



Hélio Ricardo Carvalho

**Construção de um magnetômetro SQUID
compacto para caracterização de
nanopartículas magnéticas utilizadas em
ensaios biológicos**

Tese de Doutorado

Tese apresentada como requisito parcial para
obtenção do grau de Doutor pelo Programa de
Pós-Graduação em Física do Departamento de Física
da PUC-Rio.

Orientador: Antonio Carlos Bruno

Rio de Janeiro
Setembro de 2010



Hélio Ricardo Carvalho

**Construção de um magnetômetro SQUID compacto
para caracterização de nanopartículas magnéticas
utilizadas em ensaios biológicos**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Física do Departamento de Física do Centro Técnico Científico da PUC-Rio. Aprovada pela Comissão Examinadora abaixo assinada.

Prof. Antonio Carlos Oliveira Bruno

Orientador

Departamento de Física – PUC-Rio

Prof. Geraldo Roberto Carvalho Cernicchiaro

CBPF

Prof. Paulo Edmundo de Leers Costa Ribeiro

Departamento de Física – PUC-Rio

Prof. Oswaldo Baffa Filho

USP

Profa. Sônia Renaux Wanderley Louro

Departamento de Física – PUC-Rio

Prof. José Eugenio Leal

Coordenador Setorial do Centro

Técnico Científico – PUC-Rio

Rio de Janeiro, 22 de setembro de 2010.

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização da universidade, do autor e do orientador.

Hélio Ricardo Carvalho

Graduou-se em Bacharelado em Física na UFRJ (Universidade Federal do Rio de Janeiro) em 1997. Recebeu o título de Mestre em Física na UFRJ em 2000 na área de Dispositivos Supercondutores aplicados em Metrologia.

Ficha Catalográfica

Carvalho, Hélio Ricardo

Construção de um magnetômetro SQUID compacto para caracterização de nanopartículas magnéticas utilizadas em ensaios biológicos / Hélio Ricardo Carvalho ; orientador: Antonio Carlos Bruno. – 2010.

133 f. : il.(color.) ; 30 cm

Tese (doutorado)–Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Departamento de Física, 2010.

Inclui bibliografia

CDD: 530

Dedico esta tese à minha esposa Nilma Faria
de Souza e às minhas filhas Raissa Gabriele
e Maria Helena

Agradecimentos

Ao meu orientador, Antônio Carlos Bruno.

Aos Professores Paulo Costa Ribeiro, Sônia Renaux, Isabel Carvalho e Marco Cremona, todos do Departamento de Física da PUC-Rio pelo apoio durante esta minha empreitada.

A todos meus amigos de pós-graduação da PUC em especial Jefferson Ferraz, Clara Johanna.

Ao pessoal do Laboratório de Baixas Temperaturas do Instituto de Física da UFRJ, onde fiz meu mestrado, pelo apoio na utilização do magnetômetro de SQUID comercial.

Ao pessoal da oficina mecânica do Departamento de Física da PUC-Rio João Rodrigues e Edson Zanelli pelo empenho na confecção dos equipamentos necessários para pesquisa.

Ao meu amigo Wellington José Costa pelo apoio e ajuda na disponibilização do hélio líquido.

As secretárias Giza, Majô e Márcia e aos estagiários na secretaria do Grupo de Física Aplicada, Mariana, Felipe, Bruna, Juliana, Daniele e Daniel.

E ao Julinho (Malvino).

A Eduardo Andrade Lima do MIT (EUA) pela colaboração.

Meus agradecimentos vão também para Fabrice Sultan da Merck por prover as amostras de Estapor; para Dr. C. Baldan do Centro de Materiais Refratários da Faculdade de Engenharia Química de Lorena por prover o tarugo de nióbio e para Carlos Queiroz do DCMM, PUC-Rio pelo uso do equipamento analisador de tamanho de partículas usado no levantamento do histograma da MagPrep®.

Finalmente à PUC-Rio pela bolsa de isenção.

Resumo

Carvalho, Hélio Ricardo; Bruno, Antonio Carlos. **Construção de um magnetômetro SQUID compacto para caracterização de nanopartículas magnéticas utilizadas em ensaios biológicos**. Rio de Janeiro, 2010, 133p. Tese de Doutorado - Departamento de Física, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

O Ensaio imunológico é uma ferramenta importante no diagnóstico clínico e na pesquisa fundamental. Nanopartículas magnéticas, ligadas a anticorpos, têm sido aplicadas cada vez mais em vários ensaios imunológicos com o objetivo de separação e quantificação de antígenos. Nós desenvolvemos um sistema baseado em SQUIDs maciços para detecção do campo gerado pela magnetização remanente de nanopartículas magnéticas, onde o fluxo é detectado diretamente pelo SQUID. Vários SQUIDs foram construídos de forma a otimizar a sensibilidade do sistema. Nanopartículas magnéticas comerciais revestidas de sílica, dextran e latex foram usadas nas experiências com tamanhos externos médios variando de 50 nm a 900 nm. Para nanopartículas superparamagnéticas a técnica de termorremanência foi utilizada. As amostras foram preparadas com geometria cilíndrica, um pouco menores que o furo do SQUID, e a aproximação de dipolo magnético não pode ser usada. Modelos baseados na indutância mútua entre superfícies cilíndricas e no método de elementos finitos foram utilizados para estimar com sucesso os momentos magnéticos das amostras utilizadas.

Palavras-chaves

SQUID; Nanopartículas Magnéticas; imunoensaios; superparamagnetismo.

Abstract

Carvalho, Hélio Ricardo; Bruno, Antonio Carlos (Advisor). **Construction of an compact SQUID magnetometer for characterization of the magnetic nanoparticles used in biological assays.** Rio de Janeiro, 2010, **133p.** Doctoral Thesis – Departamento de Física, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

The immunoassay is an important tool in clinical diagnostics and in fundamental research. Magnetic nanoparticles, bound with antibodies, have been applied increasingly for various immunoassays with the purpose of separation and quantification of antigens. We developed a system based on bulk SQUIDs for detecting the field generated from remanent magnetization of magnetic nanoparticles, where the flux is detected directly by the SQUID itself. Several SQUIDs was built in order to optimize the system sensibility. Commercial magnetic nanoparticles coated with silica, dextran and latex with mean external length varying from 50 nm to 900 nm were used in the experiments. For Superparamagnetic nanoparticles, the termoremanent technique was used. The samples were prepared with cylindrical geometry slightly smaller than SQUID hole, and magnetic dipole approximation cannot be used. Models based on mutual inductance between cylindrical surfaces and on finite element method was used to estimated successfully the magnetic moments of the samples used.

Keywords

SQUID; Magnetic Nanoparticles; imunoassays; superparamagnetism.

Sumário

1	INTRODUÇÃO	16
1.1.	Introdução às Nanopartículas Magnéticas	16
1.2.	Introdução ao SQUID	17
2	NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS	20
2.1.	Introdução	20
2.2.	Aplicações de nanopartículas “in vivo”	20
2.2.1.	Transportadores de drogas	21
2.2.2.	Magnetohipertermia	21
2.2.3.	Ressonância magnética	22
2.3.	Ensaio imunológico com nanopartículas	23
2.3.1.	Caracterização por Técnica Radioativa	23
2.3.2.	Caracterização por Fluorescência	24
2.3.3.	Caracterização por Magnetismo	24
3	PROPRIEDADES MAGNÉTICAS DAS NANOPARTÍCULAS	26
3.1.	Introdução	26
3.2.	Tempo de Relaxação Magnética	26
3.3.	Efeito da distribuição de tamanhos	28
3.4.	Magnetização termorremanente	33
3.5.	Procedimentos para nanopartículas utilizadas.	35
3.6.	Algumas Nanopartículas comerciais utilizadas	36
3.6.1.	MagPrep®	36
3.6.2.	Nanomag®	36
3.6.3.	Estapor®	37
4	SENSORES MAGNÉTICOS PARA NANOPARTÍCULAS	38
4.1.	Introdução	38
4.2.	Técnicas que não usam SQUID	38
4.3.	Técnicas com SQUIDS (Comparação da Sensibilidade)	39
4.3.1.	Sensibilidades encontradas na literatura.	39

4.3.2. Conclusão	42
5 SQUID, PRINCÍPIO DE FUNCIONAMENTO.	44
5.1. Quantização de fluxo	44
5.2. SQUID RF	45
5.3. Regime não histerético	48
5.4. Regime histerético (dissipativo)	49
6 NOSSO SQUID	52
6.1. SQUID de dois furos original	52
6.2. Detalhes do SQUID1	56
6.3. Projeto do SQUIDi	58
6.4. Projeto do SQUIDii	60
6.5. Calibração do SQUID através de modelos.	61
6.5.1. Modelo para um momento de dipolo pontual.	61
6.5.2. Modelo para amostra não pontual.	63
6.5.3. Modelo usando Método de Elementos Finitos.	67
6.5.4. Comparação entre os três modelos	71
7 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS PARA O SQUID	72
7.1. Introdução	72
7.2. Container de hélio líquido	72
7.3. Preparação da ponteira	73
7.4. Controle do SQUID (“Eletrônica do SQUID”).	76
7.5. Preparação do SQUID	80
7.5.1. Preparação da junção Josephson	80
7.5.2. Ajuste da junção Josephson	82
7.5.3. Ajustes em He líquido.	84
7.6. Circuito tanque	86
7.6.1. Confeção da bobina de RF	87
7.7. Conversão Volts em Φ_0 (Calibração)	87
7.8. Sensibilidade do SQUID1	88
7.9. Sensibilidade do SQUIDi	91
7.10. Análise do Ruído	93
8 PROCEDIMENTOS E DADOS EXPERIMENTAIS	95
8.1. Introdução	95
8.2. Procedimento e análise das medições com MagPrep®	95
8.3. Procedimento e análise das medições com Nanomag50	103
8.3.1. Metodologia	103

8.3.2.	Análise dos dados com o SQUID1	106
8.3.3.	Análise dos dados com o SQUIDi	111
9	CÁLCULOS	115
9.1.	Indutância mútua.	115
9.2.	Indutância efetiva do circuito tanque	117
9.3.	Relação corrente e fluxo no SQUID	119
9.4.	Passagem de CGS para SI da equação (4)	125
10	CONCLUSÕES	126
	REFERÊNCIAS	128

Lista de Figuras

Figura 1: Distribuição típica de tamanho de núcleo de nanopartículas.	28
Figura 2: Foto e histograma de tamanhos da MagPrep.	36
Figura 3: Imagem da Estapor 176 nm.	37
Figura 4: Esquema do circuito tanque com SQUID.	45
Figura 5: Fluxo total no anel em função do fluxo aplicado.	49
Figura 6: Amplitude da tensão no circuito tanque em função da amplitude da corrente.	50
Figura 7: Detalhes da parte central do SQUID.	52
Figura 8: Indutâncias do SQUID em função do comprimento do furo para vários diâmetros.	55
Figura 9: Imagem e esquema do SQUID1.	56
Figura 10: Imagem e esquema do SQUIDi.	58
Figura 11: Enrolador de bobina de rf.	59
Figura 12: Fluxo de um dipolo magnético.	60
Figura 13: Simulação do fluxo magnético dentro do SQUID1 em função da posição de um dipolo magnético.	62
Figura 14: Desenho esquemático do furo do SQUID e tubo contendo a dispersão de partículas magnéticas.	65
Figura 15: Gráfico do fluxo magnético de uma amostra passando no furo do SQUID1.	66

Figura 16: Comparação entre simulação com elementos finitos e modelo analítico no SQUID _i .	69
Figura 17: Modelo do SQUID1 criado pelo OPERA.	70
Figura 18: Modelo do SQUID _i criado pelo OPERA.	70
Figura 19: Foto do container CRYOFAB® CMSH60 usado na pesquisa.	73
Figura 20: Foto da ponteira; desenho em corte da parte superior; da bobina de magnetização e foto da parte interna da cavidade do SQUID mostrando também o circuito tanque.	74
Figura 21: Cabeça pré-amplificadora de RF.	75
Figura 22: Controlador do SQUID	76
Figura 23: Esquema com SQUID, circuito tanque e cabeça de RF.	76
Figura 24: Exemplo dos “Triângulos”.	78
Figura 25: Comportamento do sinal de modulação no circuito.	79
Figura 26: Fotos do SQUID mostrando a junção e o suporte da bobina de rf.	80
Figura 27: Representação e foto dos fios da junção.	81
Figura 28: Dispositivo confeccionado para o ajuste da junção Josephson.	82
Figura 29: Dados experimentais da sensibilidade do SQUID1.	89
Figura 30: Dimensões da bobina de rf e do furo do SQUID1 e do SQUID _i .	91
Figura 31: Dados experimentais da sensibilidade do SQUID _i .	92
Figura 32: Espectros semilog de ruído do sistema com o SQUID1 e com o SQUID _i .	93
Figura 33: Espectros loglog de ruído SQUID1.	94
Figura 34: Espectros loglog de ruído do SQUID _i .	94

Figura 35: Distribuição experimental da MagPrep.	96
Figura 36: Diluição da MagPrep.	97
Figura 37: Medidas de fluxo magnético das amostras de partículas MagPrep em várias concentrações.	99
Figura 38: Curva da magnetização relativa da MagPrep.	100
Figura 39: Retentividade da MagPrep.	102
Figura 40: Massa de magnetita estimada.	103
Figura 41: Fluxo magnético gerado pela magnetização remanente da Estapor176 no SQUID1 em função da posição para vários campos previamente aplicados.	106
Figura 42: Fluxo magnético da Nanomag250 no SQUID1.	107
Figura 43: Fluxo magnético da Nanomag130 no SQUID1.	107
Figura 44: Fluxo magnético da Nanomag50 no SQUID1.	108
Figura 45: Fluxo magnético gerado pela magnetização remanente da Nanomag50 no SQUIDi em função da posição para vários campos previamente aplicados.	112
Figura 46: Fluxo magnético da Estapor176 no SQUIDi.	114
Figura 47: Esquema de dois indutores acoplados	115
Figura 48: Esquema do circuito eletrônico equivalente do circuito tanque acoplado ao SQUID.	118
Figura 49: Representação de um anel supercondutor com uma junção Josephson.	121

Lista de Tabelas

Tabela 1: Comparação dos resultados experimentais do SQUID1 com os valores dos modelos.	90
Tabela 2: Comparação dos resultados experimentais do SQUIDi com os valores dos modelos.	93
Tabela 3: Diluições de MagPrep em PEG.	98
Tabela 4: Resumo da análise de dados experimentais da amostra “A1” (Nanomag50) medida com o SQUID1.	111
Tabela 5: Resumo da análise de dados experimentais da amostra “A1” (Nanomag50) medida com o SQUIDi.	112
Tabela 6: Resumo da análise de dados experimentais da amostra “D1” (Estapor176) medida com o SQUIDi.	114