual sobre argilas aplicadas (VRAA), Universidade de Franca (UNIFRAN), 2021, Franca, São Paulo.

### **Artigos completos publicados em periódicos**

R.G.L. Gonçalves, P.A. Lopes, D.J. Pochapski, L.C.A. de Oliveira, F.G. Pinto, J.L. Neto, J. Tronto, Effect of pH, ionic strength, and temperature on the adsorption behavior of Acid Blue 113 onto mesoporous carbon, Environ. Sci. Pollut. Res. (**2022**). <https://doi.org/10.1007/s11356-022-21193-y>.

D.J. Pochapski, C. Carvalho dos Santos, G.W. Leite, S.H. Pulcinelli, C.V. Santilli, Zeta Potential and Colloidal Stability Predictions for Inorganic Nanoparticle Dispersions: Effects of Experimental Conditions and Electrokinetic Models on the Interpretation of Results, Langmuir. 37 (**2021**) 13379–13389.

<https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.1c02056>.

2. S. V Harb, M.S. Rodrigues, T.A.C. de Souza, A. Trentin, M.C. Uvida, D.J. Pochapski, S.H. Pulcinelli, C. V Santilli, P. Hammer, Smart PMMA-cerium oxide anticorrosive coatings: Effect of ceria content on structure and electrochemical properties, *Prog. Org. Coatings*. 161 (2021) 106548. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2021.106548>.

A. dos Santos, M.F. Viante, D.J. Pochapski, A.J. Downs, C.A.P. Almeida, Enhanced removal of p-nitrophenol from aqueous media by montmorillonite clay modified with a cationic surfactant, *J. Hazard. Mater.* 355 (2018) 136–144. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2018.02.041>.

### **Capítulos de livros**

**2022-** C.V.Santilli. Willian Max Oliveira de Souza de Santana, Daniel José Pochapski, Sandra Pulcinelli, Carla Raquel Fontana, POLYMERIC MICELLES MEDIATED PHOTODYNAMIC THERAPY, in: *Nanomater. Photodyn. Ther.*, Elsevier, 2021: pp. 200–300.

### **Capa de revista publicada em periódico**

D.J. Pochapski, C. Carvalho dos Santos, G.W. Leite, S.H. Pulcinelli, C.V. Santilli, Nonuniform zeta potential distribution around nanoparticle aggregates and its implications for interparticle interaction in an aqueous solution, *Langmuir*. 37 (2021) 13179-13536.

November 16, 2021 Volume 37, Number 45

pubs.acs.org/Langmuir

# LANGMUIR

The ACS journal of fundamental interface science



 ACS Publications  
Most Trusted. Most Cited. Most Read.

[www.acs.org](http://www.acs.org)

## AGRADECIMENTOS

*Slava Isusu Christu*

Gostaria de expressar a minha gratidão a todos que me ajudaram nesta jornada ao longo dos últimos anos. A minha passagem pelo Instituto de Química, UNESP-Araraquara, foi uma experiência muito marcante. Tive o privilégio de conhecer e trabalhar com pessoas incríveis, que tiveram um impacto único no trabalho relatado nesta dissertação assim como na minha experiência na pós-graduação em geral. É um prazer mencioná-los aqui pelo nome.

Gostaria de agradecer ao meu orientador, Professor Celso Valentim Santilli, por me dar a oportunidade de trabalhar em seu laboratório de Físico-Química de Materiais (GFQM). O seu constante envolvimento, apoio e determinação em não aceitar nada inferior a excelência, continuaram a me motivar ao longo de todos os trabalhos que participei. Particularmente, eu aprecio a liberdade que você me concedeu enquanto conduzia a minha pesquisa, o que incluiu permitir que eu conduzisse “experimentos de segunda-feira” em qualquer dia da semana.

Gostaria de agradecer aos professores Peter Hammer e Sandra Helena Pucinelli do Instituto de Química; o primeiro por sempre estar me motivando e ensinando, além de fazer um dos melhores cafés que sempre acompanharam as nossas discussões; a segunda por ter me aceitado em seu grupo de pesquisa e me apresentar à pesquisa em nível de pós-graduação.

Também gostaria de agradecer aos professores do IQ, que moldaram a minha compreensão e alimentaram a minha sede de conhecimento científico. Em particular, gostaria de agradecer ao professor Miguel Jafelicce por ter me convidado a conhecer o IQ durante o “coffe Break” de um evento, sendo decisivo para que eu embarcasse nessa jornada; também por sua ajuda em disponibilizar vários instrumentos para adquirir dados científicos.

Obrigado a todos os membros atuais e anteriores do GFQM que moldaram a identidade do grupo e foi um grande prazer trabalhar com eles. Agradeço pelo nome a cada um deles: Marina, Danubia, Samarah, Rosenberg, Rodrigo, Andressa, Camila, Adila, Rodolfo, Max, Adriana Almeida e Manera, Mayara, Thiago, Caio e Aline.

Obrigado aos meus pais, José e Lídia, por todo amor, carinho e incentivo sem fim em cada etapa da minha vida. Jamais esquecerei de todos os esforços e sacrifícios que vocês fizeram para que eu pudesse receber uma excelente educação. Aos meus irmãos, Gabriel e José Augusto, por estarem sempre ao meu lado me incentivando, apoiando e ajudando. As suas jornadas de vida me encorajam para a realização desde trabalho relatado nesta dissertação. Também agradeço aos meus tios e tias, João, Eli-ta, Ana, e Nádia por todo incentivo e apoio.

Obrigado a todos os meus amigos que constantemente me lembram sobre as coisas importantes da vida e me empurram para ser uma pessoa melhor. Em especial, ao Fernando, Thulío e Gustavo. Também agradeço a minha namorada Larissa M. S que, após nos aproximarmos no último ano, me incentivou para a conclusão deste trabalho e por compartilhar muitos momentos e histórias.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

*Slava na v'iki*

## RESUMO

Hidróxidos duplos lamelares (HDL) são uma classe específica de materiais inorgânicos 2D com propriedades físico-químicas versáteis e moduladoras que permitem diversas aplicações biomédicas, como diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças. Em particular, as nanopartículas (NP) de HDL mostraram recentemente avanços sem precedentes na construção química controlável e simplificada, engenharia de superfície versátil e pesquisa biológica abrangente. Dentro deste contexto, exploramos neste trabalho a construção de uma estrutura multifuncional a base de HDL e NP de magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), com potencial aplicação como um nanocarreador magnético para liberação controlada de droga com uso simultâneo na terapia anticâncer da hipertermia do fluido magnético (HFM). Para isso, sintetizamos NP de HDL de ZnAl por uma rota sol-gel modificada e NP de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  pelo método de co-precipitação para serem utilizados como blocos de construção coloidal. A estrutura multifuncional é formada através de um processo de agregação espontâneo, dependente unicamente da magnitude e sinal da carga superficial das NP. Um fármaco modelo (diclofenaco de sódio) foi intercalado na camada interlamelar das NP de HDL para mostrar que a liberação local da droga pode ser desencadeada pela aplicação de um campo magnético alternado (AMF). Além disso, o calor gerado pela estrutura automontada quando exposta ao AMF por um tempo ( $t$ ), é suficientemente alto ( $>44-46$  °C e  $t$  1-5 min) para levar a necrose de um tecido tumoral. Estes resultados são suportados por simulações numéricas, que demonstraram que o calor gerado durante a hipertermia magnética pode levar a necrose completa de um tumor localizado na glândula mamária. O presente trabalho explora os desafios recentes encontrados no desenvolvimento de novas estruturas multifuncionais a base de HDL para aplicações biológicas, incluindo estabilidade coloidal, acúmulo no local alvo da doença e integração com múltiplas modalidades.

## ABSTRACT

Lamellar double hydroxides (LDH) are a specific class of 2D inorganic materials with versatile and modulates physicochemical properties that allow for diverse biomedical applications, such as in the diagnosis, prevention, and treatment of diseases. In particular, LDH nanoparticles (LDH NPs) have recently shown unprecedented advances in controllable and simplified chemical construction, versatile surface engineering, and comprehensive biological research. Within this context, we explore in this work the construction of a multifunctional structure based on LDH and magnetite ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) NPs, with potential application as a magnetic nanocarrier for controlled drug release with simultaneous use for magnetic fluid hyperthermia (MRM) as an anticancer therapy. For this, we synthesized ZnAl LDH NPs by a modified sol-gel route and  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs by the coprecipitation method to be used as colloidal building blocks. The automated structure is formed through a spontaneous aggregation process, dependent on the magnitude and sign of the NPs surface charge. A model drug (diclofenac sodium) was intercalated into the interlamellar layer of LDH NPs to show that local drug release can be triggered by the application of an alternating magnetic field (AMF). In addition, the heat generated by the self-assembled structure when exposed to the alternating magnetic field for a time ( $t$ ) is high enough ( $>44$  °C, from  $t$  1-5 min) to lead to the tumor tissue necrosis. These results were supported by numerical simulations, which show that the heat generated during magnetic hyperthermia can lead to complete necrosis of a tumor located in the mammary gland. The present work explores recent challenges encountered in the development of new multifunctional LDH -based structures for biological applications, including colloidal stability, accumulation at the disease-targeted site, and integration with multiple modalities.

## Abreviaturas

<b>AMF</b>	Campo Magnético Alternado	<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>BET</b>	Brunauer-Emmett-Teller	<b>HDL</b>	Hidróxidos Duplos Lamelares
<b>DCE</b>	Dupla Camada Elétrica	<b>HFM</b>	Hipertermia do Fluido Magnético
<b>DLCA</b>	Agregação Limitada por Difusão	<b>IEP</b>	Ponto Isoelétrico
<b>DLS</b>	Espalhamento Dinâmico de Luz	<b>NP</b>	Nanopartículas
<b>DLVO</b>	Derjaguin and Landau, Verwey and Overbeek	<b>PAA</b>	Ácido poli(acrílico)
<b>DS</b>	Dioclofenaco de Sódio	<b>PDI</b>	Índice de Polidispersão
<b>ELS</b>	Espalhamento Eletroforético de Luz	<b>PO</b>	Óxido de Propileno
<b>FEM</b>	Simulações de Elementos Finitos	<b>RLCA</b>	Agregação Limitada por Reação
<b>FMDS</b>	Fármaco Modelo Diclofenaco de Sódio	<b>RM</b>	Ressonância Magnética
<b>FTIR</b>	Espectroscopia Vibracional de Absorbância no Infravermelho com Transformada de Fourier	<b>SAED</b>	Difração de Elétrons de Área Seleccionada
<b>acac</b>	Acetilacetona	<b>SAXS</b>	Espalhamento de raios-X a Baixo Ângulo
		<b>SP</b>	Superparamagnetismo
		<b>STEM</b>	Microscópio Eletrônico de Varredura por Transmissão
		<b>XPS</b>	Espectroscopia de Fotoelétrons Excitadas por Raios-X

## Símbolos e Constantes

$\mu_e$	Mobilidade eletroforética [ $\mu\text{cm}/\text{Vs}$ ]	$M$	Magnetização [kA/m]
$\kappa^{-1}$	Parâmetro de Debye-Huckel [nm]	$H$	Campo magnético aplicado [mT/ $\mu_0$ ]
$\zeta$	Potencial Zeta [mV]	$H_0$	Amplitude do campo magnético alternado (AC) [mT/ $\mu_0$ ]
$\Phi$	Potencial Eletrostático [mV]	$f$	Frequência de campo magnético alternado (AC) [kHz]
$\tau$	<i>Relaxação</i> [s]	$\mu_0$	Constante magnética: $4\pi \cdot 10^{-7}$ [N·A <sup>-2</sup> ]
$\tau_N$	<i>Relaxação de Néel</i> [s]	$K_{ef}$	Constante anisotrópica efetiva [J/m <sup>3</sup> ]
$\tau_B$	<i>Relaxação Browniana</i> [s]	$M_s$	Magnetização de Saturação [kA/m]
$d_{cr}$	Tamanho Crítico [nm]	$M_r$	Magnetização Remanescente [kA/m]
$d_p$	Diâmetro da partícula [nm]	$M$	Magnetização [kA/m]
T	Temperatura [°C]	$H$	Campo magnético aplicado [mT/ $\mu_0$ ]
$E$	Campo elétrico externo [V/m]	$H_0$	Amplitude do campo magnético alternado (AC) [mT/ $\mu_0$ ]
$H$	Campo magnético aplicado [mT/ $\mu_0$ ]	$f$	Frequência de Campo Magnético alternado (AC) [mT/ $\mu_0$ ]
$K_B$	Constante de anisotropia a granel (material) [J/m <sup>3</sup> ]	$R_g$	Raio de giro [nm]
$K_s$	Constante de anisotropia de superfície [J/m <sup>2</sup> ]	$I(q)$	Intensidade de Espalhamento [Unid. Arb.]
$V_H$	Volume hidrodinâmico da partícula [nm]	$p(r)$	Função de distribuição da distância dos pares no espaço real [Unid. Arb.]
$k_B$	Constante de Boltzman: $1.3806 \cdot 10^{-23}$ [J/K]	$D_{MAX}$	Diâmetro máximo da partícula [nm]
$n$	Viscosidade (macroscópica) (de um líquido transportador) [Pa·s]		
$H_C$	Coercividade [mT/ $\mu_0$ ]		
$M_s$	Magnetização de Saturação [kA/m]		
$M_r$	Magnetização Remanescente [kA/m]		

$V_T$	Energia de interação total DLVO
$V_{vdW}$	Energia de interação de Van der Waals [ $1/k_B T$ ]
$V_{EDL}$	Energia de interação eletrostática [ $1/k_B T$ ]
$V_{SO}$	Energia de interação osmótica [ $1/k_B T$ ]
$V_{SE}$	Energia de interação elástica [ $1/k_B T$ ]
$s$	Variável de dimensão SAXS

## Lista de Figuras

- 1
- 2 **Figura 1.** Estrutura representativa de um HDL.
- 3 **Figura 2.** Mecanismos de reação envolvidos na síntese do Nano-HDL de NiAl intercalado com  
4 ânions  $\text{Cl}^-$  pela rota sol-gel-sol mediada por epóxidos. Os índices 1 e 3 representam  
5 as etapas responsáveis pelo aumento do pH do meio reacional. Fonte: o autor.
- 6 **Figura 3.** Estrutura das NP de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ . **(A)** Modelo poliédrico com as camadas octaédricas e octaédricas/tetraédricas alternadas. **(B)** Representação esquemática da célula unitária.  
7  
8 Fonte: o autor.
- 9 **Figura 4.** **(A)** Representação de  $1/4$  da célula unitária das NP de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ . **(B)** Ângulos das ligações para os pares específicos onde as interações de super troca acontecem em (A).  
10 Os ângulos a  $90^\circ$  desfavorecem o acoplamento de super troca. Em ordem decrescente de acoplamento de troca (mais fraca): A1-O2-A3 a  $79,6^\circ$ , A3-O2-B1 a  $154,6^\circ$  e B1-O2-B3 a  $125^\circ$ , respectivamente.  
11  
12  
13
- 14 **Figura 5.** **(A)** Dependência da coercitividade,  $H_c$ , com o tamanho da partícula ( $d_p$ ). Existe um  
15 valor de tamanho crítico,  $d_{cr}$ , cujo qual apenas a formação de um único domínio magnético é energeticamente favorável. **(B)** Representação esquemática de curvas de magnetização para uma NP ferrimagnética (verde) e superparamagnética (vermelho).  
16  
17  
18
- 19 **Figura 6.** Representação da aplicação clínica das NP de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  na HFM para um tumor localizado no cérebro. Uma dispersão concentrada de NP é inserida localmente na região do tumor, seguido da aplicação de um campo AMF. Devido aos processos de relaxação Browniana e de Neel, as NP de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  liberam calor durante vários ciclos de aquecimento. O aumento da temperatura local durante este processo ( $\sim 46^\circ\text{C}$ ), induz a necrose do tecido tumoral. Fonte: o autor.  
20  
21  
22  
23  
24
- 25 **Figura 7.** Forças motrizes atrativas para a automontagem coloidal. Interações físico-químicas:  
26 **(A)** Originada pela sobreposição entre as duplas camadas elétricas das NP com car-

1 gas opostas; **(B)** Direcionamento específico e sensível a temperatura fornecida por  
2 algumas moléculas, como DNA. Interações entrópicas: **(C)** Em suspensões concen-  
3 tradas, surgem zonas de exclusões específicas (mostrada em verde) devido as inte-  
4 rações de depleção, possibilitando a montagem direcional das NP no volume livre.  
5 Interações ambientais (externas): **(D)** Campos externos, como campos elétricos E, in-  
6 duzem momentos de dipolo elétrico nas NP, promovendo a atração.

7 **Figura 8.** (A) Modelos ilustrativos para a homoagregação, heteroagregação e agregação do  
8 tipo cluster-cluster controladas. **(B)** Curvas de energia de interação para as NP antes  
9 e após a automontagem agregativa de um cluster. A altura máxima da barreira de  
10 energia,  $V_{MAX}$ , é utilizada como um critério para estabilidade coloidal. Fonte: o autor.

11 **Figura 9.** Sol obtido após 10 min da adição do PO. Os subscritos 0.5b-3b representam as  
12 variações da quantidade de acac adicionada. Fonte: o autor.

13 **Figura 10.** Molécula do sal de diclofenaco sódio (SSD). Fonte: o autor.

14 **Figura 11.** Representação esquemática da configuração experimental utilizada para sintetizar  
15 as NP de  $Fe_3O_4$  pura e revestidas com PAA.

16 **Figura 12 (A-D).** Equipamento DM 100 Series (nanoScale Biomagnetics) e a configuração ex-  
17 perimental utilizada para realizar os experimentos de MHF.

18 **Figura 13.** Curva de aquecimento típica gerada durante os experimentos de HFM. Fonte: o  
19 autor.

20 **Figura 14. (A)** Espectros na região do ultravioleta para a droga modelo diclofenaco de sódio  
21 (FM-DS) em diferentes concentrações e **(B)** curva analítica obtida. Fonte: o autor.

22 **Figura 15. (A)** Difratoograma de raios-X obtidos para os pós dos Nano-HDL. **(B)** Micrográfias  
23 obtidas por STEM dos Nano-HDL. A aparência da suspensão obtida esta inclusa na  
24 parte superior esquerda da imagem, e a distribuição de tamanho de partícula obtida  
25 para os Nano-HDL na parte inferior. **(C)** Perfil de espalhamento SAXS para a suspen-

1 são de Nano-HDL. O valor do expoente  $\alpha$  (indicado em  $q^{-\alpha}$ ) é a inclinação da curva.  
2 Fonte: o autor.

3 **Figura 16.** (A) Mudanças no meio reacional em função do tempo de reação. (B) Evolução do  
4 pH da solução após adição do PO. O gráfico inserido mostra o aumento do pH nos 60  
5 minutos iniciais de reação. (C) Perfil de espalhamento SAXS em função do tempo de  
6 reação ( $10 \text{ min} < t < 74 \text{ h}$ ); ponto isobéstico em  $q = 0.249 \text{ \AA}^{-1}$ .

7 **Figura 17.** (A) Mecanismo proposto para a formação dos Nano-HDL. (B) Espectros de UV-vis  
8 do acac em soluções coexistentes com diferentes hidróxidos: Nano-HDL ( $\text{Zn/Al} = 2$ );  
9  $\text{Al(OH)}_3/\text{acac}$  preparado sem  $\text{ZnCl}_2$ ;  $\text{Zn(OH)}_2/\text{acac}$  preparado sem  $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ; acac  
10 em água. (C) Padrões de DRX das amostras preparadas em diferentes razões de  
11 acac/Al.

12 **Figura 18.** (A) Mapa do potencial eletrostático dos Nano-HDL em função da constante  
13 dielétrica,  $\epsilon_r$ , do meio de reação. (B) Distribuição anisotrópica do potencial  
14 eletrostático em função da distância e orientação da superfície dos Nano-HDL. (C)  
15 Mapa do potencial elétrico em torno dos Nano-HDL de NiAl e ZnAl. Para os  
16 cálculos, o potencial elétrico,  $\Phi_0$ , foi assumido em termos de valores de  
17 potencial zeta,  $\zeta$ , mensurável experimentalmente. As setas indicam a magnitude e  
18 direção do campo elétrico.

19 **Figura 19.** (A) Variação dos valores do potencial- $\zeta$  e do tamanho hidrodinâmico dos Nano-HDL  
20 em função do pH. (B) Mapa da distribuição do potencial eletrostático em torno do  
21 agregado formado pelos Nano-HDL em pH 5. As setas indicam a magnitude e direção  
22 do campo elétrico. A estrutura foi construída assumindo  $D_h = 232,4 \text{ nm}$ . (C) Energia de  
23 interação total calculada entre os agregados formados pelos Nano-HDL em função do  
24 pH.

25 **Figure 20.** Caracterização estrutural das NP de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ . (A) FT-IR, (B) DRX, (C) HRTEM e (D)  
26 SAED.

1 **Figura 21.** (A) STEM imagem e distribuição de tamanho de partícula das NP de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. (B)  
2 Curvas SAXS para a dispersão de NP de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. O valor do expoente  $\alpha$  (indicado em  
3  $q^{-\alpha}$ ) é a inclinação da curva. (C) Perfil teórico (círculo preto) e experimental (círculo  
4 vermelho) da função de correlação,  $\rho(r)$ , para as NP primárias de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. (D) Agregado  
5 fractal de massa formado pelas NP primárias de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. O agregado é formado por  
6 um número (N = 143) de NP primárias de tamanho de 7.5 nm. Os parâmetros foram  
7 obtidos a partir do ajuste da curva SAXS. (E) Distribuição de tamanho hidrodinâmico  
8 das NP de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, determinada por DLS.

9 **Figura 22.** (A) Variação do potencial- $\zeta$ , (B) tamanho hidrodinâmico ( $D_h$ ) e (C) das estruturas  
10 fractais formados pelos agregados das NP de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> em função do pH.

11 **Figure 23.** (A) Distribuição do potencial elétrico em torno do plano central do agregado de NP  
12 de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> e de sua partícula esférica equivalente em pH 3, (B) e para os agregados  
13 formados na faixa de pH de 4-10. O tamanho e a posição das setas indicam a magni-  
14 tude e a direção do campo elétrico gerado pela EDL

15 **Figura 24.** (A) Energia de interação total calculada entre os agregados de NP de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> para  
16 diferentes valores de pH. (B) Altura máxima da barreira de energia,  $V_{MAX}/k_b T$ , em fun-  
17 ção do potencial- $\zeta$  para diferentes tamanhos de NP. (C) Distância de separação su-  
18 perfície-superfície calculada para os agregados de NP de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> em função do pH. (D)  
19 Energia de interação total calculada entre as NP primárias de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> antes e após a  
20 formação dos agregados, em pH 3.

21 **Figura 25.** (A) Variação dos valores do potencial zeta e do tamanho hidrodinâmico das NP de  
22 PAA-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. (B) Perfis experimentais SAXS para as NP de PAA-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> em pH 4, 6 e 8.  
23 A figura inserida no canto superior direito representa um possível equilíbrio químico e  
24 as consequências para estruturas agregadas formadas. (C) Cálculos de energia de  
25 interação XDLVO para os agregados de NP de PAA-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> em função do pH.

26 **Figura 26** (A). Cálculos de energia de interação XDLVO para os pares de partícula interagente:  
27 Nano-HDL e PAA-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. (B) Imagens dos blocos de construção antes e depois da  
28 automontagem agregativa. (C) Perfis experimentais SAXS para as dispersões de Na-

1 no-HDL, PAA-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> e para o nanocarreador magnético formado. **(D)** Estrutura repre-  
2 sentativa do nanocarreador magnético formado com a respectiva distribuição das for-  
3 ças eletrostáticas atrativas, que mantem as NP unidas.

4 **Figura 27.** **(A)** Cálculos de energia de interação XDLVO para os pares de partícula interagente:  
5 Nano-HDL e PAA-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> em função do pH. **(B)** Tamanho hidrodinâmico dos nanocar-  
6 readores magnéticos formados em função do pH. **(C)** Variação do potencial zeta dos  
7 nanocarreadores magnéticos em função da razão (mg/mg; 2 mg/mL<sup>-1</sup> = 1) PAA-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/  
8 Nano-HDL.

9 **Figura 28.** **(A)** Curva de hipertermia magnética das suspensões das NP de PAA-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> e dos  
10 nanocarreadores magnético de HDL-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. **(B)** Mapa da distribuição da temperatura  
11 em torno dos agregados. **(C)** Distribuição da temperatura em função da distância do  
12 centro de massa para os agregados de PAA-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> e para os nanocarreadores mag-  
13 nético de HDL-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

14 **Figura 29** **(A)**. Mapa da distribuição da temperatura dentro de um tumor mamário para o agre-  
15 gado de NP de PAA-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> e para o nanocarreador magnético de HDL-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> . **(B)**  
16 Fração de dano (ou percentual de tecido necrosado) em função do tempo e da **(C)**  
17 distância de separação partícula-tecido tumoral mamária. Os índices P1 e P6 repre-  
18 sentam os pontos de monitoramento da fração de dano, bem como a reta. A tempera-  
19 tura das NP foi fixada em 45 °C.

20 **Figura 30.** **(A)** Curva de hipertermia magnética obtidas para os nanocarreadores magnético de  
21 HDL-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. O perfil de aquecimento corresponde aos ensaios de liberação da droga  
22 DS. **(B)** Percentagem de DS liberado em função do tempo na presença e na ausência  
23 de um AMF para os os nanocarreadores magnético de HDL-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.

24

25

26

## Sumário

1		
2	<b>1. Introdução</b> .....	<b>22</b>
3	1.1. Motivação Científica .....	24
4	<b>2. Objetivos</b> .....	<b>26</b>
5	<b>3. Revisão Bibliográfica</b> .....	<b>3</b>
6	<b>3.1. Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL)</b> .....	<b>27</b>
7	3.1.1. Estrutura, Composição e Propriedades dos HDL .....	28
8	3.1.2. Síntese dos HDL .....	31
9	3.1.3. Aplicações Biomédicas dos HDL .....	34
10	<b>3.2. Nanopartículas (NP) de Óxido de Ferro</b> .....	<b>35</b>
11	3.2.1. Estrutura e Propriedades das NP de Magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) .....	36
12	3.2.2. Física da Relaxação e Aquecimento de NP Magnéticas .....	41
13	3.2.3. NP de $\text{Fe}_3\text{O}_4$ Aplicadas na Hipertermia do Fluido Magnético (HFM) ..	42
14	<b>3.3. Automontagem, Interações Interpartículas e Estabilidade Coloidal</b> ..	<b>44</b>
15	<b>4. Metodologia Experimental</b> .....	<b>49</b>
16	<b>4.1. Materiais e Métodos</b> .....	<b>49</b>
17	4.1.1. Síntese dos Nano-HDL de ZnAl .....	49
18	4.1.2. Intercalação do Fármaco Modelo .....	50
19	4.1.3. Síntese das NP de $\text{Fe}_3\text{O}_4$ .....	50
20	4.1.4. Automontagem Coloidal do Nanocarreador Magnético .....	51
21	<b>4.2. Caracterização das Amostras</b> .....	<b>52</b>

1	4.2.1. Difração de raios-X (DRX) .....	52
2	4.2.2. Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier	
3	(FTIR)52	
4	4.2.3. Espectroscopia UV-Visível (Uv-Vis) .....	52
5	4.2.4. Isotermas de adsorção e dessorção de N <sub>2</sub> .....	52
6	4.2.5. Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM).....	53
7	4.2.6. Espectroscopia de fotoelétrons excitadas por raios-X (XPS) .....	53
8	4.2.7. Espalhamento de Raios-X a Baixo Ângulo (SAXS).....	54
9	4.2.8. Espalhamento Dinâmico de Luz (DLS) .....	54
10	4.2.9. Espalhamento Eletroforético de luz (ELS).....	54
11	<b>4.3. Experimentos de Hipertermia do Fluido Magnético (HFM).....</b>	<b>55</b>
12	<b>4.4. Cálculos Numéricos e Simulações de Elementos Finitos (FEM) .....</b>	<b>57</b>
13	<b>5. Resultados e Discussões .....</b>	<b>59</b>
14	5.1. Caracterização Estrutural e Coloidal dos Nano-HDL .....	59
15	5.2. Caracterização estrutural das NP de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> .....	71
16	5.3. Automontagem do Nanocarreador Magnético de HDL- Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> .....	83
17	5.4. Aplicação dos Nanocarreadores Magnéticos de HDL-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> .....	88
18	<b>6. Conclusões .....</b>	<b>95</b>
19	6.1. Perspectivas futuras.....	96
20	<b>7. Referências .....</b>	<b>97</b>

1	<b>B. Apêndice.</b> Simulações Eletrodinâmicas Dependentes do Tempo para a	
2	Determinação do Potencial Zeta (potencial- $\zeta$ ).....	114
3	<b>C. Apêndice.</b> Cálculo de Energia de Interação e Previsões para a	
4	Estabilidade Coloidal das NP e de seus Agregados .....	123
5	<b>D. Apêndice.</b> Cálculo da Transferência de Calor em Tecido Biológico com	
6	Análise de Dano Térmico.....	128
7	<b>E. Apêndice.</b> Figuras e Tabelas Suplementares .....	132
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		

## 1 1. Introdução

2 Plataformas de entrega de drogas baseadas em nanomateriais inorgânicos es-  
3 tão sendo usadas como ferramentas atraentes tanto para o diagnóstico quanto para a  
4 terapia do câncer [1]. Esses nanomateriais fornecem uma estrutura robusta na qual  
5 dois ou mais componentes podem ser incorporados para fornecer simultaneamente a  
6 entrega da droga, imagem de fluorescência e ressonância magnética (RM), além de  
7 superar as limitações da entrega convencional [2,3]. Neste contexto, diferentes estraté-  
8 gias estão sendo empregadas para o *design* de novos nanocarreadores inorgânicos  
9 multifuncionais, buscando controlar as suas propriedades e melhorar a interação seleti-  
10 va com o meio [4–6].

11 Os hidróxidos duplos lamelares (HDL) são uma classe específica de materiais  
12 inorgânicos 2D, que estão recebendo uma considerável atenção na área da nanomedi-  
13 cina [7–10]. Com boa compatibilidade biológica, vasta composição química, proprieda-  
14 des de superfície ajustáveis e alta capacidade de carga de droga, os HDL têm atraído  
15 considerável interesse como sistemas de liberação de fármacos devido à sua ligação  
16 não covalente às moléculas aniônicas de fármacos, materiais genéticos e anticorpos  
17 [7]. Além disso, a sua estrutura versátil também possibilita combinar e conferir funcio-  
18 nalidades de vários outros nanomateriais, permitindo amplas aplicações teranósticas  
19 na terapia do câncer [11–16].

20 Recentemente, estruturas automontadas via interações eletrostáticas de HDL e  
21 nanopartículas (NP) superparamagnéticas de óxido de ferro demonstraram ser plata-  
22 formas eficientes tanto para a entrega direcionada e responsiva de droga, assim como  
23 agentes de contraste para RM [11,17,18]. Em particular, esta plataforma é bastante  
24 promissora pois, além de ser biocompatível, permite explorar as propriedades superpa-  
25 ramagnéticas das NP e expandir as aplicações para o campo da terapia anticâncer da  
26 hipertermia do fluido magnético (HFM) [19]. O aquecimento provocado pelo calor gera-  
27 do durante a HFM (cerca de 41–46 °C para hipertermia leve e 46-56 °C para modera-  
28 da) pode ser usado como um estímulo externo para desencadear a liberação da droga

1 armazenada nos domínios interlamelares dos HDL, e danificar as células tumorais de  
2 tecidos alvos [20,21]. No entanto, até o presente momento, a HFM como uma nova  
3 modalidade para estas estruturas automontadas ainda não foi explorada.

4         Nesta dissertação de mestrado, foi demonstrado que tal multifuncionalidade pode  
5 ser alcançada através uma automontagem reacional, baseado no controle das intera-  
6 ções interpartículas. Para isso, NP de HDL de ZnAl e NP de magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) foram  
7 sintetizadas e utilizadas como blocos de construção coloidal para a automontagem de  
8 um nanocarreador magnético multifuncional, via eletrostática. Um fármaco modelo, di-  
9 clofenaco de sódio, foi intercalado nos espaços interlamelares dos HDL, para estudar o  
10 efeito do calor gerado na HFM como um estímulo para acionar a liberação da droga.  
11 Por fim, simulações numéricas de elementos finitos foram empregadas para analisar a  
12 transferência de calor em um tecido tumoral localizado na glândula mamária, com aná-  
13 lise de dano térmico simultâneo, para avaliar a multifuncionalidade da estrutura auto-  
14 montada no campo da terapia anticâncer do HFM.

15

16

17

18

19

20

21

22

23

## 1 **1.1. Motivação Científica**

2 As estratégias empregadas na automontagem utilizando NP de HDL e de óxidos  
3 de ferro (aqui, NP de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) como bloco de construção, utilizam-se de suas cargas su-  
4 perfciais para desencadear a agregação [11]. Como resultado, heteroagregados irre-  
5 versíveis e de morfologia complexas geralmente são produzidos. Embora o processo  
6 agregativo seja bastante caótico nestes casos, inúmeras propriedades e funcionalida-  
7 des biomédicas podem ser conferidas aos HDL utilizando este conceito [22].

8 Do ponto de vista fundamental e prático, é de grande interesse estudar os me-  
9 canismos envolvidos durante a automontagem eletrostática dessas estruturas, e há  
10 uma razão importante para isso: as forças de interação eletrostática são filtradas em  
11 solução e o seu campo de ação depende fortemente das condições do meio (pH, força  
12 iônica e temperatura). Isso implica que, os estados de agregação e propriedades finais  
13 das estruturas montadas, dependerá das condições do meio em que ocorre a heteroa-  
14 gregação [23].

15 A agregação controlada requer interações interpartículas balanceadas, o que  
16 não é uma tarefa fácil. Parar a agregação durante a automontagem também é outro  
17 desafio [23]. Se por um lado a redução na estabilidade coloidal é necessária para inici-  
18 ar a agregação, a falta dela também pode levar a separação de fase macroscópica,  
19 devido a incompatibilidade de densidades e a sedimentação dos agregados automon-  
20 tados [23]. Agregados grandes (ou aglomerados) de partículas normalmente são inde-  
21 sejados para aplicações biomédicas. Uma análise detalhada deste processo requer  
22 que cálculos de energia de interação sejam feitos para quantificar e qualificar o impacto  
23 das forças de interação durante automontagem coloidal e fornecer previsões para a  
24 estabilidade coloidal das estruturas formadas. Estudos que investigam as questões  
25 mencionadas acima durante a automontagem agregativa utilizando NP de HDL e  
26  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  não estão disponíveis.

1            Outro desafio importante abordado neste trabalho, é avaliar a eficiência das es-  
2            truturas automontadas na terapia anticâncer do HFM. Estudos laboratoriais envolvendo  
3            modelos animais, muitas vezes não estão disponíveis para a realização de testes *in*  
4            *vivo* (envolvendo várias formulações e condições experimentais), além das análises  
5            necessárias para avaliar a eficiência do uso das NP na terapia do HFM. Para HFM,  
6            além do pré-requisito da estabilidade coloidal das NP empregadas, inclui-se a transfe-  
7            rência de calor gerado para o tecido tumoral e a análise do dano térmico em função do  
8            tempo de exposição. Simulações numéricas são uma alternativa para os testes iniciais  
9            em modelos animais, nas quais a eficiência das NP na terapia do HFM pode ser predi-  
10            tas com sucesso, além de auxiliar no *design* experimental para testes posteriores em  
11            animais e/ou clínicos [24]. Além disso, simulações de transferência de calor com análi-  
12            se de dano térmico do tecido tumoral simultâneas, demonstraram ser uma ferramenta  
13            poderosa [24,25]. A eficiência das estruturas automontadas a base de HDL e Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>  
14            para o uso na HFM com base em simulações numéricas também é um tópico abordado  
15            neste trabalho.

16

17

18

19

20

21

22

23

24

## 1 **6. Conclusões**

2 Nesta dissertação de mestrado, um nanocarreador magnético multifuncional de  
3 HDL e  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  foi construído através de um processo espontâneo, envolvendo a auto-  
4 montagem de NP com cargas opostas. Os nanocarreadores foram construídos empre-  
5 gando a teoria DLVO, que equilibra forças de atração eletrostática entre partículas de  
6 cargas opostas com repulsão eletroestérica fornecidas pelas cadeias poliméricas do  
7 PAA. Além disso, a molécula do PAA também serviu como um espaçador entre as NP  
8 de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  e os Nano-HDL, para controlar o campo de ação das forças de atração de  
9 Van der Waals durante o processo de automontagem.

10 Os nanocarreadores magnéticos automontados mostraram ser bastante promiss-  
11 sores para atuarem como uma plataforma multifuncional para aplicações biomédicas.  
12 Quando expostos a um campo AMF, os nanocarreadores liberaram uma quantidade de  
13 calor suficiente ( $> 46\text{ }^\circ\text{C}$  na faixa de concentração de partícula de  $5\text{-}14\text{ mg mL}^{-1}$ ) para  
14 levar a apoptose de células neoplásicas localizadas em uma glândula mamária (para  
15 um tempo de exposição de  $t=60\text{ min}$ ), conforme mostrado por simulações numéricas. A  
16 presença dos Nano-HDL na superfície das NP de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  não bloqueia a transferência  
17 de calor entre as interfaces, o que é fundamental para que os nanocarreadores alcan-  
18 cem uma boa eficiência na HFM. Ao mesmo tempo, o calor gerado mostrou atuar como  
19 um estímulo externo para acelerar a liberação da droga DS localizada nos espaços in-  
20 terlamelares dos Nano-HDL de ZnAl. A potencialidade dos nanocarreadores magnéti-  
21 cos demonstrados nesta dissertação de mestrado para aplicações simultâneas de HFM  
22 e liberação controlada de droga expande ainda mais o campo de atuação destas estru-  
23 turas multifuncionais.

24 Os resultados encontrados neste trabalho também podem ser utilizados como  
25 apoio para outros estudos envolvendo estabilidade coloidal, síntese e caracterização  
26 de nanomateriais, simulações numéricas para diferentes problemas físicos e aplicações  
27 biomédicas.

## 1 7. Referências

- 2 [1] S. Senapati, A.K. Mahanta, S. Kumar, P. Maiti, Controlled drug delivery vehicles for  
3 cancer treatment and their performance, *Signal Transduct. Target. Ther.* 3 (2018) 7.  
4 <https://doi.org/10.1038/s41392-017-0004-3>.
- 5 [2] M. Liong, J. Lu, M. Kovochich, T. Xia, S.G. Ruehm, A.E. Nel, F. Tamanoi, J.I. Zink,  
6 Multifunctional inorganic nanoparticles for imaging, targeting, and drug delivery, *ACS*  
7 *Nano.* 2 (2008) 889–896. <https://doi.org/10.1021/nn800072t>.
- 8 [3] K. Ariga, Q. Ji, M.J. McShane, Y.M. Lvov, A. Vinu, J.P. Hill, Inorganic Nanoarchitectonics  
9 for Biological Applications, *Chem. Mater.* 24 (2012) 728–737.  
10 <https://doi.org/10.1021/cm202281m>.
- 11 [4] G. Lin, P. Mi, C. Chu, J. Zhang, G. Liu, Inorganic Nanocarriers Overcoming Multidrug  
12 Resistance for Cancer Theranostics, *Adv. Sci. (Weinheim, Baden-Wuerttemberg, Ger.* 3  
13 (2016) 1600134. <https://doi.org/10.1002/advs.201600134>.
- 14 [5] P. Falagan-Lotsch, E.M. Grzincic, C.J. Murphy, New Advances in Nanotechnology-Based  
15 Diagnosis and Therapeutics for Breast Cancer: An Assessment of Active-Targeting  
16 Inorganic Nanoplatfoms, *Bioconjug. Chem.* 28 (2017) 135–152.  
17 <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.6b00591>.
- 18 [6] D. Piché, I. Tavernaro, J. Fleddermann, J.G. Lozano, A. Varambhia, M.L. Maguire, M.  
19 Koch, T. Ukai, A.J. Hernández Rodríguez, L. Jones, F. Dillon, I. Reyes Molina, M.  
20 Mitzutani, E.R. González Dalmau, T. Maekawa, P.D. Nellist, A. Kraegeloh, N. Grobert,  
21 Targeted T1 Magnetic Resonance Imaging Contrast Enhancement with Extraordinarily  
22 Small CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> Nanoparticles, *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 11 (2019) 6724–6740.  
23 <https://doi.org/10.1021/acsami.8b17162>.
- 24 [7] L. Cheng, X. Wang, F. Gong, T. Liu, Z. Liu, 2D Nanomaterials for Cancer Theranostic  
25 Applications, *Adv. Mater.* 32 (2020) 1902333.  
26 <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/adma.201902333>.
- 27 [8] J. Wen, K. Yang, J. Huang, S. Sun, Recent advances in LDH-based nanosystems for  
28 cancer therapy, *Mater. Des.* 198 (2021) 109298.  
29 <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.matdes.2020.109298>.
- 30 [9] L. Peng, X. Mei, J. He, J. Xu, W. Zhang, R. Liang, M. Wei, D.G. Evans, X. Duan,  
31 Monolayer Nanosheets with an Extremely High Drug Loading toward Controlled Delivery

- 1 and Cancer Theranostics, *Adv. Mater.* 30 (2018) 1707389.  
2 <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/adma.201707389>.
- 3 [10] J. Yu, Q. Wang, D. O'Hare, L. Sun, Preparation of two dimensional layered double  
4 hydroxide nanosheets and their applications, *Chem. Soc. Rev.* 46 (2017) 5950–5974.  
5 <https://doi.org/10.1039/C7CS00318H>.
- 6 [11] C. Prasad, H. Tang, W. Liu, Magnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> based layered double hydroxides (LDHs)  
7 nanocomposites (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/LDHs): recent review of progress in synthesis, properties and  
8 applications, *J. Nanostructure Chem.* 8 (2018) 393–412. [https://doi.org/10.1007/s40097-](https://doi.org/10.1007/s40097-018-0289-y)  
9 [018-0289-y](https://doi.org/10.1007/s40097-018-0289-y).
- 10 [12] L. Desigaux, M. Ben Belkacem, P. Richard, J. Cellier, P. Léone, L. Cario, F. Leroux, C.  
11 Taviot-Guého, B. Pitard, Self-Assembly and Characterization of Layered Double  
12 Hydroxide/DNA Hybrids, *Nano Lett.* 6 (2006) 199–204. <https://doi.org/10.1021/nl052020a>.
- 13 [13] W. Jin, D.-H. Park, Functional Layered Double Hydroxide Nanohybrids for Biomedical  
14 Imaging, *Nanomater.* (Basel, Switzerland). 9 (2019).  
15 <https://doi.org/10.3390/nano9101404>.
- 16 [14] L. Wang, H. Xing, S. Zhang, Q. Ren, L. Pan, K. Zhang, W. Bu, X. Zheng, L. Zhou, W.  
17 Peng, Y. Hua, J. Shi, A Gd-doped Mg-Al-LDH/Au nanocomposite for CT/MR bimodal  
18 imagings and simultaneous drug delivery, *Biomaterials.* 34 (2013) 3390–3401.  
19 <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.01.070>.
- 20 [15] J. Liu, L. Sun, L. Li, R. Zhang, Z.P. Xu, Synergistic Cancer Photochemotherapy via  
21 Layered Double Hydroxide-Based Trimodal Nanomedicine at Very Low Therapeutic  
22 Doses, *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 13 (2021) 7115–7126.  
23 <https://doi.org/10.1021/acscami.0c23143>.
- 24 [16] Y. Tokudome, G. Poologasundarampillai, K. Tachibana, H. Murata, A.J. Naylor, A.  
25 Yoneyama, A. Nakahira, Curable Layered Double Hydroxide Nanoparticles-Based  
26 Perfusion Contrast Agents for X-Ray Computed Tomography Imaging of Vascular  
27 Structures, *Adv. NanoBiomed Res.* 2 (2022) 2100123.  
28 <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anbr.202100123>.
- 29 [17] H. Zhang, D. Pan, K. Zou, J. He, X. Duan, A novel core-shell structured magnetic  
30 organic-inorganic nanohybrid involving drug-intercalated layered double hydroxides  
31 coated on a magnesium ferrite core for magnetically controlled drug release, *J. Mater.*  
32 *Chem.* 19 (2009) 3069–3077. <https://doi.org/10.1039/B820176E>.

- 1 [18] Y. Liu, Y. Wu, R. Zhang, J. Lam, J.C. Ng, Z.P. Xu, L. Li, H.T. Ta, Investigating the Use of  
2 Layered Double Hydroxide Nanoparticles as Carriers of Metal Oxides for Theranostics of  
3 ROS-Related Diseases, *ACS Appl. Bio Mater.* 2 (2019) 5930–5940.  
4 <https://doi.org/10.1021/acsabm.9b00852>.
- 5 [19] D. Chang, M. Lim, J.A.C.M. Goos, R. Qiao, Y.Y. Ng, F.M. Mansfeld, M. Jackson, T.P.  
6 Davis, M. Kavallaris, Biologically Targeted Magnetic Hyperthermia: Potential and  
7 Limitations, *Front. Pharmacol.* 9 (2018) 831. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00831>.
- 8 [20] S. Moise, J.M. Byrne, A.J. El Haj, N.D. Telling, The potential of magnetic hyperthermia for  
9 triggering the differentiation of cancer cells, *Nanoscale.* 10 (2018) 20519–20525.  
10 <https://doi.org/10.1039/C8NR05946B>.
- 11 [21] X. Liu, Y. Zhang, Y. Wang, W. Zhu, G. Li, X. Ma, Y. Zhang, S. Chen, S. Tiwari, K. Shi, S.  
12 Zhang, H.M. Fan, Y.X. Zhao, X.-J. Liang, Comprehensive understanding of magnetic  
13 hyperthermia for improving antitumor therapeutic efficacy, *Theranostics.* 10 (2020) 3793–  
14 3815. <https://doi.org/10.7150/thno.40805>.
- 15 [22] D. Pan, H. Zhang, T. Fan, J. Chen, X. Duan, Nearly monodispersed core–shell structural  
16 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@DFUR–LDH submicro particles for magnetically controlled drug delivery and  
17 release, *Chem. Commun.* 47 (2011) 908–910. <https://doi.org/10.1039/C0CC01313G>.
- 18 [23] A.-C. Genix, J. Oberdisse, Nanoparticle self-assembly: from interactions in suspension to  
19 polymer nanocomposites, *Soft Matter.* 14 (2018) 5161–5179.  
20 <https://doi.org/10.1039/C8SM00430G>.
- 21 [24] M. Suleman, S. Riaz, 3D in silico study of magnetic fluid hyperthermia of breast tumor  
22 using Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> magnetic nanoparticles, *J. Therm. Biol.* 91 (2020) 102635.  
23 <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2020.102635>.
- 24 [25] K. Yue, X. Zhang, F. Yu, An analytic solution of one-dimensional steady-state Pennes’  
25 bioheat transfer equation in cylindrical coordinates, *J. Therm. Sci.* 13 (2004) 255–258.  
26 <https://doi.org/10.1007/s11630-004-0039-y>.
- 27 [26] F. Cavani, F. Trifirò, A. Vaccari, Hydrotalcite-type anionic clays: Preparation, properties  
28 and applications., *Catal. Today.* 11 (1991) 173–301.  
29 [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0920-5861\(91\)80068-K](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0920-5861(91)80068-K).
- 30 [27] E. Manasse, *Atti Soc Toscana Sc Nat Proc Verb, Atti Soc Toscana Sc Nat Proc Verb.* 24  
31 (1915) 95.
- 32 [28] W. Feitknecht, M. Gerber, Zur Kenntnis der Doppelhydroxyde und basischen

- 1 Doppelsalze III. Über Magnesium-Aluminiumdoppelhydroxyd, *Helv. Chim. Acta.* 25  
2 (1942) 131–137. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/hlca.19420250115>.
- 3 [29] R. Allmann, The crystal structure of pyroaurite, *Acta Crystallogr. Sect. B.* 24 (1968) 972–  
4 977. <https://doi.org/https://doi.org/10.1107/S0567740868003511>.
- 5 [30] H.F.W. Taylor, Segregation and cation-ordering in sjögrenite and pyroaurite, *Mineral.*  
6 *Mag.* 37 (1969) 338–342. <https://doi.org/DOI:10.1180/minmag.1969.037.287.04>.
- 7 [31] E.L. Crepaldi, J.B. Valim, Hidróxidos duplos lamelares: Síntese, estrutura, propriedades e  
8 aplicações, *Quim. Nova.* 21 (1998) 300–311. [https://doi.org/10.1590/S0100-](https://doi.org/10.1590/S0100-40421998000300011)  
9 [40421998000300011](https://doi.org/10.1590/S0100-40421998000300011).
- 10 [32] V. Rives, Structure and Bonding, in: *Clay Miner.*, 2018/07/09, Cambridge University  
11 Press, 2006: p. 879. <https://doi.org/DOI:10.1017/S0009855800022871>.
- 12 [33] R.M.M. dos Santos, Rodrigo Morais Menezes dos Santos Hidróxidos duplos lamelares  
13 (HDL) à base de cobre para produção de hidrogênio e outros produtos de valor  
14 agregado, 2020.
- 15 [34] S. Miyata, The Syntheses of Hydrotalcite-Like Compounds and Their Structures and  
16 Physico-Chemical Properties—I: the Systems  $Mg^{2+}-Al^{3+}-NO_3^-$ ,  $Mg^{2+}-Al^{3+}-Cl^-$ ,  $Mg^{2+}-$   
17  $Al^{3+}-ClO_4^-$ ,  $Ni^{2+}-Al^{3+}-Cl^-$  and  $Zn^{2+}-Al^{3+}-Cl^-$ , *Clays Clay Miner.* 23 (1975) 369–375.  
18 <https://doi.org/10.1346/CCMN.1975.0230508>.
- 19 [35] S. Miyata, Anion-Exchange Properties of Hydrotalcite-Like Compounds, *Clays Clay*  
20 *Miner.* 31 (1983) 305–311. <https://doi.org/10.1346/CCMN.1983.0310409>.
- 21 [36] R. Santos, V. Briois, L. Martins, C. Santilli, Insights into the Preparation of Copper  
22 Catalysts Supported on Layered Double Hydroxide Derived Mixed Oxides for Ethanol  
23 Dehydrogenation, *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 13 (n.d.) 26001–26012.  
24 <https://doi.org/10.1021/acsami.1c04541>.
- 25 [37] A.R. Passos, S.H. Pulcinelli, C.V. Santilli, V. Briois, Operando monitoring of metal sites  
26 and coke evolution during non-oxidative and oxidative ethanol steam reforming over Ni  
27 and NiCu ex-hydrotalcite catalysts, *Catal. Today.* 336 (2019) 122–130.  
28 <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cattod.2018.12.054>.
- 29 [38] R.M.M. Santos, J. Tronto, V. Briois, C. V Santilli, Thermal decomposition and recovery  
30 properties of ZnAl–CO<sub>3</sub> layered double hydroxide for anionic dye adsorption: insight into  
31 the aggregative nucleation and growth mechanism of the LDH memory effect, *J. Mater.*  
32 *Chem. A.* 5 (2017) 9998–10009. <https://doi.org/10.1039/C7TA00834A>.

- 1 [39] M. Pavlovic, R. Huber, M. Adok-Sipiczki, C. Nardin, I. Szilagyi, Ion specific effects on the  
2 stability of layered double hydroxide colloids, *Soft Matter*. 12 (2016) 4024–4033.  
3 <https://doi.org/10.1039/C5SM03023D>.
- 4 [40] M. Pavlovic, P. Rouster, T. Oncsik, I. Szilagyi, Tuning Colloidal Stability of Layered  
5 Double Hydroxides: From Monovalent Ions to Polyelectrolytes, *Chempluschem*. 82  
6 (2017) 121–131. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cplu.201600295>.
- 7 [41] Y. TOKUDOME, Aqueous synthesis of metal hydroxides with controllable nano/macro  
8 architectures, *J. Ceram. Soc. Japan*. 125 (2017) 597–602.  
9 <https://doi.org/10.2109/jcersj2.17095>.
- 10 [42] Y. Tokudome, T. Morimoto, N. Tarutani, P.D. Vaz, C.D. Nunes, V. Prevot, G.B.G.  
11 Stenning, M. Takahashi, Layered Double Hydroxide Nanoclusters: Aqueous,  
12 Concentrated, Stable, and Catalytically Active Colloids toward Green Chemistry, *ACS*  
13 *Nano*. 10 (2016) 5550–5559. <https://doi.org/10.1021/acsnano.6b02110>.
- 14 [43] A.E. Gash, T.M. Tillotson, J.H. Satcher, J.F. Poco, L.W. Hrubesh, R.L. Simpson, Use of  
15 epoxides in the sol-gel synthesis of porous iron(III) oxide monoliths from Fe(III) salts,  
16 *Chem. Mater*. 13 (2001) 999–1007. <https://doi.org/10.1021/cm0007611>.
- 17 [44] H. Koshikawa, H. Murase, T. Hayashi, K. Nakajima, H. Mashiko, S. Shiraishi, Y. Tsuji,  
18 Single Nanometer-Sized NiFe-Layered Double Hydroxides as Anode Catalyst in Anion  
19 Exchange Membrane Water Electrolysis Cell with Energy Conversion Efficiency of 74.7%  
20 at 1.0 A cm<sup>-2</sup>, *ACS Catal*. 10 (2020) 1886–1893.  
21 <https://doi.org/10.1021/acscatal.9b04505>.
- 22 [45] D. Kino, Y. Tokudome, P.D. Vaz, C.D. Nunes, M. Takahashi, Synthesis of Co–Al layered  
23 double hydroxide nanoclusters as reduction nanocatalyst in aqueous media, *J. Asian*  
24 *Ceram. Soc*. 5 (2017) 466–471. <https://doi.org/10.1016/j.jascer.2017.10.003>.
- 25 [46] S.M. Beekman, Preparation and Properties of New Gastric Antacids I\*\*Received  
26 September 2, 1959, from the Research Laboratory, Reheis Co., Inc., Berkeley Heights,  
27 N. J.: Aluminum Hydroxide–Magnesium Carbonate Dried Gels, *J. Am. Pharm. Assoc.*  
28 (Scientific Ed.). 49 (1960) 191–200.  
29 <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jps.3030490404>.
- 30 [47] G. Mishra, B. Dash, S. Pandey, Layered double hydroxides: A brief review from  
31 fundamentals to application as evolving biomaterials, *Appl. Clay Sci*. 153 (2018) 172–  
32 186. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2017.12.021>.

- 1 [48] X. Bi, H. Zhang, L. Dou, Layered double hydroxide-based nanocarriers for drug delivery,  
2 *Pharmaceutics*. 6 (2014) 298–332. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics6020298>.
- 3 [49] S. Senapati, T. Sarkar, P. Das, P. Maiti, Layered Double Hydroxide Nanoparticles for  
4 Efficient Gene Delivery for Cancer Treatment, *Bioconjug. Chem.* 30 (2019) 2544–2554.  
5 <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.9b00434>.
- 6 [50] F. Cao, Y. Wang, Q. Ping, Z. Liao, Zn-Al-NO<sub>3</sub>-layered double hydroxides with  
7 intercalated diclofenac for ocular delivery, *Int. J. Pharm.* 404 (2011) 250–256.  
8 <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.11.013>.
- 9 [51] V.R.R. Cunha, R.B. De Souza, A.M.C.R.P. Da Fonseca Martins, I.H.J. Koh, V.R.L.  
10 Constantino, Accessing the biocompatibility of layered double hydroxide by intramuscular  
11 implantation: Histological and microcirculation evaluation, *Sci. Rep.* 6 (2016) 1–10.  
12 <https://doi.org/10.1038/srep30547>.
- 13 [52] A.U. Kura, B. Saifullah, P.-S. Cheah, M.Z. Hussein, N. Azmi, S. Fakurazi, Acute oral  
14 toxicity and biodistribution study of zinc-aluminium-levodopa nanocomposite, *Nanoscale*  
15 *Res. Lett.* 10 (2015) 105. <https://doi.org/10.1186/s11671-015-0742-5>.
- 16 [53] S.-J. Choi, J.-M. Oh, J.-H. Choy, Safety aspect of inorganic layered nanoparticles: size-  
17 dependency in vitro and in vivo., *J. Nanosci. Nanotechnol.* 8 (2008) 5297–5301.  
18 <https://doi.org/10.1166/jnn.2008.1143>.
- 19 [54] Q. Zheng, Y. Hao, P. Ye, L. Guo, H. Wu, Q. Guo, J. Jiang, F. Fu, G. Chen, A pH-  
20 responsive controlled release system using layered double hydroxide (LDH)-capped  
21 mesoporous silica nanoparticles, *J. Mater. Chem. B.* 1 (2013) 1644–1648.  
22 <https://doi.org/10.1039/C3TB00518F>.
- 23 [55] T.R.R. Timóteo, C.G. de Melo, L.J. de A. Danda, L.C.P.B.B. Silva, D.A.F. Fontes, P.C.D.  
24 Silva, C.S.B. Aguilera, L. da P. Siqueira, L.A. Rolim, P.J. Rolim Neto, Layered double  
25 hydroxides of CaAl: A promising drug delivery system for increased dissolution rate and  
26 thermal stability of praziquantel, *Appl. Clay Sci.* 180 (2019) 105197.  
27 <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clay.2019.105197>.
- 28 [56] M.L. Parello, R. Rojas, C.E. Giacomelli, Dissolution kinetics and mechanism of Mg–Al  
29 layered double hydroxides: A simple approach to describe drug release in acid media, *J.*  
30 *Colloid Interface Sci.* 351 (2010) 134–139.  
31 <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jcis.2010.07.053>.
- 32 [57] Z. Cao, B. Li, L. Sun, L. Li, Z.P. Xu, Z. Gu, 2D Layered Double Hydroxide Nanoparticles:

- 1 Recent Progress toward Preclinical/Clinical Nanomedicine, *Small Methods*. 4 (2020)  
2 1900343. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/smtd.201900343>.
- 3 [58] B. Li, Z. Gu, N. Kurniawan, W. Chen, Z.P. Xu, Manganese-Based Layered Double  
4 Hydroxide Nanoparticles as a T1-MRI Contrast Agent with Ultrasensitive pH Response  
5 and High Relaxivity, *Adv. Mater.* 29 (2017) 1700373.  
6 <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/adma.201700373>.
- 7 [59] L.S. Arias, J.P. Pessan, A.P.M. Vieira, T.M.T. de Lima, A.C.B. Delbem, D.R. Monteiro,  
8 Iron Oxide Nanoparticles for Biomedical Applications: A Perspective on Synthesis, Drugs,  
9 Antimicrobial Activity, and Toxicity, *Antibiot. (Basel, Switzerland)*. 7 (2018) 46.  
10 <https://doi.org/10.3390/antibiotics7020046>.
- 11 [60] S. Laurent, D. Forge, M. Port, A. Roch, C. Robic, L. Vander Elst, R.N. Muller, Magnetic  
12 Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Vectorization, Physicochemical  
13 Characterizations, and Biological Applications, *Chem. Rev.* 108 (2008) 2064–2110.  
14 <https://doi.org/10.1021/cr068445e>.
- 15 [61] M.D. Nguyen, H.-V. Tran, S. Xu, T.R. Lee, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nanoparticles: Structures, Synthesis,  
16 Magnetic Properties, Surface Functionalization, and Emerging Applications, *Appl. Sci.* .  
17 11 (2021). <https://doi.org/10.3390/app112311301>.
- 18 [62] U.S. Rochelle M. Cornell, *The Iron Oxides: Structure, Properties, Reactions, Occurrences*  
19 *and Uses*, 2nd ed., Wiley-VCH, 2003.
- 20 [63] Ö. Dunlop, D.J. and Özdemir, *Rock Magnetism Fundamentals and frontiers*, 1st ed.,  
21 Cambridge University Press, 1997. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511612794>.
- 22 [64] K.M. Krishnan, *Fundamentals and Applications of Magnetic Materials*, 1st ed., UK: Oxford  
23 University Press, 816. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199570447.001.0001>.
- 24 [65] J.H. Van Vleck, Quantum mechanics-The key to understanding magnetism, *Rev. Mod.*  
25 *Phys.* 50 (1978) 181–189. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.50.181>.
- 26 [66] R.E. Rosensweig, Heating magnetic fluid with alternating magnetic field, *J. Magn. Magn.*  
27 *Mater.* 252 (2002) 370–374. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0304-8853\(02\)00706-](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0304-8853(02)00706-0)  
28 0.
- 29 [67] Y. Piñeiro, Z. Vargas, J. Rivas, M.A. López-Quintela, Iron Oxide Based Nanoparticles for  
30 Magnetic Hyperthermia Strategies in Biological Applications, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2015  
31 (2015) 4495–4509. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ejic.201500598>.
- 32 [68] Guidelines for limiting exposure to time-varying electric and magnetic fields (1 Hz to 100

- 1 kHz.), *Health Phys.* 99 (2010) 818–836. <https://doi.org/10.1097/HP.0b013e3181f06c86>.
- 2 [69] Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic  
3 fields (up to 300 GHz). International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection,  
4 *Health Phys.* 74 (1998) 494–522.
- 5 [70] K.J. Henle, Sensitization to hyperthermia below 43 degrees C induced in Chinese  
6 hamster ovary cells by step-down heating, *J. Natl. Cancer Inst.* 64 (1980) 1479–1483.  
7 <https://doi.org/10.1093/jnci/64.6.1479>.
- 8 [71] G.C. Li, G.M. Hahn, A proposed operational model of thermotolerance based on effects  
9 of nutrients and the initial treatment temperature., *Cancer Res.* 40 (1980) 4501–4508.
- 10 [72] M. Torres-Lugo, C. Rinaldi, Thermal potentiation of chemotherapy by magnetic  
11 nanoparticles, *Nanomedicine (Lond)*. 8 (2013) 1689–1707.  
12 <https://doi.org/10.2217/nnm.13.146>.
- 13 [73] A. Attaluri, S.K. Kandala, M. Wabler, H. Zhou, C. Cornejo, M. Armour, M. Hedayati, Y.  
14 Zhang, T.L. DeWeese, C. Herman, R. Ivkov, Magnetic nanoparticle hyperthermia  
15 enhances radiation therapy: A study in mouse models of human prostate cancer, *Int. J.*  
16 *Hyperthermia*. 31 (2015) 359–374. <https://doi.org/10.3109/02656736.2015.1005178>.
- 17 [74] A.J. Cole, V.C. Yang, A.E. David, Cancer theranostics: the rise of targeted magnetic  
18 nanoparticles., *Trends Biotechnol.* 29 (2011) 323–332.  
19 <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2011.03.001>.
- 20 [75] S. Wilhelm, A.J. Tavares, Q. Dai, S. Ohta, J. Audet, H.F. Dvorak, W.C.W. Chan, Analysis  
21 of nanoparticle delivery to tumours, *Nat. Rev. Mater.* 1 (2016) 16014.  
22 <https://doi.org/10.1038/natrevmats.2016.14>.
- 23 [76] T. Hueckel, G.M. Hocky, S. Sacanna, Total synthesis of colloidal matter, *Nat. Rev. Mater.*  
24 6 (2021) 1053–1069. <https://doi.org/10.1038/s41578-021-00323-x>.
- 25 [77] S. Shrestha, B. Wang, P. Dutta, Nanoparticle processing: Understanding and controlling  
26 aggregation, *Adv. Colloid Interface Sci.* 279 (2020) 102162.  
27 <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cis.2020.102162>.
- 28 [78] O.Z. Sharaf, R.A. Taylor, E. Abu-Nada, On the Colloidal and Chemical Stability of Solar  
29 Nanofluids: From Nanoscale Interactions to Recent Advances, *Phys. Rep.* 867 (2020) 1–  
30 84. <https://doi.org/10.1016/j.optcom.2020.125425>.
- 31 [79] M. Szabados, A. Gácsi, Y. Gulyás, Z. Kónya, Á. Kukovecz, E. Csányi, I. Pálinkó, P.  
32 Sipos, Conventional or mechanochemically-aided intercalation of diclofenac and

- 1 naproxen anions into the interlamellar space of CaFe-layered double hydroxides and their  
2 application as dermal drug delivery systems, *Appl. Clay Sci.* 212 (2021) 106233.  
3 <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clay.2021.106233>.
- 4 [80] Renb Massart, Preparation of Aqueous Magnetic Liquids in Alkaline and Acidic Media,  
5 *IEEE Trans. Magn.* 17 (1981) 1247–1248. <https://doi.org/10.1109/TMAG.1981.1061188>.
- 6 [81] J.-F. Berret, O. Sandre, A. Mauger, Size Distribution of Superparamagnetic Particles  
7 Determined by Magnetic Sedimentation, *Langmuir.* 23 (2007) 2993–2999.  
8 <https://doi.org/10.1021/la061958w>.
- 9 [82] E.P. Barrett, L.G. Joyner, P.P. Halenda, The Determination of Pore Volume and Area  
10 Distributions in Porous Substances. I. Computations from Nitrogen Isotherms, *J. Am.*  
11 *Chem. Soc.* 73 (1951) 373–380. <https://doi.org/10.1021/ja01145a126>.
- 12 [83] W. Rasband, ImageJ, Natl. Institutes Heal. (n.d.).
- 13 [84] SasView version 5.0.3, (2020). <https://doi.org/10.5281/zenodo.3930098>.
- 14 [85] J. Ilavsky, P.R. Jemian, Irena: Tool suite for modeling and analysis of small-angle  
15 scattering, *J. Appl. Crystallogr.* 42 (2009) 347–353.  
16 <https://doi.org/10.1107/S0021889809002222>.
- 17 [86] F. Babick, *Suspensions of Colloidal Particles and Aggregates*, 1st ed., Springer  
18 International Publishing, 2016. <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-30663-6>.
- 19 [87] S.W. Provencher, CONTIN: A general purpose constrained regularization program for  
20 inverting noisy linear algebraic and integral equations, *Comput. Phys. Commun.* 27  
21 (1982) 229–242. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0010-4655\(82\)90174-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0010-4655(82)90174-6).
- 22 [88] L. B. Derjaguin; Landau, Theory of the Stability of Strongly Charged Lyophobic Sols and  
23 of the Adhesion of Strongly Charged Particles in Solutions of Electrolytes, *Acta*  
24 *Physicochim. U.R.S.S.* 14 (1941) 633–662.
- 25 [89] J.T.G. Overbeek, Theorie der Elektrophorese - Der Relaxationseffekt, *Kolloid-Beihefte.*  
26 54 (1943) 287–364. <https://doi.org/10.1007/BF02556774>.
- 27 [90] H. Xu, Q. Yao, C. Cai, J. Gou, Y. Zhang, H. Zhong, X. Tang, Amphiphilic poly(amino acid)  
28 based micelles applied to drug delivery: The in vitro and in vivo challenges and the  
29 corresponding potential strategies, *J. Control. Release.* 199 (2015) 84–97.  
30 <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.12.012>.
- 31 [91] B. Vincent, J. Edwards, S. Emmett, A. Jones, Depletion flocculation in dispersions of  
32 sterically-stabilised particles (“soft spheres”), *Colloids and Surfaces.* 18 (1986) 261–281.

- 1 [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0166-6622\(86\)80317-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0166-6622(86)80317-1).
- 2 [92] B. Hammouda, A new Guinier–Porod model, *J. Appl. Crystallogr.* 43 (2010) 716–719.  
3 <https://doi.org/https://doi.org/10.1107/S0021889810015773>.
- 4 [93] P.B. Moore, Small-angle scattering. Information content and error analysis, *J. Appl.*  
5 *Crystallogr.* 13 (1980) 168–175. <https://doi.org/10.1107/s002188988001179x>.
- 6 [94] O. Kratky, O. Glatter, *Small Angle X-ray Scattering*, Academic Press Inc, 1982.
- 7 [95] Z. Cao, N.N.M. Adnan, G. Wang, A. Rawal, B. Shi, R. Liu, K. Liang, L. Zhao, J.J.  
8 Gooding, C. Boyer, Z. Gu, Enhanced colloidal stability and protein resistance of layered  
9 double hydroxide nanoparticles with phosphonic acid-terminated PEG coating for drug  
10 delivery, *J. Colloid Interface Sci.* 521 (2018) 242–251.  
11 <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jcis.2018.03.006>.
- 12 [96] B.L. Caetano, C. V. Santilli, F. Meneau, V. Briois, S.H. Pulcinelli, In situ and simultaneous  
13 UV-vis/SAXS and UV-vis/XAFS time-resolved monitoring of ZnO quantum dots formation  
14 and growth, *J. Phys. Chem. C.* 115 (2011) 4404–4412. <https://doi.org/10.1021/jp109585t>.
- 15 [97] A.R. Passos, S.H. Pulcinelli, C. V Santilli, Relevance of sol–gel transition and spinodal  
16 decomposition for hierarchical porosity structure of monolithic alumina, *J. Sol-Gel Sci.*  
17 *Technol.* 102 (2022) 6–17. <https://doi.org/10.1007/s10971-021-05620-z>.
- 18 [98] B.L. Caetano, M.N. Silva, C. V Santilli, V. Briois, S.H. Pulcinelli, Unified ZnO Q-dot growth  
19 mechanism from simultaneous UV–Vis and EXAFS monitoring of sol-gel reactions  
20 induced by different alkali base, *Opt. Mater. (Amst).* 61 (2016) 92–97.  
21 <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.optmat.2016.06.038>.
- 22 [99] T.L.P. Galvão, C.S. Neves, A.P.F. Caetano, F. Maia, D. Mata, E. Malheiro, M.J. Ferreira,  
23 A.C. Bastos, A.N. Salak, J.R.B. Gomes, J. Tedim, M.G.S. Ferreira, Control of crystallite  
24 and particle size in the synthesis of layered double hydroxides: Macromolecular insights  
25 and a complementary modeling tool, *J. Colloid Interface Sci.* 468 (2016) 86–94.  
26 <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jcis.2016.01.038>.
- 27 [100] T.O. Hido Loshimura, Solvent extraction of metals by alkyl-substituted  $\beta$ -diketone, *Anal.*  
28 *Chim. Acta.* 49 (1970) 67–75.
- 29 [101] J. Lyklema, Principles of interactions in non-aqueous electrolyte solutions, *Curr. Opin.*  
30 *Colloid Interface Sci.* 18 (2013) 116–128.  
31 <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cocis.2013.02.002>.
- 32 [102] A. dos Santos, M.F. Viante, D.J. Pochapski, A.J. Downs, C.A.P. Almeida, Enhanced

- 1 removal of p-nitrophenol from aqueous media by montmorillonite clay modified with a  
2 cationic surfactant, *J. Hazard. Mater.* 355 (2018).  
3 <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2018.02.041>.
- 4 [103] T.J. Daou, S. Begin-Colin, J.M. Grenèche, F. Thomas, A. Derory, P. Bernhardt, P.  
5 Legaré, G. Pourroy, Phosphate adsorption properties of magnetite-based nanoparticles,  
6 *Chem. Mater.* 19 (2007) 4494–4505. <https://doi.org/10.1021/cm071046v>.
- 7 [104] E. Di Iorio, C. Colombo, Z. Cheng, G. Capitani, D. Mele, G. Ventruti, R. Angelico,  
8 Characterization of magnetite nanoparticles synthesized from Fe(II)/nitrate solutions for  
9 arsenic removal from water, *J. Environ. Chem. Eng.* 7 (2019) 102986.  
10 <https://doi.org/10.1016/j.jece.2019.102986>.
- 11 [105] N.S. McIntyre, D.G. Zetaruk, X-ray Photoelectron Spectroscopic Studies of Iron Oxides,  
12 *Anal. Chem.* 49 (1977) 1521–1529. <https://doi.org/10.1021/ac50019a016>.
- 13 [106] E.S. Emídio, P. Hammer, R.F.P. Nogueira, Simultaneous degradation of the anticancer  
14 drugs 5-fluorouracil and cyclophosphamide using a heterogeneous photo-Fenton process  
15 based on copper-containing magnetites (Fe<sub>3-x</sub>Cu<sub>x</sub>O<sub>4</sub>), *Chemosphere.* 241 (2020)  
16 124990. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.124990>.
- 17 [107] J. Matthew, Surface analysis by Auger and x-ray photoelectron spectroscopy. D. Briggs  
18 and J. T. Grant (eds). IMPublications, Chichester, UK and SurfaceSpectra, Manchester,  
19 UK, 2003. 900 pp., ISBN 1-901019-04-7, 900 pp, *Surf. Interface Anal.* 36 (2004) 1647–  
20 1647. <https://doi.org/10.1002/sia.2005>.
- 21 [108] K. Asghar, M. Qasim, G. Dharmapuri, D. Das, Investigation on a smart nanocarrier with a  
22 mesoporous magnetic core and thermo-responsive shell for co-delivery of doxorubicin  
23 and curcumin: A new approach towards combination therapy of cancer, *RSC Adv.* 7  
24 (2017) 28802–28818. <https://doi.org/10.1039/c7ra03735j>.
- 25 [109] J.A. Ramos Guivar, E. Sadrollahi, D. Menzel, E.G. Ramos Fernandes, E.O. López, M.M.  
26 Torres, J.M. Arsuaga, A. Arencibia, F.J. Litterst, Magnetic, structural and surface  
27 properties of functionalized maghemite nanoparticles for copper and lead adsorption,  
28 *RSC Adv.* 7 (2017) 28763–28779. <https://doi.org/10.1039/c7ra02750h>.
- 29 [110] T.J. Daou, G. Pourroy, S. Bégin-Colin, J.M. Grenèche, C. Ulhaq-Bouillet, P. Legaré, P.  
30 Bernhardt, C. Leuvrey, G. Rogez, Hydrothermal synthesis of monodisperse magnetite  
31 nanoparticles, *Chem. Mater.* 18 (2006) 4399–4404. <https://doi.org/10.1021/cm060805r>.
- 32 [111] G. García Rubia, A. Peigneux, Y. Jabalera, J. Puerma, F. Oltolina, K. Elert, D. Colangelo,

- 1 J. Gómez Morales, M. Prat, C. Jimenez-Lopez, pH-Dependent Adsorption Release of  
2 Doxorubicin on MamC-Biomimetic Magnetite Nanoparticles, *Langmuir*. 34 (2018) 13713–  
3 13724. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.8b03109>.
- 4 [112] J. Teixeira, Small-angle scattering by fractal systems, *J. Appl. Crystallogr.* 21 (1988) 781–  
5 785. <https://doi.org/10.1107/S0021889888000263>.
- 6 [113] T. Li, A.J. Senesi, B. Lee, Small Angle X-ray Scattering for Nanoparticle Research,  
7 *Chem. Rev.* 116 (2016) 11128–11180. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00690>.
- 8 [114] G. Beaucage, D.W. Schaefer, Structural studies of complex systems using small-angle  
9 scattering: a unified Guinier/power-law approach, *J. Non. Cryst. Solids*. 172–174 (1994)  
10 797–805. [https://doi.org/10.1016/0022-3093\(94\)90581-9](https://doi.org/10.1016/0022-3093(94)90581-9).
- 11 [115] G. Beaucage, Approximations Leading to a Unified Exponential/Power-Law Approach to  
12 Small-Angle Scattering, *J. Appl. Crystallogr.* 28 (1995) 717–728.  
13 <https://doi.org/10.1107/s0021889895005292>.
- 14 [116] P.J. Vikesland, R.L. Rebodos, J.Y. Bottero, J. Rose, A. Masion, Aggregation and  
15 sedimentation of magnetite nanoparticle clusters, *Environ. Sci. Nano*. 3 (2016) 567–577.  
16 <https://doi.org/10.1039/c5en00155b>.
- 17 [117] M. Barale, G. Lefèvre, F. Carrette, H. Catalette, M. Fédoroff, G. Cote, Effect of the  
18 adsorption of lithium and borate species on the zeta potential of particles of cobalt ferrite,  
19 nickel ferrite, and magnetite, *J. Colloid Interface Sci.* 328 (2008) 34–40.  
20 <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2008.09.007>.
- 21 [118] M. Andrés-Vergés, M. Del Puerto Morales, S. Veintemillas-Verdaguer, F.J. Palomares,  
22 C.J. Serna, Core/shell magnetite/bismuth oxide nanocrystals with tunable size, colloidal,  
23 and magnetic properties, *Chem. Mater.* 24 (2012) 319–324.  
24 <https://doi.org/10.1021/cm202949q>.
- 25 [119] J.L. Viota, F.J. Arroyo, A. V. Delgado, J. Horno, Electrokinetic characterization of  
26 magnetite nanoparticles functionalized with amino acids, *J. Colloid Interface Sci.* 344  
27 (2010) 144–149. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2009.11.061>.
- 28 [120] Y. Zhou, Y. Zhang, P. Li, G. Li, T. Jiang, Comparative study on the adsorption  
29 interactions of humic acid onto natural magnetite, hematite and quartz: Effect of initial HA  
30 concentration, *Powder Technol.* 251 (2014) 1–8.  
31 <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2013.10.011>.
- 32 [121] J.L. Arias, M.A. Ruiz, V. Gallardo, Á. V. Delgado, Tegafur loading and release properties

- 1 of magnetite/poly(alkylcyanoacrylate) (core/shell) nanoparticles, *J. Control. Release.* 125  
2 (2008) 50–58. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2007.09.008>.
- 3 [122] Q. Liang, D. Zhao, T. Qian, K. Freeland, Y. Feng, Effects of stabilizers and water  
4 chemistry on arsenate sorption by polysaccharide-stabilized magnetite nanoparticles, *Ind.*  
5 *Eng. Chem. Res.* 51 (2012) 2407–2418. <https://doi.org/10.1021/ie201801d>.
- 6 [123] F. Thomas, A. Derory, P. Bernhardt, P. Legare, L. De Physique, D.L.E. Condense,  
7 U.M.R.C. Inpl, L. Pasteur, Phosphate Adsorption Properties of Magnetite-Based  
8 Nanoparticles, *Chem. Mater.* 19 (2007) 4494–4505.
- 9 [124] M. Erdemoğlu, M. Sarikaya, Effects of heavy metals and oxalate on the zeta potential of  
10 magnetite, *J. Colloid Interface Sci.* 300 (2006) 795–804.  
11 <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2006.04.004>.
- 12 [125] K. Schießl, F. Babick, M. Stintz, Calculation of double layer interaction between colloidal  
13 aggregates, *Adv. Powder Technol.* 23 (2012) 139–147.  
14 <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.appt.2011.01.005>.
- 15 [126] F. Babick, K. Schießl, M. Stintz, Van-der-Waals interaction between two fractal  
16 aggregates, *Adv. Powder Technol.* 22 (2011) 220–225.  
17 <https://doi.org/10.1016/j.appt.2010.11.014>.
- 18 [127] J.C. Fernández-Toledano, A. Moncho-Jordá, F. Martínez-López, A.E. González, R.  
19 Hidalgo-Álvarez, Two-dimensional colloidal aggregation mediated by the range of  
20 repulsive interactions, *Phys. Rev. E.* 75 (2007) 41408.  
21 <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.75.041408>.
- 22 [128] M.N. Martin, A.J. Allen, R.I. Maccuspie, V.A. Hackley, Dissolution, agglomerate  
23 morphology, and stability limits of protein-coated silver nanoparticles, *Langmuir.* 30  
24 (2014) 11442–11452. <https://doi.org/10.1021/la502973z>.
- 25 [129] A. Videcoq, M. Han, P. Abélard, C. Pagnoux, F. Rossignol, R. Ferrando, Influence of the  
26 potential range on the aggregation of colloidal particles, *Phys. A Stat. Mech. Its Appl.* 374  
27 (2007) 507–516. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2006.08.051>.
- 28 [130] F. Schué, *Colloids and interfaces with surfactants and polymers: an introduction*, John  
29 Wiley & Sons, Ltd, 2004. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/pi.1640>.
- 30 [131] N.M. Kovalchuk, D. Johnson, V. Sobolev, N. Hilal, V. Starov, Interactions between  
31 nanoparticles in nanosuspension, *Adv. Colloid Interface Sci.* 272 (2019) 102020.  
32 <https://doi.org/10.1016/j.cis.2019.102020>.

- 1 [132] Y.T. He, J. Wan, T. Tokunaga, Kinetic stability of hematite nanoparticles: the effect of  
2 particle sizes, *J. Nanoparticle Res.* 10 (2008) 321–332. [https://doi.org/10.1007/s11051-](https://doi.org/10.1007/s11051-007-9255-1)  
3 [007-9255-1](https://doi.org/10.1007/s11051-007-9255-1).
- 4 [133] D. Lerche, T. Sobisch, Evaluation of particle interactions by in situ visualization of  
5 separation behaviour, *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* 440 (2014) 122–130.  
6 <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2012.10.015>.
- 7 [134] J. Fresnais, M. Yan, J. Courtois, T. Bostelmann, A. Bée, J.-F. Berret, Poly(acrylic acid)-  
8 coated iron oxide nanoparticles: Quantitative evaluation of the coating properties and  
9 applications for the removal of a pollutant dye, *J. Colloid Interface Sci.* 395 (2013) 24–30.  
10 <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jcis.2012.12.011>.
- 11 [135] H. Li, B. Liu, X. Zhang, C. Gao, J. Shen, G. Zou, Single-Molecule Force Spectroscopy on  
12 Poly(acrylic acid) by AFM, *Langmuir.* 15 (1999) 2120–2124.  
13 <https://doi.org/10.1021/la9800304>.
- 14 [136] T. Hueckel, G.M. Hocky, J. Palacci, S. Sacanna, Ionic solids from common colloids,  
15 *Nature.* 580 (2020) 487–490. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2205-0>.
- 16 [137] L. Lu, J. Li, D.H.L. Ng, P. Yang, P. Song, M. Zuo, Synthesis of novel hierarchically porous  
17 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@MgAl-LDH magnetic microspheres and its superb adsorption properties of dye  
18 from water, *J. Ind. Eng. Chem.* 46 (2017) 315–323.  
19 <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jiec.2016.10.045>.
- 20 [138] H. Liao, Y. Jia, L. Wang, Q. Yin, J. Han, X. Sun, M. Wei, Size Effect of Layered Double  
21 Hydroxide Platelets on the Crystallization Behavior of Isotactic Polypropylene., *ACS*  
22 *Omega.* 2 (2017) 4253–4260. <https://doi.org/10.1021/acsomega.7b00621>.
- 23 [139] G. Viscusi, G. Gorrasi, Facile preparation of layered double hydroxide (LDH)-alginate  
24 beads as sustainable system for the triggered release of diclofenac: Effect of pH and  
25 temperature on release rate, *Int. J. Biol. Macromol.* 184 (2021) 271–281.  
26 <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.05.217>.
- 27 [140] P.S. Yarmolenko, E.J. Moon, C. Landon, A. Manzoor, D.W. Hochman, B.L. Viglianti,  
28 M.W. Dewhirst, c, *Int. J. Hyperthermia.* 27 (2011) 320–343.  
29 <https://doi.org/10.3109/02656736.2010.534527>.
- 30 [141] L.-A. Tai, P.-J. Tsai, Y.-C. Wang, Y.-J. Wang, L.-W. Lo, C.-S. Yang, Thermosensitive  
31 liposomes entrapping iron oxide nanoparticles for controllable drug release.,  
32 *Nanotechnology.* 20 (2009) 135101. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/20/13/135101>.

- 1 [142] J. Morán, A. Fuentes, F. Liu, J. Yon, FracVAL: An improved tunable algorithm of cluster–  
2 cluster aggregation for generation of fractal structures formed by polydisperse primary  
3 particles, *Comput. Phys. Commun.* 239 (2019) 225–237.  
4 <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cpc.2019.01.015>.
- 5 [143] D.J. Pochapski, C. Carvalho dos Santos, G.W. Leite, S.H. Pulcinelli, C.V. Santilli, Zeta  
6 Potential and Colloidal Stability Predictions for Inorganic Nanoparticle Dispersions:  
7 Effects of Experimental Conditions and Electrokinetic Models on the Interpretation of  
8 Results, *Langmuir.* 37 (2021) 13379–13389.  
9 <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.1c02056>.
- 10 [144] L.A. Wijenayaka, M.R. Ivanov, C.M. Cheatum, A.J. Haes, Improved Parametrization for  
11 Extended Derjaguin, Landau, Verwey, and Overbeek Predictions of Functionalized Gold  
12 Nanosphere Stability, *J. Phys. Chem. C.* 119 (2015) 10064–10075.  
13 <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.5b00483>.
- 14 [145] K.-H. Naumann, H. Bunz, 18 P 32 Van Der Waals interactions between fractal particles,  
15 *J. Aerosol Sci.* 24 (1993) S181–S182. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0021-](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0021-8502(93)90183-A)  
16 [8502\(93\)90183-A](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0021-8502(93)90183-A).
- 17 [146] D.J. Pochapski, C. Carvalho dos Santos, G.W. Leite, S.H. Pulcinelli, C.V. Santilli, Zeta  
18 Potential and Colloidal Stability Predictions for Inorganic Nanoparticle Dispersions:  
19 Effects of Experimental Conditions and Electrokinetic Models on the Interpretation of  
20 Results, *Langmuir.* 37 (2021) 13379–13389.  
21 <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.1c02056>.
- 22 [147] H.H. Pennes, Analysis of Tissue and Arterial Blood Temperatures in the Resting Human  
23 Forearm, *J. Appl. Physiol.* 1 (1948) 93–122. <https://doi.org/10.1152/jappl.1948.1.2.93>.
- 24 [148] P. Hasgall, E. Neufeld, M.-C. Gosselin, A. Klingenböck, N. Kuster, ITIS Database for  
25 thermal and electromagnetic parameters of biological tissues, Version 2.2, Sept. 26th.  
26 (2011).
- 27 [149] A. de Roy, C. Forano, J.P. Besse, Anionic clays. Trends in pillaring chemistry, *Am.*  
28 *Chem. Soc. Div. Pet. Chem. Prepr.* 36 (1991) 395. [https://doi.org/10.1007/978-1-4684-](https://doi.org/10.1007/978-1-4684-8866-1_7)  
29 [8866-1\\_7](https://doi.org/10.1007/978-1-4684-8866-1_7).
- 30 [150] M. Safiur Rahman, M. Whalen, G.A. Gagnon, Adsorption of dissolved organic matter  
31 (DOM) onto the synthetic iron pipe corrosion scales (goethite and magnetite): Effect of  
32 pH, *Chem. Eng. J.* 234 (2013) 149–157. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2013.08.077>.