

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC

CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS E NATURAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NANOCIÊNCIAS E MATERIAIS AVANÇADOS

Simulação de Monte Carlo de Fluidos Magnéticos em Magnetolipossomos

Michele Aparecida Salvador

Santo André, janeiro de 2014

Michele Aparecida Salvador

Simulação de Monte Carlo de Fluidos Magnéticos em Magnetolipossomos

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação
da UFABC como parte dos requisitos necessários
para obtenção do grau de doutor em Nanociências
e Materiais Avançados.

Orientador: DSc. Ronei Miotto

Co-orientador: DSc. Andris Figuerôa Bakuzis

Santo André, janeiro de 2014

Este exemplar foi revisado e alterado em relação à versão original, de acordo com as observações levantadas pela banca no dia da defesa, sob responsabilidade única do autor e com anuência do seu orientador.

Santo André, 26 de março de 2014.

Assinatura do autor: _____.

Assinatura do orientador: _____.

Aos meus pais, Zilda (in memoriam) e Gentil.

“A vida ensina e o tempo traz o tom (...) Com a fé do dia-a-dia encontro a solução...”

– Cidade Negra - ‘A estrada’

“E os que foram vistos dançando foram julgados insanos pelos que não conseguiam ouvir a música.”

– Friedrich Nietzsche

“(...) Ainda somos os mesmos e vivemos como nossos pais...”

– Belchior

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais, Zilda (*in memoriam*) e Gentil, pelo apoio de sempre e por tudo que já fizeram para que eu alcançasse meus objetivos. Aos meus irmãos Luana e Bruno pela força em todos os momentos.

Ao orientador Ronei Miotto, por ter acreditado neste trabalho, e por todo apoio, dedicação e ensinamentos durante seu desenvolvimento.

Aos familiares mais próximos, especialmente minha prima Daiane pela amizade e companhia.

Aos amigos de Bragança, Ouro Preto e Santo André. Em especial amigas(os) da República 171 (OP).

Ao amigo Leandro L. Hermsdorff pela amizade e suporte filosófico-científico-acadêmico, mesmo à distância.

Aos professores e colegas da UFABC, dos grupos ABC-Sim e LESSMA.

Aos colaboradores da UFG, professor Andris Bakuzis e Anderson C. Silva por ter nos fornecido os resultados experimentais que nos serviram de base.

Ao CNPq e à UFABC pelo suporte financeiro.

À todos que de alguma forma fizeram parte do desenvolvimento deste trabalho.

Resumo

Magnetolipossomos são estruturas nas quais um fluido magnético é aprisionado na cavidade de um lipossomo, e a compreensão do comportamento do fluido magnético dentro da estrutura lipídica é crucial no entendimento do sistema como um todo. O objetivo deste trabalho é realizar um estudo do comportamento de fluidos magnéticos no interior do lipossomo considerando as condições de contorno impostas pela cavidade. O Método de Monte Carlo utiliza as energias de interação do sistema, e o nosso modelo leva em conta as interações entre nanopartículas e entre as nanopartículas e a bicamada lipídica. As interações relevantes entre pares de nanopartículas são a dipolar magnética, a de van der Waals e a iônica-estérica, e os parâmetros variáveis para tais interações são o *grafting*, a espessura do surfactante e a constante de Hamaker. A interação entre as nanopartículas e a bicamada é descrita por um potencial de interação iônica, cuja variável é o potencial de superfície. A bicamada é representada por pseudo-partículas carregadas. Foram analisados resultados de fração de monômeros, número de nanopartículas por aglomerado (Q_{medio}), distância superfície-superfície (D_{sup}) e posição e parcelas de energia das configurações finais. Para sistemas com baixa fração de volume, a interação com a bicamada tem influência significativa nas propriedades. Também são relevantes a espessura do surfactante δ , o *grafting* e a constante de Hamaker. Valores altos de frações de volume possuem fração de monômeros, Q_{medio} e D_{sup} semelhantes. Sistemas com maior valor de *grafting* e constante de Hamaker média e baixa não representam adequadamente o sistema real, pois praticamente não apresentam aglomeração. Os sistemas que apresentam resultados coerentes com o experimental são aqueles com Hamaker e *grafting* intermediários. Análises das posições das nanopartículas na configuração final foram bastante úteis para comprovar a influência da interação com a bicamada para baixas concentrações, pois uma vez que o sistema inicial é sempre o mesmo, podemos afirmar que as diferenças apresentadas nas posições em relação à bicamada são devidas à interação iônica com a mesma. Tais

análises sugerem uma explicação para o fenômeno do vazamento de nanopartículas do lipossomo, observado experimentalmente.

Palavras-chave: Fluidos magnéticos, lipossomos, algoritmo de Metrópolis.

Abstract

Magnetoliposomes are structures in which a magnetic fluid is enclosed by a liposome and understanding the behavior of the magnetic fluid within the lipid structures is crucial in understanding the system as a whole. Our aim in this work is to perform a systematic study of the behavior of a magnetic fluid trapped into a liposome taking into account the boundary conditions due to the cavity. Monte Carlo method considers the interaction energies in the system, and our model takes into account various types of interactions between nanoparticles, and also the interactions among the nanoparticles and the lipid bilayer. The relevant interactions between pairs of nanoparticles are magnetic dipolar, van der Waals and ‘ionic-steric’, in which *grafting*, surfactant’s thickness and Hamaker’s constant are varying parameters. The interaction among the nanoparticles and the lipid bilayer is represented by a ionic potential interaction, that depends on surface potential and is approximated by charged ‘pseudo-particles’. We have systematically analysed a series of quantities, such as monomer fraction, number of particles per agglomerate (Q_{medio}) surface-surface distance (D_{sup}), and positions and energy contributions in the final configuration. Although surfactant’s thickness, Hamaker’s constant and *grafting* are decisive for systems with lower volume fraction, the bilayer’s interaction play a key role in the system’s properties. Higher *grafting* and mean/lower Hamaker’s constant don’t represent properly the real system, because they show no agglomeration. We found results closer from experimental ones using mean values for Hamaker’s and *grafting*. Studying the nanoparticles’ positions in final configuration allowed us to confirm the influence of considering or not the wall’s interaction, because once the initial system is the same, we can assume that the differences in the final position is due to such interaction. It suggests a explanation to the experimental phenomenon of nanoparticles’ leaking for higher values of volume fraction.

Keywords: Magnetic Fluids, liposomes, Metropolis algorithm.

Sumário

1	Introdução	1
2	Objetivos e Justificativa	7
3	Fluidos Magnéticos	8
3.1	Comportamento Magnético dos Materiais	8
3.1.1	Superparamagnetismo	12
3.2	Fluidos Magnéticos	14
3.3	Modelos de Interação	18
3.4	Estabilidade de um fluido magnético	20
3.4.1	Interação com o campo: A curva de Langevin	20
3.4.2	Interações entre pares de nanopartículas	22
4	Magnetolipossomos	33
4.1	Membranas biológicas	33
4.2	Modelos de formação de bicamadas lipídicas	35
4.3	Modelos de Interação de moléculas anfifílicas	37
4.3.1	Interações entre anfifílicos	38
4.3.2	Interações entre estruturas	40
5	Simulação Computacional	43
5.1	Os métodos de Monte Carlo	44
5.2	Simulação de Fluidos Magnéticos: métodos e modelo	46

5.2.1	Simulação de bicamadas lipídicas	48
5.3	Algoritmo	49
5.3.1	Polidispersão dos diâmetros	50
5.3.2	Dinâmica das variáveis estocásticas	52
5.3.3	Descrição do sistema	54
5.3.4	Resumo das expressões de energia	55
6	Resultados e Discussão	59
6.1	Parâmetros do sistema	60
6.2	Simulação de Magnetolipossomos	65
6.2.1	Papel da espessura do surfactante e da interação com a parede na fração de monômeros	76
6.2.2	Variação de Q_{medio} em função do <i>grafting</i>	88
6.2.3	Variação da distância superfície-superfície (D_{sup}) em função da con- stante de Hamaker	97
6.2.4	Modelo para o vazamento de nanopartículas	110
7	Conclusões	125

Lista de Figuras

1.1	Representação das interações entre as pseudo-partículas que representam a bicamada e as nanopartículas dispersas no fluido magnético. Em destaque, representação das variáveis relevantes no cálculo das interações de um par de nanopartículas i e j : r_{ij} é o vetor que liga os centros, s é a distância entre as superfícies e δ é a espessura da camada surfactante.	6
3.1	Representação dos três tipos de comportamento magnético não linear, nesta ordem: ferromagnetismo (dipolos de mesma magnitude alinhados no mesmo sentido), antiferromagnetismo (dipolos de mesma magnitude, alinhados em sentidos opostos) e ferrimagnetismo (dipolos de magnitude diferente alinhados em sentidos opostos). Adaptado de [27].	9
3.2	Em (a) Representação da divisão em domínios magnéticos e em (b) Alinhamento dos domínios na presença de campo externo. Ao aplicar um campo, os domínios magnéticos com mesmo sentido do campo crescem, enquanto os de sentido diferente diminuem.	10
3.3	Curva de histerese de um material ferromagnético. Quando o campo externo é retirado, alguns domínios voltam a se orientar aleatoriamente, enquanto outros se mantêm alinhados. Esta é a chamada magnetização remanescente (M_R), e para anulá-la é necessário aplicar um campo no sentido contrário (H_C). Ocorre a saturação no sentido oposto e o processo se repete. Adaptado de [23].	11

3.4	Representação da curva de magnetização de um material superparamagnético. Diferentemente de materiais ferromagnéticos, para materiais superparamagnéticos tanto a magnetização remanescente quanto o campo coercitivo são nulos. Adaptado de [32].	13
3.5	Representação de uma célula unitária da magnetita, cuja estrutura cristalina é chamada espinélio invertido: ânions de oxigênio formam uma estrutura cúbica de face centrada, e cátions ocupam os sítios intersticiais. Adaptado de [30]. . . .	14
3.6	Representação de uma nanopartícula magnética em solução, com seus íons que surgem da dissociação da superfície, e contra-íons. Adaptado de [30].	15
3.7	Representação de duas nanopartículas magnéticas com suas camadas surfactantes, que ao se sobrepor fazem com que as nanopartículas sejam repelidas. Adaptado de [27].	16
3.8	Representação de duas nanopartículas magnéticas i e j com algumas das grandezas utilizadas no cálculo da interação entre elas: a distância s entre as superfícies, os diâmetros d_i e d_j , o vetor r_{ij} que localiza a nanopartícula i em relação à j e os momentos de dipolo magnético m_i e m_j . Adaptado de [27].	22
3.9	Representação de duas nanopartículas iônico-surfactadas i e j e de grandezas de interesse no cálculo da interação: r_{ij} é o vetor que liga os centros das nanopartículas, s é a distância entre as superfícies, δ é a espessura da camada surfactante e r_D é o raio de Debye. Adaptado de [27].	30
3.10	Representação da posição da molécula surfactante na superfície da nanopartícula. R é o raio da nanopartícula e δ é a espessura do surfactante. Adaptado de [27]. . .	31
4.1	Representação dos tipos de agregados que lipídios em solução podem formar: (a) micelas; (b) bicamadas; (c) vesículas ou lipossomos. Adaptado de [39].	34

5.1	(a) Histograma de distribuição de diâmetros obtida pelo método estocástico descrito na subseção 5.3.1, para uma amostra de 200 nanopartículas, com diâmetro modal $\bar{D} = 9.0 \text{ nm}$ e dispersão $\sigma = 0.34$, e representação da curva da função lognormal utilizada para ajustar os dados. Adaptado de [27]. (b) Histograma com distribuição de diâmetros de uma amostra real do sistema de referência e imagem da amostra, ambos obtidos por microscopia eletrônica de transmissão, e padrão de difração de Raio-X da amostra. Adaptado de [16].	51
5.2	Representação das interações entre as pseudo-partículas, que de acordo com nosso modelo representam a parede do lipossomo, e as nanopartículas dispersas no fluido magnético. Em destaque, representação das variáveis relevantes no cálculo das interações de um par de nanopartículas i e j : r_{ij} é o vetor que liga os centros, s é a distância entre as superfícies e δ é a espessura da camada surfactante. . . .	56
6.1	Representação da fórmula estrutural do carboxil-dextrano.	59
6.2	Variação do número de partículas do sistema em função da fração de volume para cada sistema, considerando os diferentes valores de constante de Hamaker (no gráfico, $A \times 10^{-20} \text{ J}$) e <i>grafting</i> (no gráfico, $g \times 10^{18} m^{-2}$).	62
6.3	Variação da fração de monômeros (nanopartícula isolada), dímeros (duas nanopartículas) e aglomerados (mais de duas nanopartículas) em função da fração de volume (ϕ), para um sistema com constante de Hamaker ($A = 10 \times 10^{-20} \text{ J}$), <i>grafting</i> ($\xi = 0,5 \times 10^{18} m^{-2}$) e espessura da camada surfactante $\delta = 0,6 \text{ nm}$, sem levar em conta a interação com a parede do lipossomo. Observa-se que começam a surgir dímeros e aglomerados a partir de $\phi = 0,004$, e monômeros e aglomerados variam pouco entre $\phi = 0,009 - 0,016$. Aglomerados predominam para valores de ϕ entre $0,022 - 0,031$, e neste intervalo novamente observa-se pouca variação na fração de monômeros e aglomerados.	66

- 6.4 Variação de Q_{medio} (número de nanopartículas por unidade), em função da fração de volume (ϕ), para um sistema com Hamaker ($A = 10 \times 10^{-20}$ J), *grafting* ($\xi = 0,5 \times 10^{18} m^{-2}$) e $\delta = 0,6$ nm, sem considerar ($w = 0$) e considerando ($w = 10$ nm e $w = 130$ nm) a interação com a parede do lipossomo. Observa-se que Q_{medio} aumenta quase linearmente até $\phi = 0,013$, estabiliza, e volta a aumentar, ficando entre 2 – 2,5 para $\phi > 0,022$. Observa-se pouca influência da interação com a parede, e isto será discutido posteriormente para este e outros sistemas. 68
- 6.5 Resultados experimentais da variação de D_{sup} em função de ϕ e resultados de simulação considerando Hamaker ($A = 10 \times 10^{-20}$ J), *grafting* ($\xi = 0,5 \times 10^{18} m^{-2}$), sem ($w = 0$) e com ($w = 10$ nm e $w = 130$ nm) interação com a parede. Em (a) consideramos $\delta = 0,6$ nm e em (b) $\delta = 1,2$ nm. Para valores de ϕ maiores, observa-se a mesma tendência nos valores experimentais e de simulação para ambos os valores de δ , sendo mais próximos para $\delta = 1,2$ nm. Observa-se também que para $\delta = 1,2$ nm e valores baixos de fração de volume a interação com a parede tem maior relevância. 71
- 6.6 Representação da análise das posições das nanopartículas na configuração final em relação ao centro e à parede do lipossomo (d : distância da nanopartícula ao centro). Quando $d < 120$ nm a nanopartícula está a mais de 30 nm da parede, quando $d > 120$ nm ela está a menos de 30 nm da parede, e quando $d > 140$ nm está a menos de 10 nm da parede. 72
- 6.7 Parcelas de energia da configuração final em função da fração de volume para sistema genérico, em (a) sem considerar a interação com a parede e em (b) considerando tal interação. Observa-se que a interação de repulsão iônica-estérica é preponderante sobre as outras, principalmente para maiores valores de fração de volume. A interação de van der Waals também é significativa, enquanto a dipolar magnética e a interação com a parede são pouco significativas mesmo para valores altos de fração de volume. A interação com a parede é da mesma ordem de grandeza da interação dipolar magnética. 75

- 6.8 Variação na fração de monômeros em função da fração de volume (ϕ) para $A = 20 \times 10^{-20}$ J e $\xi = 5 \times 10^{18} m^{-2}$, considerando $\delta = 0,6$ nm. A interação com a parede tem influência significativa na fração de monômeros para os valores entre $\phi = 0,013 - 0,022$. Para valores inferiores a 0,013 temos apenas monômeros, enquanto para valores superiores a 0,022 a interação com a parede não tem influência significativa. 77
- 6.9 Variação na fração de monômeros em função da fração de volume (ϕ) para $A = 20 \times 10^{-20}$ J e $\xi = 5 \times 10^{18} m^{-2}$, considerando $\delta = 1,2$ nm. Para este sistema a fração de monômeros começa a diminuir apenas a partir de $\phi = 0,022$, e a interação com a parede tem pouca influência, e quando esta aparece, mostra resultados contrários ao esperado. 78
- 6.10 Variação na fração de monômeros em função da fração de volume (ϕ) para $A = 10 \times 10^{-20}$ J e $\xi = 5 \times 10^{18} m^{-2}$, considerando $\delta = 1,2$ nm. Para este sistema a fração de monômeros diminui pouco, e apenas a partir de $\phi = 0,026$, e a interação com a parede tem pouca influência. 79
- 6.11 Variação na fração de monômeros em função da fração de volume (ϕ) para $A = 10 \times 10^{-20}$ J e $\xi = 0,5 \times 10^{18} m^{-2}$, em (a) considerando $\delta = 0,6$ nm e em (b) $\delta = 1,2$ nm. Para estes sistemas a fração de monômeros diminui já para $\phi = 0,0044$, e observamos dois patamares de equilíbrio: $\phi = 0,009 - 0,016$ ($\sim 0,5$) e $\phi = 0,022 - 0,031$ ($\sim 0,3$). A interação com a parede tem alguma influência quando utilizamos $\delta = 1,2$ nm. 81
- 6.12 Variação na fração de monômeros em função da fração de volume (ϕ) para $A = 10 \times 10^{-20}$ J e $\xi = 0,05 \times 10^{18} m^{-2}$, considerando em (a) $\delta = 0,6$ nm e em (b) $\delta = 1,2$ nm. Para estes sistemas a interação com a parede tem pouca influência e não se observam os patamares de equilíbrio na fração de monômeros. 82

- 6.13 Variação na fração de monômeros em função da fração de volume (ϕ) para $A = 5 \times 10^{-20}$ J e $\xi = 0,5 \times 10^{18} m^{-2}$), considerando $\delta = 0,6$ nm. Para este sistema a interação com a parede tem uma pequena influência para valores de baixa fração de volume. A aglomeração ocorre já a partir de $\phi = 0,0044$, a fração de monômeros diminui até $\phi = 0,016$, e a partir daí se torna praticamente constante até $\phi = 0,031$ 84
- 6.14 Variação na fração de monômeros em função da fração de volume (ϕ) para $A = 5 \times 10^{-20}$ J e $\xi = 0,5 \times 10^{18} m^{-2}$), considerando $\delta = 1,2$ nm. Observamos que começa a haver aglomeração a partir de $\phi = 0,009$, e que para $\phi = 0,013$ a diferença ao considerar ($w = 130$ nm) ou não a parede chega a $\sim 10\%$ 84
- 6.15 Variação na fração de monômeros em função da fração de volume (ϕ) para em (a) Hamaker ($A = 20 \times 10^{-20}$ J) e *grafting* ($0,5 \times 10^{18} m^{-2}$), em (b) Hamaker ($A = 10 \times 10^{-20}$ J) e *grafting* ($0,5 \times 10^{18} m^{-2}$), ambos para $\delta = 0,6$ nm. Os resultados são bastante semelhantes aos apresentados para ($A = 10 \times 10^{-20}$ J) com estes mesmos *graftings* 85
- 6.16 Variação na fração de monômeros em função da fração de volume (ϕ) para $A = 5 \times 10^{-20}$ J e $\xi = 0,05 \times 10^{18} m^{-2}$), considerando $\delta = 0,6$ nm e $\delta = 1,2$ nm, respectivamente. Para estes sistemas a interação com a parede tem uma pequena influência para valores baixos de fração de volume. A aglomeração ocorre já a partir de $\phi = 0,001$, a fração de monômeros é de aproximadamente 0.4 para $\phi = 0,009$ e se mantém entre 0.3 - 0.4 até $\phi = 0,031$ 86
- 6.17 Variação na fração de monômeros em função do $\log(\textit{grafting})$ para algumas frações de volume, considerando Hamaker constante $A = 20 \times 10^{-20}$ J, $\delta = 0,6$ nm e considerando a interação com a parede. Para maiores frações de volume, o comportamento com *grafting* médio e baixo são semelhantes. Para *grafting* o comportamento só é semelhante para a maior fração de volume, e a combinação baixa fração de volume - alto *grafting* impede a aglomeração, como esperado. O comportamento se mantém quando utilizamos os outros valores de constante de Hamaker e de espessura do surfactante. 87

- 6.18 Variação de Q_{medio} em função da fração de volume para diferentes valores de *grafting* (no gráfico, $g \times 10^{18} m^{-2}$), para $A = 20 \times 10^{-20} J$, $\delta = 0,6 nm$ e sem considerar a interação com a parede. Para *grafting* médio e baixo, os valores de Q_{medio} são semelhantes, enquanto para alto *grafting* os valores são bem diferentes. Para $\phi = 0,031$ os valores de Q_{medio} são bem próximos para todos os valores de *grafting*. 89
- 6.19 Variação de Q_{medio} em função da fração de volume para diferentes valores de *grafting* (no gráfico, $g \times 10^{18} m^{-2}$) considerando a constante de Hamaker $A = 20 \times 10^{-20} J$. Variando δ e interação com a parede, os valores de Q_{medio} variam um pouco, mas o comportamento é parecido: valores semelhantes para baixo e médio *grafting* e diferente para alto *grafting*. 90
- 6.20 Variação de Q_{medio} em função da fração de volume para diferentes *graftings* (no gráfico, $g \times 10^{18} m^{-2}$), considerando a constante de Hamaker $A = 10 \times 10^{-20} J$. Observamos que para $\delta = 1,2 nm$ os valores de Q_{medio} são maiores, especialmente para os maiores valores de ϕ , e que a interação com a parede tem uma pequena influência em Q_{medio} . Para valores de fração de volume $\phi = 0,001 - 0,016$ Q_{medio} é maior para baixo *grafting*, e isto se repete para ambos os valores de δ e w . Para ϕ maior que 0,016 este comportamento não se mantém. Especificamente para $\phi = 0,026$ cada gráfico apresenta um valor diferente de Q_{medio} dependendo de δ e w 92
- 6.21 Variação de Q_{medio} em função da fração de volume para diferentes *graftings* (no gráfico, $g \times 10^{18} m^{-2}$), considerando a constante de Hamaker $A = 5 \times 10^{-20} J$. O comportamento é semelhante ao anterior: Q_{medio} é maior no regime de baixo *grafting*, especialmente para os menores valores de ϕ , a parede tem pouca influência, que aparece mais claramente para $\delta = 0,6$. Para altos valores de ϕ , Q_{medio} é maior para $\delta = 1,2 nm$ 94

- 6.22 Variação de Q_{medio} em função da fração de volume para diferentes *graftings* (no gráfico, $g \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$), para $\delta = 0,6 \text{ nm}$ e $w = 0$. Para $A = 20 \times 10^{-20} \text{ J}$ (em (a)), os valores de Q_{medio} em médio e baixo *grafting* são bem próximos e não apresentam (não sei como dizer isso: cada valor de ϕ um valor de *grafting* tem Q_{medio} maior). Para alto *grafting* o crescimento de Q_{medio} acontece de forma diferente. Para $A = 10 \times 10^{-20} \text{ J}$ (em (b)) e $A = 5 \times 10^{-20} \text{ J}$ (em (c)), Q_{medio} é maior para baixo *grafting* e valores baixos de ϕ . Para $\phi > 0,016$ a influência do *grafting* não é tão clara. 95
- 6.23 Variação do inverso de Q_{medio} em função da fração de volume (ϕ) para os diferentes valores de constante de Hamaker (no gráfico, $A \times 10^{-20} \text{ J}$) para $\delta = 0,6 \text{ nm}$ e levando em conta a interação com a parede. Para baixas frações de volume, $1/Q_{medio}$ varia mais em função da constante de Hamaker, e que para altas frações de volume esta variação é menor. . . . 96
- 6.24 Variação de D_{sup} em função da fração de volume ϕ e da interação com a parede, para a constante de Hamaker ($A = 20 \times 10^{-20} \text{ J}$), considerando o *grafting* $\xi = 5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$ e espessura da camada surfactante $\delta = 0,6 \text{ nm}$. Para os menores valores de ϕ há apenas monômeros, e para ϕ s maiores os valores são semelhantes quer consideremos ou não a interação com a parede. Os valores de D_{sup} são relativamente diferentes do experimental, sendo mais próximos quando consideramos $\delta = 1,2 \text{ nm}$. Para $A = 10 \times 10^{-20} \text{ J}$ e $A = 5 \times 10^{-20} \text{ J}$ e considerando o mesmo ξ não temos formação de dímeros ou aglomerados. 98
- 6.25 Variação de D_{sup} em função da fração de volume (ϕ), para o *grafting* $\xi = 5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$ e $\delta = 1,2 \text{ nm}$, sem considerar (em (a)) ou considerando (em (b)) a interação com a parede. Para este valor de *grafting*, temos poucos sistemas onde há formação de dímeros ou aglomerados, apenas para os maiores valores de ϕ , e os resultados são para maiores ϕ s se aproximam do experimental. 100

- 6.26 Variação de D_{sup} em função de ϕ , para o *grafting* $\xi = 0,5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$ e $\delta = 0,6 \text{ nm}$, sem considerar (em (a)) ou considerando (em (b)) a interação com a parede. Para $\phi < 0,016$, o papel da constante de Hamaker (no gráfico, $A \times 10^{-20} \text{ J}$) não é claro, tendo pontos onde maior A resulta maior D_{sup} e pontos onde ocorre o oposto. Ao comparar (a) e (b) observa-se que para determinados valores de ϕ a parede tem influência significativa. Para $\phi > 0,016$, o papel de A se torna mais claro, tendo valores de D_{sup} maiores para o menor valor de A , e a influência da parede é menos significativa. Os resultados de D_{sup} , todavia, são diferentes do experimental. 102
- 6.27 Variação de D_{sup} em função de ϕ para $\xi = 0,5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$ e $\delta = 1,2 \text{ nm}$, sem considerar (em (a)) ou considerando (em (b)) a interação com a parede. Para $\phi < 0,016$, o papel de A (no gráfico, $A \times 10^{-20} \text{ J}$) não é claro, tendo pontos onde maior A resulta maior D_{sup} e pontos onde ocorre o oposto. Ao comparar (a) e (b) observa-se que para determinados valores de ϕ a parede tem influência significativa. Para $\phi > 0,016$, o papel de A se torna mais claro, tendo valores de D_{sup} maiores para o menor valor de A , e a influência da parede é menos significativa. Os resultados de D_{sup} para este sistema são, até agora, os mais próximos dos resultados experimentais. 103
- 6.28 Variação de D_{sup} em função da fração de volume (ϕ) e da constante de Hamaker (no gráfico $A \times 10^{-20} \text{ J}$), para *grafting* $\xi = 0,05 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$ e $\delta = 0,6 \text{ nm}$, em (a) sem considerar a interação com a parede e em (b) levando em conta tal interação. Para $\phi < 0,009$ temos alguma diferença em D_{sup} para os diferentes valores de A quando não consideramos a interação com a parede ($w = 0$). Para $\phi > 0,009$ as diferenças devido à A praticamente inexistem. Ao levar em conta a interação com a parede ($w = 130 \text{ nm}$), as diferenças devido à A , quando aparecem, são menores ao comparar com $w = 0$ 105

- 6.29 Variação de D_{sup} em função da fração de volume (ϕ), para o *grafting* $\xi = 0,05 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$ e $\delta = 1,2 \text{ nm}$, sem considerar (em (a)) ou considerando (em (b)) a interação com a parede. Para $\phi < 0,016$, temos valores diferentes de D_{sup} para os diferentes valores de constante de Hamaker (no gráfico, $A \times 10^{-20} \text{ J}$), e observa-se que para determinados valores de ϕ a parede tem influência significativa. Para $\phi > 0,016$, tanto a influência de A quanto de w são praticamente nulas. Os resultados de D_{sup} são um pouco mais próximos do experimental se compararmos com $\delta = 0,6 \text{ nm}$ 106
- 6.30 Variação da energia para $A = 20 \times 10^{-20} \text{ J}$, $\xi = 5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$ e $\delta = 0,6 \text{ nm}$, em (a) sem parede e em (b) com parede. Os valores de energia são bem próximos para ϕ até 0,013, e a partir daí a parcela referente a interação iônica aumenta bem mais que as interações atrativas. As interações de van der Waals, dipolar e com a parede continuam tendo valores próximos até $\phi = 0,022$, e a partir daí a interação de van der Waals se destaca em relação às outras duas. 111
- 6.31 Variação da energia para $A = 20 \times 10^{-20} \text{ J}$, $\xi = 5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$ e $\delta = 1,2 \text{ nm}$. Em (a) sem parede e em (b) com parede. Os valores das parcelas de energia são bastante próximos para ϕ até 0,022, e a partir daí a repulsão iônica é preponderante sobre as outras. A interação de van der Waals também aumenta mais que a interação dipolar e a interação com a parede. 113
- 6.32 Variação da energia para $A = 10 \times 10^{-20} \text{ J}$, $\xi = 5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$ e $\delta = 0,6 \text{ nm}$, em (a) sem parede e em (b) com parede. As parcelas de energia têm valores próximos até $\phi = 0,016$, e a partir daí a interação iônica cresce mais rapidamente que as outras. A interação dipolar é maior que a interação de van der Waals, e o valor máximo da interação iônica é menor quando consideramos a interação com a parede. 116

- 6.33 Variação da energia para $A = 20 \times 10^{-20}$ J, $\xi = 0,5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$ e $\delta = 0,6 \text{ nm}$, em (a) sem parede e em (b) com parede. As parcelas referentes à interação iônica-estérica e van der Waals aumentam já para valores mais baixos de ϕ . Embora parcela referente à repulsão iônica-estérica tenha valor maior, a interação de van der Waals é da mesma ordem de grandeza, sendo as duas bem próximas até $\phi = 0,013$. A interação dipolar e a interação com a parede têm a mesma ordem de grandeza. 118
- 6.34 Variação da energia para $A = 10 \times 10^{-20}$ J, $\xi = 0,5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$ e $\delta = 0,6 \text{ nm}$. Em (a) sem parede e em (b) com parede. 120
- 6.35 Fração de monômeros e parcelas de energia para $A = 20 \times 10^{-20}$ J e $\xi = 5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$, $A = 20 \times 10^{-20}$ J e $\xi = 0,5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$ e $A = 10 \times 10^{-20}$ J e $\xi = 0,5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$, respectivamente, todos com $\delta = 0,6 \text{ nm}$. Os gráficos de fração de monômeros com mesmo ξ são parecidos, e no gráfico de parcelas de energia o que eles têm de semelhante é o valor maior da parcela referente à interação de van der Waals, quando comparamos com o primeiro gráfico. 123
- 6.36 Variação na fração de aglomerados em função da fração de volume nos sistemas com *grafting* $\xi = 0,5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$, e δ (0,6 nm), para constantes de Hamaker $A = 20 \times 10^{-20} \text{ J}$ (no gráfico, $A = 20$) e $A = 10 \times 10^{-20} \text{ J}$ (no gráfico, $A = 10$). Observamos que, mesmo para os maiores valores de ϕ , a fração de aglomerados não passa de 0,6 (60%), significando que pouco menos da metade das nanopartículas está na forma de monômeros ou dímeros. 124

Lista de Símbolos e Expressões

- ★ *Nanopartícula*: partícula com tamanho nanométrico.
- ★ *Lipossomo*: Estrutura esférica nanoscópica formada por bicamada lipídica.
- ★ *Magnetolipossomo*: Fluido magnético incorporado na cavidade do lipossomo.
- ★ *Surfactante*: Molécula formada por uma parte polar e uma parte apolar.
- ★ *Monte Carlo/Metrópolis*: Métodos de Simulação Computacional.
- ★ ξ (*grafting*): Densidade de moléculas surfactantes por área.
- ★ δ : espessura do surfactante.
- ★ A (*constante de Hamaker*): Define a intensidade da interação de van der Waals.
- ★ *Repulsão estérica*: devido a adsorção de surfactantes.
- ★ *Repulsão iônica*: devido a formação de dupla camada elétrica.
- ★ χ_M : susceptibilidade magnética.
- ★ M : magnetização (\vec{M} : vetor magnetização).
- ★ B : campo elétrico (\vec{B} : vetor campo elétrico).
- ★ B_R : campo remanescente.
- ★ H_C : campo coercivo ou coercitivo.
- ★ *histerese*: comportamento de materiais com magnetização permanente.
- ★ T_C : Temperatura de Curie: temperatura de transição de ferromagnético para paramagnético.
- ★ *Superparamagnetismo*: resposta magnética de nanopartículas magnéticas.
- ★ Fe_2O_3 : magnetita.
- ★ $\gamma - Fe_2O_3$: maghemita ($\gamma = Co, Ni, Mn$ etc.).
- ★ *Espinélio invertido*: estrutura cristalina da magnetita.
- ★ \vec{m} : vetor momento magnético.
- ★ D, d : diâmetro
- ★ U : energia de interação.
- ★ μ : permeabilidade magnética.

-
- ★ \vec{r}_{ij} : vetor que localiza a partícula i em relação a partícula j .
 - ★ r : distância centro-a-centro entre nanopátículas.
 - ★ k_B : constante de Boltzmann.
 - ★ T : temperatura.
 - ★ r_D : raio de Debye, espessura da dupla-camada elétrica.
 - ★ ψ : potencial elétrico de superfície.
 - ★ γ : função do potencial elétrico.
 - ★ ζ : densidade superficial de carga.
 - ★ \overline{D} : diâmetro modal.
 - ★ σ : dispersão dos diâmetros.
 - ★ \vec{r}_i : vetor posição das nanopátículas.
 - ★ \vec{m}_i : vetor momento magnético das nanopartículas.
 - ★ θ e φ : ângulo polar e azimutal do momento magnético.
 - ★ ϕ : fração de volume de nanopartículas.
 - ★ ρ : concentração de íons na solução
 - ★ w : raio de corte da interação nanopartícula-bicamada ($w = 0$: não há interação).
 - ★ Q_{medio} : número de nanopartículas por aglomerado.
 - ★ D_{sup} : distância superfície-superfície entre nanopartículas aglomeradas.

Capítulo 1

Introdução

Nanociência é o termo utilizado para se referir ao estudo de estrutura e propriedades de materiais com dimensões de ordem **nanométrica** (10^{-9} m), uma vez que nesta escala as estruturas apresentam propriedades diferentes das apresentadas em escalas maiores. Por exemplo, cristais de tamanho nanométrico apresentam ponto de fusão mais baixo e parâmetros de rede reduzidos. Estas diferenças estão diretamente relacionadas ao aumento da razão entre o número de átomos na superfície e o número total de átomos, o que faz com que a energia de superfície passe a desempenhar um papel importante na sua estabilidade térmica [1]. Materiais que apresentam pelo menos uma dimensão em escala nanométrica são chamados **nanoestruturados**, e incluem nanopartículas (incluindo *pontos quânticos*), nanofios, filmes finos e materiais constituídos de estruturas em nanoescala [1].

Nanotecnologia, por sua vez, refere-se à aplicação destes materiais nas mais diversas áreas, como eletrônica, óptica, biologia, medicina, etc. Inicialmente utilizado pelo físico norte-americano *Richard Feynmann* em sua palestra “*There’s plenty of room at the bottom*”, o termo foi popularizado por Eric Dexter, primeiro cientista a se doutorar em nanotecnologia no *Massachusetts Institute of Technology - MIT*. Dentre as diversas áreas englobadas pela nanotecnologia, a (nano-)biotecnologia tem despertado grande interesse devido principalmente à gama de aplicações de materiais nanoestruturados tanto na área de diagnóstico como de tratamento de doenças, embora, para possibilitar tais aplicações, questões básicas sobre seu comportamento devam ser melhor compreendidas.

Nanopartículas magnéticas, por exemplo, podem ser utilizadas como agentes de contraste em imagens de ressonância magnética, na separação magnética de células ou moléculas variadas, em marcadores para células-alvo e na terapêutica do câncer [3, 4].

Esta gama de aplicações só é possível porque algumas nanopartículas têm a capacidade de atravessar a barreira endotelial e acumular especificamente nas células alvo, sem dano às células normais. Isto pode ser feito por meio do controle de parâmetros físicos tais como tamanho e nível de aglomeração, ou ainda do recobrimento com material biologicamente ativo. As nanopartículas podem também estar contidas num fluido magnético ou incorporadas em lipossomos, e podem ser guiadas para um alvo específico por campos magnéticos externos.

Fluidos magnéticos, ou *ferrofluidos*, são dispersões coloidais de nanopartículas magnéticas, em que as nanopartículas são constituídas de material ferro ou ferrimagnético, com diâmetros tipicamente entre 2 e 20 nm, e o solvente, que pode ser polar ou apolar, geralmente não possui propriedades magnéticas significativas. A primeira tentativa bem-sucedida de obter um fluido magnético ultra-estável data de 1965 [2], nos laboratórios da NASA - *National Aeronautics and Space Administration*, com o objetivo de controlar o fluxo de combustíveis na ausência de gravidade. A partir de então diversos estudos se desenvolveram no sentido de produzir fluidos magnéticos utilizando diferentes solventes, e compreender os diferentes parâmetros envolvidos na sua estabilidade.

O tipo de solvente, e conseqüentemente, o método de estabilização das nanopartículas no ferrofluido, determinam a aplicação. Para aplicações tecnológicas utilizam-se solventes apolares, e o método de estabilização é por repulsão estérica através da adsorção de moléculas na superfície. Estas moléculas, chamadas *surfactantes*, possuem uma terminação polar que adsorve na superfície, e a outra extremidade, apolar, fica voltada para o solvente. O termo *grafting* refere-se à densidade de moléculas surfactantes por área, e é um parâmetro relevante para nosso modelo. Para aplicações biomédicas são utilizados solventes polares, e neste caso a estabilização é por repulsão eletrostática, devido à formação de uma dupla-camada de íons. Pode ocorrer também a combinação destes dois métodos de estabilização, então temos o chamado fluido magnético iônico-surfactado.

Fluidos magnéticos apresentam uma propriedade interessante: o superparamagnetismo, que é efeito da diminuição de tamanho das partículas e faz com que os momentos de dipolo das nanopartículas se alinhem com o campo externo e o ferrofluido alcance uma magnetização máxima (todos os momentos de dipolo alinhados) mesmo com aplicação de campos relativamente baixos.

Lipossomos são estruturas esféricas nas quais membranas, consistindo de uma ou mais bicamadas lipídicas, encapsulam em seu interior uma fração do solvente no qual elas estão suspensas [5]. De acordo com o método de síntese, de características como a forma da molécula anfifílica e da temperatura, podem ser formados lipossomos de diferentes tamanhos e número de camadas (lamelas). Assim, eles são classificados em multilamelares gigantes (várias vesículas concêntricas, com diâmetro (d) da ordem de micrômetros), unilamelares grandes (d entre 60 e 150 nm) e unilamelares pequenos (d entre 20 e 60 nm) [6, 7].

Na literatura são encontradas várias definições para o termo **magnetolipossomo**, que é utilizado para descrever estruturas ligeiramente diferentes. Grande parte dos estudos se refere a estruturas nas quais uma nanopartícula magnética em solução com moléculas lipídicas tem estas moléculas adsorvidas em sua superfície, formando uma estrutura em bicamada ao seu redor [8]. Alguns autores se referem a tais estruturas como magnetossomos [10, 16]. Segundo Cuyper e Joniau [9] o processo de adsorção de nanopartículas na superfície das moléculas lipídicas é composto de duas etapas: a primeira envolve o comportamento de alta afinidade, com a formação de monocamada interna e a segunda etapa corresponde a formação da camada externa. Morais *et al.* [10] referem-se a estruturas nas quais nanopartículas magnéticas (monômeros) ou aglomerados (dímeros, trímeros) dispersas em fluido magnético são encapsuladas por lipossomos. Neste caso, ocorre a substituição das moléculas presentes na superfície da nanopartícula pelas moléculas lipídicas.

Outro tipo de estrutura surge quando lipossomos englobam uma grande quantidade de nanopartículas dispersas num fluido magnético. Em um trabalho de Lesieur *et al.* [11], magnetolipossomos sintetizados pelo método de hidratação de filmes de lipídios, na presença de fluidos magnéticos seguidos de extrusão, formam lipossomos com diâmetro de

cerca de 300 nm. As nanopartículas aprisionadas não apresentam agregação nem adesão à bicamada. Martina *et al.* [12] obtiveram, pelo mesmo método de síntese, magnetolipossomos com diâmetro médio de 300 nm e com um valor médio de 60 nanopartículas aprisionadas por lipossomo. Neste estudo, também não foi observada interação entre os lipídios e o fluido magnético, preservando assim o comportamento superparamagnético do mesmo.

Se por um lado a síntese [13], a caracterização [14, 15] e a distribuição [16] das nanopartículas que compõem o magnetolipossomo têm sido objetos de estudo de diversos grupos, aspectos tais como a interação ou não das nanopartículas com a bicamada lipídica, a influência da presença de colesterol na bicamada e os possíveis efeitos do confinamento eletrostático não estão devidamente esclarecidos. Tendo em vista o tamanho de tais sistemas e o grande número de variáveis a serem consideradas, uma alternativa interessante para acessar suas propriedades são as simulações de Monte Carlo, que são um conjunto de técnicas que fazem uso de distribuições de números aleatórios para simular sistemas descritos estatisticamente pela distribuição das energias de Boltzmann [17], ou seja, sistemas em equilíbrio termodinâmico.

O método de Monte Carlo mais utilizado é o algoritmo de Metrópolis [18], que fornece um conjunto de configurações prováveis para o sistema, formando então uma amostra sobre a qual se torna possível calcular médias das propriedades de interesse. As energias potenciais de interação entre as partículas de um sistema físico regido pela distribuição de Boltzmann são fatores determinantes na sua descrição, e as expressões matemáticas referentes às energias são essenciais na utilização deste algoritmo. O algoritmo de Metrópolis, portanto, pode ser visto como uma ponte entre as interações inter-partículas e as propriedades macroscópicas do sistema, constituindo uma ferramenta muito útil para averiguar a faixa de validade dos modelos de interação, pela comparação entre os valores esperados obtidos por este método e os valores experimentais [19].

As primeiras simulações de fluidos magnéticos [45] utilizavam modelos bidimensionais de nanopartículas monodispersas e levavam em conta apenas a interação dipolar. Mais recentemente foram desenvolvidos modelos tridimensionais, e passou-se a considerar dis-

tribuições bidispersas [46, 47] e polidispersas [48], tornando possível a obtenção de resultados quantitativos e sua comparação com resultados experimentais. Os modelos diferem também nos tipos de interações consideradas. Alguns consideram a repulsão estérica e a interação de van der Waals por meio de um potencial do tipo Lennard Jones [49], enquanto outros utilizam apenas a interação dipolar e a interação com o campo externo [50].

A maioria dos trabalhos tem como objetivo a simulação de experimentos específicos, tornando difícil tanto a comparação entre os mesmos como a comparação com resultados experimentais. Uma exceção é o trabalho de Pelster *et al.* [51], que apresenta um estudo da correlação entre estrutura e propriedades de fluidos magnéticos, por meio de experimentos e simulação que faz uso do Método de Monte Carlo. Em outro trabalho recente, Kumar *et al.* [64] fazem uso do Método de Monte Carlo para investigar o estado de agregação das nanopartículas surfactadas dispersas em meio aquoso, e os resultados das simulações são comparados com resultados experimentais. Os potenciais de interação utilizados são os de van der Waals, eletrostático (iônico), dipolar magnético e estérico.

Neste contexto, este trabalho propõe realizar um estudo do comportamento e das propriedades de um fluido magnético aprisionado na cavidade de um lipossomo, utilizando o algoritmo de Metrópolis e levando em conta os diversos tipos de interações entre as nanopartículas e delas com a bicamada lipídica que forma o lipossomo. Este sistema será caracterizado pelas propriedades referentes à aglomeração das nanopartículas, como fração de monômeros, número de partículas por aglomerado e distância superfície superfície, e estas propriedades dependem de parâmetros como diâmetro, dispersão dos diâmetros, *grafting*, etc. A bicamada é representada por ‘pseudo-partículas’ carregadas, que interagem com as nanopartículas magnéticas por meio de um potencial iônico. A Figura 1.1 traz a representação do modelo. Nosso modelo contempla ainda a interação das nanopartículas com o campo externo, mas optamos por considerar campo nulo e estudar a influência de outras variáveis relevantes para o sistema.

As interações entre as nanopartículas magnéticas e delas com o lipossomo desempenham um papel fundamental nas propriedades do sistema e na sua aplicabilidade, portanto, a compreensão do comportamento e das características do fluido magnético dentro

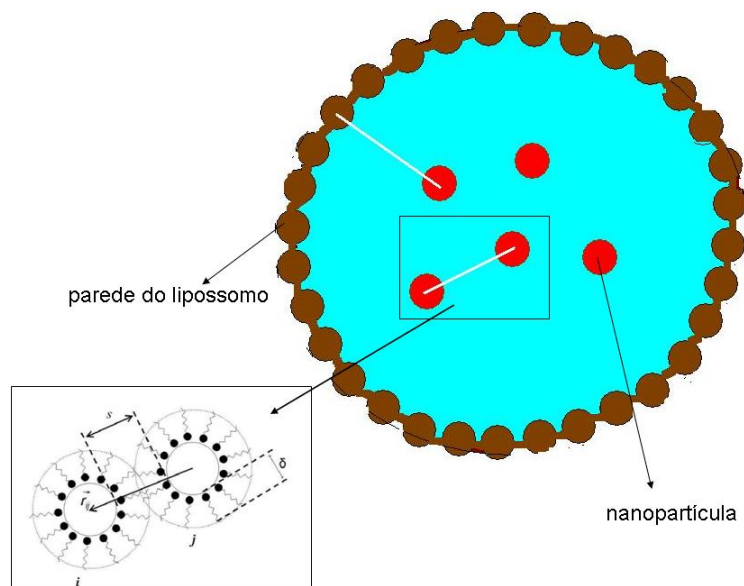


Figura 1.1: Representação das interações entre as pseudo-partículas que representam a bicamada e as nanopartículas dispersas no fluido magnético. Em destaque, representação das variáveis relevantes no cálculo das interações de um par de nanopartículas i e j : r_{ij} é o vetor que liga os centros, s é a distância entre as superfícies e δ é a espessura da camada surfactante.

das estruturas lipídicas são cruciais no entendimento do sistema como um todo. Nosso sistema de referência é composto de um fluido magnético iônico-surfactado - nanopartículas de magnetita recoberta com carboxil-dextrano, dispersas em solução fisiológica - aprisionado na cavidade de um lipossomo de fosfatidilcolina.

Capítulo 2

Objetivos e Justificativa

O objetivo deste trabalho é realizar um estudo do comportamento de fluidos magnéticos iônico-surfactados aprisionados em um sistema que simule a cavidade de um lipossomo. Para isto, foi desenvolvido um código computacional que utiliza o Método de Monte Carlo e leva em conta os diversos tipos de interação entre as nanopartículas, as moléculas que a revestem, o solvente no qual estão dispersas e as condições de contorno impostas pela cavidade.

Por utilizar parâmetros como concentração, espessura do surfactante, *grafting* etc, nosso modelo permite uma comparação direta com resultados experimentais. Além disso, com o aprimoramento de uma ferramenta computacional que represente as nanopartículas magnéticas aprisionadas na cavidade de um lipossomo, acredita-se que o desenvolvimento de novos sistemas sofrerá um grande impacto, pois a simulação de sistemas antes mesmo do estabelecimento de suas rotas de síntese permitirá uma enorme economia de recursos, uma vez que os esforços experimentais poderão se concentrar apenas nos sistemas mais promissores.

Capítulo 3

Fluidos Magnéticos

As interações das nanopartículas magnéticas dentro do lipossomo desempenham um papel fundamental nas propriedades do sistema e na sua aplicabilidade, portanto, a compreensão do comportamento e das características do fluido magnético dentro das estruturas lipídicas são cruciais no entendimento do sistema como um todo. Neste contexto, o presente capítulo apresenta os principais conceitos envolvidos na compreensão das propriedades dos fluidos magnéticos: os aspectos teóricos sobre o comportamento magnético dos materiais, os modelos de interação entre as nanopartículas e delas com um campo externo, e a descrição das características específicas de cada tipo de ferrofluido, as quais determinam o tipo ideal para cada aplicação. Atenção especial é dada à descrição do comportamento do fluido magnético biocompatível.

3.1 Comportamento Magnético dos Materiais

O comportamento magnético dos materiais é ditado pelo *momento de dipolo magnético* de seus elétrons (momento magnético devido ao momento angular orbital e momento de *spin*) e também pela sua *susceptibilidade magnética* (χ_m). Estas duas grandezas caracterizam a resposta do material a um campo magnético aplicado. Dependendo do material, os momentos de dipolo podem exibir tendência de alinhamento, geralmente na direção do campo, mas cujo sentido pode variar. Define-se então a *magnetização*, que dá o momento

de dipolo magnético por unidade de volume, e a susceptibilidade magnética (χ_m), dada por:

$$\chi_m = \frac{M}{B} \quad (3.1)$$

em que M é a magnetização do material e B é o campo aplicado. Os materiais cujos momentos de dipolo magnético se orientam no sentido do campo aplicado são chamados paramagnéticos ($\chi_m > 0$), enquanto os que apresentam orientação no sentido oposto são chamados diamagnéticos ($\chi_m < 0$) [20]. Estes materiais, portanto, apresentam variação linear da magnetização com o campo aplicado.

No entanto, existem materiais cujo comportamento magnético é não linear, e conservam sua magnetização mesmo depois do campo externo ser removido. Neste caso a magnetização não é determinada pelo campo ‘presente’, mas por toda sua ‘história magnética’ [20]. Estes materiais são classificados como *ferromagnéticos* (exemplo: níquel), *antiferromagnéticos* (exemplo: $MnFe_2$) ou *ferrimagnéticos* (exemplo: magnetita). Nos materiais ferromagnéticos os dipolos têm a mesma magnitude e estão alinhados no mesmo sentido, enquanto nos antiferromagnéticos eles têm mesma magnitude e estão alinhados em sentidos opostos, tendo magnetização total nula. Os materiais ferrimagnéticos, por sua vez, possuem dipolos alinhados em sentidos opostos, porém com magnitudes diferentes, e por isto não se cancelam com-

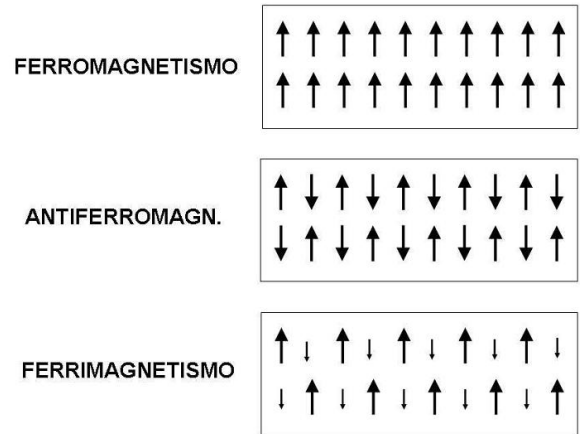


Figura 3.1: Representação dos três tipos de comportamento magnético não linear, nesta ordem: ferromagnetismo (dipolos de mesma magnitude alinhados no mesmo sentido), antiferromagnetismo (dipolos de mesma magnitude, alinhados em sentidos opostos) e ferrimagnetismo (dipolos de magnitude diferente alinhados em sentidos opostos). Adaptado de [27].

pletamente. A Figura 3.1 representa as três situações.

A razão para o alinhamento dos momentos de dipolo é essencialmente mecânico-quântica (*spin* [21] e princípio da exclusão de Pauli [22]), e este alinhamento ocorre em pequenas regiões chamadas *domínios*. Os domínios, por sua vez, são orientados aleatoriamente e ao aplicar um campo externo suas paredes podem se mover, fazendo com que os domínios paralelos ao campo cresçam enquanto os outros diminuem. Se o campo é suficientemente grande, todos os dipolos se alinham e o material é dito *saturado*. A Figura 3.2 representa a divisão de domínios e o alinhamento na presença de campo externo.

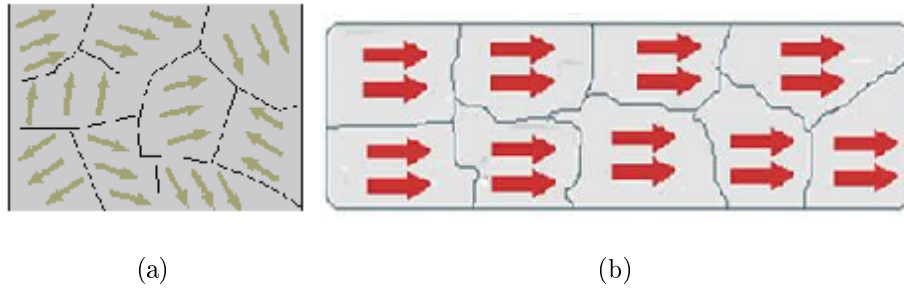


Figura 3.2: Em (a) Representação da divisão em domínios magnéticos e em (b) Alinhamento dos domínios na presença de campo externo. Ao aplicar um campo, os domínios magnéticos com mesmo sentido do campo crescem, enquanto os de sentido diferente diminuem.

Tal processo não é completamente reversível: quando o campo é retirado, alguns domínios voltam a se orientar aleatoriamente, mas a maioria deles mantém a orientação original, e o material se torna permanentemente magnetizado. A partir desta *magnetização remanescente* (B_r), ao inverter o sentido do campo aplicado pode ser alcançado um valor para o qual a magnetização é novamente nula, e este campo é chamado campo coercitivo (H_c). Aumentando o módulo do campo aplicado será alcançada a saturação no sentido oposto. Tal comportamento, chamado **histerese**, é ilustrado na Figura 3.3, chamada *curva de histerese*.

Materiais ferromagnéticos e ferrimagnéticos perdem sua magnetização espontânea ao

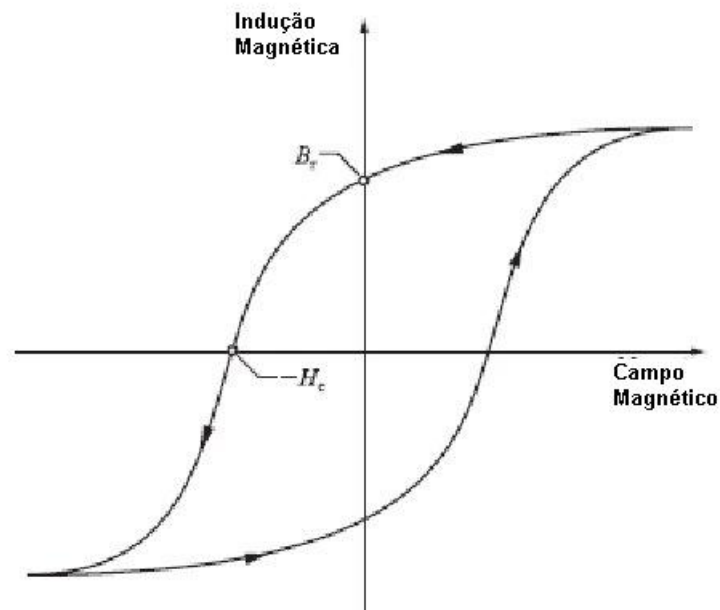


Figura 3.3: Curva de histerese de um material ferromagnético. Quando o campo externo é retirado, alguns domínios voltam a se orientar aleatoriamente, enquanto outros se mantêm alinhados. Esta é a chamada magnetização remanescente (M_R), e para anulá-la é necessário aplicar um campo no sentido contrário (H_C). Ocorre a saturação no sentido oposto e o processo se repete. Adaptado de [23].

alcançar determinada temperatura, chamada *Temperatura de Curie*, cujo valor é uma propriedade intrínseca do material. A magnitude da magnetização apresentada pelos materiais que apresentam magnetização permanente é cerca de 10^4 a 10^5 vezes maior que a apresentada por materiais paramagnéticos.

3.1.1 Superparamagnetismo

Um material ferromagnético é formado por uma estrutura de multidomínios, constituída por regiões com magnetização uniforme que são separadas por paredes de domínio. Estes domínios podem estar orientados aleatoriamente, e assim o material apresenta um aspecto desmagnetizado do ponto de vista macroscópico, ou podem estar alinhados, e o material se encontra numa condição magnetizada.

A formação das paredes de domínio se dá devido ao balanço energético entre a energia magnetostática (ΔE_{ms}), que aumenta à medida que o volume dos materiais aumenta, e a energia de parede de domínio (ΔE_{pd}), que aumenta proporcionalmente à área interfacial entre os domínios [32]. Se o tamanho da partícula é reduzido, existe um volume crítico que requer mais energia para criar uma parede de domínio do que para reduzir a energia magnetostática, e neste caso o sistema não se dividirá mais, mantendo a estrutura magnética de monodomínios. Tal valor crítico depende de inúmeros fatores, como a magnetização de saturação da partícula, da energia anisotrópica e das interações individuais entre os *momentos de dipolo*. Uma partícula de monodomínio é uniformemente magnetizada com os momentos de dipolo alinhados na mesma direção, e a reversão da magnetização ocorrerá por rotação dos mesmos¹.

Uma vez que não há parede de domínio para impedir a magnetização, as nanopartículas apresentarão grande coercividade, pois o campo necessário para reduzir a magnetização para zero será alto [24]. Este efeito, chamado estado **superparamagnético**, ocorre quando o tamanho da nanopartícula é reduzido até que a energia térmica começa a se equiparar à energia necessária para reverter a direção do momento de dipolo. A teoria do superparamagnetismo foi introduzida por Bean e Livingston em um trabalho de 1959 [25]. A Figura 3.4 apresenta a curva de magnetização representando o comportamento superparamagnético, no qual podemos observar que os valores de magnetização remanescente (B_r) e campo coercitivo (H_c) são nulos.

¹Alguns autores [27, 32] se referem ao momento de dipolo como *spin*, embora com significado diferente do conceito de spin na mecânica quântica.

As curvas de magnetização sem histerese de partículas podem ser descritas pela teoria de Langevin para paramagnetos (por isto o nome superparamagnetismo), entretanto esta teoria não considera interações entre as partículas nem anisotropias oriundas da grande quantidade de momentos magnéticos na superfície em relação ao número total de momentos da partícula [25].

É importante destacar que as nanopartículas utilizadas na síntese de fluidos magnéticos apresentam comportamento ferro- ou ferrimagnético, mas o fluido magnético como um todo apresenta comportamento superparamagnético, pois a resposta da magnetização ao campo é muito maior que nos materiais paramagnéticos, cujos momentos de dipolo atômicos se alinham com o campo. Isto acontece porque no fluido magnético, nanopartículas inteiras, e não apenas os momentos de dipolo atômicos, se alinham na direção do campo [27]. O superparamagnetismo faz com que o fluido magnético alcance sua magnetização de saturação (todos os momentos de dipolo alinhados) aplicando campos relativamente baixos.

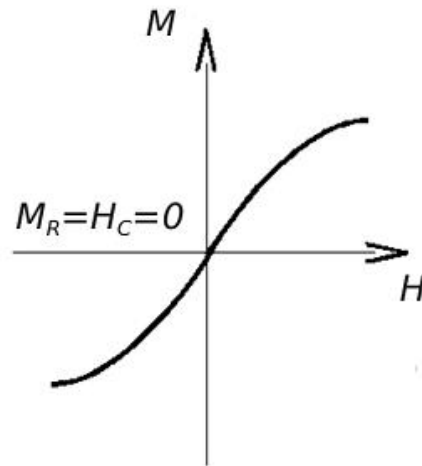


Figura 3.4: Representação da curva de magnetização de um material superparamagnético. Diferentemente de materiais ferromagnéticos, para materiais superparamagnéticos tanto a magnetização remanescente quanto o campo coercitivo são nulos. Adaptado de [32].

3.2 Fluidos Magnéticos

Fluido magnético (ou *ferrofluido*) é uma dispersão coloidal de nanopartículas magnéticas que apresenta propriedades de superparamagnetismo e fluidez, que os torna interessantes para diversas aplicações tecnológicas e biomédicas.

As nanopartículas são constituídas de materiais *ferro* ou *ferrimagnéticos*, como a magnetita (Fe_3O_4) e a maguemita ($\gamma - Fe_2O_3$, onde γ : Co, Ni, Mn, etc), e o solvente é geralmente um líquido sem propriedades magnéticas [27, 35]. A magnetita é um óxido magnético formado por íons Fe^{2+} e Fe^{3+} , onde ânions de oxigênio formam uma estrutura cristalina cúbica de face centrada, e os cátions de ferro ocupam sítios intersticiais tetraédricos e octaédricos. Tal estrutura, chamada espinélio invertido, está representada na Figura 3.5.

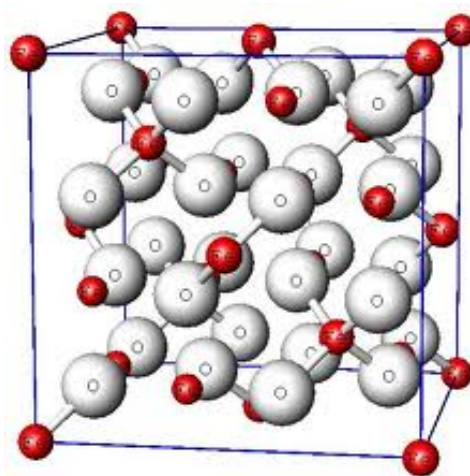


Figura 3.5: Representação de uma célula unitária da magnetita, cuja estrutura cristalina é chamada espinélio invertido: ânions de oxigênio formam uma estrutura cúbica de face centrada, e cátions ocupam os sítios intersticiais. Adaptado de [30].

Devido à sua magnetização espontânea e estabilidade química, nanopartículas de magnetita (da ordem de 10 nm) são muito utilizadas na preparação de fluidos magnéticos, e o tamanho característico para que partículas esféricas apresentem monodomínios magnéticos é cerca de 12 nm [25].

Como mencionado anteriormente, nanopartículas possuem alta razão *átomos de superfície / total de átomos*, o que faz com que suas propriedades sejam fortemente influenciadas pela superfície. Para melhorar sua estabilidade e evitar aglomeração, são utilizados di-

versos mecanismos, os quais podem ser classificados em eletrostáticos, estéricos, ou uma combinação de ambos.

Soluções eletrolíticas contêm certa concentração de íons livres, que são decorrentes da dissociação de sais como $NaCl$ e $CaCl_2$, e quando um sólido é colocado em uma solução deste tipo, este pode sofrer também dissociação dos átomos de sua superfície [27]. Surge assim uma carga superficial, que no caso de óxidos decorrem da adsorção de íons na sua superfície. Ao se estabelecer uma densidade de carga numa superfície sólida, haverá uma força eletrostática entre a superfície e as espécies carregadas na proximidade para segregar as espécies carregadas positiva e negativamente.

Em solução sempre vão existir contra-íons, de carga oposta à da superfície, e *co-íons* ou simplesmente íons, que têm carga igual aos íons da superfície. Embora seja mantida a neutralidade de carga no sistema, a distribuição de íons e contra-íons não é homogênea, sendo controlada principalmente pela combinação da força eletrostática, da força entrópica ou de dispersão, e do movimento browniano. A combinação destas interações faz com que o perfil de distribuição de íons seja tal que a concentração de contra-íons é maior próximo da superfície e vai diminuindo conforme a distância aumenta, enquanto a concentração de co-íons tem o perfil inverso. A distribuição não-homogênea de íons leva à formação da chamada *estrutura de dupla-camada* ou camada difusa. A Figura 3.6 apresenta a formação da dupla camada ao redor de uma nanopartícula numa solução eletrolítica, com uma camada de contra-íons (cátions) e co-íons (ânions).

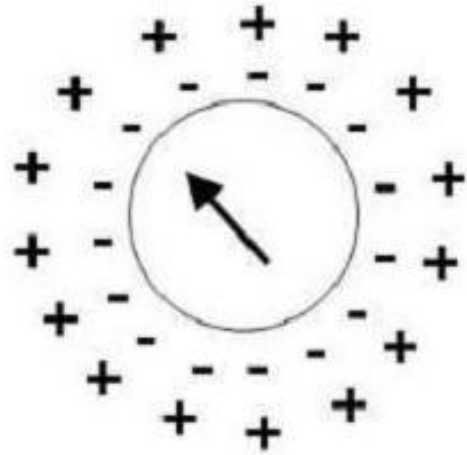


Figura 3.6: Representação de uma nanopartícula magnética em solução, com seus íons que surgem da dissociação da superfície, e contra-íons. Adaptado de [30].

O potencial elétrico na proximidade da superfície diminui com o aumento da concen-

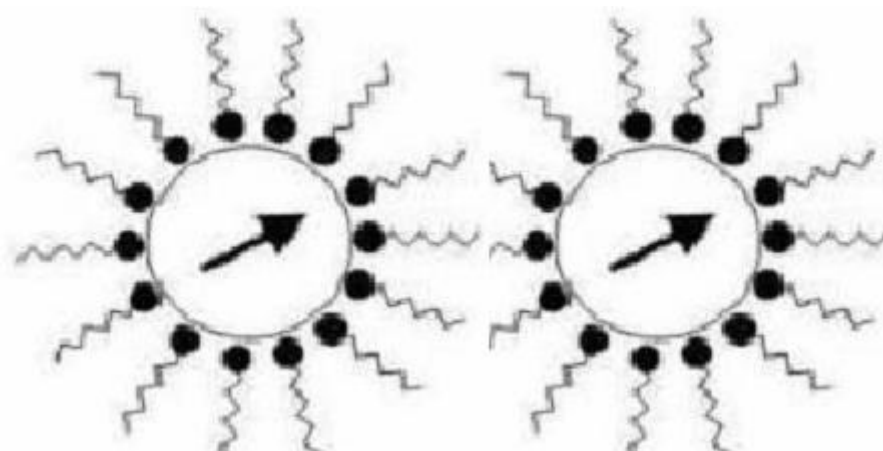


Figura 3.7: Representação de duas nanopartículas magnéticas com suas camadas surfactantes, que ao se sobrepor fazem com que as nanopartículas sejam repelidas. Adaptado de [27].

tração e com o estado de valência dos contra-íons, e aumenta exponencialmente com o aumento da constante dielétrica do solvente. Teoricamente, a camada difusa deveria se estender até um ponto onde o potencial elétrico fosse igual a zero, que seria a uma distância infinita da superfície, entretanto, na prática a espessura da camada é da ordem de 10 nm [1].

Outro mecanismo de estabilização de nanopartículas magnéticas é a chamada estabilização estérica, e ocorre por meio da adsorção de moléculas na superfície que impede que elas se aglomerem. Estas moléculas normalmente são ancoradas à superfície apenas por uma extremidade, enquanto a outra extremidade fica livre, termicamente móvel no solvente. Quando duas nanopartículas se aproximam, as moléculas adsorvidas em sua superfície passam a competir pelo mesmo espaço, e como esta compressão é entropicamente desfavorável, as duas nanopartículas são repelidas [27]. A Figura 3.7 representa duas nanopartículas com suas camadas surfactantes, as quais ao serem sobrepostas farão com que as nanopartículas se afastem.

Desta forma, os fluidos magnéticos podem ser classificados de acordo com o tipo de interação na interface nanopartícula-solvente, em:

- (i) iônicos: o potencial elétrico na superfície das nanopartículas induz à formação de

dupla-camada iônica, e os solventes são polares;

- (ii) surfactados: as nanopartículas apresentam moléculas (*surfactantes*) ancoradas à superfície e os solventes são apolares;
- (iii) iônico-surfactadas: as extremidades das moléculas surfactantes sofrem dissociação, e a dupla-camada iônica se forma ao redor da camada surfactada. Os solventes são polares.

Pode ocorrer ainda a formação de uma bicamada de surfactante, sendo que uma primeira camada adsorve sua extremidade polar na superfície da nanopartícula, tornando-a hidrofóbica, e se forma uma segunda camada orientada no sentido oposto, com a cabeça polar móvel no solvente (que é polar), de forma a neutralizar ou reverter a carga da superfície [28].

Os termos ‘molécula surfactante’ e ‘molécula anfifílica’ geralmente referem-se a moléculas que possuem uma parte hidrofílica e outra hidrofóbica, e elas podem ser classificadas de diversas formas, como por exemplo por alguma característica física como solubilidade [29]. A classificação mais útil para este trabalho é aquela baseada na natureza do grupo hidrofílico, e é feita da seguinte forma:

- (i) aniônicas: o grupo hidrofílico (ex: carboxila) possui carga negativa;
- (ii) catiônicas: o grupo hidrofílico possui carga positiva, como por exemplo amônio;
- (iii) não-iônicas: não possui carga mas possui solubilidade em água devido à diversas possibilidades de ligações de hidrogênio. Exemplo: açúcares;
- (iv) anfotéricas ou zwitteriônicas: que têm (ou podem ter) uma carga positiva e uma carga negativa em sua cadeia principal.

As moléculas surfactantes utilizadas para evitar a aglomeração das nanopartículas são usualmente aniônicas ou catiônicas, enquanto os fosfolipídios que formam lipossomos, que serão descritos posteriormente, são zwitteriônicos.

Um fluido magnético a ser aplicado na área médica deve ser biocompatível, e para tal ele deve ter pH fisiológico, ser atóxico e facilmente expelido pelo corpo. Tais características, por sua vez, são dependentes de propriedades físicas e dos diversos parâmetros de interação entre as nanopartículas. Para que o fluido seja biocompatível, é necessário que a superfície das nanopartículas seja polar, uma vez que esta característica permitirá que elas sejam dispersas em água. O fluido magnético ideal para aplicações biomédicas é, portanto, do tipo iônico-surfactado.

3.3 Modelos de Interação

Existem quatro tipos de forças na natureza, sendo que duas (interação nuclear fraca e forte) são de curtíssimo alcance ($10^{-5}nm$) e governam as interações entre partículas elementares, e as outras duas são a interação gravitacional e a eletromagnética, que são efetivas desde distâncias sub-atômicas até grandes distâncias, e portanto governam os fenômenos cotidianos. Forças eletromagnéticas, por exemplo, são a fonte de todas as interações intermoleculares, e determinam as propriedades de sólidos, líquidos e gases, o comportamento de partículas em solução, reações químicas e a organização de estruturas biológicas [30, 31].

Numa tentativa de explicar porque gases reais não obedecem a lei dos gases ideais ($PV = nRT$, em que P : pressão, V : volume, n : número de mols, R : constante dos gases ideais e T : temperatura), van der Waals considerou os efeitos de forças atrativas entre moléculas, em 1873, chegando à equação $((P + a/V^2)(V - b) = nRT)$, no qual a subtração de b do volume leva em conta o tamanho finito das moléculas e a adição do termo a/V^2 à pressão reproduz as forças atrativas intermoleculares, conhecidas como *forças de van der Waals* [30, 31].

O termo *forças de van der Waals* é genérico e se refere à três tipos diferentes de interações, a saber: (i) interação de orientação de Keeson, ou dipolo-dipolo; (ii) interação de indução de Debye ou dipolo-dipolo induzido, e (iii) interação de dispersão de London, que ocorre entre moléculas apolares. São forças de atração entre átomos e moléculas viz-

inhas e são representadas por um fator de $\frac{1}{r^6}$. Enquanto as duas primeiras são fortemente dependentes da temperatura, a força de London é importante por agir em quaisquer tipos de moléculas e átomos. Por esta razão, em muitos casos o termo força de van der Waals é usado para se referir à força de London.

No início do século XX já era conhecido que as forças intermoleculares não eram simples, e a busca de uma única lei fundamental deu lugar à procura por expressões semi-empíricas que explicassem os fenômenos. Neste contexto, Mie em 1903 propôs uma interação de ‘potencial de pares’, da forma:

$$w(r) = -\frac{A}{r^n} + \frac{B}{r^m} \quad (3.2)$$

em que o primeiro termo é repulsivo e o segundo é atrativo².

Esta foi a primeira de várias leis similares que explicavam muitos fenômenos, e assim como a equação de estado de van der Waals, é usada até hoje. Entretanto, embora tais equações empíricas fossem úteis, a natureza e origem das forças permaneciam desconhecidas. Apenas com a compreensão da estrutura eletrônica dos átomos e moléculas e o desenvolvimento da teoria quântica foi possível entender a origem das forças intermoleculares e derivar expressões para seus potenciais de interação, estabelecendo-se que todas as forças intermoleculares têm origem essencialmente eletrostática [30].

O teorema de *Hellman-Feynman* estabelece que, uma vez que a distribuição espacial da nuvem eletrônica seja determinada pela solução da *equação de Schrödinger*, as forças intermoleculares podem ser calculadas na base da eletrostática clássica [30]. Assim, para duas cargas, temos a lei de Coulomb, enquanto para cargas em movimento temos forças eletromagnéticas, e para distribuições complexas de cargas ocorrendo em e ao redor de átomos, obtemos as várias forças de ligação interatômicas e intermoleculares familiares à física, química e biologia.

Entretanto, não é possível obter soluções analíticas para a equação de *Schrödinger* para sistemas mais complexos que dois átomos de hidrogênio interagindo no vácuo, e mesmo para este caso, são necessárias aproximações. Por esta razão, é útil classificar as interações

²O potencial de Lennard Jones $w(r) = -A/r^6 + B/r^{12}$ é um caso especial da equação de Mie

em diferentes categorias, mesmo que elas tenham a mesma origem. Termos como ligações iônicas, metálicas, de van der Waals, ligações de hidrogênio, interações hidrofóbicas etc. são resultados desta classificação. Tais distinções podem ser úteis, mas podem também levar a confusões, quando por exemplo interações normalmente distintas são fortemente acopladas.

Quando consideramos as interações entre partículas macroscópicas ou superfícies, em que todos os potenciais de pares de todas as moléculas de cada um dos corpos são somados, observamos que: *(i)* a interação líquida é proporcional ao tamanho (raio) das partículas; e *(ii)* a energia e a força da interação decaem muito mais lentamente com a separação. Estas características fazem com que a interação entre corpos macroscópicos seja de alcance bem maior que aquela entre moléculas, mesmo que seja o mesmo tipo de interação agindo nos dois casos.

3.4 Estabilidade de um fluido magnético

A estabilidade de um fluido magnético se deve ao balanço entre interações atrativas, como interação dipolar magnética e de van der Waals, e interações repulsivas como repulsão iônica e estérica. Além das interações entre as partículas, também é importante a interação delas com o campo magnético externo, e este balanço entre as diversas formas de interação determinam os valores de aglomeração, precipitação, magnetização, susceptibilidade, viscosidade, etc.

3.4.1 Interação com o campo: A curva de Langevin

Sob ação de um campo magnético, cada nanopartícula do ferrofluido tende a alinhar-se na direção do campo, sendo então atraída pelo magneto utilizado para aplicá-lo. Quanto maior o campo aplicado, maior o alinhamento, e esta é a característica mais interessante dos fluidos magnéticos para as mais diversas aplicações. A energia potencial para cada nanopartícula é calculada como [34]:

$$U_B = -\vec{m} \cdot \vec{B} = -mB \cos \theta \quad (3.3)$$

na qual \vec{m} é o vetor momento de dipolo magnético da nanopartícula, \vec{B} é o vetor campo magnético exercido sobre ela e θ é o ângulo entre estes vetores. O módulo do momento de dipolo magnético de cada nanopartícula é dado pelo produto entre o seu volume e a magnetização do material do qual ela é feita (M_{sol}), através da equação:

$$m = M_{sol} \frac{4\pi R^3}{3} = M_{sol} \frac{\pi D^3}{6} \quad (3.4)$$

na qual R e D são respectivamente o raio e o diâmetro da nanopartícula. A partir da equação 3.3 observa-se que o valor de energia U_B será tão mais negativo quanto maior o ângulo θ , refletindo a maior tendência de alinhamento dos momentos de dipolo com o aumento da intensidade do campo [27]. A equação também descreve a tendência das nanopartículas de serem guiadas para regiões de campo mais intenso.

O torque sentido pela nanopartícula devido à aplicação do campo é dado por:

$$\tau = \vec{m} \times \vec{B} = \vec{m} \times (\mu \vec{H}) = m\mu H \sin \theta \quad (3.5)$$

O trabalho para girar a nanopartícula de um ângulo $\vartheta=0$ até $\vartheta=\theta$ é, então:

$$W = \int_0^\theta \tau d\vartheta = \int_0^\theta \mu m H \sin \vartheta d\vartheta = \mu m H (1 - \cos \theta) \quad (3.6)$$

Como $W = \Delta U$, onde U é a energia potencial, pode-se definir a energia potencial como nula quando $\theta = 0$, e conseqüentemente, $W = U$. Deste modo, W pode ser utilizado como energia do fator de distribuição de Boltzmann para calcular a média da componente de momento de dipolo na direção do campo (m_B):

$$\frac{\langle m_B \rangle}{m} = \coth \alpha - \frac{1}{\alpha} \quad (3.7)$$

em que $\alpha = \frac{\mu m H}{k_B T}$. A equação 3.7 representa a chamada **curva de Langevin**, que é a curva de magnetização de materiais superparamagnéticos [24, 27, 28, 32]. A quantidade

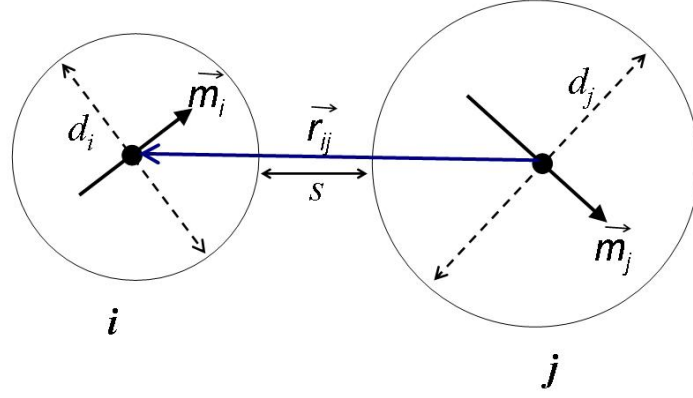


Figura 3.8: Representação de duas nanopartículas magnéticas i e j com algumas das grandezas utilizadas no cálculo da interação entre elas: a distância s entre as superfícies, os diâmetros d_i e d_j , o vetor r_{ij} que localiza a nanopartícula i em relação à j e os momentos de dipolo magnético m_i e m_j . Adaptado de [27].

$\frac{\langle m_B \rangle}{m}$ é igual a razão entre a magnetização da amostra e a magnetização de saturação, que por sua vez é numericamente igual à multiplicação da magnetização do sólido do qual as nanopartículas são feitas (M_{sol}) pelo volume das nanopartículas (Equação 3.4).

3.4.2 Interações entre pares de nanopartículas

A energia potencial total do fluido magnético é descrita, quase sempre, por meio da soma das energias de interação entre os pares de nanopartículas [27]. Consideremos duas nanopartículas magnéticas i e j , como mostradas na Figura 3.8. Seja \vec{r}_{ij} o vetor que localiza a nanopartícula i em relação à nanopartícula j , s a distância entre as superfícies das nanopartículas (sem incluir a camada surfactante), m_i e m_j os momentos de dipolo magnético, e d_i e d_j os diâmetros das nanopartículas i e j , respectivamente.

Interação dipolar magnética

Um fluido magnético típico possui cerca de 10^{15} nanopartículas por centímetro cúbico, logo, colisões entre elas são frequentes [32]. Assim, a energia potencial que descreve a interação dipolar magnética entre duas esferas magnetizadas pode ser escrita como [34]:

$$U_{dip(ij)} = \frac{\mu}{4\pi} \left(\frac{\vec{m}_i \cdot \vec{m}_j}{r^3} - 3 \frac{(\vec{m}_i \cdot \vec{r}_{ij})(\vec{m}_j \cdot \vec{r}_{ij})}{r^5} \right) \quad (3.8)$$

em que μ é a permeabilidade magnética do meio, m_i e m_j são os vetores momentos magnéticos de i e j respectivamente e r é o módulo do vetor \vec{r}_{ij} . Esta energia pode ser atrativa ou repulsiva, dependendo do módulo dos momentos de dipolo magnético das nanopartículas, do ângulo entre estes momentos e a direção do vetor que une os centros das nanopartículas.

Em trabalho recente, Castro *et al.* [27] obtiveram o resultado analítico para o problema de duas esferas homogeneamente magnetizadas orientadas e posicionadas arbitrariamente, e demonstraram que considerar que o sistema se comporta da mesma forma que dois dipolos pontuais colocados no centro das esferas, com o momento de dipolo magnético dado pela multiplicação do volume da esfera pela magnetização do material do qual elas são compostas, não é uma aproximação e sim um resultado exato.

Interação de van der Waals

Considerando uma molécula 1 com carga Q_1 e momento de dipolo elétrico permanente u_1 , e uma molécula 2 com carga Q_2 , e momento elétrico u_2 , pode-se descrever a energia de interação entre elas como [30]:

$$w(r) = -\frac{1}{(4\pi\epsilon)^2} \left[\frac{Q_1^2}{2r^4} + \frac{3k_B T}{r^6} \left(\frac{u_1^2}{3k_B T} + \alpha_{01} \right) \right] \left(\frac{u_2^2}{3k_B T} + \alpha_{02} \right) \quad (3.9)$$

em que r é a distância entre elas, α_{01} e α_{02} são as respectivas polarizabilidades elétricas. Ao considerar $Q_1=u_1=u_2=0$ na Equação 3.9, $w(r)$ pode apresentar valor não nulo:

$$w(r) = -\frac{1}{(4\pi\epsilon)^2} \left[\frac{3k_B T \alpha_{01} \alpha_{02}}{r^6} \right] \quad (3.10)$$

Este termo, que representa as chamadas forças de dispersão, é a menor contribuição para moléculas carregadas ou com momento magnético permanente, pois tanto a interação eletrostática quanto a magnética são de ordem de grandeza bem maior que a interação de dispersão, mas talvez seja a mais importante por estar presente em todo par de moléculas, mesmo neutras [30]. Embora não tenham polarização permanente, ocorrem flutuações nas cargas de ambas, que geram *polarizações elétricas instantâneas*, conferindo uma ligeira tendência de alinhamento e fazendo com que a interação seja atrativa na maior parte do tempo.

Hamaker publicou em 1937 [33] a integração de $w(r)$ sobre o volume de duas esferas de raios diferentes, resultando em:

$$U_{van(ij)} = -\frac{A}{12} \left(\frac{D_{ij}^2}{r^2 - D_{ij}^2} + 2 \ln \left(\frac{r^2 - D_{ij}^2}{r^2} \right) \right) \quad (3.11)$$

em que A é a *constante de Hamaker* e D_{ij} é a média entre os diâmetros D_i e D_j , que corresponde à distância entre os centros das nanopartículas para qual as superfícies se tocam, e r é a distância entre os centros. A constante de Hamaker A contém toda a informação sobre a estrutura molecular das nanopartículas, do surfactante e do solvente, definindo a intensidade da interação de van der Waals entre as duas nanopartículas. De acordo com a *teoria de Lifshitz*, a constante de Hamaker entre duas fases interagindo num meio pode ser descrita em termos de quantidades macroscópicas relativas aos materiais como as permissividades elétricas das fases, os índices de refração, a temperatura etc. [30]. A constante de Hamaker entre duas fases 1 e 2 interagindo num meio 3 pode ser calculada por meio da expressão:

$$A = \frac{3}{4} k_B T \left(\frac{\varepsilon_1 - \varepsilon_3}{\varepsilon_1 + \varepsilon_3} \right) \left(\frac{\varepsilon_2 - \varepsilon_3}{\varepsilon_2 + \varepsilon_3} \right) + \frac{3h\nu_e}{8\sqrt{2}} \frac{(n_1^2 - n_3^2)(n_2^2 - n_3^2)}{(n_1^2 - n_3^2)^{1/2}(n_2^2 - n_3^2)^{1/2}((n_1^2 - n_3^2)^{1/2} + (n_2^2 - n_3^2)^{1/2})} \quad (3.12)$$

na qual k_B é a constante de Boltzmann, T é a temperatura, ε_1 , ε_2 e ε_3 são as permissividades elétricas das fases, n_1 , n_2 , n_3 são os índices de refração, h a constante de Planck, ν_e é

a frequência de absorção máxima de fótons das fases (consideradas iguais). Em trabalho recente, Castro *et al.* [27] estudaram detalhadamente os valores da constante de Hamaker para sistemas magnetita-solvente (hidrocarboneto e água) e para um sistema onde se considera também o efeito do surfactante. A interação de van der Waals está relacionada às diferenças entre as propriedades físicas das nanopartículas e do meio, logo esperava-se que o surfactante, por estar na interface, tivesse propriedades intermediárias. Assim, o efeito da inclusão do surfactante seria tornar o valor efetivo da constante de Hamaker mais baixo, entretanto isto não foi observado. Isto ocorre porque não são sempre as propriedades físicas que determinam a adsorção do surfactante, e sim suas propriedades químicas, menos relacionadas à constante de Hamaker. Os valores utilizados neste trabalho estão na faixa de $5 \times 10^{-20} J$ e $20 \times 10^{-20} J$ [27], valores dentro do limite de estimativa teórica.

Repulsão estérica

As moléculas adsorvidas na superfície de nanopartículas são geralmente presas apenas por uma extremidade, enquanto a outra extremidade fica livre, termicamente móvel no solvente [30]. Quando duas nanopartículas se aproximam, as moléculas adsorvidas começam a competir pelo mesmo espaço, se comprimindo. Tal compressão é entropicamente desfavorável, e as nanopartículas se repelem. Esta repulsão, chamada *repulsão estérica*, está presente em qualquer sistema que possua grupos termicamente móveis na superfície, como superfícies revestidas por polímeros, interfaces líquido-líquido, líquido-vapor ou água-anfifílico.

Existem vários modelos de repulsão estérica entre superfícies cobertas por polímeros, como por exemplo o proposto por Dolan e Edwards [24, 30]:

$$U_{est-pol}(s) = 36\xi k_B T e^{-s/R_g} \quad (3.13)$$

em que ξ é a densidade superficial de polímeros na superfície (*grafting*), k_B é a constante de Boltzmann, T é a temperatura, s é a distância entre as superfícies, e R_g é o raio de giro da molécula do polímero.

As moléculas adsorvidas na superfície das nanopartículas de fluidos magnéticos são relativamente pequenas em relação à maioria dos polímeros, e algumas são formadas por monômeros idênticos, com radicais diferentes na extremidade. Em fluidos magnéticos surfactados, cada uma destas moléculas geralmente consiste de uma cabeça polar que se liga à superfície da nanopartícula, e uma cauda apolar, móvel. Em fluidos magnéticos iônico-surfactados, as moléculas costumam ser similares, e o monômero mais externo geralmente é um grupo polar diferenciado, que se ioniza em contato com o solvente.

Rosensweig *et al.* [34] obtiveram uma expressão para a repulsão estérica entre duas esferas cobertas por moléculas idênticas partindo do modelo de Mackor, que fornece a expressão para a energia de repulsão estérica entre duas superfícies planas paralelas separadas por uma distância D cobertas por moléculas de comprimento δ :

$$U_{est} = \begin{cases} k_B T \xi (1 - s/2\delta), & \text{se } D \leq 2\delta \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases} \quad (3.14)$$

Integrando a expressão 3.14 para um par de esferas vizinhas, com surfactantes sobrepostos, Rosensweig *et al.* [34] obtiveram:

$$U_{est(ij)} = \frac{\pi \xi k_B T}{2} s_{ij}^2 \left(2 - \frac{l}{t} - \frac{l+2}{t} \ln \left(\frac{1+t}{1+\frac{l}{2}} \right) \right) \quad (3.15)$$

em que ξ é o parâmetro *grafting* (densidade superficial de moléculas adsorvidas), k_B é a constante de Boltzmann, T é a temperatura (K), e l e t são parâmetros dados pelas relações $l = 2s/D_{ij}$ e $t = 2\delta/D_{ij}$, onde δ é a espessura da camada de moléculas adsorvidas na interface das nanopartículas i e j . O *grafting* é um parâmetro importante para o estudo de fluidos magnéticos, e para tais sistemas costuma ser da ordem de $10^{18} m^{-2}$, o que corresponde a uma molécula por nanometro quadrado.

Repulsão iônica - Formação da dupla camada

Uma solução eletrolítica contém uma certa concentração de íons livres provenientes da dissociação de sais, e se um objeto é colocado numa solução eletrolítica, sua superfície também pode sofrer dissociação. Os cátions M^+ são dispersos na solução, e a superfície

adquire carga negativa, que passa a atrair os cátions provenientes dos sais dissociados e a repelir os ânions. De modo geral, uma superfície carregada colocada numa solução eletrolítica sempre atrairá íons de carga de sinal oposto (contra-íons), e repelirá os de mesmo sinal (co-íons). Tal fenômeno é responsável pela formação da dupla-camada iônica em fluidos magnéticos iônicos e iônico-surfactados, sendo que nestes últimos é o grupo terminal das moléculas surfactantes, e não a superfície da nanopartícula, que pode sofrer dissociação.

O conceito de dupla-camada elétrica foi introduzido por Helmholtz em 1879 e depois modificado por Gouy-Chapman e Stern, razão pela qual é conhecida como Teoria GCS [26]: Helmholtz sugeriu que a carga de uma partícula em solução fosse balanceada por íons de carga oposta adjacente à superfície, enquanto Gouy e Chapman sugeriram que o movimento térmico não permitiria um arranjo compacto de íons, fazendo com que a camada de íons fosse difusa. Além disto, a teoria de Gouy-Chapman trata os íons como cargas pontuais, o que levaria a uma concentração muito alta de íons próximos à superfície, então Stern propôs um tamanho finito para os íons adjacentes à superfície, a *camada de Stern*, enquanto as camadas mais distantes continuavam a ser tratadas de acordo com a teoria GC [35].

A repulsão iônica não é puramente eletrostática, mas uma combinação de repulsão eletrostática, repulsão de natureza entrópica e de movimento browniano [30], pois as camadas iônicas são difusas, comportando-se termodinamicamente de forma a causar a repulsão [27]. O primeiro passo para obter a expressão para a repulsão é a descrição da distribuição de contra-íons, a partir da qual é possível obter a pressão na superfície causada pelos mesmos.

A obtenção desta expressão, que é descrita detalhadamente em [27] e [30], parte da distribuição de Boltzmann para íons de valência Z :

$$\rho[x] = \rho_{\psi=0} e^{Ze\psi[x]/k_B T} \quad (3.16)$$

em que $\rho[x]$ e $\psi[x]$ são, respectivamente, a concentração iônica e o potencial elétrico num ponto x e $\rho_{\psi=0}$ é a concentração iônica em qualquer ponto no qual a condição $\psi = 0$ é

satisfeita, de acordo com a convenção escolhida.

Esta expressão, utilizada em conjunto com a equação de Poisson para x :

$$\frac{d^2\psi[x]}{dx^2} = -\frac{Ze}{\varepsilon}\rho[x] \quad (3.17)$$

leva à solução:

$$\psi[x] = \frac{k_B T}{Ze} \ln(\cos^2(K(x - s/2))) \quad (3.18)$$

em que $K = \sqrt{\frac{(Ze)^2 \rho_{s/2}}{2\varepsilon k_B T}}$.

Utilizando relações termodinâmicas para obter a pressão entre as placas e condições de contorno adequadas, obtém-se:

$$\psi[x] \approx \frac{4k_B T}{e} \gamma e^{-x/r_D} \quad (3.19)$$

em que $\gamma = \tanh\left(\frac{e\psi[0]}{4k_B T}\right)$.

Para o limite de baixos potenciais, a equação 3.19 se reduz à chamada *Equação de Debye-Hückel*:

$$\psi[x] = \psi[0]e^{-x/r_D} \quad (3.20)$$

em que r_D é o *raio de Debye*, definido como:

$$r_D = \left(\sum_{Z=-N}^N \frac{\varepsilon k_B T}{\rho_Z[\infty] e^2 Z^2} \right)^{1/2} \quad (3.21)$$

A ‘espessura’ da camada iônica é estimada pelo raio de Debye, embora este valor possa variar tendo em vista que a camada iônica é difusa. O raio de Debye estimado para uma solução de $NaCl$ em água à temperatura ambiente e com uma concentração típica de $0,15 \text{ mol/l}$ é $r_D = 1,1 \text{ nm}$.

Devido à complicação gerada pela existência de íons provenientes de sais ionizados, a pressão entre duas superfícies planas carregadas numa solução eletrolítica será calculada pela sobreposição de duas soluções para superfícies isoladas. Esta simplificação leva à:

$$P[x](s) = k_B T \left[\sum_{Z=-N}^N [\rho_Z[x](s/2) - \rho_Z[\infty](s/2)] \right] \quad (3.22)$$

que é a pressão no equilíbrio, homogênea em todo o espaço entre as placas. Considerando que o potencial elétrico no ponto $s/2$ é a soma dos potenciais elétricos das duas superfícies, temos:

$$P(s) = 64k_B T \rho \gamma^2 e^{-s/r_D} \quad (3.23)$$

em que $\rho = \sum_{Z=-N}^N \rho[\infty](s/2)$ e

$$\gamma = \tanh(e\psi_0/4k_B T) \quad (3.24)$$

ψ_0 ($=\psi[0]$) é às vezes substituído pelo chamado *Potencial Zeta* (ζ), que é a média do potencial elétrico sobre a superfície da partícula ou de sua *camada limite*. Integrando em relação à s e multiplicando por -1 , temos a energia de interação por unidade de área:

$$W(s) = 64k_B T \rho \gamma^2 r_D e^{-s/r_D} \quad (3.25)$$

Utilizando a *Aproximação de Derjaguin*, que relaciona a força entre duas esferas ($F_{esf}(s)$, onde s é a distância entre as superfícies) à energia potencial por unidade de área ($W_{sup}(s)$) entre duas superfícies planas que interagem por meio de uma força de mesma natureza, e considerando a energia de interação iônica, representada pela equação 3.25 temos que [27, 30]:

$$W_{esf}(s) = 64\pi k_B T \rho \gamma_1 \gamma_2 \frac{D_1 D_2}{D_1 + D_2} r_D^2 e^{-s/r_D} \quad (3.26)$$

sendo que γ_1 e γ_2 são γ s para esferas diferentes (vide Equação 3.24).

A camada iônico-surfactada

Cabe lembrar que a característica principal que o fluido magnético deve possuir para ser usado na biomedicina é a **biocompatibilidade**, e a condição de biocompatibili-

dade está relacionada à possibilidade de dispersão das nanopartículas em meio fisiológico. Nanopartículas óxidas não apresentam dissociação superficial em meio fisiológico, fazendo com que seja necessário o seu recobrimento com moléculas surfactantes cujos grupos terminais sofram dissociação, ou formem duplas-camadas de surfactantes, possibilitando assim a sua dispersão. A Figura 3.9 apresenta as grandezas importantes no cálculo da interação entre duas nanopartículas iônico-surfactadas i e j : r_{ij} é o vetor que liga os centros das nanopartículas, s é a distância entre as superfícies, δ é a espessura da camada surfactante e r_D é o raio de Debye.

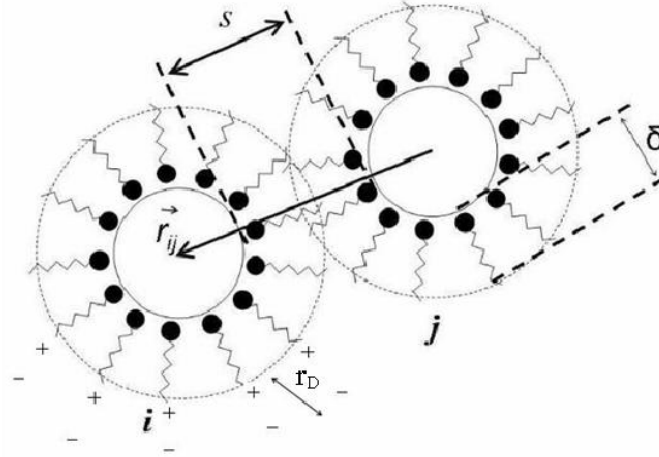


Figura 3.9: Representação de duas nanopartículas iônico-surfactadas i e j e de grandezas de interesse no cálculo da interação: r_{ij} é o vetor que liga os centros das nanopartículas, s é a distância entre as superfícies, δ é a espessura da camada surfactante e r_D é o raio de Debye. Adaptado de [27].

Neste contexto, uma expressão que correlacione a repulsão estérica proveniente da presença de moléculas surfactantes e a repulsão iônica resultante da formação da dupla-camada iônica é parte fundamental na compreensão do processo que leva à estabilidade do fluido magnético iônico-surfactado, ideal para ser utilizado na biomedicina. Tal expressão, detalhada a seguir, foi obtida por Castro *et al.* [27].

Consideramos uma nanopartícula recoberta por uma camada iônico-surfactada, com

as seguintes características:

- (i) cada molécula adsorvida possui duas cabeças polares com uma ‘ponte’ apolar entre elas;
- (ii) a parte apolar se estende radialmente, de modo que a outra cabeça polar fique a uma certa distância da superfície da nanopartícula;
- (iii) as cabeças polares nas extremidades livres das moléculas estão sujeitas à ionização;
- (iv) a ionização gera uma densidade de carga efetiva numa superfície esférica e fornece íons de carga oposta à solução eletrolítica.

Considerando que cada extremidade ionizada seja responsável por uma carga $Z_s e$ (onde Z_s é um número natural), a densidade de carga pode ser colocada em função do *grafting* da seguinte forma: seja uma partícula de raio R com camada iônico-surfactada homogênea em que cada molécula adsorvida ocupe uma parte correspondente à um ângulo sólido Ω , tal como representado na Figura 3.10, então o *grafting* ξ é dado por:

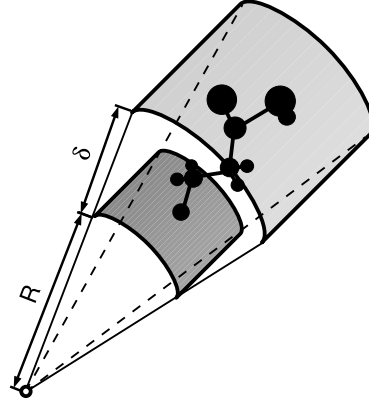


Figura 3.10: Representação da posição da molécula surfactante na superfície da nanopartícula. R é o raio da nanopartícula e δ é a espessura do surfactante. Adaptado de [27].

$$\xi = \frac{1}{4\pi R^2 \Omega} \quad (3.27)$$

e a densidade de carga ζ , assumindo que a molécula sofre ionização, é dada por:

$$\zeta = \frac{Z_s e}{4\pi (R + \delta)^2 \Omega} \quad (3.28)$$

em que δ é a espessura da camada iônico-surfactada. O termo de correção δ é necessário pois a superfície esférica carregada não ocorre na superfície da nanopartícula, mas na superfície formada pelas extremidades das moléculas de surfactante.

A partir das equações 3.27 e 3.28 obtém-se a relação entre a densidade de carga e o *grafting*, na qual está implícita a consideração de que todas as extremidades polares sofrem dissociação ou ionização. Pode-se então **modelar a camada iônico-surfactada com uma simples sobreposição dos potenciais relativos às repulsões iônica e estérica** [27], e este resultado é parte importante do nosso modelo, pois os resultados obtidos a partir desta aproximação foram validados por resultados experimentais.

Assim, para X moléculas distribuídas aleatoriamente numa superfície, temos:

$$\zeta = \left[X Z_s e \frac{R^2}{(R + \delta)^2} \right] \xi \quad (3.29)$$

Para o sistema simulado neste trabalho, em que cada nanopartícula possui um raio diferente, a densidade de carga depende do raio, portanto outros parâmetros da nanopartícula se relacionam à sua densidade superficial de carga $\{\zeta\}_i$ da seguinte maneira:

$$\{\psi_0\}_i = -\frac{k_B T}{e} \operatorname{acosh} \left(1 + \frac{\{\zeta\}_i^2}{4\epsilon k_B T \rho} \right) \quad (3.30)$$

$$\{\gamma\}_i = \tanh \left(\frac{Z e \{\psi_0\}_i}{4k_B T} \right) \quad (3.31)$$

em que Z é a valência dos íons da solução eletrolítica provenientes da dissociação dos sais. A partir destas expressões e utilizando a equação 3.29 podemos obter o potencial iônico em função de ζ ou de ξ :

$$U_{ion(ij)} = 64\pi k_B T \rho \gamma_i \gamma_j \frac{D_i D_j}{D_i + D_j} r_D^2 e^{-s/r_D} \quad (3.32)$$

As equações 3.31 e 3.32 também serão utilizadas para representar a interação iônica entre a parede dos lipossomos e as nanopartículas do fluido magnético, diferindo apenas no cálculo do potencial elétrico da superfície ψ_0 .

Capítulo 4

Magnetolipossomos

A síntese e o desenvolvimento de estruturas em nanoescala são importantes para aplicações biomédicas, uma vez que, devido ao seu tamanho comparável ao da maioria das entidades biológicas (células, vírus, proteínas, DNA, etc), tais estruturas são capazes de interagir com diversos sistemas. Em especial, estruturas formadas por nanopartículas magnéticas, como fluidos magnéticos e magnetolipossomos, têm sido propostas para várias aplicações, tanto para diagnóstico (como agente de contraste de ressonância magnética [36], por exemplo), quanto para tratamento (magneto-hipertermia [37], sistemas de liberação controlada de fármacos [38]).

Magnetolipossomos são estruturas nas quais nanopartículas magnéticas, dispersas na forma de fluidos magnéticos, são aprisionadas na cavidade de vesículas formadas por bicamadas lipídicas (lipossomos), e sua preparação envolve os aspectos ligados à preparação e estabilização do fluido magnético, a preparação dos lipossomos e a formação do sistema polifásico resultante da interação entre o lipossomo e o fluido magnético [28].

4.1 Membranas biológicas

Todas as membranas biológicas compartilham certas propriedades fundamentais: são impermeáveis à maioria dos solutos polares, mas permeáveis aos compostos não polares, e apresentam de 5 a 8 nm de espessura. A característica central na arquitetura de mem-

branas biológicas é a dupla camada lipídica, que age como uma barreira impedindo a passagem de moléculas polares e íons. Os lipídios da membrana são *anfipáticos* ou *anfifílicos* (um dos lados da molécula é hidrofóbico e outro é hidrofílico), e suas interações hidrofóbicas entre si e hidrofílicas com a água direcionam sua organização como bicamadas de membrana [39].

Quando misturados com água, os lipídios formam agregados microscópicos em uma fase separada de sua vizinhança aquosa, agrupando-se com suas porções hidrofóbicas se contactando mutualmente e seus grupos hidrofílicos interagindo com a água que a cerca. Isto ocorre porque o agregado de lipídios reduz a quantidade da superfície hidrofóbica exposta à água, minimizando o número de moléculas na interface água-lipídio e resultando em aumento na entropia. Interações hidrofóbicas entre moléculas de lipídios fornecem a força termodinâmica direcionada para a formação destes agregados, que dependendo de condições claramente definidas e da natureza dos lipídios podem ser de três tipos, como representado na Figura 4.1:

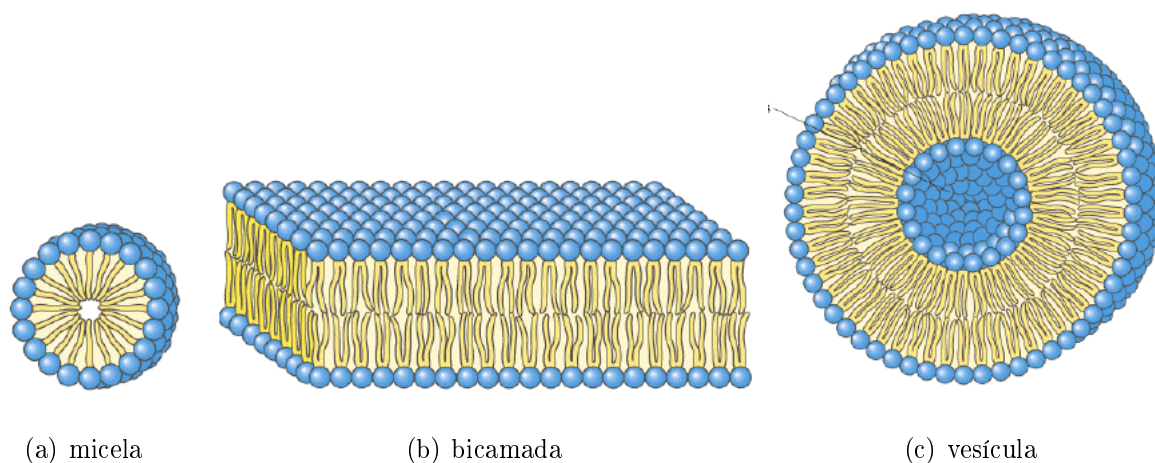


Figura 4.1: Representação dos tipos de agregados que lipídios em solução podem formar: (a) micelas; (b) bicamadas; (c) vesículas ou lipossomos. Adaptado de [39].

- (i) **micelas**: estruturas esféricas contendo de dúzias a milhares de moléculas arranjadas com suas regiões hidrofóbicas agregadas no interior, excluindo a água, e seus grupos

hidrofílicos na superfície em contato com a água;

- (ii) **bicamadas**: duas monocamadas de lipídios formam uma lâmina bidimensional. As porções hidrofóbicas em cada monocamada interagem entre si e os grupos hidrofílicos interagem com a água, o que faz com que a bicamada seja relativamente instável, podendo formar espontaneamente a vesícula ou lipossomo.
- (iii) **vesículas ou lipossomos**: a bicamada se dobra e forma uma esfera oca. Formando as vesículas, as bicamadas perdem suas regiões hidrofóbicas marginais, alcançando estabilidade máxima em ambiente aquoso.

As vesículas compostas de fosfolipídios são usualmente chamadas de *lipossomos*, enquanto o termo genérico *vesícula* é atribuído a estruturas formadas por outros agentes anfílicos [6]. Embora a estrutura da bicamada lipídica seja estável, as moléculas individuais apresentam grande liberdade de movimentação no plano da membrana. O interior da bicamada é fluido, devido à rotação das ligações carbono-carbono, e o grau de fluidez depende da composição lipídica e da temperatura: existe uma temperatura de transição abaixo da qual ocorre pouca movimentação e a bicamada possui uma forma quase cristalina (paracristalina, ‘sólida’), e acima da qual os lipídios apresentam grande movimentação (fluida). Esta temperatura de transição é característica para cada membrana e depende da sua composição [39].

4.2 Modelos de formação de bicamadas lipídicas

Moléculas anfílicas em solução aquosa podem se auto-organizar em uma variedade de estruturas, e uma vez formadas, podem se reorganizar de formas diferentes dependendo das condições da solução, como a concentração de eletrólitos ou o *pH*. Estruturas biológicas como os lipossomos são formadas por fosfolipídios, que são classificados conforme a carga da cabeça polar: são aniônicos se os grupos polares apresentam carga resultante negativa, ou zwitteriônicos se a carga resultante é nula. Os fosfolipídios contendo colina (exemplo: fosfatidilcolina), denominados lecitinas, são os mais abundantes na natureza e

componentes principais das membranas naturais. São moléculas zwitteriônicas em meio fisiológico, e possuem as vantagens de poderem ser manuseados a temperatura ambiente, serem relativamente inertes quimicamente e possuírem síntese de baixo custo [6].

Entender os aspectos estruturais requer um entendimento não só da termodinâmica da auto-organização, mas também das interações entre as moléculas anfífilas, com os agregados e como estes são afetados pelas condições da solução. Estes dois fatores (termodinâmica e forças intra-agregados) junto com a interação entre agregados em sistemas mais concentrados determinam as estruturas de equilíbrio formadas [30].

Numerosos autores sugerem erroneamente que lipossomos se formam espontaneamente a partir da hidratação de lipídios. Entretanto, sem agitação, poucos lipossomos se formam (lipossomos não são termodinamicamente estáveis, portanto, não podem se formar espontaneamente). Para que ocorra a formação de lipossomos, alguma energia (sonicação, extrusão ou homogeneização) precisa ser dissipada no sistema, e depois de formados, eles não são estáveis e lentamente se agregam e se fundem em estruturas maiores e mais lamelares, com grande raio de curvatura [5].

As principais forças que governam a auto-organização dos anfífilos dentro de estruturas bem definidas como micelas e bicamadas deriva da atração hidrofóbica na interface água-hidrocarboneto, que induz as moléculas a se associarem, e a repulsão hidrofílica (iônica ou estérica) das cabeças polares, que impõe a necessidade que eles fiquem em contato com a água. Estas duas interações competem como duas forças opostas agindo principalmente na região interfacial, sendo que uma tende a diminuir e outra tende a aumentar a área interfacial por molécula exposta à fase aquosa. A interação atrativa surge principalmente das forças de tensão hidrofóbicas que agem na interface hidrocarboneto-água, que é essencialmente fluida.

As cadeias de hidrocarbonetos se arranjam paralelamente umas às outras para uma melhor agregação. Os agregados começam a ser formados a partir de uma concentração de monômeros em solução (concentração micelar crítica) acima da qual há um equilíbrio entre os agregados e os monômeros. O tipo de agregado formado depende da concentração, do tamanho e do tipo de moléculas anfífilas.

O caráter anfifílico das moléculas da bicamada lipídica que constituem a estrutura esférica dos lipossomos permite o encapsulamento de substâncias hidrofílicas no interior aquoso, ou de substâncias hidrofóbicas no interior da bicamada [7]. A presença de colesterol na composição da bicamada aumenta sua estabilidade, diminui a mobilidade das moléculas e reduz a permeabilidade, pois a sua interação com as cadeias de hidrocarbonetos aumenta a densidade e a ordem de empacotamento dentro da membrana [42].

4.3 Modelos de Interação de moléculas anfifílicas

As principais interações entre superfícies e líquidos são as interações de van der Waals, a eletrostática, a de hidratação e a estérica. Em um sistema coloidal típico de partículas rígidas em água, raramente temos mais que duas destas interações presentes ao mesmo tempo [30]. As interações que regem a auto-organização de moléculas anfifílicas para a formação de estruturas na forma de micelas, bicamadas e lipossomos são a interação hidrofóbica e a de hidratação. Todavia, em um sistema com bicamadas fluidas, lipossomos ou membranas biológicas em solução, podemos ter todas estas interações atuando simultaneamente [30].

Como as interações de van der Waals, estérica e eletrostática foram apresentadas anteriormente, nas seções posteriores serão apresentadas a interação de hidratação e a hidrofóbica, e em seguida será discutido o efeito de todas estas interações num sistema de lipossomos em solução. A descrição destas interações será apenas qualitativa, pois elas são importantes na formação dos lipossomos em meio aquoso, mas não têm efeito significativo na interação entre a parede do lipossomo e as nanopartículas.

No caso da interação hidrofóbica, vale lembrar que devido à ela, as caudas apolares dos lipídios estão voltadas para a parte interior da bicamada, não sendo possível portanto a sua interação com as nanopartículas do fluido magnético, que estão na cavidade do lipossomo. Já a interação de hidratação na superfície dos lipossomos é muito pequena, pois não ocorre ordenamento das moléculas de água em camadas bem definidas, uma vez que a superfície do lipossomo é rugosa na escala da molécula de água (o comprimento de

uma molécula de água é de $0,25\text{ nm}$, metade do tamanho da cabeça polar, $0,50\text{ nm}$).

4.3.1 Interações entre anfífilicos

Interação hidrofóbica

Uma das interações mais importantes na biologia, o termo *hidrofóbico* se refere ao fato de substâncias lipídicas não serem miscíveis em água, e se arranjam de forma a minimizar o contato entre seus domínios polares e não polares. O termo é altamente apropriado pois a força motriz desta interação é o alto custo energético em criar um contato hidrocarboneto-água [31].

As forças de dispersão são a escolha natural para tentar explicar tal efeito, mas neste caso seria esperada uma variação positiva na entalpia, pois implicaria na quebra de ligações água-água e hidrocarboneto-hidrocarboneto extremamente fortes, substituindo-as por ligações hidrocarboneto-água, levando à absorção de calor. Entretanto, água e hidrocarbonetos são fracamente miscíveis, e medidas calorimétricas mostram que a variação de entalpia é muito pequena e normalmente negativa, indicando que outros processos devem ser considerados [31].

Por outro lado, a fonte primária do aumento da entropia que direciona a segregação de hidrocarbonetos e água é o ordenamento das moléculas de água numa superfície hidrofóbica. Simulações computacionais de água sobre uma superfície apolar mostram que há uma diminuição da entropia porque a água se torna estruturada [31]. Este ordenamento pode ser explicado pelo fato de que água não forma ligações de hidrogênio com o hidrocarboneto. A restrição na orientação das moléculas de água varia com a temperatura, e fica mais difícil ordená-las conforme esta aumenta. Como resultado, os contatos hidrocarboneto-água possuem uma alta capacidade térmica. Aumentar a temperatura gradualmente desfaz o ordenamento, e curiosamente (paradoxalmente) conforme a temperatura e a entropia aumentam, os efeitos hidrofóbicos não diminuem, mas aumentam [31].

Tal fato ocorre porque as forças de dispersão se tornam mais fortes com o aumento

da temperatura, e isto compensa a perda de força entrópica, portanto, deve-se considerar então a interação hidrofóbica como devida à entropia a baixas temperaturas (temperatura ambiente) e como movida pela entalpia a altas temperaturas (perto do ponto de fusão da água). Extrapolações das quantidades termodinâmicas acima do ponto de fusão da água sugerem que ocorre um máximo na força da interação hidrofóbica, e nesta temperatura a mudança de entropia é zero, e por esta razão a interação hidrofóbica é devida a entropia apenas numa faixa limitada de temperatura [31].

Embora a complexidade do processo físico que dá origem a este tipo de interação torne difícil desenvolver uma teoria quantitativa detalhada, a idéia de que uma superfície de hidrocarboneto provoca o ordenamento das moléculas de água motivou uma representação simples mas bastante útil da energia de interação em termos de área superficial de contato com a água. Medidas extensivas de energia livre de hidrocarbonetos de várias formas e tamanhos transferidos de óleo para água indicam que esta é proporcional a área superficial do hidrocarboneto. Esta dependência é empírica, mas pode ser útil para determinar a energia das interações hidrofóbicas. O efeito hidrofóbico se torna mais forte quando são adicionados íons à solução, pois isto reduz a solubilidade de moléculas apolares em água: os íons atraem e são envolvidos por moléculas de água por causa da sua alta constante dielétrica, e as moléculas apolares são repelidas devido à sua polarizabilidade bem mais baixa [31].

Interações de hidratação

Ao contrário das superfícies hidrofóbicas, superfícies hidrofílicas constituídas de moléculas carregadas ou polares interagem favoravelmente com a água, e é difícil remover as moléculas de água destas superfícies. A remoção é necessária quando se deseja aproximar duas superfícies hidrofílicas, pois existe uma repulsão efetiva, conhecida como força de hidratação: como mencionado anteriormente, bicamadas lipídicas são atraídas uma pela outra pelas forças de dispersão entre dois hidrocarbonetos interiores, mas por outro lado, a interação de hidratação se opõe a elas e impede que se aproximem mais que 20 - 40 Å. Esta interação é estudada não por manter as bicamadas juntas, mas por retirar osmoticamente

a água, e desta forma observa-se como a distância de separação varia como função do potencial químico da água, podendo-se determinar a força como função da distância [31].

A interação repulsiva inter-camadas aumenta exponencialmente conforme a distância é reduzida, e a distância sobre a qual a força muda por um fator de e é bastante curta, cerca de 1 - 3 Å. Forças de hidratação surgem abruptamente, e as distâncias nas quais ela se torna significativa variam dependendo da natureza química da cabeça fosfolipídica.

Superfícies hidrofílicas são normalmente carregadas, por isto espera-se que interações eletrostáticas desempenhem um papel importante, todavia, para bicamadas lipídicas, este tipo de interação domina apenas para separações maiores que 25 Å, e para distâncias menores a interação iônica não tem muito efeito, indicando que a força de dispersão assume um papel dominante [31]. Pensando em processos celulares como fusão de membranas, em que duas bicamadas lipídicas se juntam, é importante lembrar que a interação de hidratação é um obstáculo. Esta força pode ser neutralizada por cátions divalentes que podem se ligar a alguns dos grupos polares dos fosfolipídios. Alternativamente, proteínas podem catalisar fusão de membranas com velocidade e especificidade [31].

4.3.2 Interações entre estruturas

A interação de van der Waals entre anfífilos e entre as estruturas formadas por eles é relativamente fraca, pois a constante de Hamaker (A , discutida na Seção 3.4.2, página 23), entre hidrocarbonetos em água é relativamente pequena ($4 - 7 \times 10^{-21}$ J) e para distâncias maiores que 3 nm, a constante de Hamaker deixa de ser constante, diminuindo progressivamente com o aumento da distância. Há ainda uma redução devido à blindagem iônica na presença de eletrólitos na solução [30].

A interação de hidratação entre superfícies de bicamadas, micelas ou lipossomos é muito pequena, pois, como dito anteriormente, não ocorre ordenamento das moléculas de água. Além disso, estes grupos polares são termicamente móveis dando origem à repulsão estérica.

A interação de repulsão eletrostática, ou repulsão de dupla camada, é muito mais

sensível ao tipo e concentração de eletrólitos presentes, ao pH e à densidade de carga superficial. Descrita pela teoria de Gouy-Chapman [30, 40, 41], este será o modelo utilizado para interação entre a superfície do lipossomo e as nanopartículas magnéticas.

Aguilella *et al.* [43] estudaram o potencial de dupla camada e o grau de dissociação em monocamadas lipídicas carregadas, e concluíram que os desvios observados entre experimentos e a teoria de Gouy-Chapman podiam ser explicados ao levar em conta a dependência entre o grau de dissociação e a concentração, a área por molécula lipídica e o pH . Ainda segundo este estudo, o potencial de superfície ψ_0 entre a interface e a solução eletrolítica é dada pela equação 4.1.

$$\psi_0 = \frac{2RT}{F} \arcsin(f\alpha) \quad (4.1)$$

na qual

$$f = -e[A^2 4RT \varepsilon \varepsilon_0 \rho]^{-1/2} \quad (4.2)$$

As constantes R e F são respectivamente a *constante dos gases* e a *constante de Faraday*, A é a área por grupo polar do lipídio, ε é a constante dielétrica, ε_0 é a permissividade do vácuo, ρ é a concentração de íons e α é o grau de dissociação dos lipídios.

A partir de um estudo sistemático da variação do potencial de superfície com o grau de dissociação dos lipídios, os resultados de Aguilella *et al.* [43] levam à conclusão que a descrição de monocamadas com sítios ionizáveis deve levar em conta todos os fatores relevantes, (concentração de íons em solução, densidade de sítios carregados etc.) e sua influência mútua. No entanto, o grande número de parâmetros envolvidos no modelo faz com que formas simplificadas, como as equações acima, sejam bastante utilizados. Tais resultados são consistentes com resultados experimentais de Oliveira *et al.* e Taylor *et al.* (*apud.* [43]).

A proposta do nosso trabalho é utilizar as equações 4.1 e 4.2 em conjunto com as equações 3.26 e 3.31, inicialmente citadas na página 29 e reescritas abaixo, para calcular a energia de interação iônica entre a superfície interna do lipossomo e as nanopartículas do fluido magnético.

$$W_{esf}(s) = 64\pi k_B T \rho \gamma_1 \gamma_2 \frac{D_1 D_2}{D_1 + D_2} r_D^2 e^{-s/r_D} \quad (4.3)$$

$$\{\gamma\}_i = \tanh\left(\frac{Ze\{\psi_0\}_i}{4k_B T}\right) \quad (4.4)$$

Capítulo 5

Simulação Computacional

Métodos de simulação computacional desempenham um papel importante na pesquisa acadêmica e tecnológica, ao possibilitar a compreensão de processos e de sistemas cujos parâmetros não são acessíveis experimentalmente. Neste contexto, a simulação é um ‘teste de teorias’ [17], e seus resultados podem ser comparados com o de experimentos reais com o objetivo de validação de um modelo, pois as simulações permitem uma ligação direta entre detalhes microscópicos de um sistema, como a massa dos átomos, as interações entre eles, a geometria molecular, etc, e as propriedades macroscópicas de interesse experimental, como as equações de estado, os coeficientes de transporte, parâmetros de ordem estrutural etc [17].

Uma vantagem importante das simulações é que diferentes efeitos físicos presentes simultaneamente em sistemas reais podem ser isolados e estudados separadamente, proporcionando um melhor entendimento do processo como um todo. O objetivo é criar uma compreensão mais completa possível das propriedades físicas e processos, fazendo uso do controle total das condições experimentais do ‘experimento computacional’ e da possibilidade de examinar em detalhes todos os aspectos das configurações do sistema. O resultado desejado é a elucidação dos mecanismos físicos responsáveis pelos fenômenos observados e a obtenção da relação entre teoria, experimentos e simulação [44].

5.1 Os métodos de Monte Carlo

A mecânica estatística de equilíbrio é baseada na idéia de uma função de partição, que contém toda a informação essencial para o sistema considerado, e cuja forma geral para um sistema clássico é:

$$Z = \sum_{s'} e^{\mathcal{H}/k_B T} \quad (5.1)$$

em que s' representa a soma sobre todos os estados, \mathcal{H} é o hamiltoniano para o sistema, T é a temperatura e k_B é a constante de Boltzmann. A soma da equação 5.1 é feita sobre todos os estados possíveis do sistema e depende do tamanho do sistema e do número de graus de liberdade de cada partícula [44].

A probabilidade de um estado μ qualquer do sistema também é determinada pela função partição através da equação 5.2, chamada **distribuição de Boltzmann** [44]:

$$P_\mu = \frac{e^{-\mathcal{H}(\mu)/k_B T}}{Z} \quad (5.2)$$

em que $\mathcal{H}(\mu)$ é o hamiltoniano quando o sistema está no μ -ésimo estado. É possível ainda estabelecer uma conexão direta entre a função partição e quantidades termodinâmicas tais como a energia livre, energia interna e entropia [44]. A energia livre F pode ser determinada através da equação:

$$F = -k_B T \ln Z \quad (5.3)$$

e todas as outras quantidades termodinâmicas podem ser obtidas pela sua diferenciação. Outra definição importante é o princípio da ergodicidade, que estabelece que todas as possíveis configurações do sistema devem ser acessíveis. Como indicado na equação 5.2 os diferentes estados não terão a mesma probabilidade, mas deve ser possível acessar cada estado com probabilidade não nula.

Os chamados Métodos de Monte Carlo, um conjunto de técnicas que fazem uso de distribuições de números aleatórios para simular sistemas descritos estatisticamente pela

distribuição de Boltzmann [17], são uma excelente técnica para estimar probabilidades. Neste método, é seguida a dependência temporal de um modelo no qual a mudança (ou crescimento) não evolui segundo um caminho pré-definido (como as leis de Newton, por exemplo), mas de uma maneira estocástica que depende de uma sequência de números aleatórios gerados durante a simulação. Diferentes sequências de números aleatórios não dão resultados idênticos, mas próximos dentro de uma variação estatística [44]. O método de Monte Carlo mais utilizado é o algoritmo de Metrópolis [18], que fornece um conjunto de configurações prováveis para o sistema, formando então uma amostra sobre a qual se torna possível calcular médias das propriedades de interesse. As energias potenciais de interação entre as partículas do sistema físico a ser estudado são fatores determinantes na sua descrição, e as expressões matemáticas referentes a estas energias são essenciais na utilização deste algoritmo.

No nosso modelo, o Hamiltoniano do sistema é obtido pela soma dos potenciais de interação relevantes para o sistema: as interações entre nanopartículas, como a dipolar magnética, de van der Waals e repulsão iônica-estérica, e a interação entre as nanopartículas e a bicamada.

Basicamente, o algoritmo de Metrópolis parte de uma configuração aleatória do sistema e efetua pequenas variações sucessivas e aleatórias em todas suas coordenadas. Este algoritmo pode ser representado pelo seguinte procedimento:

- (i) para cada pequena variação nas coordenadas generalizadas é calculada a variação na energia potencial (ΔE). Neste trabalho, as coordenadas generalizadas consideradas são a posição e o momento magnético das nanopartículas;
- (ii) se o valor da nova energia potencial é menor que o anterior a nova configuração é aceita;
- (iii) se é maior, é gerado um número aleatório entre 0 e 1 e comparado com o fator $e^{\frac{\Delta E}{k_B T}}$.

A nova configuração é aceita somente se o número aleatório é menor que este fator.

Caso a nova configuração não seja aceita, repete-se a configuração anterior. Os passos (i)-(iii) são repetidos, e após um período de estabilização da energia, os valores médios

das propriedades de interesse são computados sobre todas as configurações aceitas. Este procedimento garante que as configurações aceitas seguem a distribuição de energia de Boltzmann $ke^{\frac{\Delta E}{k_B T}}$ (onde k é uma constante de normalização), e portanto, os valores médios calculados representam os valores mais prováveis para as respectivas propriedades.

5.2 Simulação de Fluidos Magnéticos: métodos e modelo

Ao simular um sistema formado por um fluido magnético visando a comparação direta com resultados experimentais, devem ser levados em conta os seguintes aspectos:

- (i) a distribuição de tamanho das nanopartículas deve corresponder à das observações experimentais;
- (ii) os tipos de interação relevantes para o sistema;
- (iii) se é possível obter inferências sobre parâmetros que podem ser comparados com modelos teóricos e experimentais, como a constante de Hamaker e o *grafting*.

As primeiras simulações de fluidos magnéticos [45] utilizavam modelos bidimensionais de nanopartículas monodispersas e levavam em conta apenas a interação dipolar. Inicialmente utilizados para obter apenas indicações qualitativas, tais modelos são utilizados ainda hoje para simular o comportamento de nanopartículas em filmes finos. Mais recentemente foram desenvolvidos modelos tridimensionais, e passou-se a considerar distribuições bidispersas [46, 47] e polidispersas [48], tornando possível a obtenção de resultados quantitativos e sua comparação com resultados experimentais. Outros tipos de simulação utilizam os chamados *cluster moving algorithms* [46], fazem uso de artifícios sem justificativa física para obter níveis maiores de aglomeração: definem-se previamente ligações que não podem ser desfeitas e considera-se que aglomerados podem se juntar ou mudar de forma. Os modelos diferem também nos tipos de interações consideradas. Alguns consideram a repulsão estérica e a interação de van der Waals por meio de um potencial do tipo

Lennard Jones [49], enquanto outros utilizam apenas a interação dipolar e a interação com o campo externo [50].

A maioria dos trabalhos tem como objetivo a simulação de experimentos específicos, tornando difícil tanto a comparação entre os mesmos como a comparação com resultados experimentais. Alguns têm como objetivo estudar apenas o nível de aglomeração, outros pretendem estudar o efeito da aplicação de campo externo. Poucos trabalhos têm como objetivo principal fazer um paralelo entre resultados de simulação e de experimentos.

Uma destas exceções é o trabalho de Pelster *et al.* [51], que apresenta um estudo da correlação entre estrutura e propriedades de fluidos magnéticos, por meio de experimentos e simulação que faz uso do Método de Monte Carlo. Os potenciais de interação utilizados são de van der Waals, interação dipolar magnética e repulsão estérica, e também interação magnética com o campo externo. Conclui-se que a aplicação de um campo magnético externo induz a anisotropia, que por sua vez produz uma mudança na microestrutura. Os aglomerados anisotrópicos possuem uma orientação preferencial paralela ao campo. Como a interação dipolar é bem mais forte para partículas maiores, seus resultados experimentais comprovam a relevância da interação de van der Waals para a estabilidade térmica dos aglomerados. As simulações de Monte Carlo para este sistema obtiveram resultados de distribuição de tamanho e anisotropia na forma dos aglomerados, os quais foram confirmados por medidas dielétricas.

Em outro trabalho recente, Kumar *et al.* [64] fazem uso do Método de Monte Carlo para investigar o estado de agregação das nanopartículas surfactadas dispersas em meio aquoso, e os resultados das simulações são comparados com resultados experimentais. Os potenciais de interação utilizados são os de van der Waals, eletrostático (iônico), dipolar magnético e estérico. Os resultados de simulação, que são coerentes com os experimentais, mostram que o número de partículas isoladas diminui com o aumento da porcentagem em volume, como resultado do aumento do número de dímeros e agregados maiores, e também que a agregação aumenta conforme aumenta o diâmetro das partículas, mas diminui com o aumento da espessura da camada surfactante e com o *grafting*.

Neste contexto, o trabalho desenvolvido por Castro *et al.* [27] e utilizado como base

para este trabalho se destaca por levar em conta os aspectos anteriormente citados:

- (i) a distribuição de tamanho de partículas obedece uma função do tipo *lognormal*, coerente com observações experimentais;
- (ii) consideram-se a interação de cada nanopartícula com o campo, e os vários tipos de interação entre as nanopartículas, como a interação dipolar magnética, de van der Waals, estérica e iônica;
- (iii) as expressões de energia utilizadas para representar a repulsão estérica levam em conta parâmetros como a constante de Hamaker e o *grafting*, que são definidos fisicamente e para os quais existem modelos teóricos e experimentais.
- (iv) o modelo foi validado pela comparação com resultados experimentais.

5.2.1 Simulação de bicamadas lipídicas

As propriedades físicas e o comportamento das bicamadas lipídicas têm sido estudadas teoricamente com o uso de vários modelos e técnicas [53, 54, 55]. Uma opção para estudar estes sistemas são simulações de dinâmica molecular (MD) [56, 57], que fornecem informações detalhadas sobre estrutura e dinâmica da bicamada [58]. Uma segunda aproximação é partir das propriedades estruturais do fluido modelo, que pode ser construído de diversas formas, dependendo do aspecto ou do comportamento que se pretende estudar. Para estudar o comportamento de auto-organização, por exemplo, as características mais importantes são a geometria e a natureza anfifílica dos lipídios.

Teorias mais completas, entretanto, devem incluir a auto-organização das moléculas em água. Na teoria do campo médio, a molécula é modelada infinitamente fina, e interações repulsivas (interações de volume excluído) são incluídas considerando que o fluido é incompressível, e incluindo ainda interações de van der Waals entre várias espécies como a cabeça, cauda, e grupos de solvente, e a entropia configuracional das caudas. Este modelo tem sido amplamente aplicado a modelos de rede que fazem uso de métodos de Monte Carlo [59, 60, 61], nos quais os lipídios e o solvente ocupam sítios de uma rede regular.

Modelos mais detalhados consistem de cadeia(s) flexível(is), conectadas por sítios (moléculas) diferenciados, nos quais sítios de diferentes tipos representam a cabeça, a cauda e o solvente, e as ligações entre estes sítios podem ser rígidas ou podem ter algum tipo de potencial entre eles. Existem ainda modelos mais complexos, baseados na teoria do funcional de densidade (DFT) [58].

No nosso trabalho, as moléculas anfífilas e as interações entre elas não são simuladas explicitamente e o comportamento do lipossomo como um todo e sua interação com as nanopartículas magnéticas aparecem na forma de um potencial, que será descrito com mais detalhes nas seções seguintes.

Nosso modelo para interação das nanopartículas com a bicamada lipídica é baseado em modelos chamados *coarse-grained*, nos quais grupos funcionais, radicais ou outros grupamentos atômicos são substituídos por pseudo-átomos ou pseudo-estruturas. Nesta aproximação, as interações individuais entre os átomos do sistema são substituídas pela interação efetiva do pseudo-átomo ou pseudo-estrutura.

5.3 Algoritmo

O algoritmo que simula o comportamento do sistema formado pelo fluido magnético foi desenvolvido por Castro *et al.* [24, 27], e neste código foram realizadas alterações para que pudesse representar o sistema formado pelo magnetolipossomo (lipossomo + fluido magnético). No trabalho de Castro [27] foram analisadas grandezas como magnetização, nível de aglomeração, forma e tamanho dos aglomerados, e também dos chamados *coeficientes de correlação*, que são medidas de relações entre propriedades, como por exemplo *tamanho de aglomerados* \times *tamanho das nanopartículas*. Neste trabalho vamos analisar o que acontece com estas propriedades quando se considera a interação das nanopartículas com a parede do lipossomo, e estudar os efeitos do confinamento eletrostático do fluido magnético. É interessante também estudar a influência de parâmetros como constante de Hamaker, *grafting* e espessura da camada surfactante, pois é sabido de trabalhos anteriores que tais parâmetros são bastante relevantes.

5.3.1 Polidispersão dos diâmetros

Trabalhos experimentais [62, 63] mostram que em amostras de fluidos magnéticos a distribuição de tamanho de nanopartículas presentes é polidispersa, e a densidade de probabilidade de um diâmetro D obedece a uma função lognormal, descrita como:

$$f_{\lognormal}(D) = \frac{\exp(-2\sigma^2)}{\bar{D}\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{\ln^2(D/\bar{D})}{2\sigma^2}\right) \quad (5.4)$$

em que D é a variável diâmetro, σ é o parâmetro de dispersão e \bar{D} é o diâmetro de maior frequência, também chamado *diâmetro modal*, que é o diâmetro para o qual o valor da função é máximo. A probabilidade de uma partícula do sistema ter diâmetro no intervalo $D - D + \Delta D$ pode ser calculada como a área abaixo da curva neste intervalo.

Tal característica pode ser obtida diretamente, através da observação de uma parte da amostra por microscopia, ou indiretamente, por meio da medida de uma propriedade que dependa dos diâmetros, como por exemplo o Espalhamento de Raio-X de Baixo Ângulo (do inglês, *SAXS*) [52]. As primeiras simulações consideravam sistemas monodispersos [45], mas trabalhos mais recentes [51] já incorporam esta característica do sistema.

Em nosso modelo, a atribuição dos diâmetros é realizada utilizando o seguinte algoritmo:

- (i) dados o diâmetro modal \bar{D} e a dispersão σ , calcula-se o valor máximo da função lognormal $f(\bar{D})$;
- (ii) é gerado um diâmetro aleatório D_{rand} entre 0 e um limite superior, e é calculado o valor da função lognormal neste ponto $f(D_{rand})$;
- (iii) é calculada a razão $f(D_{rand})/f(\bar{D})$;
- (iv) é gerado um número aleatório entre 0 e 1, que é comparado ao valor obtido no item (iii). Se o número aleatório for maior que a razão $f(D_{rand})/f(\bar{D})$, o diâmetro é aceito, caso contrário descarta-se este diâmetro e repete-se o procedimento.

O conjunto de diâmetros obtidos por este algoritmo aproxima-se mais da função lognormal conforme aumenta-se o número de nanopartículas do sistema.

A Figura 5.1(a) apresenta um histograma de distribuição dos diâmetros gerados por este método, para uma amostra de 200 nanopartículas, com diâmetro modal $\bar{D} = 9.0 \text{ nm}$ e dispersão $\sigma = 0.34$, e sobreposta ao histograma é representada a curva da função lognormal utilizada para ajustar os dados. A Figura 5.1(b) apresenta um histograma de distribuição de diâmetros de partículas de uma amostra real de fluido magnético, obtida por microscopia eletrônica de transmissão, juntamente com uma imagem obtida por TEM e com padrão de difração de Raio-X da amostra [16].

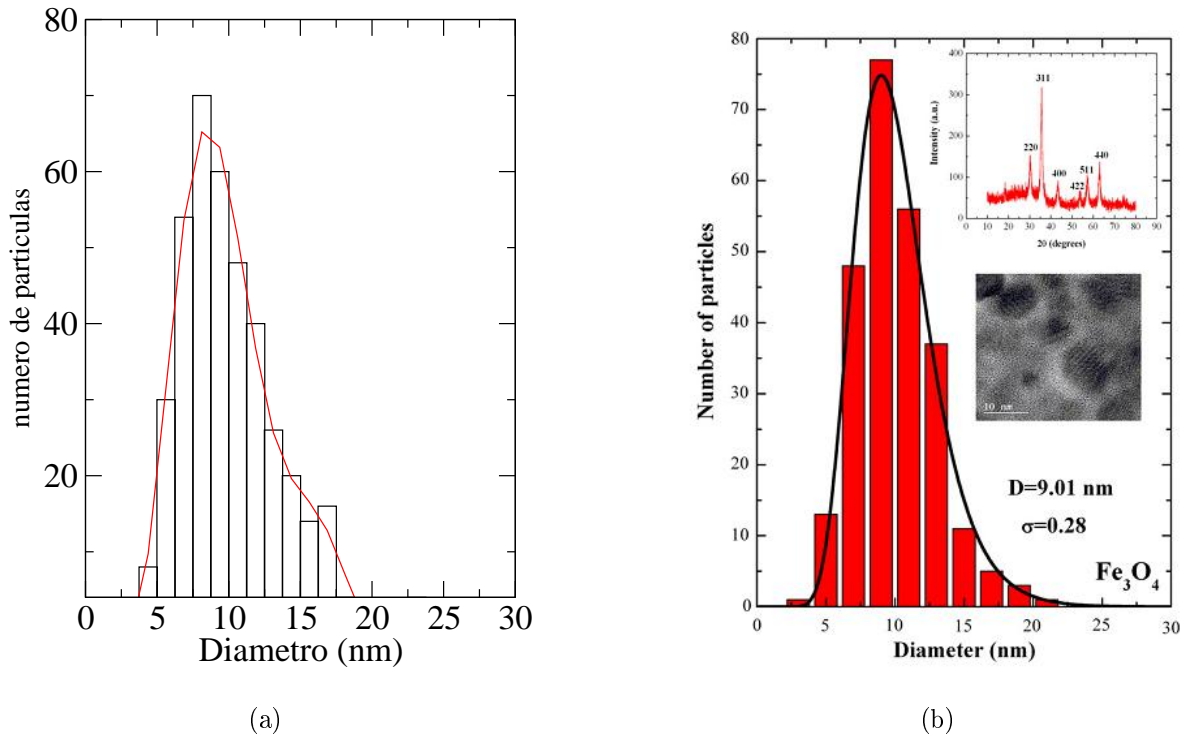


Figura 5.1: (a) Histograma de distribuição de diâmetros obtida pelo método estocástico descrito na subseção 5.3.1, para uma amostra de 200 nanopartículas, com diâmetro modal $\bar{D} = 9.0 \text{ nm}$ e dispersão $\sigma = 0.34$, e representação da curva da função lognormal utilizada para ajustar os dados. Adaptado de [27]. (b) Histograma com distribuição de diâmetros de uma amostra real do sistema de referência e imagem da amostra, ambos obtidos por microscopia eletrônica de transmissão, e padrão de difração de Raio-X da amostra. Adaptado de [16].

5.3.2 Dinâmica das variáveis estocásticas

No algoritmo de Metrópolis, a geração de cada nova configuração é feita a partir de pequenas variações aleatórias na configuração anterior [27]. As variáveis geradas desta forma são chamadas variáveis estocásticas, e tais variações dependem da energia potencial, e consequentemente, da distribuição de Boltzmann do sistema [44]. Como o tamanho do sistema (raio do lipossomo) é fixo, o número de partículas varia com a fração de volume que se deseja alcançar: parte-se de um número inicial (200 nanopartículas), e são adicionadas ou retiradas nanopartículas até alcançar a fração de volume desejada. Neste trabalho, as variáveis relevantes são a posição e o momento magnético das nanopartículas, pois delas depende a energia potencial total do sistema. As posições são geradas num sistema de coordenadas esféricas com origem no centro da esfera que representa o lipossomo, e posteriormente transformadas em coordenadas cartesianas.

$$\vec{r}_i = (r_{xi}, r_{yi}, r_{zi}) \quad (5.5)$$

Os momentos magnéticos são descritos num sistema de coordenadas esféricas como:

$$\vec{m}_i = m_i, \theta_i, \varphi_i \quad (5.6)$$

em que m_i é o módulo de \vec{m}_i , θ_i é o ângulo polar entre a nanopartícula e o campo magnético B , e φ_i é o ângulo azimutal. Como m_i é o mesmo para todas as nanopartículas, há cinco variáveis estocásticas para cada nanopartícula do sistema simulado: r_{xi} , r_{yi} , r_{zi} , θ_i e φ_i , que variam aleatoriamente a cada iteração, da seguinte forma:

$$r_{xi} = \varpi_1 dr$$

$$r_{yi} = \varpi_2 dr$$

$$r_{zi} = \varpi_3 dr$$

$$\theta_i = \varpi_4 d\theta$$

$$\varphi_i = \varpi_5 d\varphi$$

em que ϖ 's são números aleatórios entre '0' e '1', e dr , $d\theta$ e $d\varphi$ são as variações máximas admitidas a cada iteração, cujos valores são definidos inicialmente através do teorema da *equipartição da energia* [27, 44].

As magnitudes de dr , $d\theta$ e $d\varphi$ influenciam na proporção de configurações aceitas, e por isto elas são ajustadas a cada conjunto de iterações para o qual são feitos testes de convergência de energia. Tais testes são realizados periodicamente para que a proporção de configurações aceitas não se afaste muito de uma 'aceitação-alvo' (A_{alvo}), definida como 50%. As variações de posição e de momento magnético são feitas de forma intercalada, e a aceitação-alvo é buscada independentemente para cada tipo de variação. Assim, dr pode perder o vínculo com $d\theta$ e $d\varphi$, enquanto estes mantêm o vínculo entre si através da relação $d\theta = d\varphi/2$.

Outro fator que influencia o número de configurações aceitas, e por isto é ajustado a cada teste de convergência, é o número de nanopartículas alteradas a cada iteração np_{alt} . Alterar todas as variáveis de todas as nanopartículas a cada iteração é inviável computacionalmente devido ao grande número de configurações recusadas por superposição dos volumes. Assim, apenas uma fração delas, caracterizada por np_{alt} , tem suas propriedades alteradas a cada passo de Monte Carlo. O número de iterações depois das quais deve-se fazer testes de convergência de energia n_{aj} também é ajustado periodicamente, para que não sejam feitas muitas checagens desnecessariamente.

As simulações partem sempre de uma configuração aleatória, e as únicas restrições impostas são que (i) a distância entre as nanopartículas e a origem do sistema seja menor que o raio do sistema menos o raio da nanopartícula, e (ii) as nanopartículas não estejam sobrepostas. Esta configuração inicial é quase sempre implausível fisicamente por possuir energia muito alta. A partir desta configuração, é realizado um número determinado de iterações, denominadas iterações de termalização. Nesta etapa as variações de energia são muito altas, e estas configurações são excluídas da amostra. São realizados periodicamente testes de convergência de energia para determinar se esta continua decaindo sistematicamente ou se já estabilizou, apresentando apenas pequenas flutuações. No primeiro caso as configurações são desprezadas, e no segundo, inicia-se a amostragem.

A amostragem é o conjunto de configurações aceitas, sobre as quais são calculadas as propriedades de interesse, como nível de aglomeração, número de nanopartículas por aglomerado etc, e isto é feito através dos cálculos das médias e desvios-padrão das grandezas. Seja uma grandeza arbitrária X , incrementa-se a somatória $\sum X$ a cada iteração, e o final divide-se pelo número total de configurações aceitas, obtendo assim a média \bar{X} . O desvio-padrão σ_X é calculado como $\sigma_X = \sqrt{(\sum X^2) - (\sum X)^2}$.

5.3.3 Descrição do sistema

No sistema que representa o magnetolipossomo, a fração de volume é mantida fixa, e é necessário que o tamanho do sistema também seja fixo, pois pode haver também interação das nanopartículas com a parede. Assim, garantimos que todos os lipossomos têm tamanho similar, e o que varia é o número de nanopartículas encapsuladas, como no sistema real. É dado um número inicial de nanopartículas, e a partir do volume total destas e do volume do magnetolipossomo, calcula-se a fração de volume (concentração). Se a fração de volume é menor que determinada concentração-alvo, nanopartículas são ‘adicionadas’ ao sistema. Se a fração de volume é maior que a concentração-alvo, nanopartículas são ‘retiradas’ do sistema. Tanto a adição quanto a subtração de nanopartículas são feitas utilizando números aleatórios, e isto faz com que sistemas com a mesma concentração-alvo tenham números de nanopartículas ligeiramente diferentes.

A interação ou não com a parede também é uma variável de entrada: se houver interação, a área da superfície da esfera que representa o lipossomo é dividida, como se fosse formada por partículas (doravante chamadas ‘pseudo-partículas’) de tamanho similar ao das nanopartículas magnéticas. Assim é computada a interação das pseudo-partículas da parede com cada nanopartícula, e este valor é somado à energia total do sistema. A expressão que representa esta interação é a repulsão iônica, onde um dos potenciais elétricos é devido à pseudo-partícula.

5.3.4 Resumo das expressões de energia

Neste modelo, as nanopartículas são consideradas esferas rígidas que interagem aos pares através da interação dipolar magnética, de van der Waals, e repulsão ‘iônica-estérica’ [19], e pode ainda interagir com a bicamada lipídica (‘parede’ do lipossomo) através de interação iônica com as ‘pseudo-partículas’. As expressões para tais interações foram discutidas mais detalhadamente nas Seções 3.3 e 4.3. Embora nosso modelo possa levar em conta a interação com um campo magnético externo, optamos por considerar campo nulo e observar a influência de outras variáveis como constante de Hamaker, *grafting* e espessura da camada de surfactante.

O solvente (água) é tratado através de sua permissividade elétrica (ε) que entra na expressão da repulsão iônica, e de sua permeabilidade magnética (μ), que influencia nas interações magnéticas. Os parâmetros e variáveis envolvidos no cálculo das parcelas de energia para duas nanopartículas iônico-surfactadas estão representados na Figura 5.2.

A energia de interação com o campo é dada por:

$$U_{B(i)} = - \sum_{i=1}^N \vec{m}_i \cdot \vec{B} = - \sum_{i=1}^N m_i B \cos \theta_i \quad (5.7)$$

em que a somatória indica que os termos são somados sobre todas as nanopartículas do sistema, \vec{m}_i é o vetor momento magnético da nanopartícula i , \vec{B} é o vetor campo magnético, e θ_i é o ângulo entre os dois vetores. O módulo de cada vetor \vec{m}_i , m_i , é dado por:

$$m_i = M_{Fe_3O_4} \frac{\pi D_i^3}{6} \quad (5.8)$$

em que $M_{Fe_3O_4}$ é a magnetização da magnetita e D_i é o diâmetro da nanopartícula i .

Considerando duas nanopartículas magnéticas i e j , como representadas na Figura 5.2, a energia de interação dipolar magnética entre elas é calculada como:

$$U_{dip(ij)} = \frac{\mu}{4\pi} \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N \left\{ \frac{\vec{m}_i \cdot \vec{m}_j}{r^3} - 3 \frac{(\vec{m}_i \cdot \vec{r}_{ij})(\vec{m}_j \cdot \vec{r}_{ij})}{r^5} \right\} \quad (5.9)$$

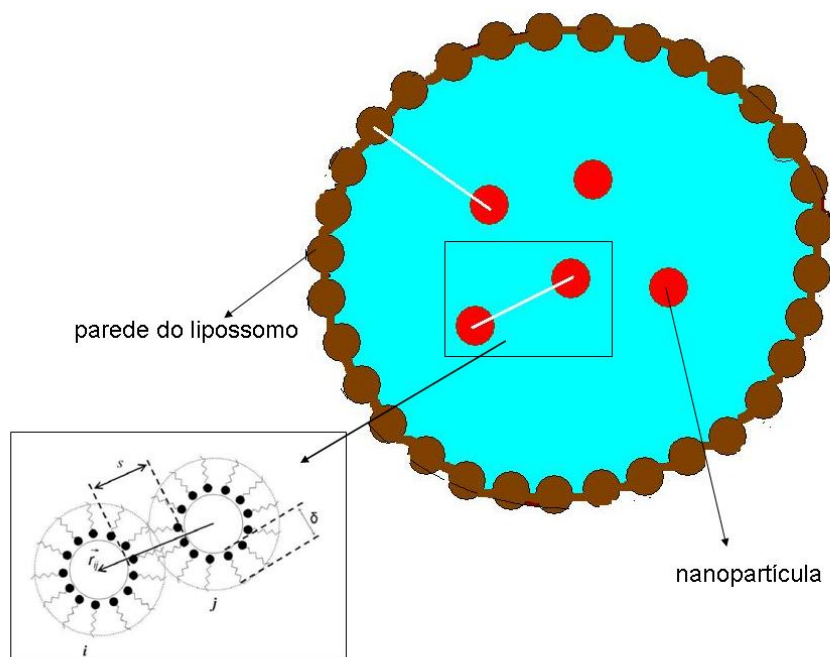


Figura 5.2: Representação das interações entre as pseudo-partículas, que de acordo com nosso modelo representam a parede do lipossomo, e as nanopartículas dispersas no fluido magnético. Em destaque, representação das variáveis relevantes no cálculo das interações de um par de nanopartículas i e j : r_{ij} é o vetor que liga os centros, s é a distância entre as superfícies e δ é a espessura da camada surfactante.

em que as somatórias percorrem todos os pares de nanopartículas sem repetição, μ é a permeabilidade magnética do solvente, \vec{m}_i e \vec{m}_j são os vetores momento magnético de i e j respectivamente, \vec{r}_{ij} é o vetor posição da nanopartícula i em relação à nanopartícula j (dada pelo seu centro geométrico), e $r = |\vec{r}_{ij}|$.

A energia de interação de van der Waals entre duas nanopartículas i e j é calculada como:

$$U_{van(ij)} = -\frac{A}{12} \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N \left\{ \frac{D_{ij}^2}{r^2} + \frac{D_{ij}^2}{r^2 - D_{ij}^2} + 2 \ln \left(\frac{r^2 - D_{ij}^2}{r^2} \right) \right\} \quad (5.10)$$

em que A é a *constante de Hamaker* e $D_{ij} = (D_i + D_j)/2$.

A energia de repulsão estérica é calculada como sendo:

$$U_{est(ij)} = \begin{cases} \frac{\pi \xi k_B T}{2} \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N \left\{ s_{ij}^2 \left(2 - \frac{l}{t} - \frac{l+2}{t} \ln \left(\frac{1+t}{1+l/2} \right) \right) \right\}, & \forall s \leq 2\delta \\ 0, & \forall s > 2\delta \end{cases} \quad (5.11)$$

em que ξ é o *grafting*, k_B é a constante de Boltzmann, T é a temperatura absoluta, $l = 2s/D_{ij}$, $t = 2\delta/D_{ij}$, e δ é a espessura da camada de surfactante (igual para as duas nanopartículas).

A energia de repulsão iônica é expressa pela equação:

$$U_{ion(ij)} = 64\pi k_B T \rho \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N \left\{ \gamma_i \gamma_j \frac{D_i D_j}{D_i + D_j} r_D^2 e^{-s'/r_D} \right\} \quad (5.12)$$

na qual $s' = s - \delta$, e os γ 's são obtidos através da equação:

$$\gamma_i = \tanh \left(\frac{Ze\{\psi_0\}_i}{4k_B T} \right), \quad (5.13)$$

com o potencial elétrico $\{\psi_0\}_i$, da superfície de cada nanopartícula i , dado por:

$$\{\psi_0\}_i = -\frac{k_B T}{e} \operatorname{acosh} \left(1 + \frac{\zeta_i^2}{4\epsilon k_B T \rho} \right), \quad (5.14)$$

em que ζ_i é a densidade de carga na superfície da nanopartícula i , obtida por meio da relação:

$$\zeta_i = \left[Z_s e \frac{D_i/2}{((D_i/2) + \delta)^2} \right] \xi \quad (5.15)$$

na qual $Z_s = 1$ é a valência dos íons, considerando apenas sais de *NaCl* dissolvidos na água.

Para o cálculo da interação com a parede, é utilizada a mesma equação 5.12 para interação iônica, onde um dos potenciais $\{\psi_0\}_i$ passa a ser o potencial devido à parede do lipossomo, expresso como:

$$\{\psi_0\}_i = \frac{2RT}{F} \arcsin(f\alpha) \quad (5.16)$$

em que $f = -e[A^2 4RT \varepsilon \varepsilon_0 \rho]^{-1/2}$, R é a constante dos gases, A é a área por grupo polar do lipídio, e é a carga elementar, F é a constante de Faraday, α é o grau de dissociação do lipídio, ε_0 é a permissividade do vácuo, ε é a constante dielétrica e ρ é a concentração de íons na solução.

Capítulo 6

Resultados e Discussão

O sistema considerado neste trabalho, sintetizado e caracterizado experimentalmente por Cintra *et al.* [16], é composto de um fluido magnético iônico-surfactado - nanopartículas de magnetita recoberta com carboxil-dextrano, dispersas em solução fisiológica - aprisionado na cavidade de um lipossomo de fosfatidilcolina.

O carboxil-dextrano é um polissacarídeo hidrofílico derivado da fermentação da sucrose, caracterizado por sua alta massa molecular, boa solubilidade em água e baixa toxicidade. Além disso, pode ser funcionalizado para aplicações biomédicas, pela introdução de grupos funcionais na cadeia. A Figura 6.1 apresenta a fórmula estrutural do carboxil-dextrano, que é formado pelo radical dextrano com os grupos carboxila nas extremidades. A fosfatidilcolina é o principal componente das membranas naturais, nas quais pode estar presente também o colesterol, que pode aumentar ou diminuir a mobilidade da membrana dependendo da quantidade presente, da temperatura e de outros fatores.

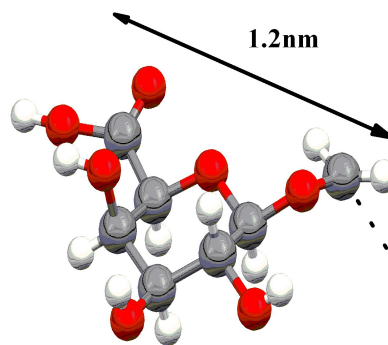


Figura 6.1: Representação da fórmula estrutural do carboxil-dextrano.

6.1 Parâmetros do sistema

As nanopartículas são consideradas esferas rígidas que interagem aos pares através de potenciais de interação dipolar magnética, de van der Waals e repulsão ‘iônica-estérica’. A solução é representada por sua permissividade elétrica (ε), que é levada em conta na expressão da repulsão iônica, e sua permeabilidade magnética (μ), que aparece nas expressões de interação magnética. A Tabela 6.1 apresenta os parâmetros relativos ao solvente (água).

Parâmetro	Valor
Concentração de íons Na^+ e Cl^- na solução (ρ)	0.05 mol/L
Permissividade elétrica da solução (ε)	$7,09 \times 10^{-10} \text{ C}^2/\text{Nm}^2$
Permeabilidade magnética (μ)	$1,26 \text{ N/A}^2$
Temperatura (T)	300 K

Tabela 6.1: Valores estimados para os parâmetros relativos ao solvente (água) do sistema de referência utilizados nas simulações.

A constante de Hamaker (A) é um parâmetro importante na expressão da interação de van der Waals [30, 33], pois ela contém toda a informação sobre a estrutura molecular das nanopartículas, do surfactante e do solvente [27], definindo assim a intensidade desta interação. Seu valor pode ser obtido teoricamente através de grandezas macroscópicas do sistema como permissividade elétrica e índice de refração, e para o sistema magnetita-surfactante-água, consideramos valores na faixa $5 - 20 \times 10^{-20} \text{ J}$ [27].

Outro parâmetro importante neste sistema, que aparece na expressão da repulsão estérica, é a densidade superficial de moléculas adsorvidas, ou *grafting*. Para fluidos magnéticos este valor é tipicamente da ordem de $10^{18} \text{ moléculas}/\text{m}^2$, o que corresponde a uma molécula por nanometro quadrado [65], e para o sistema em estudo vamos considerar as faixas de baixo ($0,05 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$), médio ($0,5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$) e alto ($5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$) *grafting*. É também relevante para a repulsão estérica (neste caso, ‘estérica-iônica’), a espessura da

camada de surfactante: o carboxil-dextrano pode ser composto de um ou dois monômeros, então consideramos dois valores para espessura da camada, $0,6 \text{ nm}$ e $1,2 \text{ nm}$.

A distribuição de tamanho das nanopartículas obedece uma função lognormal, com diâmetro modal $\overline{D} = (9,00 \pm 0,13) \text{ nm}$ e dispersão $\sigma = (0,28 \pm 0,02)$. O raio do lipossomo é de aproximadamente 150 nm e o número de nanopartículas varia de acordo com a fração de volume. O processo de ajuste da fração de volume (concentração) do sistema para atingir uma ‘concentração-alvo’ faz uso de números aleatórios, e este fato faz com que o número final de nanopartículas possa ser ligeiramente diferente para sistemas com a mesma concentração. Foram considerados os valores de concentração (fração de volume) de 0,001, 0,0044, 0,009, 0,013, 0,016, 0,022, 0,026, 0,031, que são valores típicos utilizados experimentalmente. Para alguns sistemas consideramos também a concentração 0,090, que é o valor limite do sistema experimental utilizado por nosso grupo. A Figura 6.2 apresenta o número de partículas em função da fração de volume, para os diferentes valores de constante de Hamaker A (no gráfico, $A \times 10^{-20} \text{ J}$) e *grafting* (no gráfico, $g \times 10^{18} m^{-2}$).

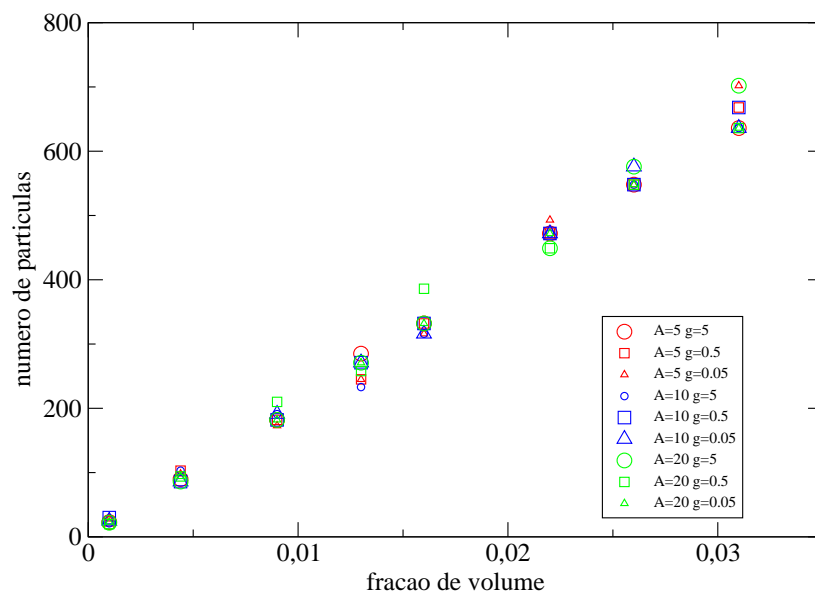


Figura 6.2: Variação do número de partículas do sistema em função da fração de volume para cada sistema, considerando os diferentes valores de constante de Hamaker (no gráfico, $A \times 10^{-20}$ J) e *grafting* (no gráfico, $g \times 10^{18} m^{-2}$).

A interação entre a bicamada lipídica (parede do lipossomo) e as nanopartículas é representada por um potencial de repulsão iônica, no qual a variável é o potencial elétrico da superfície, que por sua vez leva em conta a concentração de íons na solução e a distância entre as nanopartículas e a bicamada. Foi considerada a situação onde não há interação com a bicamada ($w = 0$), e dois valores distintos a partir dos quais a interação é considerada nula, que denominamos raio de corte $w = 10 \text{ nm}$ e $w = 130 \text{ nm}$.

A Tabela 6.2 apresenta os valores dos parâmetros do sistema de referência utilizados nas simulações. Os parâmetros de simulação tais como características das nanopartículas, testes de convergência da energia e raios de corte das interações são apresentados na Tabela 6.3. Estabelecemos como número mínimo de iterações de termalização 500.000 iterações, e então é realizado um teste de convergência de energia. Se a variação de energia é menor que um valor pré-estabelecido, ou seja, o sistema está em equilíbrio, inicia-se a amostragem, e as iterações de termalização são descartadas no cálculo das médias das propriedades. Se ainda não foi alcançado o equilíbrio, a termalização prossegue e são realizados periodicamente testes de convergência. Após a termalização, são realizadas 1.000.000 de iterações, sobre as quais serão calculadas as médias das propriedades de interesse.

Parâmetro	Valor
Fração de volume (ϕ)	0,001 \rightarrow 0,031*
Diâmetro modal (\overline{D})	9,00 nm
Dispersão dos diâmetros (σ)	0,24
Espessura da camada de surfactante (δ)	0,6 – 1,2 nm
Constante de Hamaker (A)	$(5 - 20) \times 10^{-20} \text{ J}$
Grafting (ξ)	$(0,05 - 5) \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$

Tabela 6.2: Valores estimados para os parâmetros do sistema de referência utilizados nas simulações. *Para alguns sistemas foi considerado também o valor de $\phi=0,09$, valor limite para o sistema experimental.

Parâmetro	Valor
Número inicial de partículas (N_p)	200
Raio do lipossomo	150 <i>nm</i>
Iterações de termalização (mínimo)	500.000
Iterações de amostragem (fixo)	1.000.000
Iterações para cada checagem de convergência	50.000
Variação máxima de energia para início da amostragem	0,05
Variação mínima de energia para início da amostragem	0,005
Aceitação-alvo	0,50
Variação de posição inicial (dr)	0,1 <i>nm</i>
Variação do ângulo polar inicial ($d\theta$)	0,017 <i>rad</i>
Variação do ângulo azimutal inicial ($d\phi$)	0,034 <i>rad</i>
Raio de corte para interação partícula-parede (w)	0; 10 <i>nm</i> ; 130 <i>nm</i>

Tabela 6.3: Parâmetros de simulação. Nos gráficos apresentados a seguir a notação ($w=0$) indica que não está sendo considerada interação com a parede.

É importante lembrar que, para o caso de fluidos magnéticos iônico-surfactados, a variação do *grafting* implica na variação do potencial elétrico e da densidade de carga da superfície das nanopartículas, e ambos os parâmetros influenciam também a expressão da interação nanopartícula - parede. A Tabela 6.4 apresenta os valores de potencial elétrico (ψ) e densidade de carga (ζ) para os três valores de *grafting* utilizados neste trabalho.

$Grafting(m^{-2})$	Potencial elétrico ψ (V)		Densidade superficial de carga $\zeta(C/m^2)$	
	$\delta=0,6$ nm	$\delta=1,2$ nm	$\delta=0,6$ nm	$\delta=1,2$ nm
$0,05 \times 10^{18}$	$-1,2 \times 10^{-2}$	$-0,96 \times 10^{-2}$	$6,22 \times 10^{-3}$	$4,98 \times 10^{-3}$
$0,5 \times 10^{18}$	$-8,21 \times 10^{-2}$	$-7,17 \times 10^{-2}$	$6,22 \times 10^{-2}$	$4,98 \times 10^{-2}$
5×10^{18}	-0,19	-0,18	0,62	0,49

Tabela 6.4: Variação do potencial elétrico e da densidade superficial de carga em função da variação do *grafting*.

6.2 Simulação de Magnetolipossomos

Considerando todas as variáveis relevantes do sistema, foram realizadas 54 simulações para cada uma das 8 frações de volume. Serão apresentados inicialmente os resultados das propriedades (fração de monômeros/aglomerados, número de partículas por aglomerado, distância superfície-superfície e posição das nanopartículas na configuração final) para um sistema genérico com valor intermediário de constante de Hamaker e *grafting*, explicando mais detalhadamente os resultados e o papel das variáveis, e depois serão feitas as comparações com outros sistemas, observando principalmente a influência da espessura do surfactante e o papel da interação com a parede.

A Figura 6.3 apresenta a variação da fração de monômeros (nanopartícula isolada), dímeros (duas nanopartículas) e aglomerados (mais de duas nanopartículas) em função da fração de volume (ϕ), para um sistema com valor médio de constante de Hamaker ($A = 10 \times 10^{-20}$ J) e médio *grafting* ($\xi = 0,5 \times 10^{18} m^{-2}$), considerando o valor $\delta = 0,6$ nm para espessura da camada surfactante e sem considerar interação com a parede do lipossomo. O comportamento da fração de monômeros, dímeros e aglomerados é parecido para todos os sistemas, variando na concentração a partir da qual começa a diminuir a fração de monômeros. Observa-se que começam a surgir dímeros e aglomerados a partir de $\phi = 0,004$, e monômeros e aglomerados variam pouco entre $\phi = 0,009 - 0,016$. Aglomerados predominam para valores de ϕ entre $0,022 - 0,031$, e neste intervalo observa-se também pouca variação no número de monômeros e aglomerados, sendo que a fração de

monômeros se estabiliza em aproximadamente 0,3. A fração de dímeros é praticamente constante para todos os valores de ϕ .

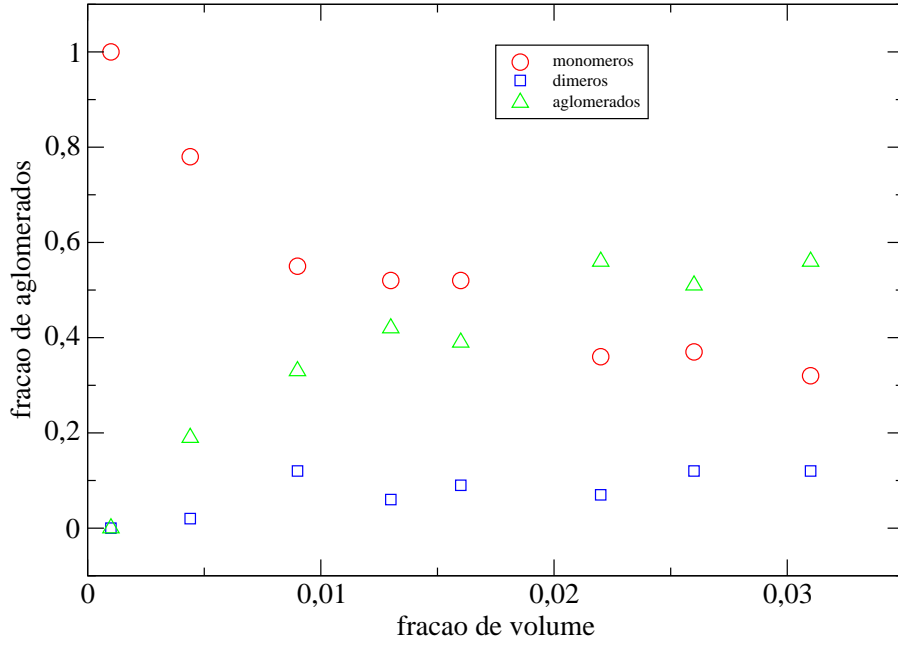


Figura 6.3: Variação da fração de monômeros (nanopartícula isolada), dímeros (duas nanopartículas) e aglomerados (mais de duas nanopartículas) em função da fração de volume (ϕ), para um sistema com constante de Hamaker ($A = 10 \times 10^{-20}$ J), *grafting* ($\xi = 0,5 \times 10^{18} m^{-2}$) e espessura da camada surfactante $\delta = 0,6$ nm, sem levar em conta a interação com a parede do lipossomo. Observa-se que começam a surgir dímeros e aglomerados a partir de $\phi = 0,004$, e monômeros e aglomerados variam pouco entre $\phi = 0,009 - 0,016$. Aglomerados predominam para valores de ϕ entre $0,022 - 0,031$, e neste intervalo novamente observa-se pouca variação na fração de monômeros e aglomerados.

Além da fração de aglomerados, o número de partículas por aglomerado também é uma grandeza útil na análise do nível de aglomeração do sistema. Definimos então, Q_{medio} como o número total de nanopartículas do sistema dividido pelo número de unidades (que podem ser monômeros, dímeros ou aglomerados). Se tivermos um sistema onde encontramos apenas monômeros, $Q_{medio} = 1$, se tivermos apenas dímeros, $Q_{medio} = 2$, se tivermos um sistema de 3 partículas, duas formando um dímero e uma isolada, $Q_{medio} = 3/2 = 1,5$, e assim sucessivamente.

A Figura 6.4 apresenta a variação de Q_{medio} em função da fração de volume para um sistema com constante de Hamaker ($A = 10 \times 10^{-20}$ J), *grafting* ($\xi = 0,5 \times 10^{18} m^{-2}$) e $\delta = 0,6$ nm, sem considerar ($w = 0$) e considerando ($w = 10$ nm e $w = 130$ nm) a interação com a parede do lipossomo. Observa-se que Q_{medio} aumenta quase linearmente até $\phi = 0,013$, estabiliza, e volta a aumentar, ficando entre 2 – 2,5 para $\phi > 0,022$. Neste gráfico observa-se pouca influência da interação com a parede, e isto será discutido posteriormente para este e outros sistemas.

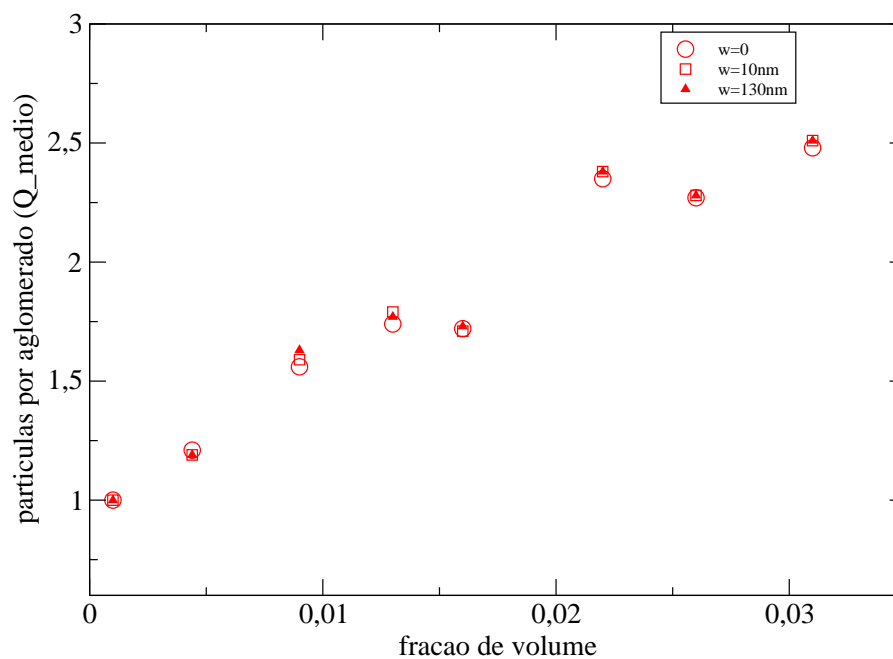


Figura 6.4: Variação de Q_{medio} (número de nanopartículas por unidade), em função da fração de volume (ϕ), para um sistema com Hamaker ($A = 10 \times 10^{-20}$ J), *grafting* ($\xi = 0,5 \times 10^{18} m^{-2}$) e $\delta = 0,6$ nm, sem considerar ($w = 0$) e considerando ($w = 10$ nm e $w = 130$ nm) a interação com a parede do lipossomo. Observa-se que Q_{medio} aumenta quase linearmente até $\phi = 0,013$, estabiliza, e volta a aumentar, ficando entre 2 – 2,5 para $\phi > 0,022$. Observa-se pouca influência da interação com a parede, e isto será discutido posteriormente para este e outros sistemas.

Outra propriedade importante do sistema é a distância superfície-superfície D_{sup} entre nanopartículas. Neste trabalho, ela é calculada como a média das distâncias entre as superfícies de nanopartículas que fazem parte do mesmo aglomerado, portanto não temos valores calculados de D_{sup} quando o sistema é composto apenas por monômeros. Para fluidos magnéticos iônico-surfactados, as nanopartículas são consideradas aglomeradas (ou ‘ligadas’) quando

$$D_{sup} \leq 2 \times (\delta + r_D)$$

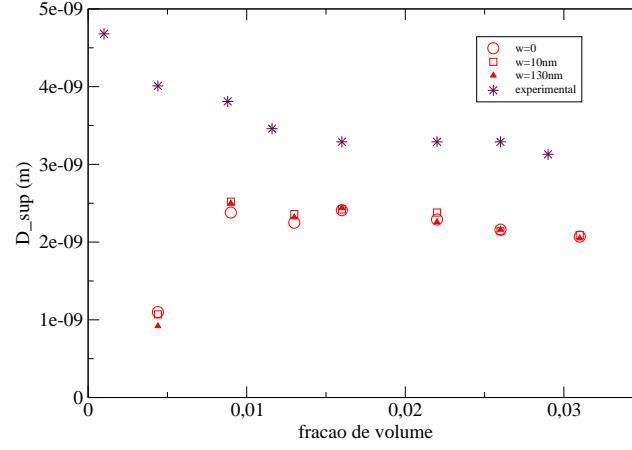
onde δ é a espessura da camada surfactante e r_D é o raio de Debye (‘espessura’ da dupla-camada iônica). Nossos dados de simulação foram comparados com resultados experimentais de distância superfície-superfície entre nanopartículas num fluido magnético não encapsulado, obtidos por Cintra *et al.* [16] por meio de medidas de Ressonância Magnética Eletrônica (EMR). A Tabela 6.5 apresenta os dados experimentais de distância superfície-superfície para alguns valores de fração de volume.

Fração de volume (ϕ)	Distância superfície-superfície (D_{sup})
0,001	4,68 nm
0,0044	4,01 nm
0,009	3,81 nm
0,012	3,46 nm
0,016	3,29 nm
0,022	3,29 nm
0,026	3,29 nm
0,038	3,13 nm

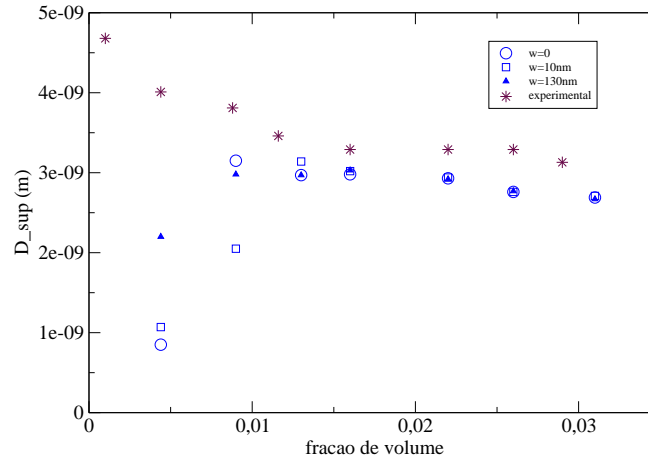
Tabela 6.5: Valores experimentais de distância superfície-superfície D_{sup} para diferentes valores de fração de volume (ϕ), obtidos por Cintra *et al.* [16], por meio de medidas de Ressonância Magnética Eletrônica (EMR).

A Figura 6.5 apresenta os resultados de D_{sup} em função da fração de volume ϕ para um sistema com constante de Hamaker ($A = 10 \times 10^{-20}$ J), *grafting* ($\xi = 0,5 \times 10^{18} m^{-2}$), sem considerar ($w = 0$) e considerando ($w = 10$ nm e $w = 130$ nm) a interação com a parede do lipossomo, bem como os valores experimentais [16]. Consideramos aqui os dois valores de espessura do surfactante, em (a) $\delta = 0,6$ nm e em (b) $\delta = 1,2$ nm. O comportamento da curva experimental para valores de baixa fração de volume apresenta uma grande incerteza devido ao fato de que na análise do experimento de ressonância magnética, a distância superfície-superfície é obtida pelo ajuste da curva por gaussianas. Em baixas concentrações torna-se muito difícil determinar o ajuste, levando à uma grande incerteza no valor experimental. Assim, pequenas variações nas curvas podem provocar mudanças significativas no valor de D_{sup} .

Para frações de volume maiores, observa-se a mesma tendência nos valores experimentais e de simulação para ambos os valores de δ , sendo que estão mais próximos quando consideramos $\delta = 1,2$ nm. Observa-se também que para $\delta = 1,2$ nm e valores baixos de fração de volume a interação com a parede tem maior relevância. Esta observação será discutida com mais detalhes na subseção 6.2.1.



(a)



(b)

Figura 6.5: Resultados experimentais da variação de D_{sup} em função de ϕ e resultados de simulação considerando Hamaker ($A = 10 \times 10^{-20}$ J), *grafting* ($\xi = 0,5 \times 10^{18} m^{-2}$), sem ($w = 0$) e com ($w = 10$ nm e $w = 130$ nm) interação com a parede. Em (a) consideramos $\delta = 0,6$ nm e em (b) $\delta = 1,2$ nm. Para valores de ϕ maiores, observa-se a mesma tendência nos valores experimentais e de simulação para ambos os valores de δ , sendo mais próximos para $\delta = 1.2$ nm. Observa-se também que para $\delta = 1,2$ nm e valores baixos de fração de volume a interação com a parede tem maior relevância.

Para este sistema genérico, com A e ξ intermediários, o papel da interação com a parede é pouco significativo, aparecendo apenas para baixas frações de volume. Vamos analisar o que acontece com as posições das nanopartículas em relação à parede do lipossomo, quando consideramos tal interação ou não. O método de Monte Carlo privilegia as configurações de menor energia. Assim, após um número suficientemente grande de iterações é provável que a configuração final seja a de menor energia ou bem próximo dela. Portanto, parâmetros como a posição das nanopartículas ou as parcelas de energia na configuração final estão em próximos da média do sistema.

A Figura 6.6 traz uma representação das grandezas analisadas, em que d é a distância da nanopartícula ao centro do lipossomo. Como o raio do lipossomo é $\sim 150 \text{ nm}$, quando temos $d < 120 \text{ nm}$ a nanopartícula está a mais de 30 nm da parede, quando temos $d > 120 \text{ nm}$ ela está a menos de 30 nm da parede e, finalmente, quando $d > 140 \text{ nm}$ está a menos de 10 nm da parede.

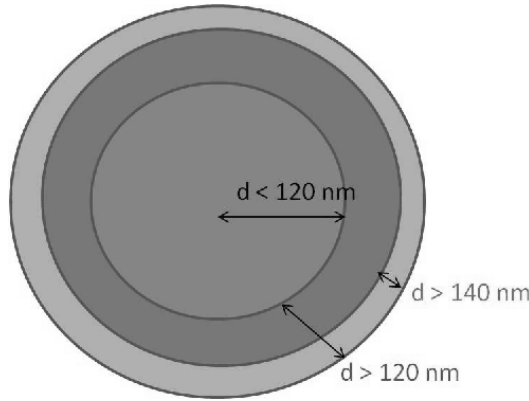


Figura 6.6: Representação da análise das posições das nanopartículas na configuração final em relação ao centro e à parede do lipossomo (d : distância da nanopartícula ao centro). Quando $d < 120 \text{ nm}$ a nanopartícula está a mais de 30 nm da parede, quando $d > 120 \text{ nm}$ ela está a menos de 30 nm da parede, e quando $d > 140 \text{ nm}$ está a menos de 10 nm da parede.

A Tabela 6.15 apresenta as posições das nanopartículas na configuração final para o sistema $A = 10 \times 10^{-20} J$, $\xi = 0,5 \times 10^{-20} m^{-2}$ e $\delta = 0,6 nm$, comparando os resultados de quando não consideramos a interação com a parede ($w = 0$) e quando a levamos em conta ($w = 130 nm$). O termo referente à interação com a parede para $\phi = 0,001$ faz sentido quando vemos as posições das nanopartículas neste sistema: 1/3 das nanopartículas do sistema estão perto da parede, e provavelmente elas estão muito distantes uma da outra para sofrer os outros tipos de interação. Para os outros valores de ϕ praticamente não há diferença se levamos em conta ou não a interação com a parede.

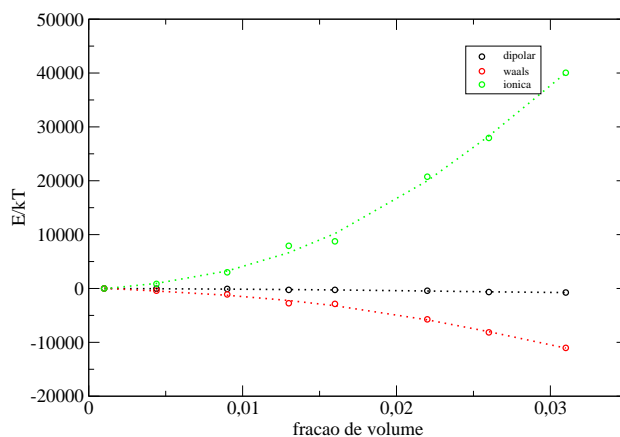
<i>Fração de volume</i>	$d < 120$		$d > 120$		$d > 140$		total
	w=0	w=130	w=0	w=130	w=0	w=130	
0,001	18	15	12	15	7	10	30
0,0044	73	73	13	13	2	2	86
0,0090	139	139	43	43	18	17	182
0,013	215	216	56	55	23	22	271
0,016	263	263	69	69	28	28	332
0,022	371	371	101	101	35	36	472
0,026	425	427	123	121	54	56	548
0,031	535	534	133	133	57	57	668

Tabela 6.6: Posições das nanopartículas na configuração final para o sistema $A = 10 \times 10^{-20} J$, $\xi = 0,5 \times 10^{18} m^{-2}$ e $\delta = 0,6 nm$, quando não consideramos a interação com a parede ($w = 0$) e quando a levamos em conta ($w = 130 nm$). O termo referente à interação com a parede para $\phi = 0,001$ faz sentido quando vemos as posições das nanopartículas neste sistema: 1/3 das nanopartículas do sistema estão perto da parede, e provavelmente elas estão muito distantes uma da outra para sofrer os outros tipos de interação. Para os outros valores de ϕ praticamente não há diferença se levamos em conta ou não a interação com a parede.

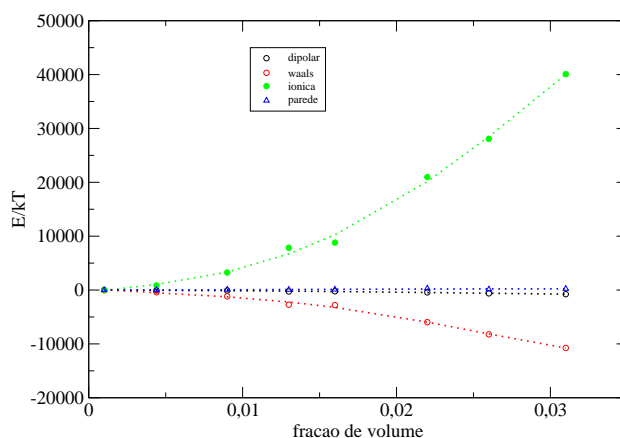
A Figura 6.7 apresenta as parcelas de energia da configuração final em função da fração de volume para este sistema genérico, em (a) sem considerar a interação com a

parede e em (b) considerando tal interação. A primeira observação interessante é que a interação de repulsão iônica-estérica é preponderante sobre as outras, principalmente para maiores valores de fração de volume. A interação de van der Waals também é significativa, enquanto a dipolar magnética e a interação com a parede são pouco significativas mesmo para valores altos de fração de volume. A interação com a parede é da mesma ordem de grandeza da interação dipolar magnética. O comportamento destas curvas das parcelas de energia é bem diferente quando variamos os valores de constante de Hamaker e *grafting*, resultando numa menor ou maior alteração nas posições das nanopartículas na configuração final quando consideramos ou não a interação com a parede.

Esta análise é importante pois os resultados podem explicar um fenômeno observado experimentalmente: o ‘vazamento’ das nanopartículas do lipossomo, principalmente para valores altos de fração de volume. Quanto maior o valor de fração de volume, mais significativo é o papel da repulsão entre as nanopartículas, tornando-se mais relevante que a repulsão entre as nanopartículas e a parede do lipossomo. Assim, a repulsão entre nanopartículas provoca seu afastamento e, eventualmente, elas transpõem a parede do lipossomo, sendo detectadas no meio externo.



(a)



(b)

Figura 6.7: Parcelas de energia da configuração final em função da fração de volume para sistema genérico, em (a) sem considerar a interação com a parede e em (b) considerando tal interação. Observa-se que a interação de repulsão iônica-estérica é preponderante sobre as outras, principalmente para maiores valores de fração de volume. A interação de van der Waals também é significativa, enquanto a dipolar magnética e a interação com a parede são pouco significativas mesmo para valores altos de fração de volume. A interação com a parede é da mesma ordem de grandeza da interação dipolar magnética.

6.2.1 Papel da espessura do surfactante e da interação com a parede na fração de monômeros

Ao analisar a influência da espessura da camada surfactante e a da interação com a parede, é observado um papel mais ou menos significativo de ambos dependendo dos valores de constante de Hamaker e *grafting*. Partindo do valor limite superior para estas duas variáveis ($A = 20 \times 10^{-20}$ J e $\xi = 5 \times 10^{18} m^{-2}$) e ao considerar o valor de $\delta = 0,6$ nm, a interação com a parede tem influência significativa na fração de monômeros para os valores de $\phi = 0,013 - 0,022$, como observamos na Figura 6.8. Para valores de ϕ inferiores a 0,013 temos apenas monômeros, enquanto para valores superiores a 0,022 a interação com a parede não influencia na fração de monômeros. Para o valor $\phi = 0,013$ o resultado é contra-intuitivo porque é esperado que a interação com a parede promova uma maior aglomeração (menor fração de monômeros), e neste caso ocorre o contrário. Para o caso de $\phi = 0,016$ também não é clara a influência da parede, e para $\phi = 0,022$ o comportamento coincide com o esperado, menor fração de volume ao levar em conta a interação com a parede. Observa-se que a fração de monômeros se aproxima de um valor constante ($\sim 0,3$) para frações de volume maiores que 0,022.

Ao utilizar o valor $\delta = 1,2$ nm para espessura do surfactante, a diminuição na fração de monômeros ocorre apenas a partir de $\phi = 0,022$, e para este valor específico e para os valores maiores de ϕ a influência da parede é novamente o oposto do esperado. Observa-se que, para este sistema, a espessura da camada surfactante parece ter papel mais significativo e mais claro na fração de monômeros do que a interação com a parede.

De acordo com estes gráficos, parece existir um valor limite de fração de volume a partir do qual as nanopartículas começam a aglomerar. No entanto, o valor de *grafting* $\xi = 5 \times 10^{18} m^{-2}$ corresponde a um valor de potencial de superfície $\psi \sim 180$ mV, que é muito alto e difícil de ser alcançado experimentalmente (lembrando que o potencial de superfície depende do *grafting*, mas também do diâmetro da nanopartícula e de δ , vide expressão 5.15, página 58). Cabe ressaltar que, experimentalmente, variações no potencial zeta (ζ) são mais facilmente obtidas mudando-se o surfactante (variando δ) do

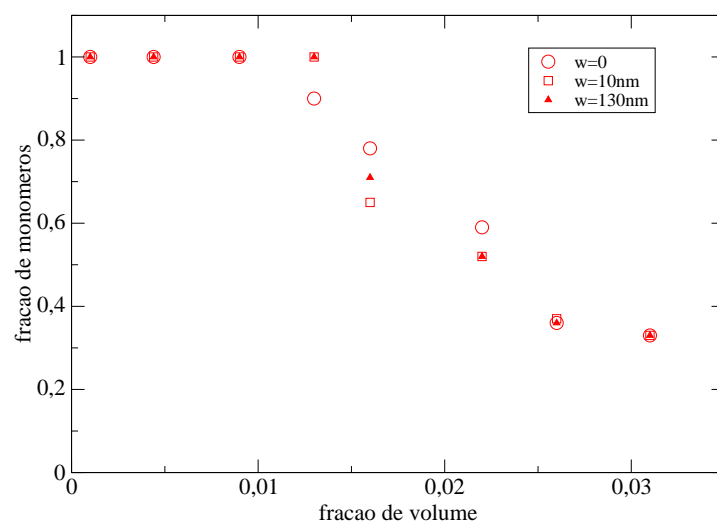


Figura 6.8: Variação na fração de monômeros em função da fração de volume (ϕ) para $A = 20 \times 10^{-20}$ J e $\xi = 5 \times 10^{18} m^{-2}$, considerando $\delta = 0,6$ nm. A interação com a parede tem influência significativa na fração de monômeros para os valores entre $\phi = 0,013 - 0,022$. Para valores inferiores a 0,013 temos apenas monômeros, enquanto para valores superiores a 0,022 a interação com a parede não tem influência significativa.

que alterando o *grafting* das nanopartículas.

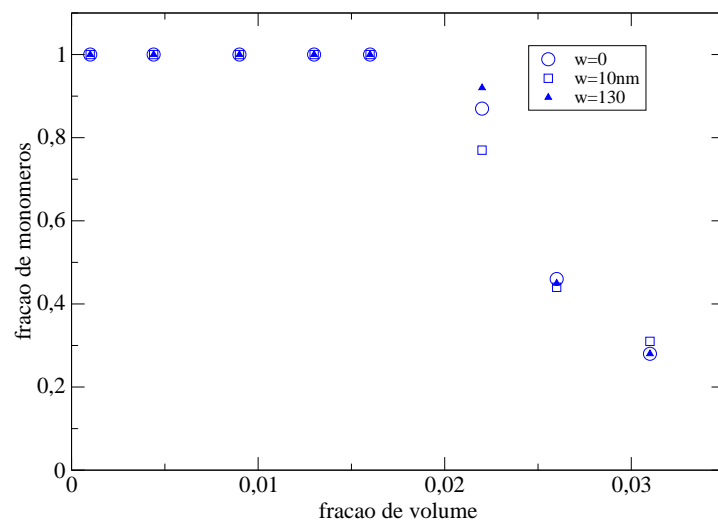


Figura 6.9: Variação na fração de monômeros em função da fração de volume (ϕ) para $A = 20 \times 10^{-20}$ J e $\xi = 5 \times 10^{18} m^{-2}$, considerando $\delta = 1,2$ nm. Para este sistema a fração de monômeros começa a diminuir apenas a partir de $\phi = 0,022$, e a interação com a parede tem pouca influência, e quando esta aparece, mostra resultados contrários ao esperado.

Ao manter fixo o valor do *grafting* ($\xi = 5 \times 10^{18} m^{-2}$) e diminuir a constante de Hamaker ($A = 10 \times 10^{-20} J$), utilizando $\delta = 0,6 nm$ a fração de monômeros não se altera, ou seja, não há aglomeração. Para $\delta = 1,2 nm$ a fração de monômeros diminui pouco, apenas para os valores de fração de volume acima de 0,026, como observamos no gráfico da Figura 6.10.

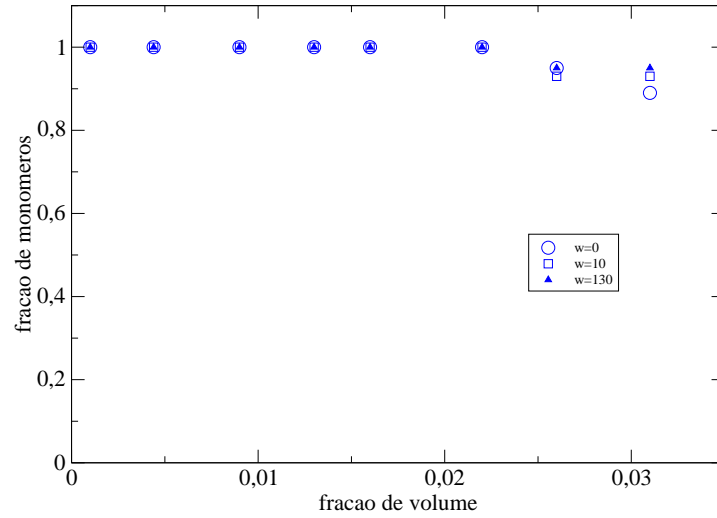


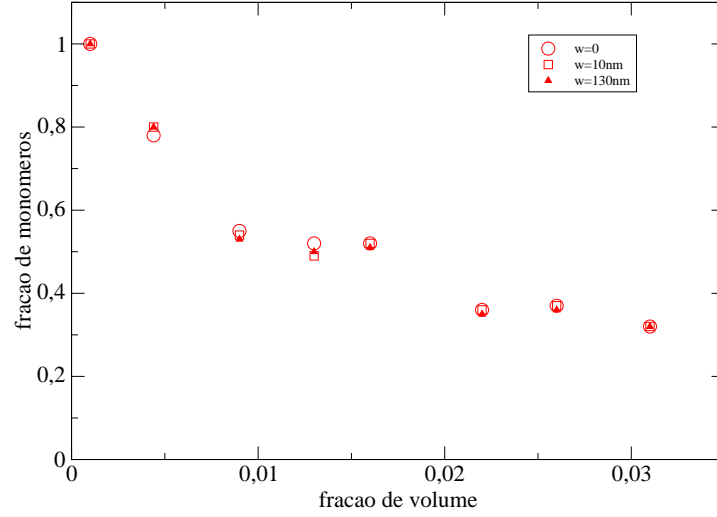
Figura 6.10: Variação na fração de monômeros em função da fração de volume (ϕ) para $A = 10 \times 10^{-20} J$ e $\xi = 5 \times 10^{18} m^{-2}$), considerando $\delta = 1,2 nm$. Para este sistema a fração de monômeros diminui pouco, e apenas a partir de $\phi = 0,026$, e a interação com a parede tem pouca influência.

Ainda mantendo o *grafting* e diminuindo a constante de Hamaker para $5 \times 10^{-20} J$, praticamente não há diminuição na fração de monômeros. Pequena variação ocorre apenas para o maior valor de fração de volume ($\phi = 0,031$), considerando $\delta = 1,2 nm$ e levando em conta a interação com a parede ($w = 10 nm$ e $w = 130 nm$), onde a fração de monômeros cai para 0,98. Os resultados para estes valores de *grafting* e constante de Hamaker são condizentes com o esperado: ao utilizarmos um valor muito alto de *grafting*, a repulsão estérica é preponderante sobre as outras interações, e por isto quase não há aglomeração. Apenas quando utilizamos o maior valor de constante de Hamaker (o que

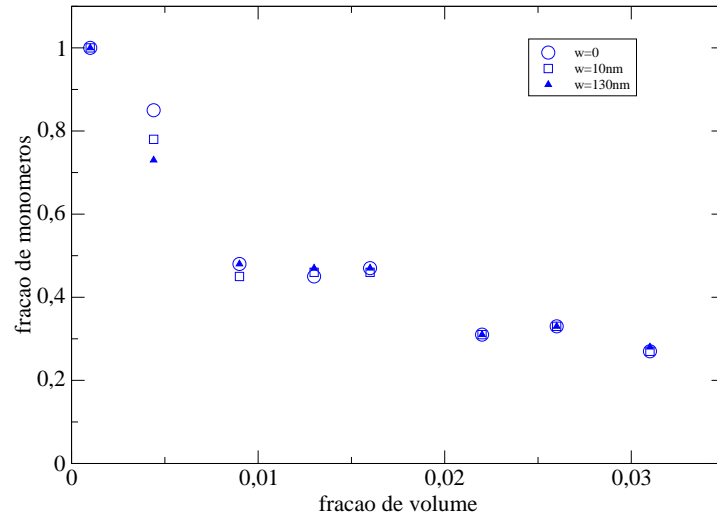
implica numa maior atração de van der Waals) começam a surgir aglomerados, e mesmo assim, apenas para os maiores valores de fração de volume. Este resultado não concorda com a detecção experimental, em que é observada a presença de dímeros mesmo a baixas frações de volume. Como dito anteriormente, é bastante difícil obter experimentalmente valor tão alto de potencial de superfície apenas alterando o *grafting*.

Considerando um valor intermediário para a constante de Hamaker ($10 \times 10^{-20} J$) e um valor médio ($\xi = 0,5 \times 10^{18} m^{-2}$) e baixo ($\xi = 0,05 \times 10^{18} m^{-2}$) para o *grafting*, observamos que há um equilíbrio entre a atração eletrostática e a repulsão estérica, resultando na diminuição significativa na fração de monômeros mesmo para valores baixos de fração de volume.

A Figura 6.11 (a) apresenta a variação na fração de monômeros para este sistema utilizando $A = 10 \times 10^{-20} J$, $\xi = 0,5 \times 10^{18} m^{-2}$ e $\delta = 0,6 nm$, onde observamos que esta começa a diminuir já para $\phi = 0,0044$. Há dois intervalos de equilíbrio na fração de monômeros, para $\phi = 0,009 - 0,016$, em que a fração de monômeros é $\sim 0,5$, e para $\phi = 0,022 - 0,031$, com fração de monômeros de $\sim 0,3$. Neste gráfico observa-se pouca influência da interação com a parede na fração de monômeros, apenas para alguns valores de ϕ . A influência da interação com a parede é um pouco maior quando consideramos $\delta = 1,2 nm$ para este mesmo sistema, como pode ser observado na Figura 6.11 (b). As demais características são as mesmas: fração de monômeros cai já a partir de $\phi = 0,0044$ e dois patamares de equilíbrio.



(a)



(b)

Figura 6.11: Variação na fração de monômeros em função da fração de volume (ϕ) para $A = 10 \times 10^{-20}$ J e $\xi = 0,5 \times 10^{18} m^{-2}$, em (a) considerando $\delta = 0,6$ nm e em (b) $\delta = 1,2$ nm. Para estes sistemas a fração de monômeros diminui já para $\phi = 0,0044$, e observamos dois patamares de equilíbrio: $\phi = 0,009 - 0,016$ ($\sim 0,5$) e $\phi = 0,022 - 0,031$ ($\sim 0,3$). A interação com a parede tem alguma influência quando utilizamos $\delta = 1,2$ nm.

Considerando ainda a constante de Hamaker como $(10 \times 10^{-20} \text{ J})$ e o valor mais baixo para o *grafting* ($\xi = 0,05 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$) observamos que mesmo para o menor valor de fração de volume começa a haver aglomeração. A interação com a parede influencia apenas para os valores mais baixos de fração de volume, e, comparando os gráficos para os dois valores de δ , praticamente não há diferença. A queda na fração de monômeros é mais suave, sem os patamares observados nos gráficos anteriores. A Figuras 6.12 apresenta estes resultados para $\delta = 0,6 \text{ nm}$ e $1,2 \text{ nm}$, respectivamente.

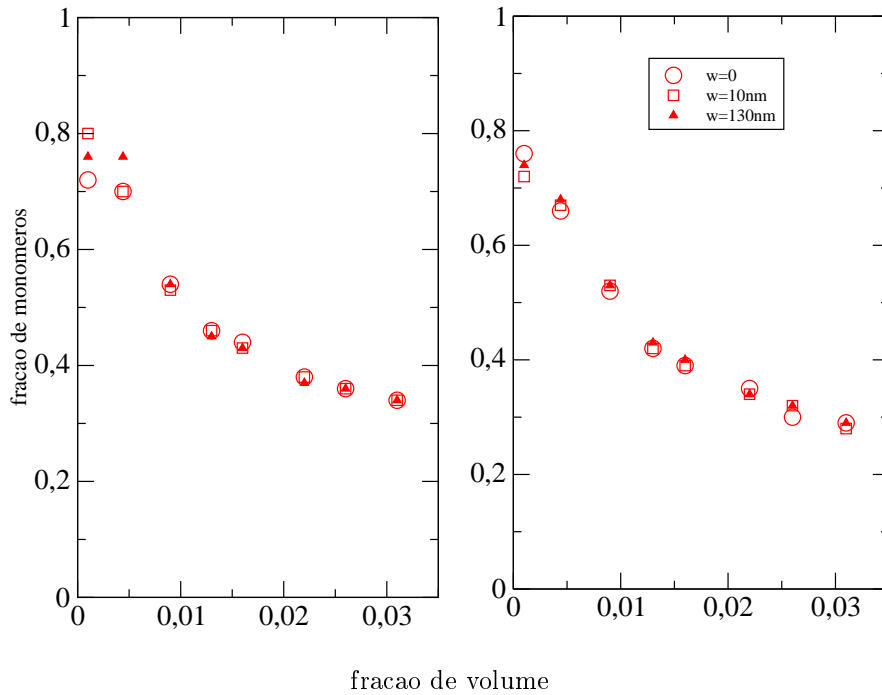


Figura 6.12: Variação na fração de monômeros em função da fração de volume (ϕ) para $A = 10 \times 10^{-20} \text{ J}$ e $\xi = 0,05 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$, considerando em (a) $\delta = 0,6 \text{ nm}$ e em (b) $\delta = 1,2 \text{ nm}$. Para estes sistemas a interação com a parede tem pouca influência e não se observam os patamares de equilíbrio na fração de monômeros.

Observamos que, ao considerarmos o valor médio para constante de Hamaker, tanto a espessura da camada surfactante como a interação com a parede são pouco significativas, e

só aparecem para valores pequenos de fração de volume. A diferença ao considerar médio ou baixo *grafting* para estes sistemas está no valor mínimo de fração de volume onde começa a aglomeração (começa a cair a fração de monômeros) e na forma que esta queda ocorre: para médio *grafting* ocorrem patamares de equilíbrio na fração de monômeros, enquanto para baixo *grafting* esta queda é mais suave, contínua.

Ao utilizar o menor valor para a constante de Hamaker ($5 \times 10^{-20} J$) e um valor médio para o *grafting*, observamos novamente uma pequena influência da interação com a parede e uma influência mais significativa da espessura do surfactante (δ) para os valores de baixa fração de volume. Ao considerar $\delta = 0,6 nm$ (Figura 6.13), a aglomeração ocorre já a partir de $\phi = 0,0044$. A fração de monômeros diminui até $\phi = 0,016$, e a partir daí se torna praticamente constante até $\phi = 0,031$. Considerando $\delta = 1,2 nm$ (Figura 6.14), observamos que começa a haver aglomeração a partir de $\phi = 0,009$, e que para $\phi = 0,013$ a diferença ao considerar ($w = 130 nm$) ou não a parede chega a aproximadamente 10 %.

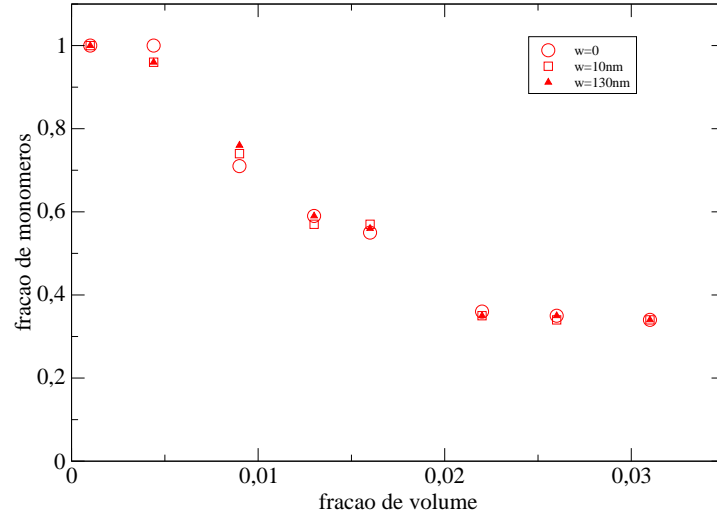


Figura 6.13: Variação na fração de monômeros em função da fração de volume (ϕ) para $A = 5 \times 10^{-20}$ J e $\xi = 0,5 \times 10^{18} m^{-2}$), considerando $\delta = 0,6$ nm. Para este sistema a interação com a parede tem uma pequena influência para valores de baixa fração de volume. A aglomeração ocorre já a partir de $\phi = 0,0044$, a fração de monômeros diminui até $\phi = 0,016$, e a partir daí se torna praticamente constante em $\sim 0,35$.

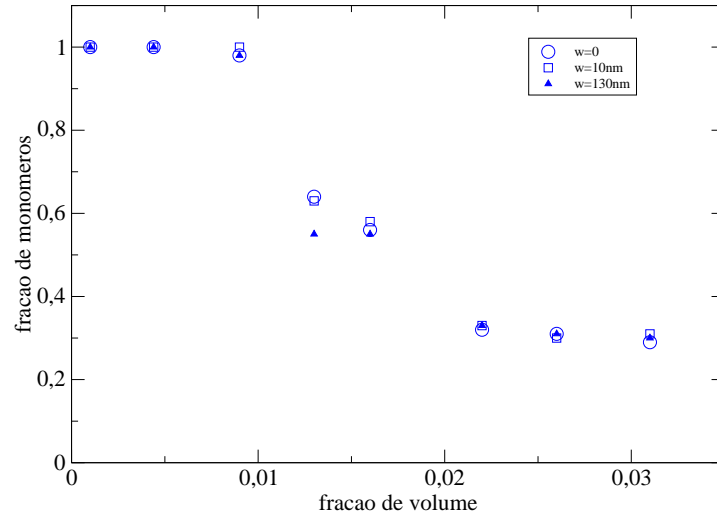


Figura 6.14: Variação na fração de monômeros em função da fração de volume (ϕ) para $A = 5 \times 10^{-20}$ J e $\xi = 0,5 \times 10^{18} m^{-2}$), considerando $\delta = 1,2$ nm. Observamos que começa a haver aglomeração a partir de $\phi = 0,009$, e que para $\phi = 0,013$ a diferença ao considerar ($w = 130$ nm) ou não a parede chega a $\sim 10\%$.

Ao considerarmos o valor mais alto de constante de Hamaker ($A = 20 \times 10^{-20} J$) e *grafting* ($0,5 \times 10^{18} m^{-2}$) e ($0,05 \times 10^{18} m^{-2}$), temos resultados bastante semelhantes aos apresentados para ($A = 10 \times 10^{-20} J$) e com estes mesmos *graftings*, e devido a estas semelhanças vamos apresentar apenas um exemplo para comparação. A Figura 6.15 apresenta a comparação para estes sistemas, no caso da fração de monômeros, em (a) com Hamaker ($A = 20 \times 10^{-20} J$) e *grafting* ($0,5 \times 10^{18} m^{-2}$), em (b) com Hamaker ($A = 10 \times 10^{-20} J$) e *grafting* ($0,5 \times 10^{18} m^{-2}$), ambos para $\delta = 0,6 nm$.

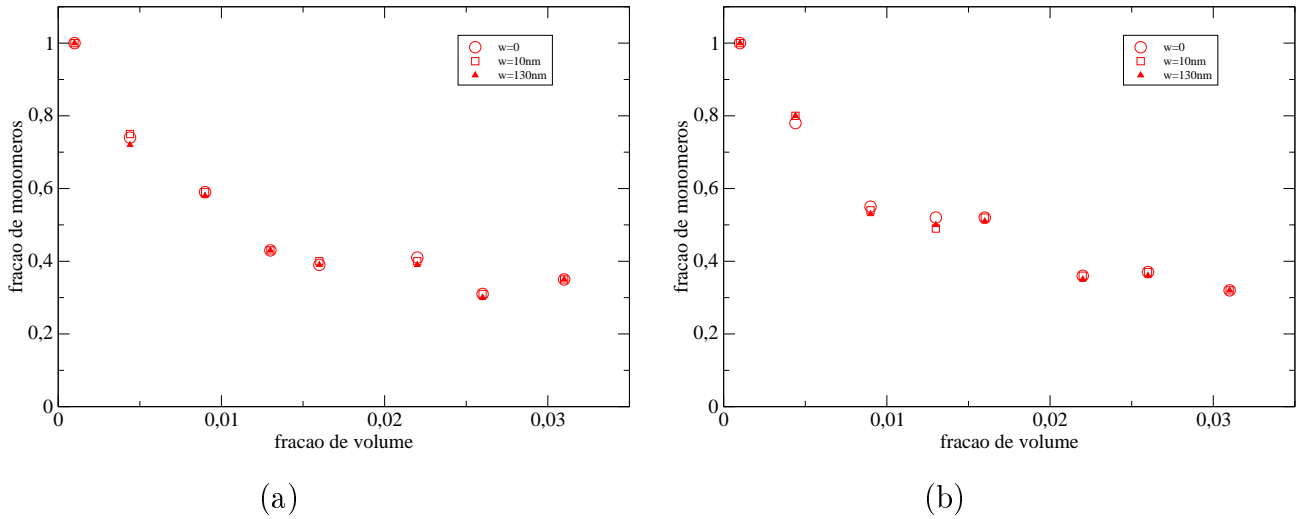


Figura 6.15: Variação na fração de monômeros em função da fração de volume (ϕ) para em (a) Hamaker ($A = 20 \times 10^{-20} J$) e *grafting* ($0,5 \times 10^{18} m^{-2}$), em (b) Hamaker ($A = 10 \times 10^{-20} J$) e *grafting* ($0,5 \times 10^{18} m^{-2}$), ambos para $\delta = 0,6 nm$. Os resultados são bastante semelhantes aos apresentados para ($A = 10 \times 10^{-20} J$) com estes mesmos *graftings*.

Ao considerarmos o valor mais baixo para o *grafting* ($0,05 \times 10^{18} m^{-2}$) - Figura 6.16 - e considerando também o valor mínimo de constante de Hamaker para ambos os valores de δ , observamos que a fração de monômeros cai para aproximadamente 0,4. Já para $\phi = 0,009$, mesmo com interação atrativa mínima (baixa constante de Hamaker), a aglomeração é maior para menores valores de ϕ .

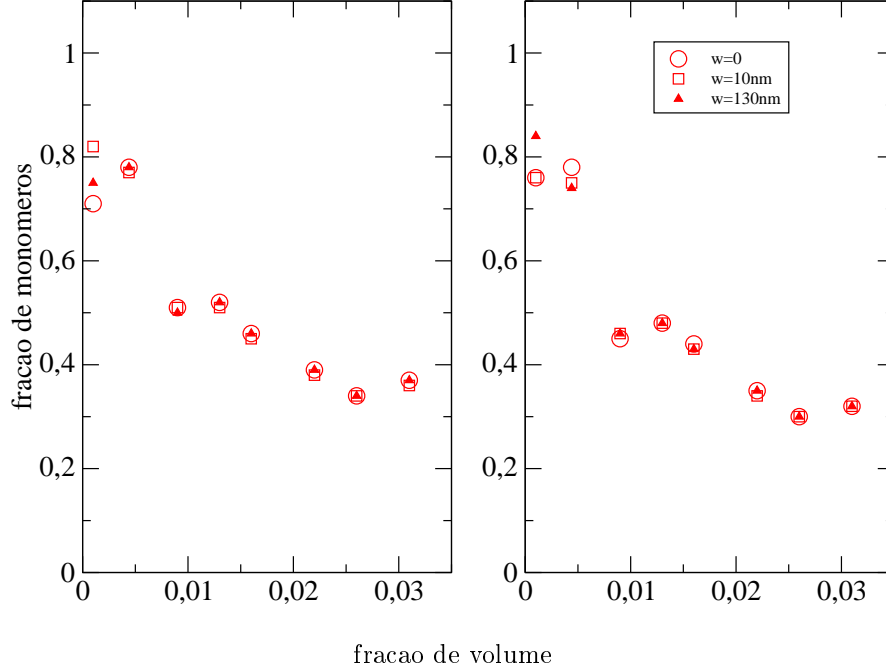


Figura 6.16: Variação na fração de monômeros em função da fração de volume (ϕ) para $A = 5 \times 10^{-20}$ J e $\xi = 0,05 \times 10^{18} m^{-2}$, considerando $\delta = 0,6$ nm e $\delta = 1,2$ nm, respectivamente. Para estes sistemas a interação com a parede tem uma pequena influência para valores baixos de fração de volume. A aglomeração ocorre já a partir de $\phi = 0,001$, a fração de monômeros é de aproximadamente 0.4 para $\phi = 0,009$ e se mantém entre 0.3 - 0.4 até $\phi = 0,031$.

A Figura 6.17 apresenta a variação na fração de monômeros em função do $\log(\text{grafting})$ para algumas frações de volume e considerando Hamaker constante $A = 20 \times 10^{-20}$ J, $\delta = 0,6$ nm e considerando a interação com a parede. Observamos que, para maiores frações de volume, o comportamento com *grafting* médio e baixo são semelhantes. Para *grafting* alto, o comportamento só é semelhante para a maior fração de volume, e a combinação baixa fração de volume - alto *grafting* impede a aglomeração, como esperado. O comportamento se mantém quando utilizamos os outros valores de constante de Hamaker e de espessura do surfactante. Concluimos, portanto, que tanto o valor de espessura do surfactante como a interação da parede têm influência na fração de monômeros para val-

ores baixos de fração de volume.

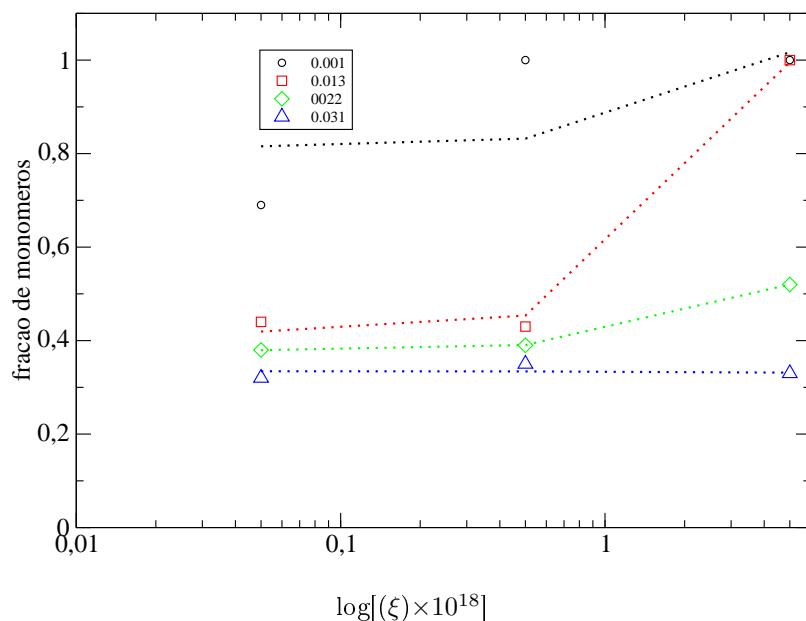


Figura 6.17: Variação na fração de monômeros em função do $\log(\textit{grafting})$ para algumas frações de volume, considerando Hamaker constante $A = 20 \times 10^{-20}$ J, $\delta = 0,6$ nm e considerando a interação com a parede. Para maiores frações de volume, o comportamento com *grafting* médio e baixo são semelhantes. Para *grafting* o comportamento só é semelhante para a maior fração de volume, e a combinação baixa fração de volume - alto *grafting* impede a aglomeração, como esperado. O comportamento se mantém quando utilizamos os outros valores de constante de Hamaker e de espessura do surfactante.

6.2.2 Variação de Q_{medio} em função do *grafting*

O número de partículas por aglomerado é uma grandeza útil na análise do nível de aglomeração do sistema. Definimos então, Q_{medio} como o número total de nanopartículas do sistema dividido pelo número de unidades (que podem ser monômeros, dímeros ou aglomerados). O valor de Q_{medio} aumenta conforme a fração de monômeros diminui. A Figura 6.18 apresenta a variação de Q_{medio} em função da fração de volume para diferentes valores de *grafting* (no gráfico representado por $g \times 10^{18} m^{-2}$), considerando $A = 20 \times 10^{-20} J$, $\delta = 0,6 nm$ e sem considerar a interação com a parede. Observamos que, para *grafting* médio e baixo, os valores de Q_{medio} são semelhantes, enquanto para alto *grafting* os valores são bem diferentes. Para $\phi = 0,031$ os valores de Q_{medio} são bem próximos para todos os valores de *grafting*.

A Figura 6.19 apresenta a variação de Q_{medio} em função da fração de volume para diferentes valores de *grafting*, para $A = 20 \times 10^{-20} J$, considerando em (a) $\delta = 0,6 nm$ e $w = 130 nm$, em (b) $\delta = 1,2 nm$ e $w = 0$ e em (c) $\delta = 1,2 nm$ e $w = 130 nm$. Para todos os sistemas o comportamento é semelhante ao da Figura 6.18: para *grafting* médio e baixo, os valores de Q_{medio} são semelhantes, enquanto para alto *grafting* os valores são bem diferentes. Para $\phi = 0,031$ os valores de Q_{medio} são bem próximos para todos os valores de *grafting*. Observamos diferenças nos valores de Q_{medio} também quando utilizamos valores de δ diferentes: comparando os gráficos (a) e (b) da Figura 6.19, observamos diferenças para todos os valores de *grafting*.

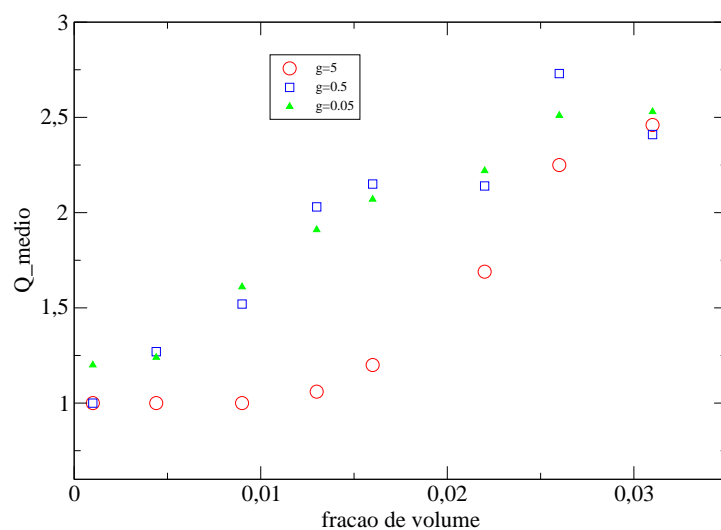


Figura 6.18: Variação de Q_{medio} em função da fração de volume para diferentes valores de *grafting* (no gráfico, $g \times 10^{18} m^{-2}$), para $A = 20 \times 10^{-20} J$, $\delta = 0,6 nm$ e sem considerar a interação com a parede. Para *grafting* médio e baixo, os valores de Q_{medio} são semelhantes, enquanto para alto *grafting* os valores são bem diferentes. Para $\phi = 0,031$ os valores de Q_{medio} são bem próximos para todos os valores de *grafting*.

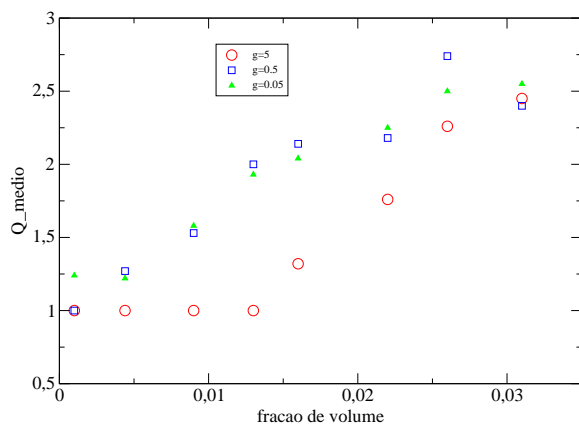
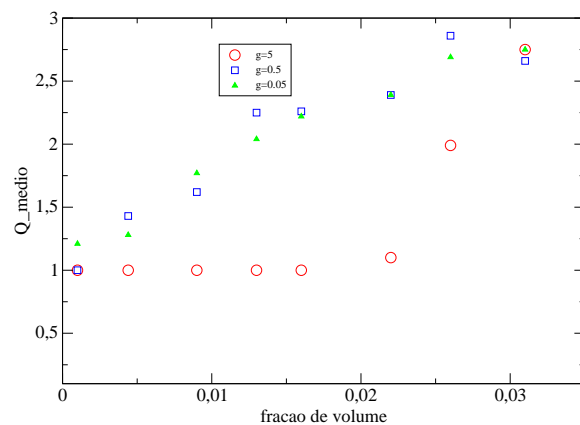
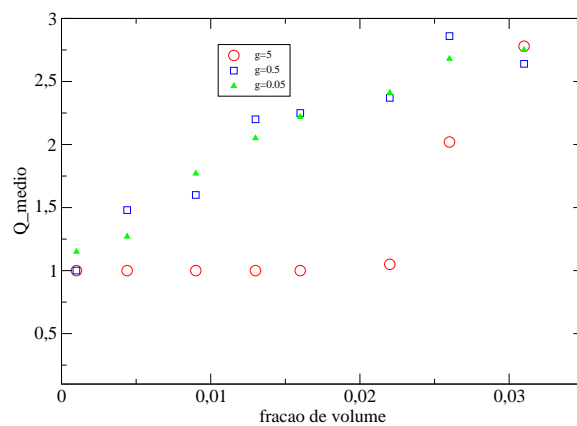
(a) $\delta = 0,6 \text{ nm}$ e $w = 130 \text{ nm}$ (b) $\delta = 1,2 \text{ nm}$ e $w = 0$ (c) $\delta = 1,2 \text{ nm}$ e $w = 130 \text{ nm}$

Figura 6.19: Variação de Q_{medio} em função da fração de volume para diferentes valores de *grafting* (no gráfico, $g \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$) considerando a constante de Hamaker $A = 20 \times 10^{-20} \text{ J}$. Variando δ e interação com a parede, os valores de Q_{medio} variam um pouco, mas o comportamento é parecido: valores semelhantes para baixo e médio *grafting* e diferente para alto *grafting*.

A Figura 6.20 apresenta a variação de Q_{medio} em função da fração de volume para diferentes *graftings* (no gráfico, $g \times 10^{18} m^{-2}$), considerando a constante de Hamaker $A = 10 \times 10^{-20}$ J. Em (a) e (b) consideramos $\delta = 0,6 nm$ e em (c) e (d) consideramos $\delta = 1,2 nm$. Observamos que, para médio e baixo *grafting*, para frações de volume a partir de 0,009, os valores de Q_{medio} são maiores para $\delta = 1,2 nm$. De acordo com estes gráficos, considerar ou não a interação com a parede tem uma pequena influência em Q_{medio} . Observamos que para valores de fração de volume $\phi = 0,001 - 0,016$ Q_{medio} é maior para baixo *grafting*, e isto se repete para ambos os valores de δ e w . Para ϕ maior que 0,016 este comportamento não se mantém. Especificamente para $\phi = 0,026$ cada gráfico apresenta um valor diferente de Q_{medio} dependendo de δ e w .

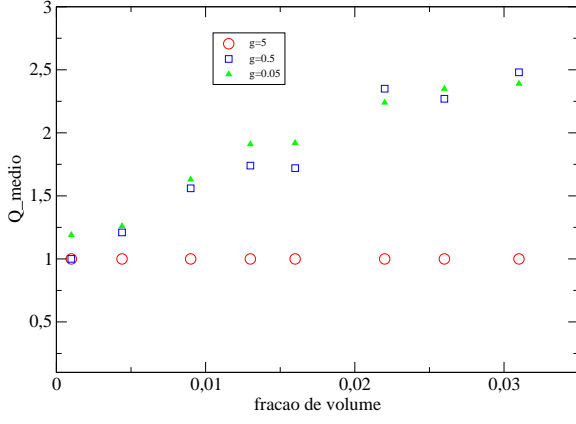
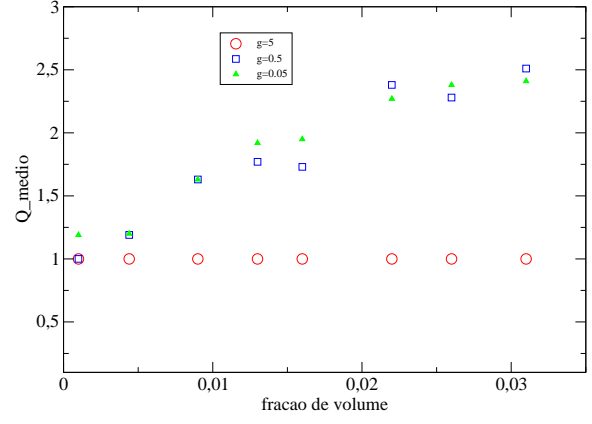
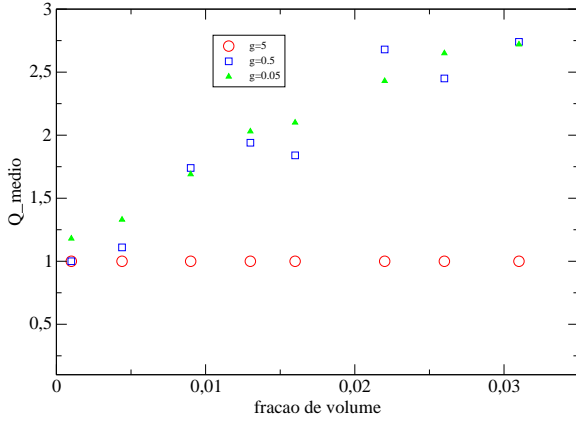
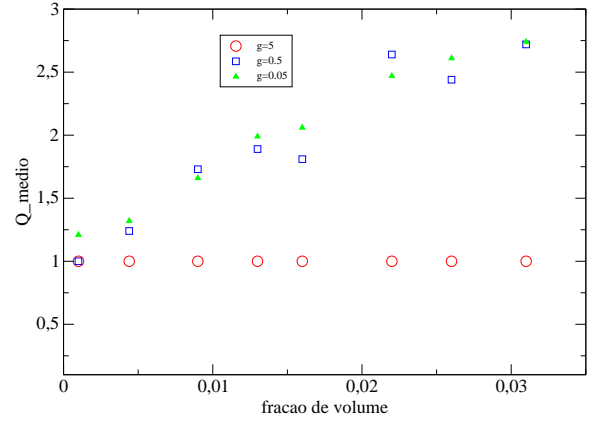
(a) $\delta = 0,6 \text{ nm}$ e $w = 0$ (b) $\delta = 0,6 \text{ nm}$ e $w = 130 \text{ nm}$ (c) $\delta = 1,2 \text{ nm}$ e $w = 0$ (d) $\delta = 1,2 \text{ nm}$ e $w = 130 \text{ nm}$

Figura 6.20: Variação de Q_{medio} em função da fração de volume para diferentes *graftings* (no gráfico, $g \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$), considerando a constante de Hamaker $A = 10 \times 10^{-20} \text{ J}$. Observamos que para $\delta = 1,2 \text{ nm}$ os valores de Q_{medio} são maiores, especialmente para os maiores valores de ϕ , e que a interação com a parede tem uma pequena influência em Q_{medio} . Para valores de fração de volume $\phi = 0,001 - 0,016$ Q_{medio} é maior para baixo *grafting*, e isto se repete para ambos os valores de δ e w . Para ϕ maior que 0,016 este comportamento não se mantém. Especificamente para $\phi = 0,026$ cada gráfico apresenta um valor diferente de Q_{medio} dependendo de δ e w .

A Figura 6.21 apresenta a variação de Q_{medio} em função da fração de volume para diferentes *graftings* (no gráfico, $g \times 10^{18} m^{-2}$), considerando a constante de Hamaker $A = 5 \times 10^{-20} J$. Em (a) e (b) consideramos $\delta = 0,6 nm$ e em (c) e (d) consideramos $\delta = 1,2 nm$. O comportamento é semelhante ao anterior: Q_{medio} é maior para baixo *grafting*, especialmente para os menores valores de ϕ , a parede tem pouca influência, que aparece mais claramente para $\delta = 0,6 nm$. Para altos valores de ϕ , Q_{medio} é maior para $\delta = 1,2 nm$.

A Figura 6.22 apresenta a variação de Q_{medio} em função da fração de volume para diferentes *graftings* (no gráfico, $g \times 10^{18} m^{-2}$), para $\delta = 0,6 nm$ e $w = 0$. Para $A = 20 \times 10^{-20} J$ (em (a)), os valores de Q_{medio} em médio e baixo *grafting* são bem próximos e não apresentam (não sei como dizer isso: cada valor de ϕ um valor de *grafting* tem Q_{medio} maior). Para alto *grafting* o crescimento de Q_{medio} acontece de forma diferente. Para $A = 10 \times 10^{-20} J$ (em (b)) e $A = 5 \times 10^{-20} J$ (em (c)), Q_{medio} é maior para baixo *grafting* e valores baixos de ϕ . Para $\phi > 0,016$ a influência do *grafting* não é tão clara.

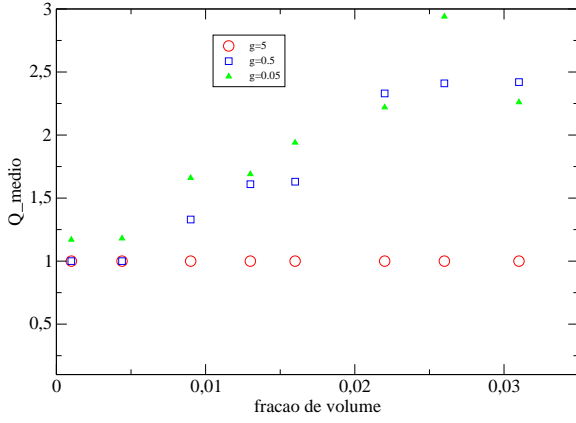
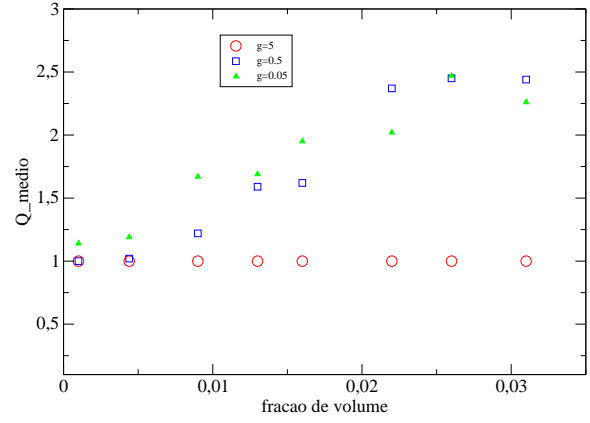
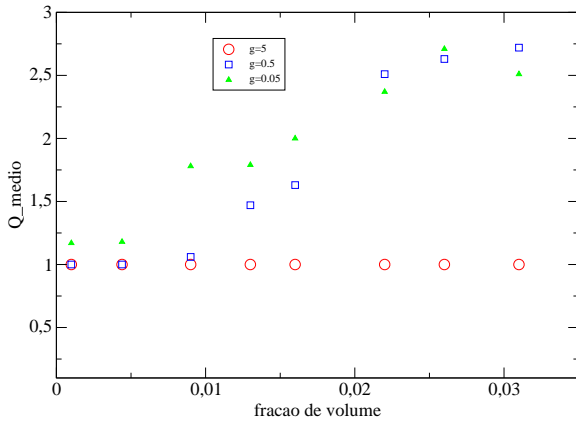
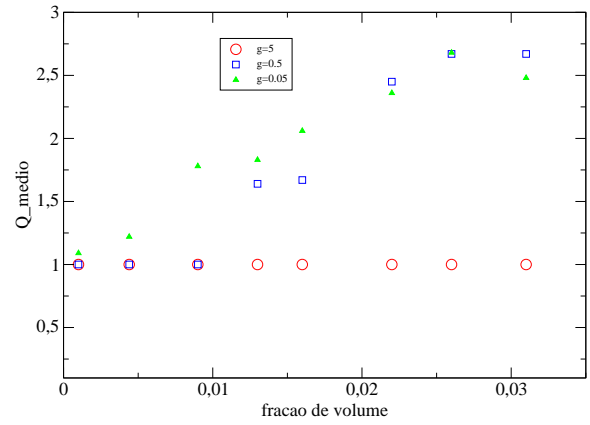
(a) $\delta = 0,6 \text{ nm}$ e $w = 0$ (b) $\delta = 0,6 \text{ nm}$ e $w = 130 \text{ nm}$ (c) $\delta = 1,2 \text{ nm}$ e $w = 0$ (d) $\delta = 1,2 \text{ nm}$ e $w = 130 \text{ nm}$

Figura 6.21: Variação de Q_{medio} em função da fração de volume para diferentes *graftings* (no gráfico, $g \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$), considerando a constante de Hamaker $A = 5 \times 10^{-20} \text{ J}$. O comportamento é semelhante ao anterior: Q_{medio} é maior no regime de baixo *grafting*, especialmente para os menores valores de ϕ , a parede tem pouca influência, que aparece mais claramente para $\delta = 0,6$. Para altos valores de ϕ , Q_{medio} é maior para $\delta = 1,2 \text{ nm}$.

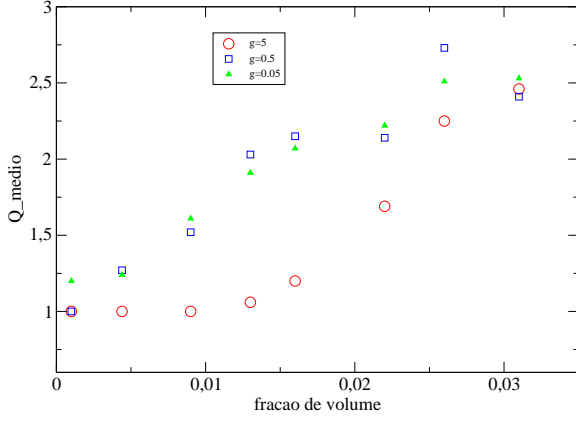
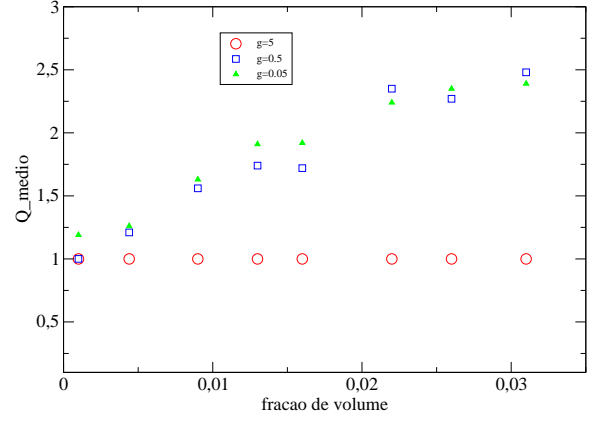
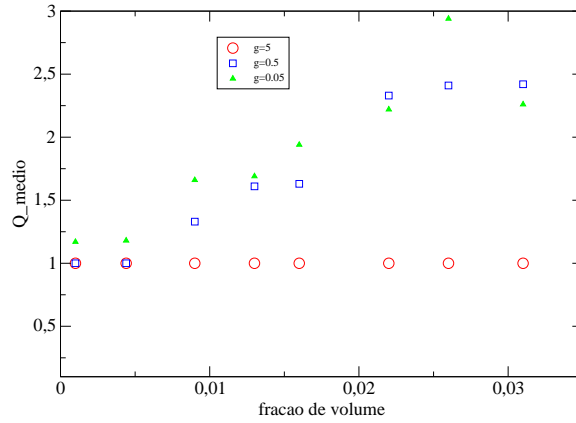
(a) $A = 20 \times 10^{-20} J$ (b) $A = 10 \times 10^{-20} J$ (c) $A = 5 \times 10^{-20} J$

Figura 6.22: Variação de Q_{medio} em função da fração de volume para diferentes *graftings* (no gráfico, $g \times 10^{18} m^{-2}$), para $\delta = 0,6 nm$ e $w = 0$. Para $A = 20 \times 10^{-20} J$ (em (a)), os valores de Q_{medio} em médio e baixo *grafting* são bem próximos e não apresentam (não sei como dizer isso: cada valor de ϕ um valor de grafting tem Q_{medio} maior). Para alto *grafting* o crescimento de Q_{medio} acontece de forma diferente. Para $A = 10 \times 10^{-20} J$ (em (b)) e $A = 5 \times 10^{-20} J$ (em (c)), Q_{medio} é maior para baixo *grafting* e valores baixos de ϕ . Para $\phi > 0,016$ a influência do *grafting* não é tão clara.

A Figura 6.23 apresenta a variação do inverso de Q_{medio} ($1/Q_{medio}$) em função da fração de volume (ϕ), para os três valores de A (no gráfico, $A \times 10^{-20} J$) considerados, para o *grafting* $\xi = 0,5 \times 10^{18} m^{-2}$, considerando $\delta = 0,6 nm$ e levando em conta a interação com a parede. Observa-se que, para baixas frações de volume, $1/Q_{medio}$ varia mais em função da constante de Hamaker, e que para altas frações de volume esta variação é menor.

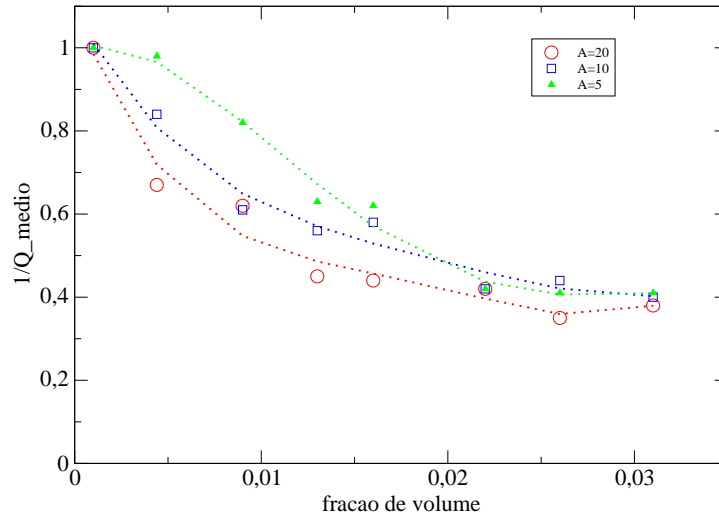


Figura 6.23: Variação do inverso de Q_{medio} em função da fração de volume (ϕ) para os diferentes valores de constante de Hamaker (no gráfico, $A \times 10^{-20} J$) para $\delta = 0,6 nm$ e levando em conta a interação com a parede. Para baixas frações de volume, $1/Q_{medio}$ varia mais em função da constante de Hamaker, e que para altas frações de volume esta variação é menor.

6.2.3 Variação da distância superfície-superfície (D_{sup}) em função da constante de Hamaker

A distância superfície-superfície D_{sup} entre nanopartículas neste trabalho é calculada como sendo a média das distâncias entre as superfícies de nanopartículas que fazem parte do mesmo aglomerado, portanto não temos valores calculados de D_{sup} quando o sistema é composto apenas por monômeros. Para fluidos magnéticos iônico-surfactados, as nanopartículas são consideradas aglomeradas (ou ‘ligadas’) quando

$$D_{sup} \leq 2 \times (\delta + r_D)$$

onde δ é a espessura da camada surfactante e r_D é o raio de Debye (‘espessura’ da dupla-camada iônica). Nossos dados de simulação foram comparados com resultados experimentais já apresentados na Tabela 6.5. O comportamento da curva experimental para valores de baixa fração de volume apresenta uma grande incerteza, devido ao fato de termos poucas nanopartículas no sistema. Isto influencia na análise do experimento de ressonância magnética, provocando uma diferença significativa nos valores de D_{sup} . Os valores obtidos por simulação para frações de volume muito baixa (abaixo de 0,0005) também são pouco confiáveis, pois o número de nanopartículas é muito pequeno, e como partimos de uma primeira configuração aleatória, elas podem estar distantes demais uma das outras para interagirem (melhorar isso).

A Figura 6.24 apresenta a variação da distância superfície-superfície (D_{sup}) em função da fração de volume para constante de Hamaker ($A = 20 \times 10^{-20} J$) e da interação com a parede, para *grafting* $\xi = 5 \times 10^{18} m^{-2}$ e espessura do surfactante $\delta = 0,6 nm$, e a comparação com resultados experimentais. Para valores baixos de fração de volume (ϕ), não temos os valores de D_{sup} porque não temos a formação de aglomerados. Para altos valores de ϕ , a interação com a parede é pouco significativa. Isto ocorre porque para altas frações de volume as interações inter-partículas, que dependem da espessura do surfactante e do *grafting*, são mais determinantes para D_{sup} do que a interação com a parede.

Observamos ainda que os valores são relativamente diferentes dos valores experimentais, e observaremos posteriormente que os valores de D_{sup} se aproximam mais dos valores experimentais quando consideramos a espessura do surfactante $\delta = 1,2 \text{ nm}$, o que indica que provavelmente o surfactante na superfície da nanopartícula está na forma de dimerizada. Cabe lembrar que, para $A = 10 \times 10^{-20} \text{ J}$ e $A = 5 \times 10^{-20} \text{ J}$ e considerando o mesmo *grafting* praticamente não temos formação de dímeros ou aglomerados.

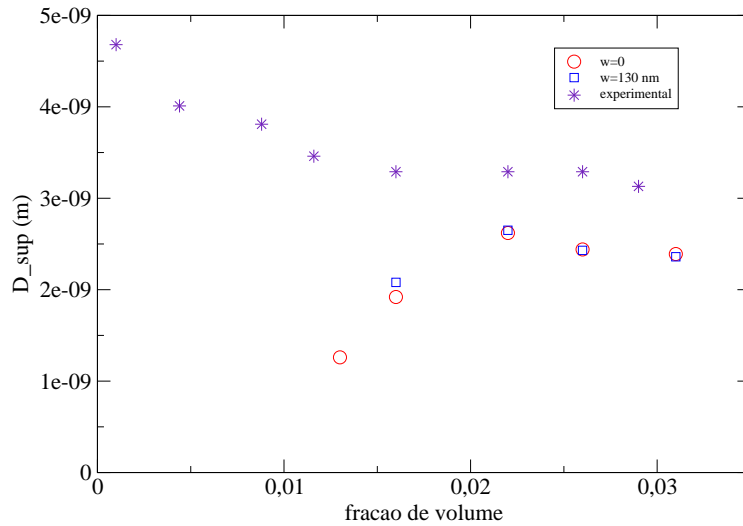


Figura 6.24: Variação de D_{sup} em função da fração de volume ϕ e da interação com a parede, para a constante de Hamaker ($A = 20 \times 10^{-20} \text{ J}$), considerando o *grafting* $\xi = 5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$ e espessura da camada surfactante $\delta = 0,6 \text{ nm}$. Para os menores valores de ϕ há apenas monômeros, e para ϕ s maiores os valores são semelhantes quer consideremos ou não a interação com a parede. Os valores de D_{sup} são relativamente diferentes do experimental, sendo mais próximos quando consideramos $\delta = 1,2 \text{ nm}$. Para $A = 10 \times 10^{-20} \text{ J}$ e $A = 5 \times 10^{-20} \text{ J}$ e considerando o mesmo ξ não temos formação de dímeros ou aglomerados.

A Figura 6.25 apresenta a variação de D_{sup} em função da fração de volume (ϕ), para o *grafting* $\xi = 5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$ e $\delta = 1,2 \text{ nm}$, sem considerar (em (a)) ou considerando (em (b)) a interação com a parede. Novamente, para este valor de *grafting*, temos poucos

sistemas onde há formação de dímeros ou aglomerados, apenas para os maiores valores de ϕ , e os resultados para os dois maiores valores de ϕ se aproximam do valor experimental.

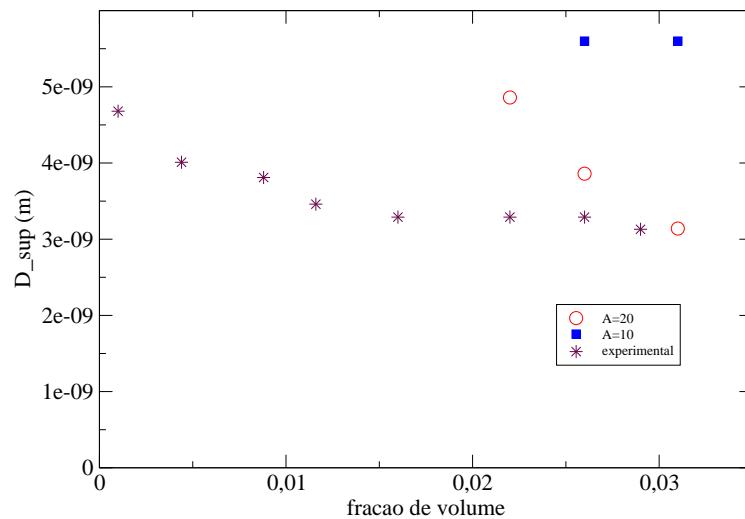
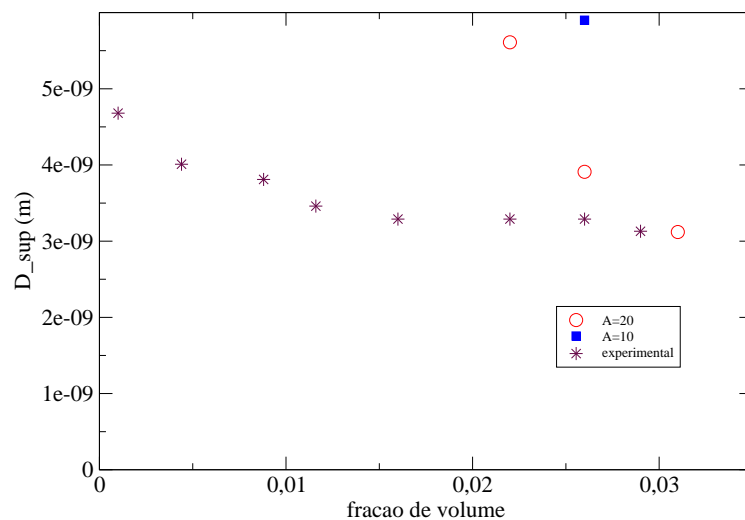
(a) $\delta = 1,2 \text{ nm}$ e $w=0$ (b) $\delta = 1,2 \text{ nm}$ e $w=130 \text{ nm}$

Figura 6.25: Variação de D_{sup} em função da fração de volume (ϕ), para o *grafting* $\xi = 5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$ e $\delta = 1,2 \text{ nm}$, sem considerar (em (a)) ou considerando (em (b)) a interação com a parede. Para este valor de *grafting*, temos poucos sistemas onde há formação de dímeros ou aglomerados, apenas para os maiores valores de ϕ , e os resultados são para maiores ϕ s se aproximam do experimental.

Como observado na seção anterior, quando consideramos o maior valor de *grafting* quase não temos formação de aglomerados, especialmente quando consideramos os menores valores de constante de Hamaker. Ao diminuir o valor do *grafting*, diminui a repulsão entre as nanopartículas, e ocorre a formação de dímeros e aglomerados mesmo para os menores valores de fração de volume. Serão apresentados agora os gráficos de sistemas considerando valor médio para o *grafting* ($\xi = 0,5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$) e os resultados de D_{sup} ao variar a constante de Hamaker, a espessura do surfactante e a interação com a parede.

A Figura 6.26 apresenta a variação de D_{sup} em função da fração de volume e da constante de Hamaker (no gráfico, $A \times 10^{-20} \text{ J}$), para o valor médio de *grafting* ($0,5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$) e espessura do surfactante $\delta = 0,6 \text{ nm}$. Em (a) não foi levada em conta a interação com a parede, e em (b) tal interação foi considerada. Nota-se que no gráfico, para $\phi < 0,016$, o papel da constante de Hamaker não é claro, tendo pontos onde maior A resulta maior D_{sup} e pontos onde ocorre o oposto. Ao comparar (a) e (b) observa-se também que para determinados valores de ϕ a parede tem influência significativa. Para $\phi > 0,016$, o papel de A se torna mais claro, tendo valores de D_{sup} maiores para o menor valor de A , e observa-se ao comparar (a) e (b) que a influência da parede é menos significativa. Menor constante de Hamaker implica em menor atração de van der Waals, resultando numa maior distância superfície-superfície, o que é coerente. Ainda assim, os resultados de D_{sup} são diferentes do experimental.

A Figura 6.27 apresenta a variação de D_{sup} para o mesmo *grafting*, mas com $\delta = 1,2 \text{ nm}$, (a) e (b) representando os sistemas sem e com a interação com a parede, respectivamente. As observações sobre a influência da constante de Hamaker (no gráfico, $A \times 10^{-20} \text{ J}$) e da interação com a parede são as mesmas da figura anterior, mas o mais interessante é que estes valores de D_{sup} são, até agora, os que mais se aproximam do valor experimental.

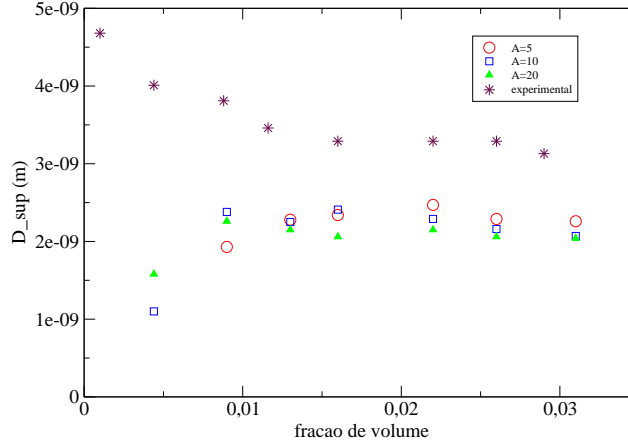
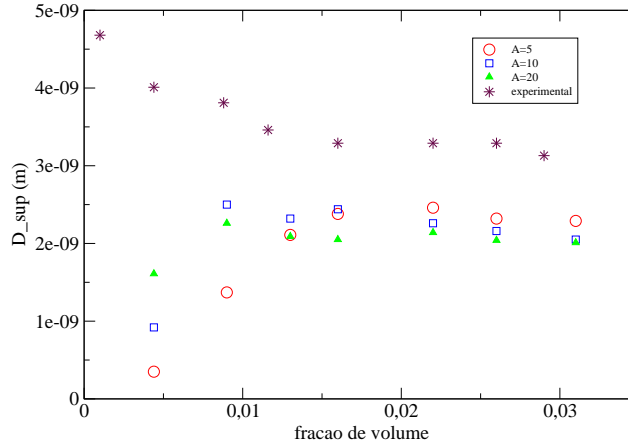
(a) $\delta = 0,6 \text{ nm}$ e $w=0$ (b) $\delta = 0,6 \text{ nm}$ e $w=130 \text{ nm}$

Figura 6.26: Variação de D_{sup} em função de ϕ , para o *grafting* $\xi = 0,5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$ e $\delta = 0,6 \text{ nm}$, sem considerar (em (a)) ou considerando (em (b)) a interação com a parede. Para $\phi < 0,016$, o papel da constante de Hamaker (no gráfico, $A \times 10^{-20} \text{ J}$) não é claro, tendo pontos onde maior A resulta maior D_{sup} e pontos onde ocorre o oposto. Ao comparar (a) e (b) observa-se que para determinados valores de ϕ a parede tem influência significativa. Para $\phi > 0,016$, o papel de A se torna mais claro, tendo valores de D_{sup} maiores para o menor valor de A , e a influência da parede é menos significativa. Os resultados de D_{sup} , todavia, são diferentes do experimental.

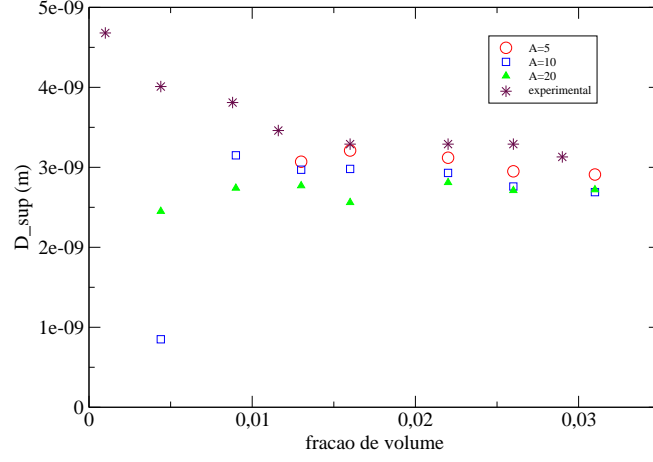
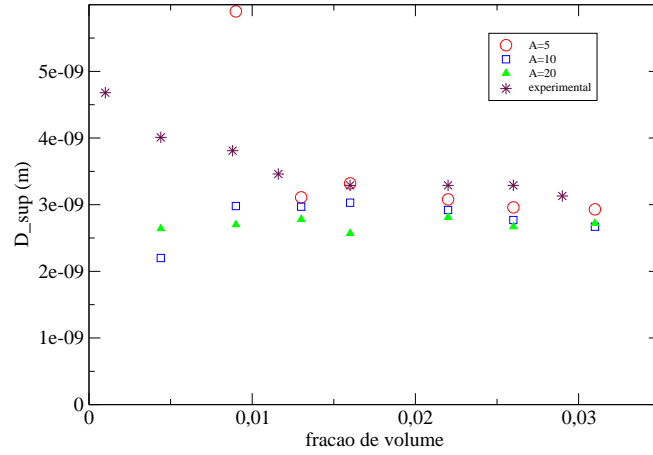
(a) $\delta = 1.2 \text{ nm}$ e $w=0$ (b) $\delta = 1,2 \text{ nm}$ e $w=130 \text{ nm}$

Figura 6.27: Variação de D_{sup} em função de ϕ para $\xi = 0,5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$ e $\delta = 1,2 \text{ nm}$, sem considerar (em (a)) ou considerando (em (b)) a interação com a parede. Para $\phi < 0,016$, o papel de A (no gráfico, $A \times 10^{-20} \text{ J}$) não é claro, tendo pontos onde maior A resulta maior D_{sup} e pontos onde ocorre o oposto. Ao comparar (a) e (b) observa-se que para determinados valores de ϕ a parede tem influência significativa. Para $\phi > 0,016$, o papel de A se torna mais claro, tendo valores de D_{sup} maiores para o menor valor de A , e a influência da parede é menos significativa. Os resultados de D_{sup} para este sistema são, até agora, os mais próximos dos resultados experimentais.

Ao diminuir ainda mais o valor do *grafting*, para $\xi = 0,05 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$, observamos que tanto o valor da constante de Hamaker quanto a interação da parede quase não influenciam os resultados da distância superfície-superfície (D_{sup}). Ao diminuir muito o *grafting*, diminui bastante a repulsão entre as nanopartículas, de forma que temos a formação de aglomerados para todos os valores de ϕ .

A Figura 6.28 apresenta a variação de D_{sup} em função da fração de volume (ϕ) e da constante de Hamaker (no gráfico $A \times 10^{-20} \text{ J}$), para espessura do surfactante $\delta = 0,6 \text{ nm}$, em (a) sem considerar a interação com a parede e em (b) levando em conta tal interação. Para $\phi < 0,009$ temos alguma diferença em D_{sup} para os diferentes valores de A quando não consideramos a interação com a parede ($w = 0$). Para $\phi > 0,009$ as diferenças devido à A praticamente inexistem. Ao levar em conta a interação com a parede ($w = 130 \text{ nm}$), as diferenças devido à A , quando aparecem, são menores ao comparar com $w = 0$. Os valores diferem dos resultados experimentais por cerca de 1 nm e esta diferença diminui para $\sim 0,5 \text{ nm}$ quando consideramos $\delta = 1,2 \text{ nm}$.

A Figura 6.29 apresenta a variação de D_{sup} em função da fração de volume (ϕ), para o *grafting* $\xi = 0,05 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$ e $\delta = 1,2 \text{ nm}$, sem considerar (em (a)) ou considerando (em (b)) a interação com a parede. Observamos que, para $\phi < 0,016$, temos valores diferentes de D_{sup} para os diferentes valores de constante de Hamaker (no gráfico, $A \times 10^{-20} \text{ J}$), e observa-se que para determinados valores de ϕ a parede tem influência significativa. Para $\phi > 0,016$, tanto a influência de A quanto de w são praticamente nulas. Os resultados de D_{sup} são um pouco mais próximos do experimental se compararmos com $\delta = 0,6 \text{ nm}$.

Concluimos, portanto, que os sistemas onde temos os valores de simulação mais próximos do valor experimental são os que utilizam $\delta = 1,2 \text{ nm}$, considerando médio e baixo *grafting*. Com *grafting* médio, a constante de Hamaker tem papel mais significativo para praticamente todos os valores de fração de volume considerados. Tal influência diminui para baixo *grafting*, onde aparece apenas para frações de volume mais baixas.

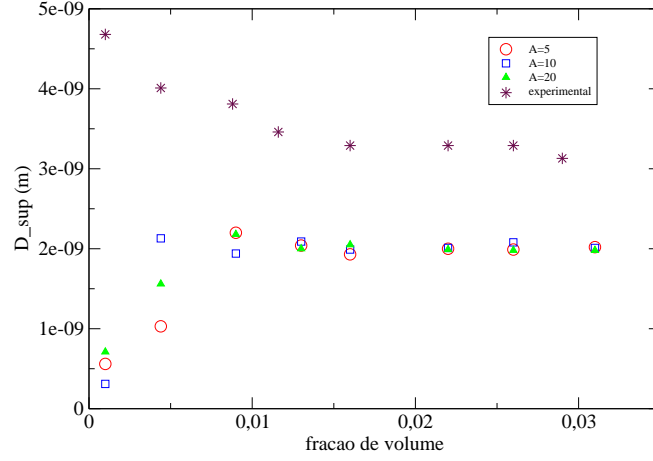
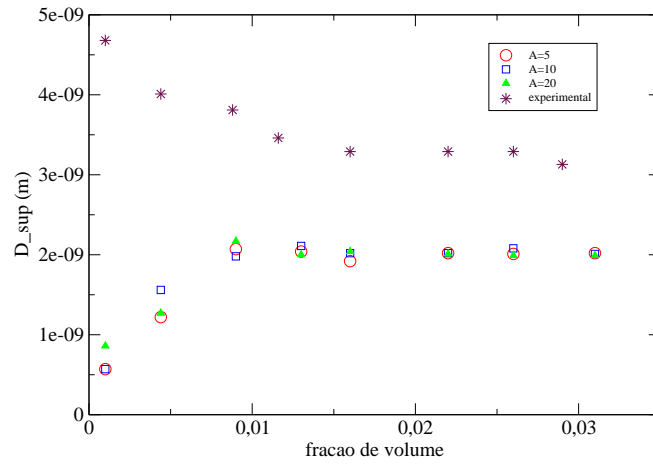
(a) $\delta = 0,6 \text{ nm}$ e $w=0$ (b) $\delta = 0,6 \text{ nm}$ e $w=130 \text{ nm}$

Figura 6.28: Variação de D_{sup} em função da fração de volume (ϕ) e da constante de Hamaker (no gráfico $A \times 10^{-20} \text{ J}$), para *grafting* $\xi = 0,05 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$ e $\delta = 0,6 \text{ nm}$, em (a) sem considerar a interação com a parede e em (b) levando em conta tal interação. Para $\phi < 0,009$ temos alguma diferença em D_{sup} para os diferentes valores de A quando não consideramos a interação com a parede ($w = 0$). Para $\phi > 0,009$ as diferenças devido à A praticamente inexistem. Ao levar em conta a interação com a parede ($w = 130 \text{ nm}$), as diferenças devido à A , quando aparecem, são menores ao comparar com $w = 0$.

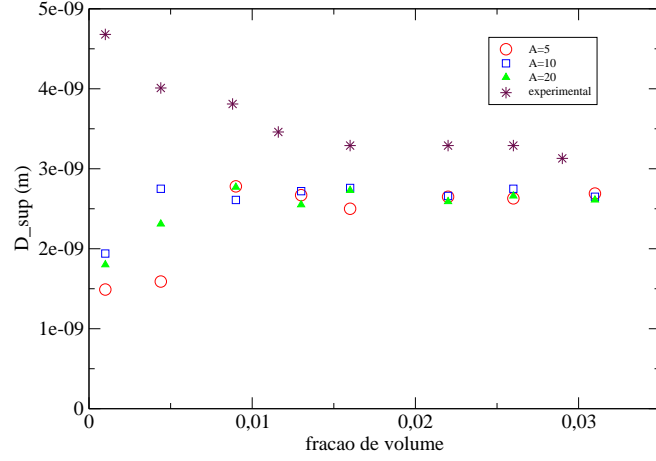
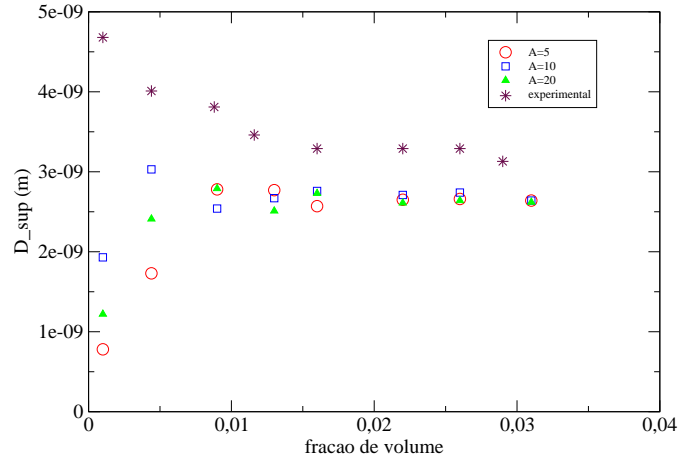
(a) $\delta = 1,2 \text{ nm}$ e $w=0$ (b) $\delta = 1,2 \text{ nm}$ e $w=130 \text{ nm}$

Figura 6.29: Variação de D_{sup} em função da fração de volume (ϕ), para o *grafting* $\xi = 0,05 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$ e $\delta = 1,2 \text{ nm}$, sem considerar (em (a)) ou considerando (em (b)) a interação com a parede. Para $\phi < 0,016$, temos valores diferentes de D_{sup} para os diferentes valores de constante de Hamaker (no gráfico, $A \times 10^{-20} \text{ J}$), e observa-se que para determinados valores de ϕ a parede tem influência significativa. Para $\phi > 0,016$, tanto a influência de A quanto de w são praticamente nulas. Os resultados de D_{sup} são um pouco mais próximos do experimental se compararmos com $\delta = 0,6 \text{ nm}$.

Extrapolamos nossos cálculos para analisar o que acontece quando temos uma fração de volume muito alta. Escolhemos o valor 9% ($\phi = 0,09$) por ser o valor considerado limite experimental deste sistema específico (fluido magnético de magnetita de aproximadamente 9.0 nm de diâmetro com carboxil-dextrano em lipossomo de fostatidilcolina). Como observamos que para valores maiores de fração de volume a interação com a parede não tem relevância, simulamos sistemas que não consideram tal interação, e para alguns casos sistemas que a consideram com raio de corte 10 nm, por ser menos dispendioso computacionalmente.

O sistema com esta concentração possui entre 1789 e 1879 nanopartículas. Utilizamos como base para comparação um sistema com constante de Hamaker $A = 10 \times 10^{-20} J$ e *grafting* $\xi = 0,5 \times 10^{18} m^{-2}$. A Tabela 6.7 apresenta os resultados de fração de monômeros, Q_{medio} e distância superfície-superfície D_{sup} , para os dois valores de δ e de interação com a parede. Como esperado e como observado para frações de volume intermediárias e grandes (até 0,031), a variação de δ é mais significativa que a interação com a parede. Observamos que para este sistema quase não há monômeros (pouco mais de 10%), que formam-se aglomerados grandes (Q_{medio} entre 5 e 6) e que a distância da superfície continua a diminuir (para $\phi = 0,031$, $Q_{medio} \sim 2,5$ e $D_{sup} \sim 2,1 nm$).

-	Fração de monômeros		Q_{medio}		D_{sup}	
	w=0	w=10	w=0	w=10	w=0	w=10
$\delta = 0,6 nm$	0,14	0,14	5,10	5,17	1,95 nm	1,96 nm
$\delta = 1,2 nm$	0,11	0,12	6,06	6,00	2,60 nm	2,60 nm

Tabela 6.7: Resultados para fração de volume 0.09, com $A = 10 \times 10^{-20} J$ e *grafting* $\xi = 0,5 \times 10^{18} m^{-2}$. Para este sistema quase não há monômeros (pouco mais de 10%), formam-se aglomerados grandes (Q_{medio} entre 5 e 6) e a distância da superfície continua a diminuir (para $\phi = 0,031$, $Q_{medio} \sim 2,5$ e $D_{sup} \sim 2,1 nm$).

A Tabela 6.8 apresenta os resultados ao manter o valor da constante de Hamaker ($A = 10 \times 10^{-20} J$), e aumentar o *grafting* ($\xi = 5 \times 10^{18} m^{-2}$). Podemos considerar que temos valores relativamente próximos do sistema anterior, pois uma vez que para frações de volume até 0,026 há apenas monômeros, era de se esperar que o aumento na fração de monômeros fosse mais lento. Temos uma diferença mais significativa na fração de volume para $\delta = 0,6 nm$, e em D_{sup} para ambos valores de δ . Aparentemente, para frações de volume muito grandes, o valor da constante de Hamaker e do *grafting* não são relevantes. Novamente, o valor de δ é mais relevante que a interação com a parede.

-	Fração de monômeros		Q_{medio}		D_{sup}	
parede	w=0	w=10	w=0	w=10	w=0	w=10
$\delta = 0,6 nm$	0,16	0,16	4,86	4,86	2,30 nm	2,31 nm
$\delta = 1,2 nm$	0,12	0,12	6,09	6,00	2,82 nm	2,81 nm

Tabela 6.8: Resultados para fração de volume 0.09, com $A = 10 \times 10^{-20} J$ e *grafting* $\xi = 5 \times 10^{18} m^{-2}$. Podemos considerar que temos valores relativamente próximos do sistema anterior, pois uma vez que para frações de volume até 0,026 há apenas monômeros, era de se esperar que o aumento na fração de monômeros fosse mais lento. Aparentemente, para frações de volume muito grandes, o valor da constante de Hamaker e do *grafting* não são relevantes. Novamente, o valor de δ é mais relevante que a interação com a parede.

Para constante de Hamaker $A = 20 \times 10^{-20} J$ e *grafting* $\xi = 5 \times 10^{18} m^{-2}$, simulamos apenas o sistema com $\delta = 0,6 nm$ e sem interação com a parede. Os resultados estão na Tabela 6.9. Os resultados para fração de monômeros ($\sim 13\%$) e de D_{sup} ($\sim 2,0 nm$) estão mais próximos do sistema com $A = 10 \times 10^{-20} J$ e $\xi = 0,5 \times 10^{18} m^{-2}$.

-	Fração de monômeros	Q_{medio}	D_{sup}
-	w=0	w=0	w=0
$\delta = 0,6 nm$	0,13	5,44	1,99 nm

Tabela 6.9: Resultados para fração de volume 0,09, com $A = 10 \times 10^{-20} J$ e *grafting* $\xi = 5 \times 10^{18} m^{-2}$. Os resultados para fração de monômeros ($\sim 13\%$) e de D_{sup} ($\sim 2,0 nm$) estão mais próximos do sistema com $A = 10 \times 10^{-20} J$ e $\xi = 0,5 \times 10^{18} m^{-2}$.

Finalmente, para o menor valor de Hamaker ($A = 5 \times 10^{-20} J$) considerando $\delta = 0,6 nm$, $w = 0$, e variando o *grafting*, temos os resultados apresentados na Tabela 6.10. Os resultados são bem próximos para ambos os valores de *grafting*, parecidos com os obtidos para $A = 10 \times 10^{-20} J$, $\xi = 0,5 \times 10^{18} J$ e $\delta = 0,6 nm$.

-	Fração de monômeros	Q_{medio}	D_{sup}
parede	w=0	w=0	w=0
<i>grafting</i> : $\xi = 0,5 \times 10^{18} m^{-2}$	0,14	5,12	1,99 nm
<i>grafting</i> : $\xi = 0,05 \times 10^{18} m^{-2}$	0,15	4,90	1,97 nm

Tabela 6.10: Fração de monômeros, Q_{medio} e D_{sup} para Hamaker ($A = 5 \times 10^{-20} J$) considerando $\delta = 0,6 nm$, $w = 0$, e variando o *grafting*. Os valores são próximos aos da Tabela 6.7.

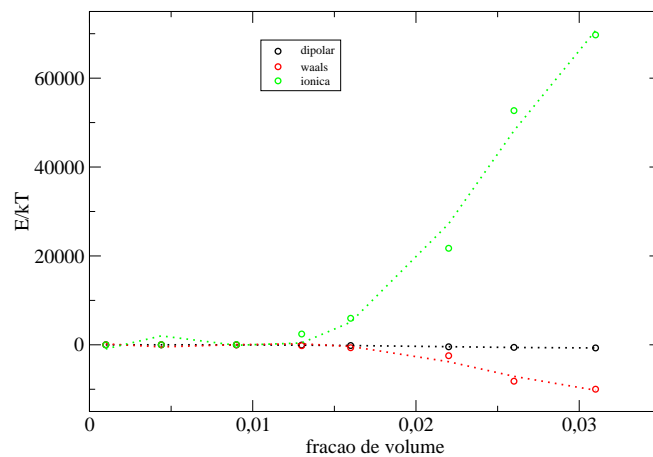
Analisamos os resultados para a fração de volume 0,09 variando todos os parâmetros relevantes, e chegamos na maioria deles a um valor médio de fração de volume de $\sim 0,13$, de $Q_{medio} \sim 5$ e de distância superfície-superfície $\sim 2,0 - 2,3 nm$ dependendo do valor de δ .

6.2.4 Modelo para o vazamento de nanopartículas

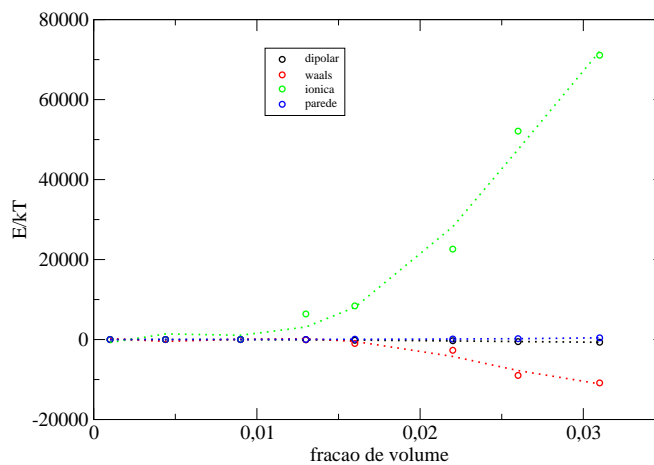
Foi observado, nas seções anteriores, que o sistema para o qual consideramos o valor de constante de Hamaker $A = 20 \times 10^{-20} J$ e *grafting* $\xi = 5 \times 10^{18} m^{-2}$ foi um dos que apresentaram maior variação nos valores de fração de monômeros e de distância superfície-superfície se levamos em conta ou não a interação com a parede.

A Figura 6.30 apresenta as parcelas de energia da configuração final deste sistema, em (a) sem considerar e em (b) considerando a interação com a parede. Os valores de energia são bem próximos para ϕ até 0,013, e a partir deste valor a parcela referente a interação iônica (repulsão) aumenta bem mais que as interações atrativas. As interações de van der Waals, dipolar e a interação com a parede continuam tendo valores próximos até $\phi = 0,022$, e a partir daí a interação de van der Waals se destaca em relação às outras duas. É esperado que num sistema com maior fração de volume, portanto partículas mais próximas, a repulsão entre elas seja muito grande.

A Tabela 6.11 apresenta a posição das nanopartículas em relação à parede do lipossomo para este sistema. Como explicado anteriormente, d refere-se à distância da parede ao centro do lipossomo, portanto nanopartículas com $d < 120 nm$ estão localizadas na porção central do lipossomo, numa distância maior que 30 nm da parede. Se $d > 120 nm$ a nanopartícula está à menos de 30 nm da parede, e se $d > 140 nm$ a nanopartícula está à menos de 10 nm da parede. Para este sistema, observamos que com valores baixos de fração de volume a interação com a parede faz com que um menor número de nanopartículas estejam próximas a ela ($d > 120$ e $d > 140$) do que quando não consideramos a interação com a parede. Esta diferença é bastante significativa até $\phi = 0,009$, é menor para $\phi = 0,013 - 0,016$ e praticamente deixa de existir para $\phi > 0,016$.



(a)



(b)

Figura 6.30: Variação da energia para $A = 20 \times 10^{-20}$ J, $\xi = 5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$ e $\delta = 0,6 \text{ nm}$, em (a) sem parede e em (b) com parede. Os valores de energia são bem próximos para ϕ até 0,013, e a partir daí a parcela referente a interação iônica aumenta bem mais que as interações atrativas. As interações de van der Waals, dipolar e com a parede continuam tendo valores próximos até $\phi = 0,022$, e a partir daí a interação de van der Waals se destaca em relação às outras duas.

<i>Fração de volume</i>	$d < 120$		$d > 120$		$d > 140$		total
	w=0	w=130	w=0	w=130	w=0	w=130	
0,001	15	17	7	5	1	1	22
0,0044	66	71	20	15	6	2	86
0,0090	147	149	35	33	10	3	182
0,013	217	220	54	51	13	14	271
0,016	267	265	65	67	31	29	332
0,022	360	359	89	90	32	33	449
0,026	438	437	138	139	63	63	576
0,031	558	561	144	141	59	59	702

Tabela 6.11: Posições das nanopartículas na configuração final para o sistema $A = 20 \times 10^{-20} J$, $\xi = 5 \times 10^{18} m^{-2}$ e $\delta = 0,6 nm$, comparando os resultados de quando não consideramos a interação com a parede ($w = 0$) e quando a levamos em conta ($w = 130 nm$).

A Figura 6.31 apresenta os gráficos de energia para o mesmo sistema, com $A = 20 \times 10^{-20} J$ e $\xi = 5 \times 10^{18} m^{-2}$, desta vez considerando $\delta = 1,2 nm$, e levando em conta a interação com a parede. Neste caso, os valores das parcelas de energia continuam bastante próximos para ϕ até 0,022, e a partir daí a repulsão iônica é preponderante sobre as outras. A interação de van der Waals também aumenta mais que a interação dipolar e a interação com a parede. Ao observar as diferenças nas posições ao considerarmos ou não a interação com a parede (Tabela 6.12), observamos diferença significativa, mesmo para os maiores valores de ϕ . Comparando os gráficos de energia, podemos supor que o fato da interação de van der Waals aumentar menos para $\delta = 1,2 nm$ resulta numa maior influência da interação com a parede. Como sugerido anteriormente, este aumento da repulsão iônica-estérica para valores maiores de fração de volume, combinado com a diminuição da influência da interação com a parede, pode explicar um fenômeno observado experimentalmente: o vazamento das nanopartículas para fora do lipossomo quando temos grandes valores de fração de volume.

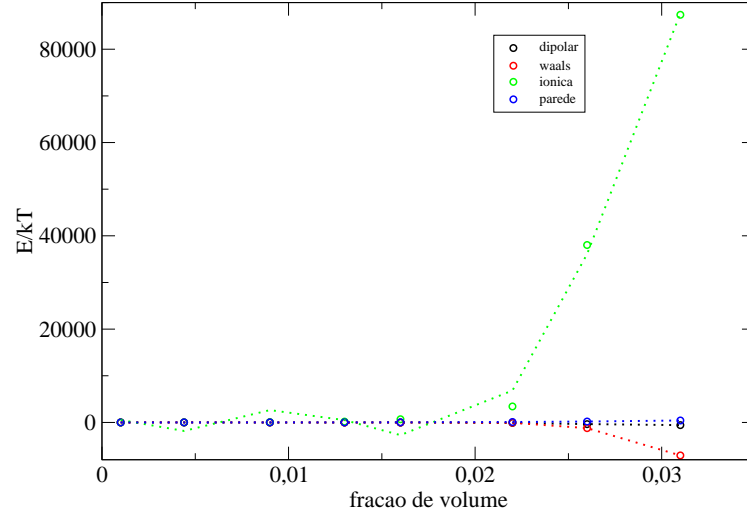


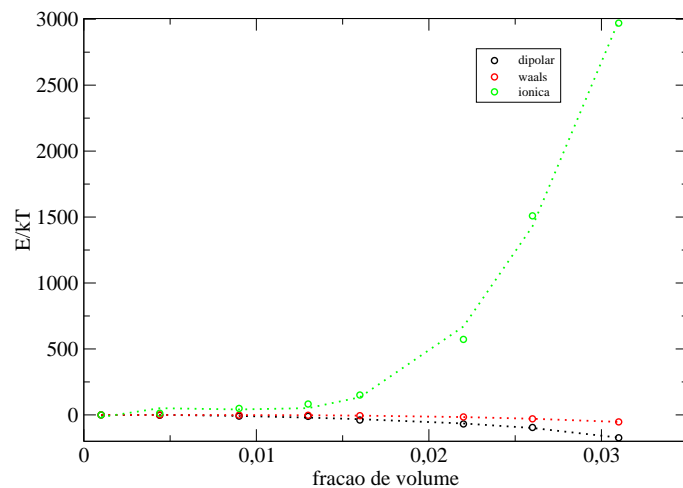
Figura 6.31: Variação da energia para $A = 20 \times 10^{-20}$ J, $\xi = 5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$ e $\delta = 1,2 \text{ nm}$. Em (a) sem parede e em (b) com parede. Os valores das parcelas de energia são bastante próximos para ϕ até 0,022, e a partir daí a repulsão iônica é preponderante sobre as outras. A interação de van der Waals também aumenta mais que a interação dipolar e a interação com a parede.

<i>Fração de volume</i>	<i>d</i> < 120		<i>d</i> > 120		<i>d</i> > 140		total
	w=0	w=130	w=0	w=130	w=0	w=130	
0,001	16	15	6	7	6	3	22
0,0044	62	68	24	18	11	2	86
0,0090	146	149	36	33	14	2	182
0,013	209	220	62	51	15	6	271
0,016	256	262	76	70	29	29	332
0,022	358	359	91	90	34	35	449
0,026	434	437	142	139	63	62	576
0,031	558	560	144	142	59	60	702

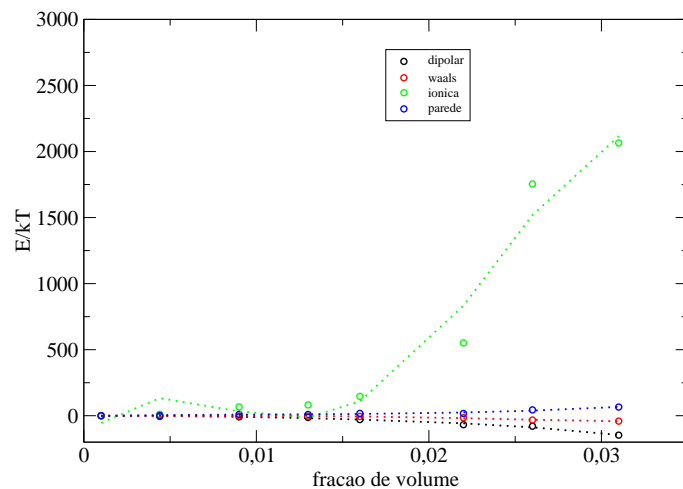
Tabela 6.12: Posições das nanopartículas na configuração final para o sistema $A = 20 \times 10^{-20} J$, $\xi = 5 \times 10^{18} m^{-2}$ e $\delta = 1.2 nm$, comparando os resultados de quando não consideramos a interação com a parede ($w = 0$) e quando a levamos em conta ($w = 130 nm$). Observamos diferença significativa nas posições, mesmo para os maiores valores de ϕ .

A influência da interação com a parede na posição das nanopartículas, e o fato de que tal influência diminui conforme aumentamos a fração de volume, aparecem mesmo em sistemas onde não há aglomeração. A Figura 6.32 apresenta os gráficos com as parcelas de energia da configuração final para $A = 10 \times 10^{-20} J$, $\xi = 5 \times 10^{18} m^{-2}$ e $\delta = 0,6 nm$. Pode-se observar que as parcelas de energia tem valores relativamente próximos até $\phi = 0,016$, e a partir daí a interação iônica cresce mais rapidamente que as outras. Entretanto, ela é praticamente uma ordem de grandeza menor que no sistema anterior, com $A = 20 \times 10^{-20} J$. Observamos também que a interação dipolar é maior que a interação de van der Waals, e que o valor máximo da interação iônica é menor quando consideramos a interação com a parede.

A Tabela 6.13 apresenta a posição das nanopartículas para este sistema. Neste caso, a interação com a parede passa a ter papel mais importante para ϕ a partir de 0,009, e aparece para todos os valores de $\phi > 0,009$ em $d > 140$. Para alguns valores de ϕ são encontradas mais nanopartículas em $d > 140 nm$, enquanto para outros valores são encontradas mais nanopartículas para $d > 120 nm$, em sistemas nos quais se considera a interação com a parede.



(a)



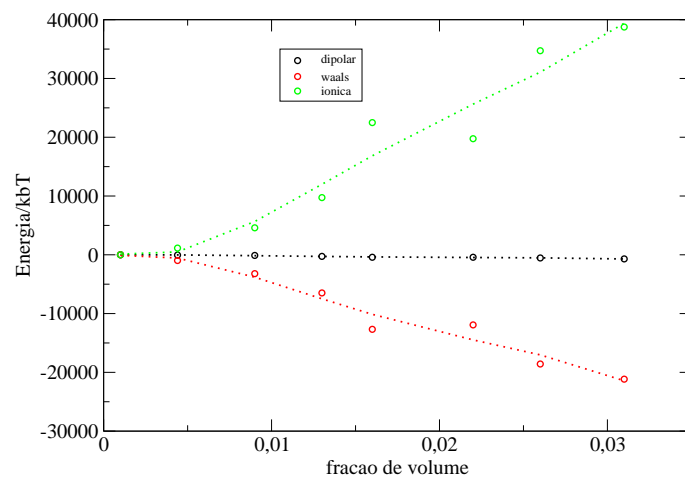
(b)

Figura 6.32: Variação da energia para $A = 10 \times 10^{-20}$ J, $\xi = 5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$ e $\delta = 0,6 \text{ nm}$, em (a) sem parede e em (b) com parede. As parcelas de energia têm valores próximos até $\phi = 0,016$, e a partir daí a interação iônica cresce mais rapidamente que as outras. A interação dipolar é maior que a interação de van der Waals, e o valor máximo da interação iônica é menor quando consideramos a interação com a parede.

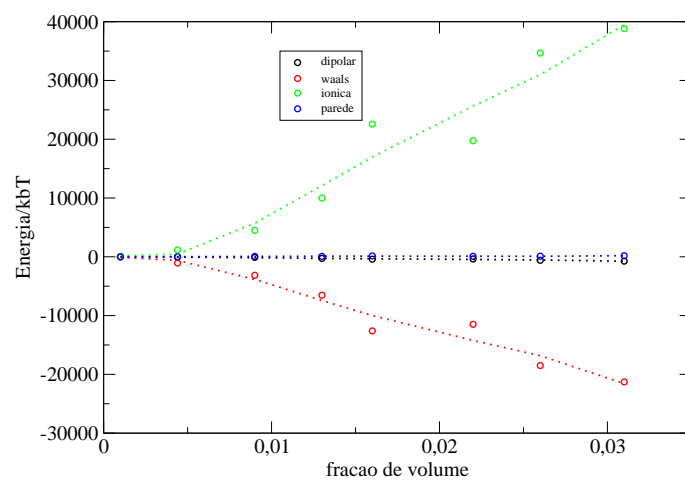
<i>Fração de volume</i>	$d < 120$		$d > 120$		$d > 140$		total
	w=0	w=130	w=0	w=130	w=0	w=130	
0,001	16	16	5	5	2	1	21
0,004	76	78	27	25	11	14	103
0,009	149	150	42	41	17	13	191
0,013	191	197	42	36	13	1	233
0,016	227	233	89	83	45	28	316
0,022	373	369	99	103	44	29	472
0,026	441	451	107	97	34	17	576
0,031	484	480	152	156	69	59	636

Tabela 6.13: Posição das nanopartículas em relação ao centro do lipossomo para $A = 10 \times 10^{-20}$ J, $\xi = 5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$ e $\delta = 0,6 \text{ nm}$. a interação com a parede passa a ter papel mais importante para ϕ a partir de 0,009, e aparece para todos os valores de $\phi > 0.009$ em $d > 140$.

Ao utilizar o valor máximo para constante de Hamaker ($A = 20 \times 10^{-20} \text{ J}$) e um valor intermediário para o *grafting* ($\xi = 0,5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$), os gráficos (Figura 6.33) com as parcelas de energia são bem diferentes dos apresentados até agora. Observa-se que as parcelas de energia referentes à interação de repulsão iônica-estérica e à interação de van der Waals aumentam já para valores mais baixos de ϕ , partir de 0,004. Embora parcela referente à repulsão iônica-estérica ainda tenha valor maior, a interação de van der Waals é da mesma ordem de grandeza, sendo as duas bem próximas até $\phi = 0,013$. Novamente, a interação dipolar e a interação com a parede têm a mesma ordem de grandeza. A Tabela 6.14 apresenta as posições das nanopartículas em relação ao centro para este sistema. Diferentemente dos dois sistemas anteriores, nota-se pouca diferença no número de nanopartículas perto da parede se consideramos ou não a interação com a mesma.



(a)



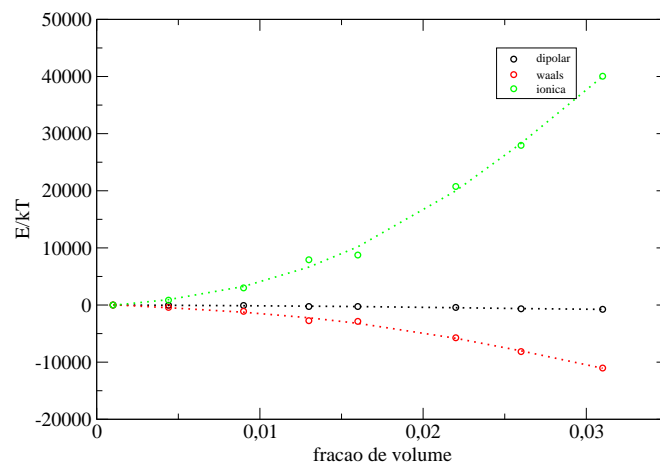
(b)

Figura 6.33: Variação da energia para $A = 20 \times 10^{-20}$ J, $\xi = 0,5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$ e $\delta = 0,6 \text{ nm}$, em (a) sem parede e em (b) com parede. As parcelas referentes à interação iônica-estérica e van der Waals aumentam já para valores mais baixos de ϕ . Embora parcela referente à repulsão iônica-estérica tenha valor maior, a interação de van der Waals é da mesma ordem de grandeza, sendo as duas bem próximas até $\phi = 0,013$. A interação dipolar e a interação com a parede têm a mesma ordem de grandeza.

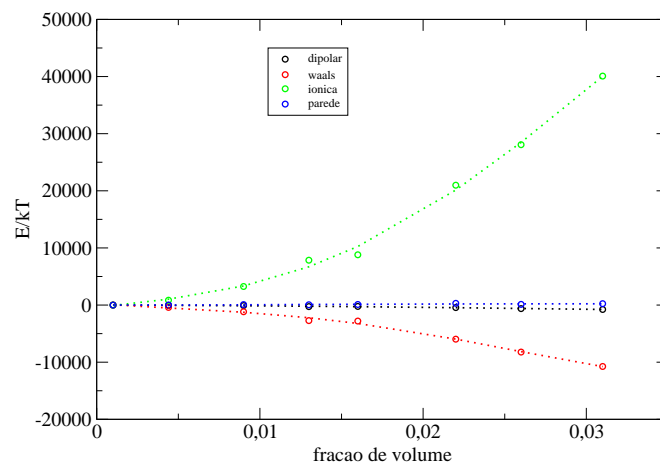
<i>Fração de volume</i>	$d < 120$		$d > 120$		$d > 140$		total
	w=0	w=130	w=0	w=130	w=0	w=130	
0,001	13	17	7	3	6	0	20
0,0044	75	75	19	19	6	6	94
0,0090	167	167	43	33	23	21	210
0,013	200	200	58	58	18	18	258
0,016	289	290	97	96	45	45	386
0,022	351	351	98	98	26	27	449
0,026	446	447	102	101	28	26	548
0,031	500	500	136	136	44	44	636

Tabela 6.14: Posições das nanopartículas na configuração final para o sistema $A = 20 \times 10^{-20} J$, $\xi = 0,5 \times 10^{18} m^{-2}$ e $\delta = 0,6 nm$, comparando os resultados de quando não consideramos a interação com a parede ($w = 0$) e quando a levamos em conta ($w = 130 nm$). Nota-se pouca diferença no número de nanopartículas perto da parede se consideramos ou não a interação com a mesma.

A Figura 6.34 apresenta as parcelas de energia para o sistema com $A = 10 \times 10^{-20} J$, $\xi = 0,5 \times 10^{18} m^{-2}$ e $\delta = 0,6 nm$, em (a) sem considerar a interação com a parede e em (b) considerando-a. A parcela referente à repulsão iônica-estérica novamente se destaca sobre as outras, e a interação de van der Waals também aumenta significativamente. Ambas se mantêm próximas para ϕ até 0,016 e a partir da crescem quase linearmente.



(a)



(b)

Figura 6.34: Variação da energia para $A = 10 \times 10^{-20}$ J, $\xi = 0,5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$ e $\delta = 0,6 \text{ nm}$.

Em (a) sem parede e em (b) com parede.

A Tabela 6.15 apresenta as posições das nanopartículas na configuração final para o sistema $A = 10 \times 10^{-20} J$, $\xi = 0,5 \times 10^{-20} m^{-2}$ e $\delta = 0,6 nm$, comparando os resultados de quando não consideramos a interação com a parede ($w = 0$) e quando a levamos em conta ($w = 130 nm$). O termo referente a interação com a parede para $\phi = 0,001$ faz sentido quando vemos as posições das nanopartículas neste sistema: 1/3 das nanopartículas do sistema está perto da parede, e provavelmente elas estão muito distantes uma da outra para sofrer os outros tipos de interação (a distância média entre as nanopartículas é $\sim 150 nm$). Para os outros valores de ϕ praticamente não há diferença se levamos em conta ou não a interação com a parede.

<i>Fração de volume</i>	<i>d < 120</i>		d > 120		<i>d > 140</i>		total
	w=0	w=130	w=0	w=130	w=0	w=130	
0,001	18	15	12	15	7	10	30
0,0044	73	73	13	13	2	2	86
0,0090	139	139	43	43	18	17	182
0,013	215	216	56	55	23	22	271
0,016	263	263	69	69	28	28	332
0,022	371	371	101	101	35	36	472
0,026	425	427	123	121	54	56	548
0,031	535	534	133	134	57	57	668

Tabela 6.15: Posições das nanopartículas na configuração final para o sistema $A = 10 \times 10^{-20} J$, $\xi = 0,5 \times 10^{18} m^{-2}$ e $\delta = 0,6 nm$, quando não consideramos a interação com a parede ($w = 0$) e quando a levamos em conta ($w = 130 nm$). O termo referente a interação com a parede para $\phi = 0,001$ faz sentido quando vemos as posições das nanopartículas neste sistema: 1/3 das nanopartículas do sistema está perto da parede, e provavelmente elas estão muito distantes uma da outra para sofrer os outros tipos de interação. Para os outros valores de ϕ praticamente não há diferença se levamos em conta ou não a interação com a parede.

Concluindo: Nossas simulações indicam que no sistema onde a aglomeração ocorre apenas para valores maiores de fração de volume, e também no sistema em que não há aglomeração, a parcela de energia referente à interação iônica estérica é muito maior que as outras contribuições. Neste sistema, para frações de volume mais baixas é observado um número maior de partículas perto da parede quando não levamos em conta a interação com a parede, em comparação com quando consideramos tal interação. A parcela referente à interação de van der Waals para estes dois sistemas praticamente uma ordem de grandeza menor que a interação iônica-estérica.

Nos sistemas em que há aglomeração, já para valores baixos de fração de volume, a parcela referente à interação iônica-estérica ainda é maior que as outras, mas interação de van der Waals é mais significativa, chegando a ser metade do valor da interação iônica estérica para o sistema com $A = 20 \times 10^{-20}$ J e $\xi = 0,5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$. Para estes sistemas, a influência da interação com a parede nas posições das nanopartículas é pouco significativa. A Figura 6.35 apresenta os gráficos com a fração de monômeros juntamente com os gráficos das parcelas de energia para os seguintes sistemas: em (a) $A = 20 \times 10^{-20}$ J e $\xi = 5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$, em (b) $A = 20 \times 10^{-20}$ J e $\xi = 0,5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$ e em (c) $A = 10 \times 10^{-20}$ J e $\xi = 0,5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$. Para $A = 10 \times 10^{-20}$ J e $\xi = 5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$ só há monômeros para todos os valores de fração de volume, e o gráfico de energia é semelhante na forma ao de (a). Observamos que os gráficos de fração de monômeros com mesmo ξ são parecidos, e no gráfico de parcelas de energia o que eles têm de semelhante é o valor maior da parcela referente à interação de van der Waals, quando comparamos com o primeiro gráfico, com ξ diferente.

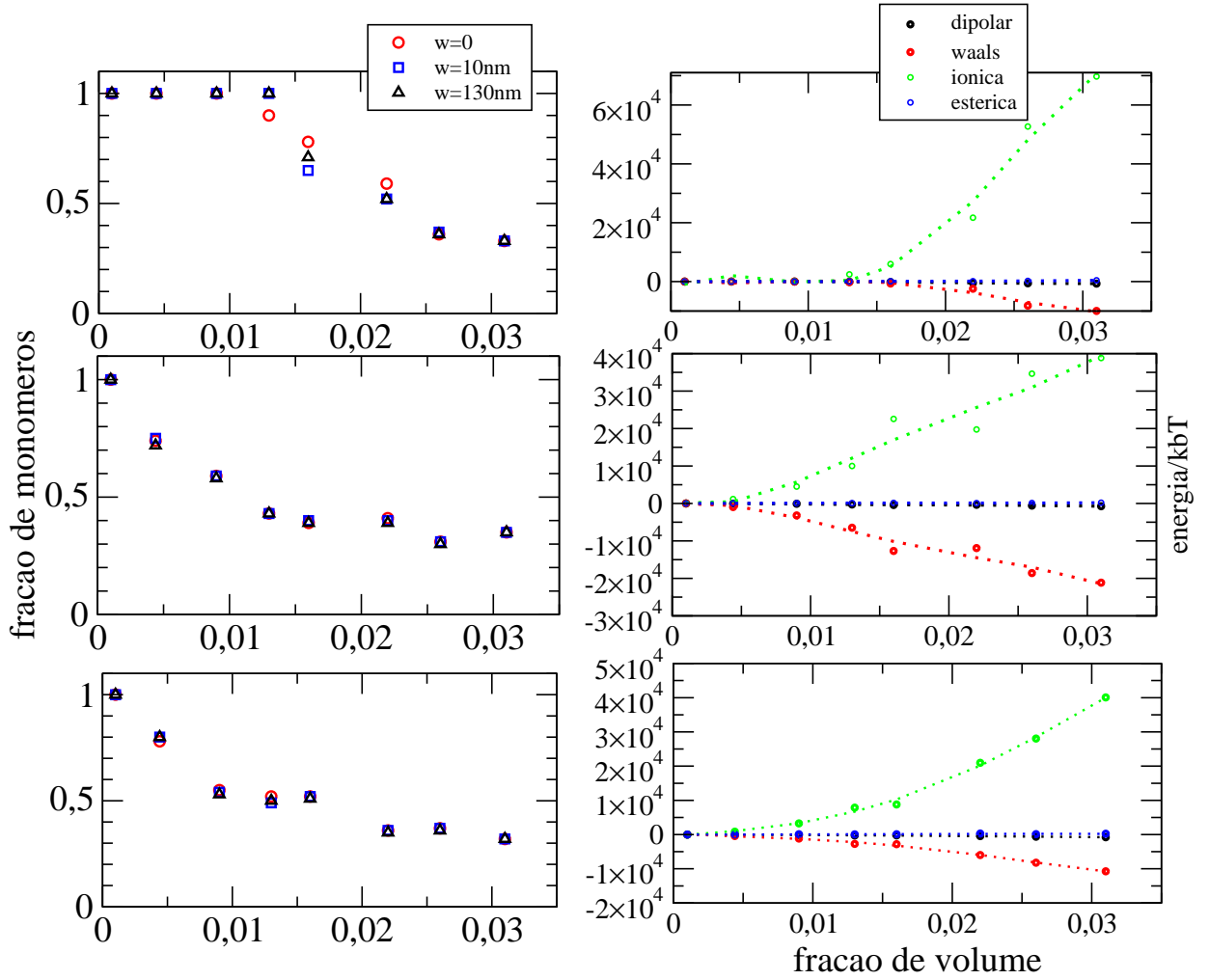


Figura 6.35: Fração de monômeros e parcelas de energia para $A = 20 \times 10^{-20}$ J e $\xi = 5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$, $A = 20 \times 10^{-20}$ J e $\xi = 0,5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$ e $A = 10 \times 10^{-20}$ J e $\xi = 0,5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$, respectivamente, todos com $\delta = 0,6 \text{ nm}$. Os gráficos de fração de monômeros com mesmo ξ são parecidos, e no gráfico de parcelas de energia o que eles têm de semelhante é o valor maior da parcela referente à interação de van der Waals, quando comparamos com o primeiro gráfico.

A Figura 6.36 apresenta a variação na fração de aglomerados em função da fração de volume nos sistemas com mesmo *grafting* ($\xi = 0,5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$), e mesmo δ (0,6 nm), para constantes de Hamaker $A = 20 \times 10^{-20} \text{ J}$ (no gráfico, $A = 20$) e $A = 10 \times 10^{-20} \text{ J}$ (no gráfico, $A = 10$). Observamos que, mesmo para os maiores valores de ϕ , a fração de aglomerados não passa de 0,6 (60%), significando que pouco menos da metade das nanopartículas está na forma de monômeros ou dímeros.

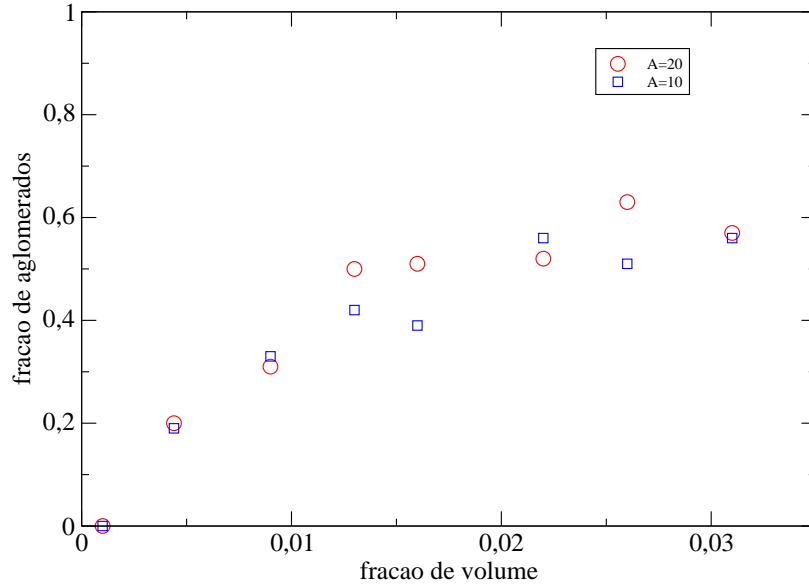


Figura 6.36: Variação na fração de aglomerados em função da fração de volume nos sistemas com *grafting* $\xi = 0,5 \times 10^{18} \text{ m}^{-2}$, e δ (0,6 nm), para constantes de Hamaker $A = 20 \times 10^{-20} \text{ J}$ (no gráfico, $A = 20$) e $A = 10 \times 10^{-20} \text{ J}$ (no gráfico, $A = 10$). Observamos que, mesmo para os maiores valores de ϕ , a fração de aglomerados não passa de 0,6 (60%), significando que pouco menos da metade das nanopartículas está na forma de monômeros ou dímeros.

Capítulo 7

Conclusões

Os resultados deste trabalho indicam que o código computacional desenvolvido para simular o comportamento de um fluido magnético na cavidade de um lipossomo representa satisfatoriamente o sistema de referência, e que o Método de Monte Carlo é adequado para acessar suas propriedades relevantes. A inclusão de um potencial de repulsão iônica para representar a interação entre as nanopartículas e a parede do lipossomo, aqui aproximada por pseudo-partículas carregadas, é importante pois altera as propriedades do sistema como a formação de aglomerados, o número de partículas por aglomerado e a distância superfície-superfície entre elas.

Características tais como constante de Hamaker, *grafting* e espessura da camada surfactante também exercem influência significativa nessas propriedades, principalmente para valores baixos de fração de volume. Para altos valores de fração de volume, por outro lado, todos estes parâmetros perdem relevância.

Sistemas para os quais é considerado o maior valor para o *grafting* e constante de Hamaker com valor intermediário e baixo não representam o sistema experimental, pois não apresentam aglomeração. Apenas quando utilizado os valores máximos de *grafting* e Hamaker, começam a se formar aglomerados, para frações de volume acima de 0,013. Para *grafting* intermediário e baixo, a aglomeração começa já a partir de baixas frações de volume. Para todos os sistemas, valores altos de frações de volume (a partir de 0,022) possuem valores de fração de monômeros, Q_{medio} e distância superfície-superfície bas-

tante semelhantes: a fração de monômeros é aproximadamente 0,3, Q_{medio} está na faixa 2 – 2,5 e a distância superfície-superfície é de aproximadamente 2,5 nm para espessura do surfactante $\delta = 0,6$ nm e de $\sim 3,0$ nm para $\delta = 1,2$ nm.

Ao extrapolar para uma fração de volume de 0,09, temos a fração de monômeros de apenas 0,10, com aglomerados de ~ 5 nanopartículas. A distância superfície-superfície é de aproximadamente 2,0 nm para $\delta = 0,6$ nm e 3,0 nm para $\delta = 1,2$ nm. Nossos resultados de distância superfície-superfície e de Q_{medio} , especialmente para altas frações de volume, concordam qualitativamente com resultados experimentais.

As análises das posições das nanopartículas e das parcelas de energia na configuração final foram bastante úteis para comprovar a influência da interação com a parede para baixas concentrações. Uma vez que o sistema inicial é sempre o mesmo, podemos afirmar que as diferenças apresentadas, principalmente nas posições em relação à parede, são devido à interação iônica com a mesma. Pudemos compreender também o papel de cada tipo de interação na configuração final do sistema.

Tais análises também permitem sugerir uma explicação para o fenômeno do vazamento de nanopartículas quando temos valores altos de fração de volume: devido ao grande número de nanopartículas no sistema, as interações inter-partículas passam a ser preponderantes sobre a interação com a parede, fazendo com que elas extravazem.

As características ideais de um magnetolipossomo dependem da aplicação para qual ele será utilizado, e os resultados deste trabalho dão uma indicação de quais parâmetros devemos controlar para obter magnetolipossomos com determinadas características. Por exemplo, se o objetivo é obter uma maior aglomeração, é conveniente trabalhar numa faixa de *grafting* e constante de Hamaker mais baixos. Por outro lado, se o objetivo é minimizar a aglomeração, é interessante principalmente aumentar o *grafting*, ou ainda, utilizar um surfactante com maior espessura. Se a característica desejada é a estabilidade, evitando o extravazamento, convém trabalhar com frações de volume mais baixas.

Referências Bibliográficas

- [1] CAO, G., Nanostructures and Nanomaterials, Imperial College Press, 2004.
- [2] PAPPELL, S.S., *National Aeronautics and Space Administration (NASA)*, patente: U.S. Patent 3215572, Estados Unidos (1965).
- [3] ITO, A., HONDA, H., KOBAYASHI, T., *Cancer Immunol. Immunother.* **55**, 320-328, 2006.
- [4] LUBBE, A., ALEXIOU, C., BERGEMANN, C., *Journal of Surgical Research* **95**, 200-206, 2001.
- [5] LASIC, D.D, *Liposomes: from physics to applications*, Elsevier, 1993.
- [6] FERREIRA,H., LUCIO, M., SIQUET, C.,REIS, S.,*Química* **99**, Boletim da Sociedade Brasileira de Química, 2005.
- [7] BATISTA, C.M., CARVALHO, C.M.B., MAGALHÃES, N.S.S, *Revista da Sociedade Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, **43**, 2, 2007.
- [8] DE CUYPER, M., NOPPE, W., *Journal of Colloid and Interface Science*, **182**, 478 - 482, 1996.
- [9] DE CUYPER, M., JONIAU, M., *European Biophysics Journal*, **15**, 311-319, 1998.
- [10] MORAIS, P.C, SKEFF NETO, K.,GRAVINA, P.P, FIGUEIREDO, L.C, DA SILVA, M.F., LACAVA, Z.G.M., AZEVEDO, R.B., SILVA, L.P., DE CUYPER, M., *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **252**, 418-420, 2002.

-
- [11] LESIEUR, S., GABRIELLE-MADELMONT, C., MENAGER, C., CABUIL, V., DADHI, D., PIERROT, P., EDWARDS, K., *Journal of American Chemistry Society* **125**, 5266-5267, 2003.
- [12] MARTINA, M.S., FORTIN, J.P., MENAGER, C., CLEMENT, O., BARRATT, G., GABRIELLE-MADELMONT, C., GAZEAU, F., CABUIL, V., LESIEUR, S., *Journal of American Chemistry Society* **127**, 10676-10685, 2005.
- [13] ROBERTS, D., ZHU, W.L., FROMMEN, C.M., ROSENSWEIG, Z., *Journal of Applied Physics*, **87**, 6208, 2000.
- [14] SOLER, M.A.G., SILVA, S.W., MELO, T.F.O., DE CUYPER, M., MORAIS, P.C., *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, **252**, 415, 2002.
- [15] SABATÉ, R., BARNADAS-RODRÍGUEZ, R., CALLEJAS-FERNÁNDEZ, J., HIDALGO-ALVARÉZ, R., ESTELRICH, J., *International Journal of Pharmacy* **347**, 156, 2008.
- [16] CINTRA, E.R., FERREIRA, F.S., SANTOS Jr, J.L., CAMPELLO, J.C., SO-COLOVSKY, L.M., LIMA, E.M., BAKUZIS, A.F., *Nanotechnology*, **20**, 045103, 2009.
- [17] ALLEN, M.P., TILDESLEY, D.J., *Computer simulation of liquids*, Oxford Science Publications, Nova York, 2003.
- [18] METROPOLIS, N., ROSENBLUTH, A., ROSENBLUTH, M., TELLER, A., TELLER, E., *Journal of Chemical Physics*, **21**, 1087, 1953.
- [19] CASTRO, L.L., GONÇALVES, G.R.R., SKEFF NETO, K., MORAIS, P.C., BAKUZIS, A.F., MIOTTO, R., *Physical Review E*, **78**, 061507, 2008.
- [20] GRIFFITHS, D.J., *Introduction to Electrodynamics*, Terceira Edição, Ed. Prentice Hall, 1999.
- [21] DIRAC, P.A.M., *Proc. R. Soc. A*, **117** - 610, 1928.
-

-
- [22] PAULING, L., WILSON, E.B., Introduction to Quantum Mechanics with Applications on Chemistry, International Student Edition. McGraw-Hill Book Company Inc, 1935.
- [23] WOLF, E., Nanophysics and Nanotechnology - An introduction to modern concepts in Nanoscience, Segunda Edição, Wiley-Vch, 2006.
- [24] CASTRO, L.L., Simulação de Monte Carlo de Fluidos Magnéticos. Dissertação de Mestrado, IF-UnB, 2005.
- [25] ARANTES, F.R., Estudo do comportamento magnético de nanopartículas de magnetita e nanofios de níquel diluídos em cristais líquidos liotrópicos. Dissertação de Mestrado. IF-USP, São Paulo, 2010.
- [26] CHAN, D.Y.C., MITCHELL, D.J., NINHAM, B.W., Journal of Chemistry and Physics 79, 1159-1162, 1980.
- [27] CASTRO, L.L., Simulação de Monte Carlo de fluidos magnéticos voltados a aplicações tecnológicas e biomédicas. Tese de Doutorado, IF-UnB, 2009.
- [28] MARTINS, F., Preparação e caracterização de magnetolipossomas para aplicações em processos de adsorção por afinidade. Dissertação de Mestrado, Unicamp, 1998.
- [29] MYERS, D., Surfaces, Interfaces and Colloids: principles and applications. Second Edition, John Wiley and Sons, 1999.
- [30] ISRAELACHVILI, J., Intermolecular and interface forces, Londres, Academic Press, 1981.
- [31] JACKSON, M.B., Molecular and cellular biophysics, Cambridge University Press, Cambridge, 2006.
- [32] ALCÂNTARA, G.B., Nanopartículas de maghemita complexadas com ácido oléico. Dissertação de Mestrado - UnB, Brasília, 2007.

-
- [33] HAMAKER, H.C., *Physica* **4**, 1058, 1937.
- [34] ROSENSWEIG, R.E., *Ferrohydrodynamics*, Cambridge, Nova York, 1985. Dover, Nova York (1997).
- [35] ODENBACH, S. (Ed.), *Colloidal Magnetic Fluids: Basics, Development and Application of Ferrofluids*, Lect. Notes Phys. 763 (Springer, Berlin Heidelberg 2009).
- [36] FORTIN-RIPOCHE, J.P., MARTINA, M.S., GASEAU, F, MENAGER, C., WILHELM, C., BACRI, J.C., LESIEUR, S., CLEMENT, O., *Radiology*, **239**, 415-424, 2006.
- [37] HIERGEIST, R., ANDRA, W, BUSKE, N., HERGT, R., HILGER, I., RICHTER, U, KAISER, W., *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **201**, 420-422, 1999.
- [38] KULLBERG, M., MANN, M., OWENS, J.L., *Medical Hypotheses* **64**, 468-470, 2005.
- [39] NELSON, D.L., COX, M.M., *Lehninger Princípios de Bioquímica*, Terceira Edição, São Paulo, 2002.
- [40] TATULIAN, S.A., *Journal of Physics and Chemistry* **98**, 4963-4965, 1994.
- [41] ISRAELACHVILI, J., WENNERSTROM, H., *Journal of Physics and Chemistry* **96**, 529-531, 1992.
- [42] RIBAS, A.M., *Estudo da estabilidade de bicamadas lipídicas na presença de tensoativos*. Dissertação de Mestrado, Unicamp, Campinas, 1997.
- [43] AGUILELLA, V.M., MAFÉ, S., MANZANARES, J.A, *Chemistry and Physics of Lipids*, **105**, 225-229, 2000.
- [44] LANDAU, D.P., BINDER, K., *A guide to Monte-Carlo simulations in Statistical Physics*, Cambridge University Press, Cambridge, 2009.

-
- [45] CHANTRELL R.W., BRADBURY, A., POPPLEWELL, J., CHARLES, S.W.,
Journal of Applied Physics **53**, 2742, 1982.
- [46] SATOH, A., CHANTRELL, R.W., KAMIYAMA, S.-I, COVERDALE, Journal of
Colloids and Interface Science **181**, 422, 1996.
- [47] KRUSE, T., SPANOUDAKI, A., PELSTER, R., Physical Review B, **68**, 054208,
2003.
- [48] KRISTOF, T., SZALAI, I., Physical Review E, **68**, 041109, 2003.
- [49] KRISTOF, T., SZALAI, I., Journal of Physics.: Condensed Matter **20**, 204111,
2008.
- [50] RICHARDI,J., PILENI, M.P., WEIS, J.J., Physical Review E **77**, 061510, 2008.
- [51] PELSTER, R., SPANOUDAKIL, A., KRUSE, T., Journal of Physics D: Applied
Physics, **37**, 307-317, 2004.
- [52] ITRI, R., DEPEYROT, J., TOURINHO, F.A., SOUZA, M.H., European Physical
Journal E **4b**, 201-208 (2001).
- [53] NOGUCHI, H., Journal of Chemical Physics, **117** , 17, 8130-8137, 2007.
- [54] STEVENS, M., HOH., J.H., WOOLF, T.B., Physical Review Letters, **91**, 18,
188102, 2003.
- [55] SUM, A., FALLER, R., PABLO, R., Biophysical Journal, **85**, 2830-2844, 2003.
- [56] LEVINSKI, R.S., Estudo computacional da interação entre bicamada lipídica
aniônica e moricina. Dissertação de Mestrado, UFRGS, Porto Alegre, 2006.
- [57] PRATES, E.T., Dinâmica Molecular de articaína em membranas POPC, Disser-
tação de Mestrado, Unicamp, Campinas, 2009.

- [58] FALLER, R., JUE, T., LONGO, M.L, RISBUD, S.H., Biomembrane Frontiers - Nanostructures, Models and Design of life, Handbook of Modern Biophysics, Vol. 2, Humana Press, 2009.
- [59] KUBICA, K., Computers and Chemistry **26**, 351-356, 2002.
- [60] BERNARDES, A.T., Langmuir **12**, 5763-5767, 1996.
- [61] BERNARDES, A.T., HENRIQUES, V., BISCH, P.M., Journal of Chemical Physics **101**, 645-650, 1994.
- [62] GRANQVIST, C.G., BUHRMAN, R.A., Journal of Applied Physics **47**, 2200-2219, 1975.
- [63] SKEFF NETO, K., BAKUZIS, A.F., MORAIS, P.C., PEREIRA, A.R., AZEVEDO, R.B., LACAVA, L.M., LACAVA, Z.G.M., Journal of Applied Physics **89**, 3362, 2001.
- [64] KUMAR, S., RAVIKUMAR, C., BANDYOPADHVAVA, R., Langmuir **26**, 18320-18330, 2010.
- [65] CHEN, K., BAKUZIS, A.F., LUO, W., Applied Surface Science, **252**, 6379, 2006.