



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

POSGRADO EN CIENCIA E INGENIERÍA DE MATERIALES

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATERIALES

**“SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE
NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS PARA SU USO EN
TERAPIA CONTRA CÁNCER”**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIA E INGENIERÍA DE MATERIALES

PRESENTA:

FÍS. JONATHAN CRUZ VARGAS

TUTOR PRINCIPAL

DRA. PATRICIA GUADARRAMA ACOSTA
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATERIALES

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

DR. MATHIEU HAUTEFEUILLE

FACULTAD DE CIENCIAS

DRA. LAURA OROPEZA RAMOS

FACULTAD DE INGENIERÍA

CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO, 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Para Mamá

Agradecimientos

A CONACYT por otorgarme la beca de Maestría que me permitió seguir con mis estudios.

A la Dra. Patricia Guadarrama Acosta, tutor principal de este proyecto. Le agradezco la oportunidad que me dio de participar en su laboratorio y los consejos que me ayudaron a ser un mejor científico.

Al Dr. Fernando Belmont integrante del grupo de trabajo y sobre todo amigo. Por todos el conocimiento químico compartido y las enseñanzas de laboratorio.

A los miembros del jurado; Dr. Gustavo Tavizón, Dr. Israel Betancourt, Dr. Rubén Arroyo y Dra. Anna Kozina. Por los comentarios que ayudaron a pulir el presente trabajo.

Al Instituto de Investigaciones en Materiales. Por darme la oportunidad de trabajar en sus instalaciones.

A la M.C Adriana Tejeda por toda la ayuda que me otorgó durante los análisis de Rayos-X.

A los integrantes del Laboratorio Universitario de Microscopía Electrónica (LUME) en especial al Dr. Omar Novelo por todas las sesiones de SEM.

A la Dra. Verónica Barrera. Por los consejos y el apoyo en las mediciones magnéticas.

Al programa PAEP por el apoyo otorgado para la estancia de investigación en la universidad del sur de Florida.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por permitirme dar un paso más en mi formación académica y por todos los años de educación que me ha brindado.

A mis amigos. Sasha Zaldivar que siempre estuvo a mi lado en los momentos importantes de la vida y de quien aprendí tanto. A Monica Morales, Sueli Skinner, Alan Miralrio, Fabrizio Guzman, Manuel Valadez y Luis del Castillo que me han brindaron momentos llenos de alegría durante tantos años. A Manik Nava, que me enseñó que los mejores amigos son para siempre sin importar la distancia. A Bárbara Ramirez, Octavio Graniel, Diego Gonzalez, Christian Tellez y Daniel Calixto, por todos los momentos compartidos durante la maestría..

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	2
2.1 EL CÁNCER	2
2.1.1 TIPOS DE CÁNCER Y LA MORTALIDAD EN MÉXICO	3
2.1.2 TERAPIAS	4
2.2 NANOTECNOLOGÍA Y NANOPARTÍCULAS	5
2.2.1 NANOPARTÍCULAS TIPO “NÚCLEO-CORAZA”	7
2.2.2 CLASIFICACIÓN DE NANOPARTÍCULAS NÚCLEO-CORAZA	8
2.3 MAGNETISMO EN NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDOS DE HIERRO	9
2.4 MÉTODOS DE SÍNTESIS	16
2.4.1 MECANISMOS TOP-DOWN	16
2.4.2 MECANISMOS BOTTOM-UP	17
2.5 APLICACIONES DE NANOESTRUCTURAS MAGNETICAS	20
2.5.1 FERROFLUIDOS	20
2.5.2 ALMACENAMIENTO MAGNETICO	20
2.5.3 NANOPARTÍCULAS MAGNETICAS COMO CATALIZADORES	20
2.5.4 APLICACIONES MÉDICAS Y BIOLÓGICAS.	21
2.6. HIPERTERMIA	22
2.6.1 MECANISMO DE CALENTAMIENTO	23
3. OBJETIVO GENERAL	25
3.1 OBJETIVOS PARTICULARES	25
4. DESARROLLO EXPERIMENTAL.	26
4.1 REACTIVOS	26
4.2 EQUIPOS	26
4.3 DESARROLLO EXPERIMENTAL	27
4.3.1 SÍNTESIS	27
4.3.2 PROTOCOLOS GENERALES DE SÍNTESIS PARA LA OBTENCIÓN DE NANOPARTÍCULAS DE MAGNETITA (Fe ₃ O ₄) RECUBIERTAS CON DDA	27
4.3.2.1. PROTOCOLOS PARA LA OBTENCIÓN DE Fe ₃ O ₄ @DDA	29
4.3.2.2 SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE Fe ₃ O ₄ @DDA POR UN NUEVO MÉTODO	30
4.4 PRUEBAS DE HIPERTERMIA	31
4.4.1 PRUEBAS DE HIPERTERMIA EN AGUA DESIONIZADA.	31
4.4.2 PRUEBAS DE HIPERTERMIA EN SOLUCIÓN AGAR.	32

5. DISCUSIÓN Y RESULTADOS	33
<hr/>	
5.1. ANÁLISIS GENERAL DEL PROCESO DE OBTENCIÓN DE NANOPARTÍCULAS	
Fe₃O₄@DDA	33
5.2 PROTOCOLO ORIGINAL	35
5.2.1 VARIACIÓN DEL TIEMPO DE REACCIÓN	37
5.2.2 VARIACION DE LA CANTIDAD DE DDA	38
5.3 SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE Fe₃O₄@DDA POR UN NUEVO MÉTODO	40
5.3.1 VARIACION DE LA TEMPERATURA	41
5.3.2 VARIACION DE LA CONCENTRACION DE Fe (II)	45
5.3.3 VARIACIÓN DEL VOLUMEN DE REACCION	47
5.3.4 REACCION BAJO ATMOSFERA INERTE (N ₂)	50
5.4 HIPERTERMIA.	53
5.4.1 PRUEBAS DE HIPERTERMIA EN AGUA DESIONIZADA.	53
5.4.2 PRUEBAS DE HIPERTERMIA EN AGAR	55
6. CONCLUSIONES	59
<hr/>	
APENDICES	60
<hr/>	
APENDICE A: DIFRACTOGRAMAS COMPARADOS CON LA BASE DE DATOS DEL EQUIPO DE RAYOS-X	61
<hr/>	
TIEMPO DE REACCIÓN	62
MÉTODO NUEVO	66
TEMPERATURAS	66
CONCENTRACIÓN DE Fe (II)	70
VOLUMEN DE REACCIÓN	73
ATMOSFERA INERTE	75
APENDICE B: DIFRACTOGRAMAS INDEXADOS	76
<hr/>	
NUEVO MÉTODO	78
CONCENTRACIÓN DE Fe (II)	80
VOLUMEN DE REACCIÓN	81
ATMOSFERA INERTE	82
APENDICE C: MAGNETOMETRÍAS	83
<hr/>	
PRIMERAS PRUEBAS	83
NUEVO MÉTODO	84
PRUEBAS DE TEMPERATURA.	84
CONCENTRACIÓN DE Fe(II)	86
VOLUMEN DE REACCIÓN	87

ATMOSFERA INERTE	88
<u>APÉNDICE D: SEM</u>	89
PRIMERAS PRUEBAS	89
TIEMPO DE REACCIÓN	90
CONCENTRACION DE DDA	94
NUEVO MÉTODO	97
VARIACIÓN DE LA TEMPERATURA.	97
CONCENTRACIÓN DE Fe(II).	101
VOLUMEN DE REACCIÓN	104
ATMOSFERA DE NITROGENO	106
<u>APENDICE E: HISTOGRAMAS</u>	107
<u>APENDICE F: PRUEBAS DE HIPERTERMIA</u>	111
PRUEBAS EN AGUA DESIONIZADA	111
PRUEBAS EN AGAR	115

1. INTRODUCCIÓN

El desarrollo científico ha tenido un gran crecimiento en las últimas décadas, lo que ha dado lugar a grandes innovaciones tecnológicas en casi todos los ámbitos. Una de las grandes ramas de investigación ha sido la nanotecnología, la cual se mantiene como un tópico importante de investigación que apunta a ser una herramienta multidisciplinaria con diversas aplicaciones en áreas como la industria alimenticia, electrónica, farmacéutica y médica.

En términos médicos, la ciencia ha jugado un papel importante a lo largo del último siglo, inventos o accidentes científicos sin los cuales la medicina moderna no podría ser lo que es, partiendo de los rayos X, los láseres, la radiación y recientemente la nanotecnología, estas herramientas han servido tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de lesiones o enfermedades y cada día su utilidad va en crecimiento.

Una enfermedad que ha sido tema importante de investigación desde diferentes puntos de vista es el cáncer, pues se mantiene dentro de las enfermedades con mayor mortalidad en el mundo, además de que los factores que pueden desatar esta enfermedad han ido aumentando en años recientes.

El tratamiento del cáncer fue la motivación para desarrollar este proyecto de tesis, con el fin de sintetizar nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas para ser implementadas en una terapia que ha sido utilizada a lo largo de los últimos cincuenta años llamada hipertermia.

Debido a que las nanopartículas tienen un fin biomédico estas deben ser biocompatibles, por lo que estas fueron funcionalizadas con una capa orgánica la cual las hace solubles en agua y con una distribución de tamaños homogénea lo cual es fundamental para su uso en hipertermia.

El proyecto tuvo diversas etapas, partiendo de lo básico como la búsqueda bibliográfica para encontrar un protocolo adecuado y eficiente, durante este proceso se eligió como punto de partida el método reportado por B. Bajaj y colaboradores en *Thin Solid Films* 519 (2010) 1219–1223 el cual emplea un método de síntesis por coprecipitación usando dodecilamina como surfactante y cloruro de hierro tetra hidratado $[\text{Fe}(\text{II})\cdot 4\text{H}_2\text{O}]$ como la única fuente de hierro. Dado que las primeras síntesis no mostraron los resultados deseados, las condiciones de síntesis fueron cambiadas, lo que resultó en un nuevo método de síntesis en un solo paso que lanza resultados comparables con la literatura y que al mismo tiempo es innovador y eficiente.

Aunado a este nuevo método de síntesis se realizaron las correspondientes caracterizaciones: Microscopía electrónica de barrido (SEM), difracción de rayos X (XDR) y magnetización de muestra vibrante (MVS). Además de las pruebas convencionales de caracterización se realizaron pruebas de hipertermia en la Universidad del Sur de Florida en el Laboratorio de Materiales Funcionales para medir el potencial de las nanopartículas en el uso de hipertermia.

2. ANTECEDENTES

2.1 EL CÁNCER

El cáncer es un conjunto de enfermedades que están relacionadas con la división incontrolada de células anormales en cualquier parte del el cuerpo¹ (Figura 2.1).

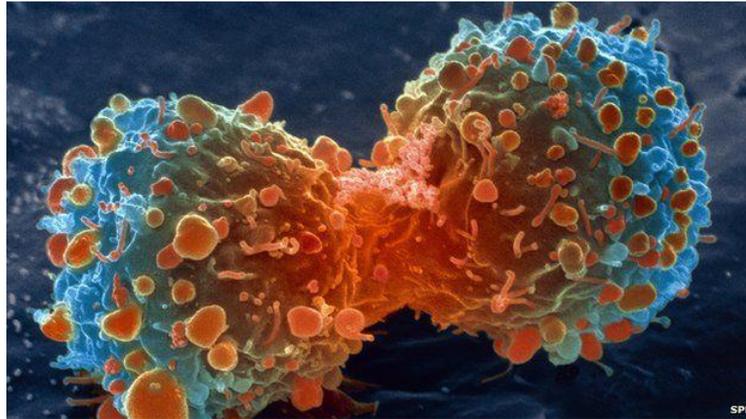


Figura 2.1²: División de células anormales, las cuales dan lugar al crecimiento de tumores.

Naturalmente una célula sana se divide para dar lugar a células nuevas, envejece y posteriormente muere, siendo reemplazada por células más jóvenes. Las células cancerosas no siguen este comportamiento; comienzan a envejecer pero no mueren, y las células jóvenes comienzan a dividirse sin control cuando no son necesarias, originando la aparición de tumores³. Estos tumores pueden ser benignos o malignos; un tumor benigno puede crecer tanto como uno maligno pero éste no afecta los tejidos aledaños, en cambio un tumor maligno puede invadir los tejidos sanos.

Como se mencionó anteriormente, las células cancerosas son diferentes a las sanas, particularmente por el hecho de que no son células especializadas, lo cual quiere decir que no desarrollan una función en específico, y esto promueve la formación de nuevas células sin control. Un punto importante que debe ser mencionado es que estas células también pueden ignorar las vías de señalización relacionadas con los ciclos celulares normales de división y muerte (apoptosis), que son los mecanismos por los que los organismos desechan las células que no son necesarias. Aunado a esto, las células cancerosas pueden influir a las células cercanas a que desarrollen funciones nuevas, como la formación de nuevos vasos sanguíneos que provean al tumor de nutrientes y oxígeno para que pueda crecer. Un crecimiento suficiente origina un tumor primario, con nuevos vasos que están conectados al torrente sanguíneo, en

¹ RAE

² Hospital Español Veracruz

(<http://www.benever.com.mx/Detalles/TabId/112/ArtMID/502/ArticleID/168/Mitos-sobre-el-c225ncer.aspx>)

³ Cancer Research UK

donde las células pueden viajar a través de él hacia otra parte del cuerpo, hasta llegar a un vaso capilar en el que quedan atrapadas, propiciando mayor crecimiento en las paredes de los tejidos (figura 2.2), generando así un tumor secundario, que es lo que se conoce como metástasis. Este ciclo puede repetirse tantas veces como sea, hasta que el cáncer esté esparcido por todo el cuerpo.

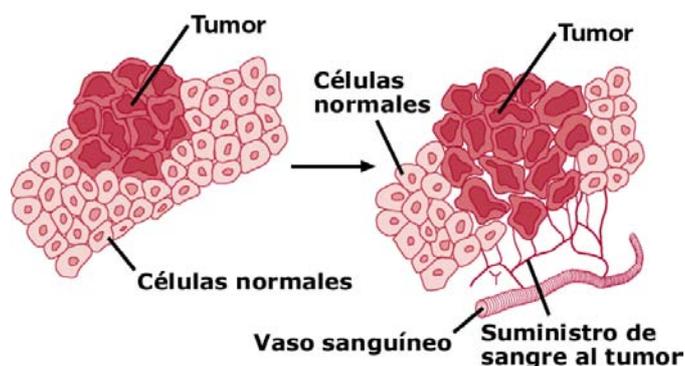


Figura 2.2⁴: Origen de un tumor debido a las células anormales. Al alcanzar un tamaño suficiente, se crean vasos sanguíneos alrededor del tumor, que proveen de nutrientes y promueven la metástasis.

2.1.1 TIPOS DE CÁNCER Y LA MORTALIDAD EN MÉXICO

Existen más de cien tipos de cáncer y estos comúnmente reciben el nombre del órgano en el que se origina, o el tipo de célula que los conforma. Algunos de los cánceres que empiezan en células específicas son los siguientes⁵:

- Carcinoma
- Sarcoma
- Leucemia
- Linfoma
- Mieloma múltiple
- Melanoma

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, registrando en 2012 14 millones de nuevos casos, 8.2 millones de muertes relacionadas con el cáncer; de los cuales el 57% fueron hombres y el 43% mujeres. Los tipos de cáncer más recurrentes registrados durante 2012 fueron de pulmón, próstata, colon, estómago e hígado en hombres, mientras que en las mujeres, en el mismo año fueron los de mama, colon, pulmón, cuello uterino y estómago⁶.

Durante el 2012, el cáncer fue en México la tercera causa de muerte, registrándose alrededor de 85 mil decesos debido a esta enfermedad. Los tipos de cáncer más comunes reportados durante

⁴ <http://biologiabiomolecular.blogspot.mx/2014/01/tumor.html>

⁵ National Cancer Institute at the National institutes of health

⁶ OMS

el 2012 fueron de colon, pulmón, estomago, hígado y mama. Según la secretaria de salud y el Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI), el 60% de los casos de cáncer son detectados en etapas avanzadas, con una tasa de mortalidad de 65 muertes por cada 100,000 habitantes⁷.

2.1.2 TERAPIAS

Al paso de las décadas y de los avances tanto médicos como tecnológicos, se han desarrollado diferentes métodos para el tratamiento y la detección del cáncer. Dentro de los más comunes se encuentran la cirugía utilizada de manera preventiva o curativa, y la radioterapia, ambas teniendo como apoyo a la quimioterapia; sin embargo, han surgido nuevas terapias más eficientes y menos invasivas. Dentro de estas nuevas terapias podemos encontrar la terapia dirigida, la inmunoterapia, la terapia fotodinámica y la hipertermia⁸.

La inmunoterapia es un tratamiento que utiliza ciertas partes del sistema inmunológico de una persona para combatir enfermedades como el cáncer. Esto se puede hacer de dos maneras; estimulando el sistema inmunológico de la persona para hacerlo trabajar de una manera más intensa e inteligente para atacar a las células cancerosas, o suministrando proteínas artificiales del sistema inmune.

La terapia fotodinámica es un tratamiento que usa una sustancia fotosensibilizadora que es absorbida por todas las células del cuerpo pero en su mayoría por las células cancerosas. Después de 72 horas los fotosensibilizadores son expuestos a una longitud de onda de luz específica y producen una forma de oxígeno que elimina a las células cercanas. Cada fotosensibilizador es activado por la luz de una longitud de onda específica. Esta longitud de onda determina qué tanto puede viajar la luz dentro del cuerpo.

Además de eliminar las células cancerosas directamente, la terapia fotodinámica reduce o destruye los tumores de dos maneras; el fotosensibilizador puede dañar los vasos sanguíneos del tumor, evitando que éste reciba los nutrientes necesarios, o bien, la terapia puede activar el sistema inmune para que ataque a las células malignas⁹

La hipertermia es una terapia que tiene por principio el calentamiento de las células por medio de estímulos externos; a ciertas temperaturas las células cancerosas mueren, y las células sanas sobreviven. El desarrollo de la nanotecnología ha dado pie al uso de nanoestructuras magnéticas, las cuales hacen más eficiente esta terapia al hacerla mucho más localizada y menos invasiva.

⁷ INEGI

⁸ American Cancer Society

⁹ National Cancer Institute (Estados Unidos, última revisión Julio, 2016)

2.2 NANOTECNOLOGÍA Y NANOPARTÍCULAS

Un nanomaterial tiene la característica de tener tamaños por debajo de una micra (1μ) en al menos una de sus dimensiones; este rango de tamaño (10^{-9} m) (Figura 2.3) hace que las propiedades que conocemos en tamaños macroscópicos cambien completamente, debido a efectos de superficie y cuánticos¹⁰; cambiando así propiedades físicas, químicas, eléctricas, magnéticas, térmicas u ópticas¹¹ por mencionar algunas, abriendo un sinfín de puertas a la investigación y el desarrollo de lo que conocemos ahora como nanotecnología.

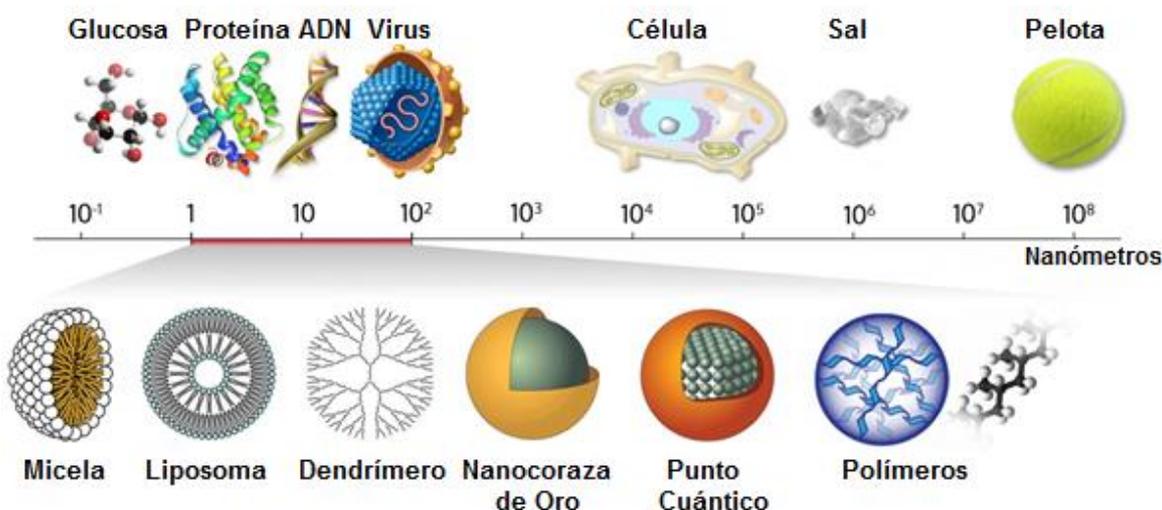


Figura 2.3: orden de magnitud en nanómetros.

Dentro de los campos de investigación en los que la nanotecnología ha crecido últimamente se encuentran la medicina, las celdas de combustible y solares, farmacología, electrónica entre otras. La figura 2.4 resume las diversas aplicaciones tecnológicas de las nanopartículas.

¹⁰ <http://www.nano.gov/nanotech-101/special>

¹¹ J. T. Lue, *Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology*; Volume X. 2007. pp 1–46.

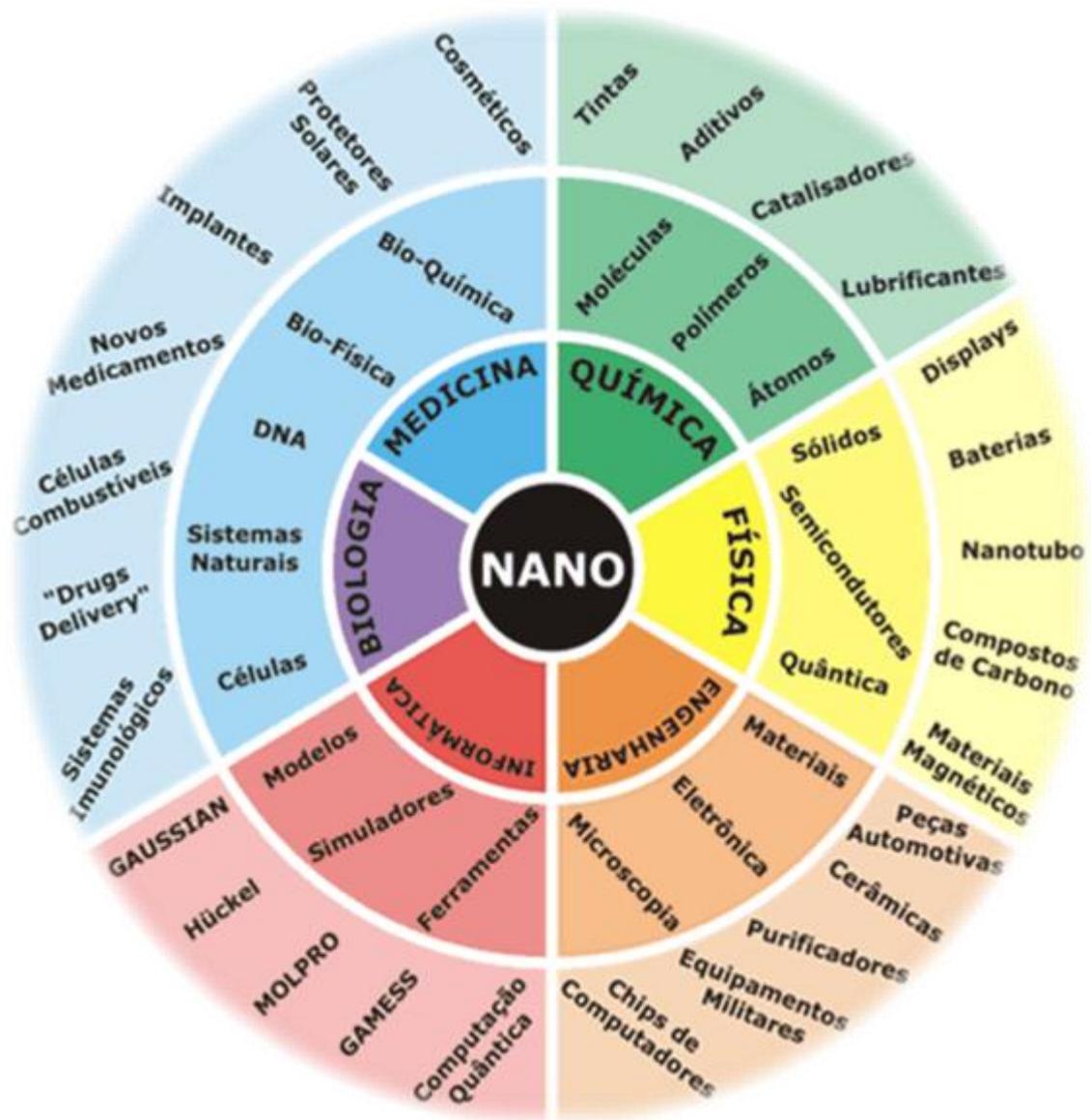


Figura 2.4: Esquema de la nanotecnología y sus aplicaciones en distinta áreas.

Las nanoestructuras son conocidas desde ya varios años y se han encontrado en la naturaleza desde siempre. En las últimas décadas se han desarrollado varios métodos para su producción, de los cuales se hablará más adelante. Entre las nanoestructuras existentes, se puede hacer una clasificación simple:

- 1-Dimensionales: Son sistemas tales como películas delgadas que pueden ir desde sistemas mono capas hasta multicapas de un grosor de 100 nm.
- 2-Dimensionales: los nanotubos de carbono y las nanofibras son los sistemas dos dimensionales más comunes con diámetros desde 1 nm y longitudes de hasta 100 nm.

- 3-Dimensionales: En esta clasificación podemos encontrar a casi todas las nanopartículas, como los fullerenos, los puntos cuánticos, dendrímeros, nanopartículas de metales, etc.¹²

A pesar de la diversidad en nanopartículas, podemos decir que estas estructuras, sin importar su forma o tamaño, se ciñen solo a tres tipos, nanopartículas inorgánicas (en la mayoría de los casos), nanopartículas orgánicas, o una combinación de estos elementos, lo cual permite obtener nanopartículas con diversas propiedades intrínsecas y extrínsecas¹³.

2.2.1 NANOPARTÍCULAS TIPO “NÚCLEO-CORAZA”

Como se mencionó anteriormente, las nanopartículas pueden estar compuestas de distintos elementos, y esto da lugar a las nanoestructuras tipo “Núcleo-Coraza”, que como su nombre lo dice, tienen un núcleo de un material y una coraza ó recubrimiento de otro distinto. En la figura 2.5 se pueden observar distintas formas y combinaciones que se pueden obtener a la hora de sintetizar nanopartículas de este tipo. Las más simples que podemos encontrar están conformadas por un solo núcleo y una sola coraza, pero también podemos encontrar estructuras multi-núcleo-coraza en las que varios núcleos están dentro de una sola coraza o al contrario, se pueden encontrar estructuras núcleo-multi-coraza, refiriéndonos a un solo núcleo y varias corazas, una envolviendo a la otra¹³.

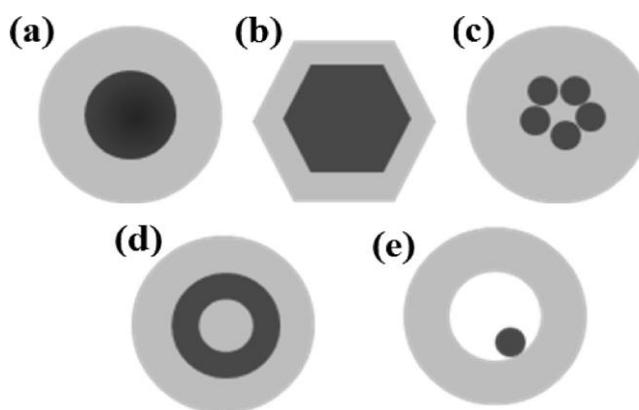


Figura 2.5: Nanopartículas tipo núcleo-Coraza. a) nanopartícula esférica núcleo-coraza. b) nanopartícula hexagonal núcleo-coraza. c) nanopartícula multi-núcleo-coraza. d) nanopartícula núcleo-multi-coraza. e) nanopartícula con un núcleo movable dentro de una coraza.

¹² S. L. Pal, U.I Jana, P. K. Manna, G. P. Mohanta, R. Manavalan; *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. **2011**; pp. 228-234.

¹³ R. G. Chaudhuri, S. Paria; *Chem. Rev.* **2012**; pp. 2373–2433

2.2.2 CLASIFICACIÓN DE NANOPARTÍCULAS NÚCLEO-CORAZA

Las nanopartículas tipo núcleo-coraza pueden ser definidas de acuerdo al núcleo y a la coraza. Esto puede dar lugar a una amplia combinación de materiales, aunque la elección de éstos obedece a la aplicación de la nanopartícula. Dependiendo de las propiedades del material, las nanopartículas núcleo/coraza pueden ser clasificadas en cuatro grupos diferentes:

- i. Nanopartículas núcleo-coraza inorgánico/inorgánico: Estas son las nanopartículas más importantes de este grupo; son ampliamente usadas para mejorar la eficiencia de los semiconductores, el almacenamiento de información, la optoelectrónica y catálisis, entre otras aplicaciones. Ambos componentes de estas nanopartículas son inorgánicos y en la mayoría están hechos de algún metal, óxidos de metales o sílica.
- ii. Nanopartículas núcleo-coraza inorgánico/orgánico: El núcleo de estas nanopartículas está hecho de un metal, compuestos de metal, óxidos metálicos o sílica, con una coraza polimérica o de algún otro material orgánico de alta densidad. Este recubrimiento orgánico aporta propiedades a los núcleos metálicos que por sí solos no podrían tener; una de estas propiedades es la estabilidad a la oxidación, pues de otro modo los átomos de la superficie del núcleo metálico podrían oxidarse en un ambiente normal por sí solos¹⁴, esto también los hace tener una mayor biocompatibilidad para su uso en bioaplicaciones¹⁵. En muchas aplicaciones, las partículas son recubiertas para estabilizarlas en el medio de suspensión y la estabilidad de dicha suspensión depende meramente de las fuerzas de atracción y repulsión entre las partículas.
- iii. Nanopartículas núcleo-coraza orgánico/inorgánico: Estas nanopartículas son el inverso de las anteriormente descritas, su núcleo está hecho de polímeros como poliestireno, polietileno, poliuretano, polivinil-benzil, dextrosa, surfactantes y diferentes copolímeros como acrilonitrilo-butadieno-estireno y estireno-metil metacrilato. La coraza también puede estar hecha de distintos materiales, como metales, óxidos metálicos o sílica, por mencionar algunos¹⁶. Estas nanopartículas tienen propiedades duales debido a que están compuestas de un material orgánico y uno inorgánico¹⁷. La parte inorgánica de estas nanopartículas les da propiedades como resistencia a la oxidación, estabilidad térmica y coloidal y resistencia a la abrasión. Por otro lado, la parte orgánica provee de flexibilidad, excelentes propiedades ópticas y dureza¹⁸.
- iv. Nanopartículas núcleo-coraza orgánico/orgánico: En esta tipo de nanopartículas ambos materiales, el núcleo y la coraza, son orgánicos. Esta clase de nanopartículas son conocidas como “nanopartículas inteligentes” y tienen un amplio campo de aplicación en diferentes áreas como liberación de fármacos, biosensado, separación química, biomateriales y catálisis. La ventaja de este tipo de nanopartículas es que las propiedades superficiales no cambian al tener una capa polimérica sobre un núcleo polimérico, y las propiedades físicas como la dureza o temperatura de transición vítrea dependen del tipo de polímero utilizado en cada componente.

¹⁴ M. Salavati-Niasari, F. Davar, N. Mir; *Polyhedron*. **2008**; pp. 2522-2530.

¹⁵ Z. Li, S. Zhu, K. Gan, Q. Zhang, Z. Zeng, Y. Zhou, H. Liu, W. Xiong, X. Li, G. J. Li; *Nanosci. Nanotechnol.* **2005**; pp. 1199.

¹⁶ R. A. Caruso, A. Susha, F. Caruso; *Chem. Mater.* **2001**; pp. 13, 400.

¹⁷ F. Zhang, Y. Wang, C. Chai; *Polym. Int.* **2004**; pp. 1353.

¹⁸ A. R. Mahdavian, M. Ashjari, A. B. Makoo; *Eur. Polym. J.* **2007**; pp. 336

2.3 MAGNETISMO EN NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDOS DE HIERRO

El magnetismo en nanoestructuras ha sido extensamente estudiado durante los últimos 50 años y continúa siendo un tema de bastante interés debido a su amplio potencial en diversas áreas tecnológicas como medios de almacenamiento magnético, aplicaciones en biosensado, aplicaciones biológicas como liberación de fármacos o medios de contraste en imágenes por resonancia magnética (IMR) y tintas magnéticas para impresión, entre otras¹⁹. Las características únicas de las nanopartículas se deriva del hecho de que las propiedades a este nivel difieren de las propiedades que se observarían en los materiales en bulto o tamaños más grandes, esto es debido a la razón entre volumen y superficie.

El diseño y síntesis de las nanopartículas magnéticas depende de la aplicación y las propiedades relevantes en este caso son la magnetización de saturación (M_s), el campo coercitivo (H_c), la temperatura de bloqueo (T_B) y el tiempo de relajación, tanto browniano (t_B) como de Neel (t_N). Estas propiedades magnéticas dependen estrictamente de una relación entre los parámetros intrínsecos, como el momento dipolar y la magnetización, y extrínsecos de la nanopartícula como el tamaño, la forma, la composición y la estructura núcleo-coraza²⁰.

Las nanopartículas de óxidos de hierro más comunes son la magnetita (Fe_3O_4), la magemita (γ - Fe_2O_3) y la hematita (α - Fe_2O_3). La estructura cristalina de estos óxidos de hierro es distinta entre sí, pero en general puede ser descrita como planos de aniones de oxígeno con cationes de hierro que están en sitios intersticiales de manera octaédrica. En la hematita, el arreglo de los átomos de oxígeno es hexagonal con átomos de Fe (III) ocupando sitios octaédricos. En el caso de la magnetita y la magemita, los átomos de oxígeno tienen un arreglo cúbico. La magnetita tiene una estructura de espinela inversa con iones de Fe (III) distribuidos aleatoriamente entre sitios octaédricos y tetraédricos, y iones de Fe (II) en sitios octaédricos²¹ (Figura 2.6).

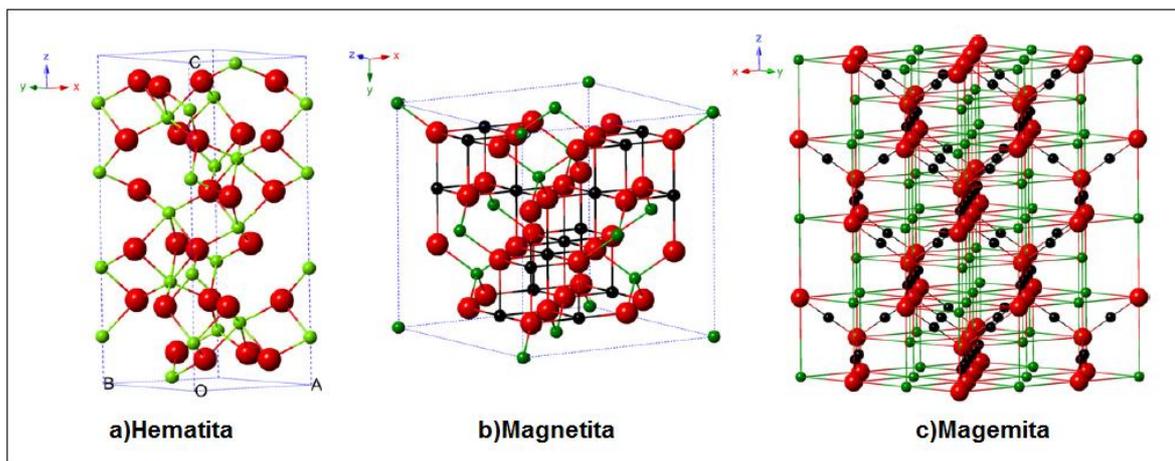


Figura 2.6: Estructura cristalina de los principales óxidos de hierro.

¹⁹ S. Laurent, D. Forge, M. Port, A. Roch, C. Robic, L. Vander Elst, R. N. Muller; *Chem. Rev.* **2008**; pp. 2064–2110

²⁰ A. G. Kolhatkar, A. C. Jamison, D. Litvinov, R. C. Willson, T. R. Lee; *Int. J. Mol. Sci.* **2013**; pp. 15977-16009

²¹ K. Haneda, A.H. Morrish; *Solid State Communications.* **1977**; pp. 779 -782.

La causa de que estos óxidos de hierro tengan un gran momento magnético es debido a los cuatro electrones desapareados en el orbital 3d (electrones itinerantes). Estos electrones hacen que al formarse una estructura cristalina tenga un momento magnético intrínseco, pero el arreglo de estos nos puede dar distintos tipos de magnetismo, lo que deriva en clasificar a estas estructuras conforme a las interacciones de sus momentos magnéticos en ausencia o presencia de un campo magnético externo. Las nanopartículas son clasificadas típicamente como²² (Figura 7):

- Diamagnéticas: Para nanopartículas diamagnéticas el comportamiento es de la siguiente manera, en ausencia de un campo magnético externo no se presentan dipolos magnéticos; sin embargo, al aplicar un campo se producen dipolos magnéticos que apuntan en dirección opuesta a éste., por lo que un material con un fuerte diamagnetismo es repelido por un imán.
- Paramagnéticas: En las nanopartículas paramagnéticas, los momentos magnéticos existentes están ordenados aleatoriamente y éstos solo se alinean al aplicar un campo magnético externo y apuntan en la dirección de éste.
- Ferromagnéticas: En este caso, las nanopartículas tienen un dipolo magnético en la ausencia de un campo magnético.
- Ferrimagnéticas: Los momentos magnéticos en estas nanopartículas están alineados de manera antiparalela pero estos no son de la misma magnitud, lo que da pie a que tengan un momento magnético neto distinto de cero.
- Antiferromagnéticas: En este caso el comportamiento es parecido al anterior, en la ausencia de un campo magnético externo, los momentos magnéticos están alineados de manera antiparalela y todos con la misma magnitud, lo que resulta en un momento magnético neto igual a cero en la nanopartícula.

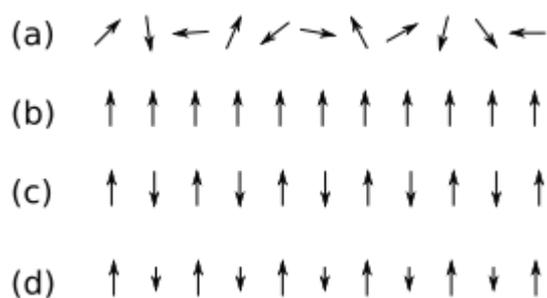


Figura 2.7: Esquema del comportamiento magnético según el ordenamiento de los espines en su interior.
a) Paramagnético. b) Ferromagnético. c) Antiferromagnético. d) Ferrimagnético.

La investigación en nanopartículas magnéticas se centra típicamente en la respuesta de éstas ante un campo magnético externo, principalmente aquellas que son ferromagnéticas y ferrimagnéticas; este tipo de nanopartículas presentan un comportamiento especial llamado superparamagnetismo, el cual es importante en aplicaciones biológicas como la liberación de fármacos o la imagen por resonancia magnética (MRI), donde las nanopartículas no presentan

²² Jeong, U.; Teng, X.; Wang, Y.; Yang, H.; Y. Xia.; *Adv. Mater.* **2007**, pp. 33–60.

propiedades magnéticas después de retirar un campo externo, y por lo tanto no hay atracción entre sí, eliminando la principal fuerza impulsora para la agregación.

Para entender esta clase de comportamiento, lo podemos hacer por medio de las curvas de magnetización llamada curvas de histéresis, las cuales son curvas que representan la variación de la magnetización M en función de un campo aplicado H a una temperatura dada (Figura 2.8).

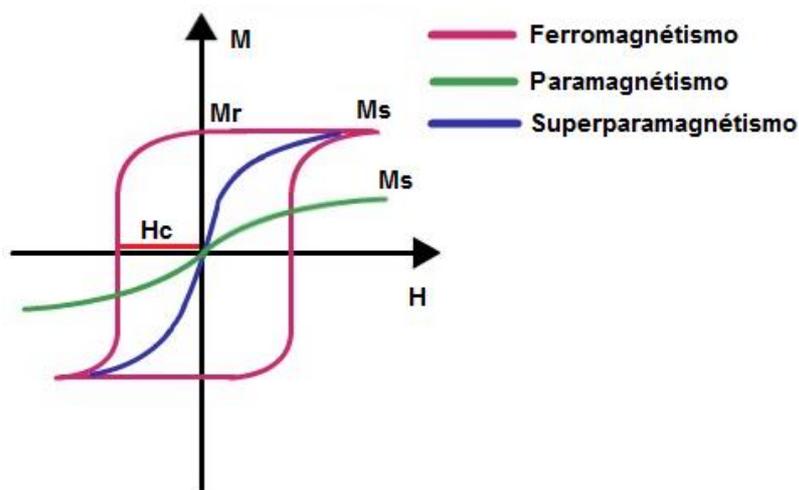


Figura 2.8: Esquematación del superparamagnetismo, el cual es un comportamiento derivado del ferromagnetismo y paramagnetismo en el cual se muestra la magnetización de saturación (M_s), la magnetización de remanencia (M_r) y la coercitividad (H_c).

El mecanismo funciona de la siguiente manera, a un material sin magnetizar se le aplica un campo magnético H , registrando la variación de la magnetización debido a éste, hasta que se alcanza la máxima magnetización de los dipolos con el campo aplicado, llamada magnetización de saturación (M_s). Al disminuir el campo aplicado, la magnetización disminuye hasta el valor de magnetización remanente (M_r), magnetización que presenta un material a campo nulo tras haber estado expuesto a un campo magnético. Al variar la orientación del campo aplicado se cancela la magnetización del material. El campo necesario para retirar la magnetización que un material manifiesta después de haber estado sometido a un campo magnético se conoce como campo coercitivo (H_c) y, si se continúa aumentando el campo que se aplica, el material presentará nuevamente una magnetización de saturación de valor contrario al indicado para el campo de sentido opuesto. Si se vuelve a disminuir y modificar el campo magnético, se alcanza el valor de magnetización remanente, de valor inverso al anterior, cerrando así el ciclo de histéresis²³. Un material es superparamagnético cuando la curva de magnetización no presenta histéresis, ósea, que la curva trazada al aplicar el campo siempre muestra un solo camino de ida y vuelta.

Este tipo de comportamiento está fuertemente ligado a regiones de magnetización uniforme que están separadas por fronteras de dominio, las cuales se desarrollan durante el proceso de

²³ D. Ortega, Q. A. Pankhurst; *Nanoscience: Volume 1: Nanostructures through Chemistry*. 2013; pp. 60-88

nucleación y crecimiento de la nanopartícula; si el tamaño de ésta se mantiene por debajo del radio crítico (r_c) durante la síntesis, ésta tiende a desarrollar estructuras con un solo dominio; y a tamaños más pequeños, éstas presentan un comportamiento superparamagnético y nula coercitividad. Este tamaño está asociado con el punto donde la energía es favorable para que la nanopartícula exista sin una pared de dominio²⁴, lo cual quiere decir que hay una transición del estado monodominio al multidominio; además de que puede haber una ligera transición entre estos puntos, lo que da lugar a un estado llamado pseudomonodominio (Figura 2.9).

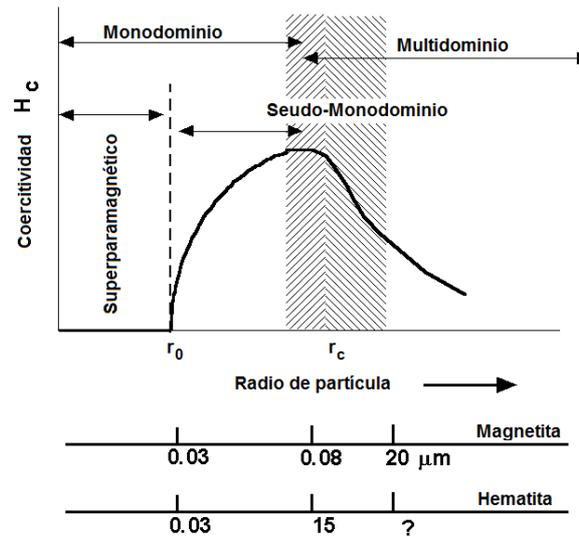


Figura 2.9: de las propiedades magnéticas (M_S y H_c) relacionadas con el tamaño de la nanopartícula

El entendimiento de estos estados viene de la teoría Weiss, en la cual se postula que los ferromagnetos están conformados por dominios magnéticos. Cada uno de estos dominios tiene la magnetización igual al valor de saturación M_S , pero la dirección de la magnetización varía de un dominio a otro. El valor medido de la magnetización en una muestra es el promedio sobre estos dominios, y puede ser cero en una dirección en particular en que exista un número igual de dominios paralelos y antiparalelos a esa dirección. La formación espontánea de dominios disminuye la energía magnetostática asociada al flujo magnético producido por la magnetización en el exterior del material. Sin embargo, la región de transición entre dominios con distintas direcciones, llamada pared de dominio, incrementa la energía de intercambio del material, debido al desalineamiento de los momentos magnéticos. El equilibrio entre estos dos efectos contrapuestos define los valores de ancho de pared δ y densidad superficial de energía y de las paredes de dominio separados por una pared de dominio, la cual es una transición de un dominio magnético que apunta en una dirección a otro que apunta en una dirección diferente (Figura 2.10), este cambio de dirección o división de dominios hace que la energía magnetostática del sistema se reduzca hasta que la energía utilizada para formar un dominio sea mayor que la energía magnetostática economizada en ese proceso. El grosor de la pared que define a los dominios, y en consecuencia el tamaño crítico, depende de tres parámetros; la energía de intercambio, que es requerida para mantener los espines paralelos, la magnetización y la anisotropía de la nanopartícula.

²⁴ C. Kittel, *Rev. Mod. Phys.* **1949**; pp. 541–583.

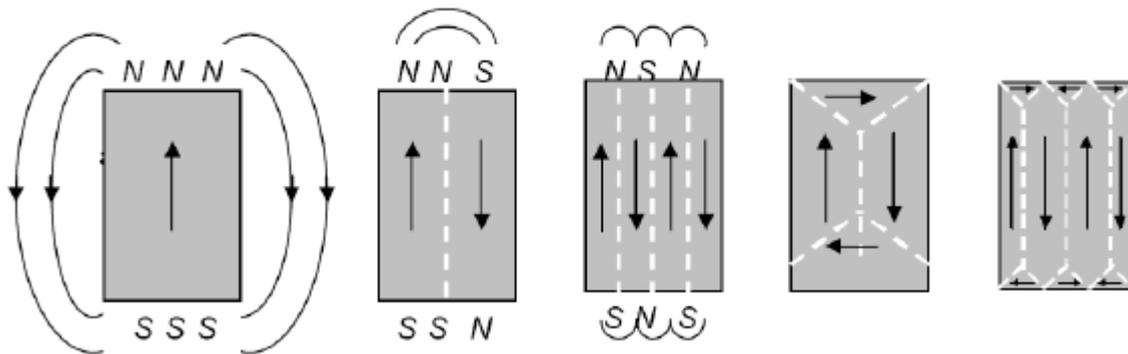


Figura 2.10: Esquema de la formación de dominios en una nanopartícula.

El tamaño de los dominios d es proporcional a la raíz cuadrada del tamaño del cristal, D . Por lo tanto, si se disminuye progresivamente el tamaño de la partícula, manteniendo invariable su forma, el tamaño de dominio disminuye más gradualmente que el de la partícula, resultando, en definitiva, en una estructura monodominio. Una simple minimización de la energía de paredes y la energía magnetostática en una partícula esférica de radio R arroja la siguiente expresión para d^{25} :

$$d = \sqrt{\frac{9\gamma R}{2\pi Ms^2}} \quad (1)$$

A medida que el radio de la partícula disminuye, el ancho de los dominios se reduce proporcionalmente a $R^{1/2}$, de manera que el número de dominios en la esfera disminuye como se muestra en la figura 2.11, llegando finalmente a la estructura monodominio por debajo de un radio crítico r_c .

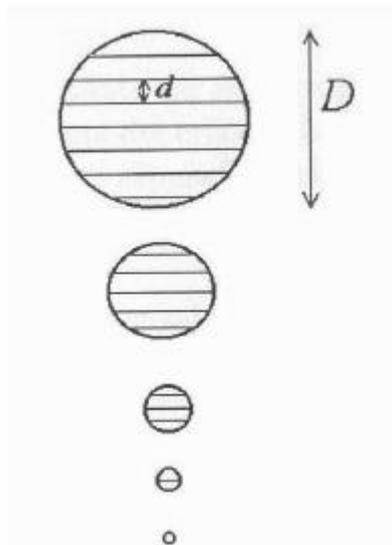


Figura 2.11 Relación entre el tamaño de una partícula D , y el ancho de los dominios d .

²⁵C. P. Bean, J. D. Livingston; *J. Appl. Phys.* **1959**; pp. 120.

En este radio crítico, $d=2r_c$, de manera que, reemplazando en la ecuación anterior, se obtiene:

$$r_c = \sqrt{\frac{9\gamma}{8\pi Ms^2}} \quad (2)$$

La transición del estado superparamagnético, yendo del estado monodominio al multidominio para cada tipo de nanopartícula, depende estrictamente del tamaño, geometría de la nanopartícula y composición de ésta, así como de las propiedades intrínsecas como la magnetización de saturación. Para nanopartículas esféricas, el punto de transición de un estado a otro se le llama radio de transición (r_0)²⁶.

$$r_0 = (6k_B T_B / K)^{1/3} \quad (3)$$

donde k_B es la constante de Boltzmann, T_B es la temperatura de bloqueo y K es la constante de anisotropía.

Como se ha estado discutiendo, muchas de las propiedades magnéticas dependen estrechamente del tamaño, pues al aumentar o disminuir éste, éstas pueden mejorar o empeorar. Anteriormente se dijo que se necesitaban tamaños por debajo del r_c para poder obtener nanopartículas magnéticas; esta disminución no solo afecta a la coercitividad (que en el caso superparamagnético es cero) sino que también tiene relación con la M_s . En el caso de la magnetización de saturación, la reducción del tamaño repercute en la disminución de ésta, debido a que la nanopartícula cuenta con una “capa” de espines desalineados en la superficie que hace que al disminuir el tamaño esta contribución de los momentos de esta delgada capa sea significativa por tener una razón de espines ordenados y desordenados muy cercana. La magnetización de saturación puede ser descrita como:

$$M_s = M_{sb}[(r - d)/r]^3 \quad (4)$$

donde M_{sb} es la magnetización de saturación en bulto, r es el radio y d es el espesor de la nanopartícula²⁷.

En la tabla 2.1 se muestra una comparación realizada por *Arati G. Kolhatkar* y colaboradores, en donde se describe la relación que hay entre el tamaño y composición de las nanopartículas, y cómo es que repercute esta relación en las propiedades magnéticas como la M_s y el H_c .

²⁶ M. Colombo, S. Carregal-Romero, M.F. Casula, L. Gutierrez, M.P.Morales, I.B. Bohm, J.T Heverhagen, D. Prosperi, W.J. Parak; *Chem. Soc. Rev.* **2012**; pp. 4306–4334.

²⁷ Y.W. Jun, J.W. Seo, J. Cheon; *Acc. Chem. Res.* **2008**; pp. 179–189.

Referencia	Nanopartícula	Tamaño (nm)	Ms (emu/g)	Hc (Oe)
Caruntu et al. [1]	Fe ₃ O ₄	6.6	71	16
		11.6	77	15
		17.8	83	3
Peddis et al. [2]	CoFe ₂ O ₄	2.8	109	-
		2.9	89	-
		6.7	78	-
Guardia et al. [3]	Fe ₃ O ₄	4.2	75	318
		7.4	70	270
		8.1	65	70
		17	82	364
		45	92	340
Pereira et al. [4]	Fe ₃ O ₄	4.9	60.4	
		6.3	64.8	
		8.6	58	
	CoFe ₂ O ₄	4.2	30.6	
		4.8	46	
		18.6	48.8	
	MnFe ₂ O ₄	9.3	57.1	
		11.7	54.6	
		59.5	35.2	
Noh et al. [5]	Zn _{0.4} Fe _{2.6} O ₄	18	165	60
		60	190	140
		120	200	60

[1] Caruntu, D.; Caruntu, G.; O'Connor, C.J.J. Magnetic properties of variable-sized Fe₃O₄ nanoparticles synthesized from non-aqueous homogeneous solutions of polyols. *Phys. D Appl. Phys.* 2007, 40, 5801–5809.

[2] Peddis, D.; Mansilla, M.V.; Morup, S.; Cannas, C.; Musinu, A.; Piccaluga, G.; D'Orazio, F.; Lucari, F.; Fiorani, D. Spin canting and magnetic anisotropy in ultrasmall CoFe₂O₄ nanoparticles. *J. Phys. Chem. B* 2008, 112, 5807–8513.

[3] Guardia, P.; Labarta, A.; Batlle, X. Tuning the size, the shape, and the magnetic properties of iron oxide nanoparticles. *J. Phys. Chem. C* 2011, 115, 390–396.

[4] Pereira, C.; Pereira, A.M.; Fernandes, C.; Rocha, M.; Mendes, R.; Fernandez-Garcia, M.; Guedes, A.; Tavares, P.B.; Greneche, J.-M.; Araujo, J.P.; Freire, C. Superparamagnetic MFe₂O₄ (M = Fe, Co, Mn) nanoparticles: Tuning the particles size and magnetic properties through a novel one-step coprecipitation route. *Chem. Mater.* 2012, 24, 1496–1504.

[5] Noh, S.H.; Na, W.; Jang, J.T.; Lee, J.H.; Lee, E.J.; Moon, S.H.; Lim, Y.; Shin, J.S.; Cheon, J. Nanoscale magnetism control via surface and exchange anisotropy for optimized ferromagnetic hysteresis. *Nano Lett.* 2012, 12, 3716–3721.

Dada la importancia de modular las propiedades magnéticas para diversas aplicaciones, un gran número de grupos de investigación han propuesto diferentes protocolos de síntesis que buscan precisamente la optimización de ciertas propiedades magnéticas. En este sentido, y entendiendo que la síntesis es el punto de partida crucial para acceder a propiedades específicas, en el siguiente apartado se describen los principales métodos de síntesis de nanopartículas.

2.4 MÉTODOS DE SINTESIS

Debido a que las nanopartículas tienen distintas características y propiedades físico-químicas a escala nanométrica, los avances en los procesos para sintetizarlas han dado lugar al control de ciertas propiedades para potenciarlas de manera específica.

Los métodos de síntesis de nanopartículas suelen agruparse generalmente en dos mecanismos, mecanismo top-down (de arriba hacia abajo) y bottom-up (de abajo hacia arriba)²⁸ (Figura 2.11). El primer mecanismo consiste principalmente en obtener fracciones pequeñas a partir de una masa más grande, esto puede involucrar la molienda, desgaste químico, o la evaporación de un sólido para ser condensado posteriormente. El segundo mecanismo consiste en la obtención de nanopartículas a partir de átomos o moléculas en fase gaseosa o en solución, siendo éste el método más popular para la obtención de nanoestructuras.

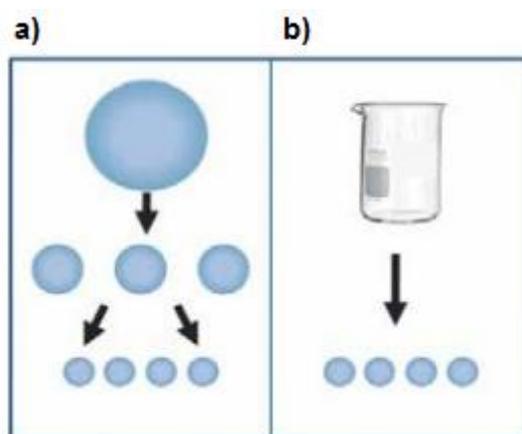


Figura 2.12: a) Mecanismo Top-Down. b) Mecanismo Bottom-Up.

2.4.1 MECANISMOS TOP-DOWN

Este mecanismo de síntesis utiliza métodos físicos para la obtención de nanopartículas, en este método se reducen los tamaños de agregación del material hasta llegar a un tamaño nanométrico. Este método tiene la ventaja de producir grandes cantidades de nanopartículas pero su desventaja es no tener un control sobre el tamaño de estas, lo que puede repercutir en la eficiencia de ciertas propiedades y aplicaciones.

Según Schmid, G. (2004) las técnicas de síntesis más representativas que utilizan este mecanismo son:

- i. Evaporación térmica: Consiste en el calentamiento hasta la evaporación del material que se pretende depositar. Se lleva a cabo en una cámara de vacío en la que se condensa el vapor sobre una lámina fría requiriendo en todo momento un control preciso de las condiciones de crecimiento para no producir una modificación de la morfología de la capa depositada

²⁸ G. Schmid “*Nanoparticles. From theory to application*”; Weinheim Wiley-VCH. 2011; pp. 500.

- ii. Deposición química en fase vapor (CVD, por sus siglas en inglés): Es la descomposición de uno o varios compuestos, en el interior de una cámara de vacío (reactor), sobre o cerca de la superficie de un sólido para dar lugar a la formación de un material en forma de capa delgada o de nanopartículas.
- iii. Implantación de Iones: Consiste en que los iones de un material pueden ser implantados en un sólido, cambiando por tanto las propiedades físicas y químicas de este último, ya que el ion implantado puede ser de un elemento distinto al que lo compone, también se pueden causar cambios estructurales en el sólido implantado, puesto que la estructura cristalina del objetivo puede ser dañada.
- iv. Molienda de partículas de tamaño macro o micrométrico: Por medio de molinos de alta energía las partículas resultantes son clasificadas por medios físicos, recuperándose las de tamaño nanométrico. Dado que la molienda enérgica y continua de los materiales iniciales puede inferir cambios energéticos en los sólidos, debido a la acumulación de defectos en situación de no-equilibrio, lo que puede causar una disminución de las energías de activación, activando los sólidos para llevar a cabo reacciones químicas en estado sólido. La activación mecanoquímica de sólidos cristalinos puede producir también alteraciones y cambios tanto texturales como estructurales, que pueden resultar de gran interés en el desarrollo de materiales²⁹. La mecano-síntesis por reacción entre metales y óxidos ha sido estudiada en algunos sistemas con el objeto de obtener materiales compuestos nanoestructurados³⁰.

2.4.2 MECANISMOS BOTTOM-UP

En este mecanismo se utilizan métodos químicos en solución coloidal para la obtención de nanopartículas, este método tiene la ventaja de obtener nanopartículas de tamaños uniformes y controlados, por lo general inician con la reducción de los iones metálicos a átomos metálicos, seguido por la agregación controlada de estos átomos; la desventaja en estos métodos químicos es que la cantidad obtenida es menor. A continuación se enlistan los métodos más representativos.

- i. Métodos en fase gaseosa: a estos métodos también se les conoce como descomposición térmica, tales como la pirolisis, hidrólisis, oxidación, reducción, o cualquier otra reacción que precipite productos sólidos a partir de una fase gaseosa. A pesar de que los métodos de fase gaseosa son capaces de producir productos de alta calidad, los rendimientos son bajos además de que las variables como la temperatura y las impurezas deben ser muy controladas para obtener productos puros, sin mencionar que los equipos utilizados suelen ser caros.
- ii. Métodos en fase líquida: estos métodos suelen ser generalmente baratos y ofrecen mejores rendimientos. La mayoría de las nanopartículas se obtienen actualmente por el método de coprecipitación de soluciones acuosas. Debido a la gran área superficial volumétrica, las nanopartículas formadas por coprecipitación tienden a agregarse, este

²⁹ V. V. Boldyrev; *Russian Chemical Reviews*. **2006**; pp. 177-189.

³⁰ L. Takacs; *Nanostructured Materials*, **1993**; pp. 241-249.

problema puede ser solucionado al agregar surfactantes anicónicos como agentes dispersantes.

- iii. Métodos de dos fases: las micro emulsiones de agua en aceite consisten en dispersar nano gotas de tamaño nanométrico en algún aceite y estabilizadas por un surfactante entre estas dos fases. Este método ha sido empleado ampliamente para síntesis de nanopartículas de óxido de hierro. La cubierta de surfactante crea un microambiente ideal para la formación de nanopartículas y para limitar su crecimiento. EL tamaño de las gotas de la microemulsión es determinado por la razón entre el agua y el surfactante, además el tamaño de las nanopartículas puede ser también influenciado por factores como la concentración de los reactantes y la flexibilidad del surfactante.
- iv. Métodos Sol-Gel: este método en general se refiere a la hidrólisis y condensación de alcóxidos metálicos o precursores alcóxidos, generándola dispersión de partículas de óxido en un “sol”. El “sol” es posteriormente secado o “gelado” por la remoción del solvente o por una reacción química. El solvente generalmente es agua, pero los precursores suelen ser hidrolizados por un ácido o una base³¹.

Como se puede ver los métodos de síntesis existentes son muy variados, con ventajas y desventajas en comparación de uno con otro. Además de que la variación de los parámetros como la temperatura, el tiempo de reacción, y las cantidades de materias primas hacen que las propiedades de las nanopartículas que se sintetizan varíen.

En la literatura se reporta una comparación general entre los métodos más comunes (Tabla 2.2), en la cual se pueden ver las características, ventajas y desventajas en cuanto a las propiedades magnéticas obtenidas por los métodos utilizados para sintetizar óxidos de hierro³².

³¹A.S. Teja, P. Y. Koh; *Prog. Cryst. Growth Charact. Mater.* **2009**; pp. 22-45

³² A. K. Gupta, M. Gupta; *Biomaterials.* **2005**; pp. 3995-4021.

Tabla 2.2: Comparación entre los métodos de síntesis para la obtención de óxidos de hierro y sus propiedades.

Características del óxido de hierro	Síntesis de óxido de hierro preparado a través de				
	Aerosol/pirolisis	Deposición gaseosa	Solución en bulto	Sol-Gel	Microemulsión
Tamaño y distribución de tamaño	Entre 5 y 60 nm con una distribución amplia de tamaños	Entre 5 y 50 nm con una estrecha distribución de tamaño	Entre 10 y 50 nm, con una distribución amplia de tamaños	Entre 20 y 200 nm con una amplia distribución de tamaños	Entre 4 y 5 nm con una distribución de tamaños estrecha
Morfología	Esférica	Esférica	Esférica (con grandes agregados)	Esféricas con alta porosidad	Cúbicas o esféricas (sin agregados)
Valores de magnetización	De 10 a 50 emu/g	>20 emu/g	Entre 20 y 50 emu/g con un comportamiento superparamagnético	Entre 10 y 50 emu/g con un comportamiento paramagnético.	>30 emu/g con comportamiento superparamagnético
Ventajas	Alto nivel de producción	Útil en capas protectoras y deposición de películas delgadas	Se pueden sintetizar grandes cantidades	Partículas de la forma y longitud deseada pueden ser sintetizadas, se pueden hacer nanopartículas híbridas	Propiedades uniformes, además de que el tamaño puede ser modulado
Desventajas	Se forman grandes agregados	Requiere muy altas temperaturas	Oxidación incontrolable de magnetita a magemita.	El producto final contiene restos de las componentes de la matriz Sol-Gel en la superficie	Difícil remoción de los surfactantes, pequeñas cantidades son sintetizadas.

Estas son algunas de las variantes que hay entre propiedades magnéticas dependiendo del método utilizado en la síntesis de nanopartículas; el cual será elegido dependiendo de la aplicación deseada de las nanoestructuras, ya sea magnética, óptica, térmica o alguna de las ya antes mencionadas.

2.5 APLICACIONES DE NANOESTRUCTURAS MAGNETICAS

Como se ha venido diciendo, las nanopartículas tienen una amplia gama de aplicaciones; y particularmente, en el caso de nanopartículas magnéticas, esta gama de aplicaciones se hace más estrecha. A continuación se da un panorama general de las diferentes aplicaciones.

2.5.1 FERROFLUIDOS

Estos fluidos, que también son llamados magnetofluidos, contienen nanopartículas magnéticas de alrededor de 10 nm, recubiertas con un surfactante para evitar la agregación entre ellas. Estas partículas son como pequeños imanes con monodominio, lo que hace que a un campo magnético cero las nanopartículas estén alineadas al azar y el fluido tenga magnetización cero. Cuando un campo magnético es aplicado, todas las nanopartículas se alinean para darle al fluido una magnetización neta. Estos fluidos típicamente utilizan nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4), lo cual hace que el ferrofluido se convierta en un material magnético suave con diversas propiedades ópticas anisotrópicas, que dependiendo del campo, pueden ser usados como materiales birrefringentes o polarizadores³³.

2.5.2 ALMACENAMIENTO MAGNETICO

El estudio del almacenamiento magnético ha sido impulsado por el deseo de aumentar el espacio de almacenamiento en los discos duros gracias a la existencia de películas delgadas hechas de nano imanes. Este tipo de almacenamiento involucra el alineamiento de pequeños imanes en una sola dirección en una región muy pequeña sobre una cinta magnética. Para darnos una idea, para archivar 10 gigabits por pulgada cuadrada, un bit tendría aproximadamente $1\mu\text{m}$ de largo, 70 nm de ancho y la película debería ser de 30 nm de espesor, lo que hace que el esfuerzo por aumentar la capacidad de almacenamiento se centre en obtener nanopartículas con tamaños menores a 8-10 nanómetros con energías de anisotropía magnética más alta, debido que a este tamaño la energía térmica a temperatura ambiente (kT) está cerca de la energía de anisotropía magnética, lo que significa que las nanopartículas pueden tener fluctuaciones térmicas y desordenarse, lo que resultaría en la pérdida de información.

2.5.3 NANOPARTÍCULAS MAGNETICAS COMO CATALIZADORES

La catálisis involucra la modificación de la velocidad en una reacción química, generalmente mediante la adición de una sustancia llamada catalizador, el cual no es consumido durante el proceso. Existen dos tipos de catalizadores, los homogéneos que se dispersan en la misma fase que los reactivos y los heterogéneos que están en una fase diferente a los reactivos, y se encuentran separados entre sí por el límite de fases. Las reacciones catalíticas heterogéneas

³³ H. E. Hornig, *J. Phys. Chem. Solid.* **2001**; pp. 1749

generalmente tienen lugar en la superficie de un catalizador sólido, como sílice o alúmina, que tienen áreas superficiales muy altas. La actividad química de un catalizador heterogéneo de partículas es proporcional a la razón entre el área superficial y el volumen (A/V) dado que las nanopartículas tienen una razón alta entre el área y la masa, tiene un alto potencial de ser usadas como catalizadores.

2.5.4 APLICACIONES MÉDICAS Y BIOLÓGICAS.

LIBERACION DIRIGIDA DE FARMACOS E IMAGEN MAGNÉTICA NUCLEAR.

Las nanopartículas magnéticas son la mayor clase de nanomateriales con el potencial de revolucionar el diagnóstico clínico y las técnicas terapéuticas, debido a que mantienen sus propiedades físicas y su habilidad para funcionar a los niveles de interacciones celulares y moleculares. Debido a esto, las nanopartículas magnéticas apuntan a ser la nueva generación de agentes contrastantes para la Imagen Magnética Nuclear (MRI por sus siglas en inglés) y como agentes acarreadores para la liberación dirigida de fármacos³⁴.

La característica principal de estas nanopartículas es que son estructuras con un núcleo magnético y una coraza que la hace biocompatible y que las provee de estabilización bajo condiciones fisiológicas, además de que una coraza apropiada le da la capacidad de ser “decorada” con los ligandos adecuados para mejorar su actividad biológica³⁵.

En MRI las nanopartículas magnéticas funcionan para relajar los protones de los tejidos específicos y como agentes de contraste, siendo ésta la aplicación más prometedora en nanomedicina. Se han estudiado por al menos 2 décadas³⁶ y hoy son utilizadas como agentes de contraste en intestino, hígado y bazo.

Como herramientas terapéuticas, las nanopartículas magnéticas han sido evaluadas extensivamente para la liberación dirigida de fármacos a través de la focalización magnética de éstos³⁷ (MDT por sus siglas en inglés) así como la focalización activa a través de la unión de ligandos de alta afinidad³⁸. Las nanopartículas funcionan como una “bala mágica” pues tienen el potencial de sobrepasar las limitaciones asociadas con la distribución sistémica observada en las quimioterapias convencionales.

En particular, la hipertermia es la aplicación de interés en el presente proyecto de investigación, y por ello, a continuación se hablará más a fondo de esta terapia.

³⁴ C. Corot, P. Robert, J.M. Idee, M. Port; *Advanced Drug Delivery Reviews*. **2006**; pp. 1471–1504

³⁵ S.E. McNeil; *Journal of Leukocyte Biology*. **2005**; pp. 585–594

³⁶ R. Weissleder, A. Bogdanov, E.A. Neuwelt, M. Papisov; *Advanced Drug Delivery Reviews*; **1995**; pp. 321–334

³⁷ A. Senyei, K. Widder, G. Czerlinski; *Journal Of Applied Physics*, **1978**; pp. 3578–3583

³⁸ V.P. Torchilin; *Advanced Drug Delivery Reviews*, **2006**; pp. 1532–1555

2.6. HIPERTERMIA

La hipertermia es una terapia que funciona como soporte a las terapias convencionales utilizadas para combatir el cáncer. Básicamente se refiere al aumento de la temperatura en alguna zona del cuerpo (entre 42°C y 45°C) para poder dañar las células cancerosas sin dañar las células sanas³⁹.

Históricamente se tienen registros de que las primeras pruebas para el tratamiento de enfermedades en general, a partir de una fuente de calor, datan alrededor del año 1500 A.C. y a lo largo de la historia, el uso de fuentes de calor externo para tratar tumores ha sido algo común⁴⁰.

A nivel celular sucede que al alcanzar los 42°C las proteínas de las células y la pared celular empiezan un proceso de desnaturalización, lo que hace que éstas sean permeables al haber sido calentadas de una manera más focalizada, dejando más sensibles a los tumores, en comparación con las células sanas⁴¹. Sin embargo, el problema persiste debido a que el calor sistemático no es específico y se encuentra en un balance entre tratar el tumor o causar un daño extendido en el tejido calentado.

Para que esta terapia sea efectiva y solo el tumor sea afectado, es necesario el uso de tecnología más avanzada que pueda ser utilizada en regiones mucho más específicas. Ejemplo de esto es el ultrasonido enfocado de alta intensidad (HIFU) y la terapia de microondas enfocadas (FMT).

El método más avanzado en hipertermia hace uso de la nanotecnología para ser más eficiente. En una primera aproximación, las nanopartículas actúan como calentadores de tamaño molecular sobre las células cancerosas, las cuales posteriormente son estimuladas por una fuente externa, a lo que el tejido sano es prácticamente invisible; estos métodos incluyen nano esferas de oro, nano varillas o nanotubos de carbono, los cuales son calentados por radiación infrarroja, la cual es capaz de penetrar hasta un centímetro de tejido; para tumores más profundos se utilizan nanopartículas magnéticas que son estimuladas por un campo magnético externo.

La hipertermia que utiliza nanopartículas magnéticas puede ser llamada Hipertermia de nanopartículas magnéticas (MNH) o Hipertermia de Fluido Magnético (MFH), debido a que las nanopartículas están contenidas en un fluido, lo que da lugar a un ferrofluido que será introducido dentro del tumor, posteriormente un campo magnético externo será aplicado y calentará el tumor o las células cancerosas⁴².

Esta variedad de hipertermia hace uso de nanopartículas de óxido de hierro, comúnmente Fe₃O₄, debido a su baja toxicidad y a su magnetismo intrínseco⁴³, y también a que se puede incrementar la temperatura en los tumores hasta 41-46°C⁴⁴.

³⁹ National Cancer Institute

⁴⁰ H.C. Nauts, *Biomedical Thermology, Progress in Clinical Biological Research*. 1982; pp. 687–696

⁴¹ P. Vaupel, F. Kallinowski; *Hyperthermia and the Therapy of Malignant Tumors*; Springer, Berlin, 1987.

⁴² X. Wanga, H. Gub, Z. Yangc; *J. Magn. Magn. Mater.* 2005; pp. 334–340

⁴³ *J. Magn. and Magn. Mater.* 1999; pp.185-196

⁴⁴ Jordan, R. Scholz, P. Wust, H. Schirra; *J. Magn. Magn Mater.* 1999; pp. 185

2.6.1 MECANISMO DE CALENTAMIENTO

El calentamiento generado por nanopartículas magnéticas se debe a la pérdida tanto de susceptibilidad como de energía por histéresis⁴⁵. La pérdida de susceptibilidad ocurre en nanopartículas superparamagnéticas y tiene dos tiempos de relajación, estos tiempos pueden ser explicados por el modelo de Relajación de Néel-Brown⁴⁶, el cual se basa en dos principios físicos: el primero es el movimiento browniano (τ_B) debido a las vibraciones estocásticas en el ambiente, y el tiempo de relajación de Néel (τ_N) debido a la rotación del vector de magnetización dentro de la nanopartícula, estos parámetros están dados por:

$$\tau_B = \frac{\eta V_H}{k_B T} \quad (5)$$

donde η es la viscosidad del medio y V_H es el volumen hidrodinámico de la nanopartícula, k_B es la constante de Boltzmann y T es la temperatura, y

$$\tau_N = \frac{\sqrt{\pi}}{2} \tau_0 \frac{e^\Gamma}{\Gamma^{3/2}} \quad (6);$$

$$\Gamma = \frac{KV_M}{kT} \quad (7)$$

donde V_M es el volumen magnético, K es la constante de anisotropía del material magnético y τ_0 es la constante de tiempo natural del momento magnético.

Si un campo magnético oscilante se aplica a la nanopartícula, las constantes de tiempo introducen un retraso de fase entre el momento magnético y el campo, el cual bombea energía dentro del sistema como el vector de rotación, por lo que las dos constantes de tiempo se combinan para dar una sola constante:

$$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_B} + \frac{1}{\tau_N} \quad (8)$$

⁴⁵ G Vallejo-Fernandez, O. Whear, A. G. Roca, S. Hussain, J. Timmis, V. Patel, K. O'Grady; *J. Phys. D: Appl. Phys.* **2013**; 6pp.

⁴⁶ R.E. Rosensweig; *J. Magn. Magn Mater.* **2002**; pp. 370–374

La pérdida de potencia correspondiente a la teoría de Néel-Brown está dada por⁴⁷:

$$P = \mu_0 \pi f H_0^2 X_0 \frac{2\pi f \tau}{1 + (2\pi f \tau)^2} \quad (9)$$

donde μ_0 es la permeabilidad del vacío, X_0 la susceptibilidad de equilibrio y H_0 es la amplitud y f la frecuencia del campo magnético alterno aplicado.

Experimentalmente, la cantidad de calor generado por una cantidad dada de nanopartículas es denotado por la razón específica de absorción (SAR por sus siglas en inglés)⁴⁸:

$$SAR = \frac{\Delta T}{\Delta t} \times \frac{C_p}{\varphi} \quad (10)$$

Donde ΔT es el cambio de temperatura, Δt es el cambio en el tiempo, C_p es el coeficiente de capacidad calorífica a presión constante del medio líquido (4.186 J/g°C para el agua) y φ es la masa del material magnético por masa del líquido.

En relación a las ecuaciones (5), (6) y (9), los valores de SAR para fluidos magnéticos están fuertemente ligados al campo magnético aplicado⁴⁹, aunque los resultados experimentales que se han reportado, revelan que el calentamiento, además de depender del campo magnético, también depende de la naturaleza del material, como tamaño de partícula y la distribución de tamaños, la constante de anisotropía y la modificación de la superficie⁵⁰ lo cual implica el deseo de obtener o sintetizar nanopartículas que arrojen altos valores de SAR⁴⁸.

En la tabla 2.3 se pueden observar la comparación realizada por Arati G. Kolhatkar⁵¹ entre los diferentes valores de SAR para distintos tamaños de nanopartículas cuando son expuestas a distintas frecuencias, además se puede observar que el valor de SAR también depende del medio en el que estas se encuentren suspendidas.

⁴⁷ R.E. Rosensweig; J. Magn; *Magn. Mater.* **2002**; pp. 370.

⁴⁸ D. Ortega, Q. A. Pankhurst; *Magnetic hyperthermia, Nanoscience: Volume 1: Nanostructures through Chemistry*; P. O'Brien, Editor., Royal Society of Chemistry: Cambridge. **2013**;p. 60-88

⁴⁹ X. Wang, H. Gu., Z. Yang; *Journal of Magnetism and Magnetic Materials.* **2005**; pp. 334–340.

⁵⁰ N.A. Brusentsov, V.V. Gogosov, T.N. Brusentsov; *Magn. Mater.* **2001**; pp. 113.

⁵¹ A. G. Kolhatkar, A. C. Jamison, D. Litvinov, R- C. Willson, T. R. Lee; *Int. J. Mol. Sci.* **2013**; pp. 15977-16009.

Referencia	Tipo de Nanopartícula	Tamaño (nm)	SAR (W/g)	Frecuencia/Aaplitud
Mornet <i>et al.</i> [1]	Monodominio Fe ₃ O ₄ cubierto con Dextran	10–12	210	A 880 kHz y 7.2 kA/m
	Monodominio Fe ₃ O ₄ cubierto con Carboximetil dextran	6–12	90	A 880 kHz y 7.2 kA/m
	Monodominio Fe ₃ O ₄	150–200	45	A 880 kHz y 7.2 kA/m
	Monodominio Fe ₃ O ₄	8	21	A 300 kHz y 6.5 kA/m
	Monodominio γ -Fe ₂ O ₃	5	524	A 500 kHz y 12.5 kA/m
	Monodominio γ -Fe ₂ O ₃	7	626	A 500 kHz y 12.5 kA/m
Jeun <i>et al.</i> [2]	Fe ₃ O ₄	4.2	45	A 110 kHz y 140 Oe
		5.8	30	
		7.9	28	
		9.8	28	
		11.8	150	
		14.0	201	
		16.5	249	
		20.0	309	
		22.5	322	
Mueller <i>et al.</i> [3]	Fe ₃ O ₄	10.9	216	A 210 kHz y 30 kA/m
		15.2	702	
Fortin <i>et al.</i> [4]	γ -Fe ₂ O ₃	5.3	4	A 700 kHz y 24.8 kA/m
		6.7	14	
		8.0	37	
		10.2	275	
		16.5	1650	
	γ -Fe ₂ O ₃ en 95% agua 5% glicerol	7.1	135	
	γ -Fe ₂ O ₃ in 40% agua 60% glicerol	7.1	125	
γ -Fe ₂ O ₃ in 0% agua 100% glicerol	7.1	100		
Lartigue <i>et al.</i> [5]	Fe ₃ O ₄ cubierto con ramnosa	4.1	0	A 168 kHz y 21 kA/m
		6.7	0	
		10.0	30	
		16.2	61	
		35.2	76	

[1] Mornet, S.; Vasseur, S.; Grasset, F.; Duguet, E. Magnetic nanoparticle design for medical diagnosis and therapy. *J. Mater. Chem.* 2004, 14, 2161–2175.

[2] Jeun, M.; Lee, S.; Kang, J.; Tomitaka, A.; Kang, K.; Kim, Y.; Takemura, Y.; Chung, K.; Kwak, J.; Bae, S. Physical limits of pure superparamagnetic Fe₃O₄ nanoparticles for a local hyperthermia agent in nanomedicine. *Appl. Phys. Lett.* 2012, 100, 092406:1–092406:4.

[3] Muller, R.; Dutz, S.; Neeb, A.; Cato, A.; Zeisberger, M. Magnetic heating effect of nanoparticles with different sizes and size distributions. *J. Magn Magn. Mater.* 2013, 328, 80–85.

[4] Fortin, J.-P.; Wilhelm, C.; Servais, J.; Menager, C.; Bacri, J.-C.; Gazeau, F. Size-sorted anionic iron oxide nanomagnets as colloidal mediators for magnetic hyperthermia. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 2628–2635.

[5] Lartigue, L.; Innocenti, C.; Kalaivani, T.; Awwad, A.; Sanchez, D.M.d.M.; Guari, Y.; Larionova, J.; Guerin, C.; Montero, J.-L.G.; Barragan-Montero, V.; et al. Water-dispersible sugar-coated iron oxide nanoparticles. An evaluation of their relaxometric and magnetic hyperthermia properties. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 10459–10472.

Considerando la información revisada acerca de los temas de interés de la presente tesis, en el siguiente capítulo se plantean los objetivos de este trabajo.

3. OBJETIVO GENERAL

Síntesis y caracterización de nanopartículas magnéticas de óxido de hierro (Fe_3O_4) funcionalizadas con dodecilamina (DDA), y solubles en agua, bajo el esquema “núcleo-coraza” y su potencial aplicación en la terapia conocida como hipertermia.

3.1 OBJETIVOS PARTICULARES

- a) Síntesis de nanopartículas de óxido de hierro funcionalizadas con dodecilamina (DDA), mediante dos diferentes protocolos, uno de ellos reportado en la literatura, y otro desarrollado en el grupo de investigación. En estos dos escenarios, se llevaron a cabo modificaciones sistemáticas de parámetros relevantes en la síntesis para la optimización del tamaño de las nanopartículas que, de acuerdo a la literatura, es la propiedad que rige las propiedades magnéticas de interés.
- b) Caracterización estructural vía rayos X de polvos de cada producto obtenido, para verificar la fase de magnetita requerida para el presente proyecto.
- c) Caracterización microscópica de cada producto obtenido vía SEM (Microscopía electrónica de barrido) para determinar la morfología (forma y tamaño) de las nanopartículas.
- d) Caracterización magnética por medio de magnetometría de muestra vibrante (VMS) para estimar la magnetización de saturación (M_s) y campo coercitivo (H_c), cuya magnitud determinaría el carácter superparamagnético de las nanopartículas, y estaría estrechamente relacionada con la potencial aplicación en la terapia conocida como hipertermia.
- e) Evaluación de las nanopartículas preparadas en ensayos de hipertermia en distintos medios (agua desionizada o agar) para determinar su posible aplicación en esta terapia.

4. DESARROLLO EXPERIMENTAL.

4.1 REACTIVOS

Cloruro de hierro(II) tetrahidratado ($\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 98%), Dodecilamina ($\text{CH}_3[\text{CH}_2]_{11}\text{NH}_2$, 99%), Agar ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_9$)_n, 98%)

Agua desonizada. Agua Milli Q para llevar a cabo las reacciones.

Acetona (CH_3COCH_3 , 99.5%) para lavados posteriores a la reacción.

Todos los reactivos fueron adquiridos en SIGMA-ALDRICH sin ninguna purificación previa.

4.2 EQUIPOS

Rotavapor BUCHI R-210 con baño térmico BUTCHI B-491

Difractometro de rayos X [SIEMENS D-5000 con arreglo Brag Brentano; $K_{\alpha \text{ Co}} = 1.7903$ Armstrongs]

Microscopio Electrónico de Barrido (SEM) [JEOL: JSM-7600 field emisión; Detector: INCA/Oxford con resolución de 129 eV]

Microscopio Electrónico de Transmisión (TEM) [FEI Morgagni 268 operado a 60 kV]

Magnetómetro de muestra vibrante [Quantum Design Physical Properties Measurement System (PPMS) with Vibrating Sample Magnetometer (VSM); rango de temperaturas de 2 a 350 Kelvin; campo máximo 7 Teslas]

Hipertermia [Ambrell Easyheat LI 3542 system de 4.2 KW]

4.3 DESARROLLO EXPERIMENTAL

4.3.1 SÍNTESIS

En este proyecto se siguió el esquema de síntesis que se muestra a continuación:

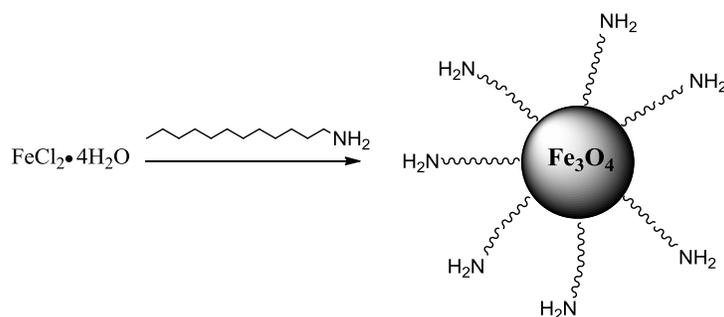


Figura 4.1: Esquema general de síntesis de las nanopartículas de magnetita recubiertas por dodecilamina (DDA).

Para la obtención de nanopartículas de magnetita recubiertas por dodecilamina (DDA) se probaron dos protocolos generales de síntesis, en los cuales se hicieron variaciones de concentración, temperatura, volumen de reacción y atmosfera de la reacción (inerte o no). A continuación se describen estos protocolos.

4.3.2 PROTOCOLOS GENERALES DE SÍNTESIS PARA LA OBTENCIÓN DE NANOPARTÍCULAS DE MAGNETITA (Fe_3O_4) RECUBIERTAS CON DDA

a) De acuerdo al trabajo reportado por B. Bajaj y colaboradores⁵², en un matraz bola de 250 mL se colocó DDA, y se calentó en un baño de aceite mineral para alcanzar un rango de temperaturas de entre 85 y 95°C. Posteriormente se adicionó una solución acuosa de cloruro de hierro(II) (0.5 mmol) mediante una cánula y se dejó reaccionar a reflujo y agitación constante durante 3 horas bajo atmosfera inerte. Al finalizar la reacción se realizaron lavados con acetona-agua Milli Q para remover la DDA libre. El producto se obtuvo como un polvo negro soluble en agua (37 mg), altamente responsivo ante un imán de neodimio. En la figura 4.2 se puede apreciar un esquema general del montaje experimental para esta síntesis.

⁵² B. Bajaj , B.D. Malhotra , S. Choi; *Thin Solid Films*. **2010**; pp. 1219–1223

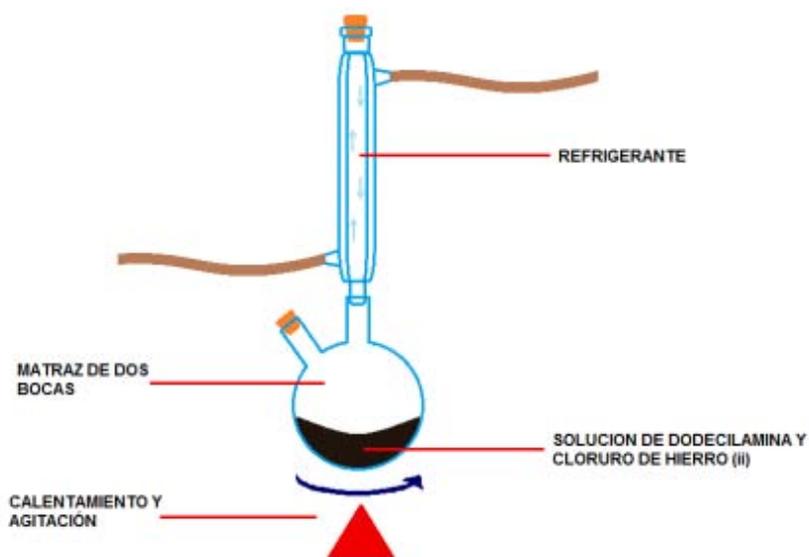


Fig. 4.2: Esquema del montaje experimental para la síntesis de nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@DDA$.

b) En un matraz bola de 250 ml se preparó una solución acuosa de DDA (0.6 mmol), la cual fue puesta a calentar por medio de un rotavapor para alcanzar una temperatura de 90°C , y se mantuvo una agitación constante. Al alcanzar la temperatura deseada se agregó una solución acuosa de cloruro de hierro(II) (en cantidades correspondientes a diferentes experimentos) y se dejó en agitación durante 5 minutos a una temperatura fija (60 , 70 , 80 ó 90°C). Al finalizar la reacción se realizaron lavados con acetona-agua Milli Q para remover la DDA libre. El producto se obtiene como un polvo negro soluble en agua (36.8 mg), altamente responsivo ante un imán de neodimio. En la figura 4.3 se muestra un esquema general de la reacción mencionada.

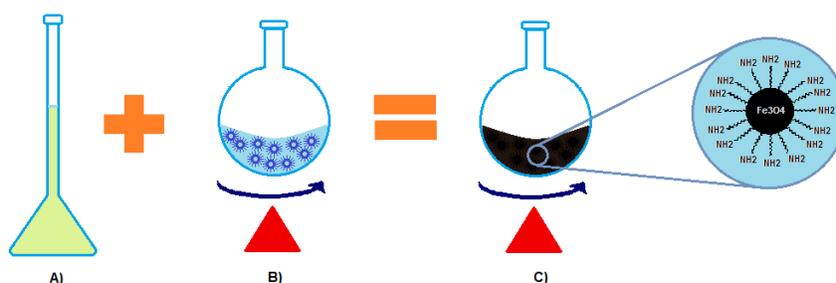
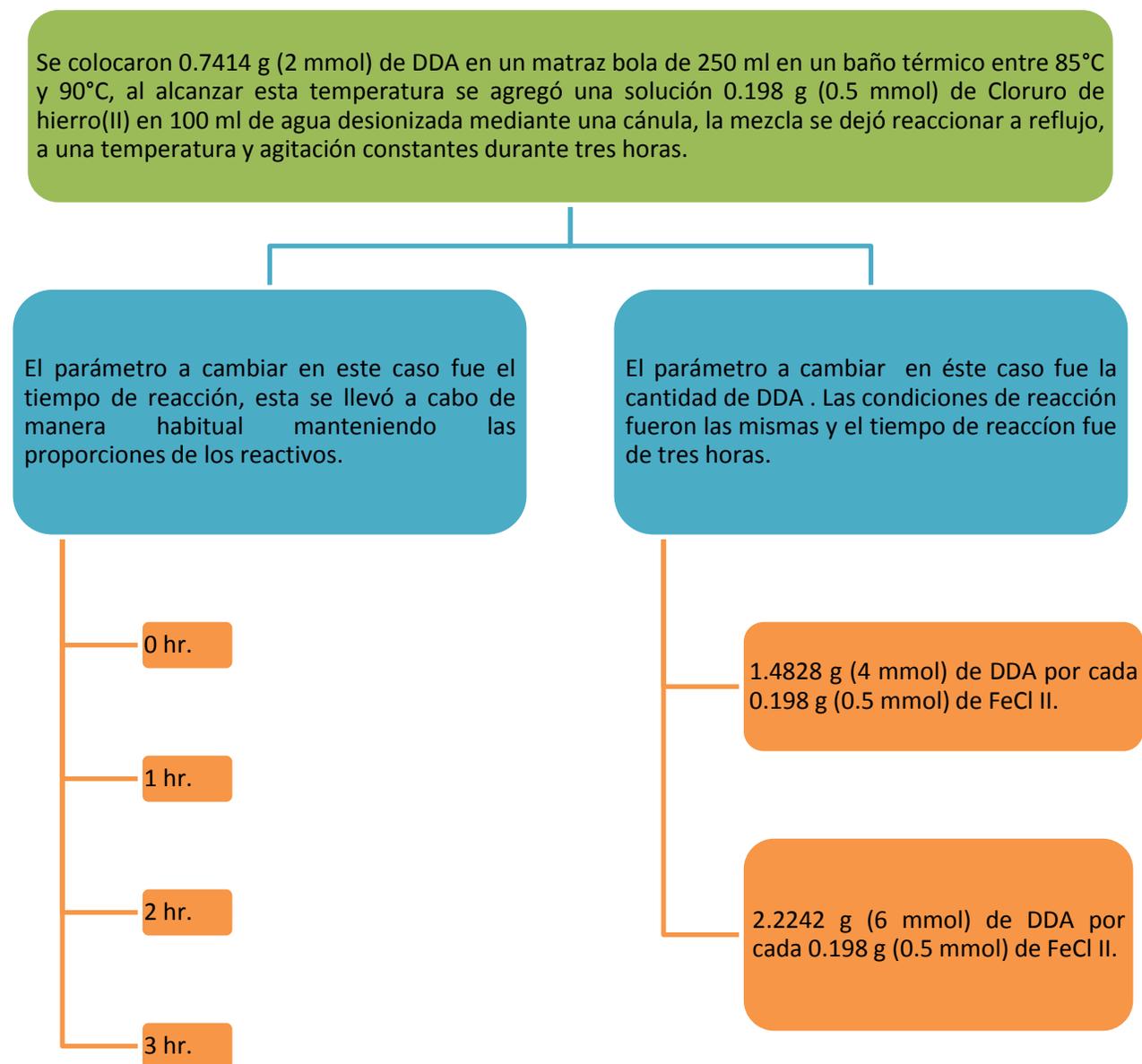


Figura 4.3: Esquema general del nuevo método de síntesis. A) Solución de FeCl (II) en un matraz aforado. B) solución de DDA calentada a 90°C bajo agitación, la DDA al ser un surfactante creó micelas al entrar en contacto con el agua. C) mezcla de las dos soluciones calentada a 90°C bajo agitación durante 5 minutos, como resultado de esta reacción se obtienen nanopartículas de Fe_3O_4 recubiertas con una coraza de DDA solubles en agua debido al grupo funcional amina (NH_2) que se encuentra en la periferia de ésta.

4.3.2.1. PROTOCOLOS PARA LA OBTENCIÓN DE $Fe_3O_4@DDA$

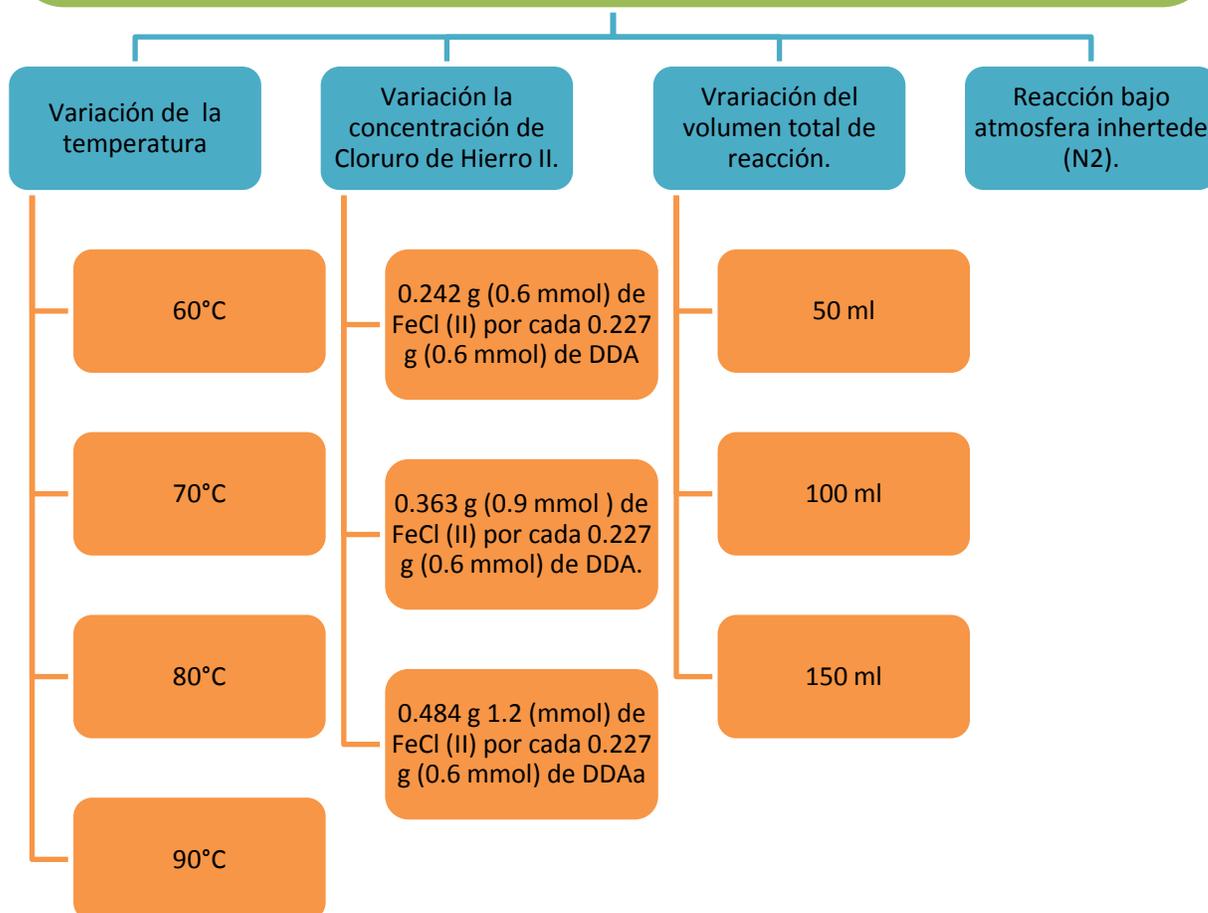
En el siguiente diagrama se detallan las condiciones empleadas para la obtención de las nanopartículas de Fe_3O_4 recubiertas con DDA ($Fe_3O_4@DDA$):



4.3.2.2 SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE $Fe_3O_4@DDA$ POR UN NUEVO MÉTODO

Tomando como punto de partida el protocolo de B. Bajaj, en la presente tesis se implementó un nuevo método de síntesis mucho más eficiente, cuya característica más notable es la reducción significativa del tiempo de reacción (de tres horas a 5 minutos). A continuación se describe el nuevo método, el cual también fue sujeto a variaciones de parámetros como la temperatura, las concentraciones de los reactivos y la presencia o ausencia de atmósfera inerte (N_2).

Se hicieron dos soluciones, la primera fue hecha en un matraz bola de 250 ml en el cual se colocaron 0.227 g (0.6 mmol) de DDA en 50 ml de agua milli Q y fue puesta a calentar en un rotavapor a una temperatura de 90°C, posteriormente se hizo una solución acuosa de 0.121 g (0.3 mmol) de Cloruro de Hierro en 50 ml de agua milli Q en un matraz aforado, la cual fue agregada a la solución de DDA cuando esta alcanzó los 90°C. La mezcla de soluciones se dejó en el rotavapor durante 5 minutos a una temperatura de 90°C bajo agitación constante sin necesidad de una atmósfera inerte.



4.4 PRUEBAS DE HIPERTERMIA

Las pruebas de hipertermia fueron realizadas durante una estancia de investigación de Marzo de 2015 a Junio de 2015 en la Universidad del Sur de Florida⁵³. Estas pruebas se hicieron en un equipo Ambrell Easyheat (Figura 4.4). El experimento consiste en introducir una solución de nanopartículas dentro de una bobina que genera un campo magnético alterno a una frecuencia y a diferentes amplitudes. Las pruebas realizadas se hicieron en dos soluciones distintas. En la primera prueba se hizo una solución de nanopartículas en agua desionizada. Para la segunda prueba las nanopartículas fueron dispersadas en una solución de Agar al 2%. En cada una de ellas se varió la intensidad del campo magnético aplicado.



Figura 4.4: Equipo Easy Heat utilizado para realizar las pruebas, la bobina en la que se introdujeron las soluciones.

4.4.1 PRUEBAS DE HIPERTERMIA EN AGUA DESIONIZADA.

Se preparó una dispersión de 1 mg/ml de nanopartículas en agua desionizada en un vial. Posteriormente esta solución se introdujo en la bobina del equipo con detector de temperatura dentro. Con la dispersión dentro, el equipo se operó durante 300 segundos para que las nanopartículas calentaran el agua en la que se encontraban suspendidas debido a su interacción con el campo magnético aplicado. El equipo operó a una frecuencia fija de 310 KHz y la amplitud del campo magnético aplicado fue variada de 200 a 800 Oe (Figura 4.5). El cambio de temperatura durante el lapso de tiempo fue registrado con la ayuda de un detector que se encontraba dentro de la dispersión, el cual estaba conectado a una computadora que registraba el cambio de la temperatura a cada segundo.

⁵³ University of south Florida, Physices department, Fucional Matirials Lab. A cargo del Dr. Hariharan Shirkant bajo la supervisión del Dr. Maung-Houng Phan y el Posdoctorante el Dr. Javier Alonso Masa.

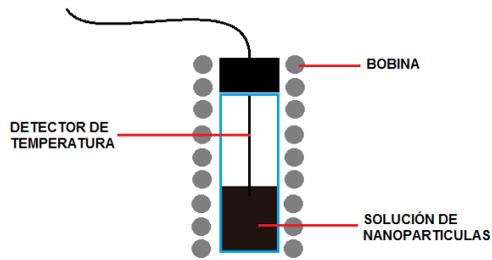


Figura 4.5: Esquema de la solución de nanopartículas dentro de la bobina del equipo para ser expuestas a distintos campos magnéticos

4.4.2 PRUEBAS DE HIPERTERMIA EN SOLUCIÓN AGAR.

Se dispersó 1 mg de nanopartículas en una solución de 1 ml de agar al 2% (20 mg/ml). Después de que la solución quedara lista se realizó el procedimiento para medir el calentamiento por las nanopartículas en esta solución fue el mismo que en la primera prueba.

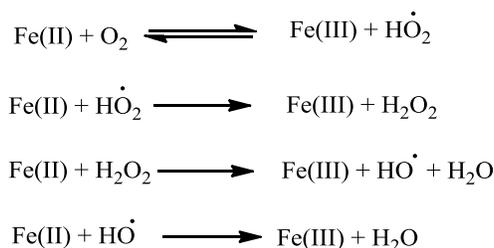
5. DISCUSIÓN Y RESULTADOS

5.1. ANÁLISIS GENERAL DEL PROCESO DE OBTENCIÓN DE NANOPARTÍCULAS Fe₃O₄@DDA

No obstante que la obtención de nanopartículas de Fe₃O₄ está ampliamente reportada en la literatura, poco se dice del proceso de formación de este tipo de óxidos cuya superficie es modificada con algún recubrimiento.

En este trabajo se parte de FeCl₂ que, en presencia del surfactante dodecilamina (DDA) y en solución acuosa, da lugar a nanopartículas de magnetita recubiertas, de tal manera que, al final del proceso, la cabeza hidrofílica del surfactante (grupos -NH₂ de la DDA) queda expuesta hacia el medio hidrofílico impuesto por el agua.

Analizando las condiciones del medio de reacción, la oxidación del Fe (II) a Fe (III) debe tener lugar en primera instancia por la presencia de oxígeno disuelto en agua. Las reacciones vía radicales libres (especies reactivas que se caracterizan por poseer un electrón desapareado) con un biradical como el O₂ no tienen restricciones de espín y pueden ocurrir con facilidad. Así, la primera secuencia de reacciones propuesta, que implica la oxidación de Fe (II), es la siguiente⁵⁴:

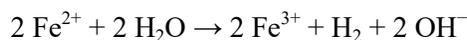


Estas reacciones no están balanceadas con respecto a los iones de hidrógeno y no se pretende especificar la dependencia de la velocidad de reacción en esta variable.

La reversibilidad del primer proceso en la secuencia de reacciones, dependerá de las condiciones del medio. De manera global, y para expresar en promedio el estado de oxidación mixto de hierro (II y III) presente en la magnetita, se ha propuesto por algunos autores la formación de la siguiente especie mediante un proceso balanceado en carga y masa⁵⁵



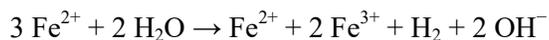
que dan:



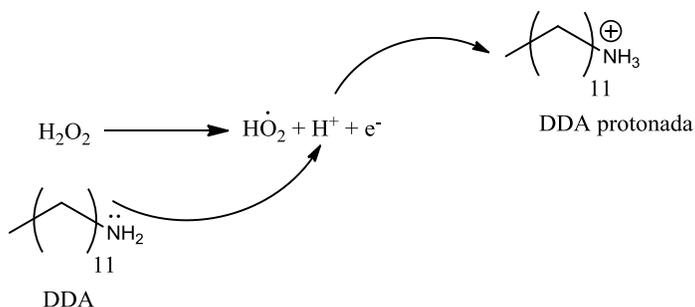
⁵⁴ W. Stumm, G. Fred Lee; *Ind. Engin. Chem.* Vol. 53. **1961**; pp. 143.

⁵⁵ M. G. Evans, , P. Georoe, , N. Ur,; *Tr. Faraday Soc.* **1949**; pp. 45-230.

Agregando a esta reacción un ión intacto de hierro(II) por cada dos iones oxidados de hierro (II) conduce a:



De manera paralela, una reacción de disociación de la especie H_2O_2 puede tener lugar, y se propone que la DDA, siendo un surfactante con un grupo funcional básico, pueda encontrarse en su forma protonada en el medio de reacción:



Así, la DDA presumiblemente se compleja electrostáticamente con iones de hierro en agua y recubre las nanopartículas formadas, controlando así su tamaño al evitar la aglomeración entre ellas.

Dada la hidrofobicidad de las colas de la DDA, en un arreglo micelar en agua se podría prever un acomodo desordenado de las cadenas, en donde se eviten interacciones desfavorables energéticamente hablando, como se ilustra en la figura 5.1:

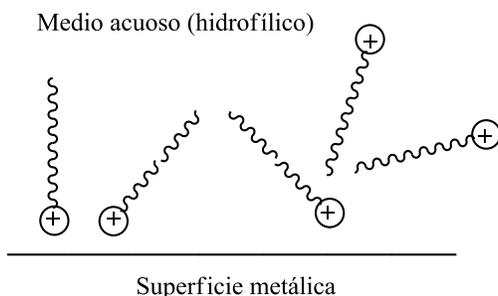
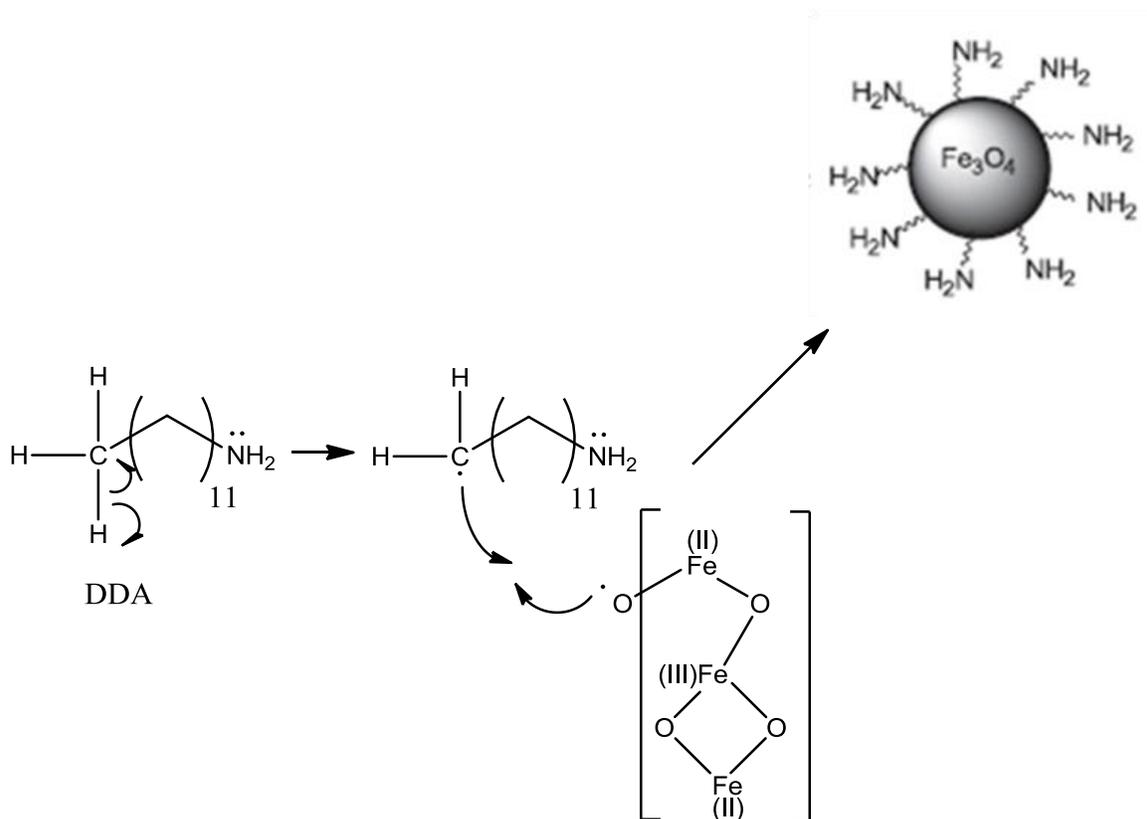


Figura 5.1: Esquema del arreglo de las cadenas de DDA cerca de la superficie de los precursores metálicos.

Este escenario incluso podría resultar en la formación de una bicapa, acomodada entre los intersticios de las nanopartículas, cuyo grosor dependerá de la concentración del surfactante (DDA), como se discute más adelante en la sección 5.3.3 (Variación del volumen de reacción).

Considerando la secuencia de reacciones arriba mostrada, en donde se propone la formación de especies radicalarias de oxígeno, una vez que el Fe_3O_4 se ha formado, el déficit de vecinos en la superficie podría resultar en un escenario de vacancias sobre el cual se pueden proponer reacciones

extremadamente rápidas entre estas especies y grupos como el $-\text{CH}_3$ terminal de la cadena de DDA⁵⁶ formando nuevos enlaces que dan lugar a las nanopartículas finales con recubrimiento de DDA:



Hay que mencionar que esta es una propuesta a lo que ocurre químicamente durante la reacción, pues el mecanismo para la formación de los óxidos de hierro no está descrito de manera precisa en la literatura y este depende de los precursores y el medio en el que se lleve la reacción. Se planea hacer un análisis químico más exhaustivo (XPS, Raman, TGA, IR, etc.) para corroborar lo antes explicado.

5.2 PROTOCOLO ORIGINAL

En la figura 5.1 se muestra el patrón de difracción de rayos X de la primera muestra sintetizada de óxido de hierro (Fe_3O_4) recubierta con DDA, siguiendo el protocolo de B. Bajaj, en el cual se puede apreciar que hay una coincidencia con los picos característicos más importantes del patrón de magnetita; sin embargo, los picos de menor intensidad se visualizan de manera ambigua, lo cual sugiere una posible mezcla de fases de óxidos de hierro. Esto se corroboró posteriormente por microscopía SEM, como se muestra en la micrografía de la figura 5.2, donde se observan al menos dos fases con diferentes formas y distribución de tamaños.

⁵⁶ B. R. Alberta, N. Pedatsur; *National Bureau of Standards*. 1982; pp. 1-96-

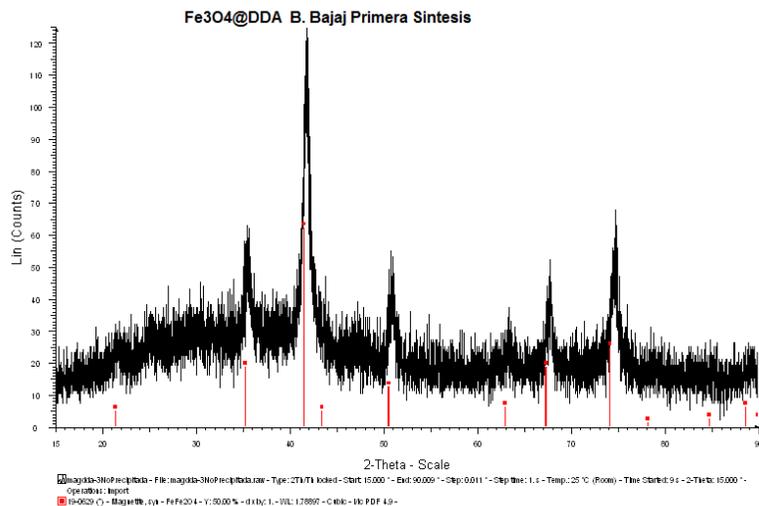


Figura 5.1: Patrón de difracción de rayos X de la primera síntesis realizada para obtener Fe₃O₄ según el método de B Bajaj. El patrón mostrado en rojo se obtuvo de la base de datos del equipo y corresponde a la fase de magnetita.

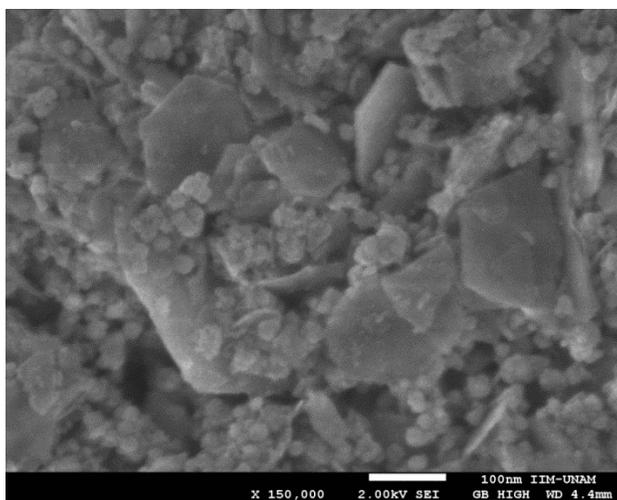


Figura 5.2: Micrografía SEM de la primera muestra sintetizada por el método de B. Bajaj

En esta micrografía se encontraron estructuras laminares hexagonales con tamaños mayores a 100 nm, y estructuras esféricas, que era lo que se esperaba, con tamaños alrededor de 30 nm. Se ha reportado⁵⁷ que las propiedades de las nanopartículas están relacionadas no solo con el tamaño, sino también con su forma, estrechamente relacionada con efectos anisotrópicos superficiales que afectan a propiedades como la coercitividad, y que se deben a la coordinación incompleta de los átomos metálicos por la ausencia de átomos vecinos.

De las formas observadas en la Figura 5.2, la esférica tendría una mayor anisotropía superficial en comparación con una estructura laminar, y esto se traduciría en una menor coercitividad, que redundaría en mejores propiedades magnéticas (Figura 5.3).

⁵⁷ Q. Song, Z. J. Zhang; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**; pp. 6164-6168.

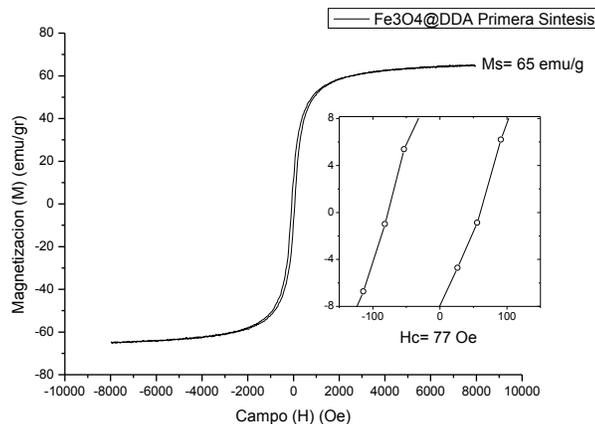


Figura 5.3: Curva de magnetización para la primera muestra sintetizada con el método de B. Bajaj.

Con el fin de obtener mejores resultados, en términos de forma y tamaño, algunos parámetros experimentales de síntesis fueron modificados.

5.2.1 VARIACIÓN DEL TIEMPO DE REACCIÓN

En este caso, el parámetro que se modificó fue el tiempo de reacción debido a que en la literatura se reporta que esta variación tiene una influencia significativa sobre el tamaño de partícula⁵⁸, estableciéndose que a mayores tiempos de reacción, el tamaño de partícula decrece. En la figura 5.4 podemos ver la evolución de la forma y el tamaño de las nanopartículas, en función del tiempo de reacción.

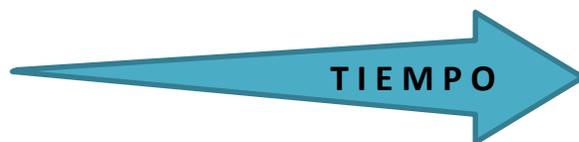
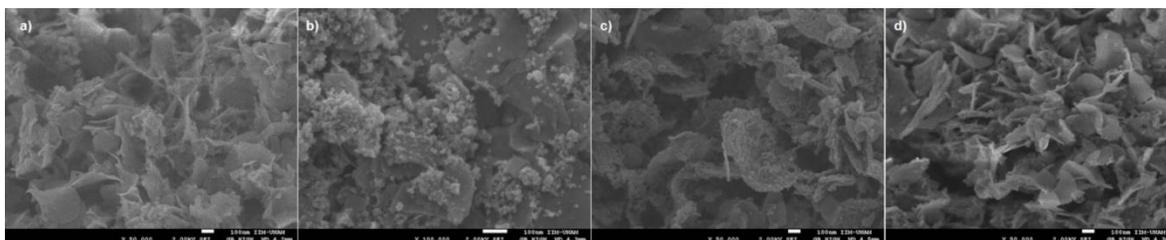


Figura 5.4: Tamaño y forma de las nanopartículas en función del tiempo. a) Reacción al tiempo cero; b) tiempo de reacción: 1 hora. c) tiempo de reacción: 2 horas. d) tiempo de reacción: 3 horas.

⁵⁸ E. RanjithKumar, R. Jayaprakash, T. ArunKumar, S. Kumar; *J. Phy. Chem. Sol.* **2013**; pp. 110–114.

De la micrografía arriba mostrada se observa que el tiempo de reacción en estas condiciones no fue un parámetro que influyera de manera clara en una evolución favorable hacia la obtención de nanopartículas esféricas de magnetita. A una hora de reacción (figura 4.3 (b)) fue el único escenario en el que se obtuvieron estructuras esféricas pero en una proporción marginal.

Como se puede ver en el Patrón de difracción correspondiente a las nanopartículas obtenidas después de una hora de reacción (Figura 4.5), hay una baja definición de picos que puede atribuirse a una interferencia de fases, y esto implica que la fase de magnetita no se encuentra pura.

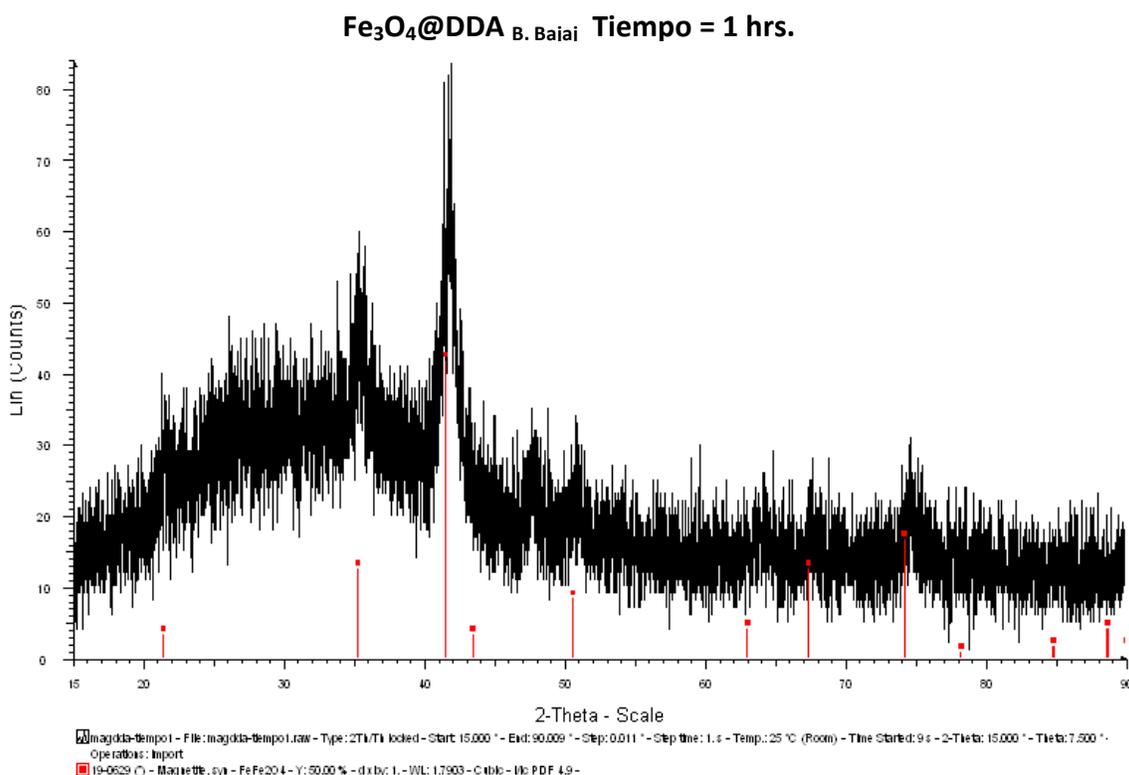


Figura 5.5: Patrón de difracción de la muestra sintetizada durante una hora de reacción por el método de B. Bajaj. En esta se puede ver que los primeros picos de intensidad para la fase de magnetita no empatan con los picos de la base de datos del equipo.

5.2.2 VARIACION DE LA CANTIDAD DE DDA

En el escenario de nanopartículas recubiertas (core/Shell), la presencia de un surfactante como la DDA permite controlar el tamaño de las nanopartículas debido a que funciona como barrera estérica, evitando procesos de aglomeración. En principio, a mayor concentración de surfactante, se engrosa la densidad de la capa recubierta, llegando a un límite en el cual, si el medio lo permite, se

formarían micelas del propio surfactante, lo cual impide el crecimiento de la nanopartícula a partir de la nucleación de los iones metálicos. En nuestro caso, además del control de tamaño, se decidió incluir a la DDA por el grupo funcional amina (-NH₂) que posee, y que permitiría derivatizaciones posteriores de las nanopartículas sintetizadas. Así, la siguiente prueba fue evaluar el efecto de la cantidad de surfactante adicionado sobre las características (tamaño y forma) de las nanopartículas obtenidas. En la figura 5.6 se muestran las diferentes micrografías de SEM para las distintas concentraciones de DDA en la reacción, manteniendo el resto de parámetros experimentales sin modificar.

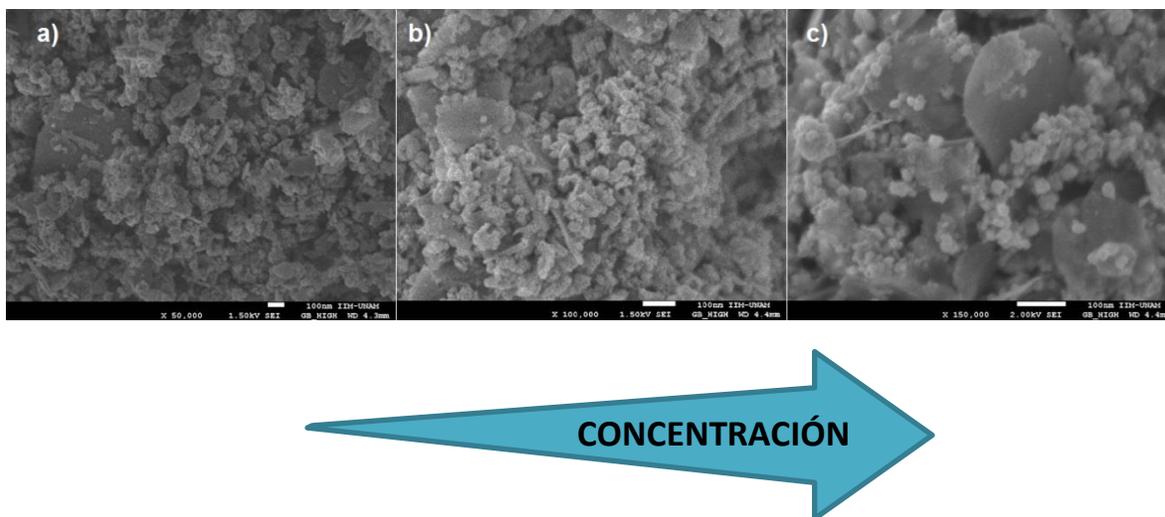


Figura 5.6: Evolución en el tamaño y la forma de las nanopartículas sintetizadas con respecto a la concentración de DDA. a) Reacción con 2 mmol de DDA. b) Reacción con 4 mmol de DDA. c) Reacción con 6 mmol de DDA.

Como se observa en las micrografías, efectivamente se comprueba que a mayor concentración de surfactante, presumiblemente se lograría una densidad mayor de recubrimiento sobre la superficie metálica, que resulta en una mayor definición de las nanopartículas por la menor agregación, reduciéndose así el tamaño de las mismas (figura 5.6 c)). No obstante, la combinación de formas persiste, aunque en una menor proporción, y la distribución de tamaños es grande. A concentraciones mayores a 6 mmol la reacción ocurre pero de manera más lenta, y eventualmente se forman dos fases, lo cual repercute de manera negativa en la pureza de las nanopartículas obtenidas.

Se realizaron mediciones magnéticas para corroborar el carácter superparamagnético de las nanopartículas obtenidas en los experimentos previos, ya que esta es una propiedad indispensable para acceder a la terapia de hipertermia.

Como se puede observar (Figura 5.7), tanto la magnetización de saturación, así como el campo coercitivo, no son los deseados para tal aplicación.

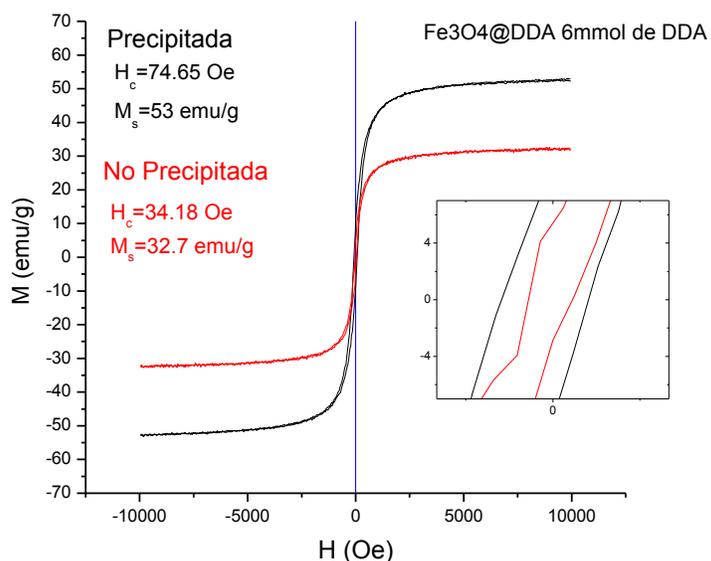


Figura 5.7: Curvas de magnetización para la muestra sintetizada con 6 mmol de DDA.

5.3 SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE Fe₃O₄@DDA POR UN NUEVO MÉTODO

Debido a los resultados no satisfactorios previamente obtenidos, en el presente proyecto se propuso un nuevo método de síntesis, en cuyo diseño se trató de incorporar un análisis de los protocolos ya reportados, especialmente concernientes al papel de la DDA y su comportamiento en los medios de reacción. La idea principal de este nuevo protocolo fue entender mejor el carácter hidrofóbico-hidrofílico de la DDA, y optimizar su accesibilidad frente a los iones metálicos de hierro, mediante la formación de una solución acuosa de ésta, favoreciendo así la formación de micelas en donde la cabeza hidrofílica (grupo funcional amina) estuviera expuesta, y de este modo el par electrónico libre del nitrógeno diera inicio a la reacción para la formación del óxido de hierro (magnetita) recubierto por DDA. En estas condiciones esperaríamos que la solución de Fe (II) al entrar en contacto con la solución de DDA siempre reaccionara con el grupo amina (Figura 5.8).

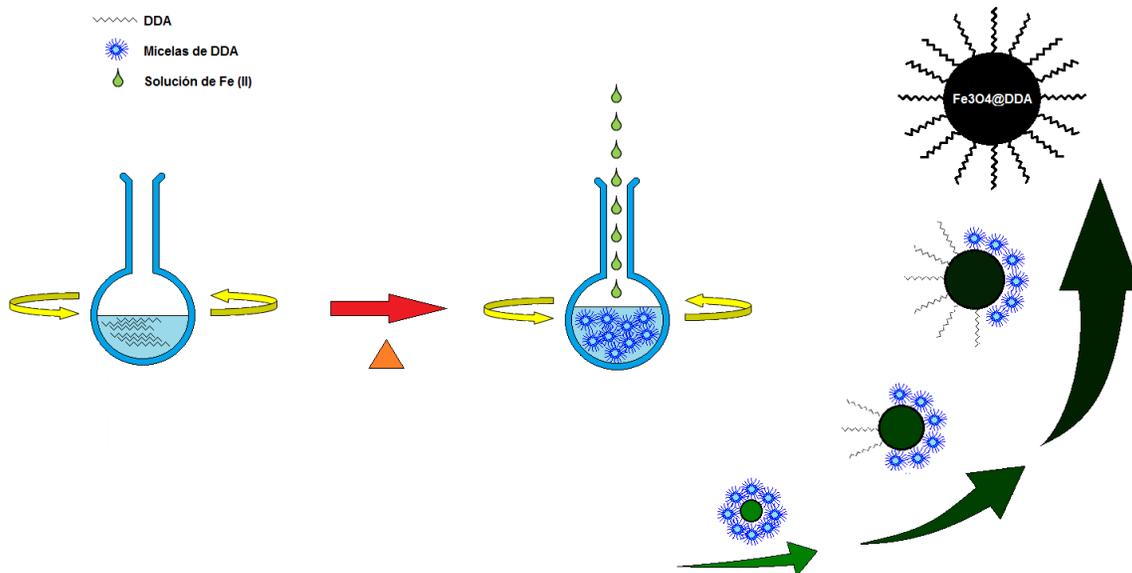


Figura 5.8: Esquema de la reacción llevada a cabo con el nuevo método de síntesis.

Mediante este protocolo se obtuvieron los resultados deseados en relación a la forma y tamaño de nanopartícula, por lo que se realizaron algunas variaciones de parámetros para obtener mejores resultados en las propiedades físicas como el campo coercitivo.

5.3.1 VARIACION DE LA TEMPERATURA

Se ha reportado que el tamaño de nanopartícula está ligado con la temperatura ^[59,60]; a altas temperaturas, la nucleación es más rápida que el crecimiento de grano, lo cual resulta en un decremento del tamaño de la partícula. Así, se sintetizaron nanopartículas a distintas temperaturas con el nuevo método. Las temperaturas a las que se realizó la síntesis fueron: 60°C, 70°C, 80°C y 90°C, manteniendo los demás parámetros experimentales sin modificar.

En la tabla 5.1 se muestran los resultados obtenidos para propiedades como tamaño, campo coercitivo, magnetización de saturación y planos cristalográficos para la fase de magnetita, al variar la temperatura.

⁵⁹ N. M. Gribanow, E. E. Bibik, O. V. Buzunov, V. N. Naumov; *J. Magn. Magn. Mater.* **1990**; pp. 7.

⁶⁰ Y. I. Kima, D. Kima, C. S. Leeb, *Physica B.* **2003**; pp. 42–51.

TABLA 5.1 VARIACIÓN DE LA TEMPERATURA				
TEMPERATURA	60°C	70°C	80°C	90°C
TAMAÑO PROMEDIO DE PARTÍCULA (nm)	42±11.4	22±11.4	25±11.4	31±11.4
CAMPO COERCITIVO (Oe)	84	95.3	130.3	66
MAGNETIZACIÓN DE SATURACIÓN (emu/g)	50	58.7	48.6	73.7
PLANOS CRISTALOGRAFICOS MAGNETITA	(111), (220), (311), (400), (422), (511), (440), (620), (533)	(111), (220), (311), (400), (422), (511), (440), (620), (533)	(111), (220), (311), (400), (422), (511), (440), (620), (533)	(111), (220), (311), (400), (422), (511), (440), (620), (533)

Con base en los resultados de la tabla anterior, podemos decir que a 90°C se obtuvieron en general los mejores resultados. No obstante que el tamaño de partícula no es el más pequeño como podría pensarse que se requiere en el contexto de la hipertermia, las características magnéticas observadas para las nanopartículas obtenidas en estas condiciones fueron las mejores, pues como se puede ver en la figura 5.9, el ciclo de histéresis muestra una magnetización de saturación de 73.7 emu/g y un campo coercitivo de 66 Oe, significativamente menor al observado para el resto de las muestras.

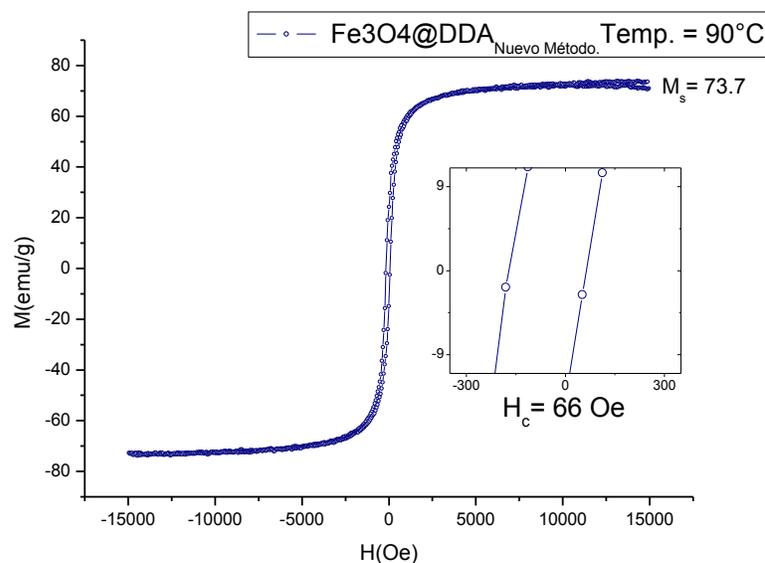


Figura 5.9: Curva de magnetización para la muestra sintetizada a 90°C con el nuevo método.

En cuanto a la estructura cristalina se puede ver en la figura 5.10 que los picos de intensidad del patrón de difracción de rayos X coinciden con los picos de la base de datos para la fase de magnetita. La figura 5.11 muestra los planos cristalinos identificados en el patrón de difracción de rayos X.

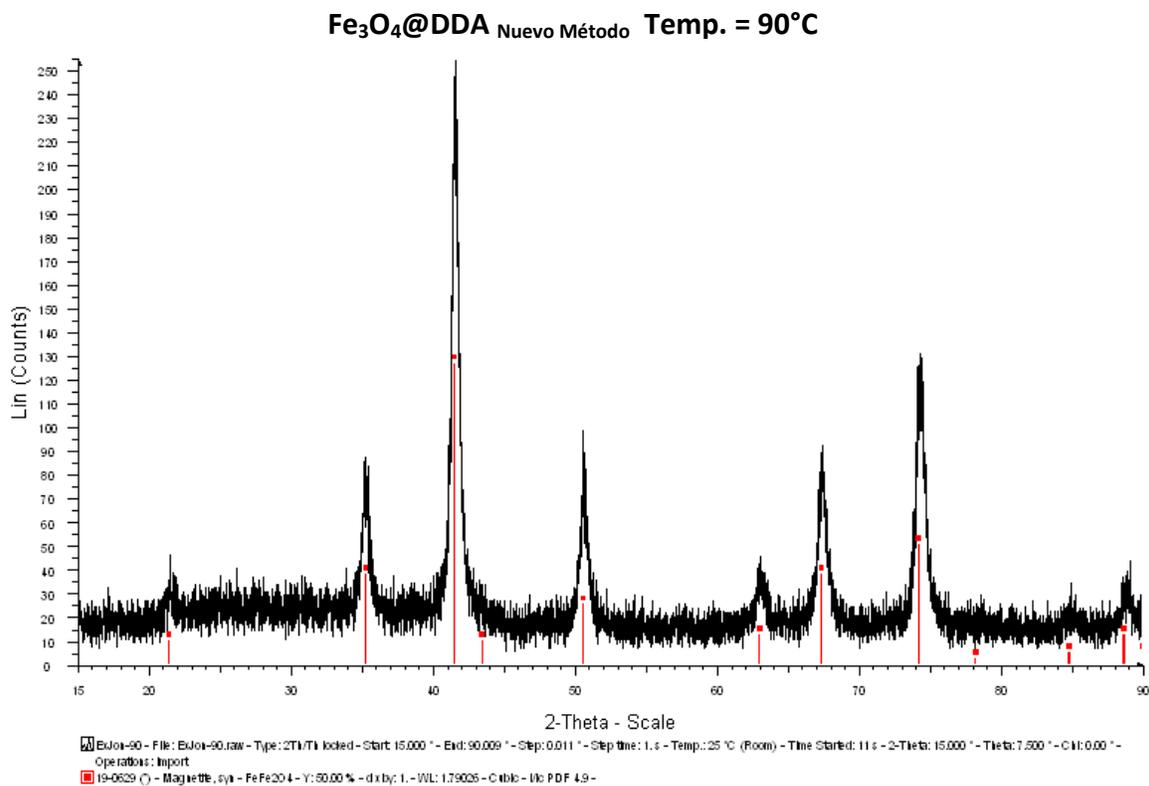


Figura 5.10: Patrón de difracción de rayos X para la muestra sintetizada con el nuevo método a 90°C. Se puede ver que los picos de difracción coinciden con los de la base de datos del equipo para la fase de magnetita.

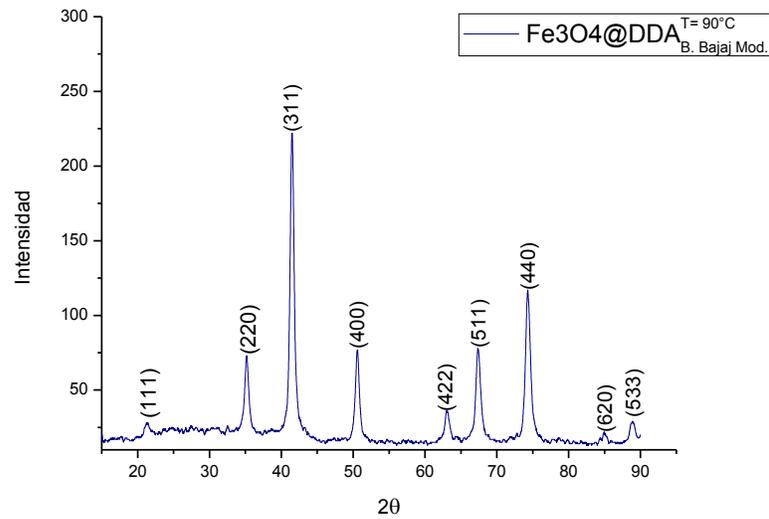


Figura 5.11: Patrón de difracción de la muestra sintetizada a 90°C con los planos cristalográficos indicados.

Se puede observar en la micrografía de SEM (figura 5.12) que las nanopartículas tienen forma esférica y poca aglomeración, a diferencia de lo obtenido al emplear el protocolo de Bajaj, aunque se aprecia una distribución de tamaños entre 7 y 33 nm.

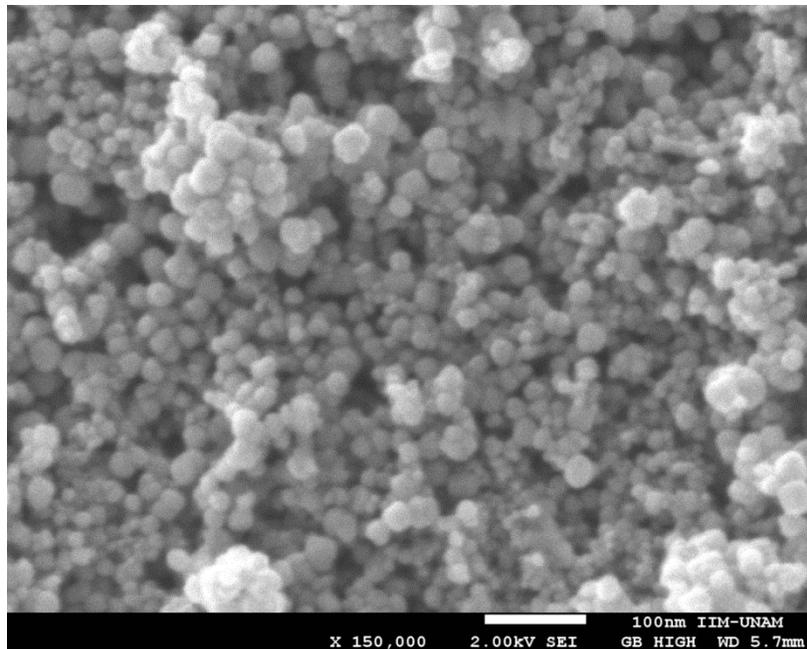


Fig. 5.12: Micrografía SEM para la muestra sintetizada a 90°C mediante el nuevo método.

5.3.2 VARIACION DE LA CONCENTRACION DE Fe (II)

Según Massart, la razón entre los iones orgánicos y las sales de hierro puede propiciar o inhibir el crecimiento de las nanopartículas⁶¹, basados en esto se hicieron diferentes reacciones variando la cantidad de FeCl (II). En la tabla 5.3 podemos ver las diferentes concentraciones y los resultados para cada una de ellas.

TABLA 5.3 VARIACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE FeCl (II)				
CONCENTRACION DE FeCl (II)	0.3 mmol	0.6 mmol	0.9 mmol	1.2 mmol
TAMAÑO PROMEDIO DE PARTÍCULA (nm)	21±11.4	20±6.9	14±4.9	16±4.5
CAMPO COERCITIVO (Oe)	66	46	14	59
MAGNETIZACIÓN DE SATURACIÓN (emu/g)	73.7	63	76.6	65.3
PLANOS CRISTALOGRAFICOS MAGNETITA	(111), (220), (311), (400), (422), (511), (440), (620), (533)	(111), (220), (311), (400), (422), (511), (440), (620), (533)	(111), (220), (311), (400), (422), (511), (440), (620), (533)	(111), (220), (311), (400), (422), (511), (440), (620), (533)

De acuerdo a la tabla anterior podemos ver que la concentración de 0.9 mmol de FeCl (II) es la mejor, incluso que la reacción a 0.3 mmol tomada como referencia, pues claramente el tamaño de la nanopartícula disminuyó, la magnetización de saturación aumentó y el campo coercitivo es aún menor (figura 5.13).

⁶¹ J.-C. Bacri, R. Perzynski, D. Salin, V. Cabuil, R. Massart; *J. Magn. Magn. Mat.* **1986**; Pages 36-46.

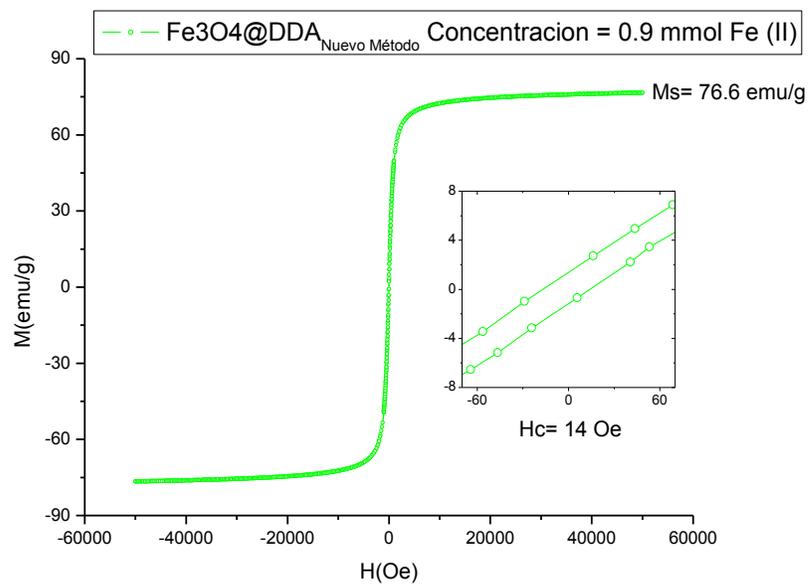


Fig. 5.13: curva de magnetización para la muestra sintetizada con 0.9 mmol de FeCl (II) a 90°C.

En cuanto a la estructura cristalina, se sigue manteniendo la fase de magnetita (figura 5.14) y los planos cristalográficos siguen siendo los mismos (figura 5.15).

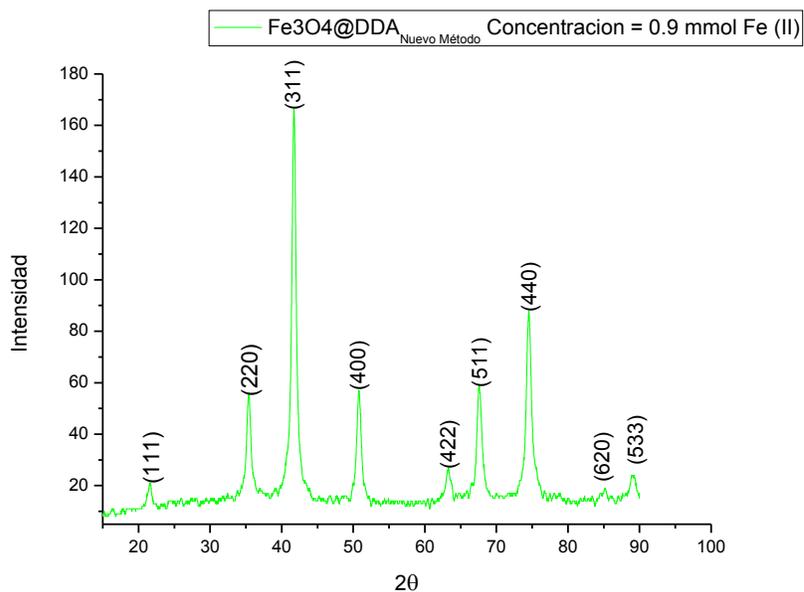


Figura 5.14: Patrón de difracción de la muestra sintetizada con 0.9 mmol de FeCl (II) a 90°C con los planos cristalográficos indicados.

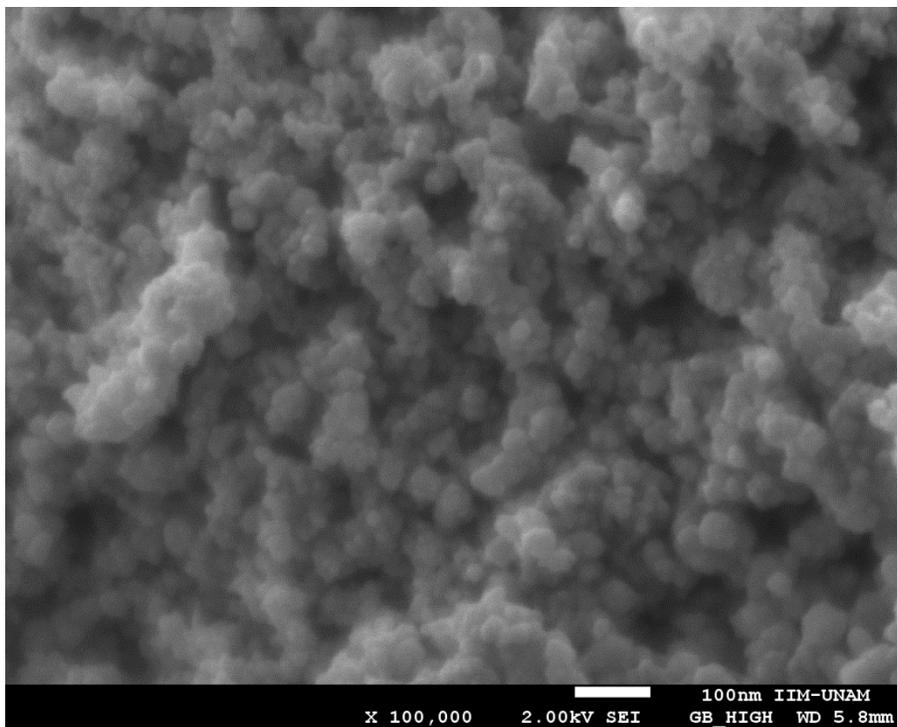


Fig 4.15: Micrografía SEM de la muestra sintetizada con 0.9 mmol de FeCl (II) a 90°C.

5.3.3 VARIACIÓN DEL VOLUMEN DE REACCION

Considerando que la DDA es un surfactante que posee una concentración micelar crítica (cmc) dada, se decidió variar la dilución en el seno de la reacción para evaluar el efecto de la concentración de DDA sobre el tamaño de las nanopartículas, manteniendo el resto de parámetros sin modificar. De la literatura⁶² se ha establecido que cerca de la cmc, la fuerza de adhesión decrece en función de la concentración de surfactante, debido a procesos de desorción de moléculas de éste en la capa externa. En este sentido, a bajas concentraciones de surfactante, se esperaría que la cantidad adsorbida sea mayor en los intersticios de contacto entre nanopartículas que en el resto de la superficie, alejada de estos intersticios, debido a interacciones hidrofóbicas favorables entre las colas del surfactante en superficies opuestas (figura 5.16).

⁶² B. P. Binks; *Modern Characterization Methods of Surfactant System*; Marcel Dekker ink. Ney York. 1999.

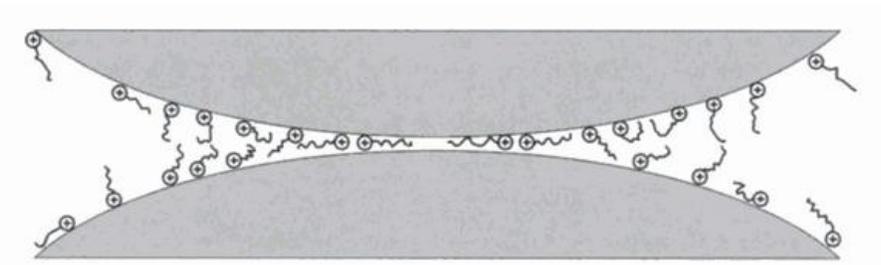


Figura 5.16: Ilustración de la interacción entre DDA y las NPs a concentraciones bajas de este surfactante (Ilustración tomada de la referencia 58).

Así, en este experimento se evaluaron tres volúmenes de reacción distintos (50, 100 y 150 mL de agua MilliQ), en busca del óptimo que permitiera tener una mayor injerencia en el control del tamaño de las nanopartículas. En la Tabla 5.4 se muestran los tamaños obtenidos a estos volúmenes, entre otras propiedades de interés.

TABLA 5.4 VARIACIÓN DEL VOLUMEN DE REACCIÓN			
CONCENTRACION DEL VOLUMEN (ml)	50±0.5	100±0.5	150±0.5
TAMAÑO PROMEDIO DE PARTÍCULA (nm)	32±7.2	28±11.4	25±7.5
CAMPO COERCITIVO (Oe)	71	66	14
MAGNETIZACIÓN DE SATURACIÓN (emu/g)	57.5	73.7	70.7
PLANOS CRISTALOGRAFICOS MAGNETITA	(111), (220), (311), (400), (422), (511), (440), (620), (533)	(111), (220), (311), (400), (422), (511), (440), (620), (533)	(111), (220), (311), (400), (422), (511), (440), (620), (533)

Como se observa, la variación del volumen de reacción está relacionada con una disminución en el tamaño de la nanopartícula, siendo menor en condiciones de alta dilución, lo cual podría estar ligado a la formación incipiente de bicapas de surfactante en los intersticios de contacto, que presumiblemente evitarían procesos de aglomeración asociados con el crecimiento de las nanopartículas. Con respecto a las propiedades magnéticas, en la figura 5.17 se puede observar la curva de magnetización de la muestra sintetizada en 150 ml de solución que, comparada con aquella obtenida en un volumen de 100 mL, exhibe una disminución considerable en el campo coercitivo,

lo cual es concordante con lo reportado en la literatura con respecto a la sensibilidad de esta propiedad en función del tamaño de las nanopartículas; a menor tamaño, menor campo coercitivo. Las magnetizaciones de saturación son muy similares (70.7 y 73.7 emu/g respectivamente) debido a que la diferencia en tamaños no es considerable.

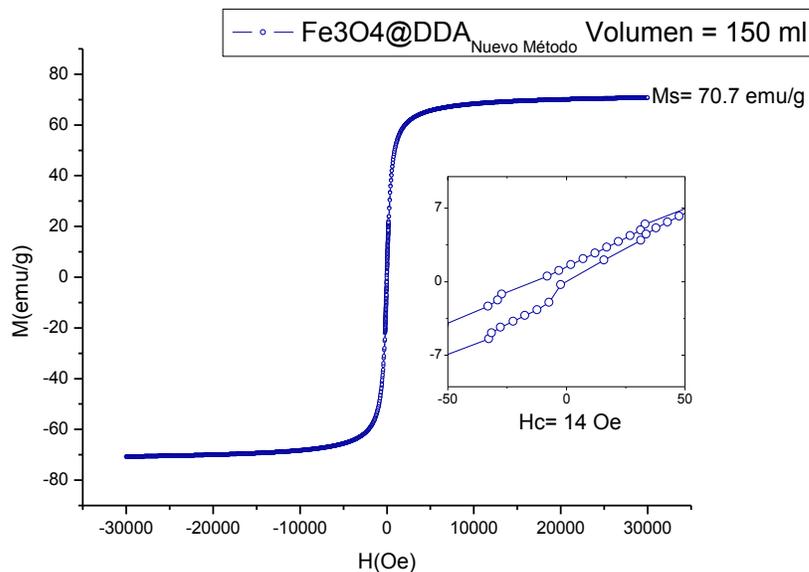


Fig. 5.17: Curva de magnetización para la muestra sintetizada en 150 ml de solución a 90°C.

En cuanto a la estructura cristalina se puede observar en la figura 5.18 que los planos cristalográficos para la fase de magnetita siguen presentes, mientras que en la figura 5.19 podemos observar con ayuda de SEM que la forma esférica se mantiene.

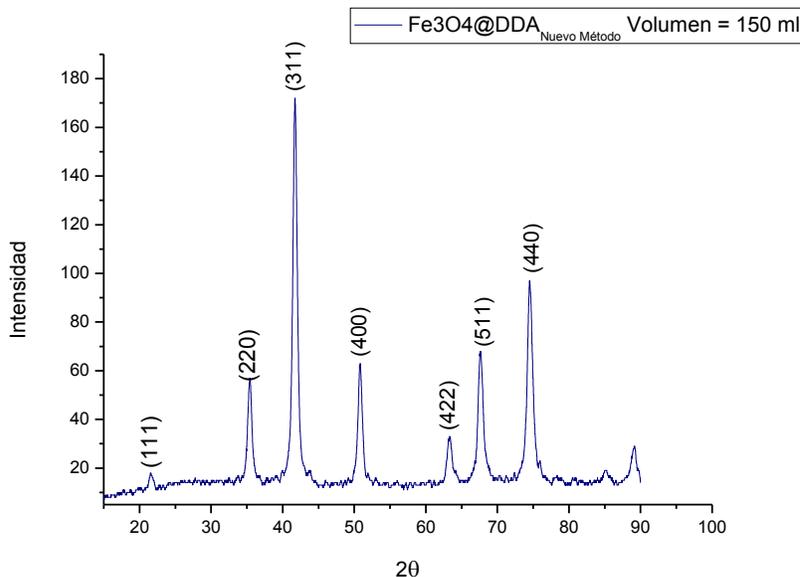


Figura 5.18: Patrón de difracción de la muestra sintetizada en 150 ml de solución a 90°C con los planos cristalográficos indicados.

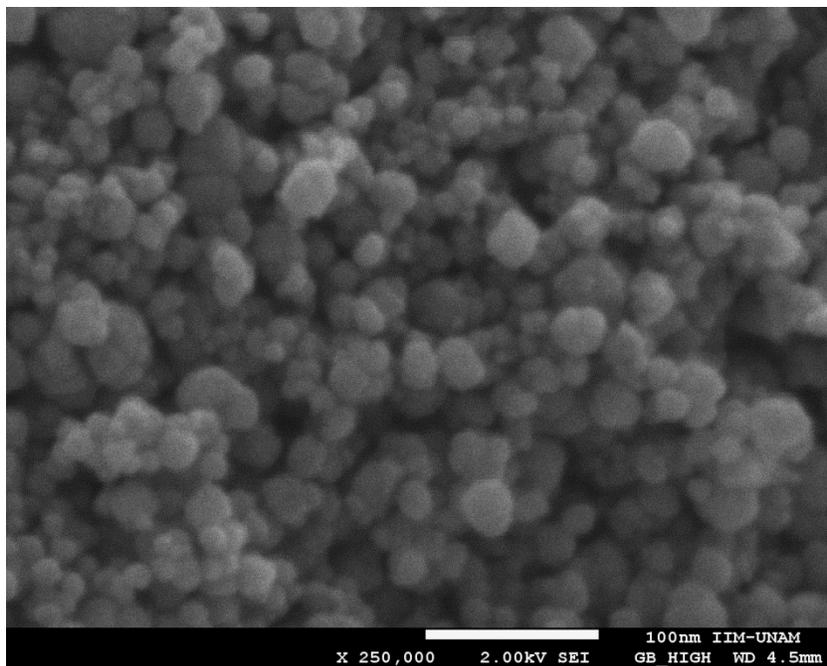


Fig 5.19: Micrografía SEM de la muestra sintetizada en 150 ml de solución a 90°C .

5.3.4 REACCION BAJO ATMOSFERA INERTE (N₂)

La literatura reporta que comúnmente la degasificación de soluciones, y el uso de una atmósfera inerte como condición de reacción, no solo previene la oxidación exhaustiva de los precursores de hierro, sino también incide en el tamaño de partícula, disminuyéndolo en comparación con los métodos que no siguen este procedimiento^[63,64]. Por ello, en esta variante de síntesis se introdujo una atmósfera inerte al sistema (N₂), además de que las soluciones fueron degasificadas durante diez minutos antes de llevar a cabo la reacción. La tabla 5.5 muestra los resultados obtenidos.

⁶³ A. K. Gupta, S. Wells, *Nanobiosci.* **2004**; pp. 66.

⁶⁴ D. K. Kim, Y. Zhang, W. Voit, K. V. Rao, M. Muhammed; *J. Magn. Mater.* **2001**; pp. 225.

TABLA 5.5 ATMOSFERA DE REACCIÓN		
ATMOSFERA	ABIERTA	N ₂
TAMAÑO PROMEDIO DE PARTÍCULA (nm)	28±11.4	20±6,8
CAMPO COERCITIVO (Oe)	66	11
MAGNETIZACIÓN DE SATURACIÓN (emu/g)	73.7	38
PLANOS CRISTALOGRÁFICOS MAGNETITA	(111), (220), (311), (400), (422), (511), (440)	(111), (220), (311), (400), (422), (511), (440)

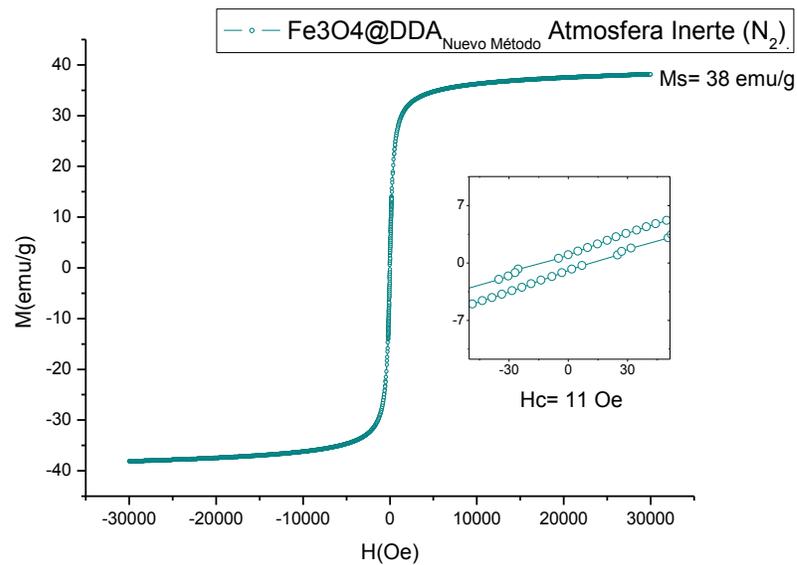


Fig. 5.20: Curva de magnetización para la muestra sintetizada bajo una atmosfera de N₂ a 90°C.

En la figura 5.20 se puede ver la curva de magnetización para esta muestra, claramente se ve un cambio muy importante en la magnetización de saturación pues hubo una disminución hasta casi la mitad, aunque el campo coercitivo alcanzado fue muy bajo en comparación a la síntesis llevada a cabo en atmosfera ambiente. La estructura cristalina prevalece como se puede ver en a figura 5.21,

pues los planos cristalográficos se mantienen. La forma de las nanopartículas sigue siendo aparentemente esférica en esta síntesis (figura 5.21).

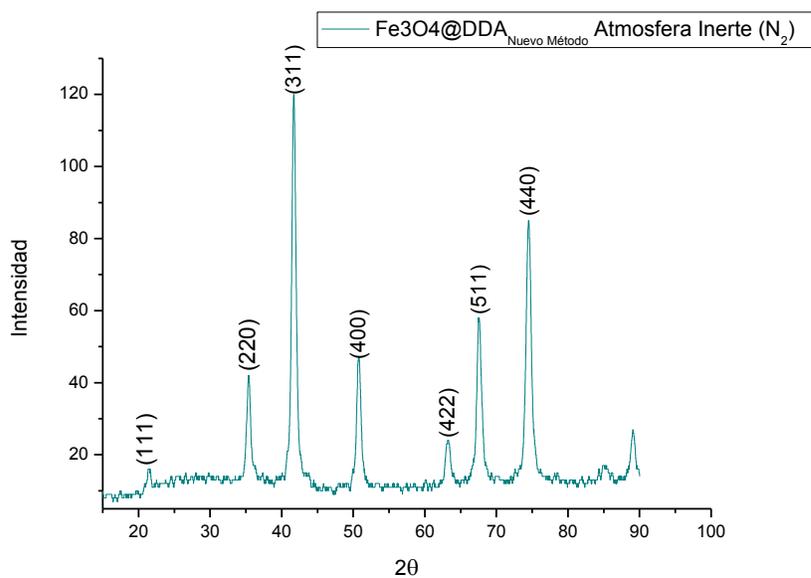


Figura 5.21: Patrón de difracción de la muestra sintetizada bajo una atmosfera de N₂ a 90°C con los planos cristalográficos indicados.

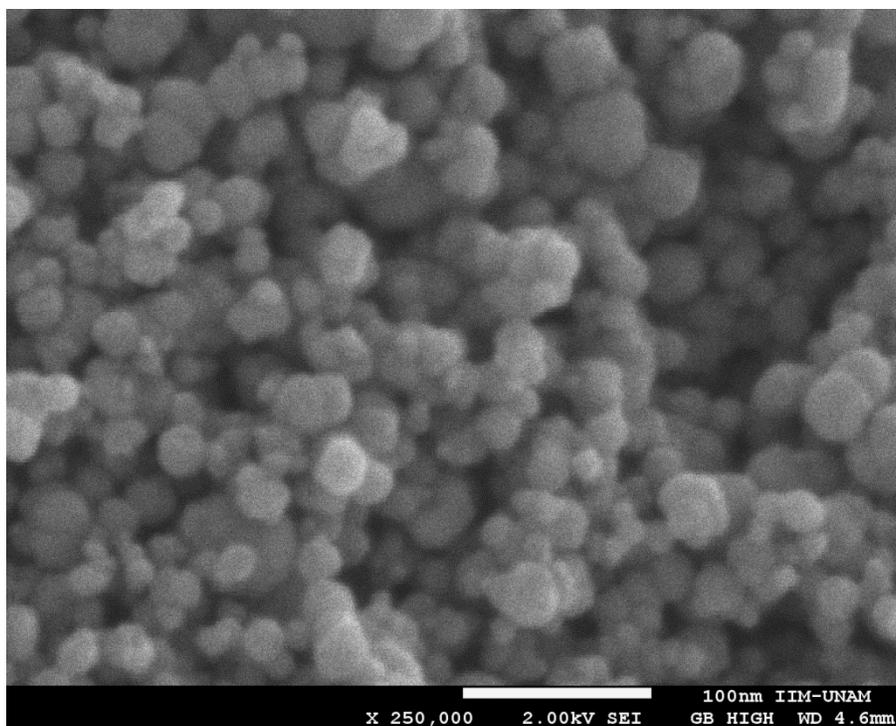


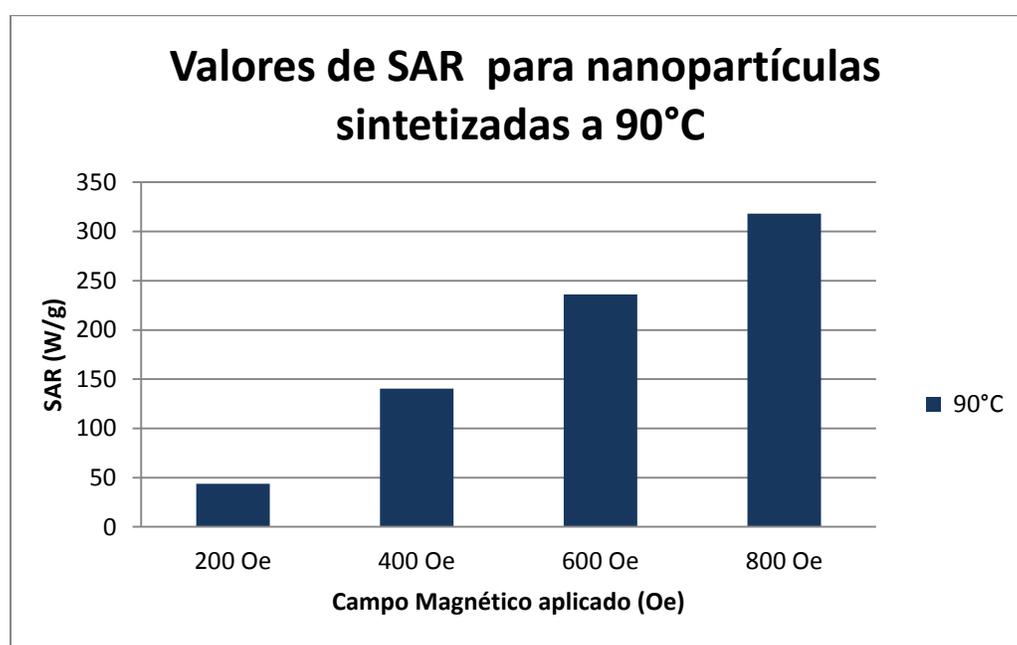
Fig 5.22: Micrografía SEM de la muestra sintetizada bajo una atmosfera de N₂ a 90°C.

5.4 HIPERTERMIA.

Las muestras obtenidas con el método modificado fueron sometidas a pruebas de hipertermia para probar su potencial para ser empleadas en esta terapia. Como se mencionó el capítulo 3 esta prueba consiste en calentar una solución de 1g/ml de nanopartículas en agua desionizada y en una solución de agar con la ayuda de un campo magnético aplicado durante cierta cantidad de tiempo.

5.4.1 PRUEBAS DE HIPERTERMIA EN AGUA DESIONIZADA.

Como se mencionó las primeras pruebas fueron realizadas en agua desionizada, los valores de SAR obtenidos para cada uno de los parámetros de reacción se muestran abajo.

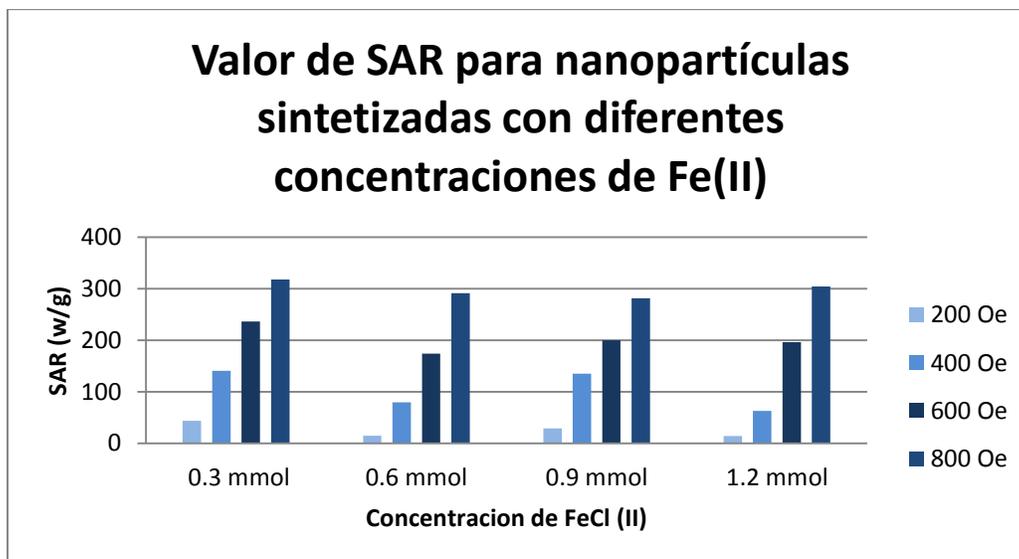


Gráfica 5.1: Valores de SAR para la muestra sintetizada a 90°C.

En la gráfica 5.1 se puede observar de una manera clara el comportamiento de los valores de SAR al aumentar el campo aplicado, evidentemente el valor de SAR aumenta al aumentar el campo, siendo 600 y 800 Oe los valores más altos con valores SAR de 236 y 318 W/g respectivamente.

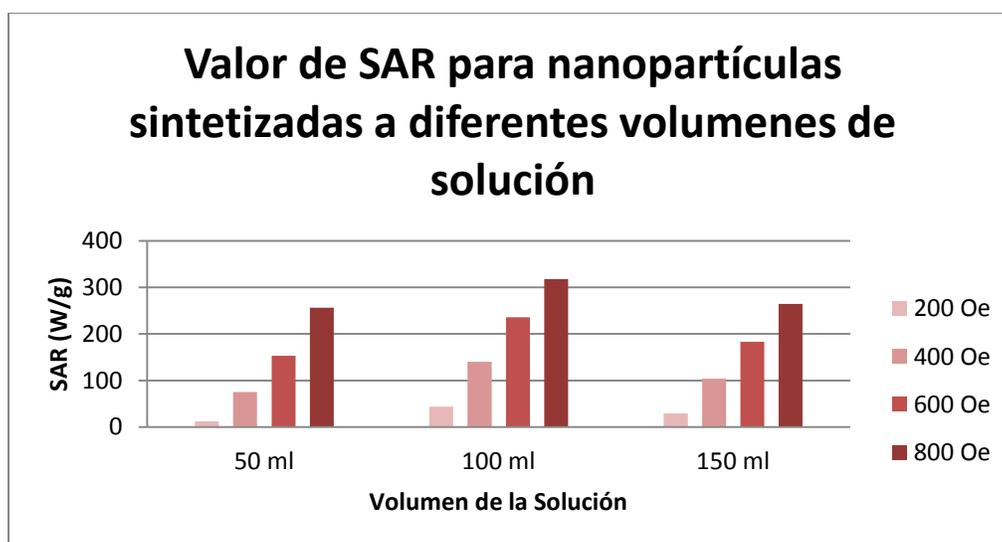
Para las muestras sintetizadas con diferentes concentraciones de Fe (II) se puede ver un comportamiento similar (Gráfica 5.2) en las cuales el mayor valor de SAR se obtiene al aplicar un campo de 800 Oe. Tomando como base este valor del campo aplicado para comparar las muestras entre sí, podemos observar que los mejores resultados son los de las muestras sintetizadas con 0.3 y 1.2 mmol de Fe (II), con valores de SAR de 318 y 304.11 W/g respectivamente. Esto es de esperarse pues los valores de SAR están altamente ligados a la magnetización de saturación (M_s) y

como se vio anteriormente, estas dos muestras presentan los valores más altos de Ms, siendo la muestra sintetizada con 0.3 mmol de Fe(II) la del mayor valor.



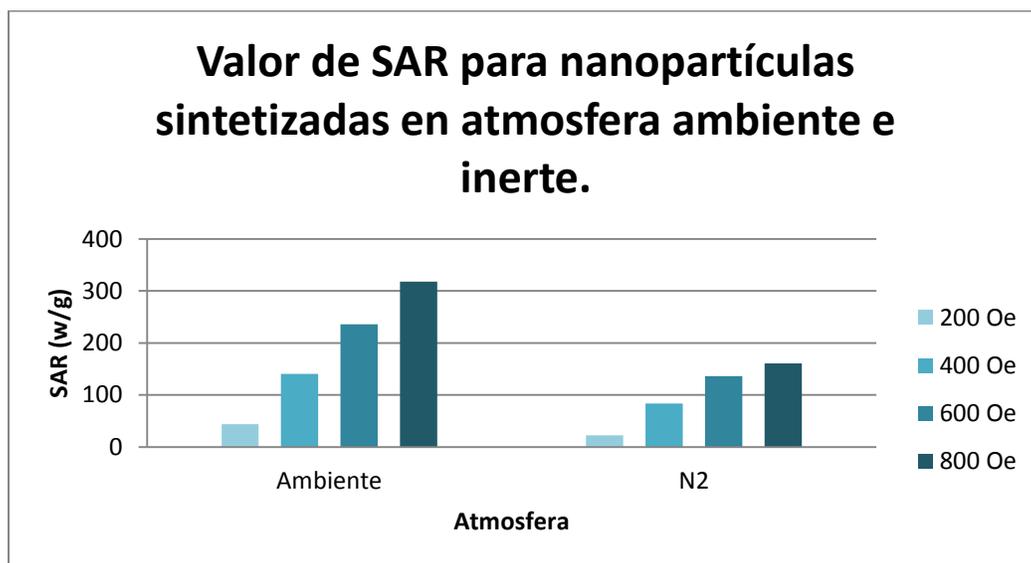
Gráfica 5.2: Valores de SAR para las muestras sintetizadas con distintas concentraciones de Fe (II).

Paras las muestras sintetizadas en distintos volúmenes de solución se puede observar que el mejor valor es la que se sintetizó en 100 ml (Gráfica 5.3), alcanzando el valor más alto para un campo aplicado de 800 Oe, además de que muestra la mayor Ms, lo cual concuerda con los resultados observados anteriormente.



Gráfica 5.3: Valores de SAR para las muestras sintetizadas a distintos volúmenes de solución.

La comparación entre las muestras con y sin atmosfera inerte es evidente, el mejor valor de SAR es para amuestra sintetizada en la ausencia de una atmosfera inerte (Gráfica 5.4), lo cual era de esperarse pues el valor de Ms para la muestra es demasiado bajo (38 emu/g) en comparación con el valor que arrojaron las demás muestras, ésta es una prueba contundente de que el valor del SAR está fuertemente ligado con la magnetización de saturación de las nanopartículas sin importar cuál sea el valor del campo coercitivo.

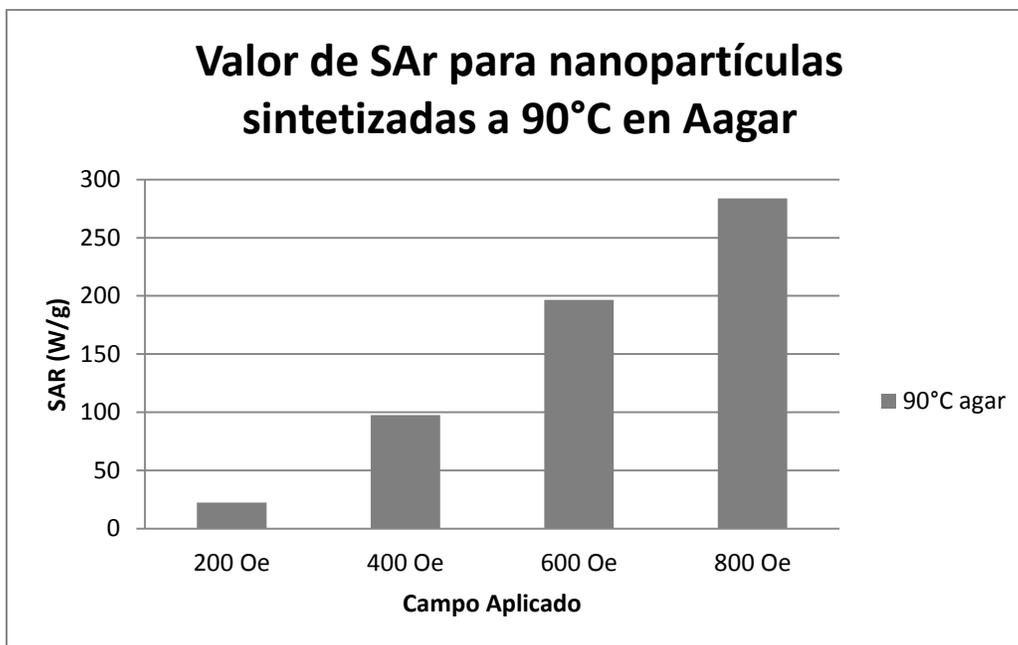


Gráfica 5.4: Valores de SAR para las muestras sintetizadas en presencia y ausencia de atmosfera inerte.

5.4.2 PRUEBAS DE HIPERTERMIA EN AGAR

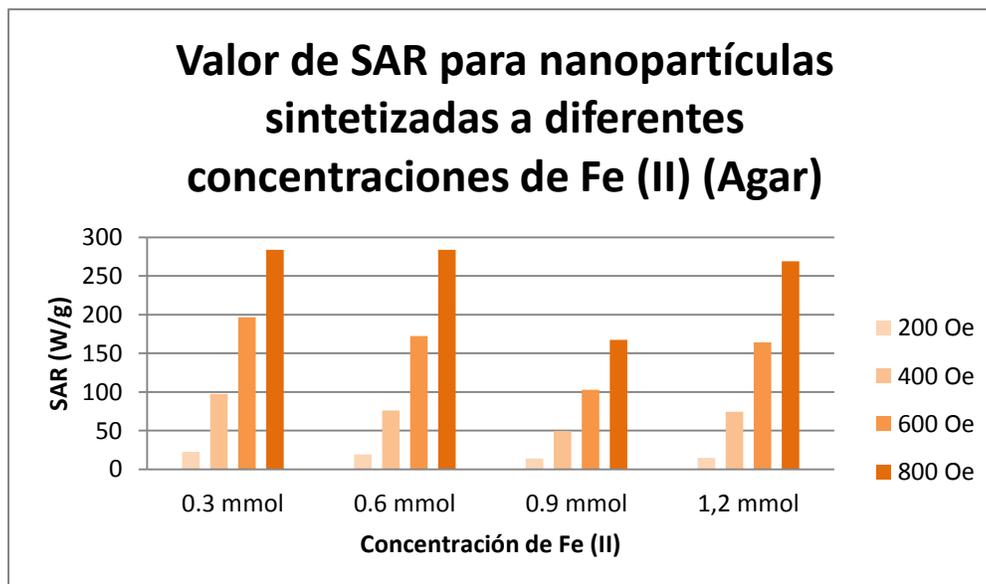
En general los valores de SAR para campos altos fueron aceptables, por lo que se prosiguió a hacer la siguiente prueba de hipertermia, ésta consiste en medir el valor del SAR en una solución de Agar, la cual es una sustancia gelatinosa que impide que las nanopartículas se aglomeren y haya interacciones entre ellas.

En la gráfica 5.5 se observan los valores de SAR para la muestra sintetizada a 90°C suspendida en una solución de agar, el comportamiento es el mismo al de las muestras anteriores (aumento en el campo, aumento en el valor del SAR), en comparación con la solución de nanopartículas en agua desionizada el valor de SAR es menor pero aun así se mantiene alto, lo cual muestra que las nanopartículas tienen un buen calentamiento a pesar de estar en un medio más viscoso.



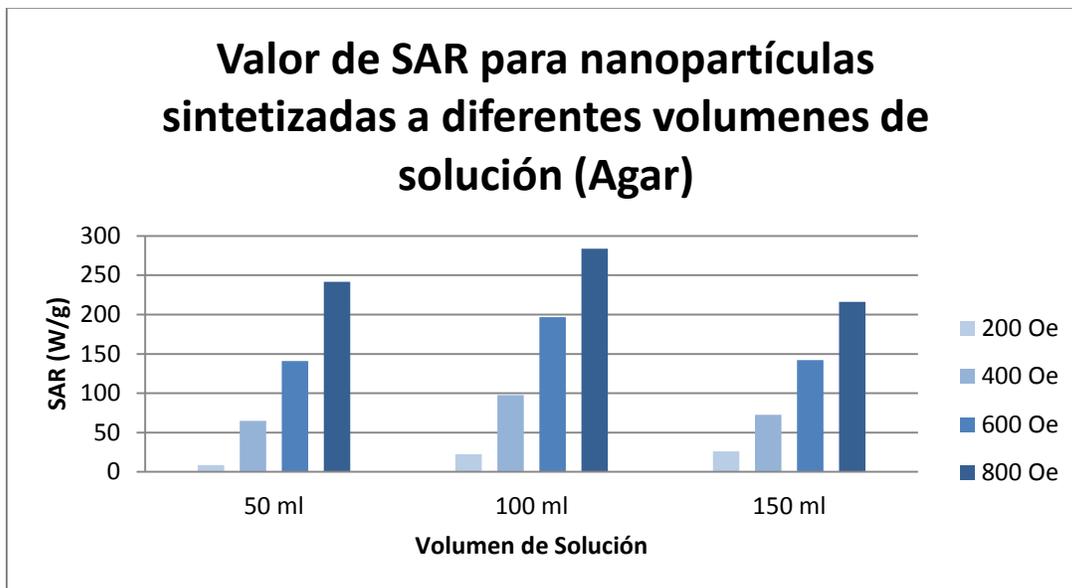
Gráfica 5.5: Valores de SAR para la muestra sintetizada a 90°C en una suspensión de Agar.

Para las muestras sintetizadas con distintas concentraciones de Fe (II) se puede observar que la muestra sintetizada con 0.3 mmol mantiene el valor más alto, aunque la muestra con 0.6 mmol tienen casi el mismo valor de SAR (Gráfica 5.6) a pesar de tener el valor más bajo de Ms.



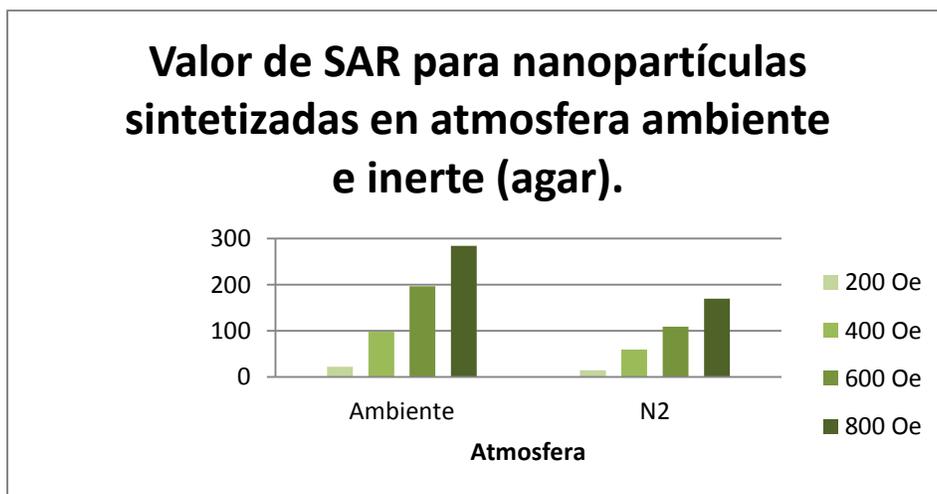
Gráfica 5.6: Valores de SAR para las muestras sintetizadas a diferentes concentraciones de Fe (II) en una suspensión de Agar.

En la gráfica 5.7 se puede observar que la muestra sintetizada en 100 ml de reacción tiene el mejor valor, como en el caso anterior, pero la peculiaridad se observa en la muestra que fue sintetizada en 50 ml de solución, pues tiene un valor de SAR mayor al de la muestra de 150 ml de solución, lo cual es lo contrario a lo observado en la gráfica 5.3.



Gráfica 5.7: Valor de SAR para las muestras sintetizadas en diferentes volúmenes de reacción en una suspensión de Agar.

El caso de las muestras sintetizadas en atmosfera inerte y ambiente muestran el mismo comportamiento que las muestras que están en solución de agua desionizada. Como se puede ver en la gráfica 5.8, los valores de SAR de la muestra sintetizada en atmosfera inerte siguen siendo muy bajos en comparación de la muestra sintetizada en atmosfera ambiente y las demás muestras en general.



Gráfica 5.8: Valores de SAR para muestras sintetizadas en ausencia y presencia de atmosfera inerte suspendidas en una solución de Agar.

Tabla 5.6 Valores de SAR para todas las muestras sintetizadas en soluciones de Agua Desionizada y Agar.								
MUESTRA	SAR(W/g) A 200 Oe		SAR (W/g) A 400 Oe		SAR (W/g) A 600 Oe		SAR (W/g) A 800 Oe	
SOLUCIÓN	Agua	Agar	Agua	Agar	Agua	Agar	Agua	Agar
TEMPERATURA								
90°C	43.7	22.4	140.44	97.6	236.2	196.7	318	283.8
CONCENTRACIÓN DE Fe (II)								
0.3 mmol Fe (II)	43.7	22.4	140.44	97.6	236.2	196.7	318	283.8
0.6 mmol Fe (II)	14.5	19.2	79.3	76	174.1	172.2	291.1	283.7
0.9 mmol Fe (II)	28.59	13.7	135.04	49.3	200.13	103	281.09	167.3
1.2 mmol Fe (II)	13.646	14.8	62.5	74.5	196.4	164	304.11	269
VOLUMEN DE REACCIÓN								
50 ml	12.6	8.6	75.1	64.7	152.9	141.1	256.2	241.7
100 ml	43.7	22.4	140.44	97.6	236.2	196.7	318	283.8
150 ml	29.2	26.1	104.2	72.7	183.4	142.2	264.7	216.1
ATMOSFERA								
Ambiente	43.7	22.4	140.44	97.6	236.2	196.7	318	283.8
N2	22.4	14.6	83.8	59.2	136.5	108.8	160.9	169.9

Como se puede observar en la tabla 5.6, los valores de SAR alcanzan valores altos a campo altos, tanto para las muestras suspendida en agua desionizada como en la solución de Agar. También se puede ver que este valor depende directamente de la magnetización de saturación de las muestras, pues a mayores valores de Ms, mayores valores de SAR se obtendrán.

En cuanto a los valores de SAR obtenidos, la muestra que mayor potencial mostró para su uso en hipertermia fue la que fue sintetizada con una concentración de 0.3 mmol de Fe(II) a una temperatura de 90°C en 100 ml de solución y sin necesidad de una atmosfera inerte.

6. CONCLUSIONES

1) El protocolo de Bajaj tomado como referencia de la literatura, no pudo ser reproducido en términos de las propiedades magnéticas obtenidas como consecuencia de una morfología y tamaños muy distintos a lo esperado.

2) El desarrollo de un nuevo método de síntesis fue posible, obteniéndose muy buenos resultados en términos de morfología (esférica) y tamaño de las nanopartículas de óxido de hierro (entre 15 y 30 nm), lo cual impactó positivamente en las propiedades magnéticas que dieron lugar a respuestas favorables en las pruebas de hipertermia.

Cabe mencionar que, a diferencia de otros protocolos reportados, el nuevo método es innovador ya que implica tiempos cortos de reacción (5 minutos), es muy sencillo y eficiente, y prescinde de una atmósfera inerte.

3) Se realizaron modificaciones al nuevo método, variando parámetros como la temperatura, la cantidad de Fe (II) inicial, el volumen de reacción (dilución del surfactante DDA en agua) y la presencia o no de atmósfera inerte. Entre las modificaciones realizadas, las de mayor impacto en el tamaño y respuesta magnética de las nanopartículas sintetizadas fueron la temperatura (óptima 90°C), la cantidad de Fe (II) inicial (óptima 0.3 mmol) y el volumen de reacción (óptimo 100 mL).

4) Tanto por rayos X como por microscopía se corroboró la fase de magnetita, así como la morfología esférica y el rango de tamaños requeridos para la aplicación de estas nanopartículas en hipertermia.

5) En general, los valores de magnetización de saturación (M_s) se encontraron alrededor de 70 emu/gramo, y los campos coercitivos (H_c) se encontraron en valores entre 11 y 66 Oe.

6) De acuerdo a lo obtenido en los ensayos de hipertermia, podemos concluir que las nanopartículas sintetizadas son aptas para esta terapia, usando campos mayores a 400 Oe, para cualquiera de los medios explorados (agua o agar).

APENDICES

APENDICE A: DIFRACTOGRAMAS COMPARADOS CON LA BASE DE DATOS DEL EQUIPO DE RAYOS-X

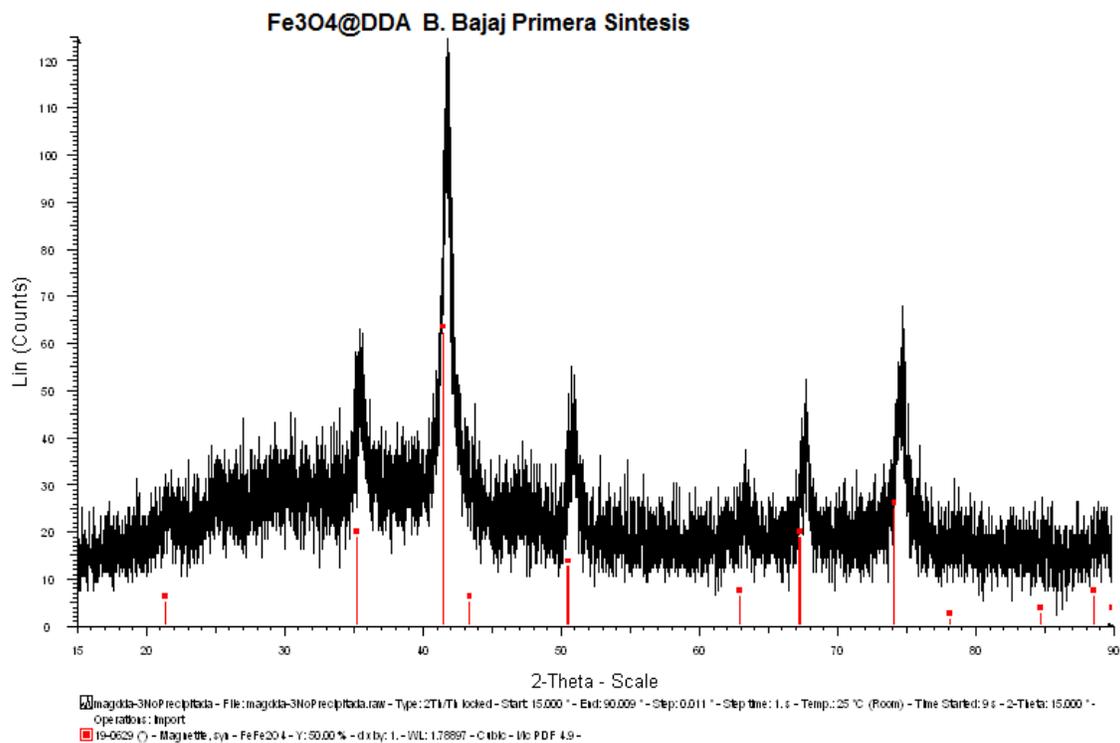


Fig. A.1.1: Patrón de difracción de la primera muestra sintetizada por el método de B. Bajaj comparado con los picos para la fase de magnetita proporcionados por la base de datos del equipo de difracción.

TIEMPO DE REACCIÓN

Fe₃O₄@DDA B. Bajaj Tiempo = 0 hrs.

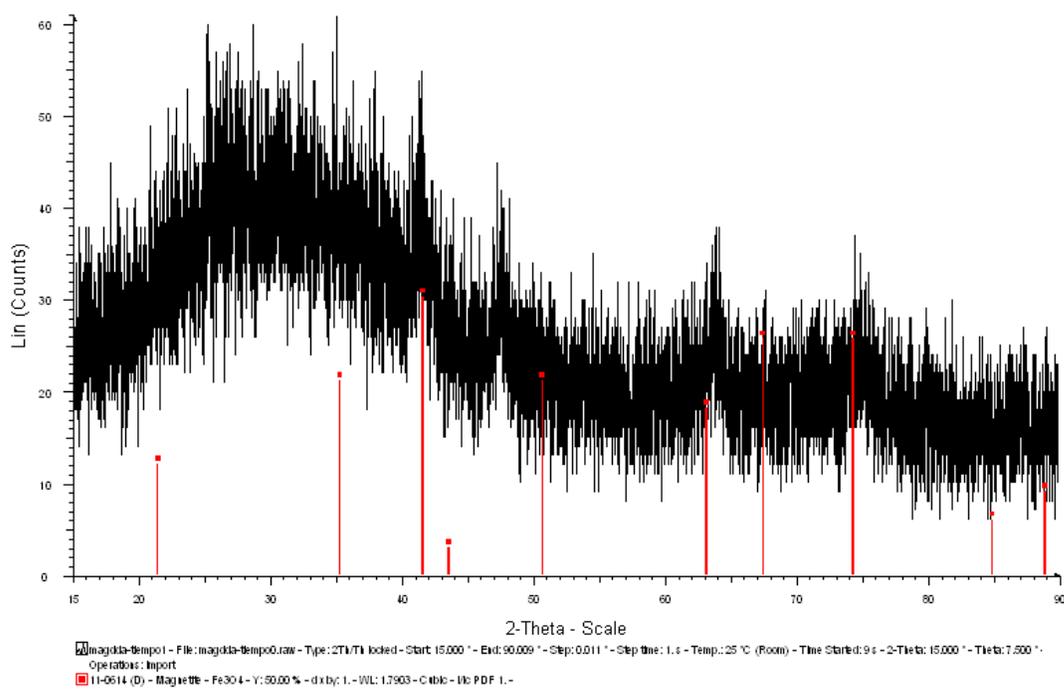


Fig: A.1.2: Patrón de difracción de la muestra sintetizada al tiempo cero por el método de B. Bajaj comparado con los picos para la fase de magnetita proporcionados por la base de datos del equipo de difracción.

Fe₃O₄@DDA B. Baijaj Tiempo = 1 hrs.

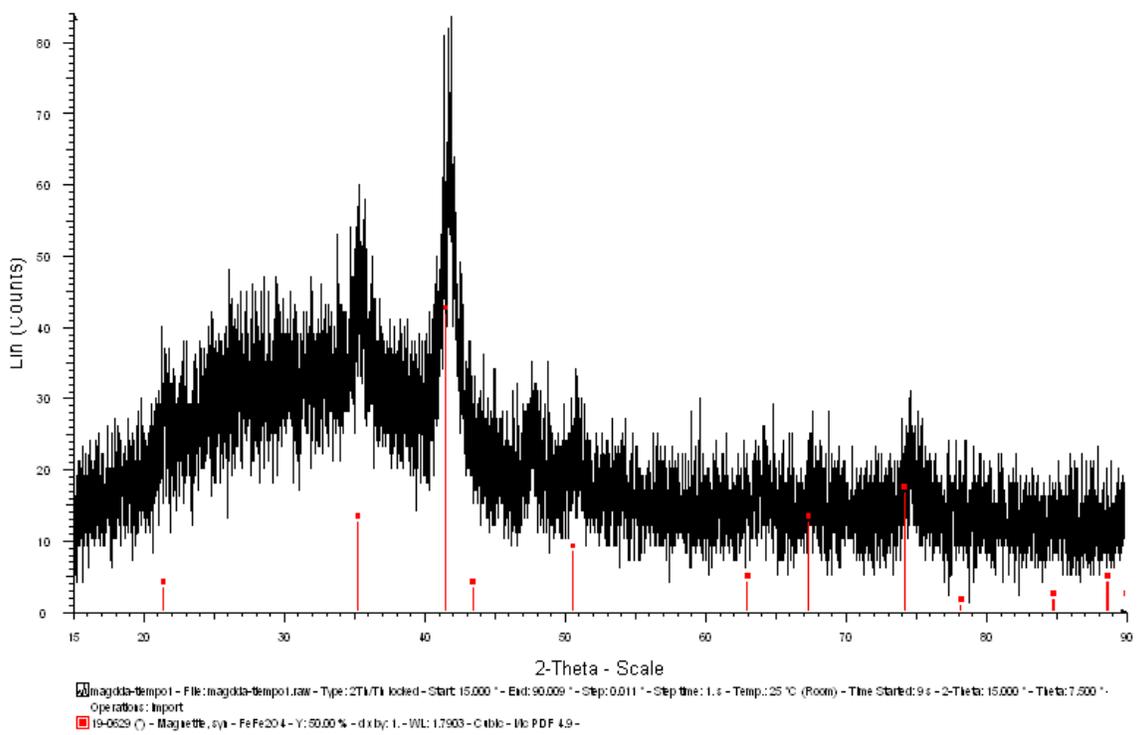


Fig. A.1.3: Patrón de difracción de la muestra sintetizada al después de una hora de reacción por el método de B. Bajaj comparado con los picos para la fase de magnetita proporcionados por la base de datos del equipo de difracción.

Fe₃O₄@DDA B. Baiji Tiempo = 2 hrs.

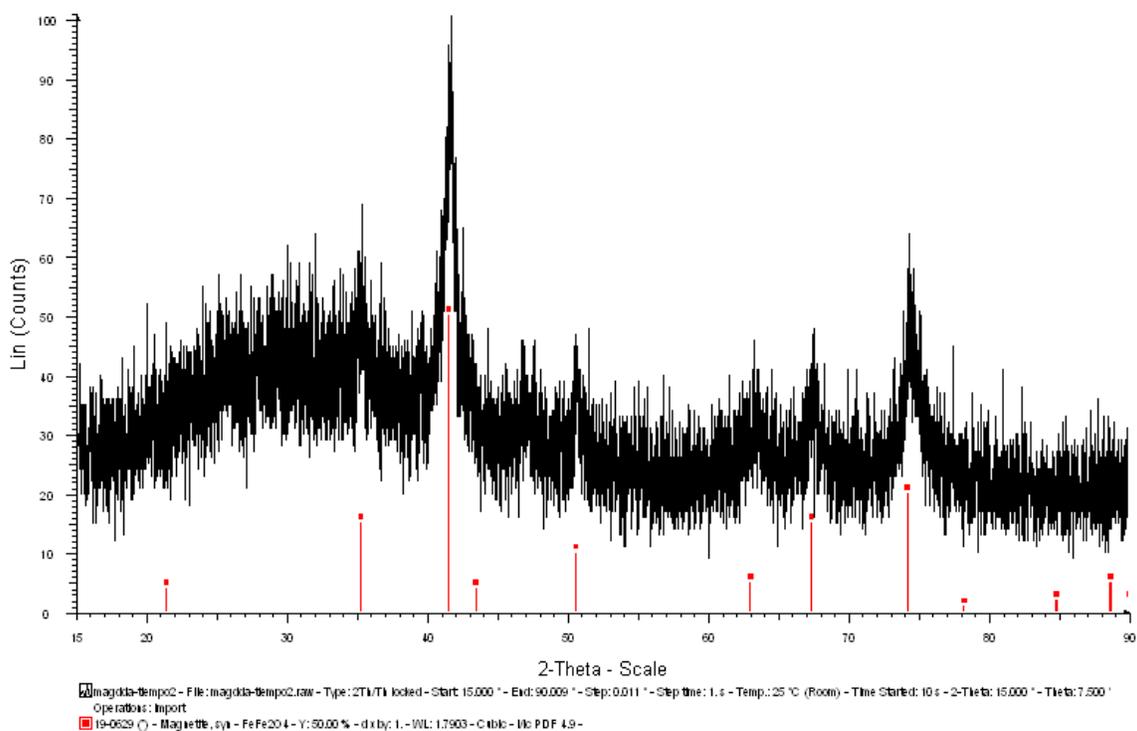


Fig: A.1.4: Patrón de difracción de la muestra sintetizada al después de dos horas de reacción por el método de B. Bajaj comparado con los picos para la fase de magnetita proporcionados por la base de datos del equipo de difracción.

Fe₃O₄@DDA B. Baijaj Tiempo = 3 hrs.

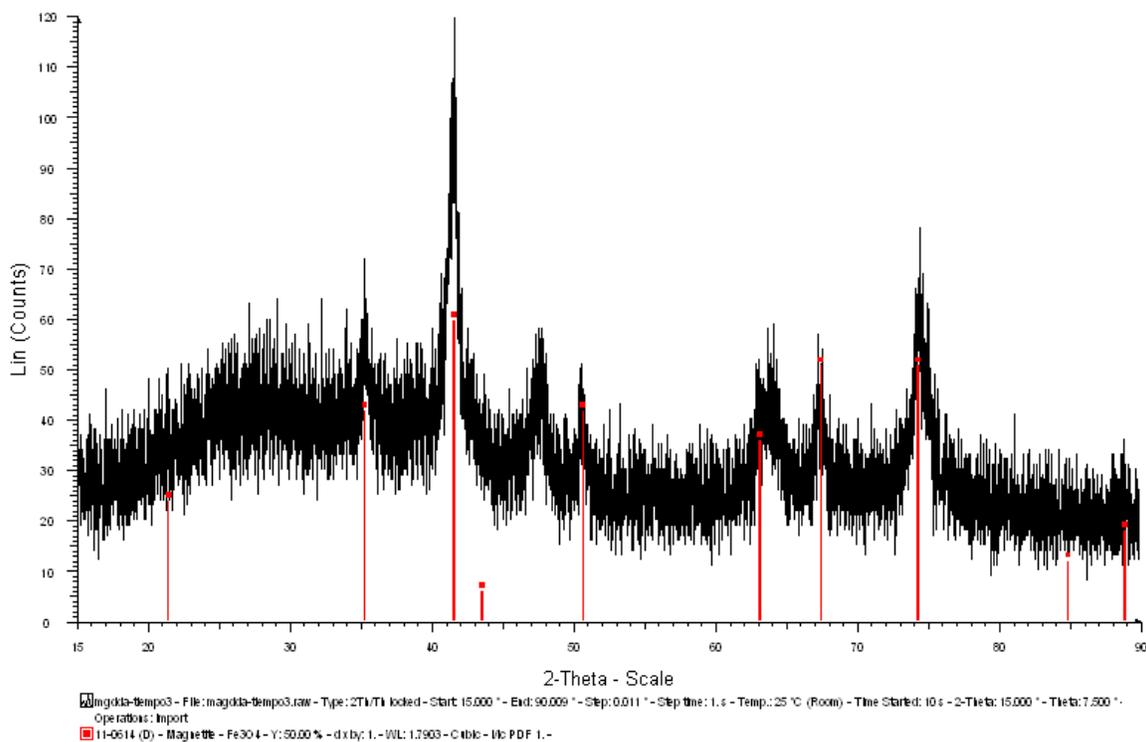


Fig. A.1.5: Patrón de difracción de la muestra sintetizada al después de tres horas de reacción por el método de B. Bajaj comparado con los picos para la fase de magnetita proporcionados por la base de datos del equipo de difracción.

MÉTODO NUEVO

TEMPERATURAS

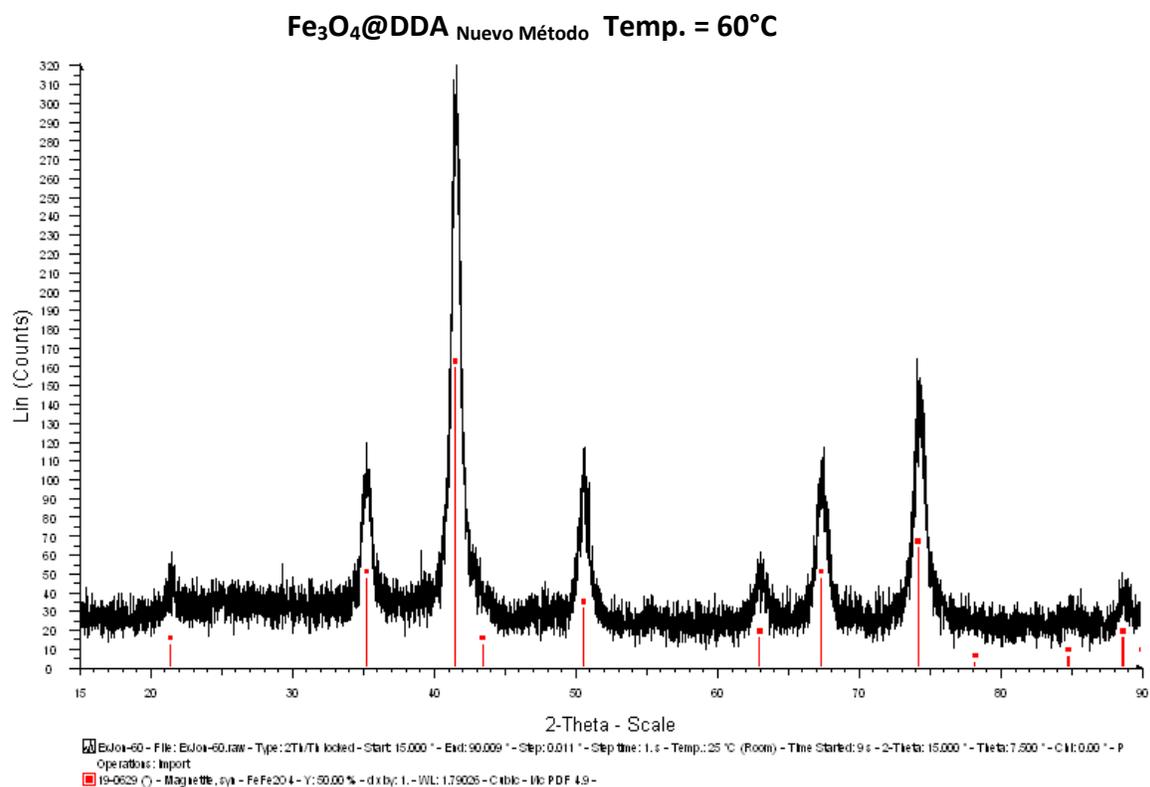


Fig. A.1.6: Patrón de difracción de la muestra sintetizada con el nuevo método a 60°C comparado con los picos para la fase de magnetita proporcionados por la base de datos del equipo de difracción.

Fe₃O₄@DDA Nuevo Método Temp. = 70°C

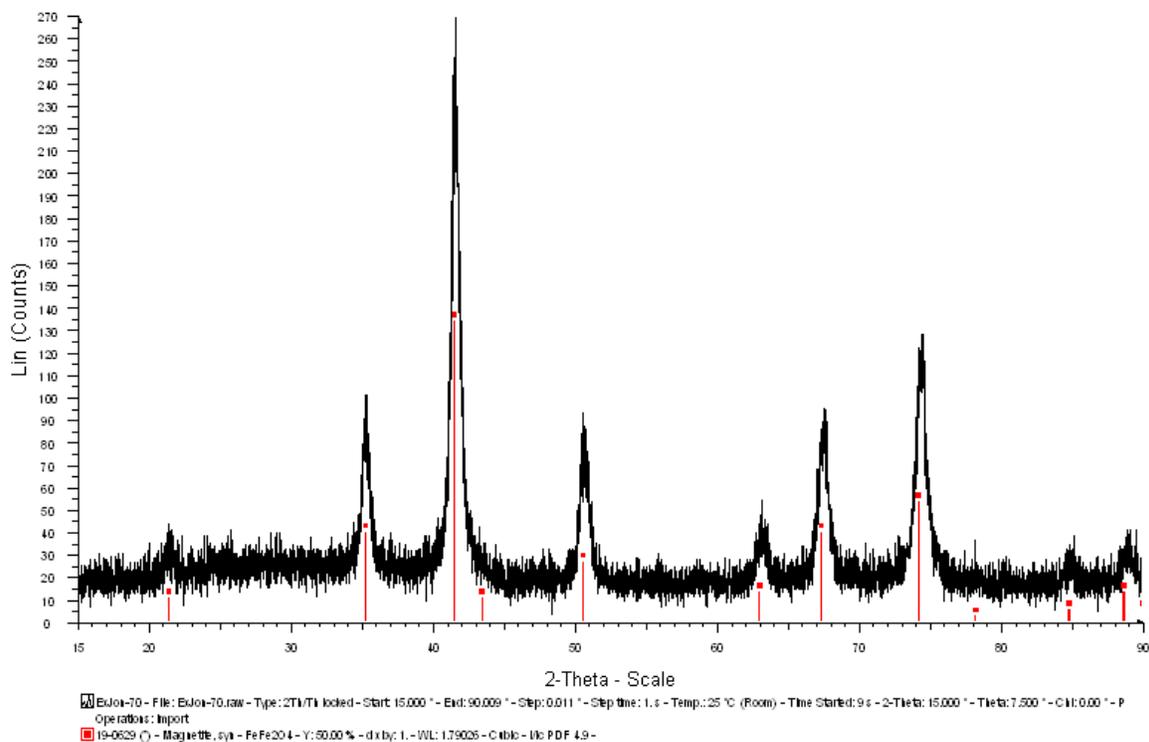


Fig. A.1.7: Patrón de difracción de la muestra sintetizada con el nuevo método a 70°C comparado con los picos para la fase de magnetita proporcionados por la base de datos del equipo de difracción.

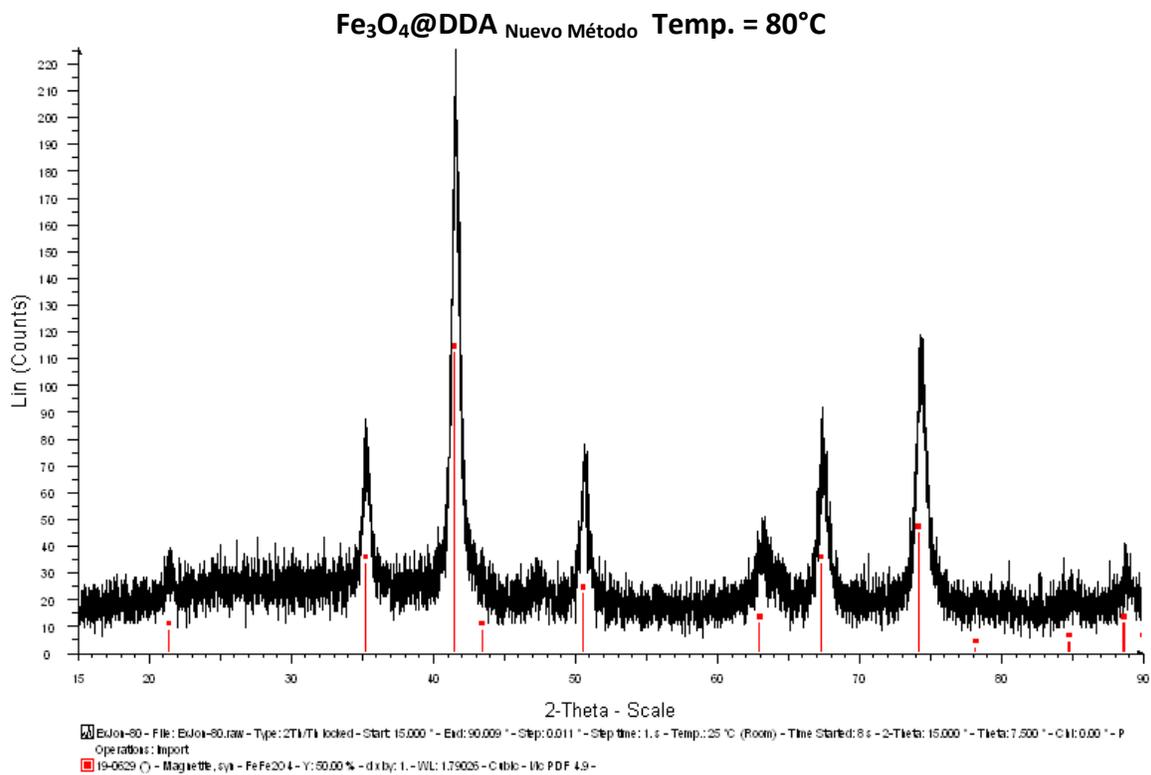


Fig. A.1.8: Patrón de difracción de la muestra sintetizada con el nuevo método a 80°C comparado con los picos para la fase de magnetita proporcionados por la base de datos del equipo de difracción.

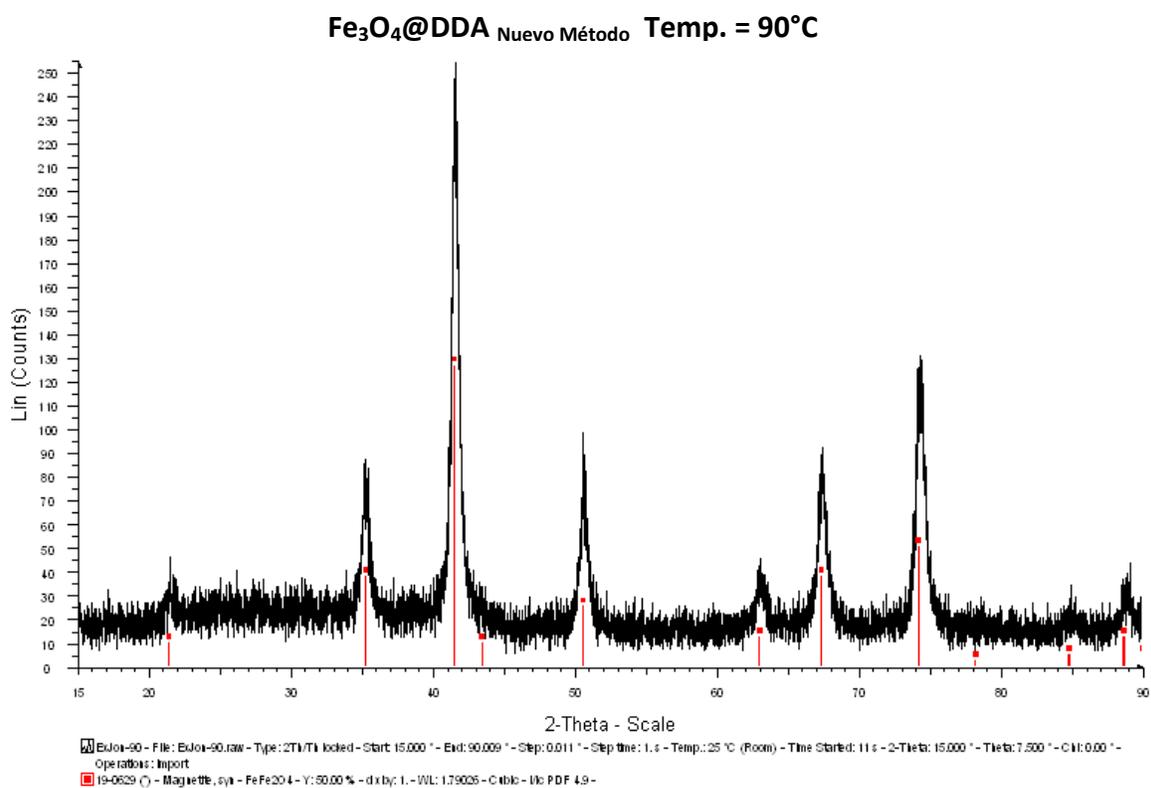


Fig: A.1.9: Patrón de difracción de la muestra sintetizada con el nuevo método a 90°C comparado con los picos para la fase de magnetita proporcionados por la base de datos del equipo de difracción.

CONCENTRACIÓN DE Fe (II)

$\text{Fe}_3\text{O}_4@DDA$ Nuevo Método Concentración. = 0.9 mmol Fe (II)

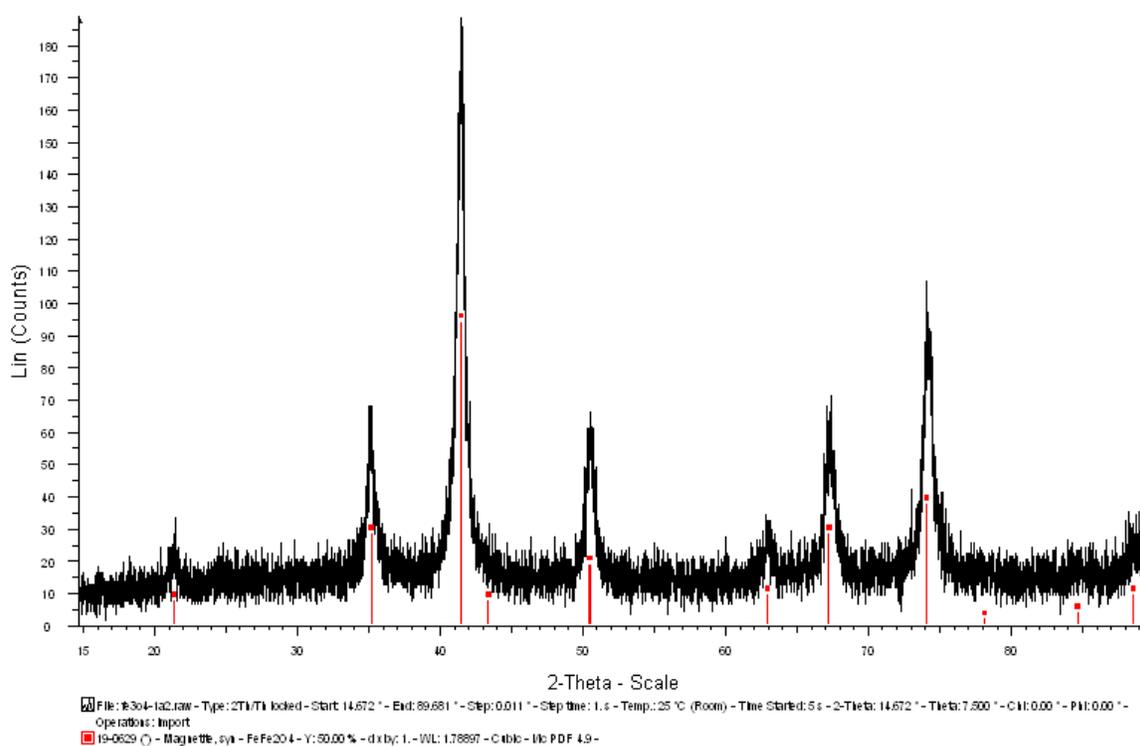


Fig: A.1.10: Patrón de difracción de la muestra sintetizada con el nuevo método con una concentración de Fe (II) de 0.6 mmol comparado con los picos para la fase de magnetita proporcionados por la base de datos del equipo de difracción.

Fe₃O₄@DDA Nuevo Método Concentración. = 0.9 mmol Fe (II)

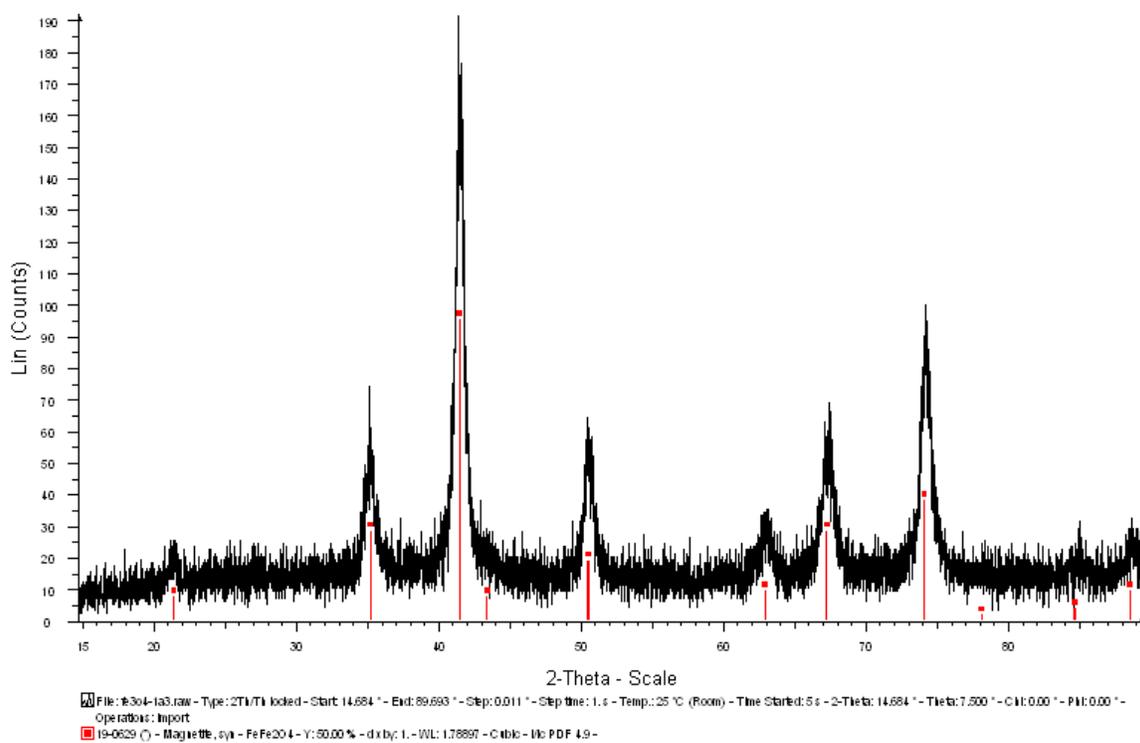


Fig: A.1.11: Patrón de difracción de la muestra sintetizada con el nuevo método con una concentración de Fe (II) de 0.9 mmol comparado con los picos para la fase de magnetita proporcionados por la base de datos del equipo de difracción.

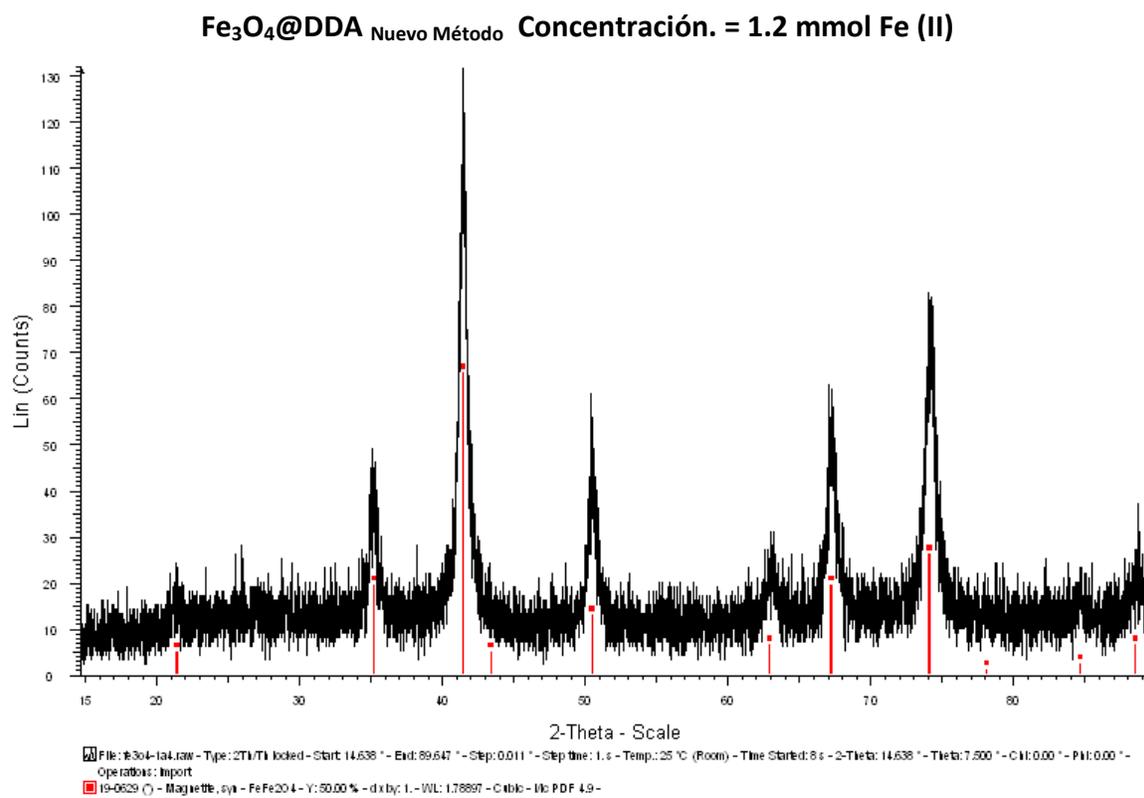


Fig: A.1.12: Patrón de difracción de la muestra sintetizada con el nuevo método con una concentración de Fe (II) de 1.2 mmol comparado con los picos para la fase de magnetita proporcionados por la base de datos del equipo de difracción.

VOLUMEN DE REACCIÓN

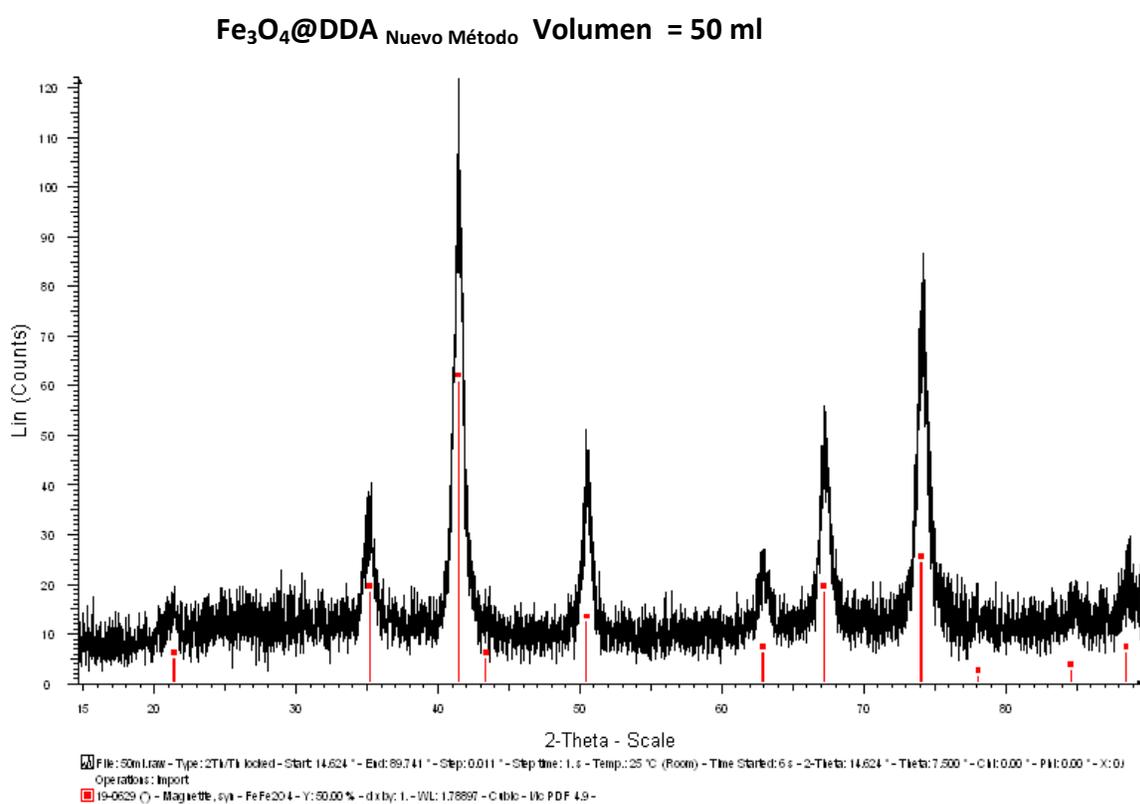


Fig: A.1.13: Patrón de difracción de la muestra sintetizada con el nuevo método en volumen de 50 ml comparado con los picos para la fase de magnetita proporcionados por la base de datos del equipo de difracción.

Fe₃O₄@DDA Nuevo Método Volumen = 150 ml

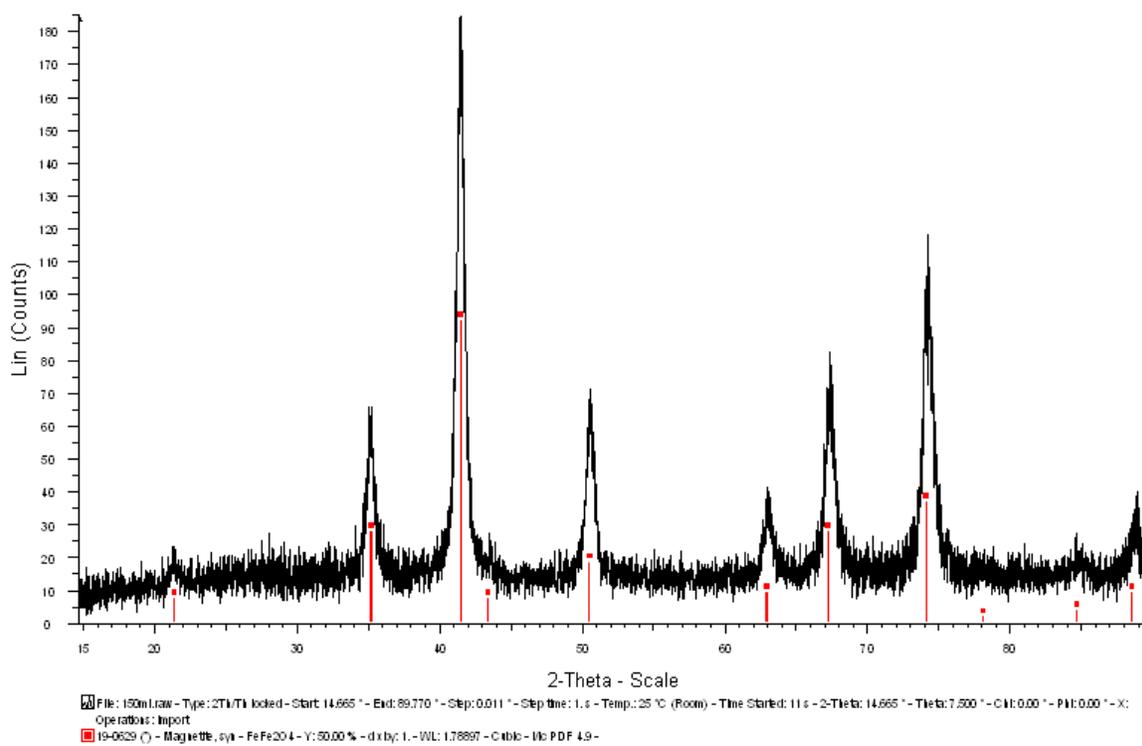


Fig: A.1.14: Patrón de difracción de la muestra sintetizada con el nuevo método en volumen de 150 ml comparado con los picos para la fase de magnetita proporcionados por la base de datos del equipo de difracción.

ATMOSFERA INERTE

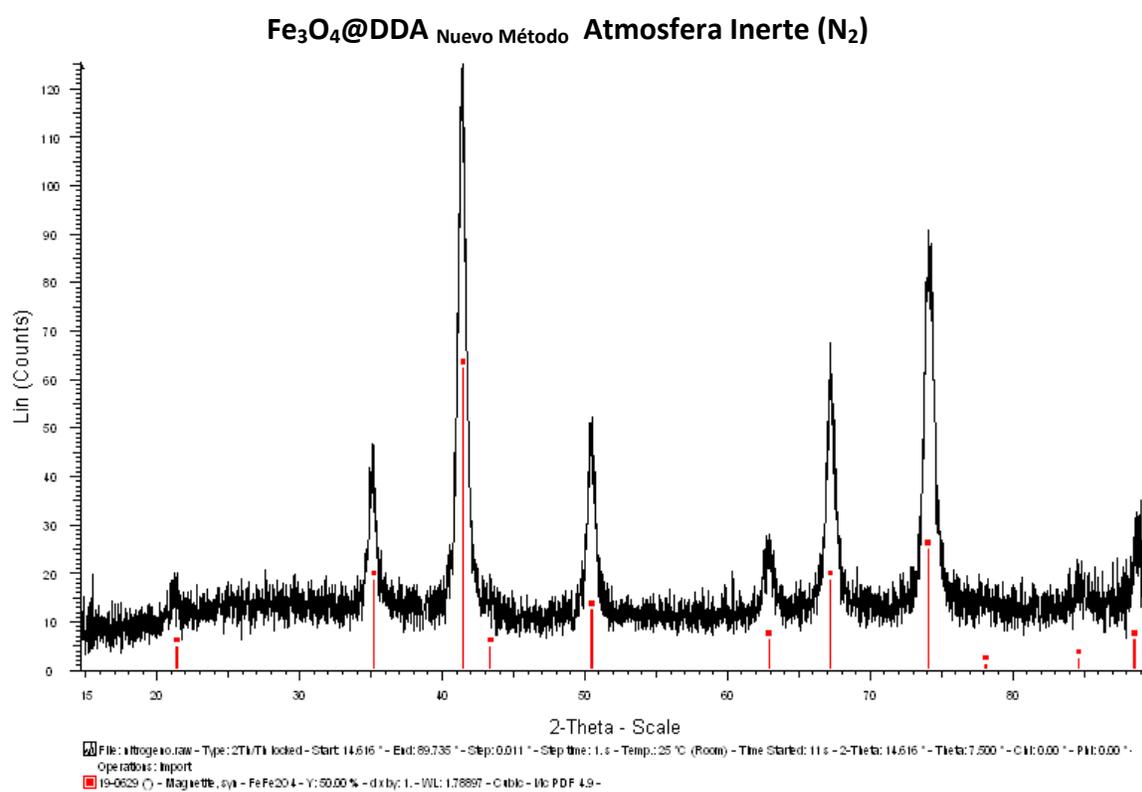


Fig: A.1.14: Patrón de difracción de la muestra sintetizada con el nuevo método bajo una atmosfera inerte (N₂) comparado con los picos para la fase de magnetita proporcionados por la base de datos del equipo de difracción.

APENDICE B: DIFRACTOGRAMAS INDEXADOS

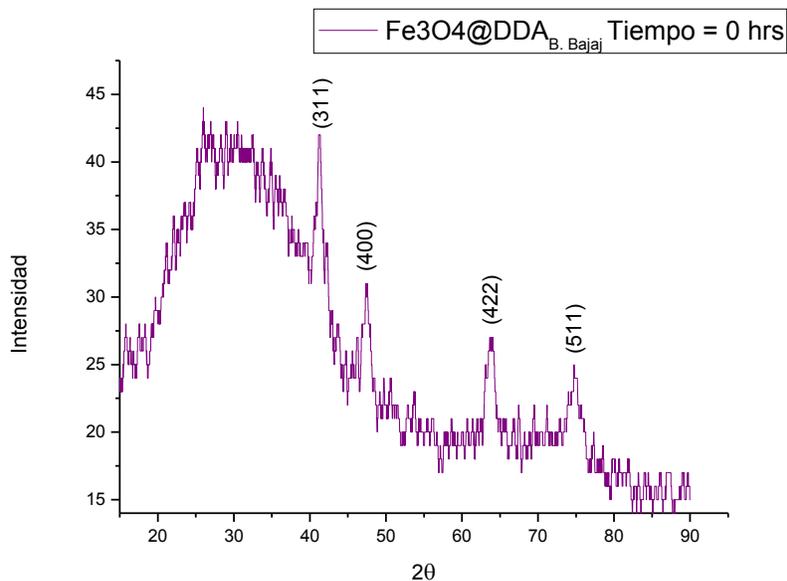


Fig B.1: Patrón de difracción suavizado de la muestra sintetizada a cero horas de reacción mediante el método de B. Bajaj. Claramente la intensidad de los picos no es muy clara lo que hace difícil identificar los planos cristalinos de la fase de magnetita.

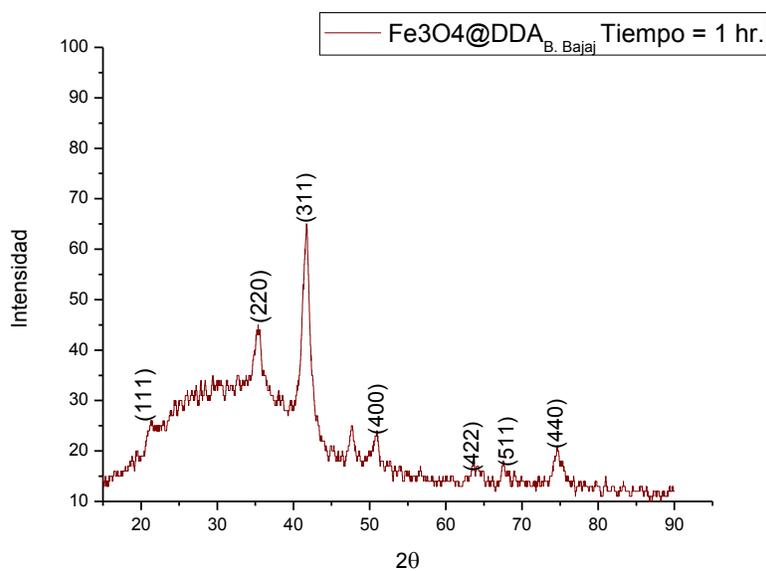


Fig B.2: Patrón de difracción suavizado de la muestra sintetizada después de una hora de reacción mediante el método de B. Bajaj con las asignaciones correspondientes a la fase de magnetita.

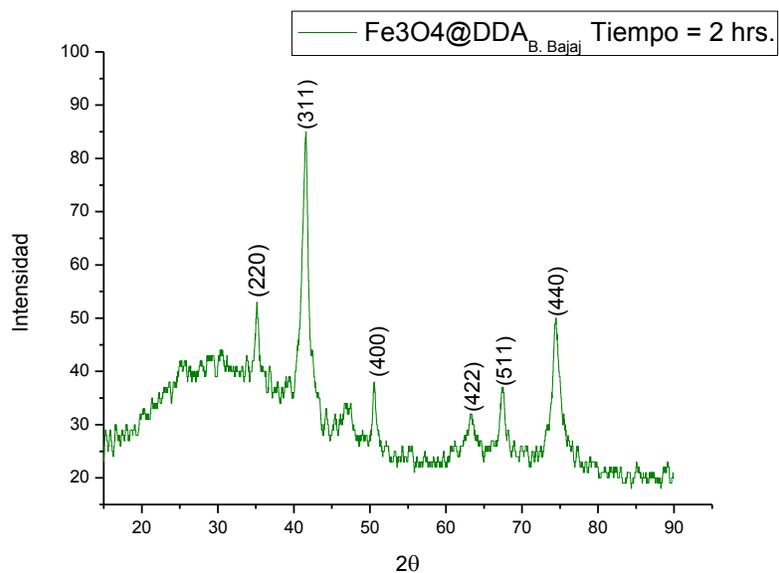


Fig B.3: Patrón de difracción suavizado de la muestra sintetizada después de dos horas de reacción mediante el método de B. Bajaj con las asignaciones correspondientes a la fase de magnetita.

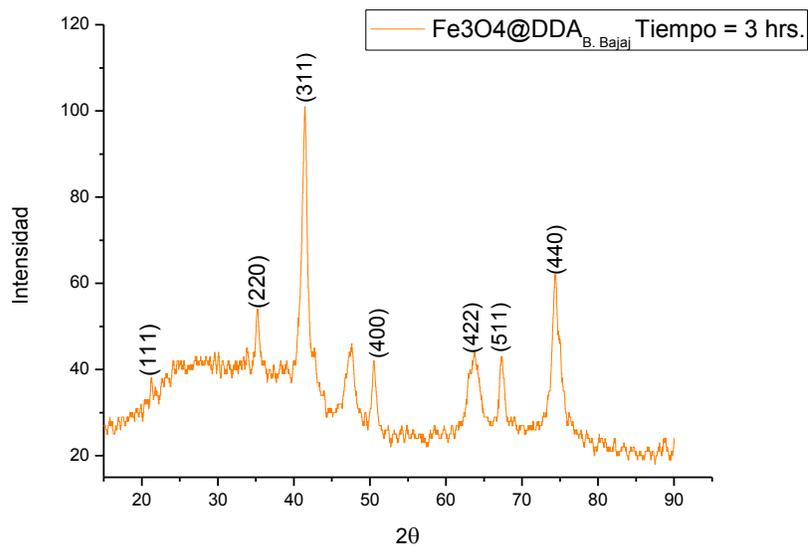


Fig B.4: Patrón de difracción suavizado de la muestra sintetizada después de tres horas de reacción mediante el método de B. Bajaj con las asignaciones correspondientes a la fase de magnetita.

NUEVO MÉTODO

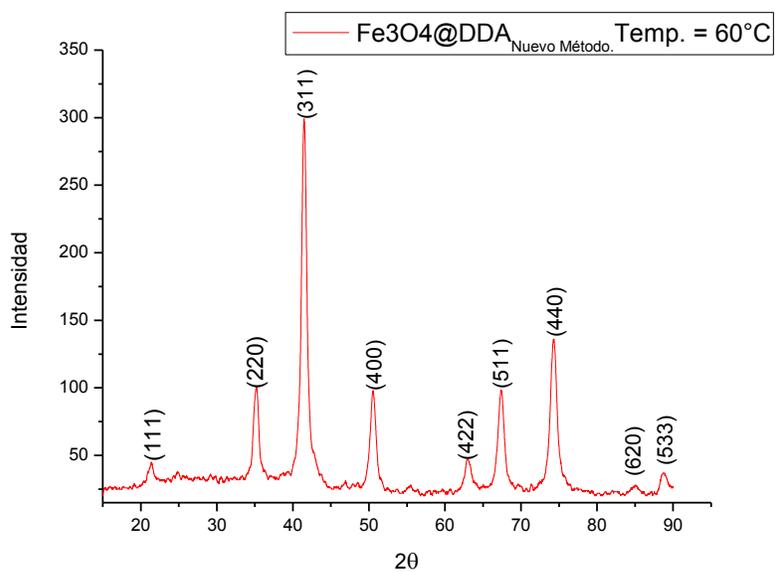


Fig B.5: Patrón de difracción suavizado de la muestra sintetizada con el nuevo método a una temperatura de 60°C con las asignaciones correspondientes a la fase de magnetita.

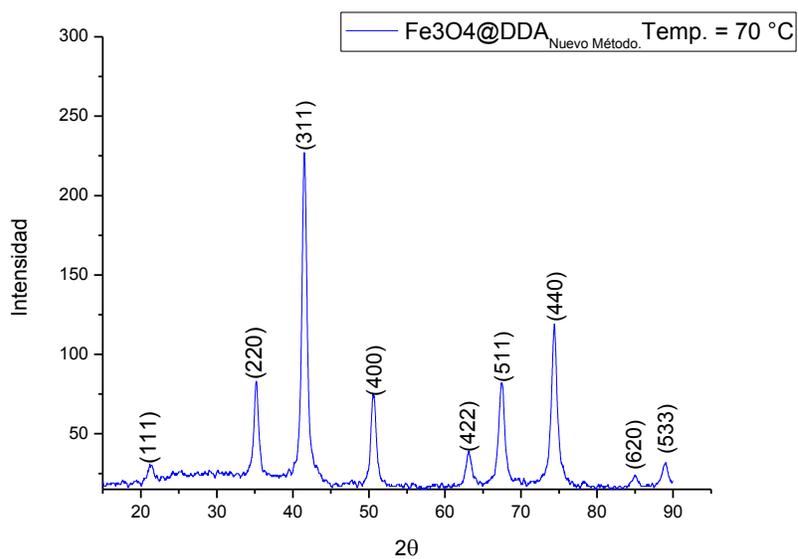


Fig B.6: Patrón de difracción suavizado de la muestra sintetizada con el nuevo método a una temperatura de 70°C con las asignaciones correspondientes a la fase de magnetita.

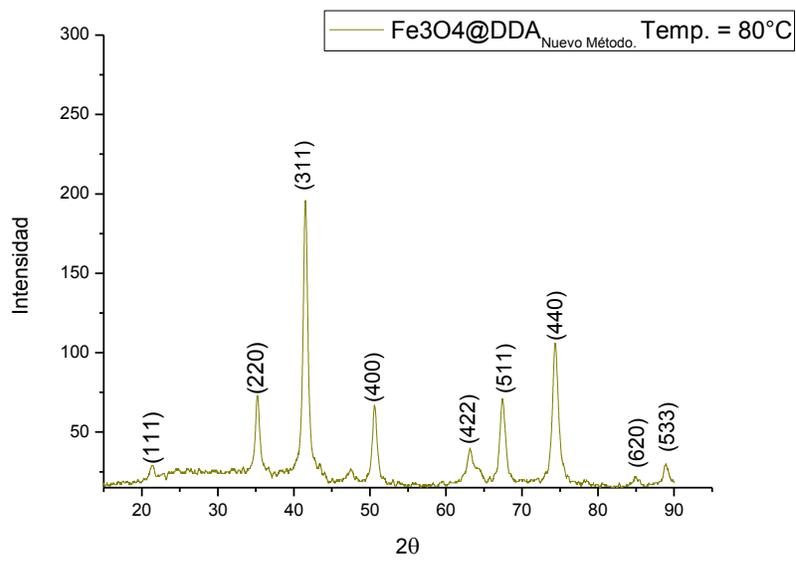


Fig B.7: Patrón de difracción suavizado de la muestra sintetizada con el nuevo método a una temperatura de 80°C con las asignaciones correspondientes a la fase de magnetita.

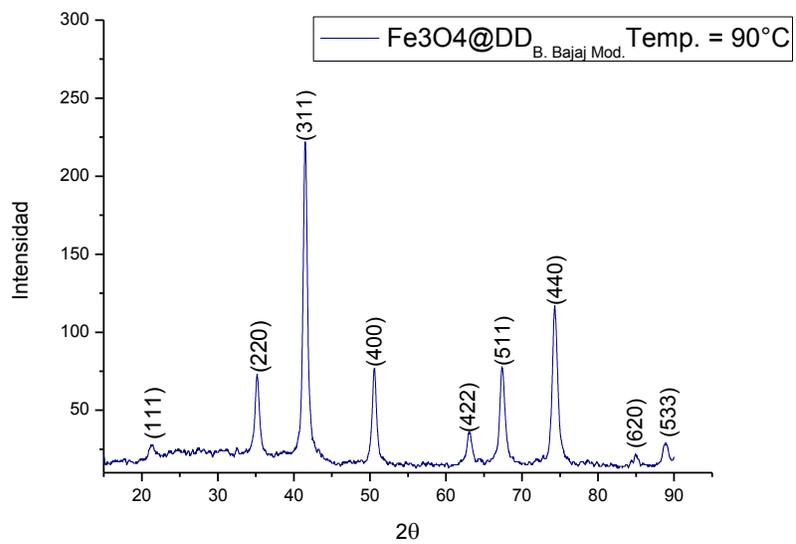


Fig B.8: Patrón de difracción suavizado de la muestra sintetizada con el nuevo método a una temperatura de 90°C con las asignaciones correspondientes a la fase de magnetita.

CONCENTRACIÓN DE Fe (II)

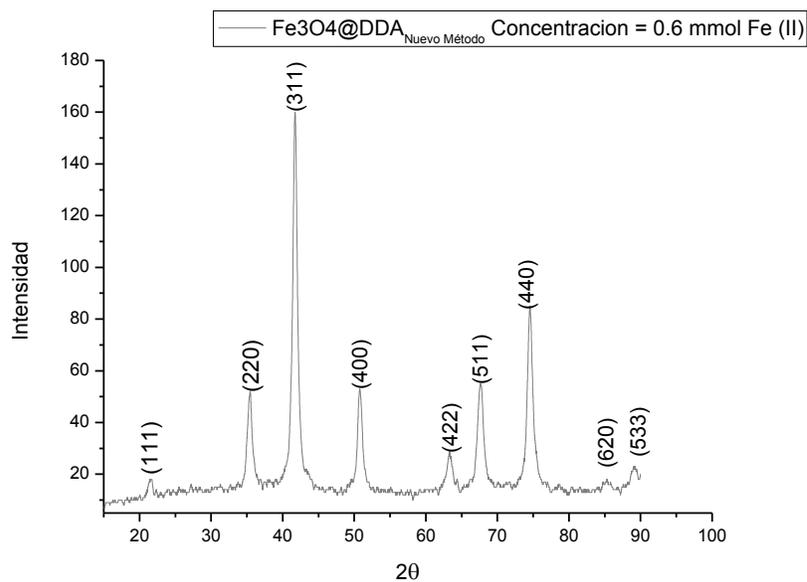


Fig B.9: Patrón de difracción suavizado de la muestra sintetizada con el nuevo método a una concentración de Fe (II) de 0.6 mmol con las asignaciones correspondientes a la fase de magnetita.

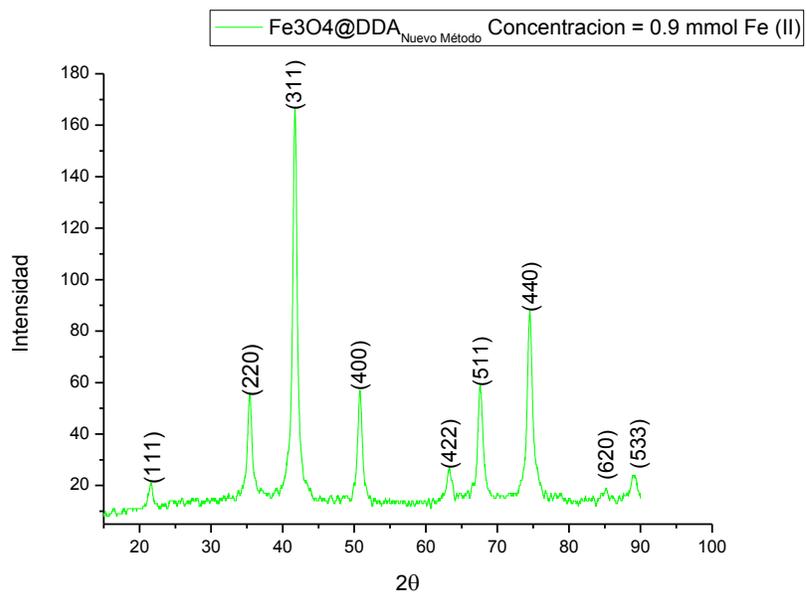


Fig B.10: Patrón de difracción suavizado de la muestra sintetizada con el nuevo método a una concentración de Fe (II) de 0.9 mmol con las asignaciones correspondientes a la fase de magnetita.

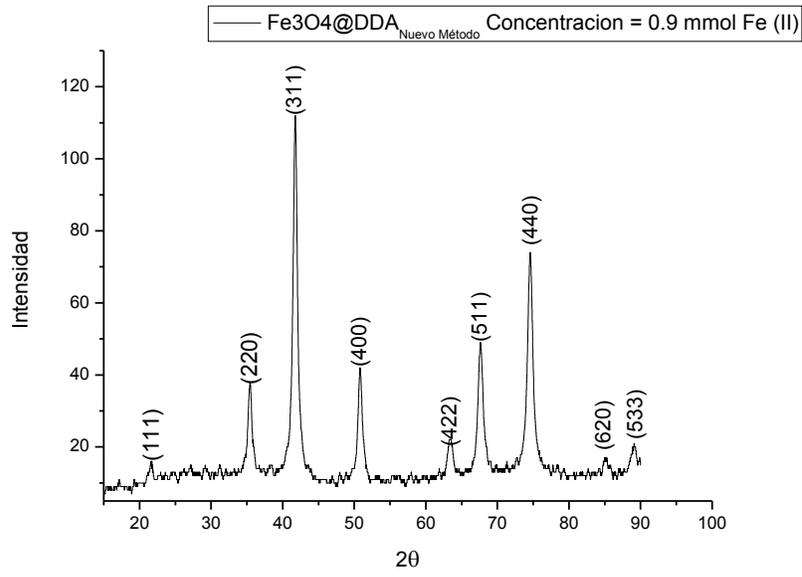


Fig B.11: Patrón de difracción suavizado de la muestra sintetizada con el nuevo método a una concentración de Fe (II) de 1.2 mmol con las asignaciones correspondientes a la fase de magnetita.

VOLUMEN DE REACCIÓN

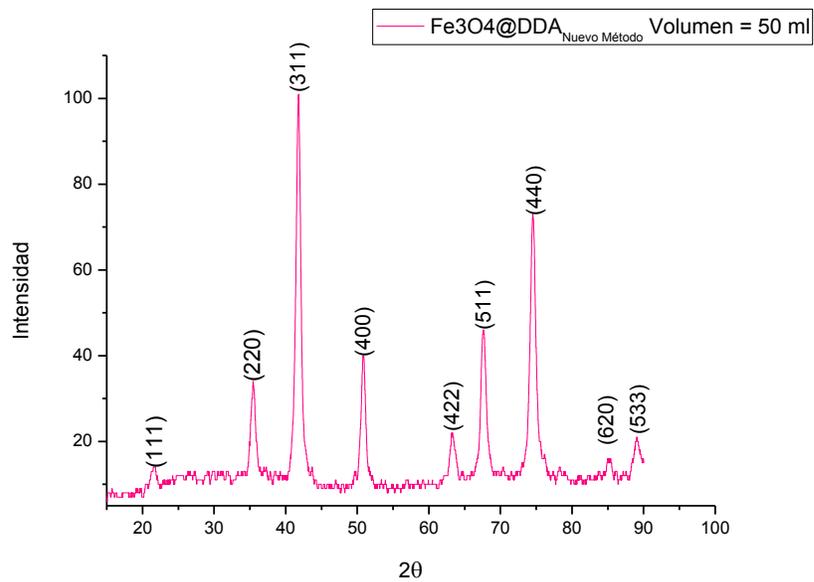


Fig B.12: Patrón de difracción suavizado de la muestra sintetizada con el nuevo método en un volumen de 50 ml con las asignaciones correspondientes a la fase de magnetita.

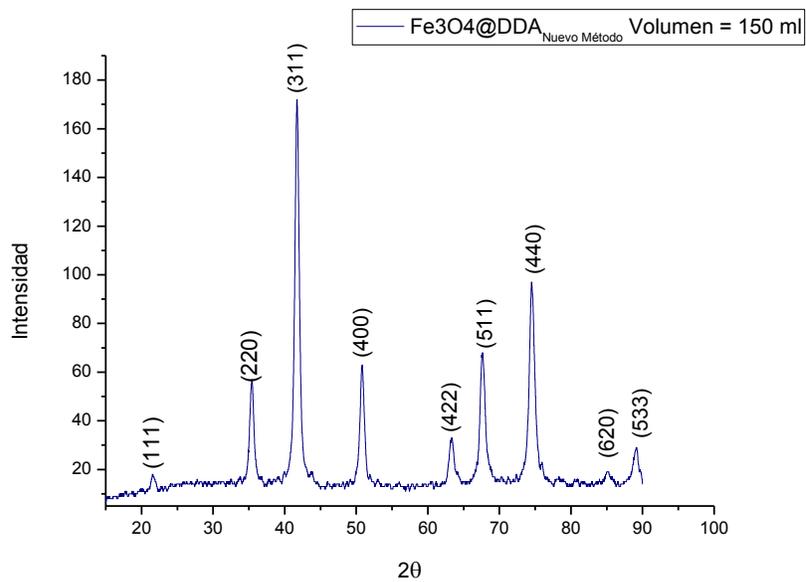


Fig B.13: Patrón de difracción suavizado de la muestra sintetizada con el nuevo método en un volumen de 150 ml con las asignaciones correspondientes a la fase de magnetita.

ATMOSFERA INERTE

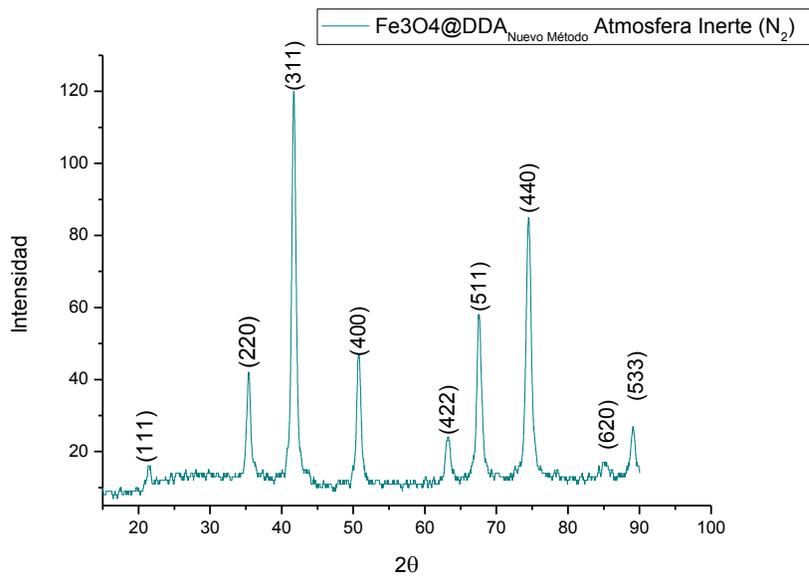


Fig B.12: Patrón de difracción suavizado de la muestra sintetizada con el nuevo método en una atmosfera inerte de (N₂).

APENDICE C: MAGNETOMETRÍAS

Primeras pruebas

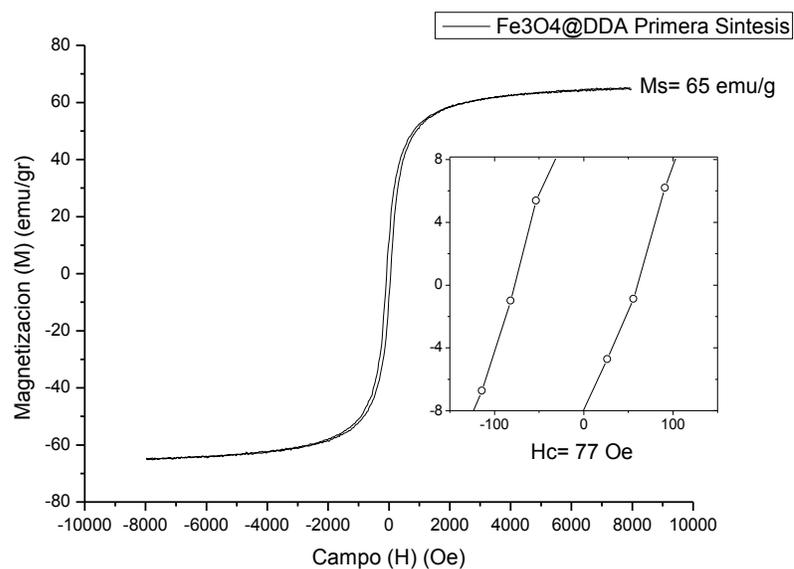


Fig. C.1: Magnetometría de muestra vibrante de la primera muestra sintetizada por el método de B. Bajaj.

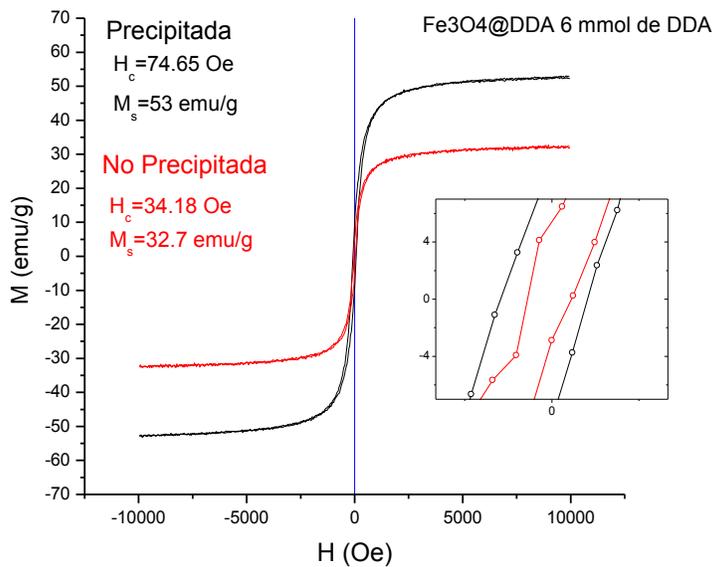


Fig. C.2: Magnetometría de muestra vibrante de muestras sintetizadas por el método de B. Bajaj. A distintas concentraciones de DDA.

NUEVO MÉTODO

PRUEBAS DE TEMPERATURA.

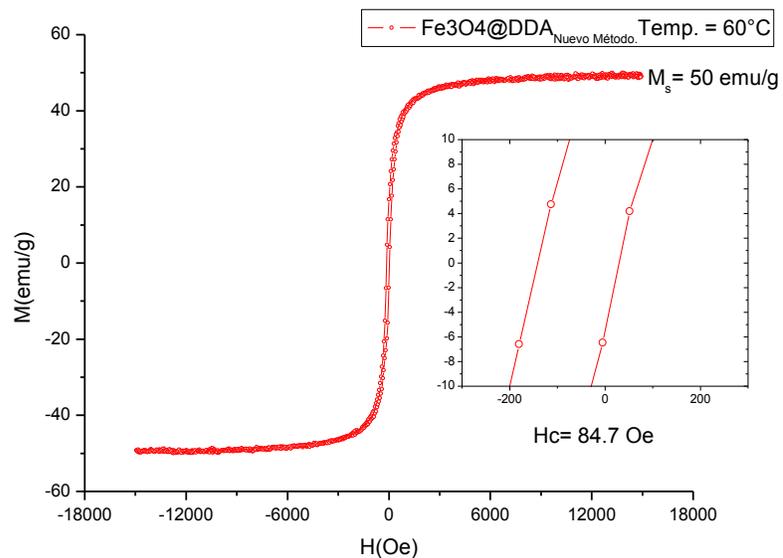


Fig. C.3: Magnetometría de muestra vibrante de la muestra sintetizada por el nuevo método a una temperatura de 60°C.

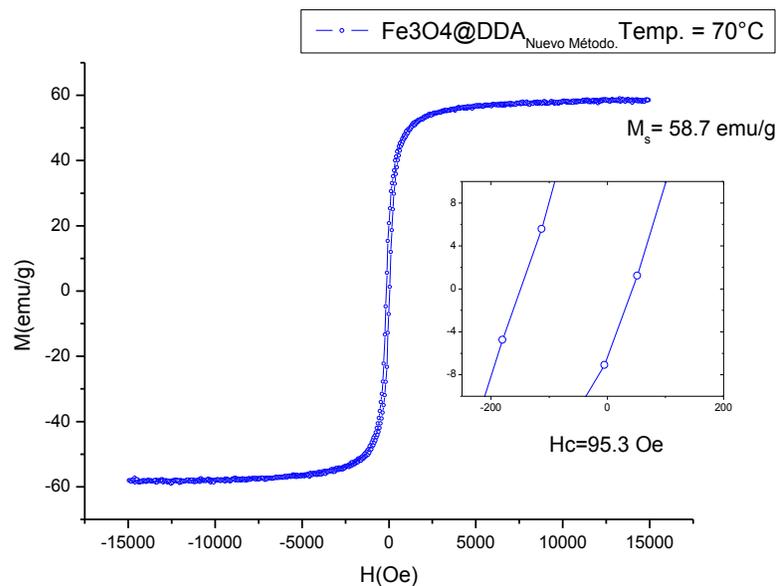


Fig. C.4: Magnetometría de muestra vibrante de la muestra sintetizada por el nuevo método a una temperatura de 70°C.

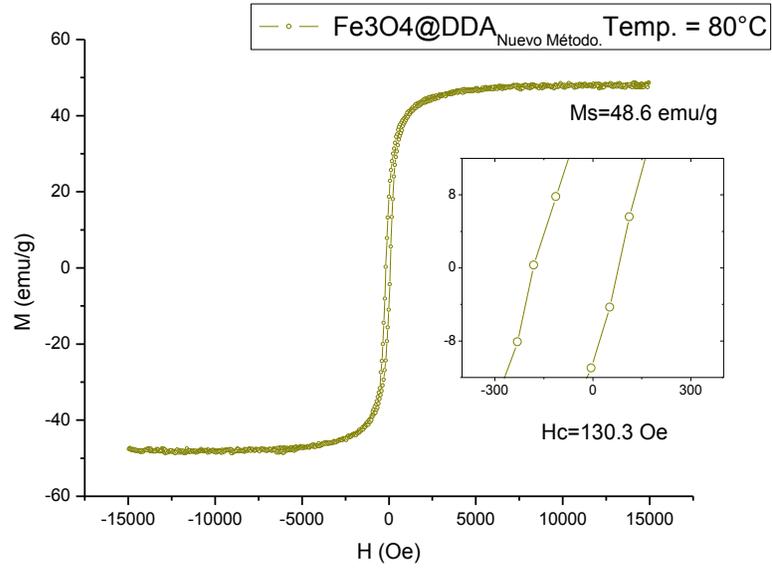


Fig. C.5: Magnetometría de muestra vibrante de la muestra sintetizada por el nuevo método a una temperatura de 80°C .

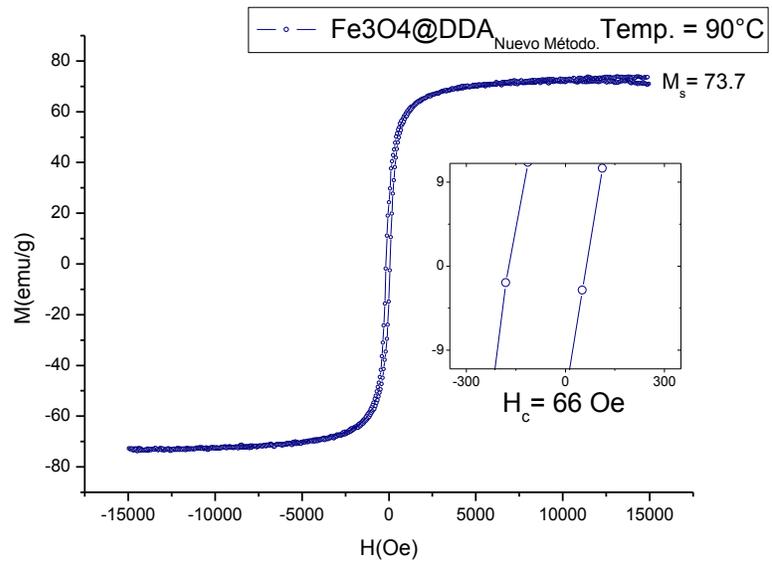


Fig. C.6: Magnetometría de muestra vibrante de la muestra sintetizada por el nuevo método a una temperatura de 90°C .

CONCENTRACIÓN DE Fe(II)

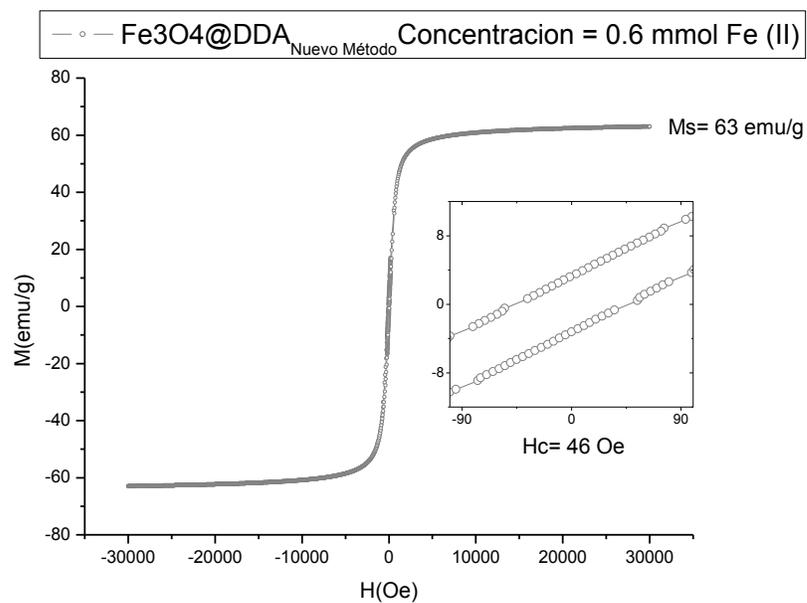


Fig. C.7: Magnetometría de muestra vibrante de la muestra sintetizada por el nuevo método con una concentración de Fe (II) de 0.6 mmol.

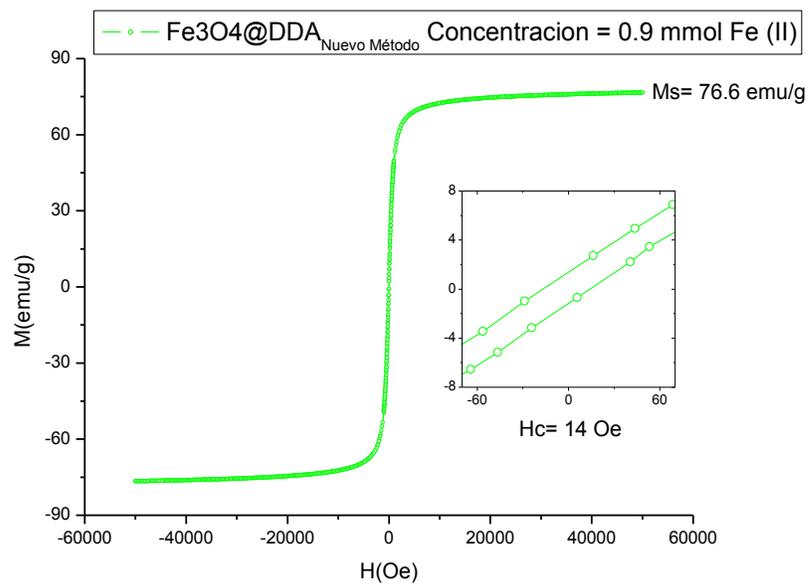


Fig. C.8: Magnetometría de muestra vibrante de la muestra sintetizada por el nuevo método con una concentración de Fe (II) de 0.9 mmol.

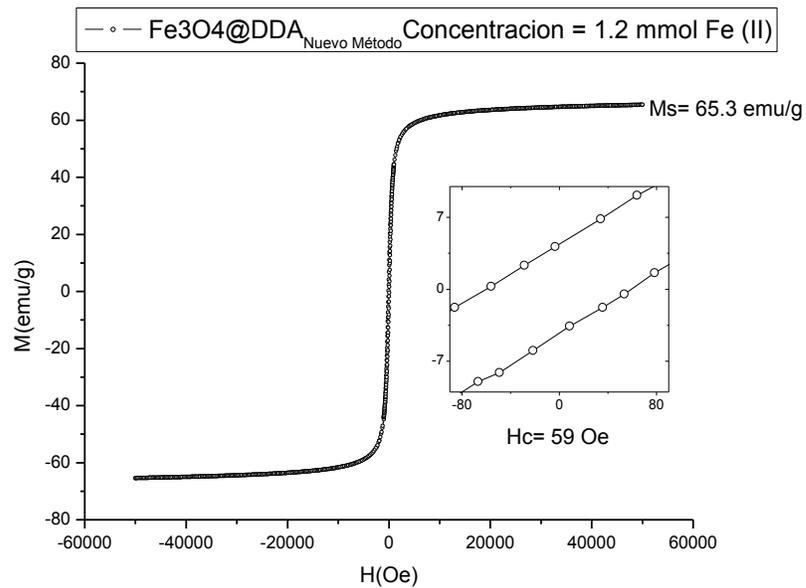


Fig. C.9: Magnetometría de muestra vibrante de la muestra sintetizada por el nuevo método con una concentración de Fe (II) de 1.2 mmol.

VOLUMEN DE REACCIÓN

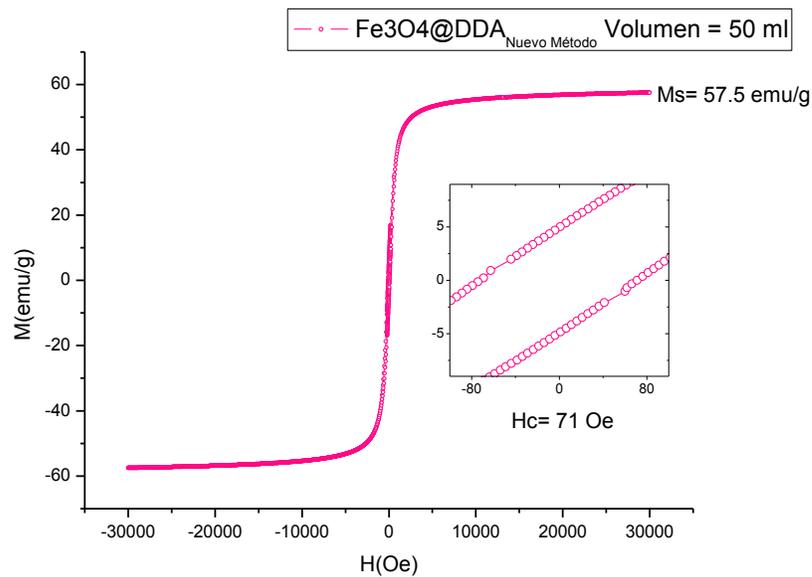


Fig. C.10: Magnetometría de muestra vibrante de la muestra sintetizada por el nuevo método en un volumen de 50 ml.

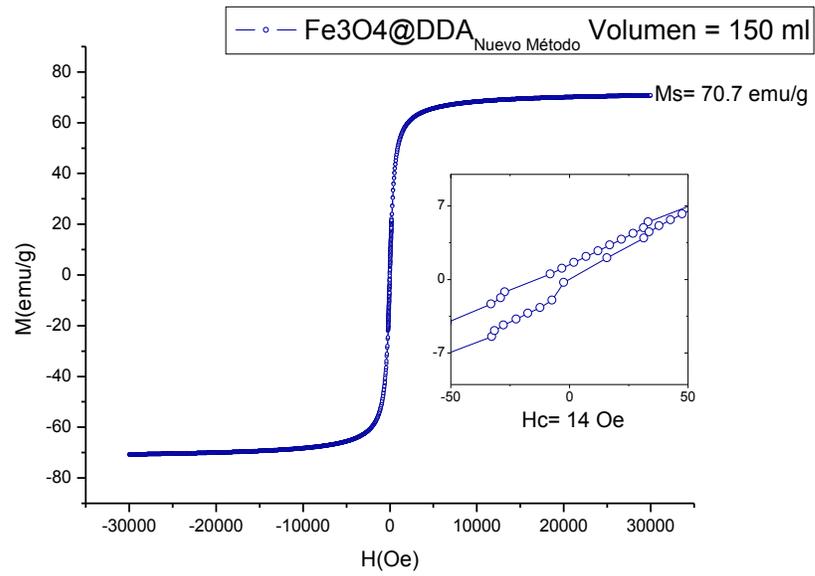


Fig. C.11: Magnetometría de muestra vibrante de la muestra sintetizada por el nuevo método en un volumen de 150 ml.

ATMOSFERA INERTE

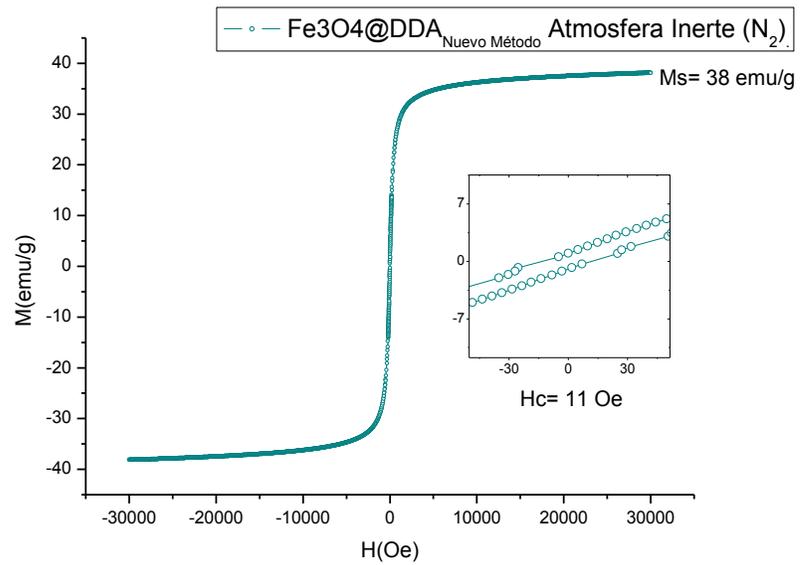


Fig. C.7: Magnetometría de muestra vibrante de la muestra sintetizada por el nuevo método bajo atmosfera inerte (N_2).

APÉNDICE D: SEM

PRIMERAS PRUEBAS

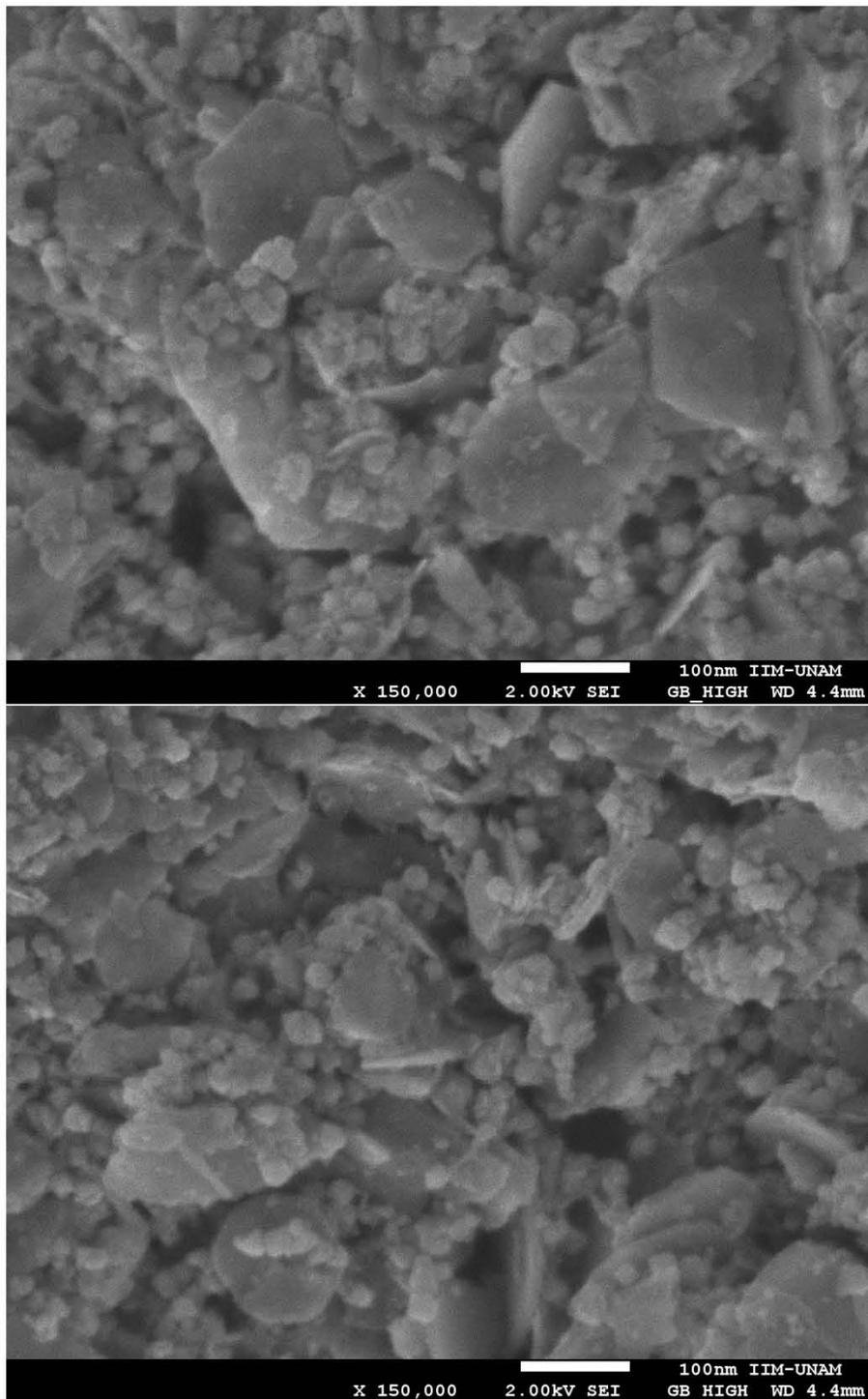


Fig. D.1: Micrografías de SEM de la primera muestra sintetizada con el método de B. Bajaj.

TIEMPO DE REACCIÓN

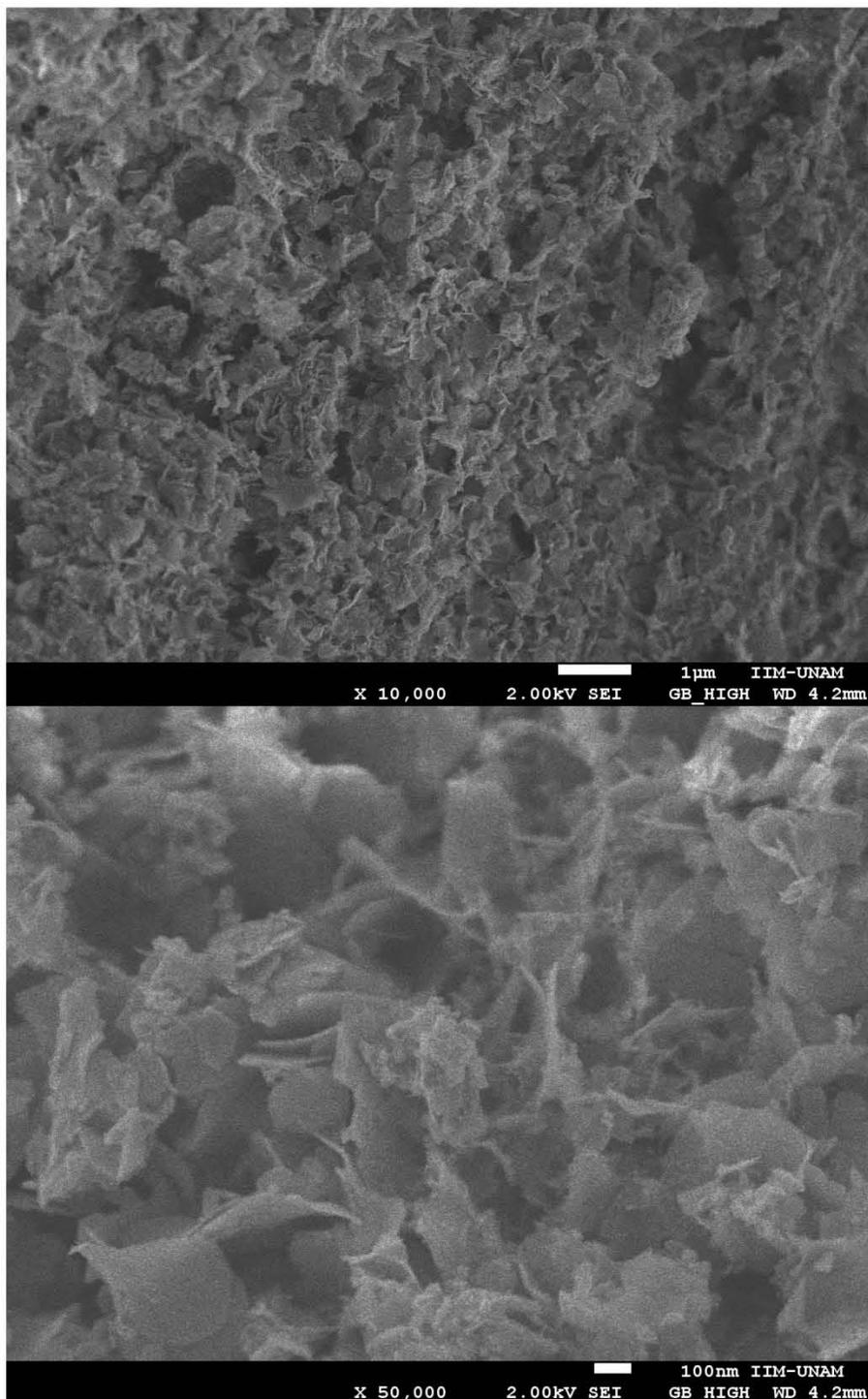


Fig. D.2: Micrografías de SEM de la muestra sintetizada a cero horas de reacción con el método de B. Bajaj.

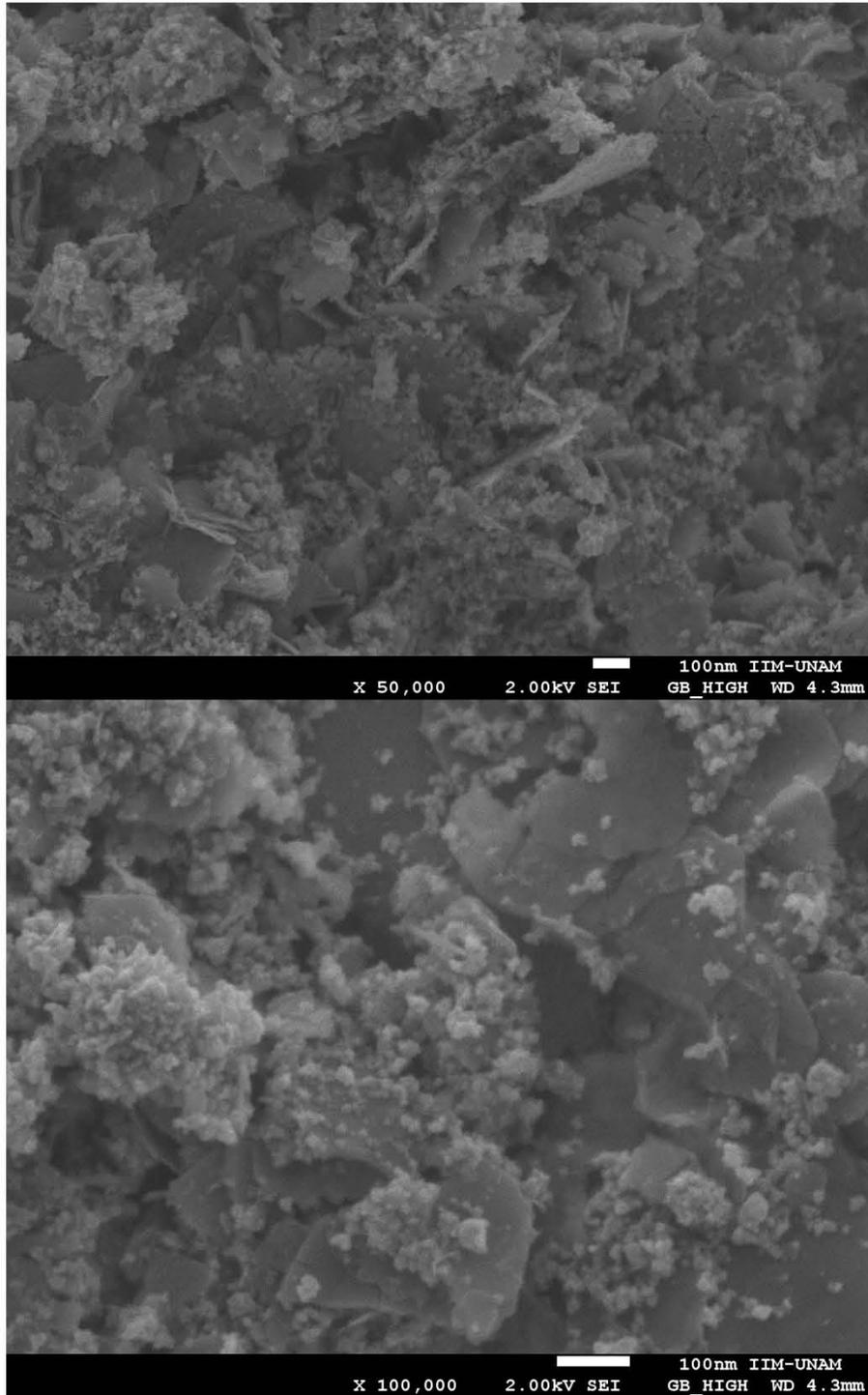


Fig. D.3: Micrografías de SEM de la muestra sintetizada después de una hora de reacción con el método de B. Bajaj.

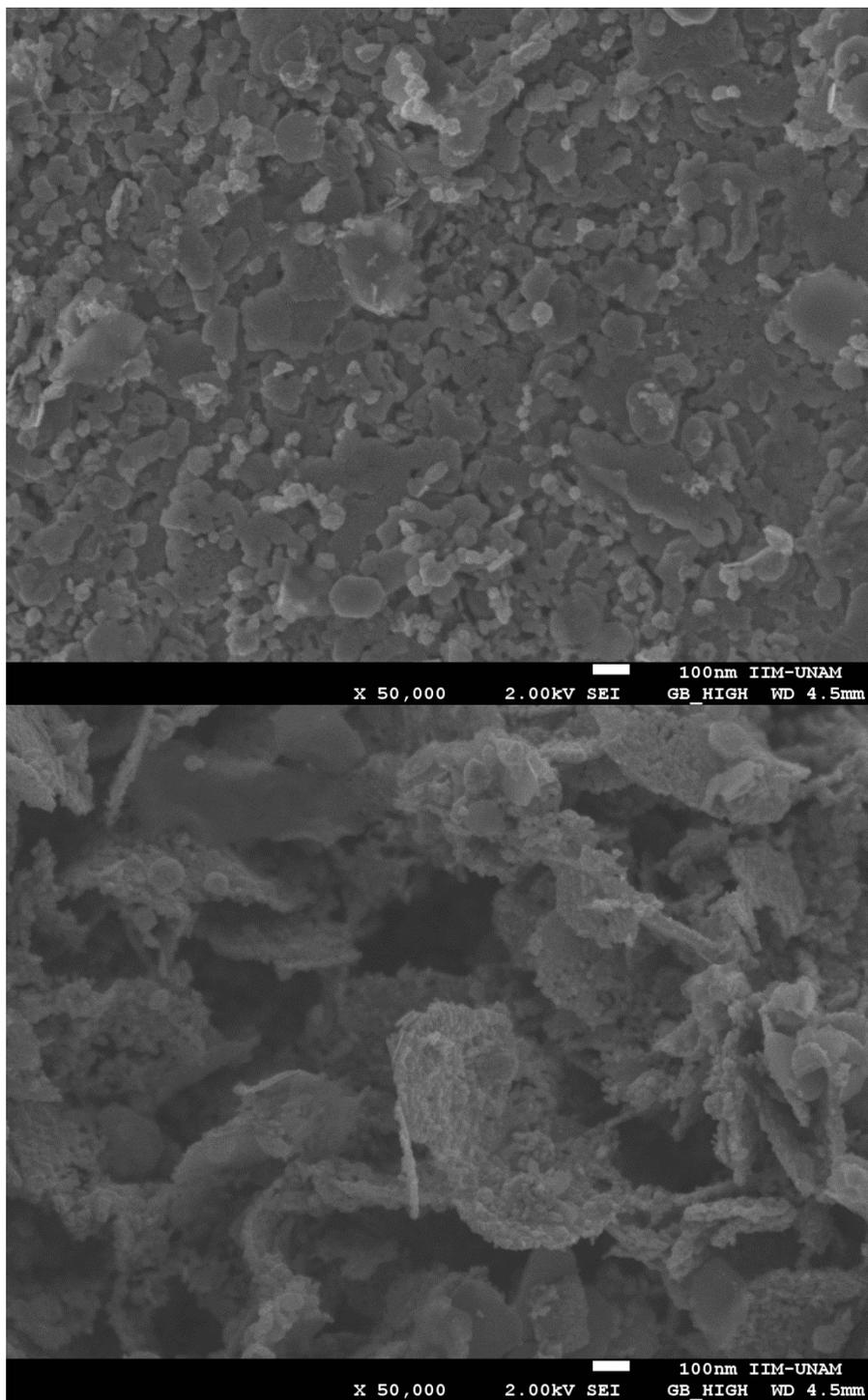


Fig. D.4: Micrografías de SEM de la muestra sintetizada después de dos horas de reacción con el método de B. Bajaj.

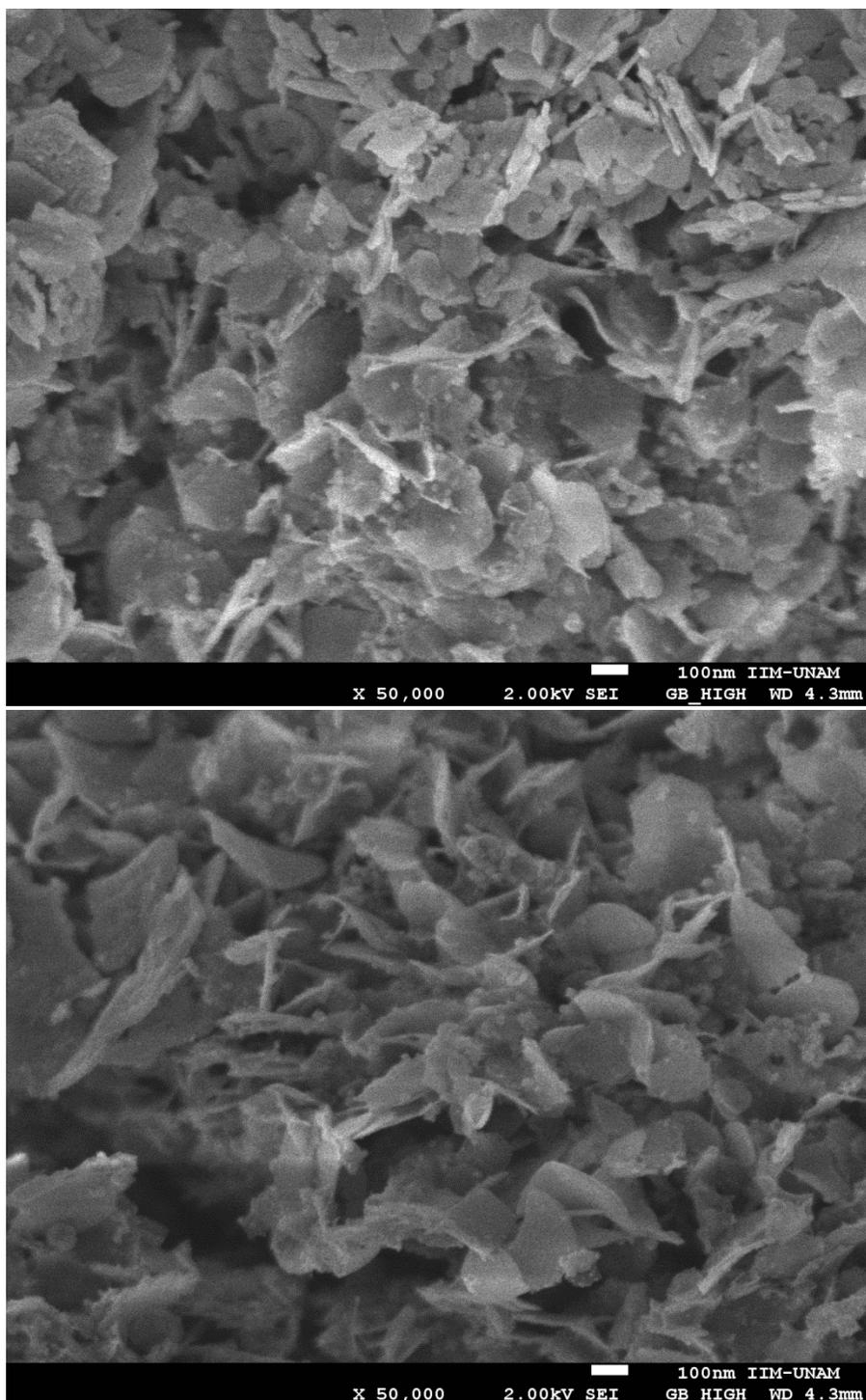


Fig. D.5: Micrografías de SEM de la muestra sintetizada después de tres horas de reacción con el método de B. Bajaj.

CONCENTRACION DE DDA

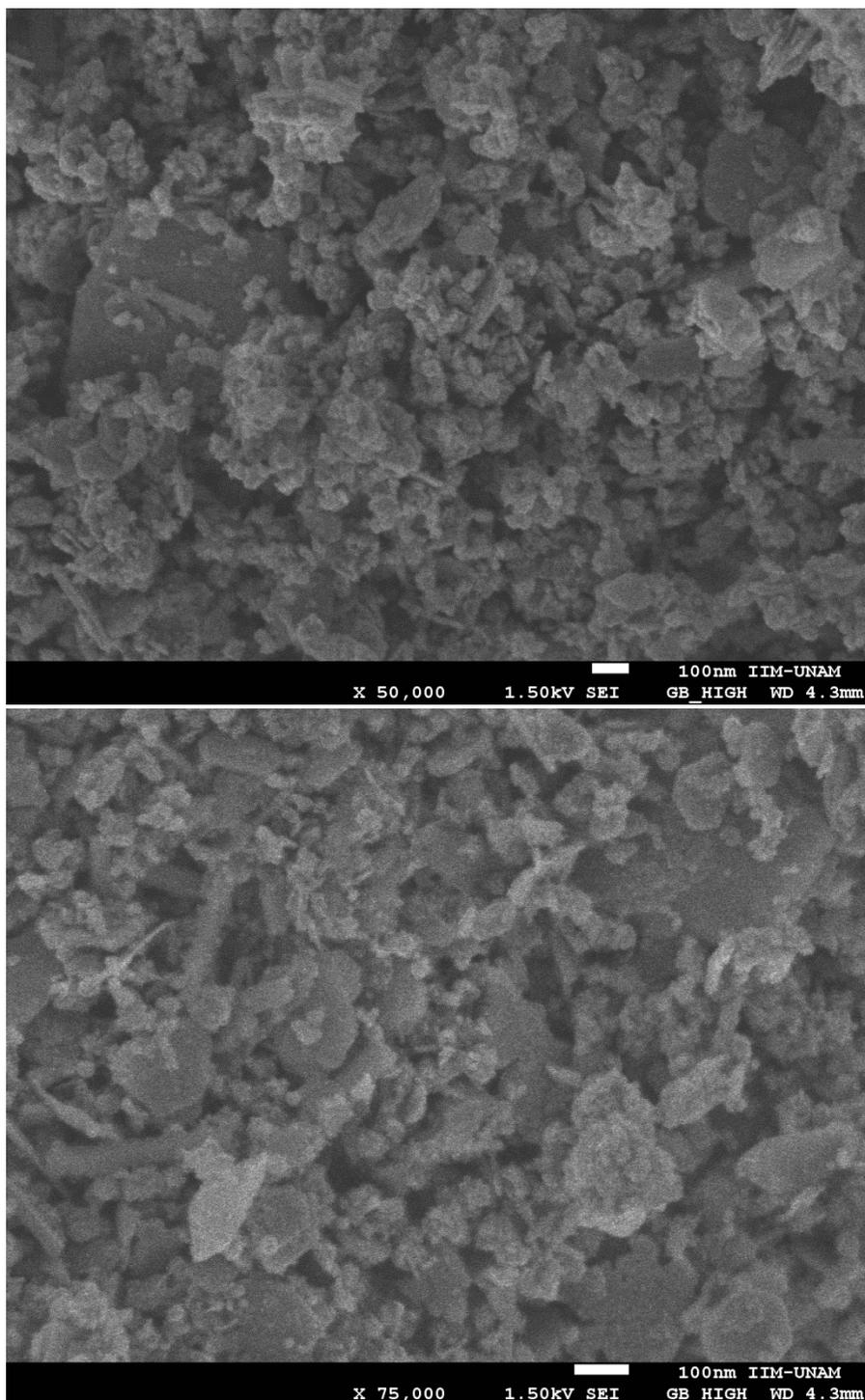


Fig. D.6: Micrografías de SEM de la muestra sintetizada con una concentración de 2 mmol de DDA con el método de B. Bajaj.

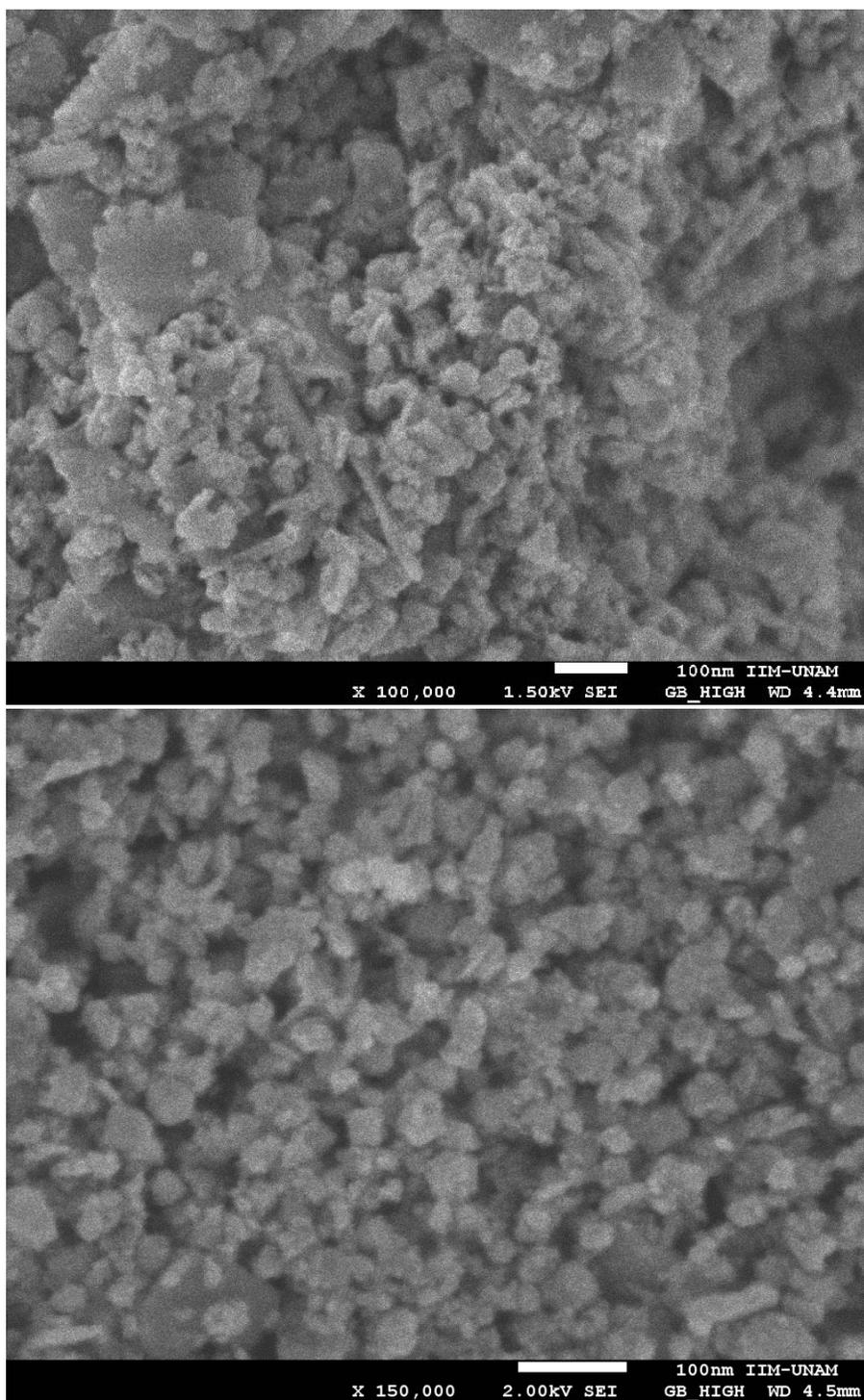


Fig. D.7: Micrografías de SEM de la muestra sintetizada con una concentración de 4 mmol de DDA con el método de B. Bajaj.

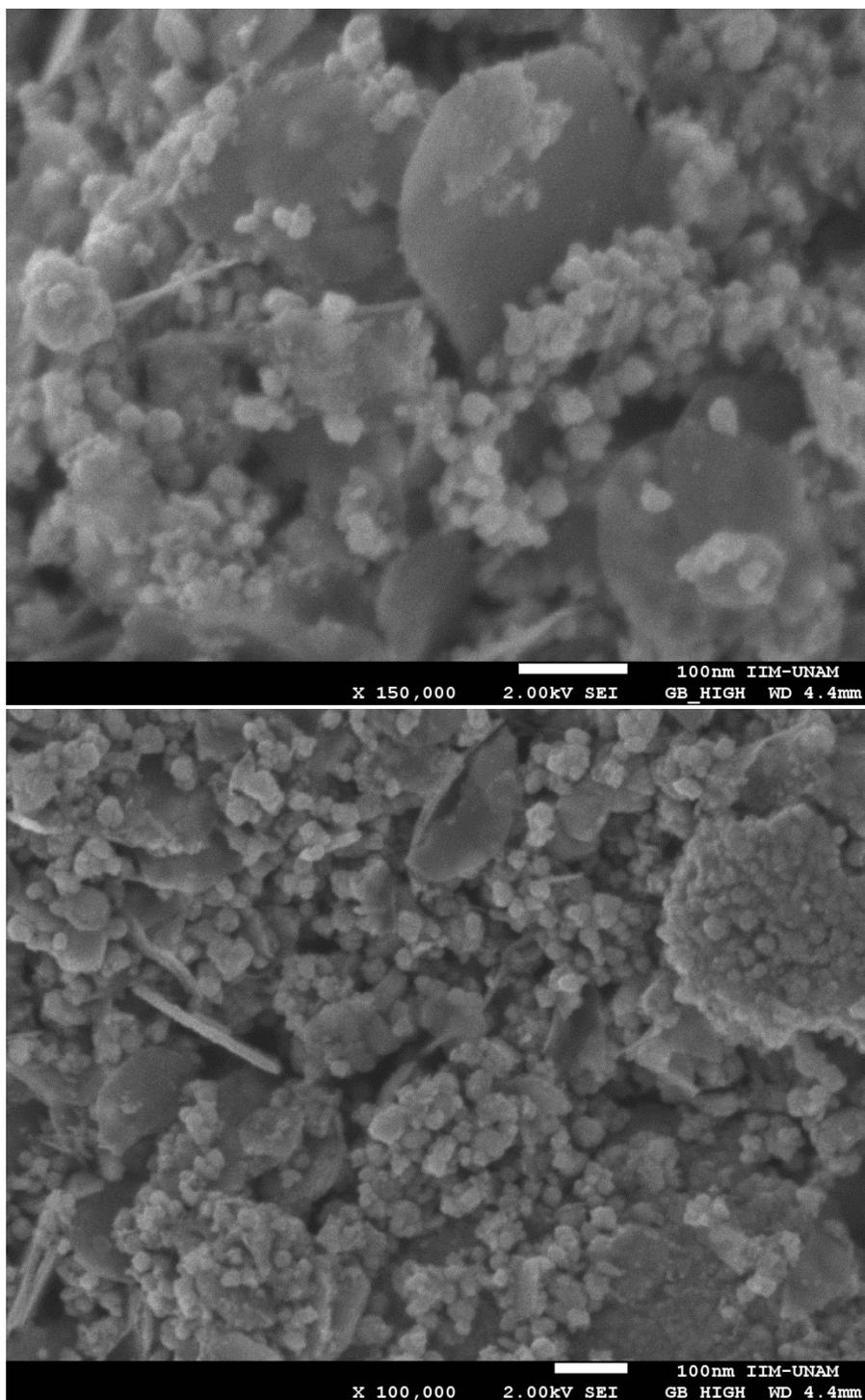


Fig. D.8: Micrografías de SEM de la muestra sintetizada con una concentración de 6 mmol de DDA con el método de B. Bajaj.

NUEVO MÉTODO

VARIACIÓN DE LA TEMPERATURA.

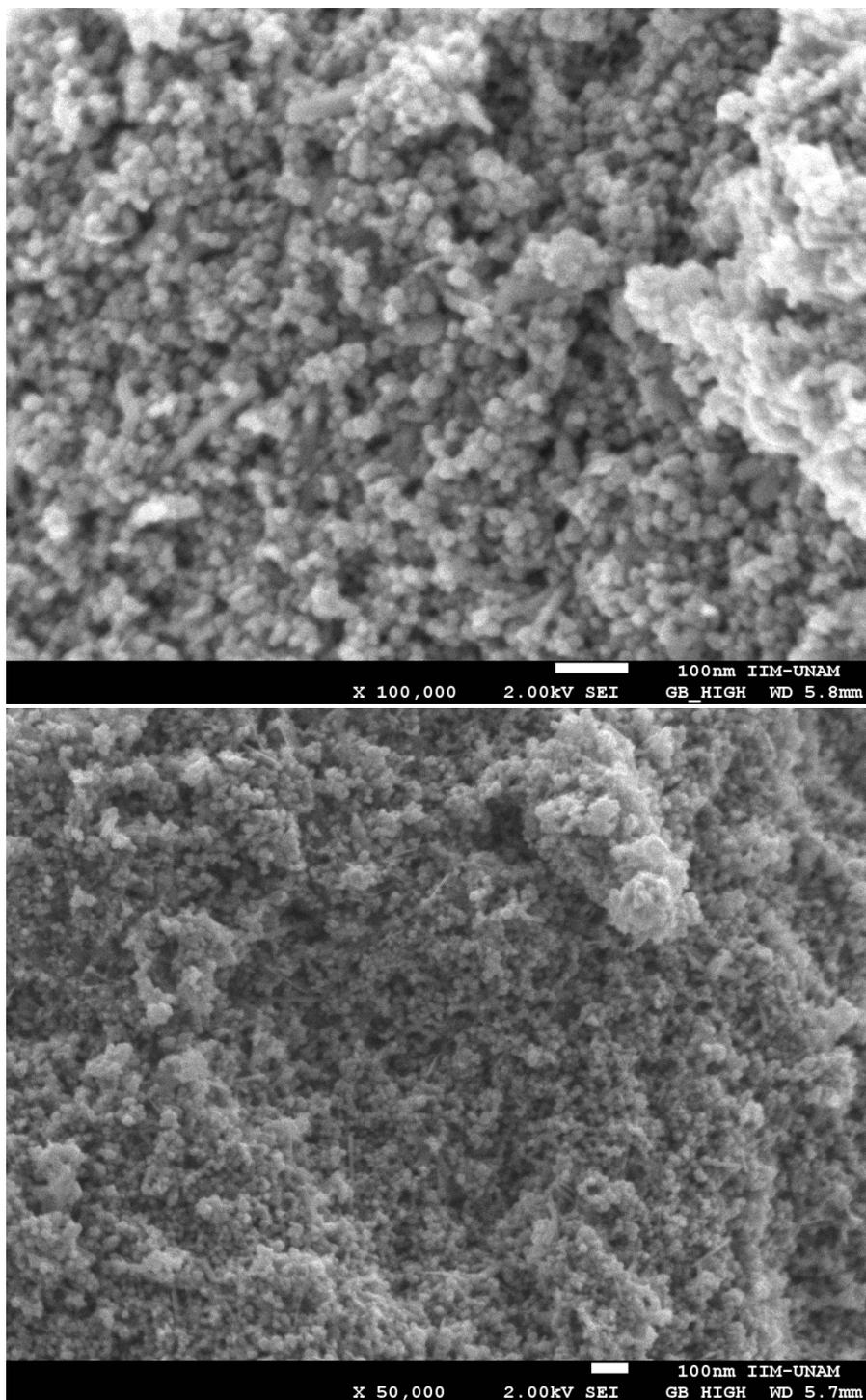


Fig. D.9: Micrografías de SEM de la muestra sintetizada con el nuevo método a una temperatura de 60°C.

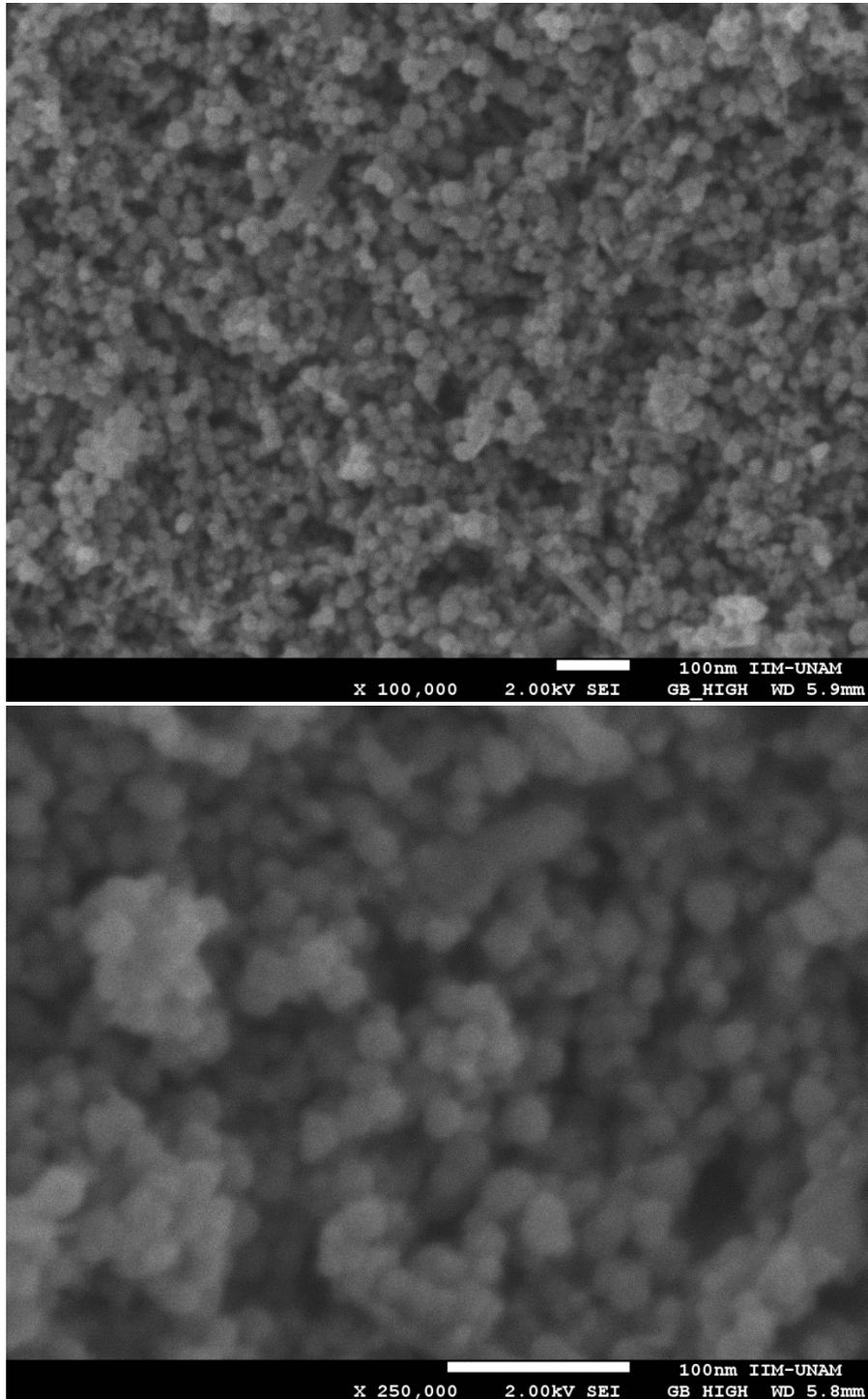


Fig. D.10: Micrografías de SEM de la muestra sintetizada con el nuevo método a una temperatura de 70°C.

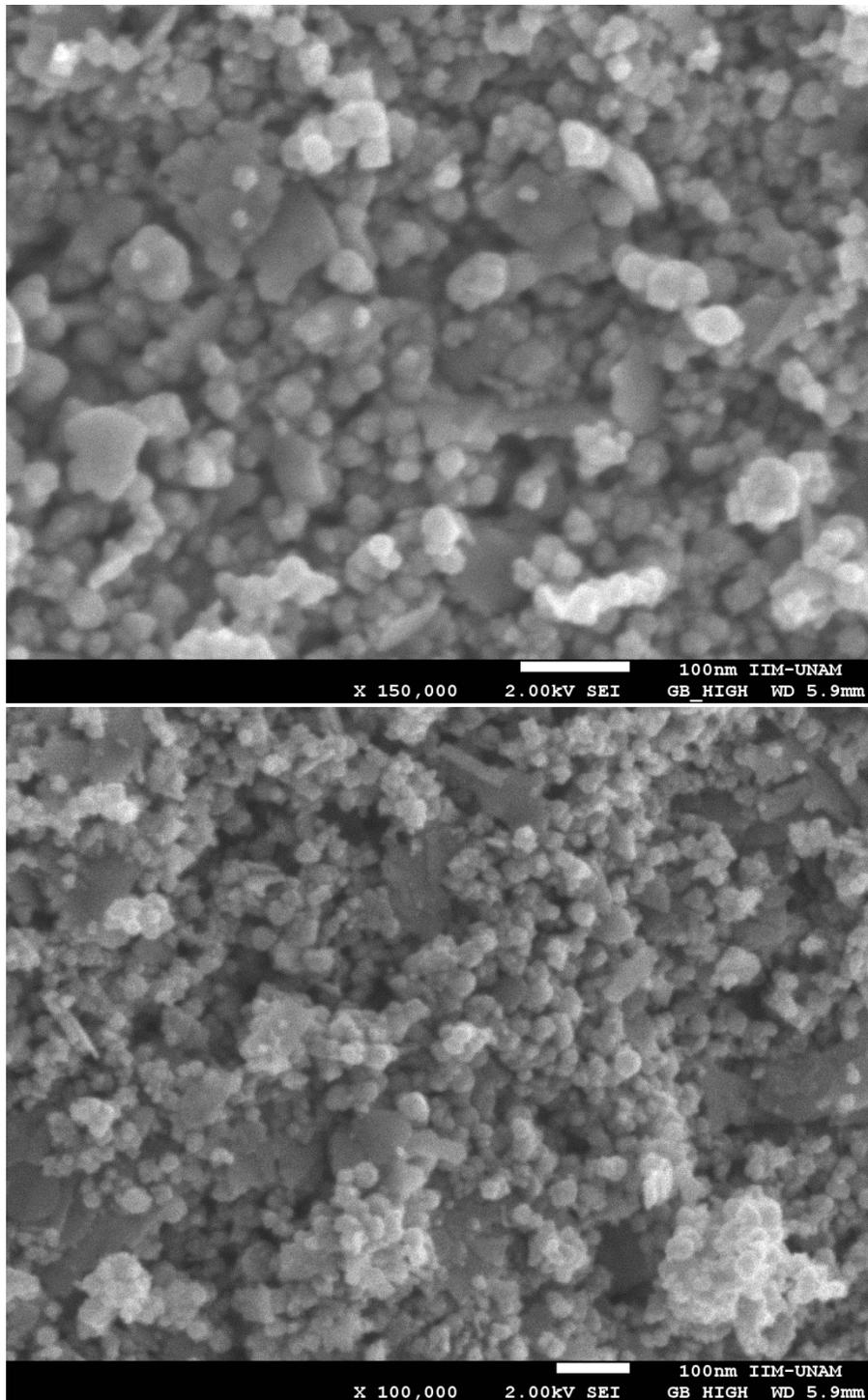


Fig. D.11: Micrografías de SEM de la muestra sintetizada con el nuevo método a una temperatura de 80°C.

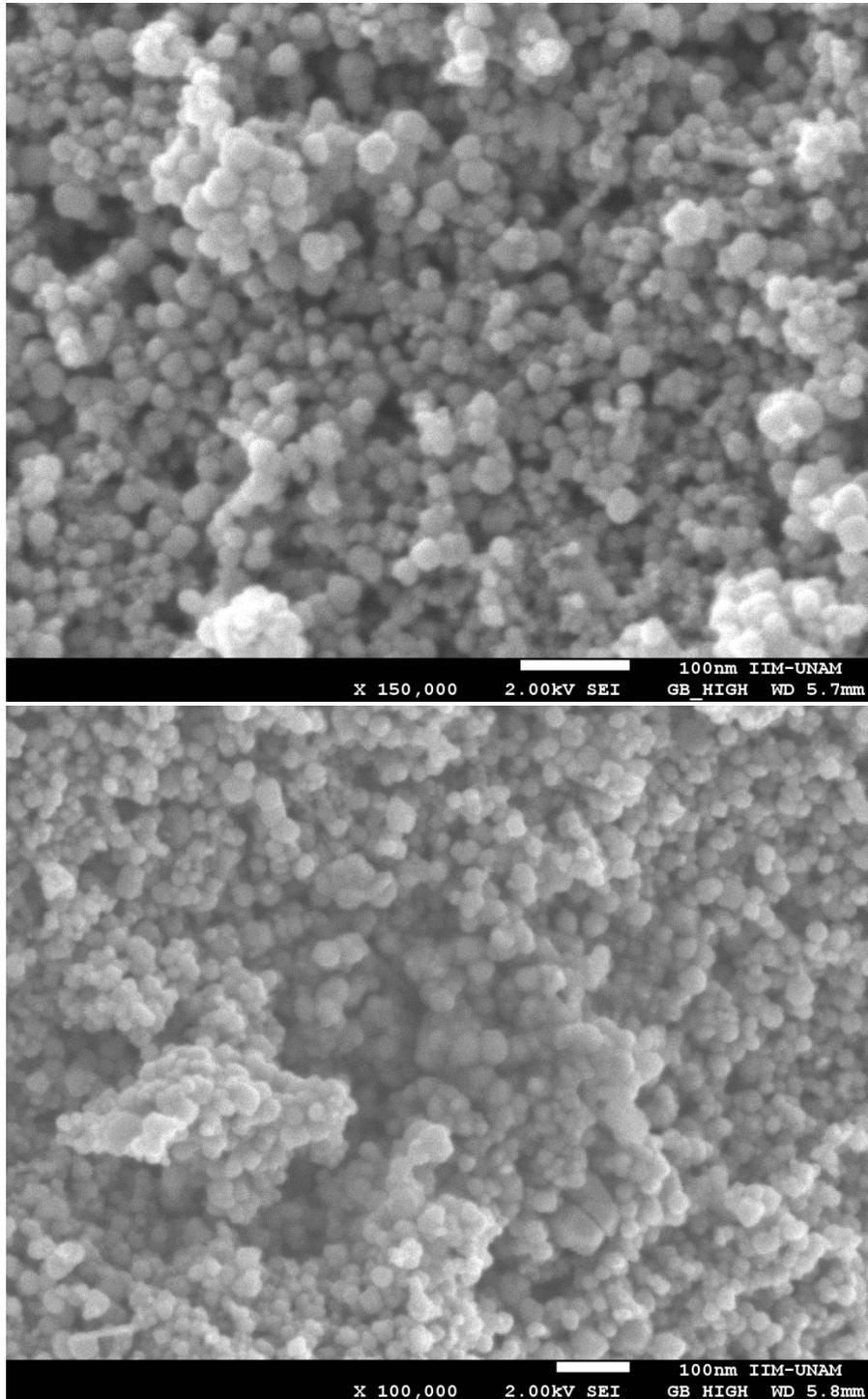


Fig. D.12: Micrografías de SEM de la muestra sintetizada con el nuevo método a una temperatura de 90°C.

CONCENTRACIÓN DE Fe(II).

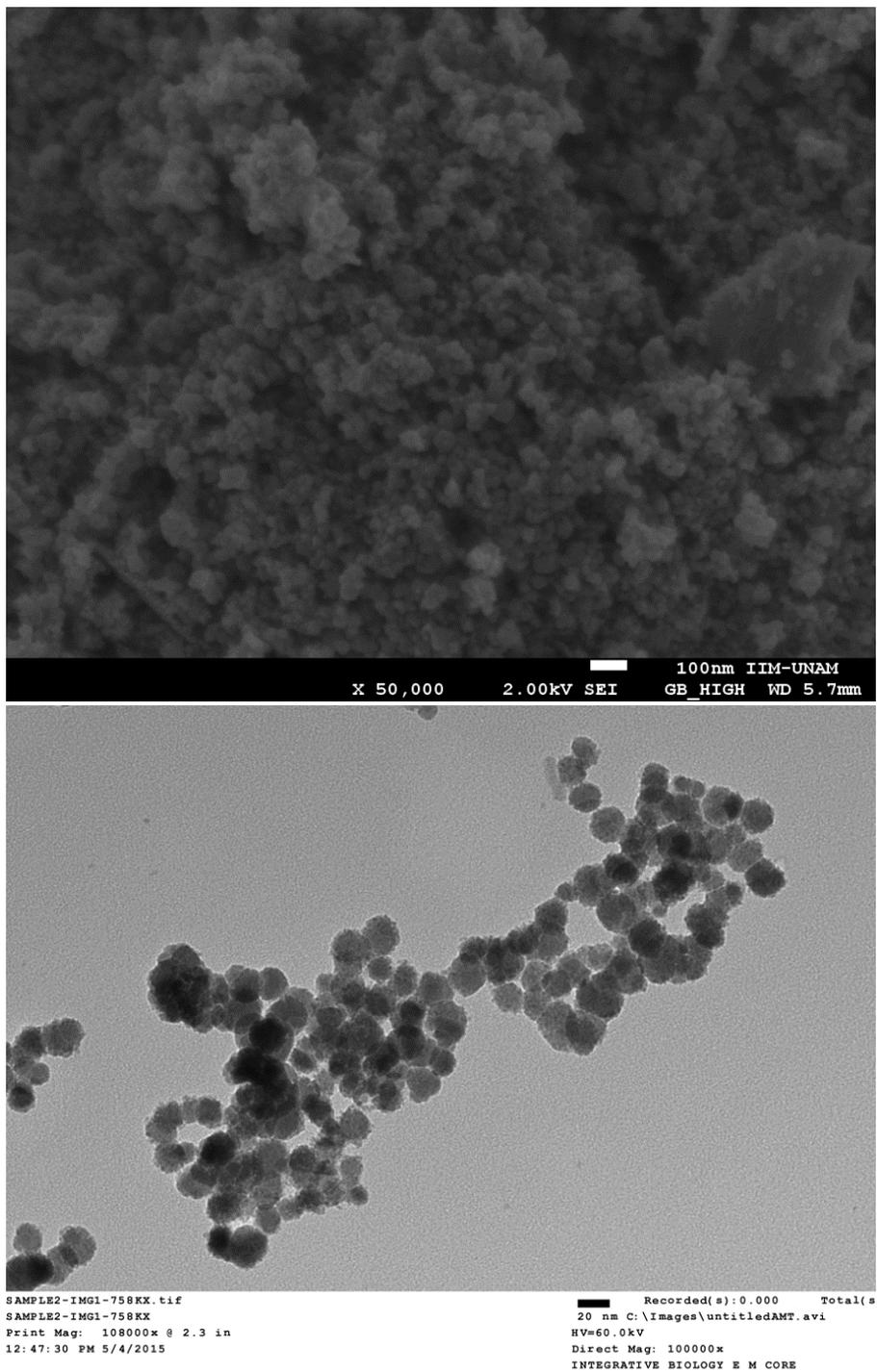


Fig. D.13: Micrografías de SEM y TEM de la muestra sintetizada con el nuevo método con una concentración de Fe (II) de 0.6 mmol.

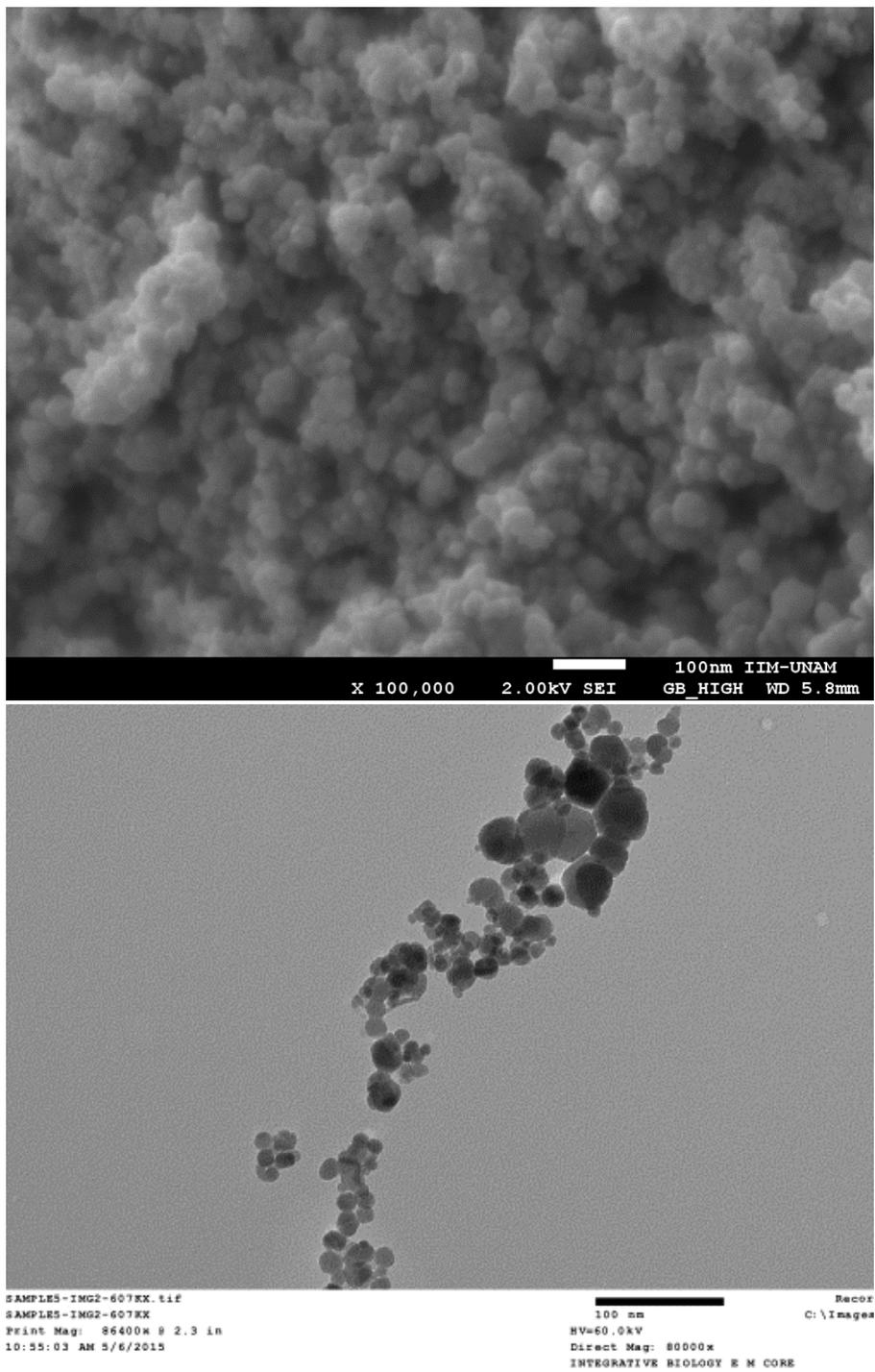


Fig. D.14: Micrografías de SEM y TEM de la muestra sintetizada con el nuevo método con una concentración de Fe (II) de 0.9 mmol.

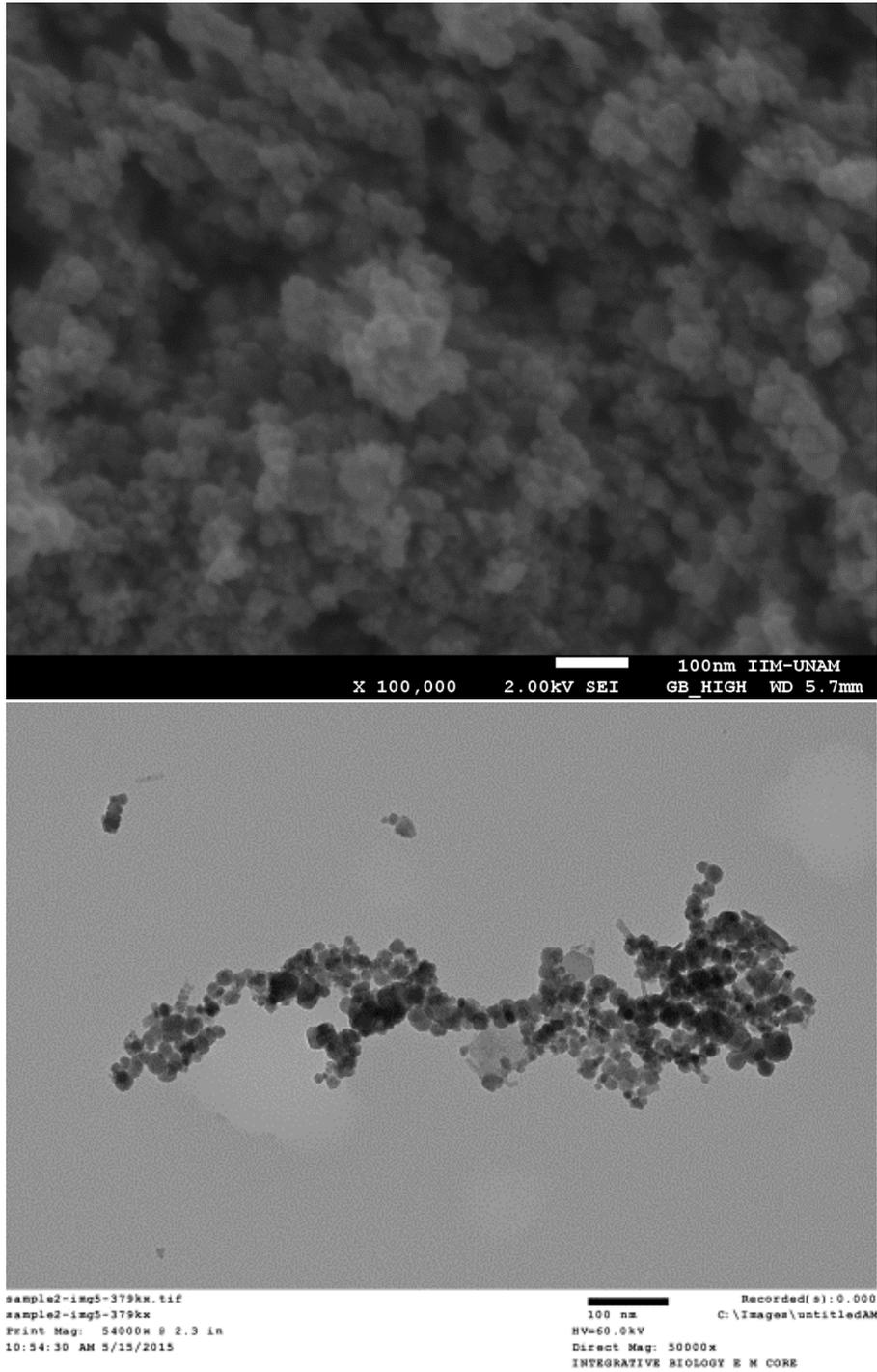


Fig. D.15: Micrografías de SEM y TEM de la muestra sintetizada con el nuevo método con una concentración de Fe (II) de 1.2 mmol.

VOLUMEN DE REACCIÓN

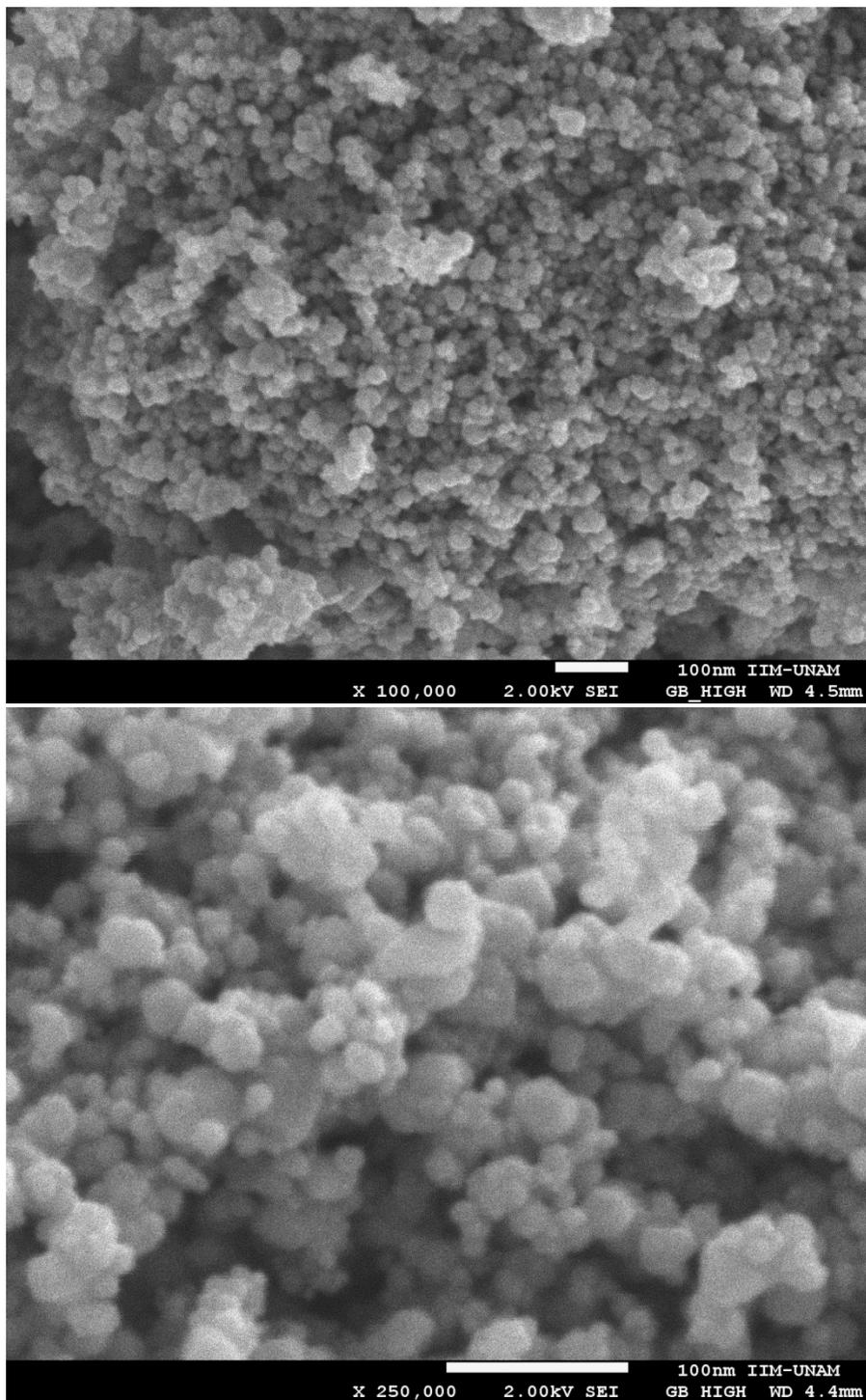


Fig. D.16: Micrografías de SEM de la muestra sintetizada con el nuevo método en un volumen de 50 ml.

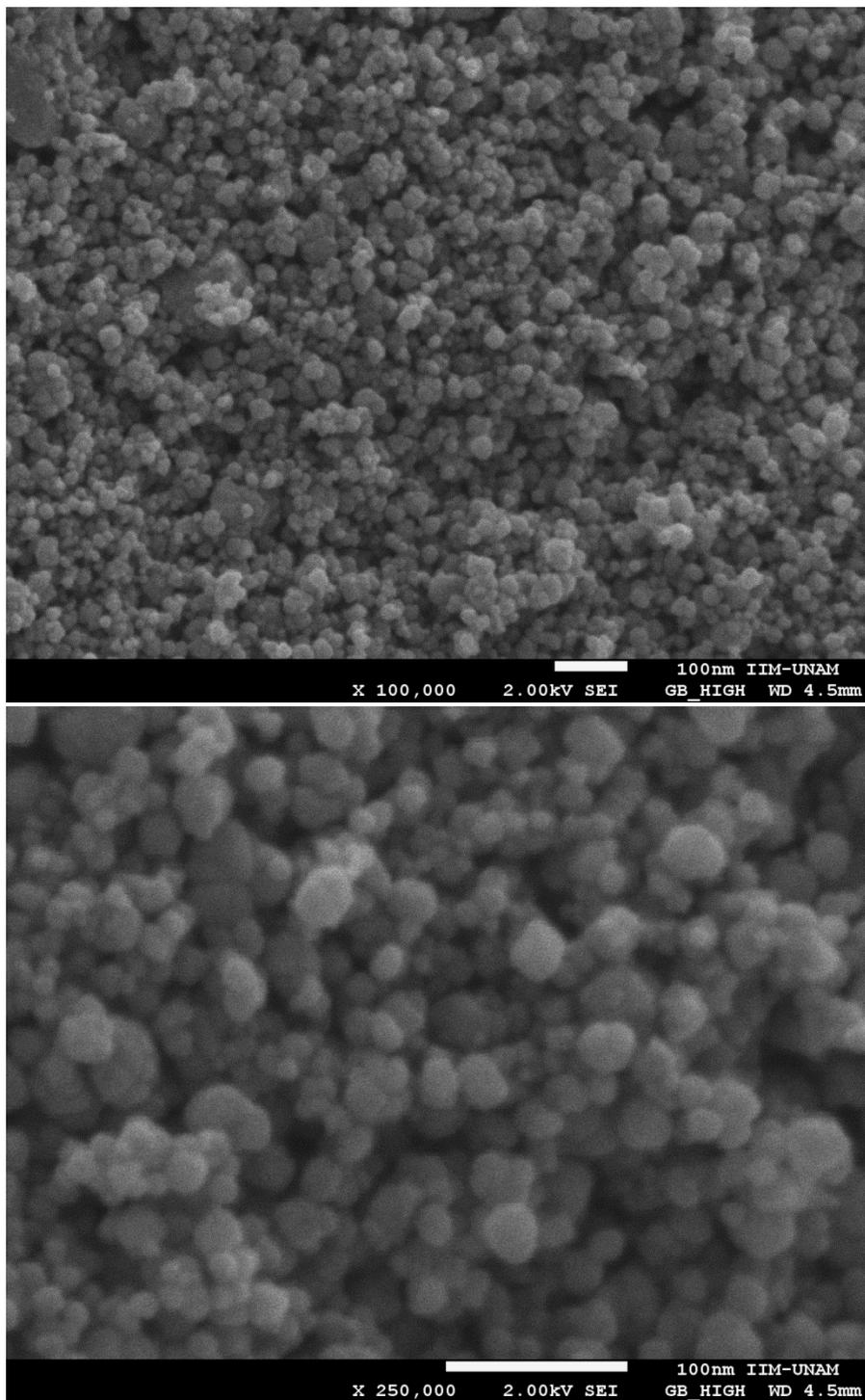


Fig. D.17: Micrografías de SEM de la muestra sintetizada con el nuevo método en un volumen de 150 ml.

ATMOSFERA DE NITROGENO

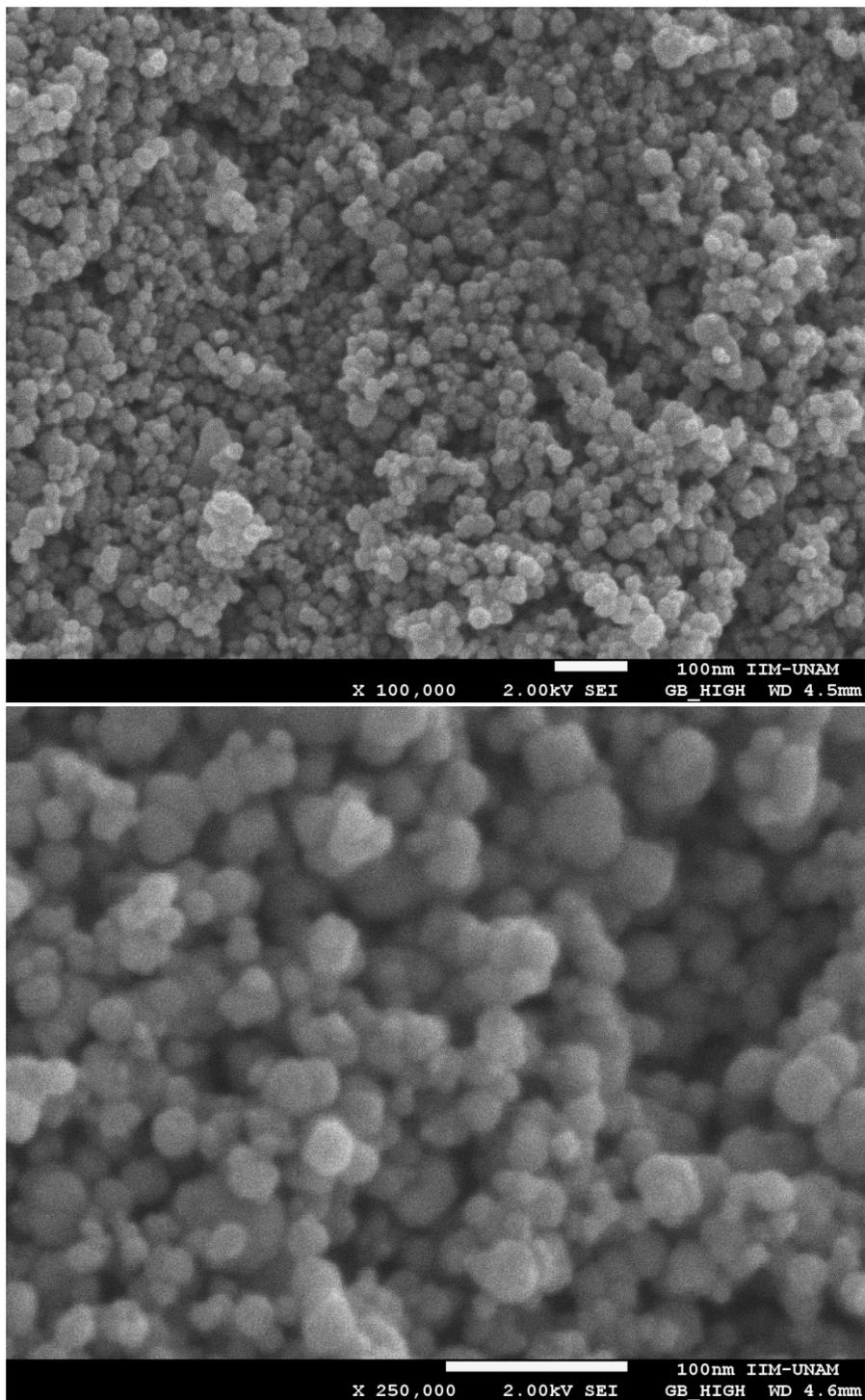
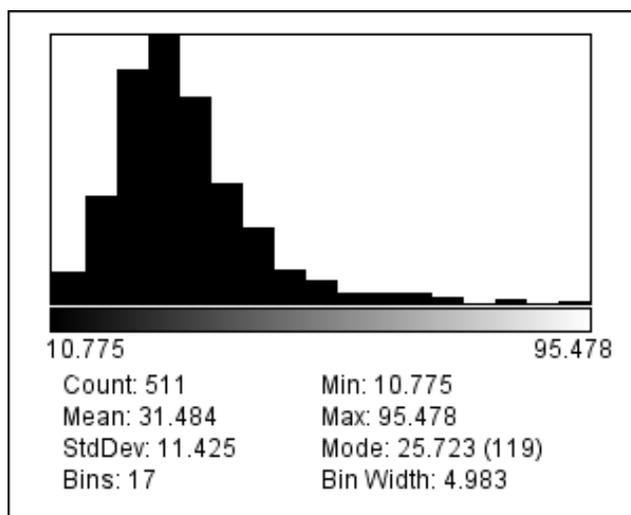
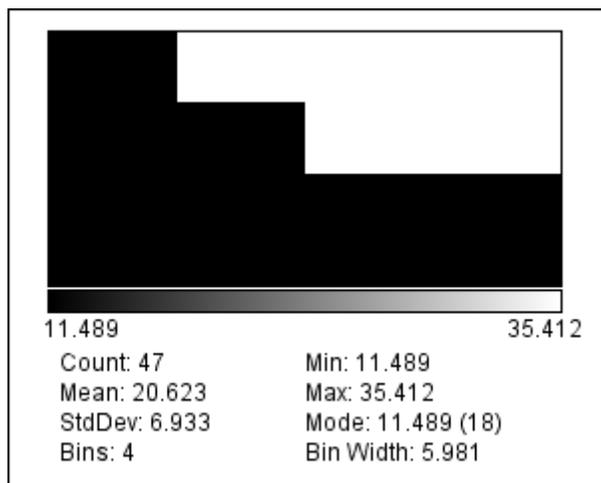


Fig. D.18: Micrografías de SEM de la muestra sintetizada con el nuevo método bajo atmosfera inerte (N_2).

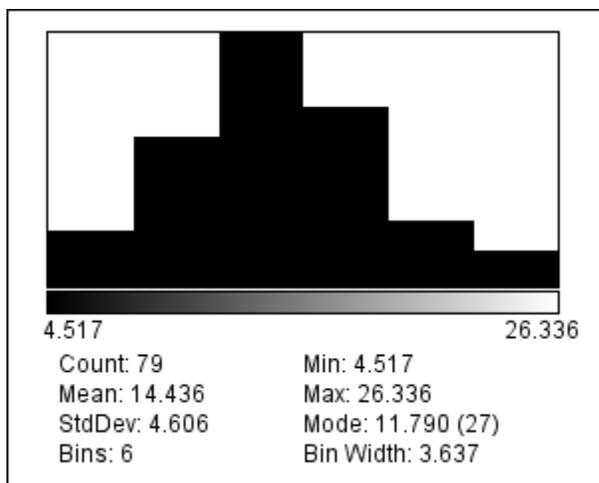
APENDICE E: HISTOGRAMAS



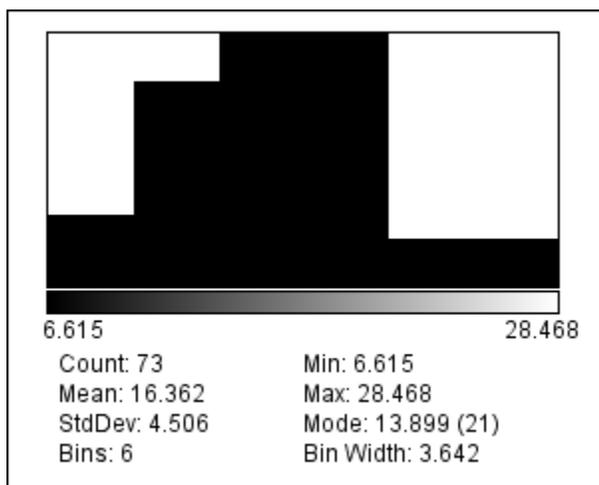
Histograma E1: distribución de tamaños para la muestra sintetizada a 90°C



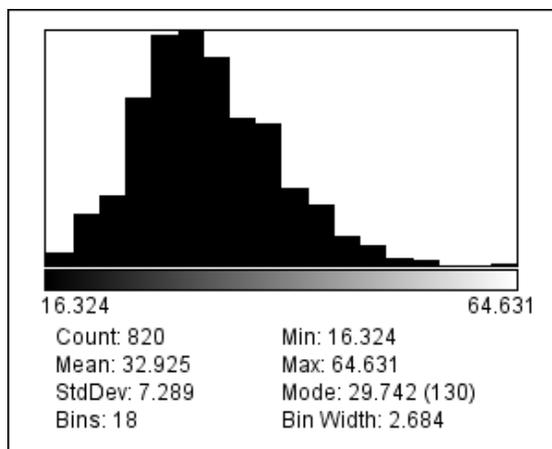
Histograma E2: distribución de tamaños para la muestra sintetizada con 0.6 mmol de Fe(II).



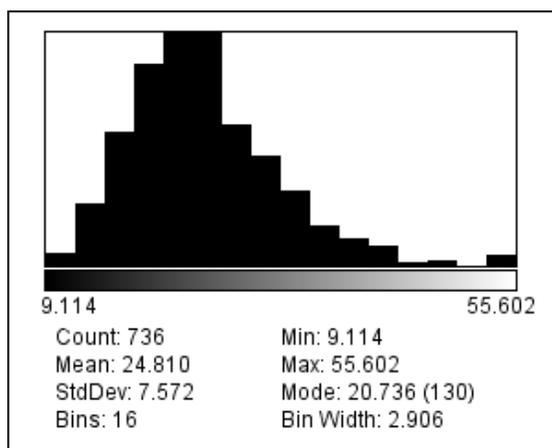
Histograma E3: distribución de tamaños para la muestra sintetizada con 0.9 mmol de Fe(II).



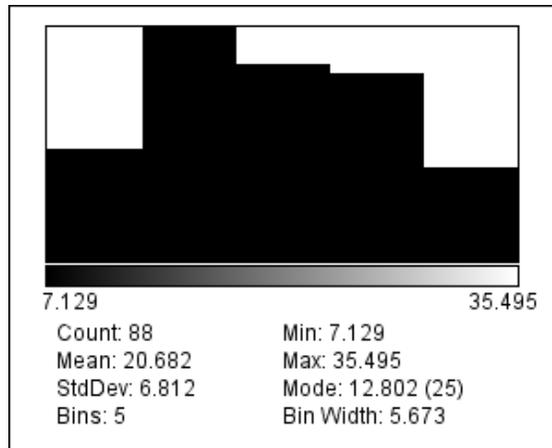
Histograma E4: distribución de tamaños para la muestra sintetizada con 1.2 mmol de Fe(II).



Histograma E5: distribución de tamaños para la muestra sintetizada en 50 ml de agua.



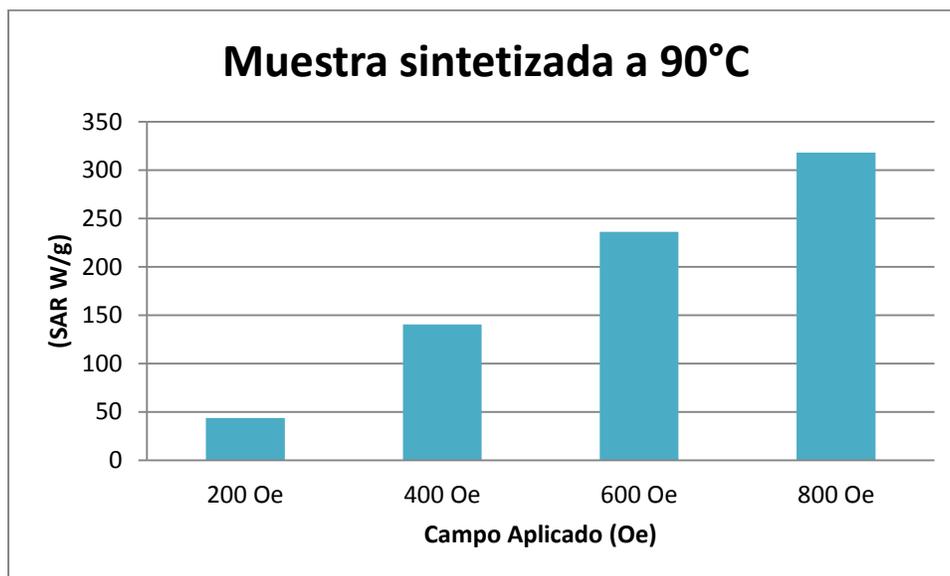
Histograma E6: distribución de tamaños para la muestra sintetizada en 150 ml de agua.



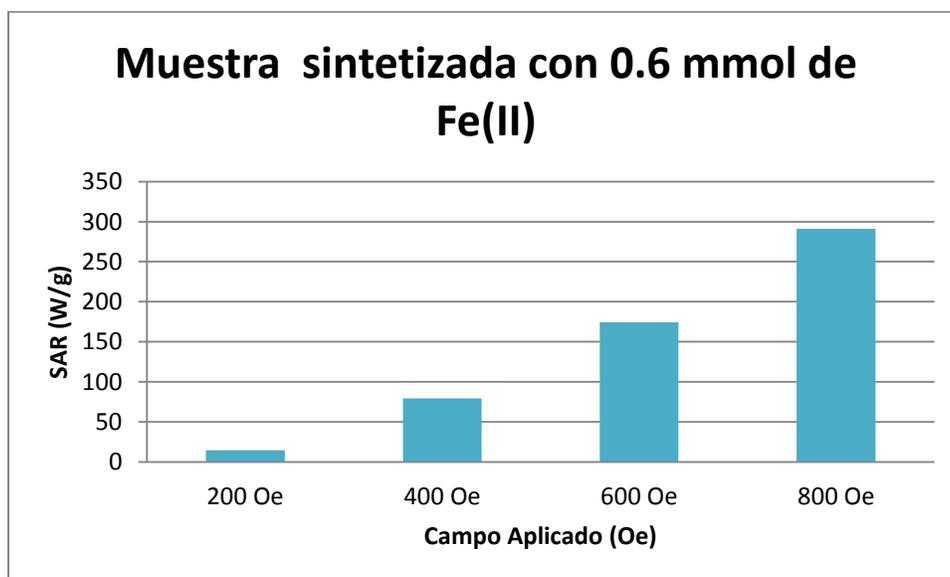
Histograma E7: distribución de tamaños para la muestra sintetizada en atmosfera de N₂

APENDICE F: PRUEBAS DE HIPERTERMIA

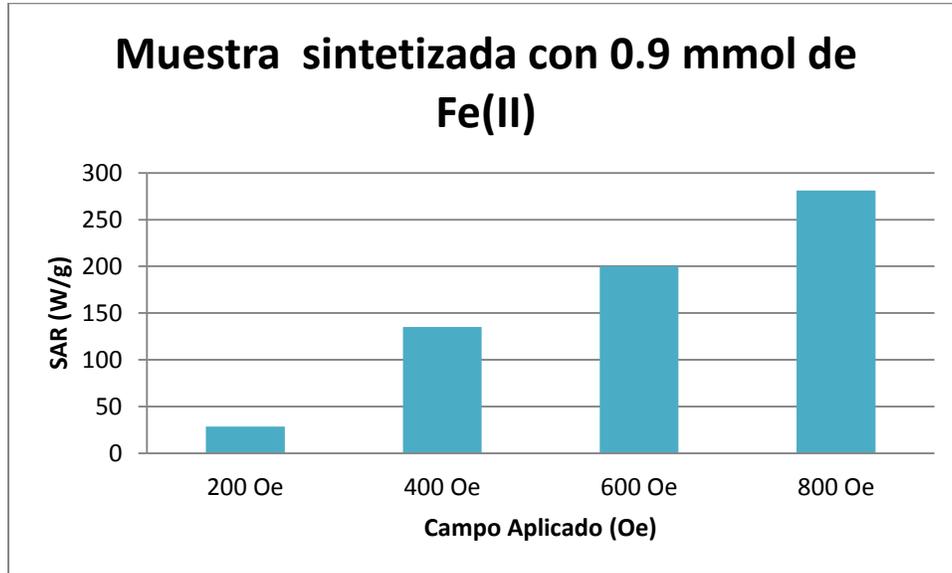
PRUEBAS EN AGUA DESIONIZADA



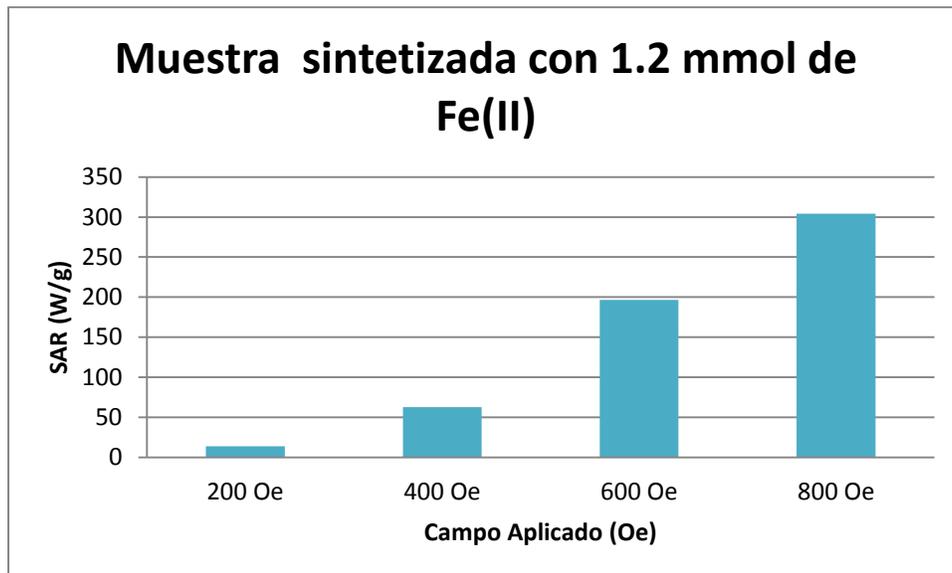
Gráfica F.1: Valores de SAR a diferentes campos aplicados para una solución de nanopartículas en agua desionizada de 1 g/ml sintetizadas a 90°C.



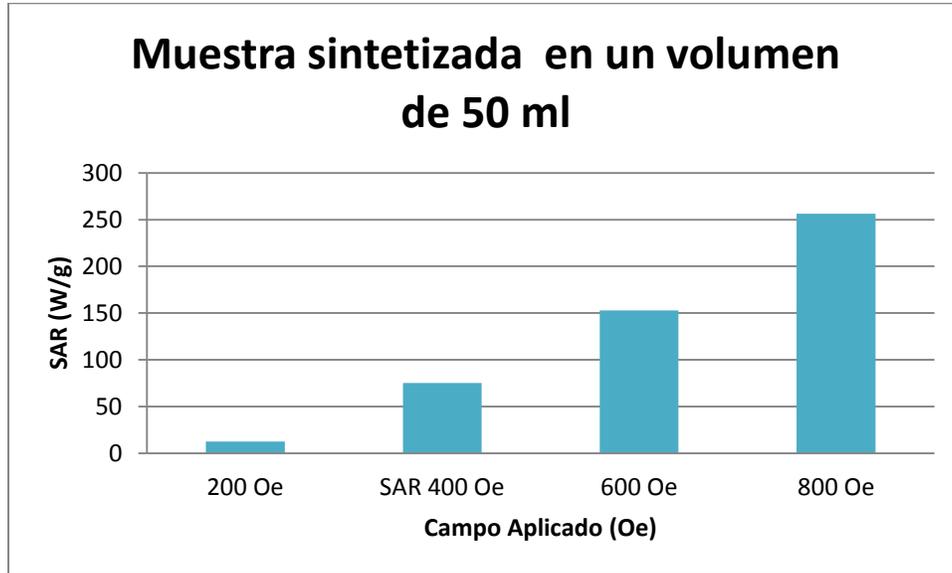
Gráfica F.2: Valores de SAR a diferentes campos aplicados para una solución de nanopartículas en agua desionizada de 1 g/ml sintetizadas con una concentración de 0.6 mmol de Fe (II).



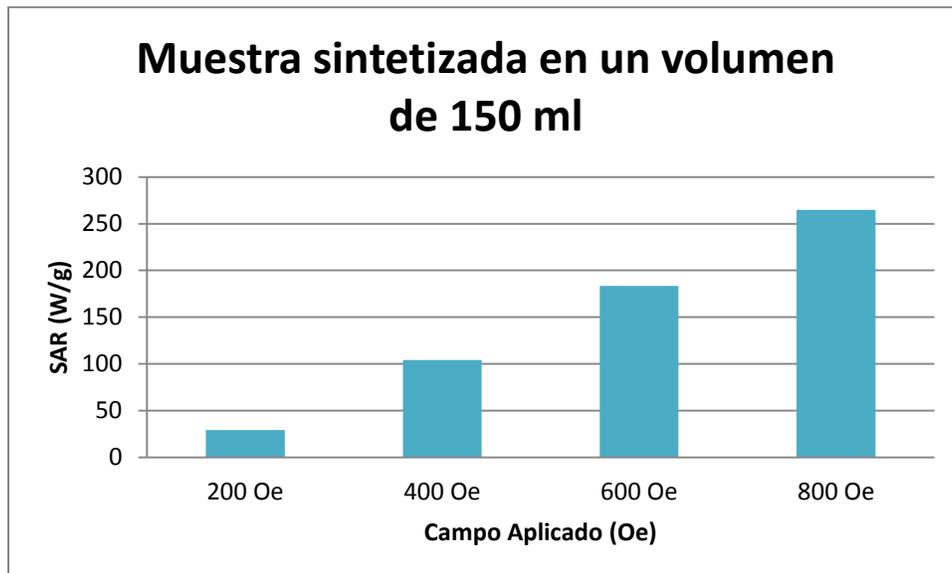
Gráfica F.3: Valores de SAR a diferentes campos aplicados para una solución de nanopartículas en agua desionizada de 1 g/ml sintetizadas con una concentración de 0.9 mmol de Fe (II).



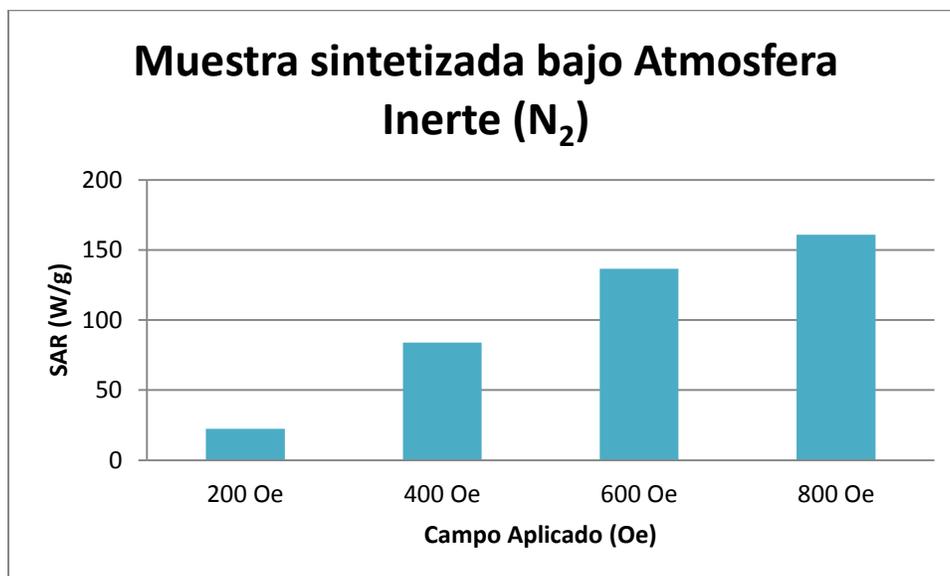
Gráfica F.4: Valores de SAR a diferentes campos aplicados para una solución de nanopartículas en agua desionizada de 1 g/ml sintetizadas con una concentración de 1.2 mmol de Fe (II).



Gráfica F.5: Valores de SAR a diferentes campos aplicados para una solución de nanopartículas en agua desionizada de 1 g/ml sintetizadas en un volumen de 50 ml.



Gráfica F.6: Valores de SAR a diferentes campos aplicados para una solución de nanopartículas en agua desionizada de 1 g/ml sintetizadas en un volumen de 150 ml.

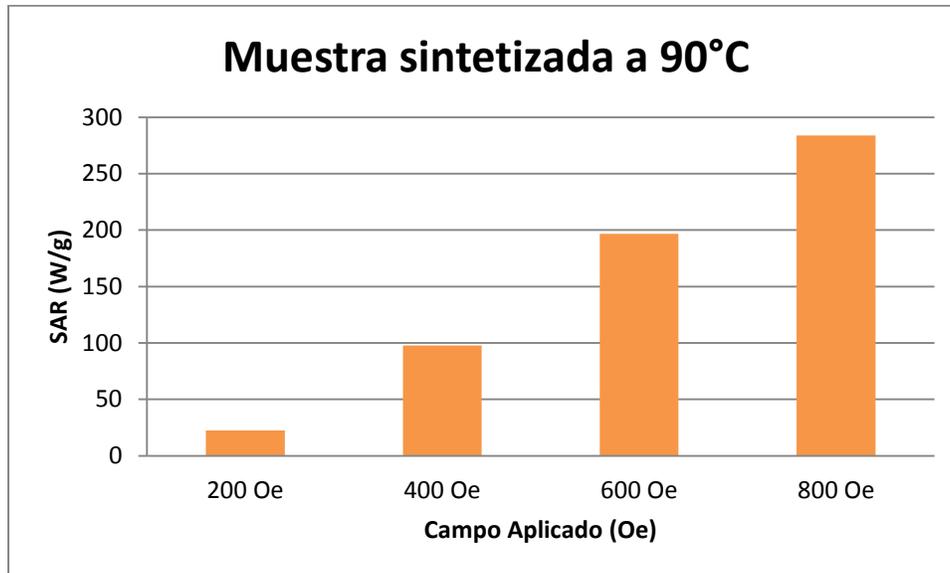


Gráfica F.7: Valores de SAR a diferentes campos aplicados para una solución de nanopartículas en agua desionizada de 1 g/ml sintetizadas bajo atmosfera inerte (N₂).

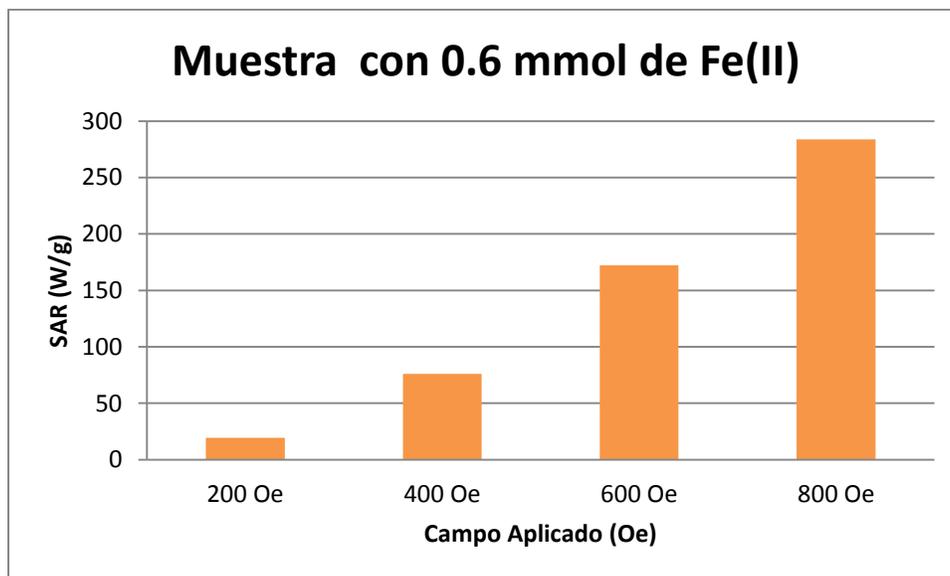
Muestra	200 Oe	400 Oe	600 Oe	800 Oe
90°C	43.7	140.44	236.2	318
0.6 mmol	14.5	79.3	174.1	291.1
0.9 mmol	28.59	135.04	200.13	281.09
1.2 mmol	13.646	62.5	196.4	304.11
50 ml	12.6	75.1	152.9	256.2
150 ml	29.2	104.2	183.4	264.7
Atm de N ₂	22.4	83.8	136.5	160.9

Tabla F.1: Valores de SAR para todas las muestras sometidas a prueba a los distintos campos en agua desionizada.

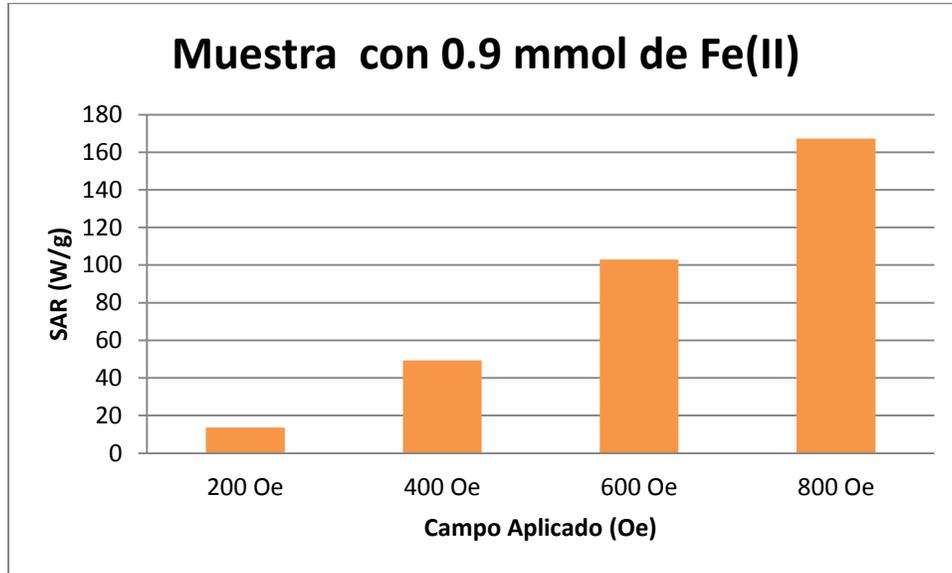
PRUEBAS EN AGAR



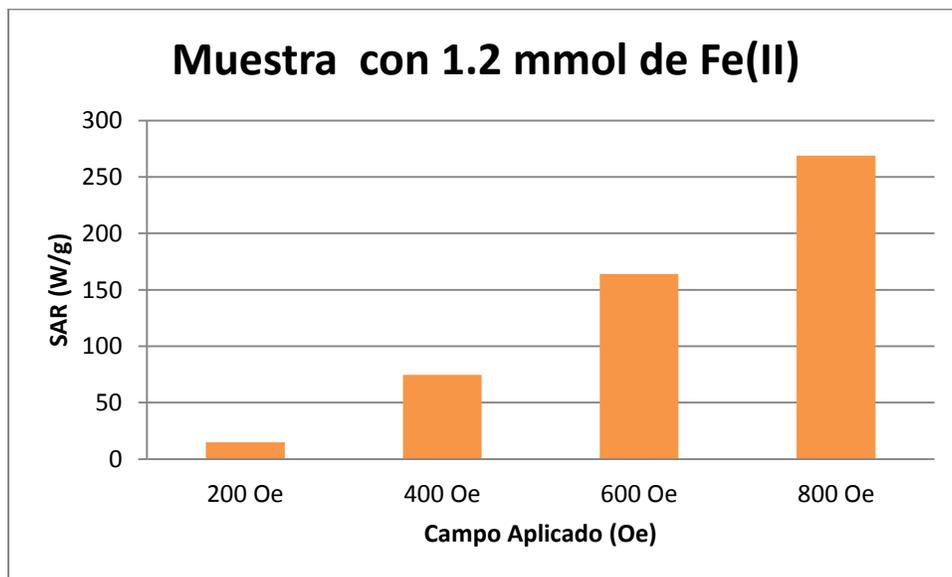
Gráfica F.8: Valores de SAR a diferentes campos aplicados para una solución de nanopartículas en agar de 1 g/ml sintetizadas a 90°C.



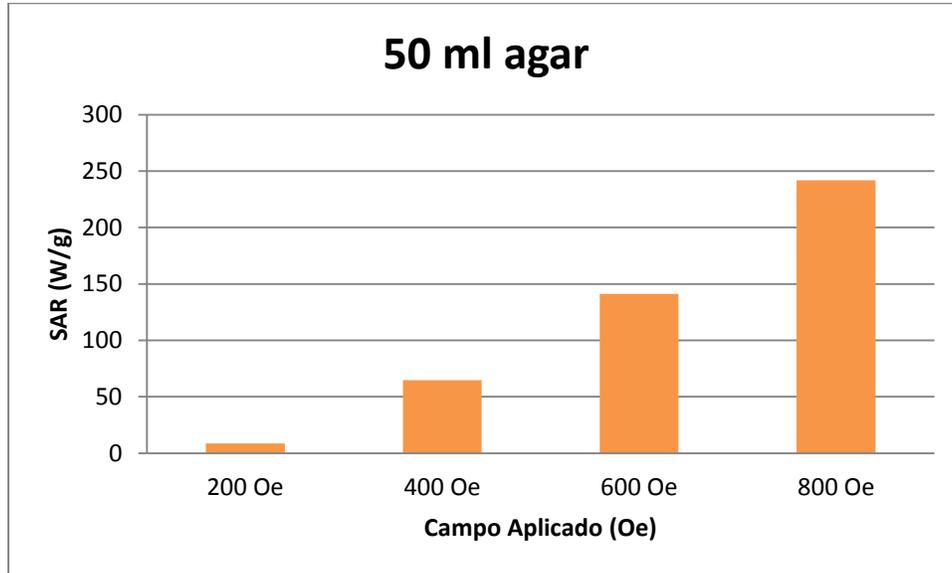
Gráfica F.9: Valores de SAR a diferentes campos aplicados para una solución de nanopartículas en agar de 1 g/ml sintetizadas con una concentración de 0.6 mmol de Fe (II).



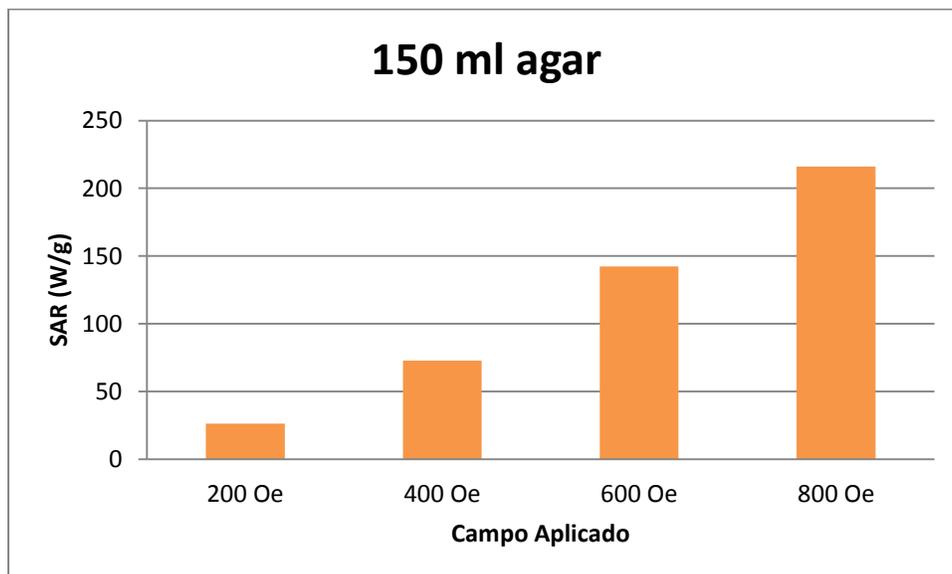
Gráfica F.10: Valores de SAR a diferentes campos aplicados para una solución de nanopartículas en agar de 1 g/ml sintetizadas con una concentración de 0.6 mmol de Fe (II).



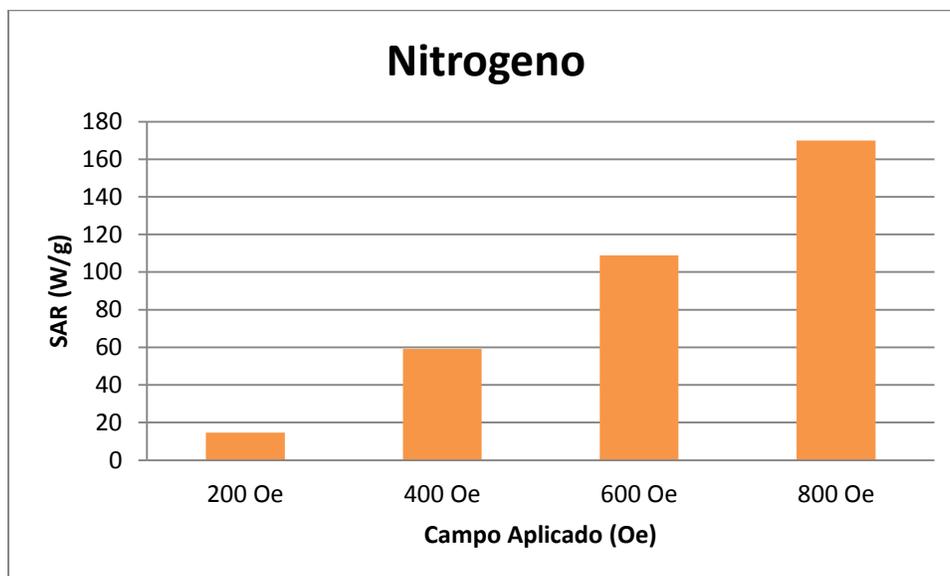
Gráfica F.11: Valores de SAR a diferentes campos aplicados para una solución de nanopartículas en agar de 1 g/ml sintetizadas con una concentración de 0.6 mmol de Fe (II).



Gráfica F.12: Valores de SAR a diferentes campos aplicados para una solución de nanopartículas en agar 1 g/ml sintetizadas en un volumen de 50 ml.



Gráfica F.13: Valores de SAR a diferentes campos aplicados para una solución de nanopartículas en agar 1 g/ml sintetizadas en un volumen de 150 ml.



Gráfica F.14: Valores de SAR a diferentes campos aplicados para una solución de nanopartículas en agar 1 g/ml sintetizadas bajo atmosfera inerte (N_2).

Muestra	200 Oe	400 Oe	600 Oe	800 Oe
90°C	22.4	97.6	196.7	283.8
0.6 mmol	19.2	76	172.2	283.7
0.9 mmol	13.7	49.3	103	167.3
1.2 mmol	14.8	74.5	164	269
50 ml	12.6	75.1	152.9	256.2
150 ml	29.2	104.2	183.4	264.7
Atm de N_2	22.4	83.8	136.5	160.9

Tabla F.2: Valores de SAR para todas las muestras sometidas a prueba a los distintos campos en agua desionizada.

El presente trabajo ha sido presentado en:

XXIV International Material Research Congress bajo el nombre “SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF IRON OXIDE NANOPARTICLES AND HIS APPLICATION AGAINST CANCER” en la modalidad de poster.

Será presentado en:

XXV International Material Research Congress bajo el nombre “SYNTHESIS OF IRON OXIDE NANOPARTICLES COVERED BY DODECYLAMINE AND EVALUATION OF THEIR POTENTIAL IN HYPERTHERMIA. SYSTEMATIC VARIATION OF SYNTHETIC PARAMETERS AND THEIR INFLUENCE ON THE MAGNETIC PROPERTIES” en modalidad de presentación oral.