

UNIVERSIDAD: Universidad Nacional de La Plata.

NUCLEO DISCIPLINARIO: CA Nanociencia y Nanotecnología

TITULO: SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDOS DE HIERRO MAGNETICOS DE DIFERENTES TAMAÑOS

AUTOR(es): Pérez De Berti Ignacio Omar; Marchetti Sergio Gustavo; Cagnoli Maria Virginia

CORREOS ELECTRONICOS: ignacioperez@quimica.unlp.edu.ar ;
march@quimica.unlp.edu.ar ; mavic@quimica.unlp.edu.ar

PALABRAS CLAVES: nanopartículas – superparamagnetismo – magnetita
nanopartículas – superparamagnetismo – magnetita

SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDOS DE HIERRO MAGNETICOS DE DIFERENTES TAMAÑOS

Introducción

En los últimos años, la posibilidad de obtener nanopartículas (NPs) de óxidos de hierro con propiedades superparamagnéticas generó un crecimiento explosivo en el interés por estos materiales. Esto se debe a que cuando los sólidos presentan longitudes características del orden del nanómetro aparecen propiedades físicas peculiares con importantísimas aplicaciones. Un área relevante y en pleno desarrollo es el de las aplicaciones biomédicas.

Existen ciertos aspectos generales que debieran ser resueltos para la aplicación práctica de estos sistemas. Así, por ejemplo es necesario poder controlar la etapa de síntesis para regular en forma reproducible la morfología y la distribución de tamaños para evitar el rápido consumo por el sistema de macrófagos del organismo. Además, las nanopartículas deben ser superparamagnéticas para evitar su aglomeración, la que de ocurrir, conduciría a una precipitación en el interior de los capilares y/o diferentes órganos.

Objetivos

El objetivo del presente trabajo consiste en sintetizar nanopartículas de óxidos de hierro superparamagnéticas, controlando la morfología y el tamaño de las mismas. Además se realizará la caracterización estructural de los sólidos obtenidos.

La aplicación elegida se vincula con la posibilidad de desarrollar nuevos métodos de tratamiento de enfermedades, a través de una "entrega a domicilio" de determinado medicamento en el lugar preciso en el que se lo requiere, por medio del uso de portadores magnéticos ("drug delivery") [1].

Metodología y Materiales

La síntesis de nanopartículas de óxidos magnéticos de hierro fue realizada siguiendo la metodología propuesta por Sun y col. [2] con algunas modificaciones. $\text{Fe}(\text{AcAc})_3$, 1-2 hexadecanodiol, ácido oleico, oleilamina y fenil éter se mezclaron y agitaron magnéticamente en corriente de nitrógeno. La temperatura se llevó desde temperatura ambiente hasta 473 K manteniendo la agitación y la corriente de nitrógeno durante 30

minutos, para finalmente calentar a reflujo hasta 513 K y mantener esta temperatura durante 30 minutos. Las nanopartículas obtenidas, cubiertas por el ácido oleico, fueron separadas vía centrifugación y redispersadas en hexano. Se obtuvieron cinco “batches”, dos en idénticas condiciones de síntesis que se denominaron B1 y B2. En la síntesis de B3 se cambió el tiempo de la síntesis. Se llevó al doble tanto el tiempo de nucleación (primer paso de calentamiento) como el tiempo de agregación o crecimiento (segundo paso de calentamiento). Para la síntesis de B4 y B5 se utilizó la técnica de sembrado. B4 fue sembrado con núcleos de B3 y B5 fue sembrado con núcleos de B4.

Los sólidos fueron caracterizados por Microscopía de Transmisión electrónica (TEM), Dispersión Dinámica de Luz (DLS). Además se utilizaron las técnicas de espectroscopía Mössbauer (EM) y Medidas Magnéticas (MM) de M vs. H. a diferentes temperaturas que si bien no serán desarrolladas en el presente trabajo, se presentarán sus resultados.

Determinación de la morfología y el tamaño de las partículas

Resultados y discusión utilizando TEM

Empleando la espectroscopía Mössbauer se ha demostrado que las NPs están constituidas por Fe_3O_4 no estequiométrica o por Fe_3O_4 impurificada con $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$.

Las medidas magnéticas de M vs. H a diferentes temperaturas permitieron corroborar que las NPs obtenidas son superparamagnéticas hasta temperaturas inferiores a los 20K .

La determinación de la morfología y del tamaño de las partículas correspondientes a B1 y B2 se realizó a partir del análisis de las fotos digitales obtenidas por la técnica de TEM (Figuras 1-4). Las partículas en ambos casos resultaron de forma aproximadamente esférica. Para la medición de los tamaños se utilizó un programa llamado Image J [3]. La metodología consiste en tomar con una regla digital el número de pixels que abarca el diámetro de una partícula. Haciendo uso de la escala que relaciona pixels vs. nm, se analiza el tamaño real de cada partícula, repitiendo este proceso con cada partícula capaz de distinguirse sobre la foto.

Para B1 se trataron, debido a la calidad de las mismas, 6 fotografías de las cuales se obtuvieron 241 medidas. De B2 se lograron analizar 4 fotografías de las cuales se obtuvieron 208 medidas. Siempre se trató de tomar la mayor cantidad de medidas para obtener un tamaño medio de partícula lo más representativo posible.

Los datos tomados de cada Batch se representaron como histogramas los cuales fueron ajustados con una distribución Gaussiana para B1 y con una Log-normal para B2 (Figura 5).

A partir de estos ajustes se obtuvieron valores de diámetro medio (d_p) y ancho de la distribución (w) (Tabla 1).

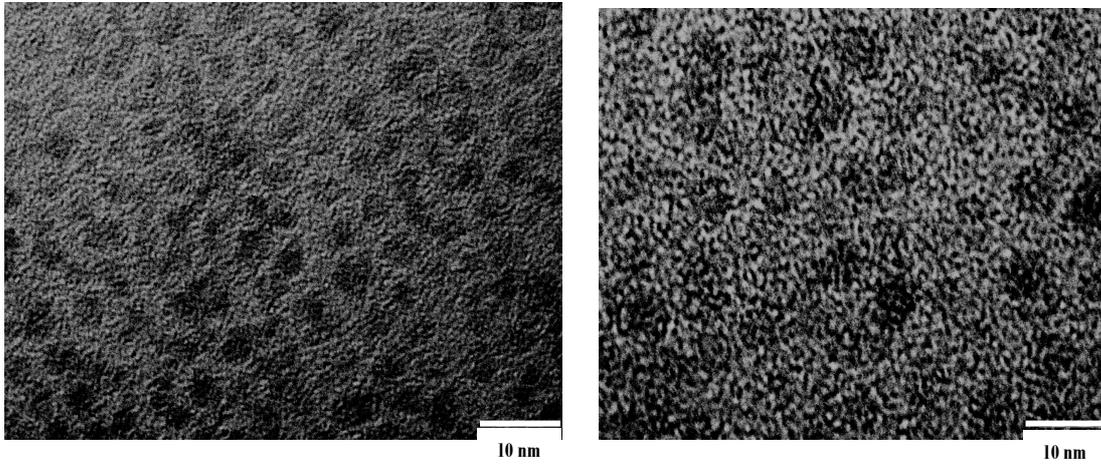


Figura 1 y 2: Batch 1. Escala mostrada en las fotos.

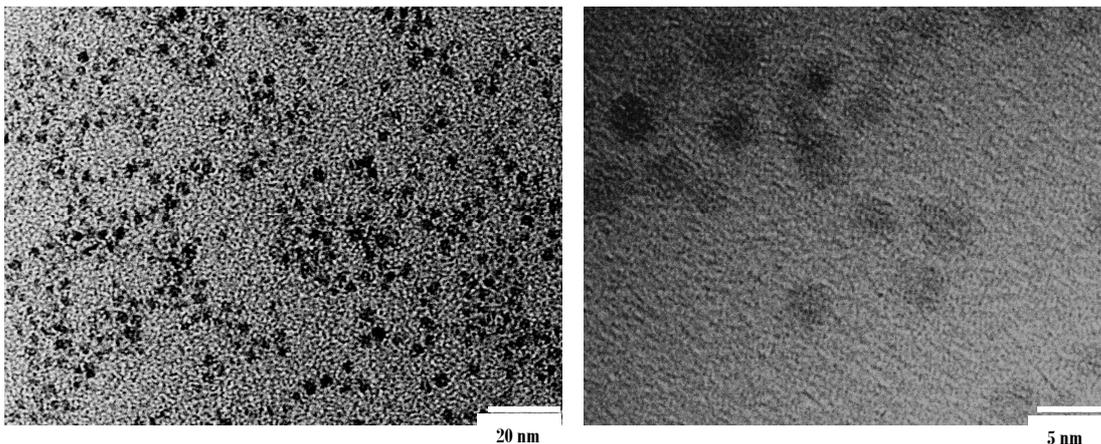


Figura 3 y 4: Batch 2. Escala mostrada en las fotos.

Como ya fue mencionado con las síntesis de B1 y B2 lo que se intentó verificar fue la reproducibilidad del método con respecto al diámetro medio de partícula, así como también la distribución de tamaños. En este punto se pudo comprobar (Tabla 1), que en ambos casos los valores de diámetro medio son muy similares. El leve corrimiento a mayores tamaños en B2 podría deberse a un sobrecalentamiento de aproximadamente 10°C que se produjo en la etapa de nucleación, con lo cual se habrían generado núcleos de mayor tamaño. Posteriormente, durante la agregación, se obtendrían partículas de mayor tamaño. Otro aspecto que merece ser destacado, es que la distribución de tamaños en B2 pudo ser mejor ajustada con una distribución Log-normal en lugar de una Gaussiana. Este resultado indicaría la presencia de un pequeño porcentaje de partículas de mayor tamaño.

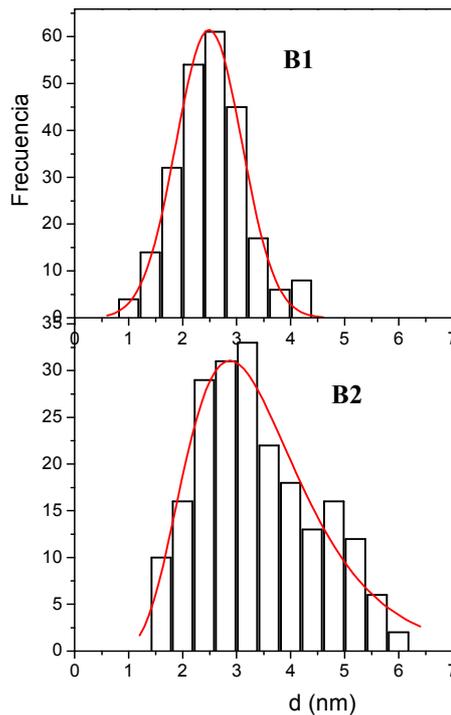


Figura 5: Histogramas de B1 y B2.

Tabla 1: valores de diámetro medio y de anchos de distribución correspondientes a B1 y B2 obtenidos por TEM.

| TEM | Diámetro medio real (dmr) [nm] | Distribución (w) [nm] |
|-----|-----------------------------------|--------------------------|
| B1 | 2.5 ± 0.1 | 0.6 ± 0.1 |
| B2 | 3.3 ± 0.1 | 0.4 ± 0.1 |

*los datos de B1 y B2 fueron ajustados con diferentes distribuciones: normal (B1), lognormal (B2)

Estos resultados indican que es necesario el control extremadamente minucioso de todas las variables operativas para conseguir una reproducción precisa del valor medio y del ancho y forma de la distribución de tamaños. No obstante, considerando los tamaños y anchos de distribución obtenidos, con diferencias del orden de 0.5 nm, la reproducibilidad del método puede ser considerada como satisfactoria.

Resultados y discusión utilizando DLS

Considerando que la preparación de las muestras y el proceso de medida utilizando TEM es dificultoso, se buscó una técnica alternativa que permitiera llevar a cabo estas medidas en una forma confiable, sencilla y rápida. Para ello se recurrió a la técnica de DLS [4] que mide el radio hidrodinámico de las nanopartículas (radio de nanopartícula y surfactante). En la misma, es posible obtener distribuciones de intensidad de luz dispersada, volumen y número de partículas. Para el análisis de los batches, se eligió la distribución por número de partículas por ser la que ofrece los datos de mayor interés para el presente trabajo.

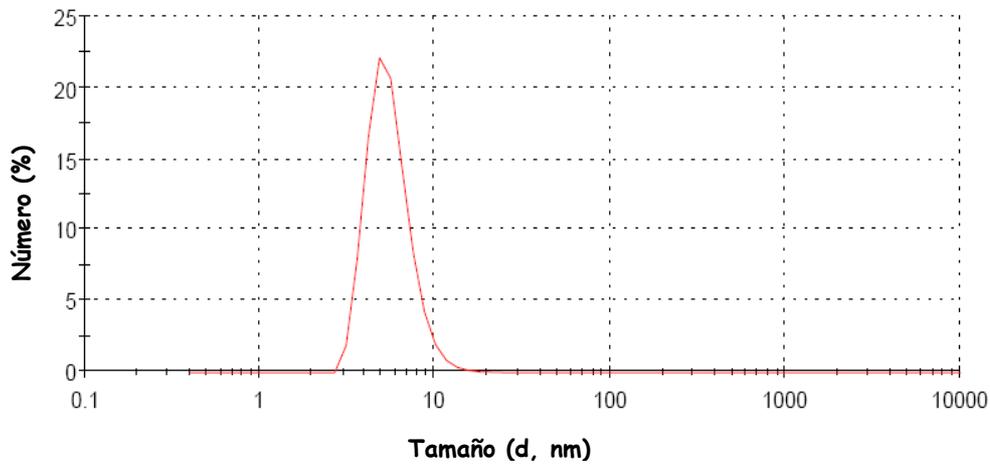


Figura 6: Distribución por número de partículas de B1

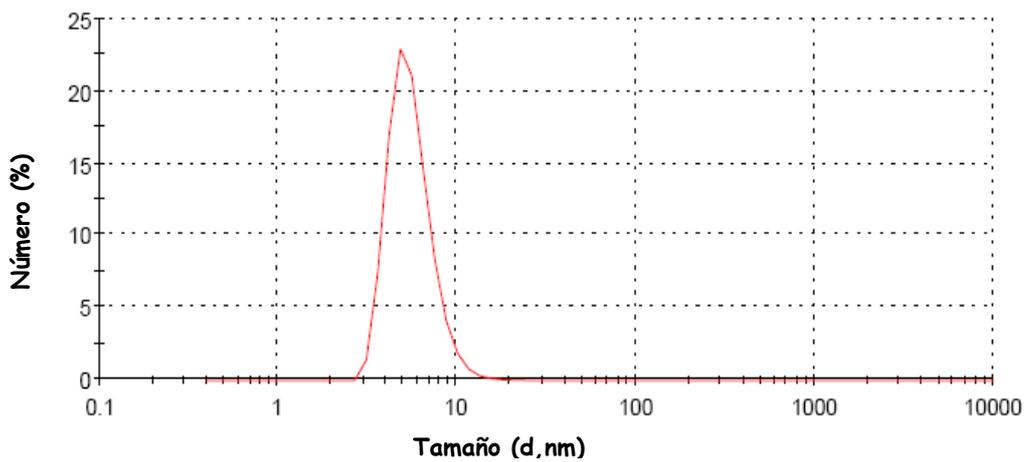


Figura 7: Distribución por número de partículas de B2

Tabla 2: Valores de diámetro medio y ancho de las distribuciones de los diferentes Batches obtenidas por DLS.

| DLS | Diámetro medio hidrodinámico (dph) [nm] | Ancho de distribución (w) [nm] |
|-----|--|-----------------------------------|
| B1 | 5.6 | 1.7 |
| B2 | 5.6 | 1.7 |
| B3 | 4.7 | 1.5 |
| B4 | 7.2 | 2.0 |
| B5 | 9.0 | 2.8 |

En las Figuras 6 y 7 y en la Tabla 2, puede observarse que no se detectan cambios en los valores de d_p , w y forma de distribución entre B1 y B2. Estos resultados corroborarían la reproducibilidad de la síntesis. Es importante destacar que esta técnica demuestra una menor sensibilidad que el TEM, ya que no es capaz de detectar los pequeños cambios en d_p y en la forma de la distribución mencionada en el ítem anterior.

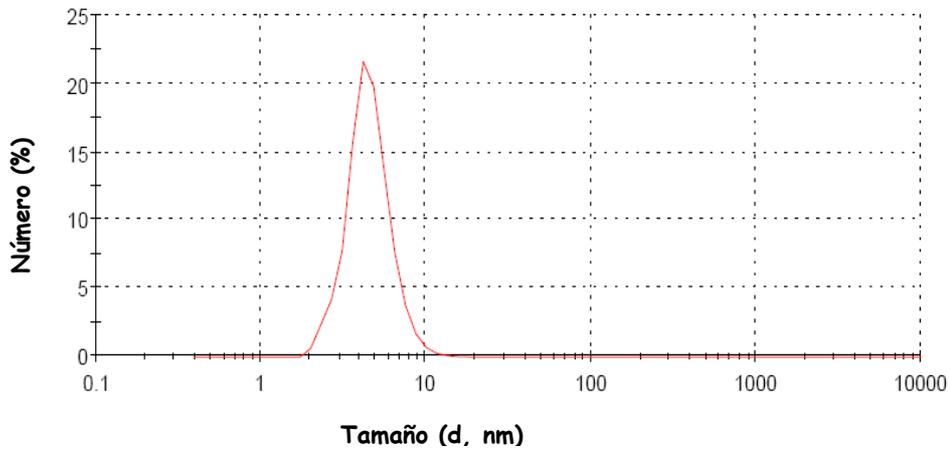


Figura 8: Distribución por número de partículas de B3

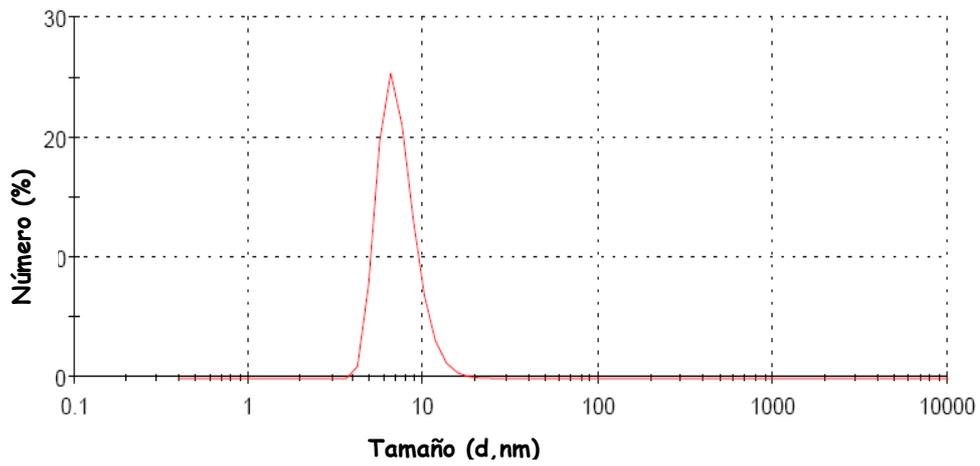


Figura 9: Distribución por número de partículas de B4

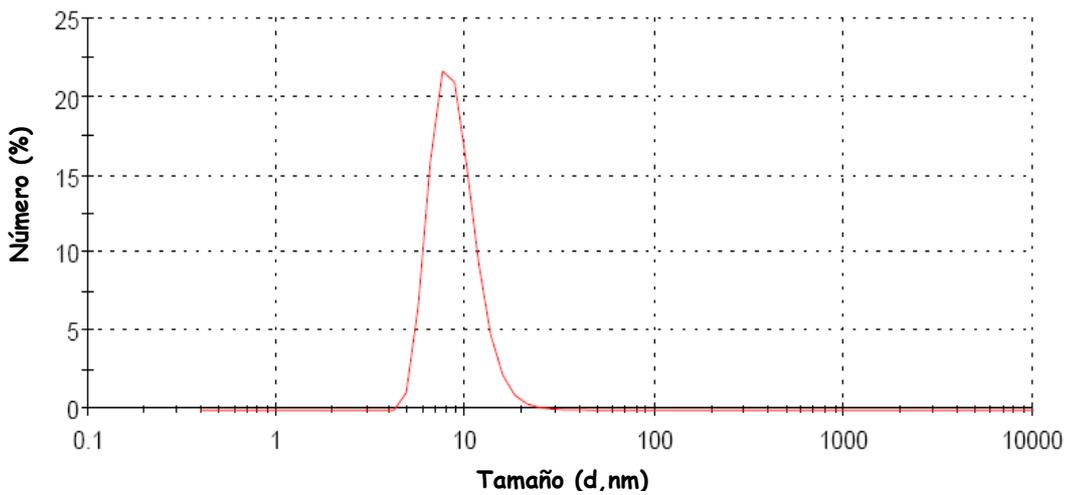


Figura 10: Distribución por número de partículas de B5

En B3 se puede observar que en el paso de nucleación (a 200°C), se comienzan a formar los núcleos sobre los cuales luego las partículas crecerán. Cuanto mayor sea el tiempo de este proceso mayor uniformidad tendrán las nanopartículas obtenidas o sea la distribución de sus tamaños será mas estrecha. Si la temperatura durante el primer calentamiento fluctúa, los tamaños de los núcleos formados serán distintos y por lo tanto lo mismo ocurrirá con las NPs. Además, hay que dar el tiempo suficiente en este paso para lograr la saturación de núcleos en la solución, para que la distribución de tamaños sea uniforme y que el tamaño sea el menor posible, si es que se quiere tener partículas muy chicas, ya que si la saturación no fue completa habrá mas cantidad del precursor para agregarse a los núcleos formados y por lo tanto para aumentar su tamaño.

Esto se refleja en los datos obtenidos, menor diámetro medio y levemente menor ancho de distribución (Tabla 2 al duplicar los tiempos de calentamiento).

El cambio de dp y w para B3 en la dirección predicha por la discusión previa, permitiría especular que el tiempo de síntesis utilizado para la obtención de B1 y B2 no sea el óptimo. Las NPs generadas por siembra de B3 (4.7 nm de diámetro hidrodinámico) debieran crecer a partir de ese tamaño. Esto se corrobora en los resultados obtenidos (Tabla 2, Figura 9) donde puede verse que las NPs tienen un tamaño ≈ 2.5 nm mayor a B3. Las NPs generadas a partir de B4 (7.2 nm de diámetro hidrodinámico) aumentan también su tamaño en ≈ 2 nm llegando a medir 9 nm de diámetro hidrodinámico (Tabla 2 y Figura 10).

Por lo tanto, es posible concluir que mediante la técnica del sembrado puede lograrse un aumento controlado “a voluntad” en el tamaño final de las NPs, en pasos de alrededor de 2 nm.

Conclusiones

Comparando resultados de TEM y de DLS se pudo demostrar que esta última técnica permite obtener los diámetros reales de las NPs restándole al diámetro hidrodinámico el espesor de la capa de surfactantes que rodean a las NPs (habiéndose obtenido éste por comparación entre los resultados de ambas técnicas en un mismo batch). Este es un resultado de suma importancia ya que permite obtener el diámetro real y la distribución de tamaños de partícula utilizando una técnica mucha más sencilla de implementación que el TEM.

En el presente trabajo se han obtenido nanopartículas de óxidos de hierro magnéticos utilizando una técnica de descomposición a alta temperatura de una sal orgánica de hierro en un medio líquido. Empleando esta metodología ha sido posible obtener nanopartículas de muy pequeño tamaño (del orden de los 3 nm) y con distribuciones muy estrechas de tamaño (del orden de 0.6 nm).

Se ha demostrado que el método de síntesis seleccionado permite obtener resultados reproducibles y que el tamaño medio de partícula puede incrementarse en pasos del orden de los 2 nm utilizando la técnica del sembrado.

A partir de los resultados Mössbauer pudo determinarse la presencia de NPs de óxidos superparamagnéticos de hierro, resultado que pudo corroborarse a través de Medidas Magnéticas.

En conclusión, se ha puesto a punto una técnica que permite obtener de manera reproducible NPs magnéticas controlando “a voluntad” su tamaño que las tornan atractivas para futuras aplicaciones, en especial en el campo de la biomedicina.

Bibliografía

- [1] Jain, T.K., Morales, M.A., Sahoo, S.K., Leslie-Pelecky, D.L. and Labhasetwar, V., *Molecular Pharmaceutics* 2 (3) (2005) 194.
- [2] Sun, S., Zeng, H., Robinson, D.B., Raoux, S., Rice, P.M., Wang, S.X. and Li, G., *J. Am. Chem. Soc.*, 126 (2004) 273.
- [3] Gerd H. WOEHRLE, James E. HUTCHISON, Saim ÖZKAR, Richard G. FINKE, *Turk J Chem*, 30 (2006), 1.
- [4] <http://www.malvern.com/>