



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

SCUOLA DI INGEGNERIA
CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

TESI DI LAUREA TRIENNALE

**NANOPARTICELLE DI OSSIDO DI
FERRO PER IPERTERMIA
MAGNETICA DA DECOMPOSIZIONE
CONTROLLATA DI FERRO
ACETILACETONATO**

Laureando:
Massimo Terrin
Matricola 1001977

Relatore:
Ch.ma Prof. Roberta Bertani

Correlatori:
Dott. Ing. Elisabetta Sieni
Dott. Paolo Sgarbossa

Anno Accademico 2012-2013

*Ai miei genitori,
mio fratello,
e a tutte le persone a me care.*

Sommario

In questa tesi viene riportata una procedura di sintesi di nanoparticelle magnetiche in magnetite tramite decomposizione termica utilizzabili per l'ipertermia magneto fluida. Partendo da una vista generale su cos'è l'ipertermia magneto fluida, come è nata e come "agisce" sulle cellule tumorali, vengono successivamente riportate le proprietà magnetiche dei materiali da cui si ricavano le nanoparticelle e l'origine di tali proprietà, con una panoramica sui materiali utilizzati. La prima parte dell'elaborato si conclude con un'analisi di tutte le tecniche di sintesi finora utilizzate. La seconda parte riguarda il lavoro sperimentale effettuato, riportando le modalità di lavoro e i risultati ottenuti.

Indice

1	Introduzione	1
1.1	L'ipertermia magneto fluida	1
2	Le nanoparticelle magnetiche	5
2.1	Proprietà magnetiche	5
2.2	Comportamenti magnetici	8
2.3	Riscaldamento delle nanoparticelle	11
2.4	Tipi di nanoparticelle	15
2.4.1	Metalli puri	16
2.4.2	Leghe metalliche	17
2.4.3	Ossidi di ferro	18
2.4.4	Altri materiali	20
3	Tipi di sintesi delle nanoparticelle	22
3.1	La sintesi in generale	22
3.2	Sintesi per coprecipitazione	24
3.3	Sintesi per decomposizione termica	26
3.4	Sintesi per microemulsione	28
3.5	Sintesi idrotermica	30
3.6	Sintesi sonochimica	32
3.7	Sintesi tramite pirolisi spray	34
3.8	Sintesi tramite pirolisi laser	35
4	Sperimentazione e risultati	38
4.1	Reagenti e solventi	38

4.2	Strumentazione particolare	38
4.3	Sintesi delle nanoparticelle di magnetite (Fe_3O_4) protette con acido oleico	40
4.4	Purificazione delle nanoparticelle di magnetite e dispersione in <i>n</i> -esano	41
4.5	Analisi spettroscopica FT-IR delle nanoparticelle disperse in <i>n</i> -esano e risultati	42
4.6	Analisi micrografica TEM delle nanoparticelle disperse in <i>n</i> -esano e risultati	43
4.7	Sintesi del tensioattivo 11-ammino-undecanoato di tetrametilammonio	45
4.8	Trattamento delle nanoparticelle con tensioattivo e purificazione .	45
5	Conclusioni finali e prospettive	47

Capitolo 1

Introduzione

1.1 L'ipertermia magneto fluida

Le terapie utilizzate per combattere il cancro sono svariate e dipendono da numerosi fattori fra cui il tipo di cancro, la posizione della massa tumorale nell'organismo, lo stadio della malattia, e lo stato di salute generale del paziente. I trattamenti vengono progettati sia con lo scopo di uccidere o rimuovere direttamente le cellule tumorali, sia per indurre la loro morte naturale privando le cellule, ad esempio, dei segnali necessari per la divisione cellulare.

Fin dalla fine del diciannovesimo secolo, si notò come anche una semplice febbre particolarmente alta potesse inibire parzialmente la divisione cellulare delle cellule tumorali, e come questo fenomeno potesse portare ad una riduzione della massa maligna.

Il trattamento ipertermico punta a danneggiare le funzioni della membrana del citoscheletro e del nucleo delle cellule tumorali, tramite surriscaldamento delle cellule stesse a temperature superiori a quelle corporee.

In generale, il riscaldamento di organi o tessuti a temperature tra 41°C e 46°C, è chiamato "mild hyperthermia" e, a queste temperature, la morte delle cellule avviene prevalentemente per apoptosi (morte cellulare programmata). Per aumenti di temperatura maggiori, fino a 80-90°C (che portano ad una necrosi estesa, coagulazione o carbonizzazione, a seconda della temperatura raggiunta dai tessuti), si parla di "Termoablazione". La *mild hyperthermia*, provoca nelle cellule e nei

tessuti un danno reversibile e, migliora l'efficacia delle terapie classiche come la radioterapia e la chemioterapia.

Gli obiettivi dell'ipertermia clinica moderna si focalizzano principalmente sull'ottimizzazione dell'omogeneità nella distribuzione del calore all'interno del volume di tessuto in cura.

Si è notato come, il riscaldamento nel *range* di temperatura tra 42-43°C provoca una moderata inattivazione delle cellule tumorali cioè, le cellule non riescono più a duplicarsi, rallentando la crescita della neoplasia. Questo fenomeno si è visto essere dipendente dalla dose di calore utilizzata e, quindi, dalla quantità di calore che riesce ad assorbire la cellula tumorale. In alcuni lavori, è stato messo in evidenza come l'attività di certe proteine regolatrici, come le chinasi o le cicline, sia influenzata dalla temperatura. L'alterazione delle attività di queste proteine porta a delle alterazioni del ciclo cellulare fino a causare l'apoptosi, cioè la morte (programmata) della cellula ad opera del proprio sistema regolatorio.

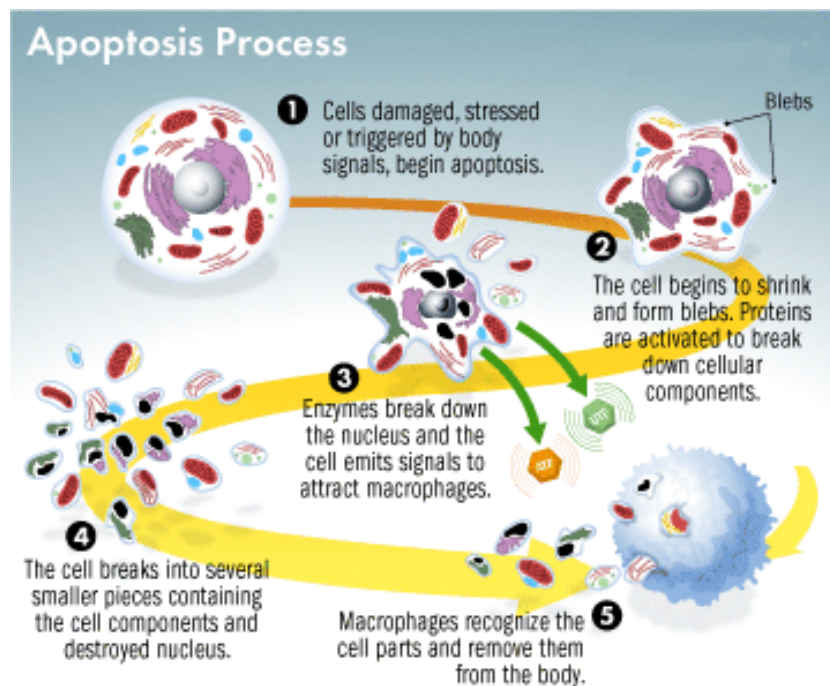


Figura 1.1: Il processo di apoptosi di una cellula: (1) La cellula è danneggiata, stressata o innescata da segnali del corpo, inizia l'apoptosi. (2) La cellula inizia a restringersi e forma delle vescichette. (3) Gli enzimi rompono il nucleo e la cellula emette segnali per attirare i macrofagi. (4) La cellula si rompe in molti pezzi minuscoli contenenti componenti della cellula e del nucleo distrutto. (5) I macrofagi riconoscono le parti della cellula e le rimuovono dal corpo.

Per quanto riguarda l'ambito clinico, esistono tre tipi di trattamento che sfruttano l'ipertermia riconosciuti dal National Cancer Institute (www.nci.nih.gov):

- *Ipertermia locale*: il calore è applicato ad un'area limitata, come quella del tumore, utilizzando diverse tecniche che forniscono energia per il riscaldamento. Come fonti di energia vengono usate microonde, radiofrequenze, ultrasuoni oppure l'utilizzo di nanoparticelle magnetiche eccitate da un campo magnetico tempo-variante esterno. In questo ultimo caso, per aumentare la localizzazione del trattamento di ipertermia, la superficie delle nanoparticelle magnetiche può essere funzionalizzata con molecole riconosciute dai recettori espressi dalla cellula tumorale da trattare.
- *Ipertermia regionale*: riscaldamento di grandi aree di tessuto, come una cavità corporea, un organo o un arto usando vari approcci come applicatori esterni o perfusione regionale.
- *Ipertermia del corpo intero*: consiste nel cercare di aumentare la temperatura dell'intero corpo, ed è utilizzata per trattare tumori in metastasi che si sono diffusi in tutto il corpo.

L'ipertermia magneto fluida (detta anche magneto fluido ipertermia, dall'inglese *magnetic fluid hyperthermia, MFH*) è un tipo di ipertermia locale che sfrutta il riscaldamento di nanoparticelle magnetiche dovuto a perdite di isteresi o i rilassamenti di Néel e di Brown quando esse sono sottoposte ad un campo magnetico tempo-variante di sufficiente intensità e frequenza adeguata (alcune centinaia di kHz). In questo modo, il magneto-fluido si scalda riuscendo così ad indurre la morte delle cellule maligne sottoposte al calore, lasciando intatte le cellule sane adiacenti.

La prima sperimentazione in vivo con l'utilizzo di nanoparticelle superparamagnetiche per indurre l'ipertermia nei tessuti è stata effettuata da Gordon et al. [1] nel 1979. In questo esperimento, le NP sono state somministrate con iniezioni endovena in ratti Sprague-Dawley (nanoparticelle superparamagnetiche di ossido di ferro, *SPION*, ricoperte da uno strato di destrano). Si è confermato il riscaldamento locale in vivo quando è stato applicato un campo magnetico tempo-variante.

Nella terapia, il fluido magnetico contenente le nanoparticelle magnetiche viene fatto arrivare al tumore in due modi principali:

- *Iniezione arteriosa*: il fluido con le nanoparticelle è iniettato in un'arteria alimentante il tumore.

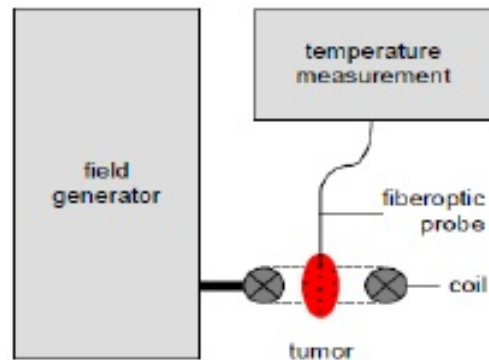


Figura 1.2: Rappresentazione schematica della strumentazione utilizzata nella terapia di ipertermia.

- *Iniezione diretta*: il fluido è iniettato direttamente all'interno del tumore. Le particelle saranno localizzate nel tessuto tumorale, la maggior parte di esse nello spazio interstiziale tra le cellule e una parte più piccola nei vasi sanguigni o all'interno delle cellule. Quindi, quando è applicato il campo magnetico tempo-variante, il calore generato è per lo più esterno alle cellule. Nel caso di nanoparticelle dotate di un rivestimento con specifici anticorpi tumorali, quest'ultimi permettono che le nanoparticelle siano selettivamente inglobate dalle cellule tumorali, riducendo l'assorbimento da parte delle cellule sane (endocitosi differenziale). Questo favorisce la conservazione delle nanoparticelle nella regione tumorale, fatto che è desiderabile dato che i trattamenti di ipertermia sono spesso ripetuti.

Tutti i risultati degli esperimenti fatti finora suggeriscono che l'utilizzo di nanoparticelle magnetiche nel trattamento di ipertermia può diventare una nuova modalità minimamente invasiva per il riscaldamento selettivo (di una ben determinata area) del corpo umano.

Capitolo 2

Le nanoparticelle magnetiche

2.1 Proprietà magnetiche

I materiali magnetici sono classificati in base a due parametri:

- la risposta del materiale all'applicazione di un campo magnetico esterno;
- il valore della suscettività magnetica del materiale χ (con $M=\chi H$, dove H è l'intensità del campo applicato e M è il momento magnetico per unità di volume).

In natura si possono identificare differenti forme di magnetismo caratterizzate dai diversi orientamenti dei momenti magnetici di un materiale sotto l'effetto di campo magnetico esterno. Possono essere descritte cinque forme fondamentali di magnetismo:

- diamagnetismo
- paramagnetismo
- ferromagnetismo
- antiferromagnetismo
- ferrimagnetismo

In presenza di un campo magnetico applicato esternamente, le correnti atomiche (dette correnti amperiane), create dal movimento orbitale degli elettroni, rispondono in opposizione al campo applicato. Tutti i materiali mostrano questo tipo di debole repulsione al campo che è chiamata diamagnetismo. Tuttavia, il diamagnetismo è molto debole, e quindi, ogni altra forma di comportamento magnetico che un materiale può avere sovrasta gli effetti di queste correnti atomiche. In termini di configurazione elettronica dei materiali, il diamagnetismo è osservato in quei materiali con sottolivelli elettronici pieni dove i momenti magnetici sono appaiati e complessivamente si annullano a vicenda. Caratterizzando, invece, i materiali secondo la loro suscettività magnetica, si nota come i materiali diamagnetici abbiano una suscettività negativa ($\chi < 0$) e come respingano debolmente un campo magnetico applicato (ad es., il quarzo SiO_2). Gli effetti delle correnti amperiane sono superati se il materiale presenta un momento magnetico netto *non nullo* o possiede delle ampie regioni in cui i momenti magnetici sono ordinati. Tutti gli altri tipi di comportamento magnetico sono osservati nei materiali che sono almeno parzialmente legati ad una configurazione elettronica con elettroni disaccoppiati nei sottolivelli atomici, spesso nei sottolivelli $3d$ o $4f$ di ogni atomo.

I materiali i cui momenti magnetici atomici sono spaiati presentano paramagnetismo; perciò, i materiali paramagnetici non possiedono grandi regioni con momenti magnetici ordinati e hanno una piccola suscettività magnetica positiva (10^{-6} - 10^{-1}) come ad esempio la pirite (FeS_2).

I materiali ferromagnetici hanno momenti magnetici atomici allineati di egual valore. La loro struttura cristallina permette un'interazione diretta di accoppiamento tra i momenti, i quali possono fortemente influenzare il flusso del campo magnetico (ad es., Fe, Ni e Co). È noto come i momenti magnetici allineati nei materiali ferromagnetici possono conferire una magnetizzazione spontanea anche in assenza di un campo magnetico esterno. Questi materiali che hanno una magnetizzazione permanente in assenza di campo sono conosciuti come *magneti permanenti*.

I materiali con momenti magnetici atomici di egual valore e che sono disposti antiparallelamente sono detti materiali antiferromagnetici, un esempio è la troilite (FeS). I momenti magnetici atomici interagiscono tra di loro e si accoppiano in modo tale da essere antiparalleli (per avere una configurazione a minima

energia) e quindi, rendono nulla la magnetizzazione netta. Sopra la temperatura di Néel ¹, l'energia termica è sufficiente a causare una fluttuazione casuale, che porta alla perdita dell'ordinamento, precedentemente assunto, dei momenti magnetici del materiale. In questo stato, i materiali esibiscono un comportamento paramagnetico.

Il ferrimagnetismo è la proprietà di quei materiali i cui momenti magnetici atomici tendono ad assumere un ordinamento antiparallelo, ma di valore diverso facendo risultare una magnetizzazione totale non nulla in assenza di campo magnetico, al di sotto della temperatura di Néel (ad es., magnetite e greigite).

Il comportamento macroscopico del ferrimagnetismo è simile a quello che si ha nei materiali ferromagnetici, ma al di sopra della temperatura di Curie², il materiale diventa paramagnetico.

In certi materiali magnetici di dimensioni sufficientemente ridotte (ad es., le nanoparticelle), si osservano fenomeni simili al paramagnetismo anche al di sotto della temperatura di Curie (o a quella di Néel). Questi materiali vengono detti *superparamagnetici* e verranno descritti nel capitolo 2.2.



Figura 2.1: a) La pirite. b) Il quarzo. c) La troilite.

Per quanto riguarda i materiali utilizzati nella terapia di ipertermia magnetica, le nanoparticelle si possono distinguere in monodominio e multidominio (anche questi concetti verranno approfonditi più avanti) a seconda della loro grandezza, in particolare le nanoparticelle con diametro superiore a quello critico (quello per

¹La temperatura di Néel, T_N , è la temperatura a cui un materiale antiferromagnetico diventa paramagnetico: vale a dire la temperatura a cui l'ordinamento dei domini magnetici nel materiale viene distrutto.

²La temperatura di Curie è analoga alla temperatura di Néel per i materiali ferromagnetici.

il quale si ha la massima coercitività) sono multidominio (in quanto presentano più domini di Weiss al loro interno) mentre quelle con diametro inferiore sono dette monodominio e presentano un unico dominio di Weiss. Nelle NP multidominio, sotto l'effetto di un campo magnetico esterno, i momenti magnetici dei domini di Weiss si allineano con il campo. Allo stesso modo, anche il momento magnetico di una NP superparamagnetica a singolo dominio si allinea con esso. In assenza di campo magnetico esterno le NP ferromagnetiche manterranno una magnetizzazione netta non nulla mentre in quelle superparamagnetiche sarà nulla a causa della rapida inversione del momento magnetico (Fig. 2.2).

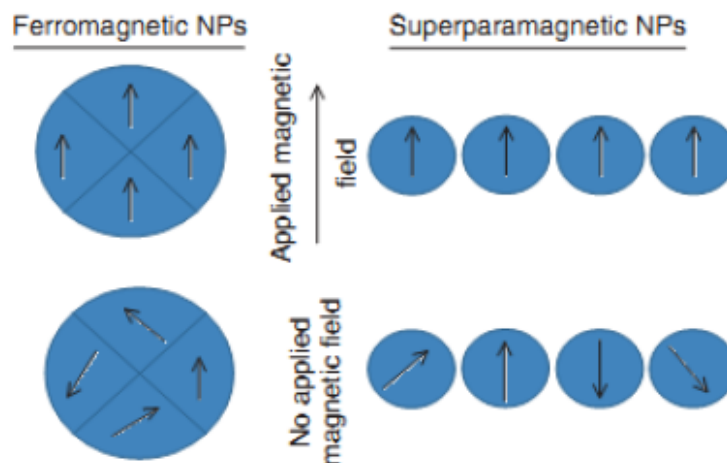


Figura 2.2: Comportamento magnetico delle NP ferromagnetiche e superparamagnetiche.

2.2 Comportamenti magnetici

I comportamenti che assumono i materiali se investiti da un campo magnetico sono originariamente causati dai movimenti di particelle atomiche che hanno sia una propria massa sia una propria carica elettrica. Queste particelle sono gli elettroni, i protoni e gli ioni (positivi e negativi). Una particella elettricamente carica che ruota crea un dipolo magnetico. Nei materiali ferromagnetici, questi dipoli magnetici sono disposti in gruppi. Un dominio magnetico (chiamato anche Dominio di Weiss) è una regione spaziale del materiale ferromagnetico nella

quale tutti i momenti magnetici associati a tali dipoli sono allineati lungo la stessa direzione e con lo stesso verso. Questo concetto di disposizione dei momenti magnetici nei domini contraddistingue il ferromagnetismo dal paramagnetismo, nel quale i momenti magnetici assumono orientamenti casuali (Fig. 2.3).

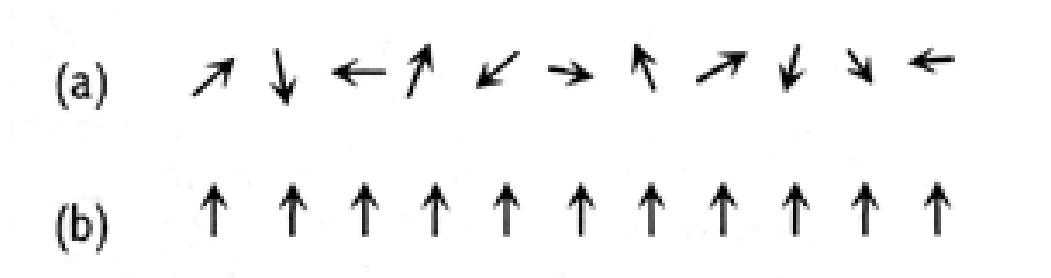


Figura 2.3: Comportamento dei momenti magnetici in assenza di campo magnetico esterno nei materiali (a) paramagnetici e (b) ferromagnetici.

La struttura dei domini magnetici determina la dipendenza dei comportamenti magnetici dalle dimensioni fisiche del materiale. Il buon comportamento magnetico di una nanoparticella monodominio dipende dalla dimensione della stessa. Un'altra differenza che si riscontra tra le nanoparticelle a singolo dominio e quelle multidominio è che, mentre nelle prime lo stato di minima energia libera è caratterizzato da una magnetizzazione uniforme, nelle seconde tale magnetizzazione non è uniforme.

In accordo con la teoria dei domini magnetici, la dimensione critica del singolo dominio è legata a molti fattori tra i quali:

- il valore della saturazione magnetica³;
- l'intensità dell'anisotropia cristallina e le forze d'interazione;
- l'energia superficiale e quella dei bordi del dominio;
- la forma delle particelle.

³Indica il massimo valore assoluto che la magnetizzazione di un materiale ferromagnetico può raggiungere, quando quest'ultimo sia sottoposto ad un campo magnetico esterno.

La reazione di materiali ferromagnetici all'applicazione di un campo magnetico tempo-variante è descritta dal ciclo di isteresi del materiale, il quale è definito da due parametri principali: il campo residuo (detto anche rimanenza), cioè il valore di magnetizzazione di un materiale a campo magnetico esterno nullo, e la coercitività, la quale è l'intensità del campo magnetico che è necessario applicare ad un materiale per annullare la sua magnetizzazione dopo che questa ha raggiunto il suo valore di saturazione. È noto che più il campo coercitivo è piccolo, più il ciclo di isteresi⁴ è stretto.

Relativamente alle nanoparticelle, la coercitività è la proprietà più interessante ed è dipendente dalla dimensione. E' stato visto come al diminuire della grandezza della particella, il campo coercitivo cresce fino ad un massimo per poi decrescere fino a zero (Fig. 2.4).

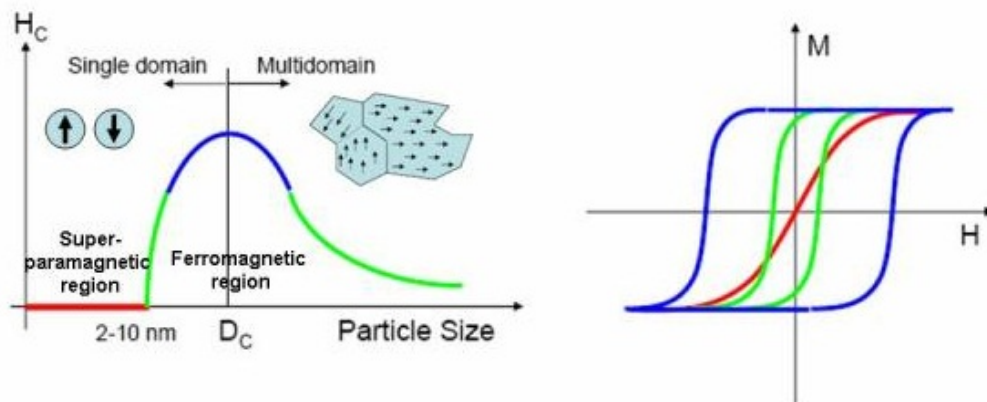


Figura 2.4: Illustrazione della relazione tra coercività e dimensione nelle particelle piccole.

In fluidi contenenti nanoparticelle superparamagnetiche l'effetto delle le fluttuazioni termiche è tale da rendere nulla la magnetizzazione totale delle NP; quindi queste particelle hanno campo coercitivo nullo e non presentano fenomeni di isteresi.

⁴L'isteresi è la caratteristica di un sistema di reagire in ritardo alle sollecitazioni applicate e in dipendenza dello stato precedente. Per i materiali magnetici è descritta dal *ciclo di isteresi*, cioè un diagramma M-H che descrive il comportamento magnetico del materiale al variare del valore del campo magnetico esterno applicato.

Le nanoparticelle presentano una magnetizzazione non nulla in presenza di un campo magnetico tempo-variante esterno, ma si smagnetizzano completamente appena il campo viene tolto. Questo evita un comportamento attivo delle nanoparticelle (cioè evita che la magnetizzazione netta sia non nulla) quando non c'è un campo magnetico applicato (aspetto di notevole importanza nella MFH).

Tra i materiali con i quali si possono creare queste particelle, la magnetite (Fe_3O_4) è il minerale più utilizzato nella creazione di nanoparticelle superparamagnetiche (*SPIONs*) per tutti i tipi di applicazioni biologiche, dalla risonanza magnetica (MRI) all'ipertermia magneto fluida, in quanto è il materiale presente in natura con le proprietà magnetiche più intense.

2.3 Riscaldamento delle nanoparticelle

La generazione di calore da parte delle particelle magnetiche è legata ai fenomeni di rilassamento dei momenti magnetici (Rilassamento di Néel), e alla rotazione dell'intera particella in un fluido viscoso (Rilassamento Browniano), quando le nanoparticelle sono esposte ad un campo magnetico tempo-variante con un periodo più piccolo rispetto ai tempi di rilassamento (magnetici) della particella.

I tempi di rilassamento di Néel e Browniano sono dati dalle seguenti relazioni:

$$\tau_N = \tau_0 e^{\frac{KV_M}{kT}} \quad (2.1)$$

$$\tau_B = \frac{3\eta V_H}{kT} \quad (2.2)$$

$$\tau = \frac{\tau_N \tau_B}{\tau_N + \tau_B} \quad (2.3)$$

dove τ_N è il tempo di rilassamento di Néel, τ_B il tempo di rilassamento di Brown, τ il tempo di rilassamento totale, $\tau_0 = 10^{-9}$ s, K la costante di anisotropia, V_M il volume del nucleo magnetico della particella, k la costante di Boltzmann, T la temperatura, η la viscosità e V_H il volume idrodinamico della particella dato da:

$$V_H = \left(1 + \frac{\delta}{r}\right)^3 V_M \quad (2.4)$$

dove r è il raggio della nanoparticella e δ lo spessore del rivestimento della nanoparticella.

Dalle equazioni di cui sopra, risulta evidente che il tempo di rilassamento dipende direttamente dal diametro della particella. Come detto in precedenza, quando le particelle sono esposte ad un campo magnetico alternato con un periodo minore ai tempi di rilassamento, il calore viene prodotto da fenomeni di rilassamento. Quindi, il valore di tale dissipazione di calore è calcolata usando la media armonica di entrambi i rilassamenti di Néel e di Brown e i loro rispettivi contributi dipendenti dal diametro della particella. In particolare, si trova che la potenza prodotta dalle NP è dato dall'equazione:

$$P = \mu_0 \chi'' f H^2 \quad (2.5)$$

nella quale μ_0 è la permeabilità magnetica del vuoto, f e H la frequenza e l'intensità del campo magnetico applicato, e χ'' è la parte immaginaria della suscettività magnetica del materiale:

$$\chi'' = \frac{\omega \tau}{1 + (\omega \tau)^2} \chi_0 \quad (2.6)$$

con χ_0 che viene definita come suscettività in equilibrio (o a bassa frequenza):

$$\chi_0 = \chi_i \frac{3}{\xi} \left(\coth \xi - \frac{1}{\xi} \right) \quad (2.7)$$

dove ξ è il costante di Langevin⁵ e χ_i è il valore iniziale della suscettività determinato dalla differenziazione della relazione di Langevin.

L'energia prodotta dalle NP in sospensione in un fluido viscoso e sottoposte ad un campo magnetico tempo-variante è stata valutata in termini di SAR (Specific

⁵La costante di Langevin è data da: $\xi = \frac{\mu_0 M_s H V}{kT}$ dove M_s è il valore della magnetizzazione della particella in sospensione.

Absorption Rate) con la seguente equazione:

$$SAR = 4.1868 \frac{P}{m_e} = C_e \frac{dT}{dt} \quad (2.8)$$

dove P è la potenza assorbita dal campione di tessuto in esame (dissipata dalle nanoparticelle), m_e la massa del campione e C_e è la capacità termica specifica del campione.

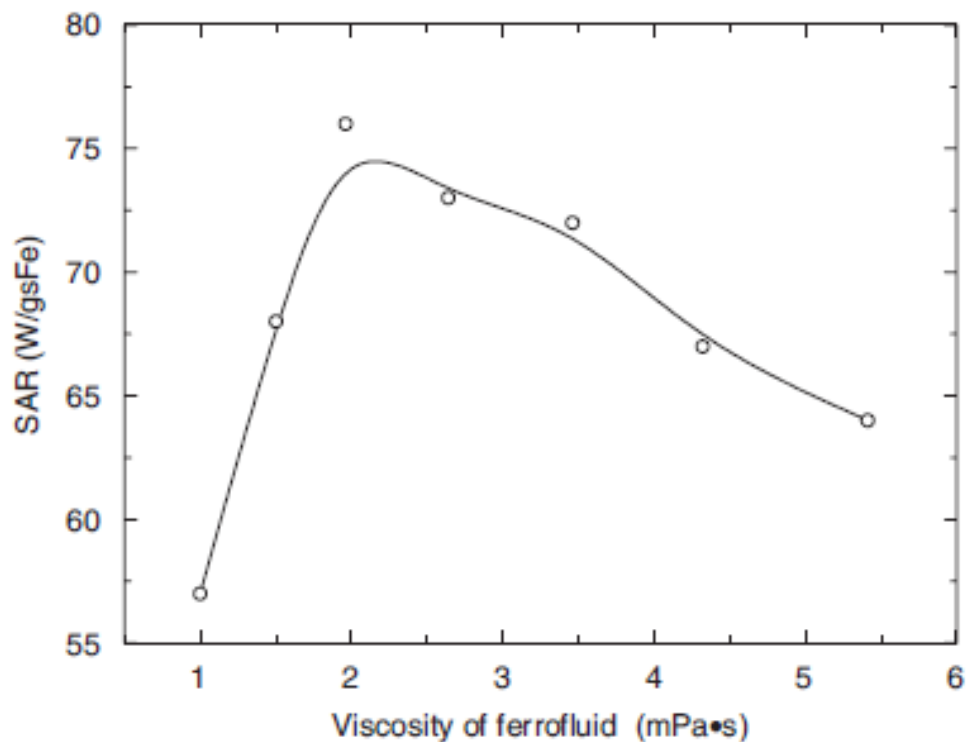


Figura 2.5: Il SAR di un ferrofluido di magnetite rivestita da destrano misurata termicamente in funzione della viscosità del mezzo. Riferimento [2].

La curva in fig.2.6 indica come varia il valore del SAR in funzione del diametro della nanoparticella con i singoli contributi dovuti ai due tipi di rilassamento. L'area sottesa dalla curva rappresenta il calore totale dissipato attraverso entrambi i rilassamenti di Néel e di Brown, in funzione del raggio. Si vede come al variare della dimensione della nanoparticella varino anche i contributi dei rilassamenti.

Il calore dissipato attraverso il rilassamento di Néel non è influenzato dalla viscosità del mezzo mentre quello Browniano è influenzato da essa in maniera importante, per definizione dei due rilassamenti. Per esempio, se la viscosità del mezzo è alta, la libertà di rotazione della particella è ridotta, e di conseguenza il calore dissipato dalle nanoparticelle contenute nel mezzo diminuirà o rimarrà costante. È sempre necessario determinare i contributi di calore dalla dissipazione dei rilassamenti di Néel e di Brown per stimare un valore minimo e uno massimo del calore che può essere generato in un esperimento *in vivo*. Per quanto riguarda l'ipertermia magneto fluida, considerando il fatto che le frequenze di lavoro si aggirano intorno alle centinaia di kHz, si tiene conto della sola dissipazione causata dal rilassamento di Brown delle nanoparticelle, infatti la componente di dissipazione dovuta al rilassamento di Néel è trascurabile alle frequenze di lavoro utilizzate in questa terapia.

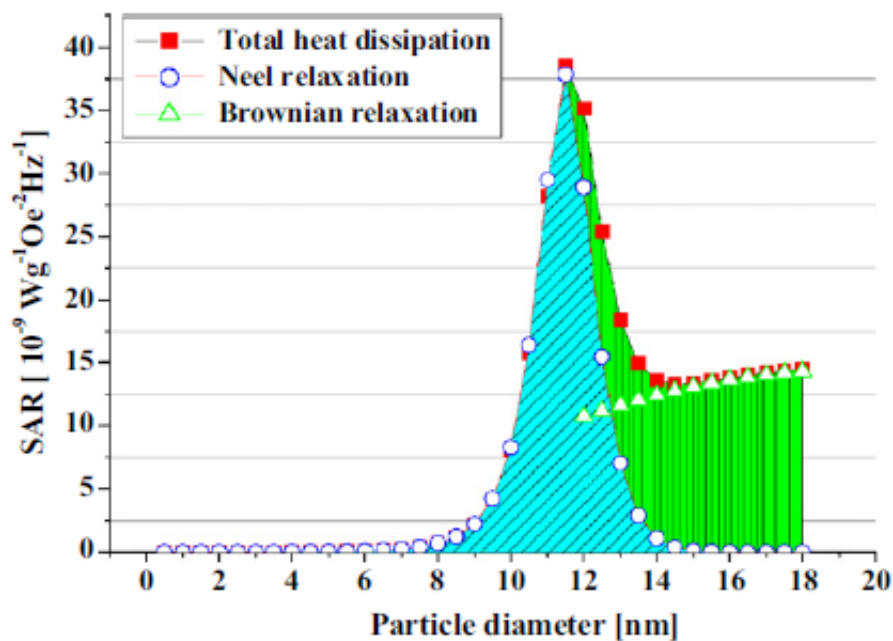


Figura 2.6: Stime teoriche del SAR in funzione del diametro della particella. Spessore del rivestimento=3.2 nm, costante di anisotropia=30kJm⁻³, temperatura=300K, viscosità 0.00089 kgm⁻¹s⁻¹, CM applicato=40 Oe e frequenza=600 kHz. Riferimento [3].

2.4 Tipi di nanoparticelle

Negli ultimi anni, le nanoparticelle magnetiche hanno attratto sensibilmente l'interesse della comunità scientifica per la loro versatilità nel poter essere utilizzate in diversi campi di ricerca come quello tecnologico e medico. La possibilità di poterle utilizzare in differenti applicazioni biomedicali come fluidi di contrasto per risonanza, sorgenti di calore per ipertermia e vettori per il trasporto di medicinali, è stata ragione di forte ed esteso interesse. Tuttavia, per essere utilizzate per scopi biomedicali, le nanoparticelle magnetiche devono soddisfare, contemporaneamente, diverse condizioni, quali:

1. Minima tossicità per il corpo umano;
2. Buone proprietà magnetiche;
3. Distribuzione della dimensione delle NP stretta (dispersione della gaussiana descrivente le dimensioni delle nanoparticelle bassa);
4. Facilità di modificazione della superficie (rivestimento) per permettere mirate funzionalità delle nanoparticelle magnetiche in specifici contesti biomedicali.

Per assecondare le prime due condizioni (quelle più importanti per l'ipertermia magneto fluida), l'uso di ossidi di ferro ed, in particolare, di nanoparticelle di magnetite (Fe_3O_4) e maghemite (Fe_2O_3) è altamente preferibile, in quanto la biocompatibilità di questi materiali è già stata provata.

Sono stati proposti altri materiali, come ferriti di cobalto e manganese o perovskiti di manganese⁶. Oltre ai suddetti materiali, anche metalli e leghe metalliche come Fe e FePt sono stati utilizzati per la sintesi di nanoparticelle magnetiche. La maggior parte di questi materiali è tossica ma tale tossicità è fortemente ridotta quando le particelle vengono ricoperte o incapsulate con un materiale appropriato.

⁶Sono ossidi di sintesi che hanno struttura A(II)B(IV)O_3 simile a quella dell'ossido naturale perovskite dove l'elemento A in genere è un metallo alcalino terroso (calcio, magnesio, bario, lantanio, stronzio) mentre l'elemento B è più spesso un metallo di transizione (cobalto, titanio, manganese, silicio).

Negli ultimi tempi, sono stati compiuti notevoli progressi nella sintesi di materiali quali le ferriti di cobalto (Co), di nichel (Ni) o di manganese (Mn).

Infine, per applicazioni biomediche sono state prese in esame anche particelle di FePt. La potenziale tossicità del platino può essere molto favorevole per i trattamenti contro i tumori. Infatti, per molto tempo complessi di questo materiale sono stati largamente utilizzati in chemioterapia e grazie alle proprietà magnetiche di questa lega, il composto FePt è considerato un materiale molto "promettente". Le nanoparticelle di FePt sono state ottenute generalmente tramite decomposizione termica (una tecnica di sintesi che verrà approfondita nel capitolo seguente) di Pt acetilacetato e ferro-carbonile in presenza di solventi e tensioattivi, semplicemente controllando la sequenza di aggiunta di questi ultimi.

Di seguito sono illustrati brevemente una parte dei materiali con cui, fino ad ora, si sono sintetizzate nanoparticelle magnetiche.

2.4.1 Metalli puri

Ferro. Il ferro è un materiale ferromagnetico e le particelle derivate da esso hanno un diametro critico di 20 nm. Questo vuol dire che al di sotto di tale diametro, tutte le particelle diventano superparamagnetiche. Esso possiede, inoltre, un'alta densità di momento magnetico ($220 \text{ emu} \cdot \text{g}^{-1}$)⁷ e punto di fusione a 1538°C . La preparazione di nanoparticelle di ferro è complessa in quanto spesso contengono impurità o si ossidano facilmente. Di notevole importanza è il fatto che il ferro si può presentare in diverse forme allotropiche a seconda della temperatura:

- α -Fe, a temperature inferiori a 910°C ;
- γ -Fe, a temperature comprese tra 910°C e 1394°C ;
- δ -Fe, a temperature comprese tra 1394°C e 1538°C .

Cobalto. Il cobalto ha temperatura di fusione a 1.495°C ed è anch'esso un materiale ferromagnetico. Come il ferro, anche il cobalto si presenta in due forme

⁷Nel sistema CGS $1 \text{ emu} = 1 \text{ erg} \cdot \text{g}^{-1} = 10^{-3} \text{ m}^2 \cdot \text{A}$

allotropiche diverse (a corpo centrato o a facce centrate), a seconda che si trovi al di sotto o al di sopra della temperatura di 449°C (rispettivamente esagonale o cubica).

Nichel. Anche il nichel è un materiale ferromagnetico e, a differenza di ferro e cobalto, sulla sintesi di nanoparticelle di nichel sono stati effettuati pochi esperimenti. Nonostante ciò, l'interesse nei suoi confronti è crescente viste le numerose applicazioni di utilizzo, anche in campi che esulano dal biomedico. Alcuni lavori hanno fatto notare come l'ossidazione delle NP produce uno strato di rivestimento NiO che le rende particolarmente biocompatibili. Nonostante queste ottime proprietà è da tener conto che il nichel è un materiale a cui molte persone sono allergiche, il che le rende utilizzabili solo sotto previo controllo allergologico sui pazienti.

2.4.2 Leghe metalliche

Ferro-Cobalto. Le leghe metalliche ferro-cobalto hanno una struttura cristallina cubica a corpo centrato, con anisotropia cristallografica trascurabile. Il valore di saturazione magnetica di queste leghe è massimo per una concentrazione di cobalto del 35%. È stato riscontrato, invece, per nanoparticelle di ferro-cobalto un valore di saturazione magnetica massimo per un contenuto di cobalto del 40%. Il massimo valore del campo coercitivo è stato invece riportato per un contenuto dell'80% sul totale.

Ferro-Nichel. A seconda del quantitativo di nichel presente, le leghe di ferro-nichel possono essere paramagnetiche o leggermente ferromagnetiche. Nelle leghe si osservano comportamenti ferromagnetici quando il quantitativo in nichel è superiore al 30%. Le nanoparticelle, invece, presentano una saturazione magnetica molto bassa qualunque sia il rapporto tra i due metalli. Per quanto riguarda nanoparticelle di dimensioni tra i 12 e gli 80 nm, è stato osservato, per una percentuale di nichel del 37%, un basso valore della temperatura di Curie e una struttura cristallina cubica a facce centrate. Tali nanoparticelle risultano dunque essere superparamagnetiche in un intervallo molto ampio di temperature (ricordando che ogni

materiale ferromagnetico o ferrimagnetico, al di sopra della temperatura di Curie, esibisce un comportamento superparamagnetico).

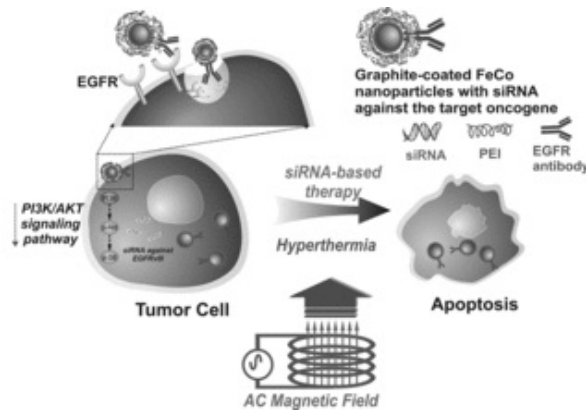


Figura 2.7: Illustrazione schematica del processo di ipertermia magnetica con l'utilizzo di nanoparticelle di FeCo.

Ferro-Platino. Nanoparticelle ottenute da leghe ferro-platino hanno suscitato molto interesse negli ultimi anni, per via della loro applicazione nei dispositivi di *magnetic storage* ed in magneti permanenti ad alte prestazioni. Le caratteristiche principali che le rendono candidate ideali, sono il campo coercitivo molto alto a temperatura ambiente e un va-

lore molto elevato di anisotropia magnetica cristallina (circa $6 \cdot 10^6 \text{ J} \cdot \text{m}^{-3}$). Per applicazioni in cui si cerca di sfruttare le proprietà ferromagnetiche di questo tipo di lega, le dimensioni delle particelle sono spesso superiori ai 6 nm perché campo coercitivo e saturazione magnetica sono direttamente legate a questi valori. È disponibile, inoltre, una vasta collezione di lavori sui metodi di sintesi e sulle proprietà delle nanoparticelle ottenute da questo tipo di lega metallica.

Cobalto-Platino. Come per le nanoparticelle di Fe-Pt, anche le NP di Co-Pt, sono considerate importanti in campo tecnologico (dispositivi di *magnetic storage* ad alta densità) per le loro notevoli proprietà magnetiche, per la loro stabilità chimica e per la loro anisotropia magnetica cristallina molto alta ($4 \cdot 10^6 \text{ J} \cdot \text{m}^{-3}$).

2.4.3 Ossidi di ferro

Come detto in precedenza, le nanoparticelle in ossido di ferro sono molto utilizzate in applicazioni biologiche, in quanto soddisfano molte delle condizioni di *biocompatibilità*. Trovano ampio utilizzo anche in molti altri campi, dai dispositivi ottici a quelli elettromagnetici. Esse sono classificate come SPION (*SuperPa-*

ramagnetic Iron Oxide Nanoparticle) o USPION (*Ultrasmall SuperParamagnetic Iron Oxide Nanoparticle*) in base al loro diametro (al di sotto dei 30 nm sono USPIONs, altrimenti sono SPIONs).

Maghemite. La maghemite ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) è una delle tre più importanti fasi magnetiche dell'ossido ferrico Fe_2O_3 (le altre sono l'ematite, $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$, e la meno conosciuta fase ϵ). La maghemite ha un comportamento ferromagnetico per temperature inferiori ai 950 K (è la sua temperatura di Néel, al di sopra di tale temperatura è ferrimagnetica) e spesso è ottenuta dopo un processo di ossidazione topotattica (una trasformazione è topotattica quando porta al cambiamento della struttura cristallina che può essere dovuta alla perdita o all'acquisto di materiale) su nanoparticelle di magnetite (Fe_3O_4).

Magnetite. La magnetite ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) è il minerale ferroso con il più alto tenore di ferro (72,5%) utilizzabile industrialmente ed è, come detto in precedenza, il materiale con le più intense proprietà magnetiche presente in natura. Questo materiale (il cui abito cristallino più comune è quello ottaedrico seguito da quello rombododecaedrico) è ferromagnetico per temperature sotto gli 858 K. Un aspetto negativo delle nanoparticelle in magnetite è che si ossidano velocemente al contatto con l'aria ed è per questo che la loro sintesi deve essere effettuata in ambiente inerte.

Wüstite. La wüstite (FeO) è una forma minerale del ferro(II), derivante dall'ossido ferroso. Essa presenta un comportamento antiferromagnetico ($T_N = 200$ K, al di sopra di tale temperatura è paramagnetica) nel suo stato naturale. La wüstite è un composto non stechiometrico⁸ (detto anche *non daltonide* o *berthollide*) e, nella sua struttura, presenta delle vacanze cristallografiche che possono ridurre il numero di atomi di ferro formando un composto che sarebbe descritto meglio dalla formula $\text{Fe}_{0,95}\text{O}$. Per compensare le cariche degli ioni Fe^{2+} mancanti, alcuni

⁸Un composto non stechiometrico è un composto chimico la cui composizione elementare non rispetta le normali leggi stechiometriche quali la legge delle proporzioni definite e quella delle proporzioni multiple, quindi la loro formula chimica non può essere rappresentata in termini di rapporti tra numeri naturali.

atomi che costituiscono l'edificio cristallino sono ossidati a Fe^{3+} . La composizione di un composto non daltonide come la wüstite può variare in modo continuo, tanto che la formula di tale materiale spesso viene scritta come Fe_{1-x}O , dove x è un numero piccolo che indica la deviazione dalla formula teorica.

Tramite macinazione congiunta (ad alta energia) di polveri di Fe_2O_3 e Fe , in un determinato rapporto, si ottengono nanoparticelle di wüstite di dimensione 13 ± 1 nm[4]. A temperatura ambiente, tali nanoparticelle, presentano un campo coercitivo non nullo e una saturazione magnetica di $11 \text{ emu}\cdot\text{g}^{-1}$ in corrispondenza di un campo applicato di 9 kOe ⁹.

2.4.4 Altri materiali

Goethite. La goethite ($\alpha\text{-FeOOH}$) è un minerale costituito da idrossido di ferro contenente circa il 63% di ferro e spesso anche piccole quantità di manganese. Per essa è stata osservata una temperatura di Neél di 252 K (temperatura che separa il comportamento antiferromagnetico della goethite da quello paramagnetico) ed una struttura cristallina ortorombica.



Figura 2.8: a) La lepidocrocite. b) La goethite.

⁹L'oersted (simbolo Oe) è l'unità di misura dell'intensità del campo magnetico nel sistema CGS. È definito come il campo magnetico prodotto al centro di un piano circolare e di raggio di un centimetro, con intensità di corrente uguale a $0,159155 \text{ A}$.

In unità SI, $1 \text{ oersted} = \frac{1000}{4\pi} \text{ A}\cdot\text{m}^{-1} = \text{circa } 79,577 \text{ A}\cdot\text{m}^{-1}$

Lepidocrocite. La lepidocrocite (γ -FeOOH), anche chiamata esmeraldite o idroematite, è un minerale di ossido-idrossido di ferro(III). La lepidocrocite ha una struttura cristallina ortorombica. Le particelle create a partire da questo materiale hanno una T_N di 53 K al di sotto della quale le nanoparticelle di lepidocrocite diventano antiferromagnetiche.

Per quanto riguarda la fase sperimentale descritta in seguito in questa tesi (capitolo 4), si sono create esclusivamente nanoparticelle in ossido di ferro (più precisamente, di magnetite) tramite uno dei procedimenti di sintesi descritti nel capitolo successivo.

Capitolo 3

Tipi di sintesi delle nanoparticelle

3.1 La sintesi in generale

Una tecnica comunemente usata per sintetizzare nanoparticelle monodisperse in soluzione è quella di separare le fasi di nucleazione e crescita durante la sintesi. Nella teoria sviluppata da LaMer [5], la sintesi procede attraverso unafase di *burst nucleation* durante la quale i nuclei crescono rapidamente oltre il limite critico di supersaturazione senza la formazione di ulteriori nuclei. In seguito, i nuclei prodotti crescono con la stessa rapidità, dando vita a particelle monodisperse. Il processo è illustrato in fig. 3.1(a). Tuttavia, le piccole nanoparticelle hanno un rapporto superficie-volume (*Surface-area-to-volume ratio*) estremamente alto e tendono facilmente ad agglomerarsi per minimizzare la loro energia di superficie. Per evitare tale tendenza all'agglomerazione, sono usate molecole di tensioattivi per ricoprire la superficie della particella: le forze repulsive tra le molecole dei tensioattivi che circondano due qualsiasi nanoparticelle offre stabilizzazione a lungo termine.

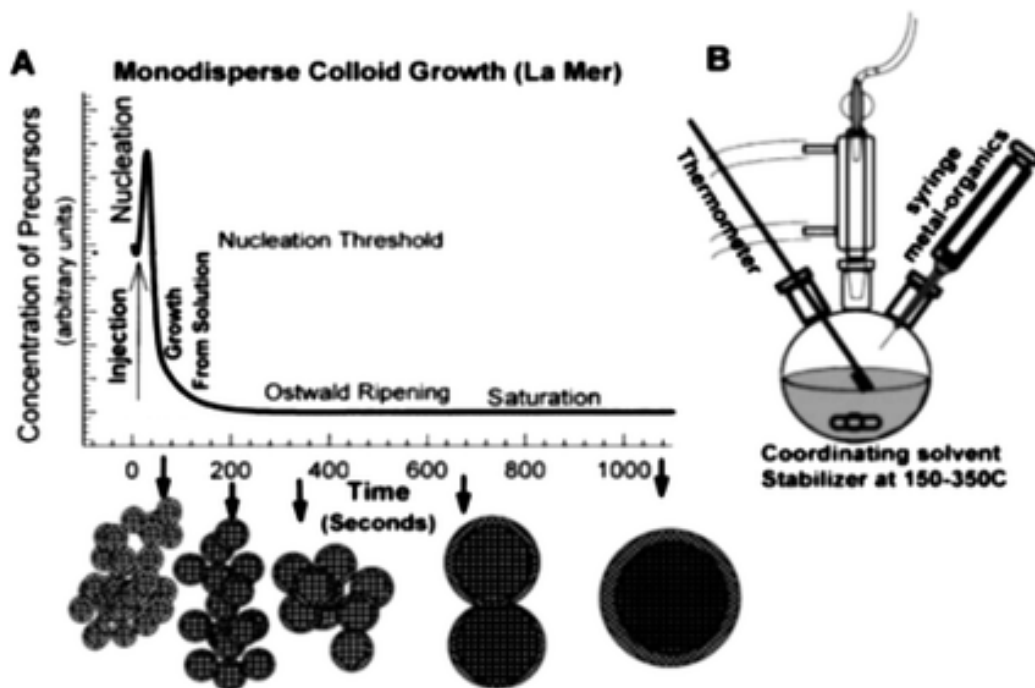


Figura 3.1: (a) Illustrazione schematica del modello di LaMer: nucleazione e crescita separate per la sintesi di nanoparticelle monodisperse; (b) una tipica configurazione “hot-injection” per ottenere la *burst nucleation* di (a). Riferimento [6].

In figura 3.1(b) si vede una comune configurazione degli strumenti da laboratorio che utilizza la procedura di “hot-injection” per ottenere la *burst nucleation* tramite un inserimento rapido dei reagenti in un pallone da laboratorio nel quale avverrà la reazione. Alternativamente, viene anche largamente utilizzata una strategia detta di “heating up”, che consiste nel riscaldare una soluzione premiscelata di precursori, tensioattivi e solventi ad una certa temperatura per far attivare il *clustering* tra le particelle e la loro crescita. Recenti avanzamenti nella sintesi hanno dimostrato come le procedure di “hot-injection” e “heating up” sono capaci di creare nanoparticelle altamente monodisperse (deviazione standard del diametro della NP $\sigma < 10\%$) tramite un controllo attento e raffinato dei parametri di reazione. Esistono diversi tipi di sintesi per la creazione di nanoparticelle magnetiche utilizzate nell’ipertermia magneto fluida. Le principali sono:

- Sintesi per coprecipitazione
- Sintesi per decomposizione termica

- Sintesi per microemulsione
- Sintesi idrotermica
- Sintesi sonochimica
- Sintesi tramite pirolisi spray
- Sintesi tramite pirolisi laser

3.2 Sintesi per coprecipitazione

La coprecipitazione è un metodo facile e conveniente per sintetizzare ossidi di ferro (sia Fe_3O_4 che $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) partendo da soluzioni acquose di sali $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ e aggiungendo una base in atmosfera inerte a temperatura ambiente o a temperatura elevata.

La dimensione, la forma e la composizione delle nanoparticelle magnetiche dipendono pesantemente dal tipo di sale usato (e.g. cloruri, solfati, nitrati), il rapporto molare tra $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$, la temperatura di reazione e il valore del pH. Con questa sintesi, una volta che le condizioni di reazione sono fissate, la qualità delle nanoparticelle di magnetite è completamente riproducibile.

I valori sperimentali di saturazione magnetica determinati nelle nanoparticelle di magnetite create tramite il procedimento in questione, sono compresi nell'intervallo $30\text{-}50 \text{ emu}\cdot\text{g}^{-1}$, i quali sono valori inferiori al valore di saturazione del nucleo di ferro, $90 \text{ emu}\cdot\text{g}^{-1}$.

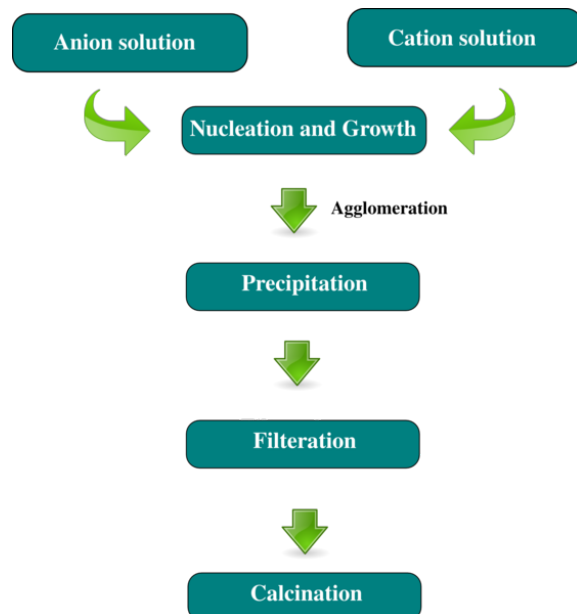


Figura 3.2: Tipico procedimento di coprecipitazione per la sintesi di microparticelle e nanoparticelle.

Le nanoparticelle di magnetite (Fe_3O_4) sono altamente instabili in condizioni ambientali normali, e sono facilmente ossidabili (a maghemite) o solubili in un acido. Dal momento che la maghemite ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) è ferrimagnetica, l'ossidazione è un problema minore. Pertanto, le nanoparticelle in magnetite possono essere soggette ad una deliberata ossidazione per convertirle in maghemite. Questa trasformazione può essere ottenuta disperdendo le NP in magnetite in un acido e aggiungendo nitrato di ferro(III). Le NP in maghemite ottenute saranno quindi chimicamente stabili in mezzi acidi e alcalini.

Comunque, anche se le NP di magnetite sono convertite in maghemite dopo la loro formazione iniziale, la sfida sperimentale nella sintesi di Fe_3O_4 per coprecipitazione risiede nel riuscire a controllare la dimensione delle nanoparticelle e, conseguentemente, di ottenere una distribuzione della dimensione di esse minimamente dispersa. Dato che, la temperatura di bloccaggio T_b ¹ dipende dalla dimensione della particella, una distribuzione molto dispersa della dimensione delle particelle condurrebbe in un ampio intervallo di temperature di bloccaggio e di conseguenza un comportamento magnetico non ideale per molte applicazioni. Sfortunatamente però, le nanoparticelle create tramite coprecipitazione tendono ad essere piuttosto polidisperse (la gaussiana che descrive la dimensione delle particelle presenta più massimi locali). È ben noto che una breve *burst nucleation*, ed una conseguente lenta crescita controllata, è cruciale per produrre nanoparticelle monodisperse. Il controllo su questi processi è dunque la chiave nella produzione di nanoparticelle in ossido di ferro monodisperse.

Recentemente, sono stati compiuti progressi significativi nella preparazione di nanoparticelle in magnetite monodisperse, di diverse dimensioni, tramite l'uso di additivi organici come agenti stabilizzatori/riduttori. Per esempio, nanoparticelle in magnetite con una dimensione di 4-10 nm possono essere stabilizzate in una soluzione acquosa di alcool polivinilico (PVA) all' 1% in massa. Tuttavia, quando si usa PVA contenente lo 0.1 mol% di gruppi carbossilici come agente stabilizzante, le NP in magnetite precipitano sotto forma di "grappoli" simili ad una catena. Negli ultimi tempi però, gli studi hanno mostrato come l'acido oleico sia il mi-

¹La temperatura di bloccaggio, T_b , è la temperatura al di sotto della quale gli spin delle particelle non fluttuano più liberamente.

glier candidato per la stabilizzazione di Fe_3O_4 . Gli effetti degli ioni organici nella formazioni di ossidi o ossidrossidi di metallo possono essere razionalizzati da due meccanismi concorrenti. La *chelazione*² degli ioni di metallo può prevenire la nucleazione e condurre ad una formazione di particelle più larghe perché il numero dei nuclei formati è piccolo e il sistema è dominato dalla crescita delle particelle. D'altra parte, l'assorbimento di additivi sui cristalli crescenti può inibire la crescita delle particelle, la quale favorisce la formazione di piccole unità.

3.3 Sintesi per decomposizione termica

Inspirata alla sintesi di nanocristalli semiconduttori di alta qualità e di ossidi in mezzi non acquosi, la decomposizione termica è stata sviluppata anche nella sintesi di nanoparticelle magnetiche con il controllo su dimensione e forma di esse. Nanocristalli magnetici monodispersi di dimensioni ridotte possono essere sintetizzati tramite la decomposizione termica di composti organometallici in solventi organici con una temperatura di ebollizione molto alta e contenenti tensioattivi stabilizzatori. I precursori organometallici includono i metalli acetilacetoni, $[\text{M}(\text{acac})_n]$ ($\text{M} = \text{Fe}, \text{Mn}, \text{Co}, \text{Ni}, \text{Cr}$; $n = 2$ o $n = 3$; $\text{acac} =$ acetilacetato), metalli cupferroni $[\text{M}^x\text{Cup}_x]$ ($\text{M} =$ ione metallico; $\text{Cup} =$ *N-nitrosophenylhydroxylamine*, $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{NO})\text{O}^-$), o carbonili. Acidi grassi, acido oleico e esadecilammina ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{NH}_2$) sono spesso usati come tensioattivi. I rapporti dei reagenti iniziali comprendenti i composti organometallici, tensioattivi e solventi sono i parametri decisivi per il controllo della dimensione e la morfologia delle nanoparticelle magnetiche. La temperatura di reazione, il tempo di reazione come anche il periodo di invecchiamento possono essere cruciali per il preciso controllo dei parametri sopracitati.

Se il metallo nel precursore ha valenza zero, come nei carbonili, la decomposizione termica inizialmente porta alla formazione del metallo, ma procedimenti “a due passi” possono essere sfruttati per ottenere anche nanoparticelle di ossido. Per esempio, il ferro pentacarbonile ($\text{Fe}(\text{CO})_5$) può essere decomposto in un miscu-

²La chelazione è una reazione chimica in cui solitamente un atomo metallico, comportandosi da acido di Lewis, viene legato da un reagente detto chelante tramite più di un legame coordinativo.

glio di ottil-etero e acido oleico a 100°C e, con conseguente aggiunta di ossido di trimetilammina (CH₃)₃NO come blando ossidante a temperature elevate, il risultato è la formazione di nanocristalli di maghemite monodispersi con una dimensione di circa 13 nm. La decomposizione dei precursori con i centri metallici cationici porta direttamente agli ossidi. Un esempio è portato dalla magnetite Fe₃O₄ ottenuta se l'acetilacetato di ferro(III) ([Fe(acac)₃]) è decomposto in presenza di 1,2-esadecandiolo, oleilammina, e acido oleico in feniletere.

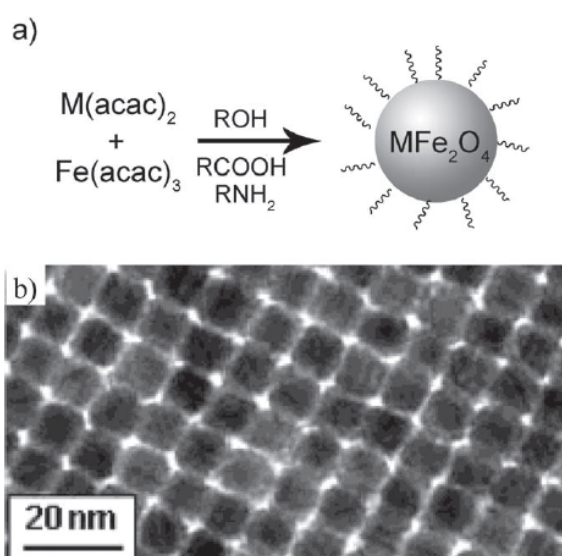


Figura 3.3: a) Illustrazione schematica della sintesi di NP monodisperse utilizzando acetilacetoni metallici come precursori. b) Immagine TEM di NP in magnetite. Copyright 2004, American Chemical Society.

Sun e Zeng [7] hanno riportato un approccio generale di decomposizione per la sintesi di nanoparticelle in magnetite monodisperse e con dimensione controllata, basata su una reazione chimica ad alte temperature (265°C) di Fe(acac)₃ in feniletere, in presenza di alcool, acido oleico e oleilammina. Partendo dalle NP più piccole usate come “semi”, particelle monodisperse più larghe, con una dimensione fino a 20 nm, possono essere sintetizzate e disperse in un solvente apolare tramite un procedimento di crescita *seed-*

mediated. Il processo non richiede una procedura di selezione della dimensione, ed è facilmente scalabile per produzione di massa e conseguentemente produzione industriale. Gli aggregati di nanoparticelle di Fe₃O₄ sintetizzati con la procedura precedentemente descritta possono essere comodamente trasformati in NP di γ-Fe₂O₃ tramite un ulteriore riscaldamento ad alte temperature (250°C) in presenza di ossigeno per 2 ore.

Sebbene il metodo di decomposizione termica abbia molti vantaggi nel produrre particelle altamente monodisperse di dimensione molto piccola, ha però lo

svantaggio di produrre nanoparticelle generalmente solubili solamente in solventi apolari.

3.4 Sintesi per microemulsione

Una microemulsione è una dispersione termodinamica isotropica e stabile di due liquidi immiscibili, dove il microdominio di membrana di uno o di entrambi i liquidi è stabilizzato da uno strato di interfaccia costituito da molecole di tensioattivo. In microemulsioni *water-in-oil*, la fase acquosa è dispersa in micro-gocce (tipicamente con un diametro da 1 a 50 nm) circondate da uno strato di molecole di tensioattivo nella fase continua di idrocarburo. La dimensione di tali gocce è determinata dal rapporto molare tra acqua e tensioattivo.

Miscelando due microemulsioni *water-in-oil* identiche contenenti il reagenti desiderati, le micro-gocce collideranno in continuazione, riformandosi per poi rompersi nuovamente fino a quando non si saranno formate delle micelle con il precipitato all'interno. Dall'aggiunta di un solvente, come acetone o etanolo, alla microemulsione, il precipitato può essere estratto tramite un filtraggio o centrifugando la miscela. In questo modo, una microemulsione può essere utilizzata come nanoreattore per la formazione di nanoparticelle.

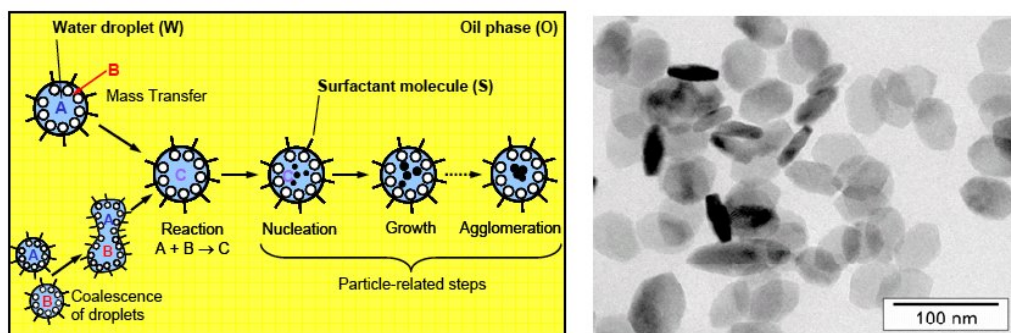


Figura 3.4: Illustrazione schematica del processo di microemulsione *water-in-oil* (Niemann et al., 2008).

Usando la tecnica di microemulsione, nanoparticelle in cobalto metallico, leghe cobalto/platino, e cobalto/platino rivestite in oro sono state sintetizzate in

micelle di cetil-trimetilammonio bromuro (CTAB), usando 1-butanol come co-surfattante e ottano come fase oleica dell'emulsione. MFe_2O_4 (M: Mn, Co, Ni, Cu, Zn, Mg, o Cd, etc.) sono tra i più importanti materiali magnetici e sono stati largamente utilizzati per applicazioni elettroniche. *Spinel ferrites* possono essere sintetizzate tramite microemulsione. Per esempio, nanoparticelle di $MnFe_2O_4$ con dimensione controllabile nell'intervallo 4-15 nm sono sintetizzabili attraverso la formazione di micelle *water-in-toluene* con sodio dodecilbenzensolfonato (NaDBS) come tensioattivo [8]. Questa sintesi inizia con una soluzione acquosa di $Mn(NO_3)_2$ e $Fe(NO_3)_3$. Una soluzione acquosa di NaDBS viene aggiunta alla precedente soluzione di sali metallici, e viene aggiunto un volume maggiore di toluene per formare le micelle.

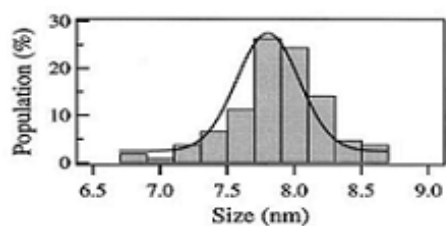
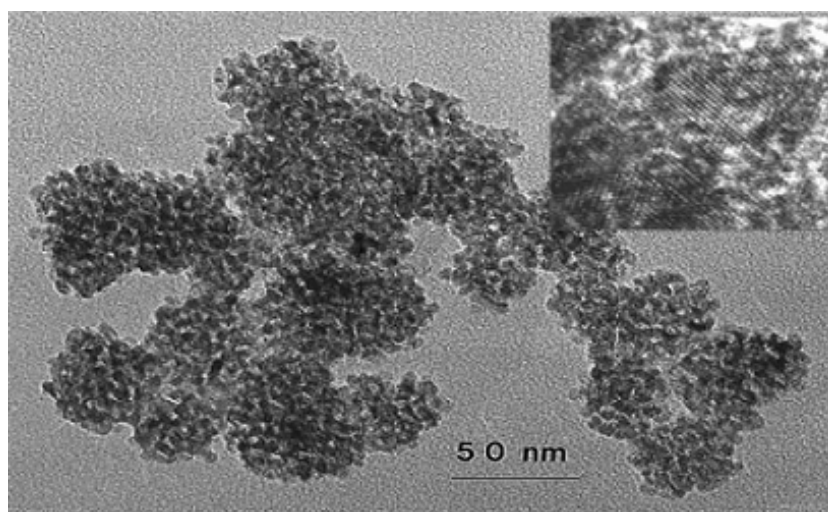


Figura 3.5: Immagine TEM di NP di $MnFe_2O_4$ con diametro 7.7 ± 0.7 nm e l'istogramma della dimensione delle nanoparticelle. Riferimento [8].

Il rapporto di volume tra acqua e toluene determina la dimensione delle nanoparticelle di MnFe_2O_4 risultanti. Utilizzando questa tecnica di sintesi, si riescono a creare nanoparticelle sferoidali, ma anche con una sezione trasversale allungata (si immaginino delle pillole ad esempio) o tubiformi. Sebbene molti tipi di nanoparticelle magnetiche siano stati sintetizzati in maniera controllata utilizzando il metodo di microemulsione, la dimensione e la forma della particella solitamente varia in un intervallo di valori relativamente grande. Inoltre, la finestra di lavoro per la sintesi in microemulsione è solitamente abbastanza stretta e il rendimento di nanoparticelle è basso rispetto ad altri tipi di sintesi, come la decomposizione termica e la coprecipitazione. Grandi quantità di solvente sono necessarie per sintetizzare una quantità apprezzabile di materiale. Non è quindi un processo molto efficiente ed è anche difficilmente scalabile.

3.5 Sintesi idrotermica

Nanoparticelle in ossido di ferro con dimensioni e forma controllabili, sono estremamente importanti da un punto di vista tecnologico a causa della forte correlazione tra questi parametri e le loro proprietà magnetiche. Le sintesi per microemulsione e per decomposizione termica conducono solitamente a processi complicati e richiedono temperature di reazione relativamente alte. In alternativa, la sintesi idrotermica include varie tecnologie *wet-chemical* per cristallizzare sostanze in un contenitore sigillato (autoclave) a partire da soluzioni acquose con alte temperature (generalmente nell'intervallo da 130 a 250 °C) ed alte tensioni di vapore³ (di solito, da 0.3 a 4 MPa). Questo metodo permette di ottenere singole particelle che godono di una miglior cristallizzazione rispetto a quelle ottenute con altri metodi, il che rende questa tecnica particolarmente adatta nella sintesi di nanoparticelle in ossido di ferro altamente cristalline.

³La tensione di vapore (o pressione di vapore) di una sostanza o di una miscela liquida è la pressione parziale del suo vapore quando si raggiunge l'equilibrio fra la fase liquida e fase quella aeriforme. La tensione di vapore viene calcolata per una fissata temperatura.

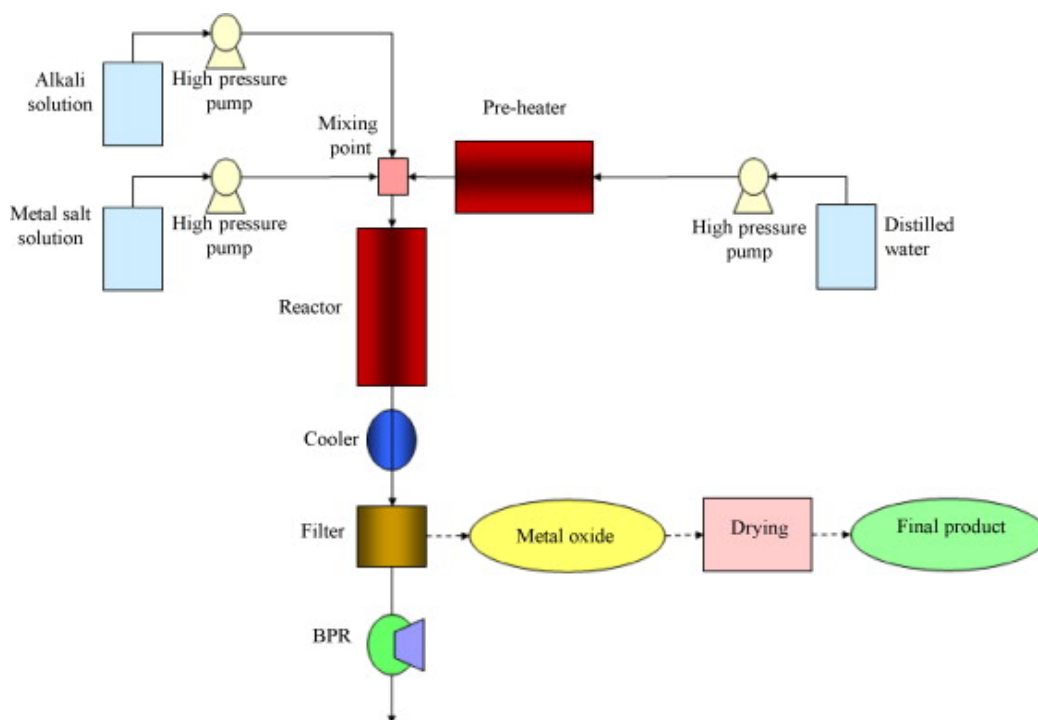


Figura 3.6: Illustrazione generale della strumentazione e del processo di sintesi idrotermica.

Numerosi autori hanno affrontato la sintesi di NP in ossido di ferro tramite il metodo idrotermico. Esistono due metodi principali legati all'utilizzo o meno di specifici tensioattivi. Da un lato, Wang et al.[9] hanno descritto un processo idrotermico *one-step* per preparare polveri di magnetite altamente cristalline senza l'uso di surfattanti. Le particelle di magnetite di dimensioni nanometriche (40 nm), ottenute da una reazione a 140 °C della durata di 6 ore, possedevano un valore di saturazione magnetica di $85.8 \text{ emu}\cdot\text{g}^{-1}$. Si è suggerito come la buona cristallizzazione dei “grani” di magnetite, formati sotto appropriate condizioni idrotermiche, possa essere la diretta responsabile dell'incremento della saturazione magnetica. Dall'altro lato, Zheng et al.[10] hanno studiato un procedimento idrotermico per preparare nanoparticelle di Fe_3O_4 con un diametro di circa 27 nm in presenza di un tensioattivo, il sodio bis-etil sulfosuccinato (AOT). Le NP così prodotte hanno mostrato un comportamento superparamagnetico a temperatura ambiente.

Grazie al costo limitato ed al basso consumo di energia richiesti da questo pro-

cesso, la sintesi idrotermica può essere agilmente scalabile per produzione industriale, inoltre consente di scegliere tra numerosi solventi o miscele, aumentando così la versatilità di tale tecnica di sintesi. Un'altra qualità di questo metodo è la particolare bontà del suo utilizzo per la crescita di cristalli più grandi a partire da nanoparticelle in ossido di ferro.

La tabella seguente mostra una rapida comparazione tra i metodi di sintesi appena descritti.

Synthetic method	Synthesis	Reaction temp. [°C]	Reaction period	Solvent	Surface-capping agents	Size distribution	Shape control	Yield
co-precipitation	very simple, ambient conditions	20–90	minutes	water	needed, added during or after reaction	relatively narrow	not good	high/ scalable
thermal decomposition	complicated, inert atmosphere	100–320	hours–days	organic compound	needed, added during reaction	very narrow	very good	high/ scalable
microemulsion	complicated, ambient conditions	20–50	hours	organic compound	needed, added during reaction	relatively narrow	good	low
hydrothermal synthesis	simple, high pressure	220	hours–ca. days	water-ethanol	needed, added during reaction	very narrow	very good	medium

3.6 Sintesi sonochimica

Come alternativa competitiva, il metodo sonochimico è stato largamente sfruttato per generare nuovi materiali con proprietà particolari ed inusuali. L'impiego di ultrasuoni in un liquido causa un fenomeno detto *cavitazione acustica* che consiste nella formazione, crescita e implosione di bolle di piccole dimensioni. Il collasso implosivo delle bolle genera un *hotspot* (punto caldo) locale tramite una compressione adiabatica (trasformazione termodinamicamente irreversibile e non quasistatica, in quanto avviene in modo rapido) o la formazione di un'onda d'urto all'interno della fase gassosa della bolla collassante. Le condizioni ambientali che si hanno in questi punti caldi sono state determinate sperimentalmente, con temperature transitorie di 5000 K (circa 4727°C), pressioni di 1800atm, e velocità di raffreddamento di quasi 10^{10} K/s. Queste condizioni estreme sono state utili alla formazione di nanoparticelle altamente monodisperse.

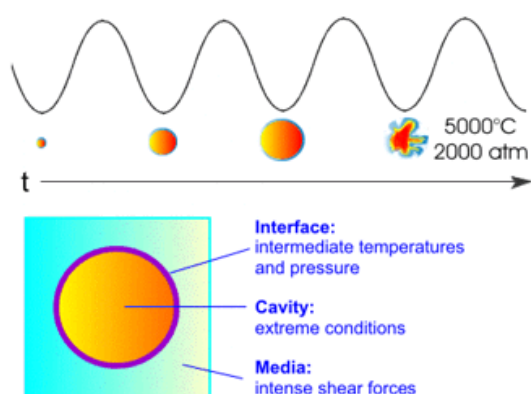


Figura 3.7: Illustrazione del fenomeno di cavitazione acustica in funzione del tempo.

Questo metodo è stato applicato anche alla sintesi di molti *nano-composti*, la sua versatilità è stata dimostrata con successo nella preparazione di nanoparticelle in ossido di ferro. Ad esempio, NP in magnetite possono essere facilmente sintetizzate tramite sonicazione di ferro(II) acetato in acqua in atmosfera di argon (Ar).

Vijayakumara et al.[11] hanno riportato un procedimento di sintesi sonochimica per preparare na-

nanoparticelle di magnetite pure con un diametro di circa 10 nm. Tali NP sono risultate essere superparamagnetiche e con una magnetizzazione residua a temperatura ambiente molto bassa ($<1.25 \text{ emu}\cdot\text{g}^{-1}$). Recentemente, Pinkas et al.[12] hanno sviluppato un metodo di sintesi per creare ossido di ferro amorfo nanometrico tramite sonolisi⁴ di $\text{Fe}(\text{acac})_3$ sotto atmosfera di argon con l'aggiunta di una piccola quantità di acqua. Il contenuto organico e l'area della superficie delle nanoparticelle in magnetite possono essere controllati con la quantità di acqua nella miscela della reazione, e questa aumenta da $48 \text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$ per un solvente secco fino a $260 \text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$ quando viene utilizzato argon umido (*wet-argon*).

Tali nanoparticelle ultrapiucole (1-2 nm) con superficie modificata possiedono una bassa temperatura di transizione magnetica registrata di circa 25 K, sotto questa temperatura le NP hanno il comportamento di un materiale speromagnetico⁵, che sono sistemi con comportamenti magnetici disordinati i quali danno un forte contributo all'anisotropia della superficie, e questo comportamento magnetico può essere osservato tramite spettro di Mössbauer.

⁴La *sonolisi* è una scissione molecolare generata dall'energia prodotta dagli ultrasuoni.

⁵Un materiale speromagnetico ha spin magnetici orientati lungo fissate direzioni, ma con allineamenti casuali, dovuti alla presenza campi elettrici locali.

3.7 Sintesi tramite pirolisi spray

La pirolisi a spray è un processo nel quale un solido è ottenuto spruzzando una soluzione all'interno di una serie di reattori (a temperatura crescente) dove le goccioline nebulizzate subiscono l'evaporazione del solvente e del soluto condensati al loro interno, seguita da un essiccamento ed una termolisi delle particelle precipitate a temperatura più alta.

Questo metodo rappresenta una procedura conveniente per ottenere particelle finemente disperse di dimensione e forma controllabili e composizione variabile. Le nanopolveri ottenute consistono generalmente di particelle sferiche con un diametro finale che può essere predeterminato in base alle goccioline originali. Il processo offre certi vantaggi in più rispetto alle tecniche comunemente usate (come la precipitazione da soluzioni omogenee) in quanto è facile, rapido e continuo. Recentemente, per esempio, questo metodo è stato utilizzato per la produzione di materiali con proprietà rilevanti come microsferi *mesoporose*⁶ e nanoparticelle fosforescenti.

La maggior parte dei processi basati su pirolisi utilizzati per produrre nanoparticelle in maghemite che inizia da sali Fe^{3+} e alcuni composti organici che agiscono da agenti riducenti. È stato mostrato come in questa procedura Fe^{3+} è parzialmente ridotto ad una miscela di Fe^{2+} e Fe^{3+} in presenza di composti organici

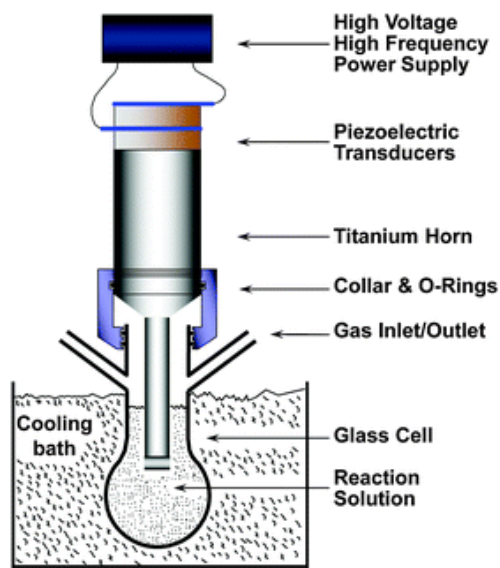


Figura 3.8: Schema della strumentazione utilizzata nella sintesi sonochimica.

⁶In chimica e in fisica, si dice di materiali cristallini o amorfi contenenti all'interno della propria struttura pori di diametro compreso all'incirca tra 2 e 100 nm, tali da permettere il passaggio reversibile di molecole di dimensione confrontabile.

con la formazione di magnetite, la quale è infine ossidata in maghemite. Senza la presenza dell'agente riducente al posto della maghemite si ha formazione di ematite.

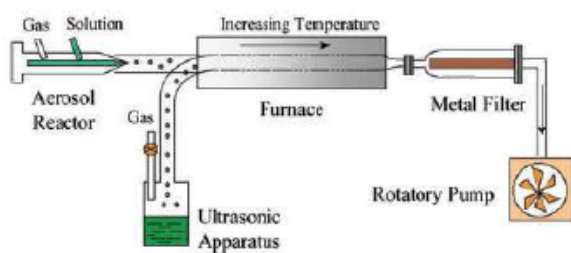


Figura 3.9: Rappresentazione schematica del dispositivo per la pirolisi a spray per preparare nanoparticelle.

In soluzioni alcoliche possono essere preparate particelle uniformi di $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ con un'ampia gamma di morfologie e dimensioni, in un intervallo tra i 5 e i 60 nm, in funzione della natura del sale precursore utilizzato.

Il dispositivo utilizzato per il processo di pirolisi spray, illustrato in fig.3.8, è formato essenzialmente da un nebulizzatore (ultrasonico, o da un atomizzatore, etc.), una fornace e un sistema di recupero delle particelle.

Densi aggregati di particelle di maghemite con forma sferica e diametro medio tra i 6 e 60 nm, sono stati ottenuti utilizzando, rispettivamente, soluzioni di nitrato di Fe(III) e cloruro di Fe(III). Dall'altro lato, nanoparticelle di $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ottenute da soluzioni con acetilacetone sono risultate avere un diametro di circa 5 nm, mentre le NP derivate dall'utilizzo di ammonio citrato di Fe(II) avevano una forma sferica cava con diametro medio di 300 nm. Quest'ultime consistevano di piccoli aggregati cristallizzati di nanoparticelle le quali avevano un involucro di dimensione variabile tra 10 e 40 nm in funzione della temperatura della fornace. Una tipica microstruttura di nanoparticelle magnetiche prodotte tramite questo metodo è mostrata in figura 3.10(a).

3.8 Sintesi tramite pirolisi laser

Questo metodo coinvolge il riscaldamento del flusso di una miscela di gas con un laser ad anidride carbonica ad onda continua, il quale inizia e supporta l'intera reazione chimica. Al di sopra di certi valori di pressione e di potenza del laser, una concentrazione critica di nuclei è raggiunta nella zona di reazione, la quale implica

una nucleazione omogenea delle particelle che sono successivamente trasportate in un filtro da un gas inerte.

Tre caratteristiche di questo metodo vanno enfatizzate: (a) la piccola dimensione delle particelle, (b) la stretta distribuzione della dimensione delle particelle ottenute e (c) la quasi assente tendenza ad aggregarsi delle NP.

Nanoparticelle di maghemite pure, uniformi e ben cristallizzate possono essere ottenute in un singolo passaggio con questo metodo (figura 3.10(b)). Nel dispositivo utilizzato per la pirolisi a laser, una piccola zona di reazione è definita dalla sovrapposizione tra il flusso di gas reagente verticale e il raggio laser orizzontale. La zona di reazione è protetta da muri protettivi. Questa struttura fornisce un ambiente ideale per la nucleazione di piccole particelle nell'ordine dei nanometri, con meno contaminazione e distribuzione del diametro delle NP più stretta rispetto a quelle preparate con i convenzionali metodi termici.

Per ottenere nanoparticelle di $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ è stato utilizzato come precursore il ferro pentacarbonile ($\text{Fe}(\text{CO})_5$). Poiché questo precursore non assorbe le radiazioni alla lunghezza d'onda del laser ($10.60 \pm 0.05 \mu\text{m}$), è stato utilizzato etilene come assorbente e come mezzo di trasporto del vapore del carbonile nella zona di reazione. L'etilene non si decompone con la densità di energia utilizzata ($652 \text{ W}\cdot\text{cm}^{-2}$) ma assorbe semplicemente le radiazioni laser che surriscaldano il ferro pentacarbonile, il quale si decompone in ferro e monossido di carbonio. Al fine di ottenere ossido di ferro, deve essere introdotta aria nel sistema che, insieme al vapore del ferro pentacarbonile o combinata con argon, dà origine all'ossidazione sotto le radiazioni laser.

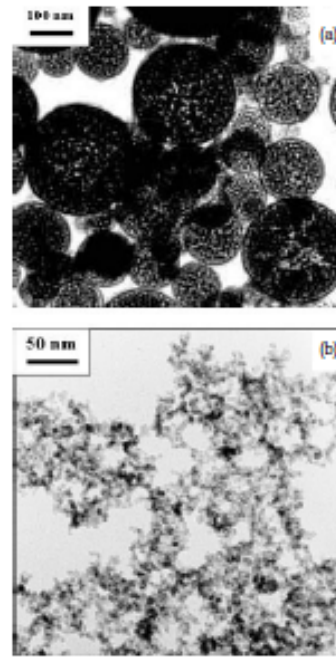


Figura 3.10: Nanoparticelle magnetiche di maghemite preparate con: (a) pirolisi a spray. (b) pirolisi a laser.

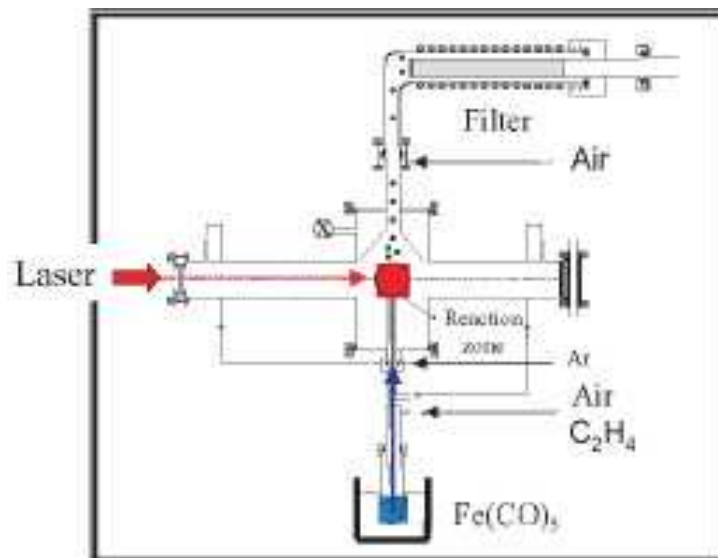


Figura 3.11: Rappresentazione schematica del dispositivo per la pirolisi a laser per preparare nanoparticelle in maghemite di circa 5 nm.

I cinque metodi di sintesi menzionati e sopra descritti hanno molti vantaggi e svantaggi nel preparare nanoparticelle in ossido di ferro. In termini di controllo della dimensione e della forma, le tecniche di coprecipitazione e decomposizione termica sembrano essere quelle ottimali.

Per ottenere delle nanoparticelle in ossido di ferro solubili in acqua e biocompatibili, la coprecipitazione è stata utilizzata spesso, ma questo metodo presenta un basso controllo sulla forma delle particelle, una larga distribuzione delle dimensioni ed una forte tendenza delle stesse ad aggregarsi. Il metodo sonochimico si pone come valido sostituto per la sintesi di NP con proprietà magnetiche particolari.

Capitolo 4

Sperimentazione e risultati

In questo capitolo è riportato il lavoro fatto per la sintesi di nanoparticelle in ossido di ferro a partire da ferro acetilacetionato tramite decomposizione termica. Verranno illustrati i reagenti, le modalità, e i risultati della sperimentazione insieme ad una piccola analisi conclusiva dei dati ottenuti.

4.1 Reagenti e solventi

Nella pagina seguente sono riportati, in tabella 4.1, i reagenti e dei solventi utilizzati nelle sintesi riportate nel presente lavoro, con alcuni loro dettagli importanti nella fase di analisi e di preparazione delle reazioni.

Reagenti e solventi sono stati usati direttamente come forniti dal produttore, senza ulteriori purificazioni. L'acqua utilizzata è stata precedentemente deionizzata su colonna a scambio ionico.

4.2 Strumentazione particolare

L'analisi IR è stata effettuata con uno spettrofotometro FT-IR Perkin-Elmer Spectrum 100 depositando una goccia di sospensione in *n*-Esano contenente le nanoparticelle su KBr (bromuro di potassio) e procedendo, dopo l'evaporazione del solvente, alla preparazione di una pastiglia per compressione.

Tabella 4.1: tabella dei reagenti e solventi utilizzati.

Nome Composto	Formula	Peso Molecolare	Purezza	Produttore
1,2-tetradecandiolo	$C_{14}H_{30}O_2$	$230.39 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	90%	Sigma-Aldrich
Acido 11-ammino undecanoico	$C_{11}H_{23}NO_2$	$201.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	> 97%	Sigma-Aldrich
Acido oleico	$C_{18}H_{33}O_2$	$282.46 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	> 90%	Sigma-Aldrich
Diclorometano	CH_2Cl_2	$84.93 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	> 99.9%	Sigma-Aldrich
Difeniletere	$C_{12}H_{10}O$	$170.21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	> 99%	Sigma-Aldrich
Etanolo	C_2H_6O	$46.07 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	> 99.8%	Fluka
Ferro(III) acetilacetato	$C_{15}H_{21}FeO_6$	$353.17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	97%	Sigma-Aldrich
Metanolo	CH_3OH	$32.04 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	> 99%	Sigma-Aldrich
<i>n</i> -Esano	C_6H_{14}	$86.18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	> 95%	Sigma-Aldrich
Oleilamina	$C_{18}H_{37}N$	$267.49 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	70%	Sigma-Aldrich
Tetraidrofurano	C_4H_8O	$72.11 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	> 98%	Sigma-Aldrich
Tetrametilammonio idrossido soluzione in metanolo	$C_4H_{12}NOH$	$201.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	Conc. 25 wt. %	Sigma-Aldrich

L'analisi TEM è stata effettuata con uno strumento TEM FEI Tecnai G12, operando a 100KV dal Dott. Fabrizio Caicci presso i Laboratori di Microscopia Elettronica (LME) del Dipartimento di Biologia. Il campione è stato preparato depositando una goccia di sospensione in *n*-Esano contenente le nanoparticelle su retini di tipo carbon coated di rame da 400 mesh.



Figura 4.1: Alcuni dei reagenti utilizzati nella fase sperimentale.

4.3 Sintesi delle nanoparticelle di magnetite (Fe_3O_4) protette con acido oleico

Per questa sintesi, con ferro(III) acetilacetato come precursore organico, si è seguito il procedimento riportato da Sun et al.[13].

In un pallone a tre colli da 500 ml si sono aggiunti 2.12 g di ferro(III) acetilacetato ($\text{Fe}(\text{acac})_3$, 6.00 mmol), 6.91 g di 1,2-tetradecandiol (30.0 mmol), 5.72 g

di acido oleico (20.3 mmol) e 5.98 g di oleilamina (22.4 mmol) a 60 ml di difenil etere.



Figura 4.2: Fase di riscaldamento a riflusso (270°C) della miscela.

Mantenendo il sistema sotto vigorosa agitazione meccanica e in atmosfera di azoto, si riscalda la miscela a 200°C con un isomantello per 30 minuti e successivamente a riflusso (270°C) per altri 30 minuti. Si osserva la miscela scurirsi al marrone scuro. Si riporta a temperatura ambiente togliendo l'isomantello. Una volta tornata a temperatura ambiente si aggiungono 120 ml di etanolo e si separa il precipitato nero con un magnete.

4.4 Purificazione delle nanoparticelle di magnetite e dispersione in *n*-esano

Le nanoparticelle vengono trattate con 50 ml di *n*-esano contenente 0.15 ml di acido oleico e oleilamina rispettivamente, rimuovendo per aspirazione la sospensione ed eliminando i residui solidi precipitati. La sospensione viene trattata con 120 ml di etanolo e le nanoparticelle precipitate vengono separate con un magnete, portate a secco in linea da vuoto e successivamente ridisperse in *n*-esano (50 ml). A questo punto, ottenute le nanoparticelle, si è proceduto alle analisi spettroscopica e micrografica.

4.5 Analisi spettroscopica FT-IR delle nanoparticelle disperse in *n*-esano e risultati

Le nanoparticelle sintetizzate sono state caratterizzate attraverso spettroscopia infrarossa (FT-IR), la quale fornisce indicazioni sulla loro composizione attraverso l'analisi dei segnali relativi a transizioni vibrazionali dei legami chimici presenti. In particolare, dallo spettro di Fig. 4.3 misurato su un campione di NP disperse in matrice solida di KBr, si possono osservare i segnali relativi ai legami Fe-O della magnetite (588 e 633 cm^{-1})[14]. La presenza delle molecole di oleato sulla superficie delle nanoparticelle è confermata dai segnali a 1443 e 1532 cm^{-1} relativi ai modi di stretching simmetrico e asimmetrico del gruppo carbossilato ($-\text{COO}^-$) e a 1632 cm^{-1} relativo allo stretching del doppio legame $\text{C}=\text{C}$.

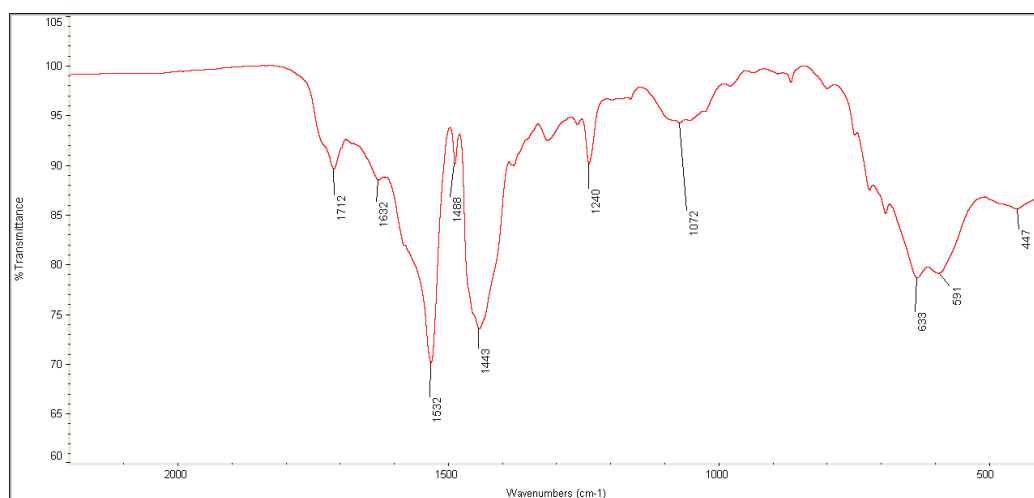


Figura 4.3: Spettro FT-IR in trasmissione delle NP in KBr tra 400 e 2200 cm^{-1} .

Lo spettro condotto tra 2200 e 4000 cm^{-1} (Fig.4.4) conferma la presenza dei gruppi protettori oleato con i segnali relativi allo stretching simmetrico dei gruppi CH_2 (2854 cm^{-1}), allo stretching asimmetrico degli stessi (2926 cm^{-1}) e a quello asimmetrico dei gruppi CH_3 (2952 cm^{-1}). Si osserva infine un debole segnale a 3007

cm^{-1} relativo allo stretching del legame C-H sul doppio legame.

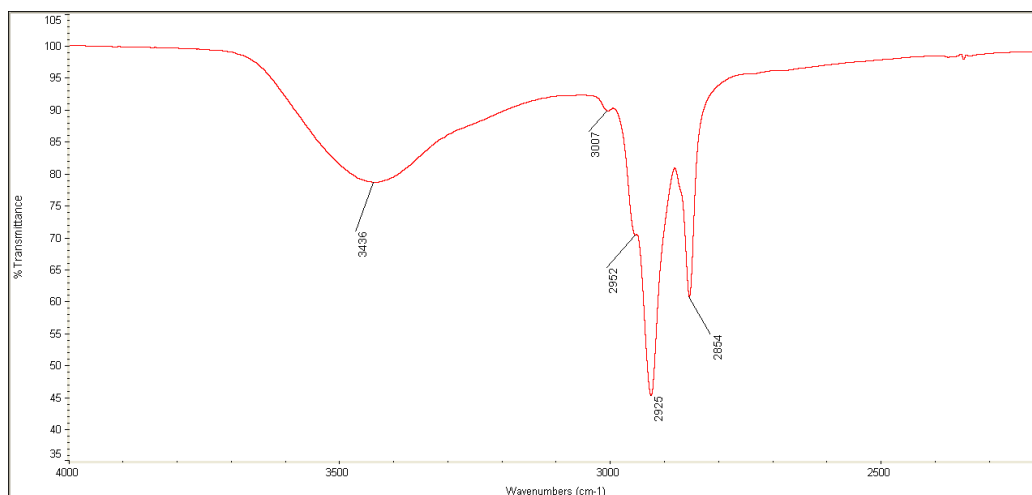


Figura 4.4: Spettro FT-IR in trasmissione delle NP in KBr tra 2200 e 4000 cm^{-1} .

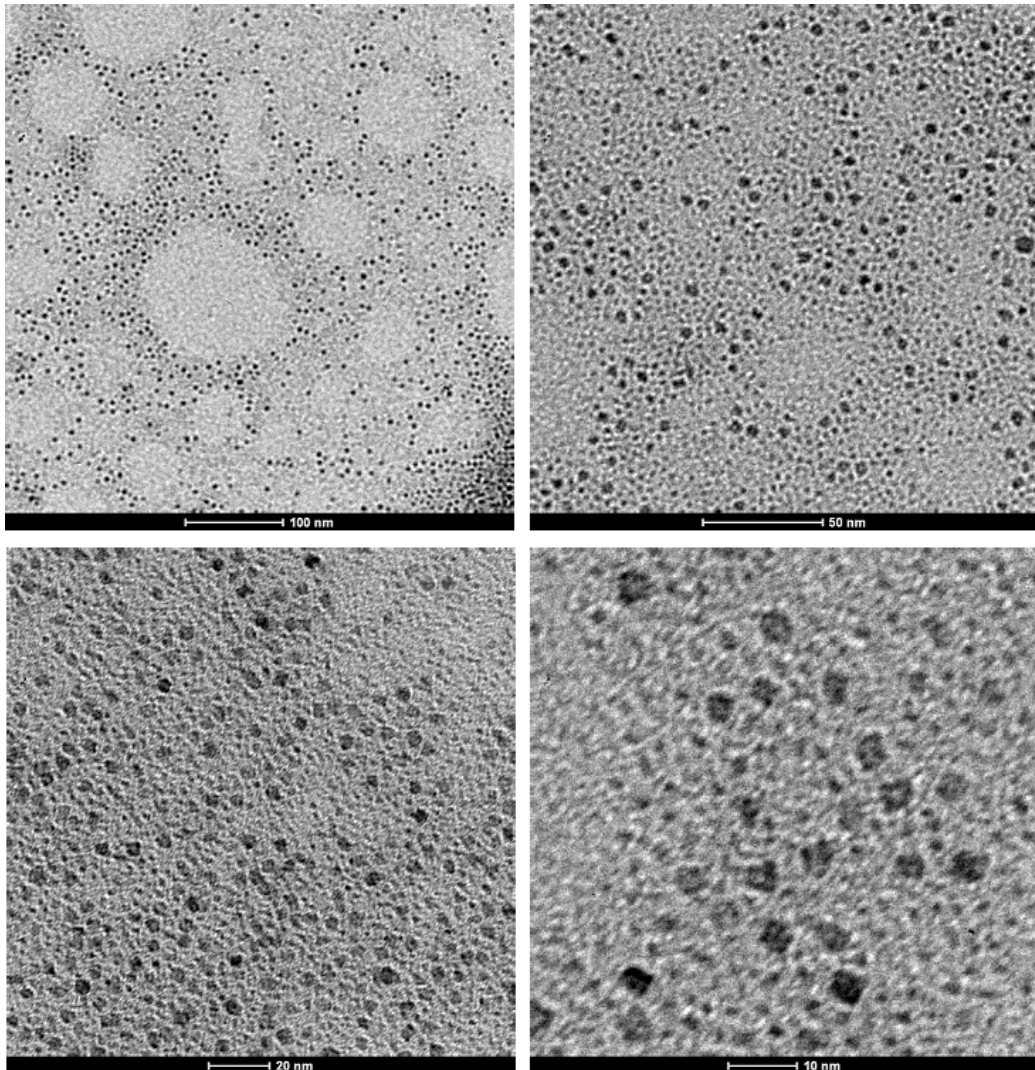
La banda allargata a 3436 cm^{-1} di stretching del legame O-H è dovuta alla presenza di molecole d'acqua adsorbite sulle NP e comunque presenti nella matrice di KBr.

4.6 Analisi micrografica TEM delle nanoparticelle disperse in *n*-esano e risutati

Come indicato in precedenza, un campione diluito con *n*-esano della sospensione di NP preparata è stato depositato su di un retino porta campioni in rame (carbon-coated) e lasciato evaporare. Si sono ricavate micrografie ad ingrandimento progressivo su più punti del campione per ottenere un'indicazione più precisa della distribuzione ed omogeneità dimensionale delle NP. Si riporta di seguito una selezione significativa delle immagini ottenute a progressivo ingrandimento. Per ciascuna è riportato in basso il righello di riferimento per la determinazione

delle dimensioni.

Figura 4.5: Immagini TEM delle nanoparticelle ottenute, a vari gradi di ingrandimento.

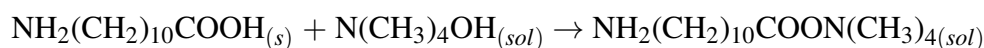


Come si può osservare dalla figura precedente, le NP sono di forma regolare (pseudosferica), hanno dimensioni omogenee e molto ridotte. Il diametro medio, misurato su un campione di 100 NP risulta di 4.5 ± 0.7 nm.

Le NP così ottenute, essendo liposolubili (dispersibili in solventi apolari) richiedono per l'applicazione a sistemi biologici il trattamento con opportuni tensioattivi per renderle polari e, possibilmente, idrosolubili. Si è quindi proceduto alla preparazione del tensioattivo 11-ammino-undecanoato di tetrametilammonio e al trattamento delle NP.

4.7 Sintesi del tensioattivo 11-ammino-undecanoato di tetrametilammonio

Anche la sintesi del tensioattivo 11-ammino-undecanoato è stata sviluppata secondo il procedimento seguito da Sun et al.[13], secondo la reazione:



In un pallone a due colli da 250 ml si sospendono 10.00 g di acido 11-ammino-undecanoico ($\text{NH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$, 49.7 mmol) in 100 ml di metanolo, in atmosfera inerte (N_2). Si aggiunge la soluzione di tetrametilammonio idrossido in metanolo ($\text{N}(\text{CH}_3)_4\text{OH}$) lentamente fino a pH neutro (18.20 ml). Si porta a secchezza la sospensione bianca sotto vuoto a temperatura ambiente utilizzando un pompa rotativa. Si riprende il solido bianco con 100 ml di tetraidrofurano a caldo (50°C). Si lascia ricristallizzare per raffreddamento e si filtra il solido su Gooch. Si secca sotto vuoto e si conserva sotto atmosfera inerte.

4.8 Trattamento delle nanoparticelle con tensioattivo e purificazione

Si preleva un'aliquota di 5 ml di sospensione in *n*-esano di nanoparticelle magnetiche e si porta a secchezza. Il residuo solido (30 mg) viene ridisperso in 0.5 ml di *n*-esano e trattato con una soluzione di 30 mg di 11-ammino-undecanoato di tetrametilammonio in 5 ml di diclorometano anidro. Si osserva la precipitazione

di un solido marroncino che viene separato con un magnete e lavato 3 volte con 5 ml di diclorometano e seccato sotto vuoto.

Capitolo 5

Conclusioni finali e prospettive

Nella presente tesi si è preso in considerazione il processo di sintesi di nanoparticelle magnetiche a base di magnetite (Fe_3O_4) per via chimica, partendo cioè da precursori molecolari e procedendo alla formazione e crescita delle particelle. In particolare, si è voluto studiare la tecnica di sintesi per decomposizione termica, la quale consente di ottenere NP di magnetite in modo controllato per parziale riduzione del Fe(III) generato dalla degradazione del complesso $[\text{Fe}(\text{acac})_3]$ e la sua parziale riduzione in soluzione ad opera di un alcool a lunga catena (1,2-tetradecandiolo). Operando in solvente non acquoso (etere difenilico) è possibile raggiungere la temperatura di decomposizione del complesso precursore (300°C) alla quale si ha il processo di nucleazione (formazione di un numero elevato di cristalli in sospensione) ed accrescimento (aumento delle dimensioni delle nanoparticelle). La presenza in soluzione di acido oleico e oleilammina permette la stabilizzazione superficiale delle NP così formate e ne impedisce l'aggregazione che porterebbe ad un aumento eccessivo delle loro dimensioni. Si sono così ottenute NP di magnetite monodisperse di 4.5 nm e forma molto regolare come evidenziato dalla caratterizzazione microscopica condotta al microscopio elettronico a trasmissione (TEM). La composizione e la protezione con oleato sono state confermate dall'analisi infrarossa (FT-IR) che mostra i segnali tipici dei modi vibrazionali di Fe_3O_4 e delle molecole dello stabilizzante organico.

Si possono prevedere i seguenti sviluppi al lavoro descritto in questa tesi:

- Sintesi di NP di dimensioni maggiori.

- Studio delle proprietà magnetiche delle NP in funzione della dimensione.
- Funzionalizzazione delle NP per la dispersione in solventi polari (acqua, PEG, etc.).
- Studio della dispersione delle diverse NP in solventi diversi.
- Studio della viscosità dei ferrofluidi ottenuti.
- Prove di riscaldamento dei ferrofluidi ottenuti con le NP.

Bibliografia

- [1] Gordon RT, Hines JR, and Gordon D. Intracellular hyperthermia. a biophysical approach to cancer treatment via intracellular temperature and biophysical alterations. *Med Hypothesis*, 5:83–102, 1979.
- [2] Li-Ying Zhang, Hong-Chen Gu, and Xu-Man Wang. Magnetite ferrofluid with high specific absorption rate for application in hyperthermia. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 311, 2007.
- [3] Makoto Suto, Yasutake Hirota, Ryo Kasuya Hiroaki Mamiya, Asaya Fujita, Kazuyuki Tohji, and Balachandran Jeyadevan. Heat dissipation mechanism of magnetite nanoparticles in magnetic fluid hyperthermia. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 321:1493–1496, 2009.
- [4] M. Gheisari, M. Mozaffari, M. Acet, and J. Amighian. Preparation and investigation of magnetic properties of wüstite nanoparticles. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 320:2618– 2621, 2008.
- [5] V. K. LaMer and R. H. Dinegar. *Journal of the American Chemical Society*, 72:4847–4854, 1950.
- [6] C. B. Murray, C. R. Kagan, and M. G. Bawendi. Synthesis and characterization of monodisperse nanocrystals and close-packed nanocrystal assemblies. *Annual Review of Materials Science*, 30, 2000.
- [7] Shouheng Sun and Hao Zeng. Size-controlled synthesis of magnetite nanoparticles. *Journal of the American Chemical Society*, 124:8204–8205, 2002.

- [8] Chao Liu, Bingsuo Zou, Adam J. Rondinone, and Z. John Zhang. Reverse micelle synthesis and characterization of superparamagnetic MnFe_2O_4 spinel ferrite nanocrystallites. *The journal of physical chemistry*, 104:1141–1145, 2000.
- [9] Jun Wang, Jingjun Sun, Qian Sun, and Qianwang Chen. One-step hydrothermal process to prepare highly crystalline Fe_3O_4 nanoparticles with improved magnetic properties. *Materials Research Bulletin*, 38:1113–1118, 2003.
- [10] Yuan hui Zheng, Yao Cheng, Feng Bao, and Yuan sheng Wang. Synthesis and magnetic properties of Fe_3O_4 nanoparticles. *Materials Research Bulletin*, 41:525–529, 2006.
- [11] R. Vijayakumara, Yu. Koltypina, I. Felnerb, and A. Gedanken. Sonochemical synthesis and characterization of pure nanometer-sized Fe_3O_4 particles. *Materials Science and Engineering*, 286:101–105, 2000.
- [12] Jiri Pinkasa, Vendula Reichlova, Radek Zborilb, Zdenek Moraveca, Petr Bezdickac, and Jirina Matejkova. Sonochemical synthesis of amorphous nanoscopic iron(iii) oxide from $\text{Fe}(\text{acac})_3$. *Ultrasonics Sonochemistry*, 15:257–264, 2008.
- [13] Sun S., Zeng H., Robinson D.B., Raoux S., Rice P.M., Wang S.X., and Li G. Monodisperse MFe_2O_4 ($\text{M} = \text{Fe}, \text{Co}, \text{Mn}$) nanoparticles. *Journal of the American Physical Society*, 126:273–279, 2004.
- [14] M. Klokkenburg, J. Hilhorst, and B.H. Ern . Surface analysis of magnetite nanoparticles in cyclohexane solutions of oleic acid and oleylamine. *Vibrational Spectroscopy*, 43:243–248, 2007.
- [15] Andreas Jordan, Regina Scholz, Peter Wust, Horst Fakhling, and Roland Felix. Magnetic fluid hyperthermia (MFH): Cancer treatment with ac magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 201:413–419, 1999.
- [16] D.C.F. Chan, D.B. Kirpotin, and P.A. Bunn Jr. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 122:374, 1993.

- [17] Sophie Laurent, Silvio Dutz, Urs O.Häfeli, and Morteza Mahmoudi. Magnetic fluid hyperthermia: Focus on superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Advances in Colloid and Interface Science*, 166:8–23, 2011.
- [18] Frenkel J and Dorfman J. Spontaneous and induced magnetisation in ferromagnetic bodies. *Nature*, 126:274–275, 1930.
- [19] Abolfazl Akbarzadeh, Mohamad Samiei, and Soodabeh Davaran. Magnetic nanoparticles: preparation, physical properties, and applications in biomedicine. *Springer*, 2012.
- [20] An-Hui Lu, E. L. Salabas, and Ferdi Schüth. Magnetic nanoparticles: Synthesis, protection, functionalization, and application. *Angewandte Chemie*, 46:1222–1244, 2007.
- [21] G. H. Lee, S. H. Kim, B. J. Choi, S. H. Huh, Y. Chang, B. Kim, J. Park, and S. J. Oh. Magnetic properties of Needle-like α -FeOOH and γ -FeOOH nanoparticles. *Journal of the Korean Physical Society*, 45:1019–1024, 2004.