

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS
PARA APLICACIONES BIOMÉDICAS**

ROSSMERY MATURANA DUARTE

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE INGENIERÍAS FÍSICOQUÍMICAS**

**ESCUELA DE INGENIERÍA QUÍMICA
BUCARAMANGA**

2009

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS
PARA APLICACIONES BIOMÉDICAS**

ROSSMERY MATURANA DUARTE

**Trabajo de grado para optar por el título de
Ingeniero Químico**

Director

Dr. MICHEL V. PISHKO

Texas A&M University

Revisor de texto

Profesor. ARISTÓBULO CENTENO

UIS

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE INGENIERÍAS FISCOQUÍMICAS**

ESCUELA DE INGENIERÍA QUÍMICA

Bucaramanga

2009

DEDICATORIA

A mis padres Blanca y Orlando, a quienes debo todo lo que soy. Mi educación es solo fruto de su esfuerzo y las cualidades por las que pueda ser admirada, son solo imitaciones de las suyas.

A mi hermana Ahimsa, a quien no solo dedico este trabajo sino mi vida entera.

A Norberto, compañero de vida ideal e incondicional, soporte fundamental para mantener el rumbo en los momentos más difíciles.

A toda mi familia materna y paterna, por su confianza y gran apoyo.

ROSSMERY MATURANA DUARTE

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Industrial de Santander, por su educación de alta calidad, a todo el cuerpo docente de la Escuela de Ingeniería química por compartir sus conocimientos y experiencias de vida, en especial a los profesores Álvaro Ramírez y Aristóbulo Centeno por la confianza que siempre depositaron en mí.

A Texas A&M University, no solo por la financiación de este trabajo, sino por todas las experiencias allí vividas que me dieron una nueva forma de ver la vida y también porque la enriquecieron culturalmente de una manera invaluable. Así mismo al Dr. Michael Pishko director de escuela del departamento, gran promotor y guía de esta investigación.

A mis amigos, por su tiempo, ayuda y felicidad brindada, siempre estuve segura que no pude haber realizado una mejor elección para este ciclo de mi vida.

A todos los estudiantes de doctorado colombianos de Texas A&M University y compañeros de pasantía, fueron siempre un soporte muy acertado durante mi estadía allí. También a Xiao Yu, única y especial compañera del grupo de investigación de bioingeniería y sistemas de distribución de medicamentos en el cuerpo humano.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	
1. CONCEPTOS PRELIMINARES	3
1.1 Generalidades de nanopartículas magnéticas	3
1.2 Síntesis de nanopartículas magnéticas	5
1.3 Microscopía electrónica de transmisión y dispersión de luz dinámica	7
2. MATERIALES Y MÉTODOS	9
2.1 Síntesis de nanopartículas de óxido de hierro	9
2.1.1 Síntesis utilizando un ácido graso como surfactante	9
2.1.1.1 Reactivos	9
2.1.1.2 Método	10
2.1.2 Síntesis utilizando un polímero como surfactante	10
2.1.2.1 Reactivos	10
2.1.2.2 Método	10
2.2. Síntesis de nanopartículas de cobalto	11
2.2.1 Reactivos	11
2.2.2 Método	11
2.3 Métodos de análisis	12
2.3.1 Microscopía electrónica de transmisión	12
2.3.2 Dispersión dinámica de luz	12
2.3.3 Espectrometría de rayos X de energía dispersa	12

3. RESULTADOS Y ANÁLISIS	13
3.1 Nanopartículas de óxido de hierro con un ácido graso como surfactante	13
3.1.1 Microscopía electrónica de transmisión	13
3.1.2 Dispersión dinámica de luz	15
3.1.3 Espectroscopía de rayos X de energía dispersa	16
3.1.4 Aplicación de un campo magnético	17
3.2 Nanopartículas de óxido de hierro con un polímero como surfactante	19
3.2.1 Microscopía electrónica de transmisión	19
3.2.2 Dispersión dinámica de luz	20
3.2.3 Espectroscopía de rayos X de energía dispersa	21
3.3 Nanopartículas de Cobalto	22
3.2.1 Microscopía electrónica de transmisión	22
3.2.2 Dispersión dinámica de luz	23
3.2.3 Espectroscopía de rayos X de energía dispersa	24
4. CONCLUSIONES	25
5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Composición elemental de nanopartículas de óxido de hierro con relación molar 1:1 y tiempo de reacción 3 horas	15
Tabla 2. Composición elemental de nanopartículas de óxido de hierro con relación molar 1:2 y tiempo de reacción 3 horas	15
Tabla 3. Composición elemental de nanopartículas de óxido de hierro con relación molar 1:3 y tiempo de reacción 3 horas	17
Tabla 4. Composición elemental de nanopartículas de óxido de hierro y PVP con relación molar 1:7	22

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de funcionamiento de la dispersión de luz dinámica	7
Figura 2. Procedimiento general para la obtención de las nanopartículas	8
Figura 3. Nanopartículas sintetizadas en un sistema con relación molar de $\text{Fe}(\text{CO})_5$ a ácido oleico 1:1.	12
Figura 4. Nanopartículas sintetizadas en un sistema con relación molar de $\text{Fe}(\text{CO})_5$ a ácido oleico 1:2.	12
Figura 5. Nanopartículas sintetizadas en un sistema con relación molar de $\text{Fe}(\text{CO})_5$ a ácido oleico 1:3.	13
Figura 6. Nanopartículas sintetizadas con tiempo de reacción 4 horas.	13
Figura 7. Nanopartículas sintetizadas con tiempo de reacción 5 horas.	14
Figura 8. Distribución de tamaño de las nanopartículas. Tiempo de reacción 3 horas.	15
Figura 9. Distribución de tamaño de las nanopartículas. Tiempo de reacción 4 y 5 horas.	15
Figura 10. Espectroscopía de nanopartículas con relación molar 1:1	16
Figura 11. Espectroscopía de nanopartículas con relación molar 1:2	17
Figura 12. Espectroscopía de nanopartículas con relación molar 1:3	17
Figura 13. Recolección de Nanopartículas con un campo magnético	18
Figura 14. Nanopartículas sintetizadas en un sistema con relación molar de PVP a $\text{Fe}(\text{CO})_5$ 1:3	18
Figura 15. Nanopartículas sintetizadas en un sistema con relación molar de PVP a $\text{Fe}(\text{CO})_5$ 1:5	19
Figura 16. Nanopartículas sintetizadas en un sistema con relación molar de PVP a $\text{Fe}(\text{CO})_5$ 1:5.	19

Figura 17. Nanopartículas sintetizadas en un sistema con relación molar de PVP a $\text{Fe}(\text{CO})_5$ 1:7 .	19
Figura 18. Distribución de tamaño de las nanopartículas con PVP	21
Figura 19. Diagrama de las nanopartículas cubiertas por PVP	21
Figura 20. Espectroscopía de nanopartículas con relación molar 1:7	21
Figura 21. Nanopartículas sintetizadas sin PVP.	22
Figura 22. Nanopartículas con relación molar de PVP a Cobalto de 1:1	22
Figura 23. Nanopartículas con relación molar de PVP a Cobalto de 1:0.5	23
Figura 24. Distribución de tamaño de las nanopartículas de cobalto	24
Figura 25. Espectroscopía de las nanopartículas de cobalto	24

LISTA DE ANEXOS

Anexo1. Aplicaciones industriales de las nanopartículas	29
Anexo2. Métodos de síntesis de nanopartículas magnéticas	33

RESUMEN

Título: SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS PARA APLICACIONES BIOMÉDICAS¹

Autor: Rossmery Maturana Duarte**

Palabras Claves: Nanopartículas, Óxidos de hierro, Cobalto, Bioingeniería, Síntesis, Surfactante.

DESCRIPCIÓN:

Se sintetizaron y caracterizaron nanopartículas magnéticas de óxido de hierro (III) y cobalto por descomposición térmica de pentacarbonilo de hierro $\text{Fe}(\text{CO})_5$ y precipitación de sales de cobalto respectivamente, mientras se estudiaba la influencia de ciertas condiciones de reacción como el tiempo, el tipo de surfactante y la relación molar entre el componente precursor de las nanopartículas metálicas y el surfactante, sobre algunas de las propiedades físicas y químicas del producto final, principalmente la distribución de tamaño, forma y composición química de las partículas.

Para la síntesis de las nanopartículas de óxido de hierro se utilizó pentacarbonilo de hierro, $\text{Fe}(\text{CO})_5$, como precursor y dos surfactantes diferentes, ácido oleico y polivinilpirrolidona (PVP). Para la síntesis de las nanopartículas de cobalto se usó nitrato de cobalto (II) hexahidrato, $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, con borohidruro de sodio, NaBH_4 , como agente reductor de la reacción y PVP también como surfactante.

Estas nanopartículas con propiedades magnéticas ofrecen un gran potencial para una amplia variedad de aplicaciones biomédicas, tales como la reparación de tejidos vivos, distribución inteligente de medicamentos en el cuerpo humano, agentes para imágenes de resonancia electromagnética, hipotermia y magnetofección. Aplicaciones para las cuales deben tener características específicas de biocompatibilidad, tamaño y forma, debido a su alta influencia en las propiedades magnéticas y requerimientos biológicos, razón por la cual se ha generado un especial interés en la síntesis controlada de estas nanopartículas.

¹ Trabajo de grado

** Facultad de Ingenierías Físico-Químicas. Escuela de Ingeniería Química. Director: PhD. Michael Pishko; Texas A&M University. Lector: PhD. Aristóteles Centeno; Universidad Industrial de Santander.

ABSTRACT

Title: SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF MAGNETIC NANOPARTICLES FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS ²

Author: Rossmery Maturana Duarte**

Keywords: Nanoparticles, Iron oxides, Cobalt, Bioengineering, Synthesis , Surfactant.

DESCRIPTION:

Iron oxide and Cobalt magnetic nanoparticles were synthesized and characterized by thermal decomposition of iron pentacarbonyl, $\text{Fe}(\text{CO})_5$, and precipitation of a cobalt salt, cobalt nitrate hexahydrate, respectively. Meanwhile the influence of some conditions of the reaction as the time reaction, the surfactant and the molar ratio between the precursor and the surfactant over the chemical physic properties of the final product as size distribution, size and chemical composition of the particles were studied.

The synthesis of iron oxide nanoparticles was made with $\text{Fe}(\text{CO})_5$ as the precursor and with two different surfactants, oleic acid and polyvinylpyrrolidone (PVP). The synthesis of cobalt nanoparticles was carried out with cobalt nitrate hexahydrate, sodium borohydride as reducing agent and PVP also as surfactant to get the influence mentioned above. Dynamic light scattering and transmission electron microscopy were the mean tools to characterize the products.

These magnetic nanoparticles can be used for several biomedical applications: reparation of tissue, magnetic targeted drug delivery, magnetic resonance imaging, hypothermia, and magnetofection. For these applications the nanoparticles must have specific characteristics about biocompatibility, shape and size because of his notable influence in the magnetic properties and biological requirements, for that reason controlled synthesis of the nanoparticles have a great interest.

² Undergraduate thesis work

** Physical-Chemical Engineering Faculty. Chemical Engineering Department. Advisor: PhD. M. Michael Pishko; Texas A&M University. Text Reader: PhD. Aristóbulo Centeno; Universidad Industrial de Santander.

INTRODUCCIÓN

Ha sido evidente como en los últimos años la ingeniería química ha enfatizado gran parte de sus investigaciones hacia la rama nanotecnológica, esto debido al conocimiento de que las propiedades de los materiales cambian significativamente cuando el tamaño se reduce hasta ese nivel, lo que proporciona nuevas oportunidades para una gran variedad de aplicaciones industriales. Sin embargo el desarrollo de nanopartículas se ha dividido en numerosos campos de interés de acuerdo a la notable diferencia de materiales, métodos y aplicaciones. Entre las muchas variedades de nanopartículas, aparecen las nanopartículas magnéticas, que son de las que más usos se conocen. Estas nanopartículas con una adecuada modificación de la superficie, pueden ser usadas para cintas magnéticas, ferrofluidos, refrigerantes magnéticos, medios de grabación magnéticos de alta densidad, catálisis, separación celular y de ADN, reparación de tejidos vivos, distribución de medicamentos en el cuerpo humano, técnicas para imágenes de resonancia magnética, clonación de genes, hipotermia, e incluso para avanzadas aplicaciones bioquímicas como diagnóstico y tratamiento de cáncer. ^[1-5].

Para cada una de estas aplicaciones las nanopartículas requieren unas características especiales que dictaminaran sus propiedades físicas y químicas, tales como el tamaño y su distribución, forma y biocompatibilidad. Es en este punto donde se presenta uno de los dos grandes retos de la síntesis de estos materiales, la producción controlada de nanopartículas biocompatibles de tamaño y forma homogénea por variación de las condiciones de reacción tales como concentración de reactivos, implementación de aditivos, tiempo de reacción, temperatura e incluso por la misma variación del tipo de reacción. El segundo reto encontrado surge debido a la gran relación área de superficie a volumen que trae como consecuencia las altas atracciones magnéticas entre las nanopartículas haciendo que estas tiendan a agregarse, lo cual evidentemente limita sus aplicaciones, por lo tanto la dispersión y estabilización de las

nanopartículas es uno de los pasos críticos en la producción de fluidos magnéticos. [1]

Este trabajo describe las primeras síntesis realizadas de este tipo de nanopartículas en el grupo de investigación de bioingeniería y sistemas de distribución de medicamentos en el cuerpo humano de la Universidad de Texas A&M, donde se escogieron como productos nanopartículas de óxido de hierro y cobalto por ser los compuestos con la mayor aplicabilidad. Se obtuvieron por diferentes síntesis: descomposición térmica de un componente organometálico y precipitación del material magnético por reducción de sales respectivamente. También se estudió el efecto de la adición de un surfactante, la relación molar entre este y el componente precursor y el tiempo de reacción, con el fin de habituarse y plantear soluciones a los grandes retos de la nanotecnología de compuestos magnéticos mencionados anteriormente.

En el primer capítulo de esta memoria se realiza un resumen teórico sobre los conceptos básicos de las nanopartículas magnéticas, métodos de síntesis y caracterización utilizados y sus principales aplicaciones. En el segundo capítulo se describe la metodología y los reactivos utilizados para la realización de este proyecto. La caracterización del producto y su análisis son mostrados en el capítulo 3, caracterización que consiste básicamente en microscopía electrónica de transmisión (TEM), análisis de dispersión dinámica de luz (DLS) y espectrometría de rayos X de energía dispersa (EDS). Finalmente las conclusiones de este trabajo y la recopilación bibliográfica del mismo se presentan en los capítulos cuatro y cinco.

1. CONCEPTOS PRELIMINARES.

1.1 CONCEPTOS GENERALES

En nanotecnología, una partícula se define como un objeto pequeño que se comporta como una unidad entera en términos de transporte y sus propiedades, según su tamaño las nanopartículas se dividen en partículas finas, que cubren un amplio rango entre 100 y 2500 nanómetros, mientras que las partículas ultrafinas, son de tamaño entre 1 y 100 nanómetros. Sin embargo gran parte de la literatura considera solo las nanopartículas a aquellas con dimensiones iguales a las de las partículas ultrafinas.^[6, 7] Según el sistema internacional de unidades, deben ser consideradas como nanopartículas, cualquier partícula que tenga tamaño entre 1 y 1000 nanómetros. Las nanopartículas son frecuentemente llamadas como submicrometros, partículas ultradispersas, nanoclústeres o nanocristales.^[8] Las nanopartículas magnéticas son una clase de materiales que pueden ser manipulados bajo la influencia de un campo magnético. Estas partículas generalmente constan de elementos magnéticos tales como hierro, cobalto y zinc, y sus componentes químicos^[9].

Las primeras nanopartículas magnéticas fueron descubiertas en 1962 por Lowenstam como una sustancia natural presente en la lengua y placa dental de los chitones. Luego en 1975, Blakemore descubrió la bacteria magnetotáctica, que tiene dentro de ella cadenas de elementos magnéticos, que utiliza como aguja de una brújula natural, para buscar zonas microaerofílicas con la alineación del campo magnético de la tierra. Es así como surge el interés y se descubre el gran potencial para el uso de estos materiales, y empieza el esfuerzo por su elaboración sintéticamente.^[4] Hasta que en 1980 Massart^[1] obtuvo las primeras coloides acuosas magnéticas estables, alcalinas y ácidas por libre precipitación y tratamiento de la superficie. Desde entonces las investigaciones han continuado tratando de estudiar las propiedades ópticas, magnéticas y químicas de estos

materiales. ^[1] Estas propiedades han sido aprovechadas en aplicaciones como inmovilización, modificación y aislamiento de componentes biológicamente activos entre los cuales se encuentran enzimas, anticuerpos y oligonucleótidos ^[4], se han usado en ferrofluidos para sellos, rodamientos, amortiguadores y motores paso a paso, en medios de grabación magnética ^[11], en la generación, conversión y acondicionamiento de potencia, en la distribución selectiva de fármacos ^[12,13], también exitosamente como agentes de resonancia magnética ^[5,14-17], en la reparación de tejidos, en la remediación de casos de hipotermia y magnetofección ^[18] y en la industria de catalizadores ^[19]. Una breve descripción sobre estas aplicaciones se encuentra en el Anexo 1.

1.2 SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS

Las nanopartículas magnéticas como otros tipos de materiales inorgánicos, son desarrollados con la expectativa de un producto uniforme, fiable de reproducibilidad y un apropiado control basado en la manipulación de los parámetros del proceso, sin embargo debido a las dimensiones tan reducidas de las nanopartículas, tener dichas expectativas es todo un riesgo ^[12]. Para lograr este objetivo se han desarrollado muchos tipos de síntesis que se citan brevemente en el Anexo 2. A continuación se describen los métodos utilizados en este trabajo.

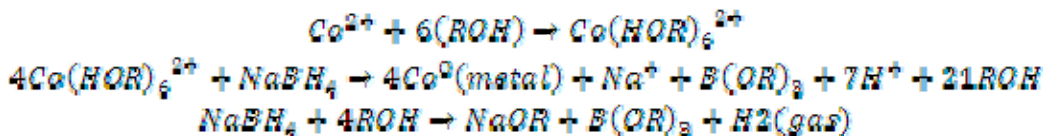
Síntesis por precipitación y reducción.

La clásica técnica de síntesis para nanopartículas de óxido de hierro y cobalto está basada en la coprecipitación de iones por una base ^[20]. La mayoría de ferrofluidos son preparados por coprecipitación de sales férricas y ferrosas y subsecuente tratamiento bajo condiciones hidrotérmicas, para producir nanopartículas de óxido de hierro. ^[4] La desventaja de estas síntesis en solución acuosa es que el valor del pH de la reacción tiene que ser ajustado tanto en los

pasos de síntesis como de purificación, y el proceso con nanopartículas monodispersas de tamaños menores de 20 nm tiene poco éxito. [5]

En las reacciones de precipitación, los precursores metálicos son disueltos en un solvente común, generalmente agua, y un agente precipitante es añadido para formar un sólido insoluble. En la mayoría de los casos un paso más de reducción es requerido. Muchas nanopartículas magnéticas pueden ser sintetizadas por este método con extensas distribuciones de tamaño, y morfología irregular. La mayor ventaja de este método es la gran cantidad de partículas que puede ser sintetizada. Sin embargo los factores cinéticos de la reacción son difíciles de controlar así como el control del crecimiento y por ende el tamaño de partícula. El tamaño y la morfología de las partículas precipitadas pueden ser controladas con éxito limitado a través de parámetros como el pH, la concentración de cationes metálicos, la adición de un quelante y el tipo de agente precipitante [12, 19].

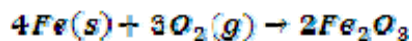
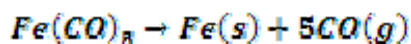
La reducción generalmente añadida consiste en una reducción hidrída de sales metálicas usando borohidruro de sodio. La química de la reducción puede ser complicada, sin embargo la reducción de hierro [21], cobalto [22, 23] y níquel [24] ha sido estudiada con detalle. Las reacciones son típicamente llevadas a cabo en medios no acuosos para obtener una fase de metal pura y en condiciones normales de presión y temperatura. [12] Las siguientes son las reacciones para la preparación de las nanopartículas de cobalto llevada a cabo en este proyecto [25]:



Reacción 1. Precipitación de cobalto por reducción de BH_4^-

Síntesis por descomposición térmica

Nanocristales monodispersos magnéticos con tamaños relativamente pequeños pueden ser sintetizados por descomposición térmica de un componente organometálico en solventes orgánicos con alto punto de ebullición que contienen surfactantes estabilizadores^[26-28]. Los precursores organometálicos incluyen acetilacetatos metálicos. $[M(\text{acac})_n]$ (M=Fe, Mn, Co, Ni, Cr; n=2 o 3, acac=acetilacetatos), cupferronatos $[M^x\text{Cup}_x]$ (M= iones metálicos, Cup= N-nitrosufenilhidroxilaminas, $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{NO})\text{O}-$),^[29] o carbonilos^[30]. Ácido oleico^[31] y hexadecilamina^[32] son frecuentemente usados como surfactantes. Las relaciones molares de los componentes iniciadores incluyendo precursor, solvente y surfactante, son los parámetros decisivos para el control del tamaño y la morfología de las nanopartículas, así como también la temperatura y el tiempo de reacción. Si el metal el precursor es cerivalente, como en los carbonilos, la descomposición térmica deja inicialmente la formación de nanopartículas del metal, pero procedimientos de dos pasos pueden ser usados para producir nanopartículas óxidas. Descomposición de precursores con metales catiónicos deja directamente los óxidos. Esta técnica ha permitido la elaboración de nanopartículas magnéticas de hierro y cobalto puros, de Cr_2O_3 , MnO, Co_3O_4 , Fe_2O_3 y Fe_3O_4 .^[57] Las siguientes son las reacciones que describen la síntesis de Fe_2O_3 en este trabajo:



Reacción 2. Descomposición térmica de pentacarbonilo de hierro y su posterior oxidación.

1.3 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN Y DISPERSIÓN DINÁMICA DE LUZ

La potencia amplificadora de un microscopio óptico está limitada por la longitud de onda de la luz visible. El microscopio electrónico utiliza electrones para iluminar un

objeto. Dado que los electrones tienen una longitud de onda mucho menor que la de la luz pueden mostrar estructuras mucho más pequeñas. La longitud de onda más corta de la luz visible es de alrededor de 4.000 angstroms. Los microscopios electrónicos cuentan con varios elementos básicos. Disponen de un cañón de electrones que dispara un haz de electrones hacia el objeto que se desea aumentar. Una parte de los electrones rebotan o son absorbidos por el objeto y otros lo atraviesan formando una imagen aumentada del espécimen, creando una imagen aumentada. Se utilizan lentes magnéticas para crear campos que dirigen y enfocan el haz de electrones. Los microscopios electrónicos de transmisión pueden aumentar un objeto hasta un millón de veces ^[32].

La dispersión de luz dinámica también conocida como espectroscopía de correlación de fotones, mide la intensidad de luz dispersa en una dirección en particular por las partículas en solución de una muestra. La intensidad cambia con el tiempo debido al movimiento browniano de las partículas. Así el instrumento obtiene un factor de correlación de la intensidad versus el tiempo. Esta a función exponencialmente decreciente con el tiempo es asociada con los coeficientes de difusión. Usando la ecuación de Stokes-Einstein y estos coeficientes el instrumento es capaz de calcular el radio de partícula. La DLS no requiere el conocimiento sobre la composición de la partícula. Esta técnica puede medir partículas del rango de 0.5 nm a 6 μm ^[33].

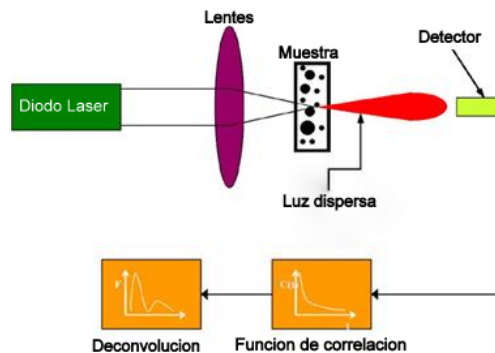


Figura 1. Esquema del funcionamiento de la dispersión de luz dinámica

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizaron nanopartículas de óxido de hierro (III) y de cobalto por descomposición térmica de pentacarbonilo de hierro y por precipitación de una sal de cobalto respectivamente (métodos descritos en el numeral 1.2). Durante la síntesis de las nanopartículas se estudió el efecto de la relación molar entre el surfactante y el precursor y el tiempo de reacción sobre la distribución, forma, estructura y tamaño de las nanopartículas. Con este fin, la síntesis de nanopartículas de óxido de hierro se llevó a cabo con dos surfactantes diferentes, ácido oleico y PVP. Las relaciones molares de $\text{Fe}(\text{CO})_5$ a ácido oleico fueron variadas de 1:1 a 1:3 y de PVP a $\text{Fe}(\text{CO})_5$ de 1:1 a 1:8. Las nanopartículas de cobalto se sintetizaron por reducción de nitrato de cobalto (II) hexahidrato con borohidrido de sodio como agente reductor, propilenglicol como solvente y PVP como surfactante, que fue variada en relación molar con la sal de cobalto de 0:1 a 1:1. La figura 2 describe el procedimiento general de la síntesis de estas nanopartículas.

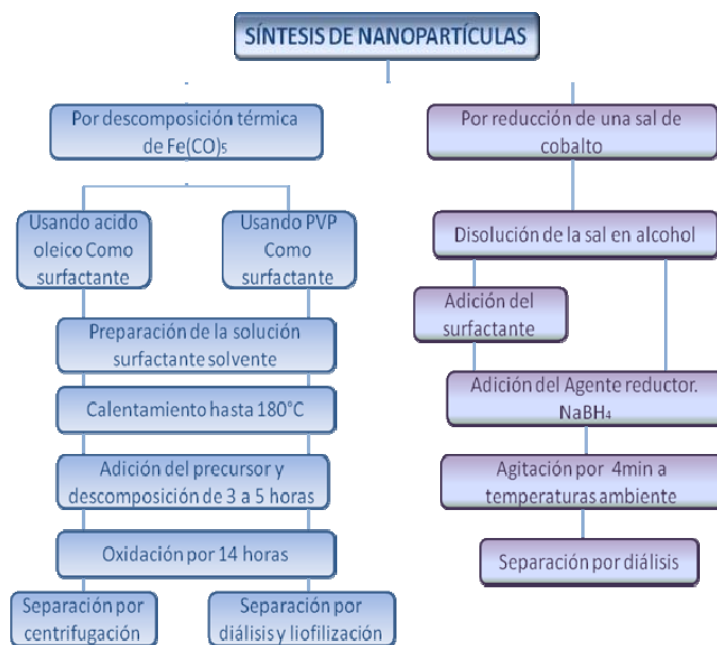


Figura 2. Procedimiento general para la obtención de las nanopartículas

2.1 Síntesis de nanopartículas de óxido de hierro

2.1.1 Síntesis utilizando un ácido graso como surfactante

2.1.1.1 Reactivos

- ◆ *Pentacarbonilo de hierro*. $\text{Fe}(\text{CO})_5$ Precursor. Acros Organic 99.50%
- ◆ *Ácido oleico*. Surfactante. Sigma Aldrich 90%.
- ◆ *Octil Éter*. Solvente. Sigma-Aldrich 99%
- ◆ *Etanol*. Fisher Scientific 95%

2.1.1.2 Método

Una mezcla de 20 ml de octil éter y ácido oleico (0.81, 1.92 y 2.73 ml para diferentes relaciones molares de $\text{Fe}(\text{CO})_5$ a ácido oleico, 1:1, 1:2 y 1:3 respectivamente) fue calentada a 180°C. Posteriormente 0.4 ml de $\text{Fe}(\text{CO})_5$ fueron inyectados rápidamente. La mezcla se dejó en descomposición por 3, 4 y 5 horas en cochadas diferentes para estudiar el efecto del tiempo de reacción. Luego se detuvo la reacción disminuyendo la temperatura hasta temperatura ambiente. Seguidamente la mezcla fue aireada durante 14 horas a 80°C. Finalmente el producto fue limpiado con etanol en una relación de volumen 50/50 y centrifugado tres veces a 11000 rpm por 30 minutos cada vez. El procedimiento se llevó a cabo bajo una atmósfera inerte con nitrógeno ultra puro y con una velocidad de agitación constante de 350 rpm.

2.1.2 Síntesis utilizando un polímero como surfactante

2.1.2.1 Reactivos

- ◆ *Pentacarbonilo de hierro*. $\text{Fe}(\text{CO})_5$ Compuesto organometálico utilizado como precursor del óxido de hierro (III). Acros Organic 99.50%
- ◆ *Polivinilpirrolidona*. Surfactante. Sigma Aldrich con peso molecular promedio = 10000.
- ◆ *Di (etileno glicol) etil éter*. Solvente. Sigma Aldrich >99%

2.1.2.2 Método

Una mezcla de 6 ml de Di(etileno- glicol)etil éter y un gramo de PVP fue calentada a 180°C. Posteriormente 0.04, 0.07 y 0.135 ml de Fe(CO)₅ fueron rápidamente inyectados en cochadas diferentes para estudiar el efecto de la relación molar Fe(CO)₅ a PVP de 3:1, 5:1 y 8:1 respectivamente. La mezcla fue mantenida a esta temperatura por 3 horas con velocidad de agitación de 350 rpm. Luego se detuvo la reacción disminuyendo la temperatura hasta temperatura ambiente. Seguidamente la mezcla fue aireada por 14 horas a 80°C. El procedimiento se llevó a cabo bajo una atmosfera inerte con nitrógeno ultra puro y con una velocidad de agitación constante de 350 rpm. Finalmente para la purificación los productos fueron insertados en membrana de diálisis (Spectra/Por Membrane , Spectrum laboratories, Inc. USA) con un punto de corte molecular de 12000. Se dializaron durante 48 horas, cambiando el agua destilada y deionizada cada seis horas. El resultado de la solución dializada fue congelado a 80°C y liofilizado bajo condiciones de alto vacio removiendo los solventes remanentes para obtener nanopartículas magnéticas en polvo.

2.2 Síntesis de nanopartículas de cobalto

2.2.1 Reactivos

- Nitrato hexahidrato de cobalto. Co(NO₃).6H₂O de Sigma Aldrich 98%
- Borohidrido de sodio. NaBH₄. De Sigma Aldrich 99.99%
- Polyvinylpyrrolidona. Sigma Aldrich peso molecular promedio 10000.
- Propilenglicol. Fisher Scientific. 99%

2.2.2 Método.

11.64 mg de Co(NO₃)₂·6H₂O fueron disueltos en un mililitro de agua, luego 9 ml de propilenglicol fue añadidos bajo agitación a 400 rpm. Para dar una solución 4mM de iones cobalto. Después de esto 0.025 g de NaBH₄ fueron añadidos al sistema que se mantuvo por 4 min bajo agitación y a temperatura ambiente. El procedimiento fue repetido dos veces más adicionando PVP para. 0.4 y 0.2 g of

PVP fueron adicionados para crear sistemas con relaciones molares de Cobalto a PVP, 1:1 y 1:0.5 respectivamente. Las nanopartículas de cobalto que fueron obtenidas en ausencia de surfactante, se agregaban y precipitaban 14 horas después de la síntesis. Es por eso que se agrego PVP con el fin de estabilizarlas y prevenir su futura oxidación.

2.3 Métodos de análisis

2.3.1 Microscopía electrónica de transmisión (TEM)

Todas las nanopartículas se caracterizaron con microscopía electrónica de transmisión utilizando un equipo JEOL JEM 2010 de alta resolución con voltaje de 200 kV y filamento de LaB₆. Para esto se dejaron caer tres gotas sobre de cada solución sobre una celdilla circular de cobre cubierta por carbón.

2.3.2 Dispersión de luz dinámica. (DLS)

Todas las muestras fueron caracterizadas por dispersión dinámica de luz con Un DLS de Brookhaven Instruments corporation con la versión del Software 3.55. Para el análisis 4 ml de solución de nanopartículas diluidas fueron insertadas en una cubeta dentro del instrumento.

2.3.3 Espectrometría de rayos X de energía dispersa (EDS).

Como herramienta incorporada del microscopio electrónico de transmisión JEOL 2010, se utilizó el EDS para conocer la composición elemental de las nanopartículas. Esta prueba fue realizada en cuatro muestras de nanopartículas de óxido de hierro sintetizadas con diferentes relaciones molares de reactivos y a una muestra de cobalto con PVP.

También un campo magnético suave fue aplicado en las paredes de las botellas donde estaban almacenadas las nanopartículas de hierro y cobalto para chequear de una manera cualitativa que las nanopartículas poseían propiedades magnéticas y que podían ser dirigidas con campos magnéticos externos

3 RESULTADOS Y ANÁLISIS

3.1 Nanopartículas de óxido de hierro con un ácido graso como surfactante

3.1.2 Microscopía electrónica de transmisión

Inicialmente se presentan las imágenes de las nanopartículas obtenidas por variación de la relación molar de $\text{Fe}(\text{CO})_5$ a ácido oleico de 1:1 a 1:3 con un tiempo de reacción constante de 3 horas en las figuras 3, 4 y 5.

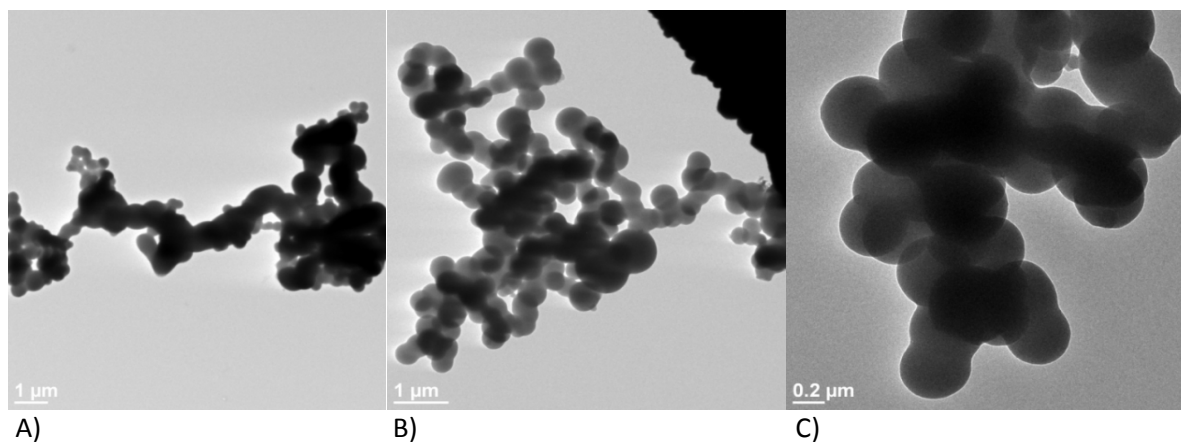


Figura 3. Nanopartículas sintetizadas en un sistema con relación molar de $\text{Fe}(\text{CO})_5$ a ácido oleico 1:1 . A) Imagen ampliada 1600 veces. B) Imagen ampliada x 5700. C) Imagen ampliada x 17000

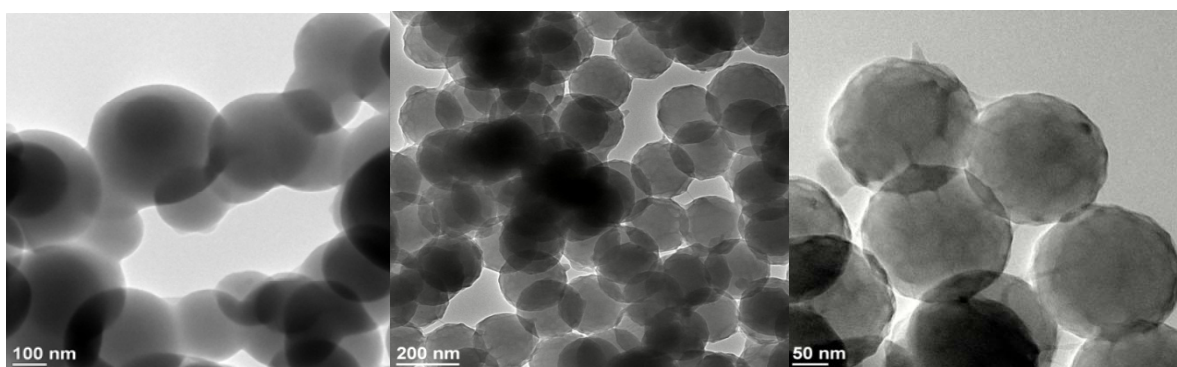


Figura 4. Nanopartículas sintetizadas en un sistema con relación molar de $\text{Fe}(\text{CO})_5$ a ácido oleico 1:2 . A) Imagen ampliada 1700. B) Imagen ampliada x 34000. C) Imagen ampliada x 80000

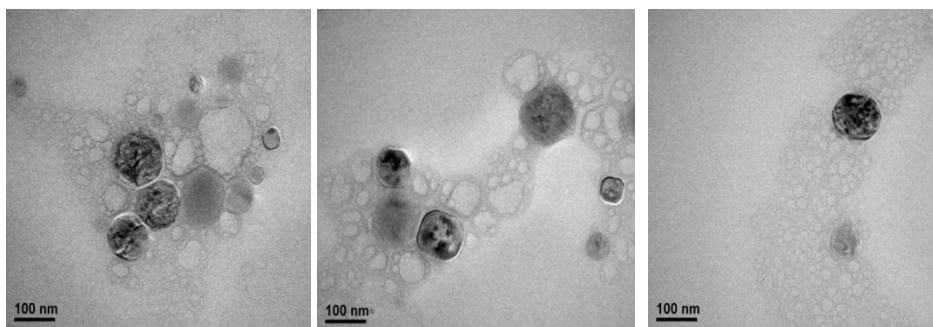


Figura 5. Nanopartículas) sintetizadas en un sistema con relación molar de $\text{Fe}(\text{CO})_5$ a ácido oleico 1:3 . A) Imágenes ampliadas 25000 veces

De estas imágenes se puede observar que la cantidad de surfactante influye significativamente en el tamaño de las nanopartículas sintetizadas, lo cual se debe a que el ácido oleico actúa como estabilizador en la etapa de crecimiento de los submicrometros. Así a mayores cantidades de surfactante se obtienen nanopartículas de menor tamaño. También es notorio que la proximidad entre las partículas aumenta con menores cantidades de ácido oleico, lo cual significa que la atracción entre ellas es amortiguada por el surfactante. Así las nanopartículas mostradas en la figura 3 están mucho más atraídas y aglomeradas que las de la figura 5. Las nanopartículas obtenidas son de forma esférica en su mayoría, condición que favorece futuras modificaciones de su superficie.

Las siguientes son las imágenes de la variación del tiempo de reacción de 4 y 5 horas manteniendo constante la relación molar de $\text{Fe}(\text{CO})_5$ a ácido oleico en 1:2

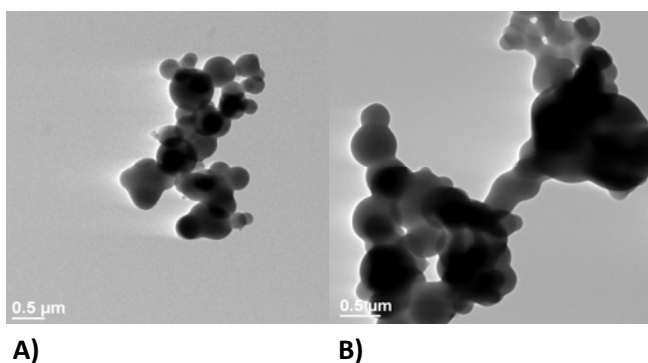


Figura 6. Nanopartículas sintetizadas con tiempo de reacción 4 horas. A) Imagen ampliada 8000 veces B) Ampliación x 1000

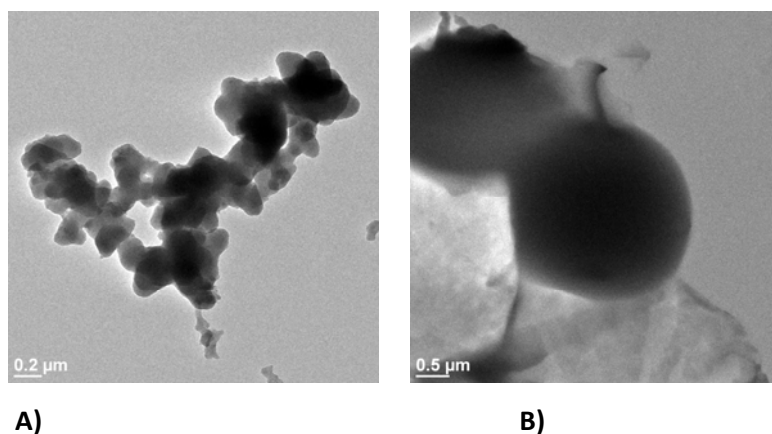


Figura 7. Nanopartículas sintetizadas con tiempo de reacción 5 horas. A) Imagen ampliada 17000 veces B) Ampliación x 8000

Las figuras 6 y 7 muestran que a tiempos de reacción más largos, el tamaño de las nanopartículas aumenta, esto quiere decir que aún después de 5 horas el crecimiento de las nanopartículas continúa. Sin embargo también se observa que las partículas están muy apiñadas entre sí y que son menos homogéneas en forma y tamaño que las sintetizadas con tiempo de reacción 3 horas, por lo cual se presume que a tiempos mayores que este, por sus propiedades magnéticas las nanopartículas tienden a agregarse y a formar nuevas partículas más grandes e irregulares.

3.1.3 Dispersión de luz dinámica

La dispersión de luz dinámica fue una herramienta útil para observar la distribución de tamaño de cada suspensión de nanopartículas. Así se pudo tener una idea clara de la amplitud de cada distribución y del tamaño promedio de partícula permitiendo la comparación cuantitativa de tamaño entre cada variación de síntesis. Inicialmente en la Figura 8 se muestran las distribuciones variando la relación molar de precursor a surfactante, luego en la figura 9 se encuentran las distribuciones de tamaño variando el tiempo de reacción.

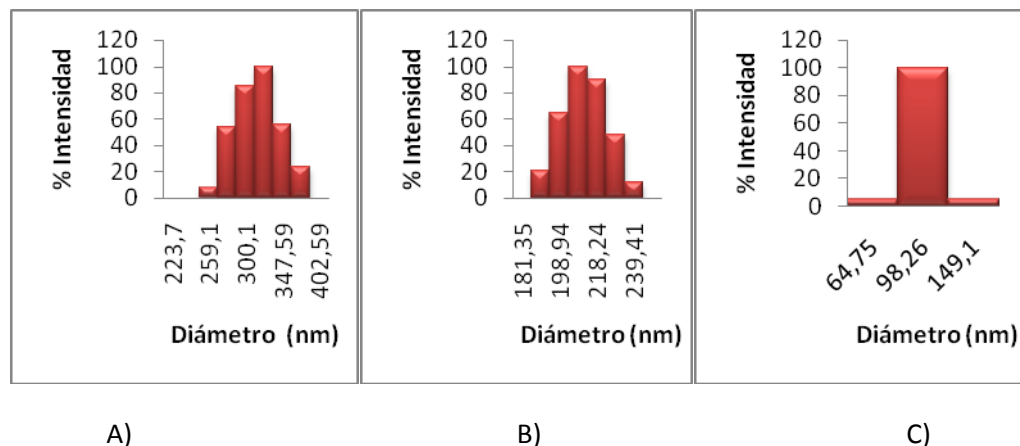


Figura 8. Distribución de tamaño de las nanopartículas. A) Relación molar 1:1 y tiempo de reacción 3 horas. B) Relación molar 1:2 y tiempo de reacción 3 horas. C) Relación molar 1:3 y tiempo de reacción 3 horas

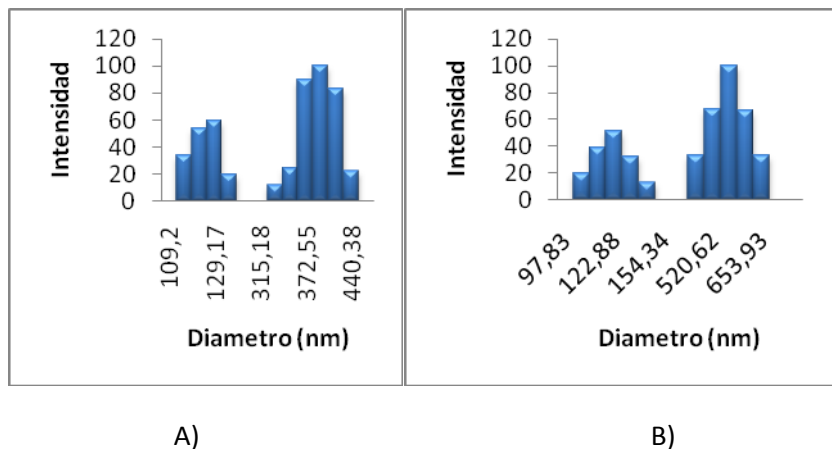


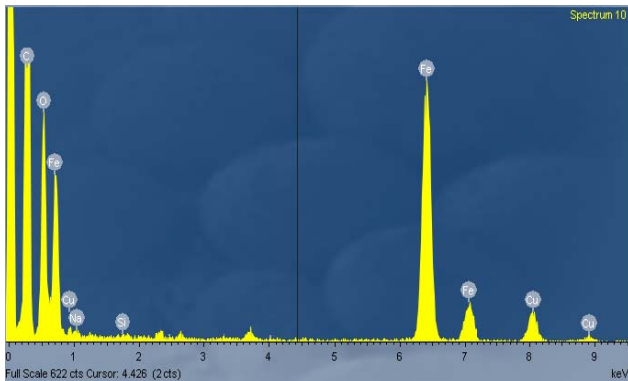
Figura 9. Distribución de tamaño de las nanopartículas. A) Relación molar 1:2 y tiempo de reacción 4 horas. B) Relación molar 1:2 y tiempo de reacción 5 horas.

Las imágenes mostradas por el TEM fueron acordes a las distribuciones de tamaño encontradas con el análisis de dispersión de luz dinámica mostrando que las nanopartículas disminuyen desde 320 nm hasta 100 nm cuando se aumenta la relación molar de pentacarbonilo de hierro a ácido oleico de 1:1 a 1:3, con distribuciones mucho más cerradas para esta última relación molar. También comprueba que las distribuciones para tiempos de reacción mayores de 3 horas son mucho más amplias y no son uniformes, encontrando dos grupos de nanopartículas con tamaño diferente en cada batch que oscila desde 109 hasta

440 nm cuando el tiempo de reacción fue 4 horas con tamaño más probable de 393 nm, Figura 9A y de 97 a 653 nm con tamaño más probable de 561 nm cuando el tiempo de reacción fue de 5 horas Figura 9C

3.1.4 Espectroscopía de rayos X de energía dispersa

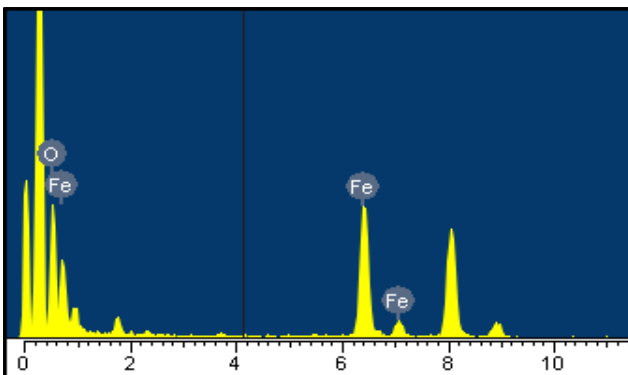
La espectroscopía de rayos X de energía dispersa como herramienta incluida en el TEM y usando su mismo principio permitió realizar un análisis de composición elemental cuantitativo sobre objetos con superficies muy pequeñas e identificar el tipo de compuesto de las nanopartículas de una manera acertada. La espectroscopía se realizó en tres muestras, cada una con relación molar diferente para observar el efecto de dicha variable sobre la composición química de las partículas.



<i>Elemento</i>	<i>% Peso</i>	<i>% Atómico</i>
Hierro	68,72 ± 3.45	39.3
Oxígeno	31.28 ± 1.72	60.7

Tabla 1. Composición elemental de nanopartículas con relación molar 1:1

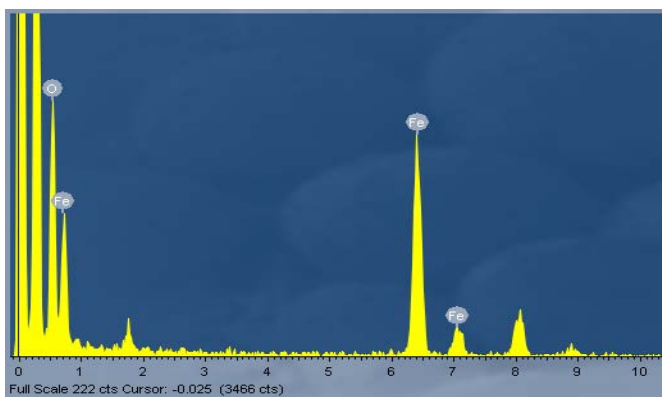
Figura 10. Espectroscopía de nanopartículas con relación molar 1:1



<i>Elemento</i>	<i>% Peso</i>	<i>% Atómico</i>
Hierro	68.65 ± 3.8	39.25
Oxígeno	31.35 ± 1.8	60.75

Tabla 2. Composición elemental de nanopartículas con relación molar 1:2

Figura 11. Espectroscopía de nanopartículas con relación molar 1:2



<i>Elemento</i>	<i>% Peso</i>	<i>% Atómico</i>
Hierro	69.21 ± 3.42	39.57
Oxigeno	30.79 ± 1.61	60.43

Tabla 3. Composición elemental de nanopartículas con relación molar 1:

Figura 12. Espectro de nanopartículas con relación molar 1:3

La Espectroscopía de rayos X de absorción electrónica comprueba que la composición de las nanopartículas es un óxido de hierro. Se presume que se trata de óxido de hierro (III), ya que los porcentajes elementales encontrados sobre las nanopartículas son bastantes cercanos a los teóricos. El porcentaje atómico de hierro teórico para nanopartículas de Fe_2O_3 puro debería ser del 40%, los resultados obtenidos muestran porcentajes del 39.3, 39.25 y 39.55 %. (Tablas 1, 2 y 3) También es notorio que la composición de las nanopartículas no varía con la cantidad de surfactante agregado al sistema. En el espectro se encontraron otros elementos como cobre y sílice, atribuidos en su totalidad al la celdilla que sostenía la muestra.

3.1.5 Aplicación de un campo magnético

Las nanopartículas de óxido de hierro pudieron ser colectadas al ser expuestas a un campo magnético externo, tal y como se puede observar en las Figura 16. Sin embargo esta prueba solo fue de carácter cualitativo para comprobar que las partículas podían ser direccionadas bajo un campo magnético y no para medir el nivel de magnetización de estas.

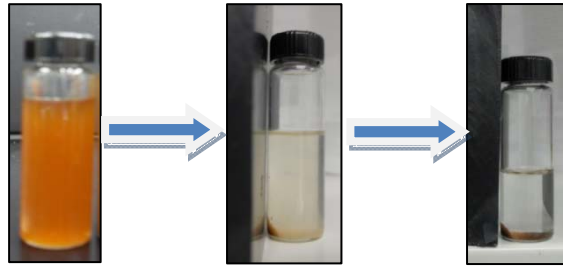


Figura 13. Recolección de Nanopartículas con un campo magnético

3.2 Nanopartículas de óxido de hierro con polímero como surfactante

3.2.1 Microscopía electrónica de transmisión

De las Figura 14 a la Figura 17 se muestran las nanopartículas obtenidas por variación de la relación molar de PVP a $\text{Fe}(\text{CO})_5$, La variación de la relación molar se realizó de 1:3 a 1:7.

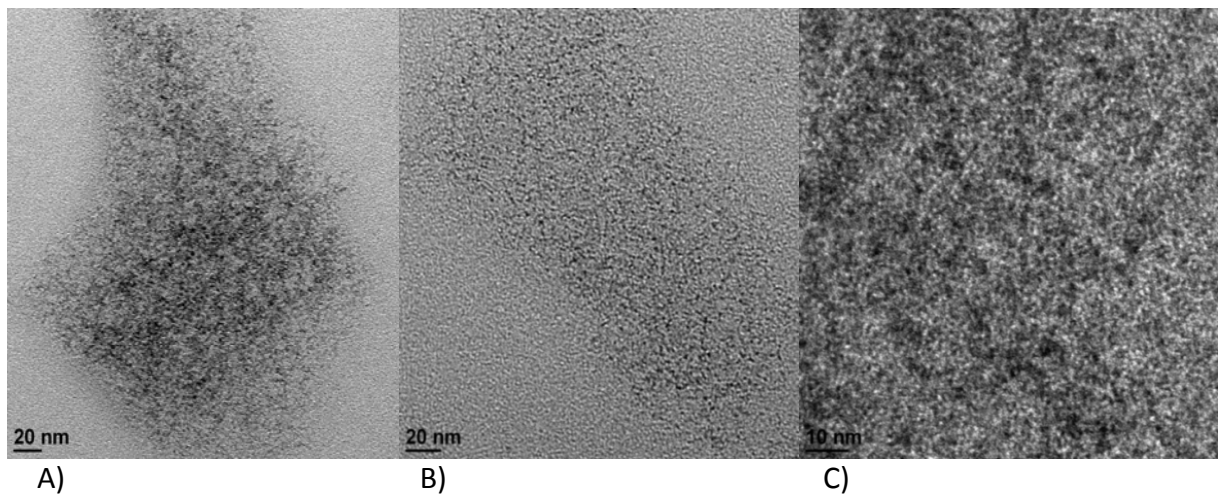


Figura 14. Nanopartículas con relación molar de PVP a $\text{Fe}(\text{CO})_5$ 1:3 A) y B) Imágenes ampliadas 9000 veces C) Ampliación x 115000 D) ampliación por 190000

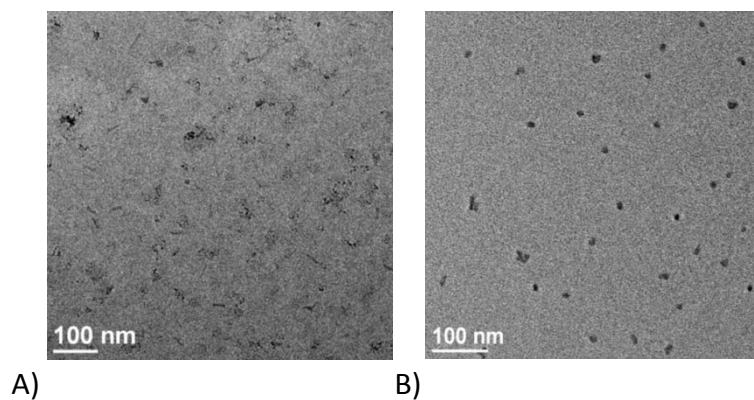


Figura 15. Nanopartículas con relación molar de PVP a $\text{Fe}(\text{CO})_5$ 1:5 A) Imagen ampliada 1700 veces B) Ampliación x 53000

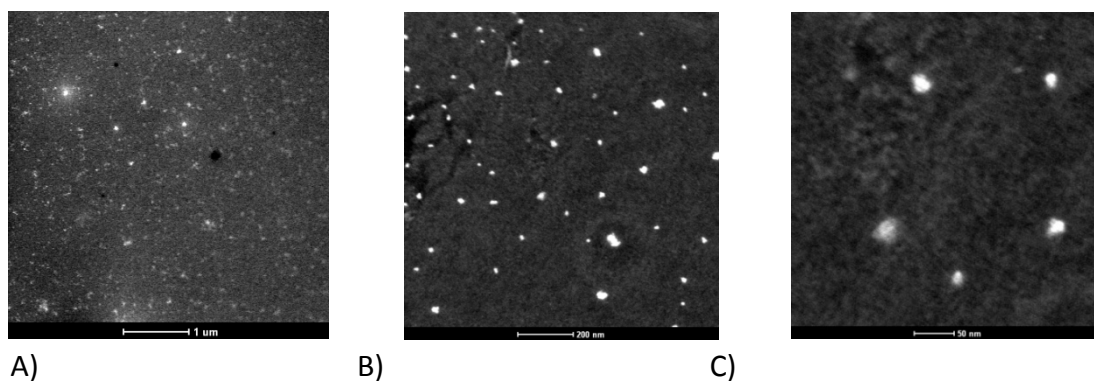


Figura 16. Nanopartículas con relación molar de PVP a $\text{Fe}(\text{CO})_5$ 1:5. A) Ampliación x 2000 veces B) Ampliación x 110000 C) Ampliación x 320000

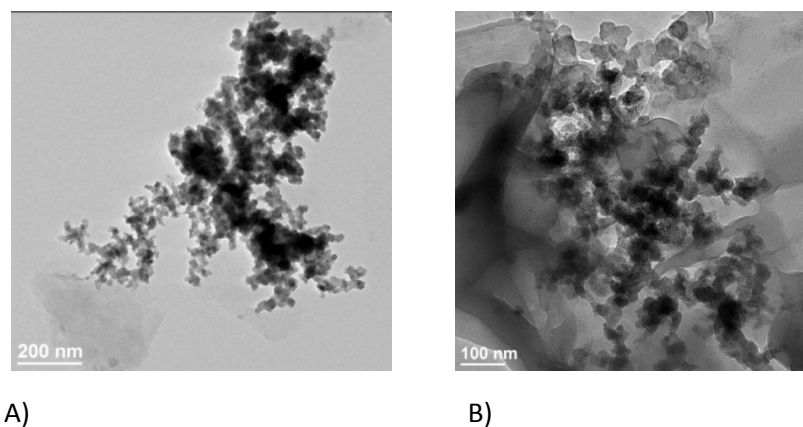


Figura 17. Nanopartículas con relación molar de PVP a $\text{Fe}(\text{CO})_5$ 1:7 . A) Imagen ampliada 34000 veces B) Ampliación x 53000

La síntesis con el surfactante tipo polímero mostró una clara reducción del tamaño de partícula, esto se ha atribuido al elevado peso molecular de la PVP, que disuelto, aumenta de manera significativa la viscosidad de la solución. Así la velocidad de crecimiento de los núcleos inicialmente formados que depende de las colisiones impedidas por el medio viscoso con otras nanopartículas, es menor. Por lo tanto el hierro que se descompone no crece alrededor de los núcleos, sino que nuevos núcleos son formados. Por la misma razón se atribuye la buena dispersión de las nanopartículas. Tal y como se puede observar de las Figuras 14 a 17, a pesar de que las partículas están muy próximas entre si no hay aglomeración entre ellas. La Figura 16 muestra imágenes de las nanopartículas usando el modo de barrido electrónico del TEM para obtener mayores resoluciones y mejor contraste de partícula, este modo tuvo que ser utilizado debido al tamaño de partícula tan pequeño.

El tamaño de las nanopartículas incrementa a medida que la cantidad de PVP disminuye en el sistema. Para la relación molar PVP a $\text{Fe}(\text{CO})_5$ 1:3 se sintetizaron las partículas de tamaño menor 5nm (Figura 17), de 15 nanómetros aproximadamente con relación molar 1:5 (Figuras 18 y 19) y de 40nm con relación molar PVP a $\text{Fe}(\text{CO})_5$ 1:7 (Figura 20). Las nanopartículas con menor cantidad de PVP además de ser más grandes son más irregulares en forma, no se puede concluir que sean nanopartículas esféricas.

3.2.2 Dispersión de luz dinámica

Las distribuciones de tamaño encontradas (Figura 18) no corresponden a las dimensiones de partícula vistas en el TEM, comportamiento que se explicó debido a la capa protectora de PVP, se piensa que el DLS no estaba tomando el tamaño del núcleo sino de una gran partícula compuesta por un centro de óxido de hierro y una capa gruesa de PVP según se esquematiza en la Figura 19.

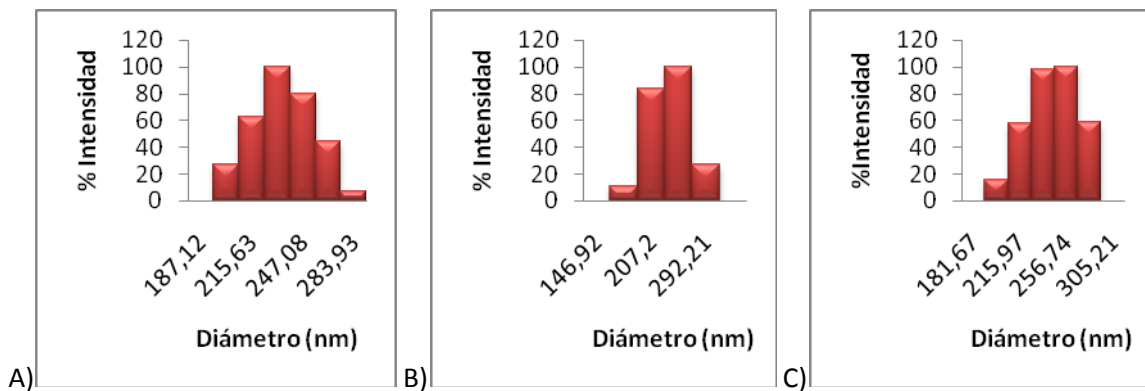


Figura 18. Distribución de tamaño de las nanopartículas. A) Relación molar PVP a Fe (CO)₅ 1:3 B) Relación molar PVP a Fe (CO)₅ 1:5 C) Relación molar PVP a Fe (CO)₅ 1:7

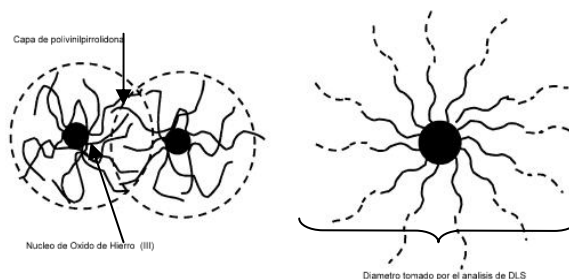
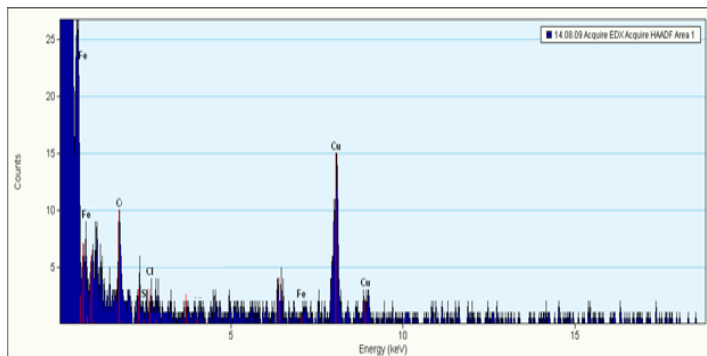


Figura 19. Diagrama de las nanopartículas cubiertas por PVP

3.2.3 Espectroscopia de rayos X de absorción electrónica.

Las espectroscopia de rayos X de energía dispersa, mostró nuevamente que las nanopartículas corresponden a oxido de hierro (III). Esta prueba solo se realizó a la muestra sintetizada con relación molar 1:7



Elemento	% Peso	% Atómico
Hierro	71.23 ± 3.45	40.72
Oxigeno	28.77 ± 1.72	60.7

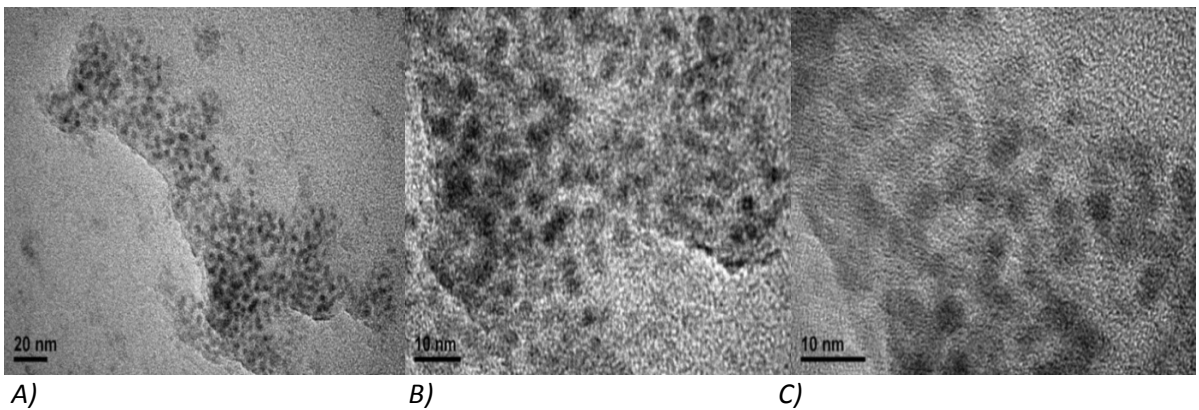
Tabla 4. Composición elemental de nanopartículas con relación molar 1:7

Figura 20. Espectro de nanopartículas con relación molar 1:7

3.3 Nanopartículas de cobalto

3.3.2 Microscopía electrónica de transmisión

Las siguientes son las imágenes de las nanopartículas de cobalto sintetizadas. La Figura 21 muestra las nanopartículas elaboradas sin adición de surfactante, mientras que la figura 22 y 23 muestran las nanopartículas obtenidas con una relación molar de precursor a PVP de 1:1 y 1:0.5 respectivamente.



21. Nanopartículas sintetizadas en sin PVP. A) Imagen ampliada 20000 veces B) Ampliación x 300000. D) Ampliación x 400000

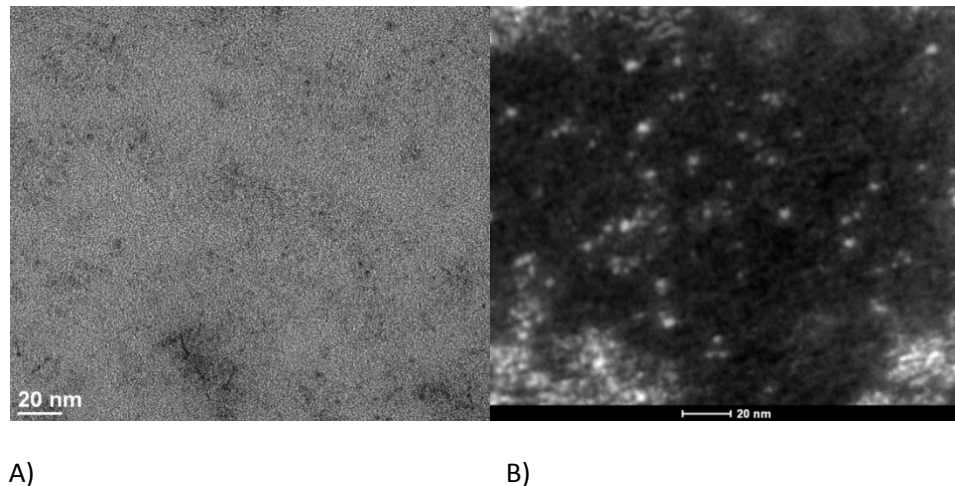
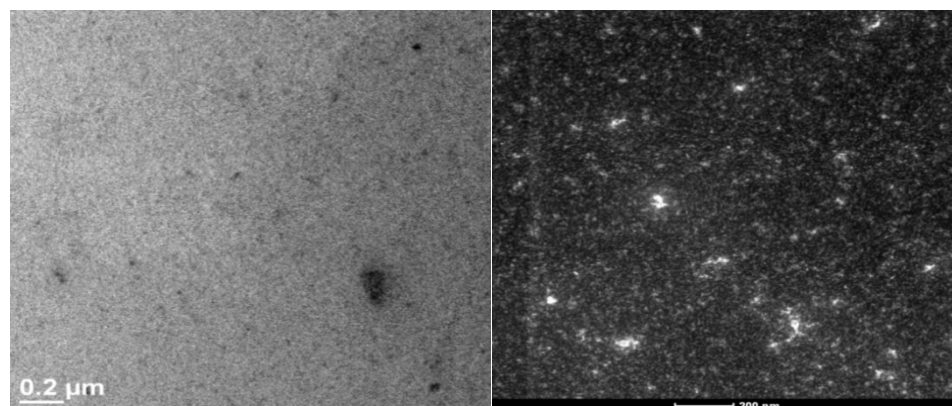


Figura 22. A) Nanopartículas con relación molar de PVP a Cobalto de 1:1. Imagen ampliada 20000 veces B) Ampliación x 63000.



C)

D)

Figura 23. A) Nanopartículas con relación molar de PVP a Cobalto de 1:0.5. Imagen ampliada 17000 veces B) Ampliación x 100000.

Igual que en las demás síntesis de nanopartículas, el tamaño disminuye al aumentar la cantidad de surfactante añadido por la inhibición del crecimiento del núcleo con la PVP. Tamaño que disminuyó de 8 a 1 nm aproximadamente según las Figuras 21, 22 y 23. La forma de las nanopartículas no es clara, sin embargo la Figura 21 indica que puede tratarse de partículas esféricas. En general las nanopartículas de cobalto con PVP se encuentran bien dispersas y no aglomeradas. La parte B de las Figuras 22 y 23 son imágenes tomadas con el modo de barrido electrónico del TEM, modo que se usó para aumentar la magnificación de las partículas debido a su pequeño tamaño.

3.3.3 Dispersión de luz dinámica

Las distribuciones de tamaño mostradas por la DLS en la Figura 24, concuerdan con las imágenes del TEM mostradas en las Figuras 21, 22 y 23. Es de gran interés el pequeño tamaño obtenido de estas nanopartículas, de 1 nm con relación molar 1:1. De 2 nm con relación molar 1:0.5 y de 10 nm sin PVP (Figura 24), lo que las convierte en un material potencial para numerosas aplicaciones.

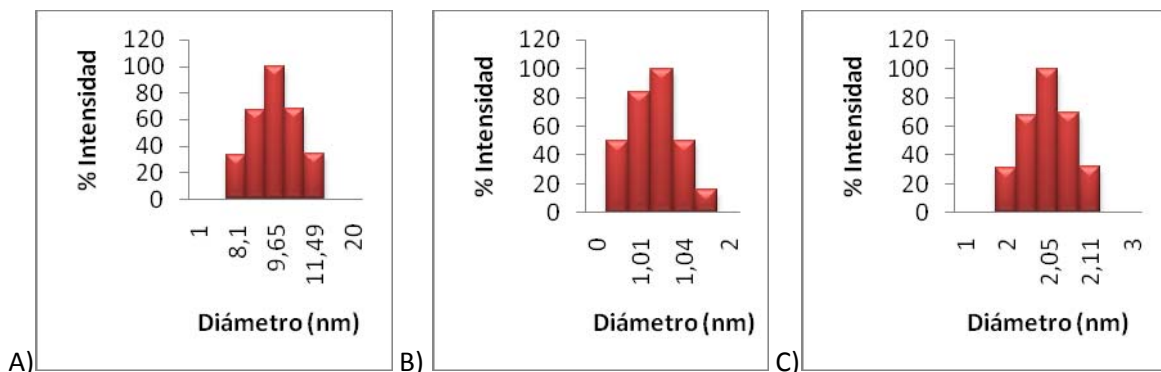


Figura 24. Distribución de tamaño de las nanopartículas. A) Sin PVP B) Relación molar Cobalto a PVP 1:1 C) Relación molar Cobalto a PVP 1:0.5

Es importante notar como el método de precipitación por reducción con NaBH_4 da como resultado partículas mucho más pequeñas que el método de descomposición térmica.

3.3.4 Espectroscopía de rayos X de energía dispersa

Con el espectro de rayos X de energía dispersa mostrado en la figura 25 se pudo comprobar la composición de nanopartículas de cobalto como metal puro, ya que el EDS no reconoció otros elementos como oxígeno, aparte de los que constituyen la celda que soporta la muestra. (Carbón, cobre y sílice). Esta prueba solo fue realizada en las nanopartículas sintetizadas sin PVP, ya que el EDS presenta algunas limitaciones de exactitud cuando la muestra presenta tamaños menores de 5 nm.

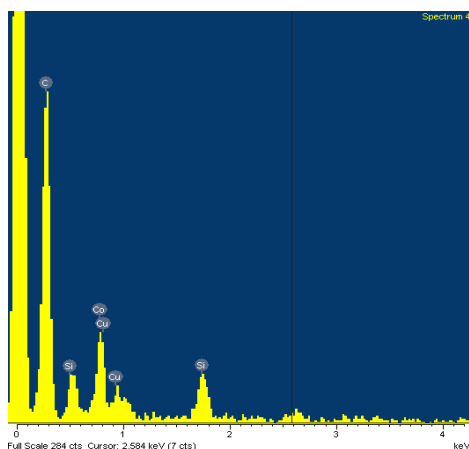


Figura 25. Espectro de las nanopartículas de cobalto

4 CONCLUSIONES

- ✓ Se lograron sintetizar nanopartículas magnéticas de óxido de hierro (III) y de cobalto por medio del método de descomposición térmica y de precipitación por reducción de sales respectivamente, estudiando el efecto de la concentración de reactivos en las propiedades del producto final.

- ✓ Se comprobó que una mayor cantidad de surfactante en el sistema, da como resultado la síntesis de nanopartículas más pequeñas. De igual forma un aumento en el peso molecular del surfactante también tiene como efecto nanopartículas de menor tamaño. Por otro lado un aumento en el tiempo de reacción da como resultado partículas de diámetro con distribuciones son homogéneas y forma irregular. La estructura química de las nanopartículas no fue afectada por los cambios de concentración de reactivos, ni por el cambio de surfactante de ácido oleico a PVP.

- ✓ Por el método de descomposición térmica se pudieron obtener nanopartículas del tipo óxido, mientras que por el método de precipitación por reducción, se pueden obtener nanopartículas de metal puro, sin embargo a pesar que las nanopartículas sintetizadas por este método son de menor tamaño, las distribuciones son más amplias y de forma menos homogénea.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Z.L. Lio, H.B. Wang, Q.H. Lu, G.H. Du, L. Peng, Y.Q. Du, S.M. Zhang, K.L Yao. Synthesis and characterization of ultrafine well disperse magnetic nanoparticles. Journal of Magnetism and Maganetic Materials, 283 (2004) , 228.
- [2] S.Ping, L.Sook, S. Young, K. Jong, L.Ying, K. Chong. Preparation of monodispersed iron nanoparticles by therman decomposition. Journal of rare earth permanent magnets and their applications. 2007. 205.
- [3] T. Hyeon. Chemical synthesis of magnetic nanoparticles. The Royal society of Chemistry. 2003. 927
- [4] I.Safaric, M Safarikova. Magenetic Nanoparticles and Biosciences. Journal Monatshette Fur chemie.2002. 133, 737-759.
- [5] Y.Lee, K.Woo,K.Choi. Preparation of water dispersable and biocompatible iron oxide nanoparticles for MRI agent. IEEE transactions of nanotechnology, vol 7. 2008. 112-112.
- [6] C,Buzea, I. Pacheco, K Robbie. Nanomaterials and Nanoparticles. Sources and Toxicity. Bioinerphases 2. 2007. MR 17
- [7] ASTM E 2456 - 06 Standard Terminology Relating to Nanotechnology.
- [8] D. Huber.Synthesis, aroperties, and applications of iron nanoparticles. Small 2005, 1, No. 5, 482 –501.
- [9]. D. W. Elliott, W.-X. Zhang, Environ. Sci. Technol. 2001, 35, 4922.
- [10] D.H. Peapus. [ccp4bb]: DLS: discrete dimer vs random assemblby. www.unizar.es/lfnae/luzon/notas/Propiedades%20magneticas.pdf
- [11]IBM company.
<http://www916.ibm.com/press/prnews.nsf/jan/c365d28cf5e8b9f5852568a50050bb4>
- [12] M.A. Willard, L.K Kurihara, E.E Carpenter, S.Calvin, V. Harris. Chemically prepared magnetic nanoparticles. International materials revies. 2004 Vol 49. 125-170

- [13] T. Jain, M. Morales, S. Sahoo, D. Pelecky, V. Labhassetwar. Iron oxide nanoparticles for sustained delivery of anticancer agents. *Molecular Pharmaceutics*. Vol.2. 194-195
- [14] G.A Johnson, et al. Histology by magnetic resonance microscopy. *Magnetic Resonance* 1993;Q9:1–30.
- [15] Van Beers, B. E., Pringot, J., and Gallez, B., *J. Radiol.* **76**, 991 (1995). 2. Chouly, C., Pouliquen, D., Lucet, I., Le Jeune, J. J., and Jallet, P., *J. Microencapsulation* **13**, 245 (1996).
- [16] Zhijian Wu, Hong Xiang, Taehoon Kim, Myung-Suk Chun, Kangtaek Lee, *Journal of Colloid and Interface Science*, 304, 2006, 119.
- [17] Pouliquen, D., Perroud, H., Calza, F., Jallet, P., and Le Jeune, J. J., *Magnetic Resonance*. **24**, 75 (1992).
- [18] A. Kumar, M Gupta. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials* 26 (2005) 3995-4021
- [19] A, Hui, E.L. Salabas, F. Schuth. Magnetic nanoparticles: synthesis, protection, Functionalization and application. *Chem. ed.* 2007. 46 1222-1244.
- [20] C. Qin, C. Lin, Y. Hu, J. Shen, M. Ye. Facile synthesis of magnetic iron oxide nanoparticles using 1-methyl-2-pyrrolidone as functional solvent. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* 336 (2009)
- [21] G. N. Glavée, K. J. Klabunde, C. M. Sorensen and G. C. Hadjipanayis: *Inorg. Chem.*, 1995, 34, 28–35.
- [22]. G. N. Glavée, K. J. Klabunde, C. M. Sorensen and G. C. Hadjipanayis: *Langmuir*, 1993, 9, 162–169.
- [23]. J. P. Chen, C. M. Sorensen, K. J. Klabunde and G. C. Hadjipanayis: *Phys. Rev. B*, 1995, 51, 11527–11532.
- [24]. G. N. Glavée, K. J. Klabunde, C. M. Sorensen and G. C. Hadjipanayis: *Langmuir*, 1994, 10, 4726–4730.
- [25] Y.Chen, K. Yong, J.Li. Size controlled synthesis of Co nanoparticles by combination of organic solvent and surfactant.. *Surface Science*. 255 . 20094039-4040.

[26] J. Park, K. An, Y. Hwang, J.-G. Park, H.-J. Noh, J.-Y. Kim, J.-H. Nat. Mater. 2004, 3, 891.

[27] S. Sun, H. Zeng, D. B. Robinson, S. Raoux, P. M. Rice, S. X. Wang, G. Li, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 273.

[28] F. X. Redl, C. T. Black, G. C. Papaefthymiou, R. L. Sandstrom, M. Yin, H. Zeng, C. B. Murray, S. P. O'Brien, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 14 583.

[29] J. Rockenberger, E. C. Scher, A. P. Alivisatos, J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 11595.

[30] D. Farrell, S. A. Majetich, J. P. Wilcoxon, J. Phys. Chem. B 2003, 107, 11022.

[31] A. C. S. Samia, K. Hyzer, J. A. Schlueter, C.-J. Qin, J. S. Jiang, S. D. Bader, X.-M. Lin, J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 4126.

[71] Y. Li, M. Afzaal, P. O'Brien, J. Mater. Chem. 2006, 16, 2175.

[32] P Saenz Pena. Hipertextos del área de biología. Universidad Nacional del nordeste-Argentina. <http://www.biologia.edu.ar/microscopia/meb.htm>

[33] Agilent Technologies. Dynamic light Scattering
119 <http://www.home.agilent.com/agilent/home.jspx?cc=US&lc=eng>

ANEXOS

1. APLICACIONES DE LAS NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS.

- **Inmovilización y modificación de componentes biológicamente activos.**

La inmovilización de enzimas, anticuerpos, oligonucleótidos y otros compuestos biológicamente activos es una técnica muy importante en el campo biomédico. Los componentes biológicamente activos inmovilizados por agentes magnéticos pueden ser removidos del sistema o direccionados hacia un sitio específico usando un campo magnético externo. Los componentes inmovilizados pueden ser usados para emitir sus actividades en procesos deseados, o pueden ser usados también como ligandos de afinidad para capturar o modificar moléculas o células objetivo. Las nanopartículas magnéticas han sido usadas para la inmovilización de una gran variedad de enzimas, como glucosa oxidasa y uricasa, anticuerpos, oligonucleótidos, etc.^[4]

- **Aislamiento de componentes biológicamente activos.**

El aislamiento y separación de moléculas específicas representa uno de los mayores problemas en biociencias. Las nanopartículas magnéticas han sido herramientas poderosas para alcanzar dicho objetivo. Los aislamientos magnéticos que se han realizado hasta el momento son mucho más rápidos que los procedimientos estándar de cromatografía líquida. Para este método las nanopartículas son preferibles de gran tamaño.^[4]

- **Ferrofluidos**

Un ferrofluido consiste en una solución de nanopartículas magnéticas cubiertas por un surfactante. Un ferrofluido típico tiene solo 5% en volumen en partículas magnéticas, 10% del volumen en surfactante y el balance restante en líquido transportador. Las nanopartículas de los ferrofluidos están dispersas por el surfactante que previene su aglomeración y superan los campos magnéticos locales y las fuerzas de Van der Waals existentes entre las nanopartículas, como resultado cuando el ferrofluido no está bajo la presencia de un campo magnético externo este no tiene magnetización. Sin embargo cuando un campo magnético es aplicado a la solución las nanopartículas se orientan con respecto a las líneas de flujo magnético. Cuando el campo es removido, las partículas se dispersan nuevamente aleatoriamente sin magnetización. Esto hace que los ferrofluidos sean útiles en sellos, rodamientos, amortiguadores y motores paso a paso. ^[12]

- **Medios de grabación magnética.**

Recientemente se ha demostrado que nanopartículas recubiertas de surfactante pueden auto ensamblar en matrices periódicas. El igual espaciamiento de las partículas les da alto potencial para la próxima generación de materiales de almacenamiento magnético como bits individualmente direccionables. Un claro ejemplo es la matriz creada por los investigadores de IBM. En este caso, nanopartículas monodispersas de FePt, fueron procesadas por descomposición térmica de pentacarbonilo de hierro y reducción de acetilacetato de platino en presencia de ácido oleico y oleil amina como estabilizadores. Este medio magnético puede soportar una capacidad de datos 100 veces mayor a la de los dispositivos actuales. ^[11]

- **Generación conversión y acondicionamiento de potencia.**

Componentes electrónicos de alta frecuencia, incluyendo cambiadores de modo de fuentes de alimentación, filtros para condicionamiento de potencia, convertidores de potencia usan típicamente núcleos de ferrita. Ferritas son deseables porque son óxidos magnéticos aislados con alta resistencia eléctrica que minimiza las pérdidas relacionadas con la conducción. Estos núcleos son hechos por compactación de partículas de ferrita, generalmente del orden de micrómetros. Son procesados usando métodos de reducción química, seguido por mezclado, cocción, compactación y sinterización. Las nanopartículas ferritas han sido consideradas recientemente para estas aplicaciones. Los beneficios de usar nanopartículas incluyen realizar el tratamiento térmico a temperaturas más bajas, menos fases de transformación y en algunos casos, la mejora del rendimiento ^[12]

Distribución Selectiva de fármacos.

Es bien sabido que la quimioterapia es un efectivo tratamiento para contrarrestar las células cancerosas, sin embargo esta se entrega como dosis para todo el cuerpo, lo que crea efectos secundarios graves para el paciente, Una propuesta de las nanopartículas magnéticas es que administre dichos medicamentos dirigidamente. Las partículas magnéticas adsorben la droga administrada que es localizada por medio de un campo magnético externo. La fuerza física creada por el campo magnético externo actúa para transportar las partículas a través de las paredes vasculares, hasta su posicionamiento y retención en proximidades cercanas a las células cancerígenas. Esto permite tener dosis más concentradas de drogas anticáncer lo que aumenta su rendimiento y el tiempo de vida en el sitio objetivo. Para prevenir peligrosas aglomeraciones de partículas en la corriente sanguínea las nanopartículas deben tener un tamaño muy pequeño similar a las dimensiones de los capilares, de forma esférica y con una distribución de tamaño

con desviación estándar menor del 15%. Además las partículas deben tener un alto momento magnético y cambiar su magnetización rápidamente a campos magnéticos con intensidad baja. ^[12,13]

Agentes de resonancia electromagnética.

Nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro juegan un importante rol como agentes de resonancia magnética, diferenciando los tejidos sanos de los patológicos. Recientes desarrollos en imágenes de resonancia magnética han permitido mostrar imágenes en vivo de alta resolución microscópica. Sin embargo estas nanopartículas deben tener una modificación especial en la superficie para hacerlas biocompatibles. Una amplia variedad de nanopartículas de óxido de hierro han sido sintetizadas con materiales de recubrimiento como, dextran, almidón, albumina, siliconas y polietilenglicol, El tamaño hidrodinámico de las partículas varía entre 10 y 3500 nm. Los productos Intravenosamente inyectados se constituyen de pequeños núcleos de óxido de hierro (diámetros de 5 a 15 nm), cubiertos por una capa delgada de polímero adsorbido, para un diámetro total entre 30 y 150 nm. Estas nanopartículas presentan una alta remanencia vascular y redistribución en el sistema monofagocito mononuclear. (Hígado, bazo, la médula ósea, y de los ganglios linfáticos). Estudios de diferentes agentes de contraste han mostrado que la biodistribución, así como la remanencia vascular, depende del tamaño, la carga y el espesor del cubrimiento de la partícula. ^[16, 17]

- **Catálisis**

La aplicación en catálisis consiste básicamente en la separación magnéticamente impulsada de un catalizador en una reacción de fase líquida, Así el catalizador generalmente de tamaños del rango de submicrometros, es mucho más fácil de recuperar que por medio de técnicas de filtración y centrifugación. Los nanocatalizadores separables magnéticamente pueden combinar la ventaja que trae para la reacción la alta dispersión en la solución con un alto valor del área de

contacto entre reactivos y catalizador que traen los de pequeño tamaño y la facilidad de separación de los catalizadores más grandes. Estos catalizadores se componen de un núcleo magnético, generalmente partículas de cobalto y platino y de una coraza que es adherida de acuerdo a las necesidades de la reacción, como carbón, sílice, y algunos polímeros. ^[19]

2. MÉTODOS DE SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS

SÍNTESIS HIDROTÉRMICA

Reacciones hidrotérmicas son reacciones acuosas llevadas a cabo usando autoclaves o reactores de alta presión donde la presión puede estar sobre 200 psi a temperaturas sobre 200°C. El agua actúa como reactante a estas condiciones supercríticas, acelerando la cinética de las reacciones de hidrólisis. Al incrementar la temperatura la solubilidad de la mayoría de las especies iónicas aumenta y con menor viscosidad del agua, se incrementa la movilidad de las partículas, lo que permite un rápido incremento de la uniformidad de los precipitados.

El sistema consiste de un metal linoleato (sólido) un ácido etanolinoico en fase líquida y una solución agua-etanol a diferentes temperaturas de reacción y bajo condiciones hidrotérmicas. Esta estrategia está basada en una transferencia de fase general y un mecanismo de separación ocurriendo en las interfaces del líquido, sólido y fases de solución presente durante la síntesis. ^[19]

MICROEMULSIÓN

Una microemulsión es una dispersión isotrópica termodinámicamente estable de dos líquidos inmiscibles, donde el dominio de uno o de los dos líquidos es estabilizado por surfactantes. Generalmente es una emulsión agua-aceite. Usando esta técnica nanopartículas de cobalto, cobalto/platino, y oro han sido sintetizadas en micelas de bromuro de cetiltrimetilamonio, usando butanol como Co-surfactante y octano en la fase aceitosa. ^[19]

Otras técnicas como irradiación de ultra sonido, pirólisis laser, fotólisis, métodos de sonólisis, método del polirol, método sol-gel, electroquímica y electrodeposición han sido también desarrolladas para producir nanopartículas magnéticas. Sin embargo, las nanopartículas mencionadas por los métodos anteriores son débilmente cristalinas, y la uniformidad en tamaño es difícil de controlar. Además son métodos que no se han estudiado con profundidad. ^[5, 12, 20]