

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS DE FERRITA DE COBALTO (CoFe_2O_4)

LEONARDO SONEGO

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto de Biociências
da Universidade Estadual Paulista "Júlio
de Mesquita Filho" - Campus de
Botucatu, para obtenção do grau de
Bacharel em Física Médica.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Morato
Fernandez

Botucatu

2025

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS DE FERRITA DE COBALTO

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Bacharel em Física Médica.

Orientador
Prof. Dr. Roberto Morato Fernandez

S698s Sonego, Leonardo

 Síntese e caracterização de nanopartículas magnéticas de ferrita de cobalto (CoFe₂O₄) / Leonardo Sonego. -- Botucatu, 2025

 30 p.

 Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Física Médica) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Botucatu

 Orientador: Roberto Morato Fernandez

 1. Nanopartículas Magnéticas. 2. Ferrita de Cobalto. 3. Coprecipitação. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados fornecidos pelo autor(a).

Leonardo Sonogo

Síntese e caracterização de nanopartículas magnéticas de ferrita de cobalto (CoFe_2O_4)

Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado a Universidade Estadual
Paulista, como parte das exigências para
a obtenção do título de Bacharel, do curso
de Graduação em Física Médica.

Botucatu, 26 de novembro de 2025.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Roberto Morato Fernandez
Depto Biofísica e Farmacologia do IBB/Unesp



Prof. Guilherme Augusto Soares
Depto Biofísica e Farmacologia do IBB/Unesp



Prof. Carlos Alexandre Henrique Fernandes
Depto Biofísica e Farmacologia do IBB/Unesp

AGRADECIMENTO

Agradeço aos meus pais, Milton e Elisângela por todo apoio e incentivo na minha trajetória durante a graduação, sem eles nada disso seria possível

Agradeço aos meus colegas de laboratório, em especial ao Roberto e ao Pedro, pela ajuda sempre que necessário. Agradeço ao Professor Dr. Roberto Morato Fernandez, por ter acreditado no nosso projeto desde o início e por sempre ter dedicado seu tempo ao projeto. Além disso, agradeço ao Michael José Abílio de Almeida, Professor Dr. José Ricardo de Arruda Miranda e ao Professor Dr. Guilherme Augusto Soares pelo auxílio na utilização do sistema BAC e disponibilização do laboratório para a realização do projeto.

Agradeço ao Professor Dr. Carlos Alexandre Henrique Fernandes pelos auxílios na técnica DLS e na disponibilidade de seu laboratório para a realização do trabalho.

Agradeço à minha namorada, Maria Eduarda, por sempre ter acreditado em mim e em todo o processo, foi essencial para meu desenvolvimento.

Agradeço meus irmãos Júlio e Lorena, por todo apoio incondicional, foram extremamente importantes durante a minha trajetória.

Agradeço também a república Põe na Mão de Deus, durante toda minha graduação foi o meu local de residência onde diversos aprendizados e amizades servirão para a vida toda

RESUMO

As nanopartículas magnéticas (NPMs) de ferrita de cobalto (CoFe_2O_4) despertam grande interesse em aplicações biomédicas devido às suas propriedades magnéticas únicas. No entanto, sua síntese e estabilização são desafiadoras. Este trabalho teve como objetivo o estabelecimento de um protocolo robusto para a síntese de NPMs de CoFe_2O_4 pelo método de coprecipitação e sua caracterização por Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) e Espalhamento de Luz Dinâmico (DLS). O estudo focou na otimização do protocolo, comparando resultados preliminares com os de um processo otimizado. Os resultados preliminares demonstraram uma resposta magnética (BAC) quase nula (média de 0,027 mV) e uma instabilidade coloidal (DLS), com agregados macroscópicos de raio $R \approx 1380$ nm. Após o refinamento do protocolo, focado no rigor da lavagem exaustiva e no controle preciso do pH final (8,85), a amostra otimizada apresentou uma resposta magnética três ordens de magnitude superior (sinal estável de 56,6 mV). A análise de DLS otimizada revelou a eliminação dos agregados macroscópicos e uma distribuição bimodal controlada, composta por uma população primária ($R \approx 6.9$ nm, 80,6% da massa) e uma população minoritária de pequenos agregados ($R \approx 52.8$ nm, 19,4% da massa). Concluiu-se que o rigor no processo de lavagem e o controle do pH são críticos para superar as fortes interações magnéticas atrativas da ferrita de cobalto, permitindo a estabilização da amostra. O protocolo otimizado produziu um material com características promissoras para futuras investigações em hipertermia magnética.

Palavras-chave: Ferrita de Cobalto. Nanopartículas Magnéticas. Coprecipitação Biosusceptometria AC. Espalhamento de Luz Dinâmico.

ABSTRACT

Cobalt ferrite (CoFe_2O_4) magnetic nanoparticles (MNPs) attract significant interest in biomedical applications due to their unique magnetic properties. However, their synthesis and stabilization are challenging. This study aimed to establish a robust protocol for the synthesis of CoFe_2O_4 MNPs by the chemical coprecipitation method and their characterization by AC Biosusceptometry (ACB) and Dynamic Light Scattering (DLS). The study focused on protocol optimization, comparing preliminary results with those from an optimized process. Preliminary results showed a near-zero magnetic response (ACB average signal of 0.027 mV) and colloidal instability (DLS), with macroscopic aggregates ($R \approx 1380$ nm). After refining the protocol, focusing on rigorous washing and precise final pH control (8.85), the optimized sample exhibited a magnetic response three orders of magnitude higher (stable signal of 56.6 mV). The optimized DLS analysis revealed the elimination of macroscopic aggregates and a controlled bimodal distribution, composed of a primary population ($R \approx 6.9$ nm, 80.6% mass) and a minority population of small aggregates ($R \approx 52.8$ nm, 19.4% mass). It was concluded that rigor in the washing process and pH control is critical to overcoming the strong magnetic attractive interactions of cobalt ferrite, enabling sample stabilization. The optimized protocol produced a material with promising characteristics for future research in magnetic hyperthermia.

Keywords: Cobalt Ferrite. Magnetic Nanoparticles. Coprecipitation. AC Biosusceptometry. Dynamic Light Scattering.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Diagrama esquemático do sensor do sistema BAC. adaptado de BIASOTTI et al., 2021.....	16
Figura 2 – Distribuição de Tamanho Preliminar (Protocolo não otimizado), amostra não filtrada.....	19
Figura 3 – Distribuição de Tamanho Preliminar (Protocolo não otimizado, amostra filtrada)	20
Figura 4 – Distribuição de Tamanho Otimizada.....	21

LISTA DE ABREVIATURAS

BAC	Biosusceptometria de Corrente Alternada
NPMs	Nanopartículas Magnéticas
DLS	Espalhamento Dinâmico de Luz
SPIONs	<i>Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles</i>
CMA	Campo Magnético Alternado

SUMÁRIO

RESUMO	6
ABSTRACT	7
1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	13
3. METODOLOGIA	14
3.1. Síntese das nanopartículas magnéticas de ferrita de cobalto (CoFe_2O_4).....	14
3.1.1. Fundamentos e mecanismo reacional da coprecipitação.....	14
3.1.2. Cálculo estequiométrico e preparo das soluções.....	15
3.1.3. Processo experimental, lavagem e purificação	16
3.2. Técnicas de caracterização.....	17
3.2.1. Biosusceptometria de corrente alternada (BAC).....	17
3.2.2. Espalhamento dinâmico de luz (DLS)	18
4. RESULTADOS.....	20
4.1. Caracterização magnética por biosusceptometria de corrente alternada (BAC): evolução da resposta magnética.....	20
4.1.1. Resultados preliminares	20
4.1.2. Resultados otimizados.....	20
4.2. Caracterização estrutural via espalhamento dinâmico de luz.....	21
4.2.1. Resultados preliminares: evidência de agregação macroscópica	21
4.2.2. Resultados otimizados: obtenção de amostra bimodal controlada	23
5. DISCUSSÃO.....	25
6. CONCLUSÃO	27
7. REFERÊNCIAS.....	28

1. INTRODUÇÃO

A nanociência, o campo dedicado ao estudo e à manipulação da matéria em escala atômica e molecular, emergiu como uma das áreas mais revolucionárias da ciência contemporânea, possibilitando o desenvolvimento de materiais com propriedades radicalmente novas (WHITESIDES, 2005). A capacidade de projetar e fabricar materiais com dimensões nanométricas (tipicamente entre 10 e 100 nanômetros) revelou propriedades físico-químicas que diferem fundamentalmente de seus análogos em macroescala, um fenômeno atribuído ao aumento da razão superfície/volume e aos efeitos de confinamento quântico (RODUNER, 2006). No âmbito da saúde, essa revolução consolidou a nanomedicina, uma disciplina que aplica os conceitos da nanotecnologia para o diagnóstico, tratamento e prevenção de doenças, prometendo terapias mais eficazes e diagnósticos mais precoces (FAROKHZAD; LANGER, 2009).

Dentre a vasta gama de nanomateriais investigados, as nanopartículas magnéticas (NPMs) se destacam como uma classe particularmente promissora devido à sua versatilidade e às suas propriedades físicas singulares (GUPTA; GUPTA, 2005). A característica primordial que as distingue é a capacidade de serem detectadas e manipuladas remotamente por um campo magnético externo, o que abre uma vasta gama de oportunidades para aplicações *in vivo* (PANKHURST et al., 2003). Muitas NPMs de interesse biomédico, como as de óxido de ferro (SPIONs, *Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles*), exibem o superparamagnetismo, um fenômeno no qual as partículas, abaixo de um diâmetro crítico, se comportam como um único domínio magnético (LAURENT et al., 2008). A energia térmica do ambiente torna-se suficiente para superar a barreira de energia de anisotropia, fazendo com que o momento magnético da partícula flutue rapidamente. Como resultado, na ausência de um campo externo, a magnetização média da amostra é nula, evitando a aglomeração por forças magnéticas e garantindo a estabilidade coloidal (LAURENT et al., 2008).

Nesse contexto, as nanopartículas de ferrita de cobalto (CoFe_2O_4) tem recebido atenção especial. Diferentemente dos SPIONs superparamagnéticas, a ferrita de cobalto é um material magnético “duro” (*hard magnetic*), pertencente à família das ferritas de espinélio com estrutura cristalina do tipo espinélio inverso, isso significa que ela possui alta coercividade, resistindo à magnetização, sendo capaz de reter um campo magnético significativo mesmo após a remoção do campo externo. Essa propriedade contrasta com os materiais superparamagnéticos, que se desmagnetizam facilmente. A ferrita de cobalto pertence à família das ferritas de espinélio, uma classe de óxidos cerâmicos com a fórmula geral AB_2O_4 , onde A e B são cátions metálicos.

Especificamente, a CoFe_2O_4 adota uma estrutura cristalina do tipo espinélio inverso. Nessa estrutura, os sítios tetraédricos da rede cristalina são ocupados majoritariamente pelos íons Fe^{3+} , enquanto os sítios octaédricos são ocupados tanto pelos íons Co^{2+} quanto pela outra metade dos íons Fe^{3+} , uma distribuição catiônica que é fundamental para suas propriedades magnéticas (MATHEW; JUANG, 2007). É caracterizada por uma elevada anisotropia magnetocristalina e alta coercividade, propriedades que se traduzem em uma forte resposta magnética e perdas histeréticas significativas, mesmo em tamanhos nanométricos (MAAZ et al., 2007). Tais características, aliadas à sua notável estabilidade química em ambientes adversos, a tornam uma candidata ideal para aplicações que exigem uma dissipação de energia eficiente sob ação de campos magnéticos (KHIZAR et al., 2020).

As aplicações biomédicas da ferrita de cobalto exploram diretamente suas potentes propriedades magnéticas. Uma das áreas de maior destaque é a hipertermia magnética, uma terapia oncológica minimamente invasiva, nesta abordagem, as NPMs são seletivamente acumulados no tecido tumoral e, em seguida, expostas a um campo magnético alternado (CMA) (HERGT et al., 2006). A energia do CMA é convertida em calor pelas nanopartículas através de dois mecanismos principais de relaxação magnética: a relaxação de Néel, que envolve a rotação do momento magnético dentro do núcleo cristalino da partícula, e a relaxação de Brown, que consiste na rotação física da partícula inteira contra a viscosidade do meio circundante (ROSENSWEIG, 2002). Para materiais com alta anisotropia como a (CoFe_2O_4), as perdas por histerese magnética também contribuem significativamente para a geração de calor (VERDE et al., 2012). O objetivo é elevar a temperatura do tumor para uma faixa de 42 a 46 °C, um limiar térmico que induz a apoptose (morte celular programada) das células cancerosas, que são mais termossensíveis que as células saudáveis (JORDAN et al., 1999).

Outra aplicação de grande relevância é o seu uso como plataforma para a liberação controlada de fármacos (*magnetic drug targeting*). A superfície das nanopartículas pode ser quimicamente modificada para se ligar a moléculas de um determinado fármaco. Uma vez injetadas na corrente sanguínea, um campo magnético externo com um gradiente de campo pode ser aplicado sobre a região doente para concentrar as nanopartículas no local de interesse. Essa técnica permite aumentar a concentração do medicamento no alvo incidente, potencializando sua eficácia e, ao mesmo tempo, reduzindo a dose sistêmica e os efeitos colaterais adversos (LIU et al., 2019).

O sucesso de qualquer uma dessas aplicações está intrinsicamente ligado à capacidade de sintetizar nanopartículas com propriedades físico-químicas bem definidas. O método de

síntese dita o tamanho, a distribuição de tamanho, a morfologia, a cristalinidade e, consequentemente, as propriedades magnéticas resultantes (TEJA; KOH, 2009). O método de coprecipitação química, empregado neste trabalho, é uma das técnicas mais difundidas para a síntese de ferritas devido à sua simplicidade, baixo custo e potencial de escalabilidade. A técnica se baseia na precipitação simultânea de hidróxidos metálicos a partir de uma solução aquosa de sais precursores em um meio altamente alcalino. O controle rigoroso de parâmetros como a estequiometria dos íons metálicos, o pH, a temperatura e a força iônica da solução é crucial para se obter um material com características desejadas e alta reprodutibilidade (WU et al., 2015).

Uma vez sintetizadas, as nanopartículas devem passar por um processo de caracterização rigoroso para validar o método e avaliar seu potencial. Nesse estudo, duas técnicas complementares foram empregadas, a Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) para avaliar a resposta magnética da amostra o Espalhamento Dinâmico de Luz (DLS) foi aplicado para determinar o tamanho hidrodinâmico e a distribuição de tamanho das partículas.

Nesse contexto, a viabilização de aplicações como a hipertermia magnética e o carregamento de fármacos depende criticamente do domínio sobre a produção de nanomateriais com propriedades reprodutíveis e bem definidas. Sendo assim, este trabalho de conclusão de curso aborda a síntese de nanopartículas magnéticas de ferrita de cobalto (CoFe_2O_4) pelo método de coprecipitação, seguida de uma rigorosa caracterização de suas propriedades magnéticas e estruturais. A investigação apresentada busca, portanto, contribuir com o estabelecimento de um protocolo de síntese robusto, avaliando as características fundamentais que determinam o potencial deste material para futuras investigações translacionais na nanomedicina.

2. OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo a síntese de nanopartículas magnéticas de ferrita de cobalto (CoFe_2O_4) pelo método de coprecipitação química, seguida por uma caracterização de suas propriedades magnéticas e estruturais. Para isso, será estabelecido e executado um protocolo de síntese para, em seguida, avaliar a resposta magnética do material a um campo magnético alternado por meio da Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) e determinar o diâmetro hidrodinâmico e a distribuição de tamanho das partículas via Espalhamento Dinâmico de Luz (DLS). A investigação busca, portanto, correlacionar o método de produção

com as características fundamentais do nanomaterial, a fim de avaliar seu potencial para futuras aplicações biomédicas.

3. METODOLOGIA

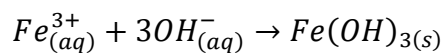
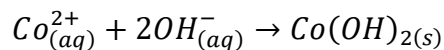
3.1. Síntese das nanopartículas magnéticas de ferrita de cobalto (CoFe₂O₄)

A síntese das nanopartículas foi realizada através do método de coprecipitação química. Esta abordagem foi selecionada por ser uma técnica de via úmida consolidada, que se destaca pela sua relativa, baixo custo, alta reprodutibilidade e eficácia na produção em larga escala de nanopartículas cristalinas em temperatura ambiente ou branda.

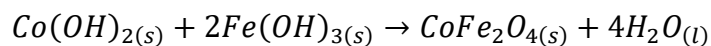
3.1.1. Fundamentos e mecanismo reacional da coprecipitação

O método de coprecipitação para a síntese de ferritas de espinélio, como a CoFe₂O₄, baseia-se na precipitação simultânea de hidróxidos metálicos a partir de uma solução aquosa contendo os íons metálicos precursores (Co²⁺ e Fe³⁺), mediante a elevação do pH com a adição de uma base forte. O mecanismo ocorre em duas etapas principais:

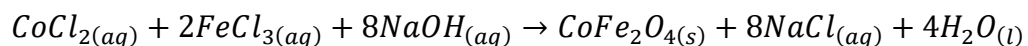
- Precipitação dos Hidróxidos: Em meio alcalino, os íons metálicos reagem com os íons hidroxila (OH⁻) para formar hidróxidos insolúveis, conforme as reações abaixo:



- Ferritização: Subsequentemente em condições de pH elevado, os hidróxidos coprecipitados passam por uma reação de desidratação e condensação para formar uma estrutura termodinamicamente mais estável da ferrita de espinélio em temperaturas acima de 80 °C:



A reação global, partindo dos sais de cloreto e usando hidróxido de sódio (NaOH) como base, pode ser descrita pela seguinte equação balanceada:



3.1.2. Cálculo estequiométrico e preparo das soluções

O Controle estequiométrico rigoroso é crucial para garantir a proporção molar correta de 2:1 ($\text{Fe}^{3+}:\text{Co}^{2+}$), assegurando a formação da fase pura de CoFe_2O_4 . Os cálculos foram realizados para a síntese de 1 grama de ferrita de cobalto, conforme os dados abaixo:

- Massa molar de CoFe_2O_4 : 231,83 g/mol
- Massa molar de CoCl_2 : 129,84 g/mol
- Massa molar de FeCl_3 : 162,2 g/mol

Os cálculos dos números de mols do produto (CoFe_2O_4) foi feito da seguinte forma:

$$n_{\text{CoFe}_2\text{O}_4} = \frac{\text{massa}}{\text{Massa Molar}} = \frac{1 \text{ g}}{231,83 \text{ g/mol}} = 0,0043 \text{ mol}$$

Em seguida, o cálculo do número de mols dos reagentes foi feito com base na estequiometria da reação (proporção 2:1):

$$n_{\text{CoCl}_2} (\text{proporção } 1:1) = 0,0043 \text{ mol}$$

$$n_{\text{FeCl}_3} (\text{proporção } 2:1) = 2 \times 0,0043 \text{ mol} = 0,0086 \text{ mol}$$

As massas necessárias de cada sal de cloreto foram calculadas da seguinte forma:

- Massa de $\text{CoCl}_2 = n_{\text{CoCl}_2} \times \text{Massa Molar de } \text{CoCl}_2 = 0,0043 \text{ mol} \times 129,84 \text{ g/mol} = 0,558 \text{ g}.$
- Massa de $\text{FeCl}_3 = n_{\text{FeCl}_3} \times \text{Massa Molar de } \text{FeCl}_3 = 0,0086 \text{ mol} \times 162,2 \text{ g/mol} = 1,395 \text{ g}.$

As massas calculadas de CoCl_2 e FeCl_3 Foram pesadas e dissolvidas em 10 ml de água deionizada, à qual foi adicionado ácido clorídrico (HCl) para acidular o meio. Esta etapa é crucial para impedir a hidrólise prematura dos íons Fe^{3+} e garantir que ambos os cátions metálicos permaneçam completamente dissolvidos antes da precipitação. A solução foi mantida sob agitação, até a completa dissolução dos sais. Para o preparo da base, 8 g de NaOH foram

dissolvidos em 100 ml de água deionizada. A concentração molar dessa solução foi calculada:

- Massa molar do NaOH: 40 g/mol
- Número de mols de NaOH: $8\text{g} / 40\text{g/mol} = 0,2 \text{ mol}$
- Molaridade (M) = $0,2 \text{ mol} / 0,1\text{L} = 2 \text{ mol/L}$

3.1.3. Processo experimental, lavagem e purificação

A etapa experimental da síntese foi iniciada com a adição da solução de precursores metálicos (contendo os íons Co^{2+} e Fe^{3+}) sobre uma solução básica de hidróxido de sódio (NaOH), mantida sob agitação magnética constante e vigorosa. A agitação é um parâmetro crítico nesta fase, pois garante a homogeneização instantânea dos reagentes, promovendo uma nucleação uniforme em todo o volume da solução e, conseqüentemente, resultando em uma distribuição de tamanho de partícula mais estreita.

A adição da base provoca uma reação de precipitação brusca e exotérmica, elevando o pH da mistura para um valor em torno de 12. Visualmente, a formação imediata de um precipitado de coloração escura (preto ou marrom escuro) é observada, indicando a conversão dos hidróxidos metálicos na estrutura da ferrita de cobalto. A manutenção de um pH fortemente alcalino durante todo o processo é essencial para garantir a completa precipitação de ambos os íons metálicos e favorecer a cinética da reação de ferritização.

Concluída a reação, uma rigorosa e extensa etapa de lavagem e purificação foi conduzida. O principal objetivo deste procedimento é a remoção completa de íons residuais e subprodutos solúveis da reação, como o cloreto de sódio (NaCl) formado e o excesso de NaOH, cuja presença poderia comprometer a estabilidade coloidal e a biocompatibilidade da amostra.

O procedimento de lavagem inicial consistiu em ciclos repetidos de separação e redissolução. Aproveitando a forte resposta magnética do material sintetizado, a separação do precipitado sólido do sobrenadante líquido foi realizada de forma eficiente por decantação magnética. Um ímã de neodímio de alta intensidade foi posicionado na base externa do recipiente atraindo e imobilizando as nanopartículas no fundo, o que permitiu a remoção cuidadosa do sobrenadante. Após cada etapa de separação, as nanopartículas eram redispersas em água deionizada, utilizando agitação em vórtex para garantir a desagregação do material e a exposição de toda a sua superfície ao solvente de lavagem.

Após a lavagem principal, as nanopartículas foram submetidas a uma etapa de passivação com ácido nítrico (HNO_3). Este tratamento com um agente oxidante foi realizado

para garantir a estabilidade química da superfície das partículas, oxidando fases instáveis e removendo íons metálicos residuais que não foram retirados na lavagem e assim concluímos o processo de passivação.

Concluída a passivação, a amostra foi novamente lavada em ciclos de decantação magnética e redispersão em água deionizada, para a remoção completa do ácido nítrico. O pH do sobrenadante foi monitorado a cada ciclo. O processo foi repetido exaustivamente, até que o pH da suspensão atingisse um valor final de 8,85. Atingir esse pH específico não é arbitrário; para ferritas, um pH ligeiramente básico, acima do seu ponto isoelétrico, geralmente induz uma carga superficial negativa nas partículas. Essa carga promove uma repulsão eletrostática entre elas, contribuindo significativamente para a estabilidade da suspensão coloidal e evitando a aglomeração espontânea.

3.2. Técnicas de caracterização

Após a síntese e purificação, as nanopartículas foram submetidas a um conjunto de técnicas de caracterização para determinar suas propriedades magnéticas e estruturais em suspensão, aspectos fundamentais que ditam seu comportamento e potencial em um contexto biomédico.

3.2.1. Biosusceptometria de corrente alternada (BAC)

A Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) é uma técnica sensível que funciona como um transformador duplo de fluxo, com dois pares de bobinas dispostos em uma configuração gradiométrica de primeira ordem. Nessa configuração, um par atua como excitação e o outro como detecção, sendo o par mais distante da amostra responsável por funcionar como referência do sistema. Essa disposição permite investigar a resposta magnética do material a um campo magnético alternado. A versatilidade da técnica possibilita não apenas a caracterização de amostras *in vitro*, mas também o monitoramento e a quantificação do acúmulo de nanopartículas em estudos *in vivo*, na avaliação de parâmetros de perfusão cerebral em modelos animais (PRÓSPERO et al., 2020).

O sinal de tensão gerado nas bobinas detetoras é proporcional à suscetibilidade magnética AC da amostra (PRÓSPERO et al., 2020; VERDE et al., 2012). O princípio de funcionamento da detecção é fundamentado na Lei de indução de Faraday, que estabelece que uma variação temporal no fluxo magnético (Φ_B) através das bobinas detetoras induz uma força

eletromotriz (fem) ou tensão (V) de acordo com a equação (1):

$$fem = - \frac{d\Phi_B}{dt} \quad (1)$$

O sinal de tensão gerado (a fem medida em mV) é, então, proporcional à suscetibilidade magnética AC da amostra. Dado que este sinal é extremamente fraco, ele é processado por um amplificador *lock-in*, que utiliza uma técnica de detecção sensível à fase para extrair o sinal de interesse de um ambiente com o ruído elevado, otimizando a medição (MIDURA et al., 2022; TORZO; DELFITTO, 2022).

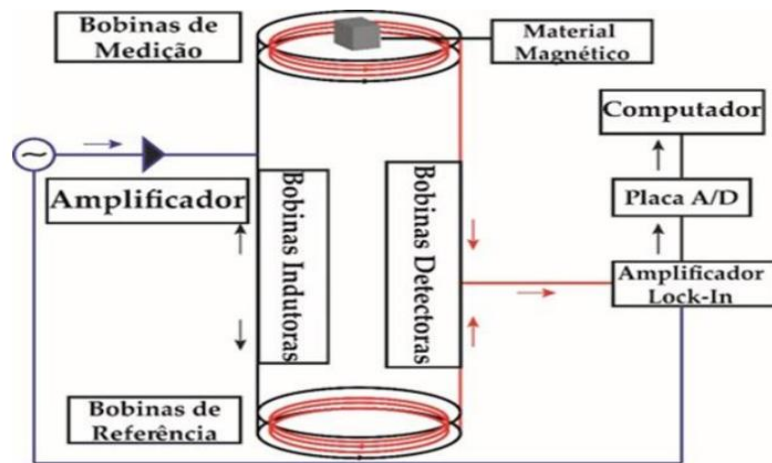


Figura 1. Diagrama esquemático do sensor do sistema BAC (adaptado de BIASOTTI et al., 2021).

3.2.2. Espalhamento dinâmico de luz (DLS)

Para determinar o tamanho hidrodinâmico e a distribuição de tamanho das partículas em suspensão, foi utilizada a técnica de Espalhamento Dinâmico de Luz (DLS). O princípio da técnica baseia-se na iluminação da amostra com um feixe de laser monocromático e na análise das flutuações temporais da intensidade de luz espalhada. Essas flutuações são causadas pelo movimento browniano das partículas, que é a sua movimentação aleatória devido às colisões com as moléculas do solvente (CARVALHO et al., 2018).

A taxa de variação da intensidade da luz espalhada está diretamente relacionada à velocidade de movimentação das partículas. O DLS mede essa taxa e a expressa em uma função

de autocorrelação. A partir do decaimento dessa função, o software calcula o coeficiente de difusão translacional (D) das partículas. Este coeficiente é então utilizado na relação Stokes-Einstein (para determinar o raio hidrodinâmico (R_h))(EINSTEIN, 1905; LIM et al., 2013):

$$R_h = \frac{k_B T}{6\pi\eta D} \quad (2)$$

Onde k_B é a contante de Boltzmann, T é a temperatura absoluta, e η é a viscosidade do solvente. É importante notar que esta relação assume que as partículas são esféricas, não interagentes e se encontram em regime de baixa concentração (JIA et al., 2023). O raio hidrodinâmico (R_h) representa o raio de uma esfera hipotética que se difunde na mesma velocidade que a partícula analisada, incluído o núcleo da nanopartícula e uma camada de hidratação associada (solvatação) (VALENTINI et al., 2023).

A conversão da função de correlação em uma distribuição de tamanho é um problema inverso matematicamente complexo e mal condicionado (*ill-posed*). Isso ocorre porque a equação integral que relaciona os dados experimentais (curva de correlação) à solução desejada (distribuição de tamanho) é extremamente sensível ao ruído inerente à medição. Pequenas flutuações nos dados de entrada podem ser drasticamente amplificadas, levando a soluções instáveis (DOUMIC; ESCOBEDO; TOURNUS, 2023). Para amostras polidispersas ou multimodais, como a analisada neste trabalho, algoritmos simples podem falhar em resolver distribuições complexas. Por essa razão, a análise dos dados foi realizada utilizando um algoritmo de regularização. Este método matemático impõe restrições à solução como a suavidade da curva de distribuição para encontrar a distribuição de tamanho mais provável que seja consistente com dados experimentais, sendo particularmente eficaz para resolver múltiplas populações de partículas e evitar a geração de picos artefatuais (PROVENCHER, 1982).

Para a análise, a amostra de CoFe_2O_4 foi diluída na proporção 1/1000 em água deionizada. Esta etapa é crucial para garantir uma concentração adequada para a medição, pois concentrações elevadas podem levar a efeitos de espalhamento múltiplo e interações entre partículas, resultando em artefatos e imprecisões na determinação do tamanho (AUSTIN et al., 2020). A análise dos dados foi realizada com o software DYNAMICS™ (Wyatt Technology Corporation).

4. RESULTADOS

Nesse capítulo, são apresentados os dados experimentais que ilustram a evolução do protocolo de síntese e caracterização das nanopartículas magnéticas de ferrita de cobalto (CoFe_2O_4), ambas revestidas com citrato de sódio. O capítulo segue uma progressão cronológica, desde as análises preliminares que indicavam problemas de estabilidade e baixa resposta magnética, até os resultados otimizados que forma a base para a discussão final do trabalho.

4.1. Caracterização magnética por biosusceptometria de corrente alternada (BAC): evolução da resposta magnética

A resposta magnética das amostras foi avaliada em diferentes etapas do projeto para confirmar o processo correto de síntese e avaliar a qualidade do material. É importante ressaltar que todas as medições de BAC, tanto as preliminares quanto as otimizadas, foram realizadas sob as mesmas condições experimentais, utilizando os mesmos sensores, o mesmo amplificador *lock-in* e os mesmos parâmetros de frequência e campo magnético de excitação.

4.1.1. Resultados preliminares

Nas fases iniciais, as amostras apresentaram uma resposta magnética muito baixa e com alguma instabilidade. Em medições realizadas em intervalos de 10 dias ao longo de 1 mês, os valores obtidos foram:

Medição (intervalo de 10 dias)	Sinal induzido (mV)
Dia 10	0,03
Dia 20	0,03
Dia 30	0,02

Tabela 1. Resultados preliminares da caracterização por BAC Fonte: Autoria própria.

Estes valores, indicados na tabela 1, próximos ao limite de detecção do equipamento, sugeriram que, embora material magnético estivesse presente, a quantidade ou a qualidade das nanopartículas formadas sob o protocolo inicial não era ideal, ou que a estabilidade da suspensão comprometia a medida.

4.1.2. Resultados otimizados

Após o refinamento do protocolo de síntese e purificação, a amostra final apresentou uma resposta magnética significativamente superior e muito mais estável. Em um ensaio representativo, realizado sob as mesmas condições de medição dos resultados preliminares, foram realizadas três aferições nos mesmos intervalos de dias feitos anteriormente e obtivemos os seguintes valores:

Medição (intervalo de 10 dias)	Sinal induzido (mV)
Dia 10	55,4
Dia 20	56,6
Dia 30	56,6

Tabela 2. Resultados otimizados da caracterização por BAC. Fonte: Autoria própria.

A intensidade do sinal, cerca de três ordens de magnitude maior que nos ensaios preliminares, e a convergência dos valores na segunda e na terceira medida, indicaram uma alta responsividade magnética e excelente estabilidade em suspensão. O pH final desta suspensão otimizada foi de 8,85.

4.2. Caracterização estrutural via espalhamento dinâmico de luz

A estabilidade coloidal e a distribuição de tamanho das nanopartículas foram monitoradas por DLS ao longo do desenvolvimento do projeto, revelando-se um desafio central.

4.2.1. Resultados preliminares: evidência de agregação macroscópica

As primeiras análises de DLS, realizadas com um protocolo ainda não otimizado, indicaram a presença significativa de agregados. A figura 2 apresenta o resultado da análise de uma amostra diluída (1:1000) e não filtrada.

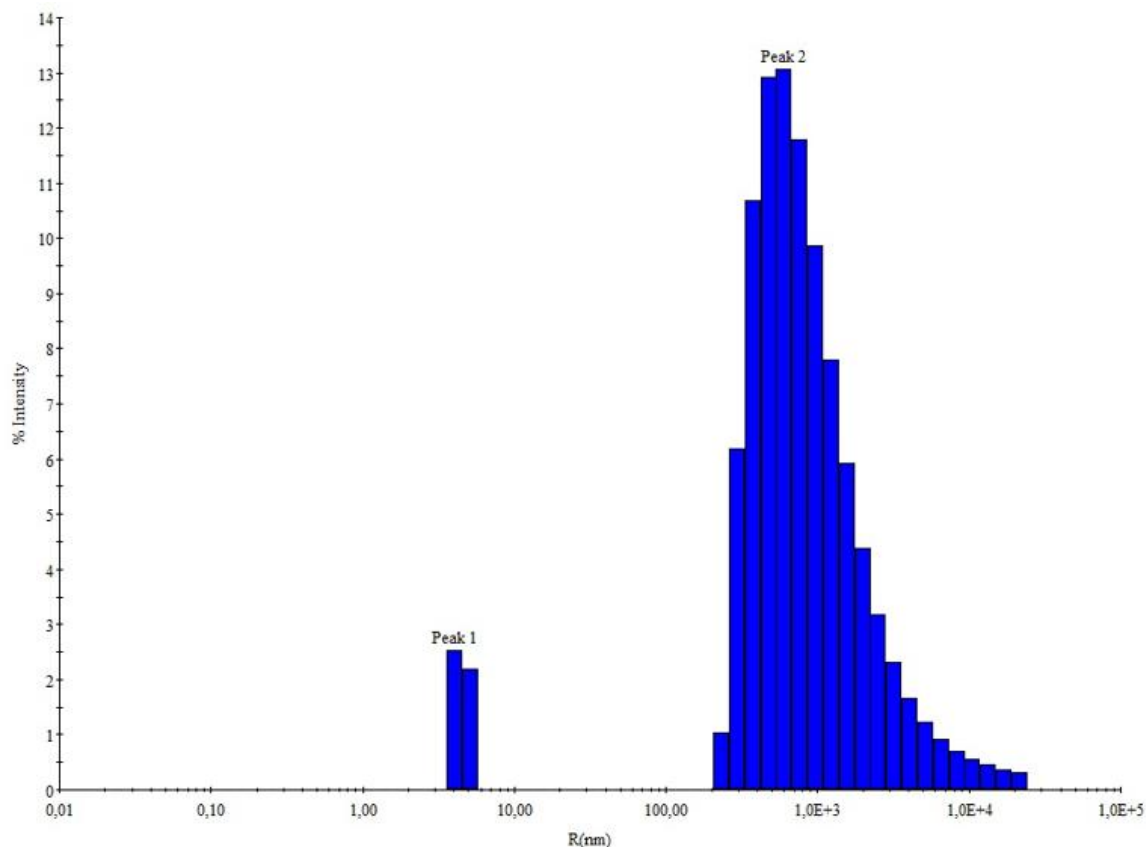


Figura 2. Distribuição de Tamanho Preliminar (Protocolo não otimizado, amostra não filtrada). O gráfico de intensidade versus raio hidrodinâmico revela um perfil bimodal com grande disparidade de tamanho. Fonte: Autoria própria.

A análise quantitativa (Tabela 3) revelou um perfil bimodal. O pico 1, com raio médio (R) de 4,6 nm e baixa polidispersidade, representa as partículas primárias, constituindo a maior fração da massa da amostra (74,5%). No entanto, o pico 2, com $R \cong 1380,5$ nm e altíssima polidispersidade, indicando a presença de agregados macroscópicos. Devido à forte dependência do sinal de DLS com tamanho proporcional a R^6 , esses grandes agregados dominam a intensidade de luz espalhada, mascarando a população principal.

Parâmetro	Pico 1 (Partículas Primárias)	Pico 2 (Agregados)
Raio (R)	4,6 nm	1380,5 nm
Polidispersidade (%Pd)	11,9 %	161,1 %
Intensidade (%Int)	4,7 %	95,3 %
Massa (%Mass)	74,5 %	23,5 %

Tabela 3. Resultados da Análise de DLS preliminar (Amostra não filtrada). Fonte: Autoria própria.

Uma análise subsequente da mesma amostra, porém filtrada (diluição 1:1000), resultou em uma distribuição aparentemente monomodal (Figura 3), mas com características que indicam baixa confiabilidade, com um raio irrealista de 122,8 nm e uma polidispersidade extremamente alta. Isso sugere que a filtração pode ter removido não apenas os agregados, mas também parte das partículas primárias, ou que a medida em si foi instável.

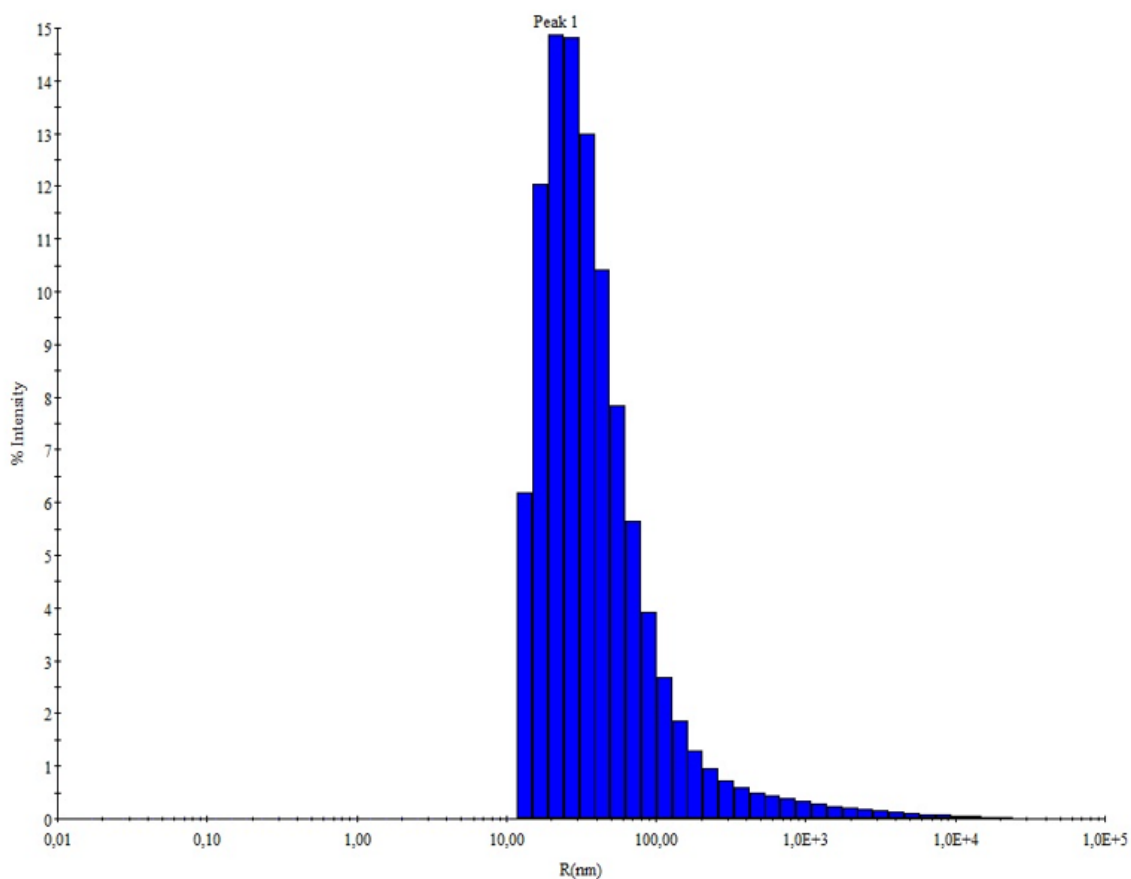


Figura 3. Distribuição de Tamanho Preliminar (Protocolo não otimizado, amostra filtrada). A análise da amostra filtrada indicou um pico único, largo e com tamanho médio elevado, indicando baixa confiabilidade da medida. Fonte: Autoria Própria

4.2.2. Resultados otimizados: obtenção de amostra bimodal controlada

Após o refinamento do protocolo de síntese, mantendo os parâmetros experimentais (diluição 1:1000), a análise de DLS (Figura 4) revelou uma amostra significativamente mais estável e bem definida.

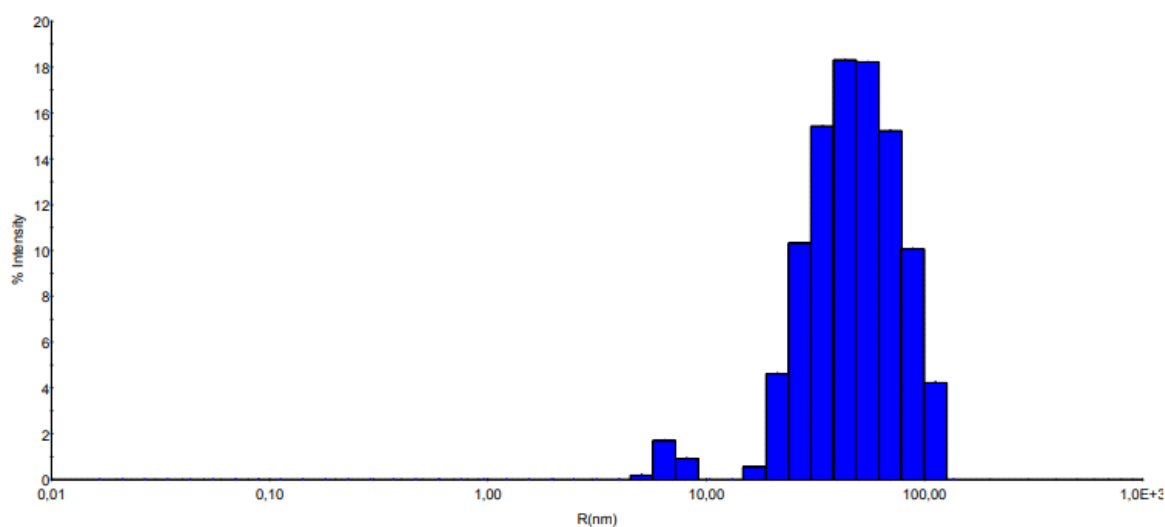


Figura 4. Distribuição de Tamanho Otimizado. O gráfico de intensidade versus raio hidrodinâmico revela um perfil bimodal controlado e a ausência de agregados macroscópicos. Fonte: Autoria Própria

A análise quantitativa (Tabela 4) confirmou o perfil bimodal, porém com características distintas da amostra preliminar. O pico 1, representando as partículas primárias, apresentou um raio médio (R) de 6.9 nm com baixa polidispersidade e constituiu a grande maioria da massa da amostra. O pico 2, interpretado como pequenos agregados, apresentou um $R \cong 52.8$ nm com polidispersidade moderada. Embora ainda domine a intensidade de espalhamento, essa população representa agora uma fração minoritária da massa.

Parâmetro	Pico 1	Pico 2
Raio (R)	6.9 nm	52.8 nm
Polidispersidade (%Pd)	13.8 %	43.6 %
Intensidade (%Int)	2.9 %	97.1 %
Massa (%Mass)	80.6 %	19.4 %

Tabela 4. Resultados da Análise de DLS Otimizada (Amostra não filtrada). Fonte: Autoria própria.

5. DISCUSSÃO

O objetivo central deste trabalho foi o estabelecimento de um protocolo de síntese de nanopartículas magnéticas de ferrita de cobalto (CoFe_2O_4) via coprecipitação química e realizar sua caracterização visando futuras aplicações biomédicas. A apresentação de um resultado bem-sucedido, no entanto, ocultaria a parte mais significativa do desenvolvimento experimental, a superação dos desafios inerentes à síntese e estabilização deste material magnético específico. Como demonstrado no capítulo anterior, a evolução do protocolo, desde os ensaios preliminares até a amostra otimizada, revelou uma melhoria significativa tanto na resposta magnética quanto na estabilidade coloidal. Esta discussão tem como objetivo interpretar essa evolução, correlacionando os resultados da BAC e do DLS e contextualizando-os com os princípios físico-químicos que são os pilares do sistema.

A primeira evidência na otimização do protocolo é a magnitude do sinal magnético. Os resultados preliminares da BAC (Tabela 1) apresentaram um sinal de tensão médio de 0,027 mV, o que são extremamente baixos e próximo ao limite de detecção do equipamento. Em contrapartida, os resultados otimizados (Tabela 2) exibiram um sinal estável de 56,6 mV, representando um aumento de aproximadamente três ordens de magnitude. Uma vez que todas as medições de BAC foram realizadas sob condições idênticas, essa diferença não pode ser atribuída a variações na medição, mas sim uma melhoria fundamental na própria amostra. Como será detalhado na análise do DLS, a hipótese mais provável não é que a síntese inicial falhou em criar material magnético, mas sim que a amostra estava tão instável e agregada que o material sedimentou rapidamente, saindo da região de detecção do sensor.

Os resultados do DLS são essenciais para explicar não apenas a estabilidade da amostra, mas também o porquê de o sinal da BAC preliminar ter sido tão baixo. A análise inicial (Figura 2, Tabela 3) revelou o desafio central deste trabalho, embora as partículas primárias (Pico 1, $R \cong 4,6$) fossem a maior parte da massa (74,5%), a amostra apresentava uma severa agregação macroscópica (Pico 2, $R \cong 1380,5$). A presença desses agregados micrométricos, mesmo em menor proporção de massa (23,5%), dominou o sinal do DLS (95,3 % da intensidade) e indicou que o protocolo de estabilização inicial não foi adequado. Esta agregação severa corrobora a

hipótese da falha na medição da BAC, agregados deste tamanho sedimentam em segundos, explicando por que o sensor não detectou sinal magnético.

A explicação para essa falha de estabilização, mesmo com o uso de citrato de sódio em ambos os protocolos, reside na natureza do material. A ferrita de cobalto é um material magnético “duro” (*hard magnetic*), caracterizado por uma forte coercividade e anisotropia (Maaz et al., 2007). Diferentemente das SPIONs superparamagnéticas (Laurent et al., 2008), as NPMs de CoFe_2O_4 retem magnetização, resultando em fortíssimas interações magnéticas dipolares atrativas entre si. Para estabilizar a suspensão, o protocolo depende da repulsão eletrostática fornecida pelo citrato, no entanto, essa repulsão só é eficaz em um ambiente de baixa força iônica. A falha do protocolo preliminar pode, portanto, ser atribuída a uma lavagem inadequada, que deixou um excesso de íons residuais (como Na^+ e Cl^-) na solução. Esses íons impediram a repulsão do citrato, permitindo que a atração magnética vencesse e causasse agregação.

Nesse contexto, os resultados da amostra otimizada (Figura 4, Tabela 4) demonstram a evolução do refinamento do processo. A melhoria não veio de novos reagentes, mas sim do rigor metodológico, uma lavagem exaustiva (“repetida exaustivamente” como descrito na seção 3.1.3), que removeu com eficiência os sais iônicos residuais. O controle preciso do pH final de 8,85, que garantiu a deprotonação dos grupos carboxila do citrato (COO^-), maximizando a carga superficial negativa e, consequentemente, a repulsão eletrostática (Jiang et al., 2009).

Contudo, a análise otimizada (Tabela 4) ainda revela um perfil bimodal, com uma população minoritária de pequenos agregados compondo 19,4 % da massa. Este achado é, em si, uma conclusão importante, ele nos mostra a interação inerente à ferrita de cobalto. Mesmo em um protocolo otimizado, as interações magnéticas atrativas são tão fortes que a estabilização eletrostática por citrato não é 100% eficaz, levando à formação de uma população secundária de agregados (Socoliuc et al., 2020).

Do ponto de vista das aplicações biomédicas, como a hipertermia magnética ou o carregamento de fármacos, os resultados são promissores, mas com ressalvas. A obtenção de uma população primária com raio de 6,9 nm (diâmetro de ~ 14 nm) é um ponto muito importante, pois partículas pequenas são ideais para a penetração e retenção em tecidos tumorais (Huang et al., 2012). No entanto, a presença de agregados de ~ 53 nm (Pico 2) representa um desafio, pois partículas desse tamanho são rapidamente reconhecidas e eliminadas do sistema circulatório por macrófagos, principalmente no fígado e no baço, o que reduziria a eficácia terapêutica no alvo (BELHADJ et al., 2020).

6. CONCLUSÃO

O objetivo central deste trabalho, que consistia na síntese de nanopartículas magnéticas de ferrita e cobalto (CoFe_2O_4) e na sua caracterização por BAC e DLS visando futuras aplicações biomédicas, foi alcançado. O estudo demonstrou a evolução de um processo de síntese, concluiu-se que o protocolo preliminar, apesar de se utilizar a mesma estrutura química, era ineficaz para produzir uma amostra estável, a caracterização inicial revelou uma resposta magnética quase nula e uma agregação macroscópica severa no DLS.

A principal conclusão deste trabalho é a correlação direta entre a estabilidade coloidal e a medição das propriedades magnéticas. Foi concluído que a falha preliminar se deveu a uma lavagem inadequada, que, ao deixar íons residuais na suspensão, impediu a estabilização eletrostática do citrato. Isso levou à agregação e subsequente sedimentação das partículas, resultando em um sinal ruim na BAC.

O protocolo otimizado foi, portanto, resultado direto do rigor metodológico na lavagem exaustiva e no controle do pH final em 8,85. Esse protocolo produziu nanopartículas com responsividade magnética considerável, evidenciada por um sinal BAC estável de 56,6 mV, um aumento de três ordens de magnitude em relação ao protocolo preliminar.

A caracterização estrutural (DLS) otimizada revelou uma amostra bimodal controlada, composta majoritariamente por partículas pequenas com raio de 6,9 nm, e uma população minoritária (19,4 % da massa) de pequenos agregados $R \cong 52,8$ nm. A presença desta população secundária evidencia o desafio imposto pelas fortes interações magnéticas de ferrita de cobalto e os desafios impostos pelo processo de coprecipitação.

Portanto, conclui-se que o protocolo de síntese otimizado produz um material com características promissoras para aplicações biomédicas, como a hipertermia, devido ao tamanho ideal da sua população primária. No entanto, a presença da população de agregados ainda é um desafio a ser superado. Para trabalhos futuros, será feito a investigação de métodos alternativos de estabilização, como o uso de revestimentos poliméricos que promovam estabilização estérica, visando a eliminação da população secundária e a obtenção de uma amostra puramente monomodal.

7. REFERÊNCIAS

1. AUSTIN, Jake *et al.* Nanoparticle number concentration measurements by multi-angle dynamic light scattering. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 22, n. 5, p. 1–15, 1 maio 2020.
2. BELHADJ, Zakia *et al.* A combined “eat me/don’t eat me” strategy based on extracellular vesicles for anticancer nanomedicine. **Journal of Extracellular Vesicles**, v. 9, n. 1, p. 1806444, 1 jan. 2020.
3. BIASOTTI, Gabriel Gustavo de Albuquerque *et al.* 2D Quantitative Imaging of Magnetic Nanoparticles by an AC Biosusceptometry Based Scanning Approach and Inverse Problem. **Sensors** **2021**, Vol. 21, Page 7063, v. 21, n. 21, p. 7063, 25 out. 2021.
4. CARVALHO, Patrícia M. *et al.* Application of Light Scattering Techniques to Nanoparticle Characterization and Development. **Frontiers in chemistry**, v. 6, 1 jun. 2018.
5. DOUMIC, Marie; ESCOBEDO, Miguel; TOURNUS, Magali. An inverse problem: recovering the fragmentation kernel from the short-time behaviour of the fragmentation equation. 16 jun. 2023.
6. FAROKHZAD, Omid C.; LANGER, Robert. Impact of Nanotechnology on Drug Delivery. **ACS Nano**, v. 3, n. 1, p. 16–20, jan. 2009.
7. GUPTA, Ajay Kumar; GUPTA, Mona. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. **Biomaterials**, v. 26, n. 18, p. 3995–4021, 1 jun. 2005.
8. HERGT, Rudolf *et al.* Magnetic particle hyperthermia: nanoparticle magnetism and materials development for cancer therapy. **Journal of Physics: Condensed Matter**, v. 18, n. 38, p. S2919, 8 set. 2006.
9. HUANG, Keyang *et al.* Size-dependent localization and penetration of ultrasmall gold nanoparticles in cancer cells, multicellular spheroids, and tumors in vivo. **ACS nano**, v. 6, n. 5, p. 4483–4493, 22 maio 2012.
10. JIA, Zixian *et al.* **Dynamic Light Scattering: A Powerful Tool for In Situ Nanoparticle Sizing**. **Colloids and Interfaces** MDPI, , 1 mar. 2023.
11. JIANG, Lin *et al.* pH-dependent aggregation of citrate-capped Au nanoparticles induced by Cu²⁺ ions: The competition effect of hydroxyl groups with the carboxyl groups. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 346, n. 1–3, p. 216–220, 20 ago. 2009.
12. JORDAN, Andreas *et al.* Magnetic fluid hyperthermia (MFH): Cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 201, n. 1–3, p. 413–419, 1 jul. 1999.
13. KHIZAR, Sumera *et al.* Aminodextran Coated CoFe₂O₄ Nanoparticles for Combined Magnetic Resonance Imaging and Hyperthermia. **Nanomaterials**, v. 10, n. 11, p.

2182, 1 nov. 2020.

14. LAURENT, Sophie *et al.* Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Vectorization, Physicochemical Characterizations, and Biological Applications. **Chemical Reviews**, v. 108, n. 6, p. 2064–2110, jun. 2008.
15. LIM, Jitkang *et al.* Characterization of magnetic nanoparticle by dynamic light scattering. **Nanoscale Research Letters**, v. 8, n. 1, p. 1–14, 8 set. 2013.
16. LIU, Jessica F. *et al.* Use of Magnetic Fields and Nanoparticles to Trigger Drug Release and Improve Tumor Targeting. **Wiley interdisciplinary reviews. Nanomedicine and nanobiotechnology**, v. 11, n. 6, p. e1571, 1 nov. 2019.
17. MAAZ, K. *et al.* Synthesis and magnetic properties of cobalt ferrite (CoFe₂O₄) nanoparticles prepared by wet chemical route. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 308, n. 2, p. 289–295, 1 jan. 2007.
18. MATHEW, Daliya S.; JUANG, Ruey Shin. An overview of the structure and magnetism of spinel ferrite nanoparticles and their synthesis in microemulsions. **Chemical Engineering Journal**, v. 129, n. 1–3, p. 51–65, 1 maio 2007.
19. MIDURA, Mateusz *et al.* The Hybrid System for the Magnetic Characterization of Superparamagnetic Nanoparticles. **Sensors**, v. 22, n. 22, 1 nov. 2022.
20. PANKHURST, Q. A. *et al.* Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. **Journal of Physics D: Applied Physics**, v. 36, n. 13, p. R167, 18 jun. 2003.
21. PRÓSPERO, André Gonçalves *et al.* Dynamic cerebral perfusion parameters and magnetic nanoparticle accumulation assessed by AC biosusceptometry. **Biomedizinische Technik**, v. 65, n. 3, p. 343–351, 1 jun. 2020.
22. PROVENCHER, Stephen W. A constrained regularization method for inverting data represented by linear algebraic or integral equations. **Computer Physics Communications**, v. 27, n. 3, p. 213–227, 1982.
23. RODUNER, Emil. Size matters: why nanomaterials are different. **Chemical Society Reviews**, v. 35, n. 7, p. 583–592, 22 jun. 2006.
24. ROSENSWEIG, R. E. Heating magnetic fluid with alternating magnetic field. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 252, n. 1–3 SPEC. ISS., p. 370–374, 1 nov. 2002.
25. SOCOLIUC, Vlad *et al.* Magnetic Nanoparticle Systems for Nanomedicine—A Materials Science Perspective. **Magnetochemistry**, v. 6, n. 1, p. 1–36, 1 mar. 2020.
26. TEJA, Aryn S.; KOH, Pei Yoong. Synthesis, properties, and applications of magnetic iron oxide nanoparticles. **Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials**, v. 55, n. 1–2, p. 22–45, 1 mar. 2009.
27. TORZO, Giacomo; DELFITTO, Giorgio. The lock-in amplifier: what is it for? how to build one? **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v. 44, p. e20220072, 2022.
28. VALENTINI, Giuliana *et al.* Adsorption Properties of Magnetic CoFe₂O₄@SiO₂ Decorated with P4VP Applied to Bisphenol A. **Journal of the Brazilian Chemical**

- Society**, v. 34, n. 2, p. 167–181, 2023.
29. VERDE, E. L. *et al.* Magnetic hyperthermia investigation of cobalt ferrite nanoparticles: Comparison between experiment, linear response theory, and dynamic hysteresis simulations. **Journal of Applied Physics**, v. 111, n. 12, 15 jun. 2012.
 30. WHITESIDES, George M. Nanoscience, Nanotechnology, and Chemistry. **Small**, v. 1, n. 2, p. 172–179, 1 fev. 2005.
 31. WU, Wei *et al.* Recent progress on magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, surface functional strategies and biomedical applications. **Science and Technology of Advanced Materials**, v. 16, n. 2, 1 abr. 2015.