



# **UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Dipartimento di Ingegneria Elettronica**

**Tesi di Laurea**

**Metodi di sintesi di nanoparticelle magnetiche per applicazioni mediche**

**Relatore:** *Dott. Roberta Bertani*

**Laureando:** *Favaro Jonny*

**Anno Accademico 2011-2012**



## **INDICE**

<b>1 INTRODUZIONE.....</b>	<b>5</b>
1.1 Definizioni e concetti base.....	5
1.2 Caratterizzazione morfologica delle nanoparticelle .....	9
1.3 Caratterizzazione magnetica delle nanoparticelle .....	12
1.4 Possibili applicazioni per nanoparticelle .....	14
1.4.1 Diagnostica per immagini .....	15
1.4.1.1 Nanoparticelle magnetiche come agente di contrasto nella MRI.....	15
1.4.1.2 MRI e diagnostica per immagini di tipo ottico.....	17
1.4.1.3 MRI e tomografia a emissione di positroni.....	18
1.4.1.4 MRI e tomografia computerizzata.....	19
1.4.2 Trasporto mirato di medicinali (drug delivery) e di geni.....	20
1.4.3 Magnet permanenti.....	21
1.4.4 Trattamento dei tessuti fisiologici.....	23
1.4.5 Ipertermia .....	24
1.5 Materiali utilizzati.....	27
1.5.1 Metalli Puri.....	30
1.5.2 Leghe metalliche.....	31
Ferro-Cobalto.....	31
Ferro-Nichel.....	31
Ferro-Platino.....	32
1.5.3 Ossidi metallici.....	33
<b>2 PROCESSI DI SINTESI .....</b>	<b>35</b>
2.1 Introduzione ai tipi di sintesi .....	35
2.2 Processi di sintesi per nanoparticelle magnetiche.....	37
2.2.1 Co-Precipitazione.....	37
2.2.2 Decomposizione Termica.....	41
2.2.3 Microemulsione.....	47
2.2.4 Sintesi Idrotermica.....	49
2.2.5 Sintesi Sonochimica.....	51
2.2.6 Pirolisi laser.....	53
<b>3 FUNZIONALIZZAZIONE.....</b>	<b>56</b>
3.1 Introduzione alla funzionalizzazione delle nanoparticelle.....	56
3.2 Metodi di Funzionalizzazione di nanoparticelle.....	58
3.3 Funzionalizzazione con composti organici .....	58
3.3.1 Tensioattivi .....	60
3.3.2 Polimeri.....	63
3.3.3 Funzionalizzazione con Molecole biologiche.....	66
3.4 Funzionalizzazione con composti inorganici.....	67
3.4.1 Ossidazione.....	68
3.4.2 Metalli.....	69

## *SINTESI DI NANOPARTICELLE MAGNETICHE*

3.4.3 Ossido di Silicio.....	71
3.4.4 Rivestimento in Carbonio.....	74
3.4.5 Nanoparticelle disperse in matrice.....	75
<b>4 CONCLUSIONE.....</b>	<b>80</b>
<b>5 TABELLE DEI COMPOSTI CHIMICI UTILIZZATI.....</b>	<b>82</b>
<b>6 BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>86</b>

## 1 INTRODUZIONE

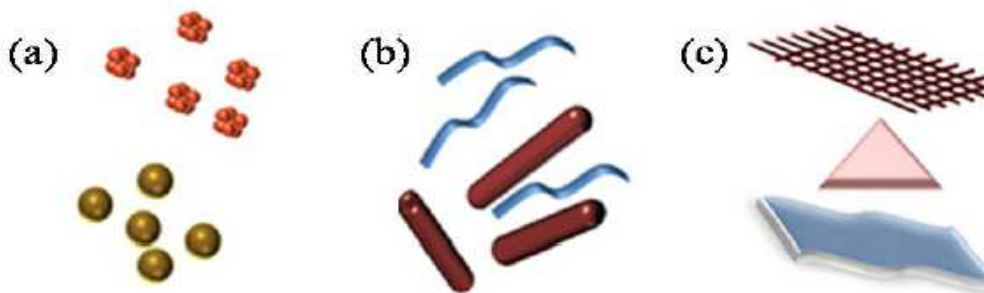
### 1.1 Definizioni e concetti base

Le nanostrutture oltre che in base alla loro natura chimica sono classificate anche in base alla loro forma e dimensione.

Vengono suddivise in particolare in materiali 0D (quasi-zero-dimensional), 1D(quasi-one-dimensional ) e 2D (nanomateriali bi-dimensionali ).

Nel caso dei materiali di tipo 0D tutte le dimensioni hanno lo stesso ordine di grandezza (come nel caso di sfere o strutture cristalline più complesse ma che godono di simmetria); i materiali di tipo 1D hanno una dimensione che supera di molti ordini di grandezza le altre due dimensioni (ne sono un esempio i nanotubi , le nanofibre ecc); i materiali di tipo 2D sono materiali con struttura planare dove due dimensioni superano di molti ordini di grandezza la dimensione rimanente (nanodischi , film sottili ecc).

Noi ci occuperemo maggiormente dei materiali di tipo 0D con qualche accenno ai materiali di tipo 1D.



*figura 1: a)nanomateriali di tipo 0D--b)nanomateriali di tipo 1D--c)nanomateriali di tipo 2D*

I nanomateriali si dividono in due principali categorie: materiali compatti e nanodispersioni. I primi sono costituiti da strutture rigide, isotrope, dove le nanoparticelle sono mantenute alle distanze volute grazie a rigidi elementi strutturali di dimensioni paragonabili alle nanoparticelle stesse(Es. una matrice nella quale sono inserite le nanoparticelle). Le nanodispersioni, di cui ci occuperemo, prevedono invece un mezzo dispersivo nel quale sono contenute le nanoparticelle. Il vero ostacolo quando si parla di questo tipo di nanomateriali è evitare che si abbiano agglomerazioni all'interno del mezzo dispersivo.

Alla base della definizione delle nanoparticelle vi è la sostanziale differenza tra le proprietà di queste ultime e il materiale grezzo.

Generalmente si parla di nanoparticelle quando la dimensione di queste ultime non supera i 100 nm e nel caso di applicazioni che ne sfruttino le peculiari proprietà magnetiche le dimensioni diventano in sostanza paragonabili a quelle dei domini magnetici nei corrispondenti materiali [1].

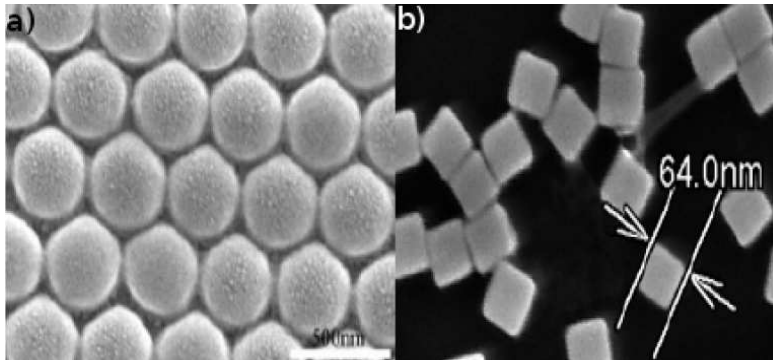


figura 2: Alcuni esempi di nanoparticelle a) Particelle sferiche di FePt  
b) particelle cubiche di argento

Le particelle che godono di questa proprietà sono dette quindi a *singolo dominio*.

Lo studio sulle nanoparticelle mostra risvolti interessanti nel momento in cui si abbia a che fare con dimensioni paragonabili o inferiori a quelle dei singoli domini magnetici. In questo caso oltre che fenomeni di ferromagnetismo si riscontra la presenza di fenomeni più complessi tra i quali il superparamagnetismo.

Masse di nanoparticelle a singolo dominio magnetico possono presentare fenomeni di isteresi come nel caso del materiale grezzo.

Nel caso dei materiali ferromagnetici tradizionali l'aumento del campo magnetico esterno applicato porta a un aumento della magnetizzazione del materiale a causa del successivo movimento e allineamento dei vari domini magnetici. Quando si ha un allineamento completo di tutti i domini si è raggiunta la cosiddetta magnetizzazione di saturazione. Se si fa scendere il campo magnetico esterno comunque si ha una magnetizzazione residua del materiale anche a campo magnetico esterno nullo.

Il valore del campo magnetico esterno necessario per portare a zero la magnetizzazione è detto campo coercitivo ( $H_c$ ).

Con un insieme di nanoparticelle il momento magnetico di ogni singola particella va a interagire con quella delle particelle vicine portando a un orientamento delle

stesse lungo la direzione del campo magnetico applicato generando quindi un allineamento complessivo.

Mentre nel caso dei normali materiali ferromagnetici questo allineamento è dovuto all'orientamento dei diversi domini magnetici lungo la direzione del campo magnetico esterno applicato, nel caso delle nanoparticelle questo non è possibile in quanto è necessario vincere l'anisotropia delle singole particelle.

Perché una particella si trovi nelle condizioni di singolo dominio il diametro deve essere inferiore a

$$R_{sd} = 36 \frac{\sqrt{AK}}{\mu_0 M_s^2}$$

dove A è la costante di cambio, K è la costante di anisotropia e Ms è la magnetizzazione di saturazione

Material	$D_c$ [nm]
hcp Co	15
fcc Co	7
Fe	15
Ni	55
SmCo <sub>5</sub>	750
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	128

*Tabella 1: Dimensione stimata delle nanoparticelle sferiche a singolo dominio per diversi materiali*

Per una particella a singolo dominio il valore dell'energia richiesta per invertire la magnetizzazione da una configurazione magnetica stabile ad un'altra è detta energia di anisotropia e il suo valore è dato da

$$E_{anisotropia} = \frac{KV}{K_B T}$$

dove V è il volume della particella,  $K_B$  è la costante di Boltzman, K è la costante di anisotropia e T è la temperatura.

Se l'energia termica è sufficiente per superare l'energia di anisotropia la magnetizzazione non è più stabile e la particella si dice in questo caso superparamagnetica.

Così un insieme di nanoparticelle, ciascuna con il proprio momento magnetico, può essere facilmente saturato in presenza di un campo magnetico esterno, ma la

magnetizzazione ritorna immediatamente a zero dopo la rimozione del campo stesso a causa delle fluttuazioni termiche.

Questo comportamento è analogo ai normali materiali paramagnetici, con la sola differenza che nel caso delle nanoparticelle è il momento magnetico collettivo dell'intera particella che presenta questo comportamento e non i singoli dipoli magnetici a livello atomico, da cui il termine superparamagnetico.

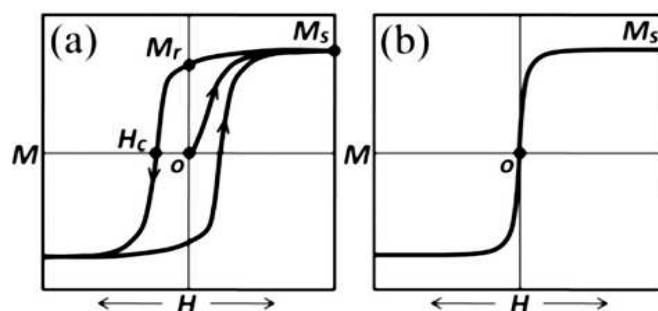


figura 3: (a) nanoparticelle ferromagnetiche  
(b) nanoparticelle superparamagnetiche

La temperatura alla quale l'energia termica supera l'energia di anisotropia è detta temperatura di bloccaggio e indicata con  $T_B$ .

Questa temperatura rappresenta l'effettivo passaggio dalla condizione di ferromagnetismo a quella di superparamagnetismo e dipende da vari parametri quali la costante anisotropa(K), la dimensione delle particelle e il campo magnetico applicato[7].

$$T_B = \frac{K V}{30 K_B}$$

Subito si può quindi mettere in evidenza come nanoparticelle di diverse dimensioni comportino temperature di bloccaggio differenti tra loro e quindi diverso comportamento magnetico. Anche la forma delle nanoparticelle incide su comportamento finale: particelle con costante di anisotropia elevata comportano anche un diametro critico maggiore.

Aspect ratio (c/a)	$H_c$ [Oe]
1.1	820
1.5	3300
2.0	5200
5.0	9000
10	10100

Tabella 2: Influenza della forma della particella sul valore del campo coercitivo



Il superparamagnetismo che vede un impiego in molte applicazioni rappresenta invece un problema in molti altri casi. Avere una stabilità magnetica anche con la presenza di particelle di piccole dimensioni sta diventando quanto mai rilevante e la realizzazione di particelle con un'elevata anisotropia sembra essere una buona soluzione.

In ambito biomedico si sfrutta invece questa caratteristica grazie agli effetti soprattutto di tipo termico che queste particelle garantiscono nonché l'elevata magnetizzazione di saturazione.

## 1.2 Caratterizzazione morfologica delle nanoparticelle

Poiché il comportamento magnetico dipende da forma e dimensione delle nanoparticelle è cruciale conoscere tali parametri con precisione.

Al fine di determinare l'esatta dimensione delle particelle ottenute nei vari processi di sintesi si utilizza un sistema molto preciso che passa sotto il nome di TEM (Transmission electron microscopy).

All'interno del testo saranno presenti molte immagini ottenute attraverso l'uso del TEM ed è opportuno dare una breve descrizione relativamente al suo funzionamento.

A livello meccanico il TEM è costituito da :

1. una colonna cilindrica alta e cava nella quale viene creato il vuoto fondamentale per il funzionamento dello strumento; sulla parte superiore della colonna è presente il catodo, normalmente costituito da un filamento di tungsteno che una volta riscaldato agisce come fonte di elettroni

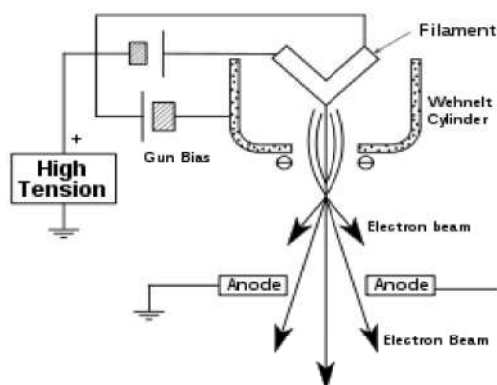


figura 4: schema del filamento utilizzato per produrre il fascio di elettroni

2. *lenti elettromagnetiche*, che hanno il compito di accelerare nonché deviare il fascio di elettroni permettendo di realizzare un sottile fascio e consentendo la messa a fuoco.

Lungo il TEM sono presenti tre tipi di elettromagneti a seconda del loro scopo:

1. del condensatore: per mettere a fuoco il fascio sul campione
2. dell'obiettivo: per raccogliere l'immagine
3. dell'oculare: per ingrandire ulteriormente l'immagine
3. *la console di controllo* con la quale si può regolare la tensione che viene applicata agli elettromagneti permettendo la variazione del valore di ingrandimento
4. *uno schermo* per raccogliere l'immagine finale; gli elettroni che colpiscono lo schermo eccitano la copertura di cristalli fluorescenti che emettono luce visibile, percepita esternamente come un'immagine.

Si tratta di uno schermo al fosforo realizzato con piccole particelle (10-100  $\mu\text{m}$ ) di solfuro di zinco; spesso è anche presente un sistema di acquisizione immagine con sensore CCD.[13]

Più in dettaglio la formazione dell'immagine nel TEM dipende dalla dispersione degli elettroni generata dal campione che viene sottoposto al fascio.

Per esempio se non vi fosse nessun campione nessun elettrone subirebbe deviazione e lo schermo risulterebbe uniformemente illuminato.

In presenza di un campione invece parte degli elettroni incidendo sugli atomi di quest'ultimo vengono deviati di un angolo che fa sì che questi non partecipino alla formazione dell'immagine finale.

Nel caso di particelle di tipo biologico, avendo queste bassa capacità di disperdere gli elettroni, è necessario realizzare prima delle soluzioni con metalli pesanti che si legano in maniera differente alle diverse parti del campione.

Laddove i metalli sono presenti in concentrazione maggiore il fascio subirà una maggior deviazione e in quel punto l'immagine apparirà più scura.

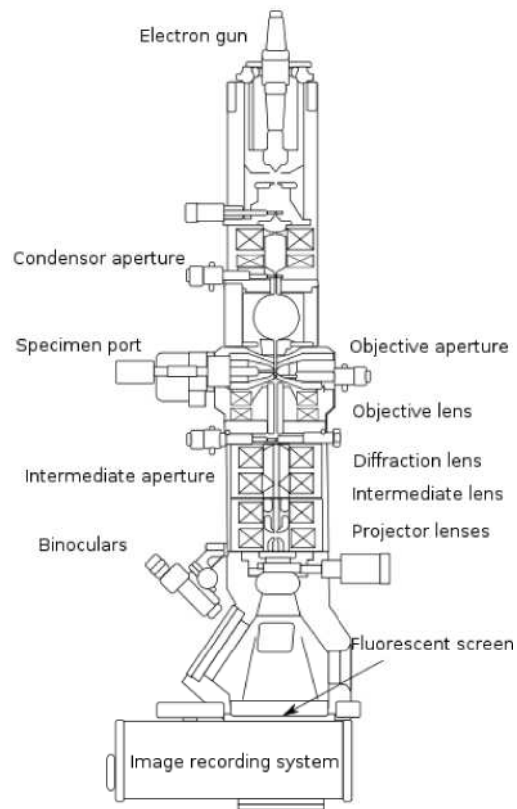


figura 5: schema di un TEM

Si differenzia dal SEM (*scanning electron microscope*) che invece permette di ottenere immagini relative alla superficie dei campioni utilizzati.

La formazione dell'immagine si basa infatti sugli elettroni che vengono riflessi dalla superficie del campione non permettendo l'analisi della struttura interna.

Il potere di risoluzione<sup>1</sup> di un microscopio a scansione (50 nm) è inoltre leggermente inferiore di quello di un microscopio a trasmissione (0.1 nm) [13].

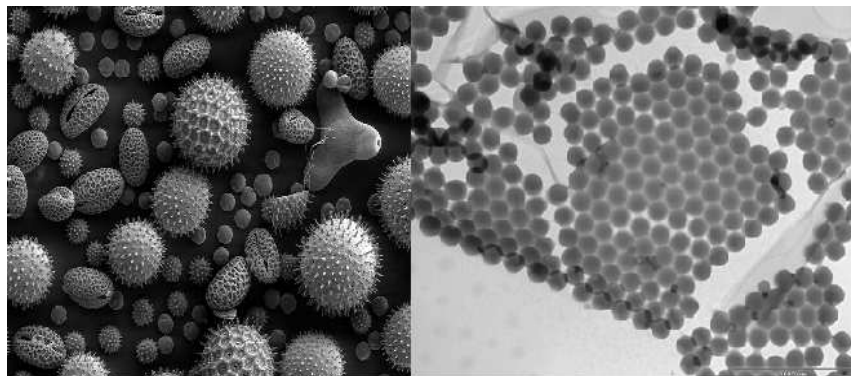


figura 6: Differenza tra un'immagine SEM (sinistra) e una ottenuta con TEM (destra)

<sup>1</sup> Per potere risolutivo si intende la distanza minima alla quale due punti vengono distinti

### 1.3 Caratterizzazione magnetica delle nanoparticelle

Oltre alla caratterizzazione morfologica della nanoparticella è fondamentale anche la misura della magnetizzazione.

Per effettuare questa misurazione vengono utilizzati strumenti quali:

- **BILANCIA DI GOUY**: il campione viene posto sul braccio di una bilancia e parzialmente sospeso tra i due poli di un elettromagnete dalle caratteristiche note.

La bilancia misura la differenza tra la massa del campione originaria e quella ricavata quando su di esso agisce la forza attrattiva o repulsiva generata dal campo magnetico esterno.

La formula che lega la forza alla suscettività magnetica del materiale campione è:

$$F = \frac{A X_M H^2}{2 V_m}$$

dove A è la superficie del contenitore,  $X_M$  è la suscettività magnetica, H è il campo magnetico e  $V_m$  è il volume molare della sostanza in esame.

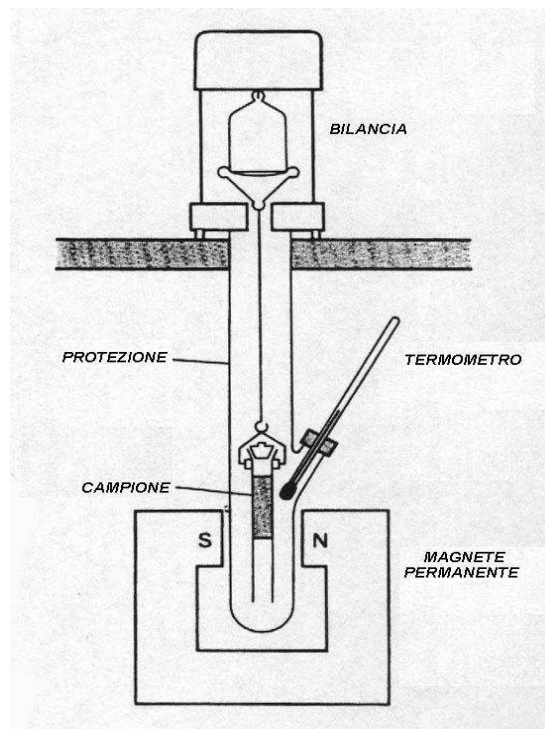


Figura 7: Bilancia di Gouy

- **BILANCIA DI EVANS**: costituisce una sorta di evoluzione della bilancia di Gouy con l'utilizzo di un campione stazionario e magneti mobili. Il suo funzionamento si basa sulla misura del cambiamento di corrente necessario a bilanciare la posizione di una coppia di elettromagneti quando tra loro viene interposto il campione. Ovviamente più recenti adattamenti per la determinazione del punto di equilibrio non utilizzano il classico ago ma fotodiodi che modificano il valore della corrente applicata ai magneti mobili fino a raggiungere la condizione di equilibrio.

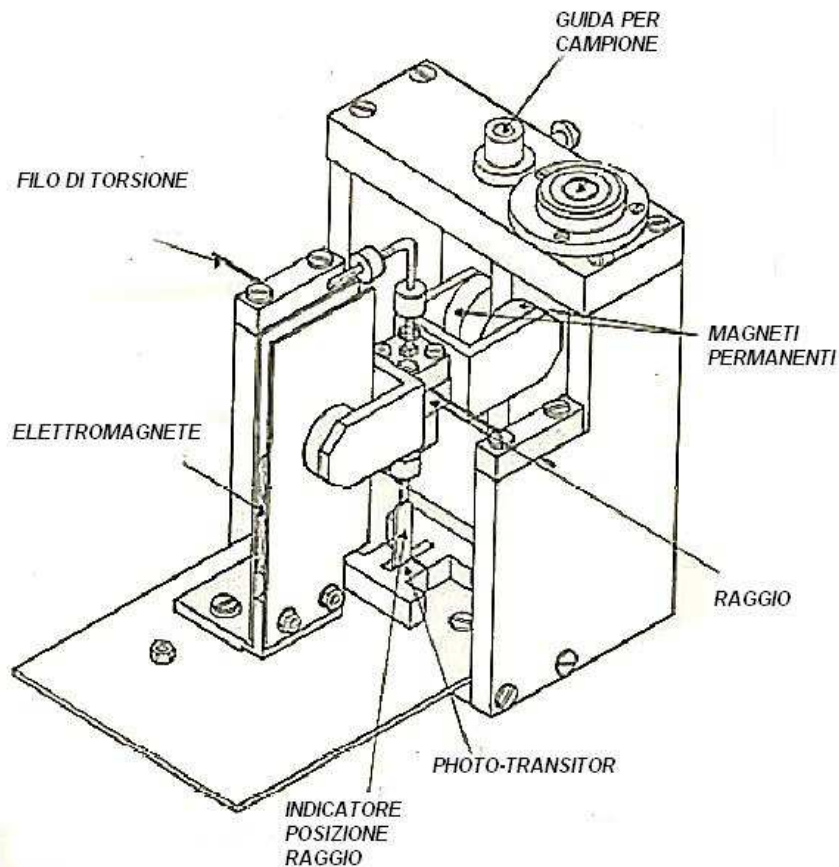


Figura 8: Bilancia di Evans

## 1.4 Possibili applicazioni per nanoparticelle

Negli ultimi anni parallelamente all'intensificarsi degli studi sulle nanoparticelle si è visto anche un netto aumento dei campi di applicazione nei quali queste vengono sfruttate. Uno dei punti cardine in questo campo ai fini dell'utilizzo delle nanoparticelle è il concetto di funzionalizzazione che tratteremo in seguito ma che è fondamentale per capire come queste possano essere utilizzate in diversi ambiti. Le nanoparticelle metalliche (siano esse costituite da ossidi o metalli puri) costituiscono in sostanza il nucleo del nanomateriale mentre altri composti vengono utilizzati come rivestimento per cercare di sfruttare le proprietà di entrambi.

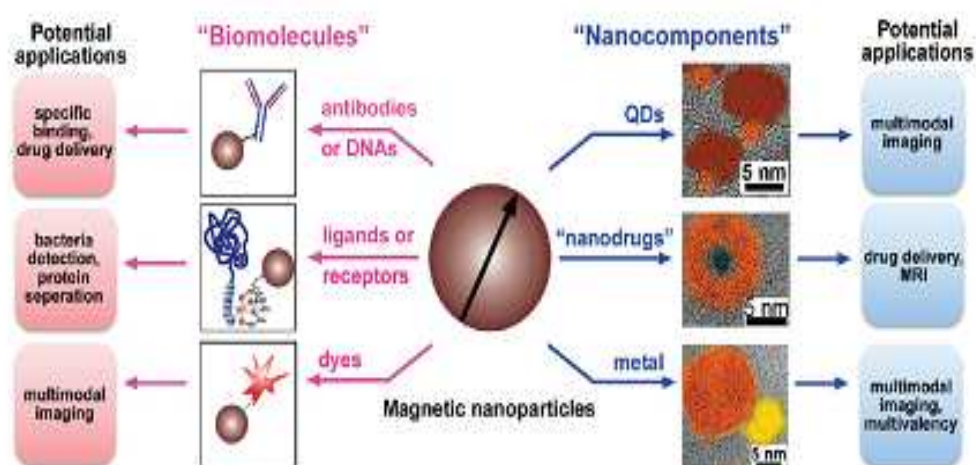


Figura 9: Funzionalizzazione di nanoparticelle

Normalmente il nucleo viene protetto da uno o più strati di materiali (come per esempio il silicio, il carbonio, molecole biologiche ecc ) che fungono anche da leganti per eventuali ulteriori rivestimenti che garantiscano la funzionalizzazione della nanoparticella.

A seconda delle applicazioni anche dimensione e uniformità di quest'ultima possono essere di fondamentale importanza; non solo per il fatto che le proprietà intrinseche delle nanoparticelle sono pesantemente legate alla loro dimensione ma anche perché spesso è l'applicazione stessa che richiede particolari specifiche (come nel caso in cui una particella debba essere in grado di penetrare una membrana cellulare)[2].

Tra le applicazioni nel quale l'uso di nanoparticelle magnetiche si sta maggiormente affermando troviamo :

### **1.4.1 Diagnostica per immagini**

La diagnostica per immagini fa riferimento alla caratterizzazione e misura di processi di tipo biologico a livello cellulare o molecolare. Tra le varie modalità utilizzate troviamo bioluminescenza ottica, fluoroscopia, ultrasuoni, risonanza magnetica, spettroscopia a risonanza magnetica, tomografica ad emissione di fotone singolo e tomografia ad emissione di positroni.

Il fatto che l'utilizzo di una singola tecnica non permetta di ottenere informazioni complete ha portato allo sviluppo di tecniche che si basano sulla combinazione di due o più tipologie di diagnostica.

Per rendere questo possibile si utilizzano quindi nanomateriali opportunamente funzionalizzati[5].

#### ***1.4.1.1 Nanoparticelle magnetiche come agente di contrasto nella MRI***

L' MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) è uno dei metodi più potenti e meno invasivi di diagnostica per immagini utilizzati in medicina .

È basata sull'allineamento e sul moto di precessione dei protoni lungo un campo magnetico applicato esternamente. Applicando un impulso a radiofrequenza vi è una perturbazione di questo moto di precessione dei protoni rispetto alla direzione del campo magnetico. Una volta terminato l'impulso si ha il fenomeno di rilassamento , processo che porta i protoni a tornare al loro stato iniziale.

Ci sono due processi di rilassamento indipendenti da prendere in considerazione :rilassamento longitudinale (T1- recupero) e rilassamento trasversale (T2-decadimento); questi processi consentono di ricavare rispettivamente un'immagine chiara e una luminosa. Variazioni locali dei tempi di rilassamento dipendono dalla quantità di protoni presenti nonché dalla natura chimica e fisica dei tessuti presi in considerazione. Le nanoparticelle magnetiche vengono utilizzate come agente di contrasto relativamente al tempo di rilassamento T2 determinando un aumento del contrasto dell'immagine proporzionale al valore della magnetizzazione.

Numerosi tipi di nanoparticelle magnetiche sono stati confrontati al fine di verificarne gli effetti essendo dimensione e anisotropia collegati direttamente alla magnetizzazione.

Per esempio si è verificato che particelle da 12 nm di  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  mostrano un elevato valore di magnetizzazione pari a  $110 \text{ emu}^2 \text{ g}^{-1}$ .

Nanoparticelle di  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ,  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  e  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$  mostrano invece valori di magnetizzazione rispettivamente di 101, 99 e  $85 \text{ emu} \text{ g}^{-1}$ .

Nanoparticelle di  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  garantiscono un cospicuo aumento del contrasto grazie al basso valore di anisotropia e alla facile inversione di magnetizzazione[5]

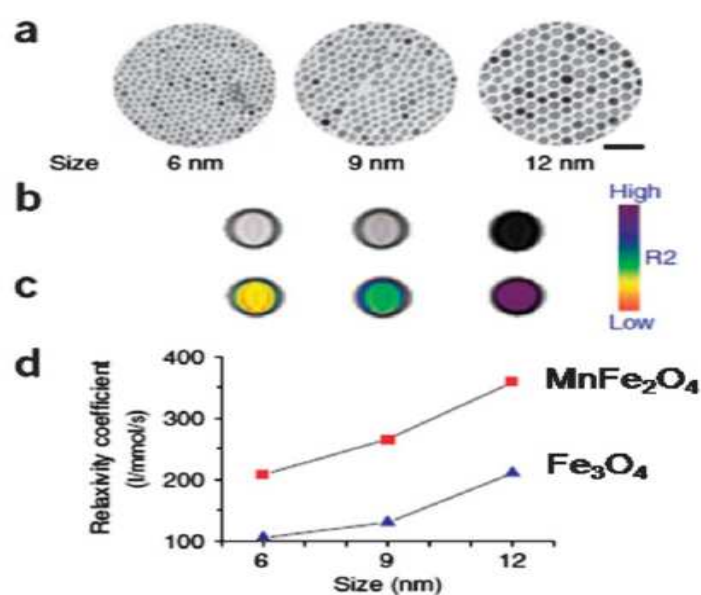


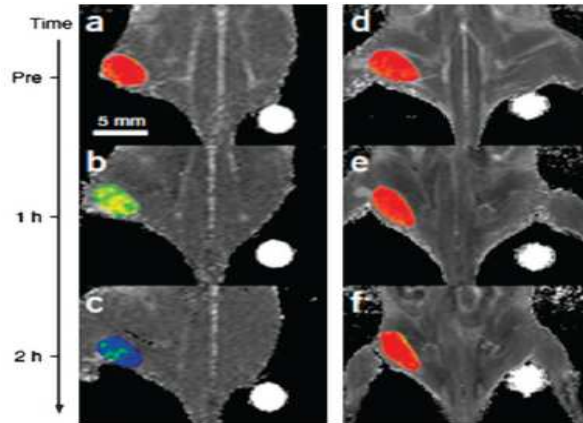
figura 10: confronto tra nanoparticelle di  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  e  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  relativamente all'aumento del contrasto nella MRI

In particolare particelle di  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  rivestite con Herceptin, un anticorpo che si lega facilmente a HER2/neu (un marcatore presente soprattutto nel caso di tumori ai polmoni o alle ovaie) si sono dimostrate efficaci nella individuazione di cellule cancerose.

Un confronto con nanoparticelle di  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  trattate allo stesso modo mostra una netta differenza nei risultati: mentre le particelle di ossido di ferro si dimostrano completamente inefficaci, le particelle di  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  permettono di individuare facilmente eventuali cellule tumorali grazie a una marcata differenza di colorazione nelle immagini ottenute con risonanza magnetica.

<sup>2</sup> Nel sistema di misura internazionale la misura della magnetizzazione è data come Area\*corrente ( $\text{m}^2 \cdot \text{A}$ ).  $1 \text{ emu} = 1 \frac{\text{erg}}{\text{G}} = 10^{-3} \left( \text{m}^2 \text{ A oppure } \frac{\text{J}}{\text{T}} \right)$





*figura 11: differenza tra un'immagine ottenuta con particelle di MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (a-c) e con particelle di Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (d-f)*

Recenti studi hanno anche verificato l'efficacia di particelle di Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> di dimensioni ridotte (<10 nm) per l'individuazione di cellule tumorali. Per esempio particelle di Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> con diametro medio di 4,5 nm sono state sintetizzate e funzionalizzate con c(RGDyK) che ha le stesse capacità dell'Herceptin dimostrando la validità di queste nanoparticelle come agente di contrasto.

Al momento le ricerche sono finalizzate a individuare nuove tipologie di particelle che permettano di andare a aumentare ulteriormente il livello di contrasto nelle immagini e che garantiscano un corretto indirizzamento delle particelle nei tessuti[7].

#### **1.4.1.2 MRI e diagnostica per immagini di tipo ottico**

La diagnostica per immagini di tipo ottica è un metodo molto conosciuto e normalmente prevede l'utilizzo di coloranti organici per favorire una più facile valutazione delle immagini ottenute.

Fluoresceina isotiocianato (FITC), Dil (un colorante idrofobo e lipofilo) e Cy5.5 (un altro colorante) sono normalmente legati a nanoparticelle magnetiche per permettere di combinare entrambe le modalità di diagnostica: ottica e MRI.

Grazie alla sua stabilità chimica e alla sua biocompatibilità il silicio è ampiamente utilizzato in biomedicina. L'ossido di silicio mesoporoso è un tipo particolare di materiale che viene utilizzato per l'indirizzamento di medicinali in quanto la sua struttura porosa permette di diffondere le sostanze desiderate nella struttura esterna della particelle stessa.

Con l'aggiunta di molecole organiche come coloranti, queste particelle rivestite di ossido di silicio divengono quindi nanostrutture multi funzionalizzate.

Alcuni esempi sono particelle di ossido di ferro con rivestimento di ossido di silicio realizzate tramite copolimerizzazione di un composto di europio<sup>3+</sup>, (3-amminopropil) triethoxysilane (APS) e tetraetoossilano (TEOS) .

Altre particelle sono state realizzate con rivestimento di coloranti utili per l'imaging ad infrarosso che garantiscono un netto aumento di sensibilità nell'elaborazione delle immagini[5].

#### **1.4.1.3 MRI e tomografia a emissione di positroni**

La tomografia ad emissione di positroni (PET) è una tecnica di imaging che si basa sulla ricezione del segnale emesso da radiofarmaci formati da isotopi traccianti capaci di emettere positroni che vengono iniettati o inalati.

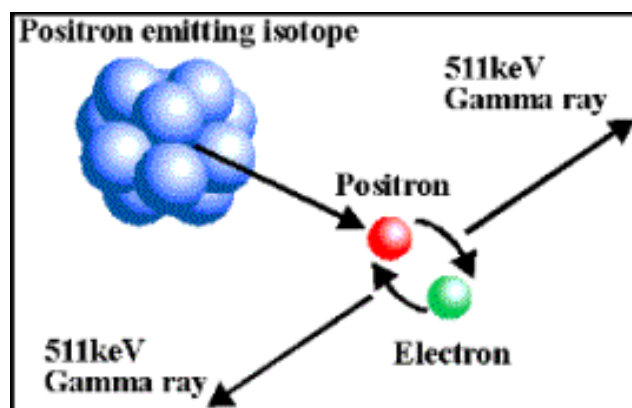
Una volta che il farmaco è inserito nel sistema fisiologico questo raggiunge una determinata concentrazione all'interno del tessuto da analizzare.

L'isotopo decade però molto velocemente e emette un positrone che avendo una vita assai breve dopo pochi millimetri annichisce con un elettrone e emette una coppia di fotoni gamma in direzioni opposte tra loro.

Questi elettroni raggiungono quindi uno scintillatore dove un fotomoltiplicatore permette il rilevamento del campo luminoso creato dai fotoni.

Il metodo si basa tutto sulla rilevazione della coppia di fotoni che quindi devono essere individuati con una differenza massima di pochi nanosecondi .

Se ciò non avviene ( cioè viene rivelato un fotone spaiato ) questo viene scartato al fine della creazione dell'immagine.

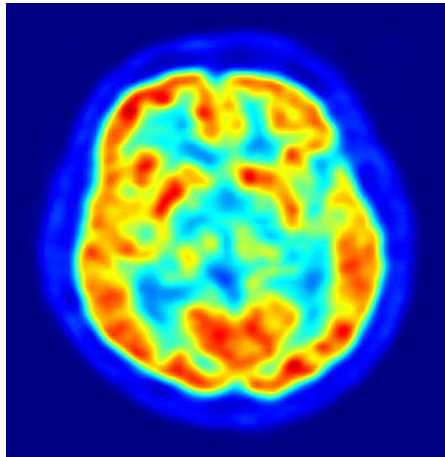


*figura 12: Decadimento del positrone*

Dalla rivelazione della coppia di fotoni si riesce a individuare la zona dalla quale questi provengono.

Tra gli elementi capaci di emettere positroni troviamo carbonio, azoto, ossigeno e fluoro .

La PET gode di un'elevata sensibilità ma una bassa risoluzione; l'MRI associata alla PET permette di ottenere anche un'elevata risoluzione dell'immagine finale[5].



*Figura 13: Esempio di immagine acquisita tramite PET*

#### **1.4.1.4 MRI e tomografia computerizzata**

La tomografia computerizzata è una metodica diagnostica per immagini, che sfrutta radiazioni ionizzanti (raggi X) e consente di riprodurre sezioni o strati (tomografia) corporei del paziente ed effettuare elaborazioni tridimensionali. Per la produzione delle immagini è necessario l'intervento di un elaboratore di dati (computerizzata). L'immagine viene realizzata tramite una misurazione dell'attenuazione subita da un fascio di raggi X che attraversa il campione.

Questa varia in base alla densità di elettroni del tessuto in esame.

La tac computerizzata consente di ottenere risultati migliori rispetto alla radiologia tradizionale per quanto riguarda la caratterizzazione dei tessuti molli.

Infatti permette di visualizzare anche le varie strutture anatomiche interne.

L'utilizzo di agenti di contrasto permette di differenziare strutture altrimenti aventi densità simile e di avere tempi di analisi molto più veloci .

In particolare è stato dimostrato come nanoparticelle di metalli nobili come oro e argento hanno un ottimo potenziale in questo genere di diagnostica grazie all'elevata biocompatibilità e l'alta densità di elettroni[5].

### 1.4.2 Trasporto mirato di medicinali (drug delivery) e di geni

Negli ultimi anni le nanoparticelle magnetiche si sono dimostrate altamente efficaci al fine di ottenere il trasporto mirato di medicinali per esempio per terapie rivolte alla cura dei tumori.

Sono molte le tipologie di materiali che vengono utilizzati a questo scopo come per esempio macromolecole, micelle, liposomi, vari tipi di polimeri.

In questi sistemi le sostanze sono legate, intrappolate, assorbite o incapsulate all'interno o sulla superficie di nano-matrici.

Le nanoparticelle si sono però dimostrate una valida alternativa rispetto a tutti questi altri metodi.

Nanoparticelle magnetiche legate a methotrexate (MTX), un medicinale usato nella cura dell'artrite reumatoide, possono individuare cellule cancerose che vanno a sovraccaricare i recettori dei folati<sup>3</sup>.

L'MTX può poi essere rilasciato dalle nanoparticelle a causa del basso pH<sup>4</sup> o degli enzimi intracellulari inducendo apoptosi<sup>5</sup> delle cellule cancerose.

Sono state realizzate particelle che cercano di combinare la funzione di trasporto mirato di medicinali e la diagnostica per immagini.

Ne sono un esempio particelle con struttura dumbbell di Au-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> legate a complessi di cisplatin, un tipo di sostanza terapeutica che si lega fortemente al DNA e ne interrompe la funzione di trascrizione ed è usata nella terapia di molte forme tumorali.

Ovviamente il fatto che il cisplatin sia liberato direttamente all'interno del tumore fa sì che questo sia molto più efficace rispetto a un eventuale somministrazione non mirata.

---

<sup>3</sup> Derivati dell'acido folico; essenziali per molte funzioni biologiche

<sup>4</sup> Il pH è una scala di misura dell'acidità o della basicità di una soluzione. Il termine p (operatore) indica il logaritmo in base 10 della concentrazione idrogenionica [H<sup>+</sup>] (più correttamente, dell'attività dello ione ossonio in soluzione acquosa) espressa in moli/litro e il cambio di segno. Il pH ha valori compresi tra lo 0 (acido forte) e il 14 (base forte).

$$pH = -\log_{10} [H_3O^+] = \log_{10} \frac{1}{[H_3O^+]}$$

<sup>5</sup> Morte programmata delle cellule

Nanoparticelle rivestite con varie sostanze possono essere funzionalizzate in maniera tale da essere facilmente assorbite da particolari tipi di tessuti oppure possono essere indirizzate verso determinate zone grazie all'azione di un campo magnetico esterno.

È il caso di nanoparticelle funzionalizzate con agenti di contrasto che vengono poi usate come già visto per la diagnostica per immagini.

Evoluzioni si sono ottenute anche nel campo della terapia genica dove DNA o RNA vengono trasportati all'interno di cellule per la cura di molte malattie.

Il vero problema sta proprio nel riuscire a trovare metodi efficaci per il trasporto di queste sostanze, infatti DNA e RNA oltre a essere facilmente decomponibili dagli enzimi, mostrano scarsa capacità di penetrazione attraverso membrane cellulari .

Ci sono diversi metodi per il trasporto di materiale genetico come la microiniezione, l'elettroporazione, la co-precipitazione di calcio-fosfato e tecnologie legati ai liposomi.

Ma come in molti altri casi l'utilizzo di nanoparticelle magnetiche si è dimostrato molto più efficace e efficiente.

Nanoparticelle magnetiche ricoperte con AVV (Adeno-associated virus) possono riconoscere proteine fluorescenti verdi (GFP) utilizzando linker che si possono rompere in ambiente biologico.

Nanoparticelle ricoperte con opportuni polimeri sono state utilizzate per il trasporto di geni.[5]

### **1.4.3 Magneti permanenti**

Come accennato inizialmente una delle caratteristiche dei magneti permanenti è la capacità, una volta magnetizzati, di mantenere una magnetizzazione.

Un magnete permanente idealmente dovrebbe avere sia un'elevata magnetizzazione residua (sappiamo che una volta eliminato il campo magnetico esterno il valore della magnetizzazione tende a scemare) sia un'elevata coercività (cioè deve essere difficilmente smagnetizzabile).

Quello che però accade è che materiali che godono di una alta magnetizzazione residua tendono ad avere bassa coercività (sono detti soft o dolci) mentre materiali

che hanno elevata coercività hanno una magnetizzazione residua non troppo elevata( detti hard o duri).

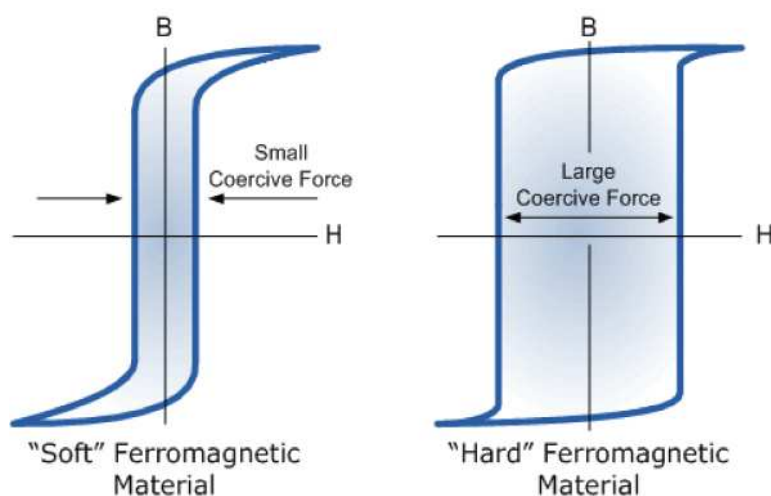


Figura 14: Differenza tra materiali ferromagnetici soft e hard

Per caratterizzare la qualità di un magnete permanente si utilizza proprio il prodotto  $(BH)_{max}$ .

Essendo le due proprietà di alta coercività e elevata magnetizzazione residua incompatibili si è iniziato ad utilizzare composti di materiali magnetici soft e hard.

L'accoppiamento delle due fasi (alta magnetizzazione di un materiale e alta coercività dell'altro) fa sì che il composto presenti una curva di isteresi che esibisce entrambe le caratteristiche desiderate.

A questa iniziale evoluzione è seguita la produzione di magneti permanenti utilizzando nanoparticelle. I motivi che hanno portato a questa decisione sono molteplici. Prima di tutto l'accoppiamento delle due fasi (soft e hard) è ottimizzato in scala nanometrica.

Le dimensioni della fase<sup>6</sup> di tipo soft dominano le caratteristiche del materiale ed è stato dimostrato che se queste ultime vengono mantenute inferiori a due volte la dimensione dei domini magnetici della fase di tipo hard, la fase soft viene completamente "schermata" con la possibilità che si abbiano commutazioni magnetiche non omogenee.

Inoltre la sintesi di nanoparticelle permette un accurato controllo della composizione chimica. Per esempio la produzione di materiali magnetici con metodi tradizionali porta alla presenza di molte impurità. I processi che portano

<sup>6</sup> Porzione di materia delimitata da una superficie di separazione composta da un numero elevato di elementi

alla sintesi delle nanoparticelle garantiscono elevata purezza e soprattutto non portano alla produzione di fasi indesiderate.

Per finire la sintesi delle nanoparticelle garantisce un controllo accurato su tutti i parametri permettendo di ottenere forma, dimensione e struttura desiderata.

Questo permette per esempio di ottenere nanoparticelle con elevata anisotropia che, come è stato dimostrato, garantisce un elevato prodotto BH[7].

#### **1.4.4      Trattamento dei tessuti fisiologici**

Un altro importante campo di applicazione delle nanoparticelle è l'utilizzo al fine di riprodurre tessuti fisiologici tra i quali per esempio la superficie ossea. Le ossa naturali hanno una superficie sostanzialmente porosa con rugosità dell'ordine delle centinaia di nm. Se la superficie delle ossa artificiali viene lasciata completamente liscia vi è la possibilità che il corpo cerchi di rigettarle. Inoltre vi è la possibilità che tessuti fibrosi vadano a ricoprire la superficie provocando infiammazioni e nel caso peggiore l'eventuale rigetto.

È stato verificato che creando delle porosità superficiali su protesi per esempio di anca o ginocchio come prima cosa si diminuisce la probabilità di rigetto e inoltre vi è un stimolazione alla produzione di osteoblasti che sono le cellule responsabili della crescita della struttura a matrice interna delle ossa.

L'effetto è stato ampiamente verificato con l'utilizzo di materiali quali metalli, polimeri e ceramiche.

Tra i materiali più utilizzati per la creazione di protesi vi è il titanio che ha un alto punto di frattura nonché un peso ridotto.

Sfortunatamente gli osteoblasti non riescono ad aderire alla sua superficie.

Per ovviare al problema si utilizzano rivestimenti di apatite<sup>7</sup>.

Inizialmente questi rivestimenti erano creati con tipologie di processi che portavano ad avere una scarsa adesione e uno spessore non uniforme del rivestimento esterno.

Successivamente si è iniziato ad utilizzare un processo di crescita lenta e controllata di nanocristalli della dimensione di circa 60 nm. Questo film oltre che

---

<sup>7</sup> Le apatiti sono minerali con formula generica  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3 [\text{F}, \text{Q}, \text{OH}]$ .  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3 (\text{OH})$ , idrossiapatite, è la componente principale delle ossa

avere uno spessore uniforme aderisce molto più saldamente al titanio garantendo maggiore resistenza meccanica[2].

### **1.4.5 Ipertermia**

L'ipertermia per la cura dei tumori è una tecnica che sta riscuotendo buon successo soprattutto negli ultimi anni grazie a nuove evoluzioni in questo campo.

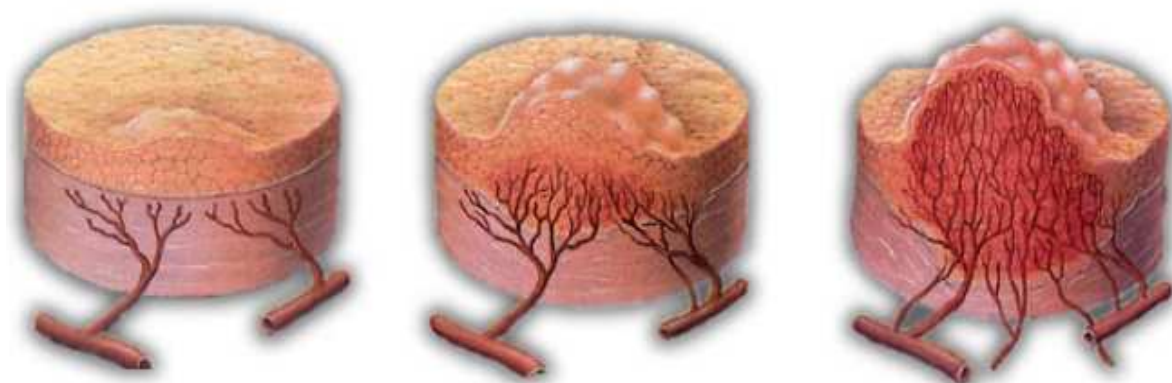
Fin dagli ultimi anni del diciannovesimo secolo si era osservato che pazienti colpiti da tumore mostravano una riduzione della massa maligna quando affetti da una semplice febbre.

Successivi studi mostrarono come già con temperature di poco inferiori ai 45 °C si aveva una regressione se non una completa distruzione del tumore.

Il trattamento ipertermico opera andando a danneggiare le funzioni della membrana del citoscheletro e del nucleo delle cellule tumorali.

Inoltre mentre le cellule sane sono caratterizzate da vasi sanguigni ben distribuiti , che permette a queste ultime di dissipare il calore in eccesso, le cellule tumorali hanno una struttura capillare priva di sostegno muscolare; questo comporta una incapacità di vasodilatazione impedendo alla cellula malata una adeguata dissipazione del calore in eccesso.

Già a temperature di 43-44 °C la maggior parte delle cellule tumorali tende a morire mentre pochi sono gli effetti sulle cellule sane.



*Figura 15: tipico esempio di cellula tumorale che presenta una vascolarizzazione disuniforme*



Altra funzione dell'ipertermia è l'attivazione di geni che codificano proteine, note con il nome di caspasi, che portano le cellule ad attivare una sorta di meccanismo di suicidio: l'apoptosi.

L'ipertermia può anche venire utilizzata in combinazione ad altre tecniche quali per esempio la radioterapia; questa strada si è dimostrata efficace proprio per il fatto che le cellule più interne della massa tumorale, lontane dalla rete capillare, non possono essere raggiunte dai vari farmaci chemioterapici, cosa che le rende particolarmente resistenti alle radiazioni ionizzanti ma estremamente sensibili al calore.

Le tecniche di ipertermia vengono classificate in base a diversi criteri.

Si parla di :

1. *ipertermia esterna*: il calore viene applicato al corpo dall'esterno con microonde, radiofrequenze o ultrasuoni
2. *ipertermia interna*: le fonti di calore vengono iniettate all'interno del corpo

Si ha poi un'ulteriore suddivisione in :

1. *ipertermia locale*: il calore è applicato in una piccola area
2. *ipertermia regionale*: si copre una zona estesa di tessuto
3. *ipertermia total body* : il calore è fornito a tutto il corpo

In base alla temperatura raggiunta durante il trattamento si ha :

- *trattamento ipertermico*: temperatura compresa tra 42-50 °C
- *trattamento di termo ablazione*: temperatura superiore ai 50 °C

Come già detto i metodi per portare all'aumento della temperatura di determinati tessuti sono molteplici.

Si stanno affermando negli ultimi anni:

- *Sistemi a microonde*: si raggiungono frequenze dell'ordine del Ghz. Il vantaggio di un fascio fortemente localizzato è compensato da un valore di penetrazione molto basso

- *Sistemi che utilizzano campi a radiofrequenza:* si parla di frequenze nel range di 0,1-100 Mhz. Aumenta il valore di penetrazione ma il fascio è molto meno focalizzato.
- *Sistemi che impiegano ultrasuoni:* onde acustiche di frequenza compresa tra 20 Khz e decine di Mhz. Il fascio oltre a essere ben focalizzato è in grado di penetrare strati di tessuto molto più profondi rispetto alle microonde.

L'efficacia di questa tecnica è però limitata a causa dell'elevato assorbimento a livello osseo e alle riflessioni all'interfaccia tra tessuti caratterizzati da differenti valori d'impedenza acustica.

Oltre a queste metodologie conosciute e utilizzate da anni sempre più interesse sta riscuotendo l'ipertermia magnetica che si basa sull'utilizzo di fluidi magnetici costituiti da nanoparticelle. Si tratta di sospensioni colloidali fisiologicamente compatibili che opportunamente funzionalizzate vengono assorbite per la maggior parte dai tessuti interessati garantendo quindi una localizzazione del trattamento. Il fenomeno di produzione di calore si basa su processi di rilassamento che consistono nel graduale allineamento dei momenti magnetici durante l'applicazione di un campo magnetico variabile esterno.

Sono due i meccanismi presi in considerazione:

- *rilassamento di Brown:* riorientamento della particella contrastata dall'attrito viscoso del liquido nel quale è immersa
- *rilassamento di Neel:* ottenuto dalla rotazione del momento magnetico all'interno della particella.

In realtà sull'aumento della temperatura influiscono altri fenomeni che vengono però trascurati visto il loro effetto limitato:

- *Correnti parassite:* dovute all'applicazione di un campo magnetico alternato ( la produzione di calore avviene per effetto joule)
- *Perdita per isteresi:* dovuta all'irreversibilità dei processi di magnetizzazione in un materiale ferromagnetico ( fenomeno legato ovviamente strettamente alla dimensione delle nanoparticelle utilizzate )

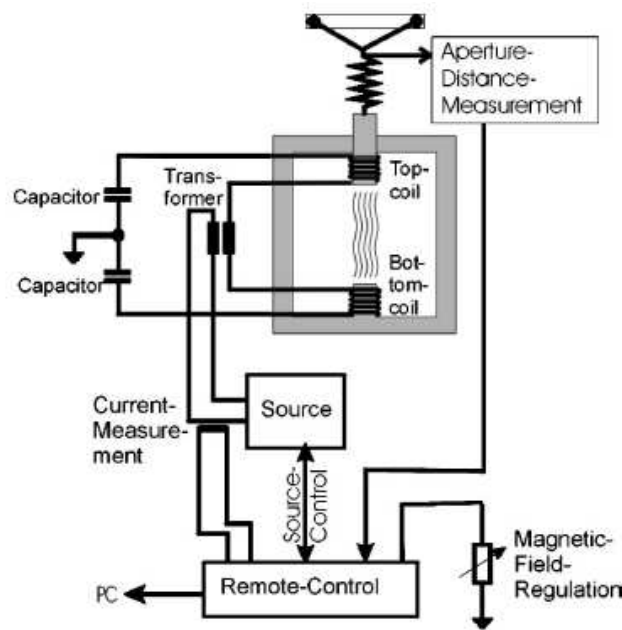


figura 16: Schema di funzionamento di un tipico dispositivo per la generazione del campo magnetico necessario nell'ipertermia con nanoparticelle

## 1.5 Materiali utilizzati

In precedenza abbiamo parlato del fenomeno del ferromagnetismo e del superparamagnetismo.

Vedremo ora quali sono i materiali che vengono maggiormente utilizzati al fine di produrre nanoparticelle magnetiche e i motivi che spingono ad utilizzarli.

Nei materiali ferromagnetici possono essere indotti intensi campi magnetici che possono essere mantenuti anche qualora il campo magnetico esterno applicato venga meno.

Gli elementi magnetici più comuni sono il ferro, il cobalto e il nichel.

Le proprietà magnetiche di questi materiali sono legati al modo in cui gli spin degli elettroni spaiati più interni sono allineati nel reticolo cristallino.

In particolare sono gli elettroni interni del livello 3d ad essere responsabili del ferromagnetismo (il ferro ne ha quattro, il cobalto ne ha tre e il nichel ne ha due). Se consideriamo un campione solido di uno qualsiasi dei tre materiali citati si formano delle zone dette *domini magnetici* dove si crea un allineamento in direzione parallela degli spin degli elettroni del livello 3d di atomi adiacenti.

Questo fenomeno passa sotto il nome di magnetizzazione spontanea.

## SINTESI DI NANOPARTICELLE MAGNETICHE

Se ovviamente i domini sono orientati casualmente non vi è una magnetizzazione netta nella massa del campione.

Inoltre perché avvenga questo allineamento parallelo il rapporto tra la distanza interatomica e il diametro dell'orbitale deve essere compreso tra 1,4 e 2,7.

Infatti materiali come manganese e cromo, che hanno elettroni spaiati al livello 3d, non sono comunque ferromagnetici a causa del non corretto rapporto prima citato.

<i>Elettroni spaiati</i>	<i>Atomi</i>	<i>N. elettroni</i>	<i>Config.orbitale 3d</i>
3	V	23	↑□ ↑□ ↑□ □□ □□
5	Cr	24	↑□ ↑□ ↑□ ↑□ ↑□
5	Mn	25	↑□ ↑□ ↑□ ↑□ ↑□
4	Fe	26	↑↓ ↑□ ↑□ ↑□ ↑□
3	Co	27	↑↓ ↑↓ ↑□ ↑□ ↑□
2	Ni	28	↑↓ ↑↓ ↑↓ ↑□ ↑□
0	Cu	29	↑↓ ↑↓ ↑↓ ↑↓ ↑↓

Sopra gli 0 K però l'energia termica provoca la deviazione dei dipoli magnetici dal perfetto allineamento quindi in realtà ciò che provoca l'allineamento dei vari domini magnetici è controilanciato dagli effetti di distribuzione casuale dell'energia termica.

Raggiunta la *temperatura di Curie* il materiale diventa paramagnetico.

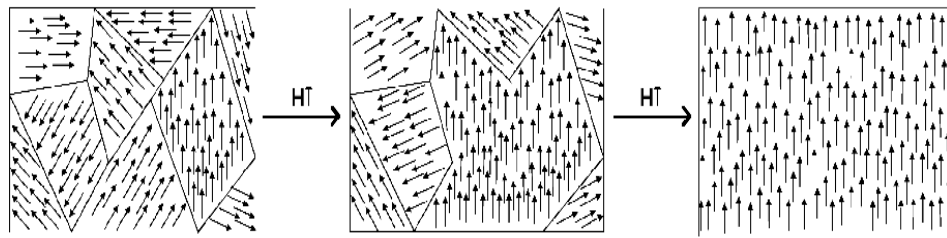
Al di sotto della temperatura di Curie i domini magnetici sono invece presenti ma allineati casualmente senza che vi sia comunque un momento magnetico risultante.

Quando viene applicato un campo magnetico esterno ciò che accade è una prima fase di crescita dei domini magnetici che avviene lungo il bordo del dominio.

Quando la crescita del dominio termina, all'aumentare del campo magnetico applicato, avviene l'allineamento completo del dominio con il campo magnetico esterno.

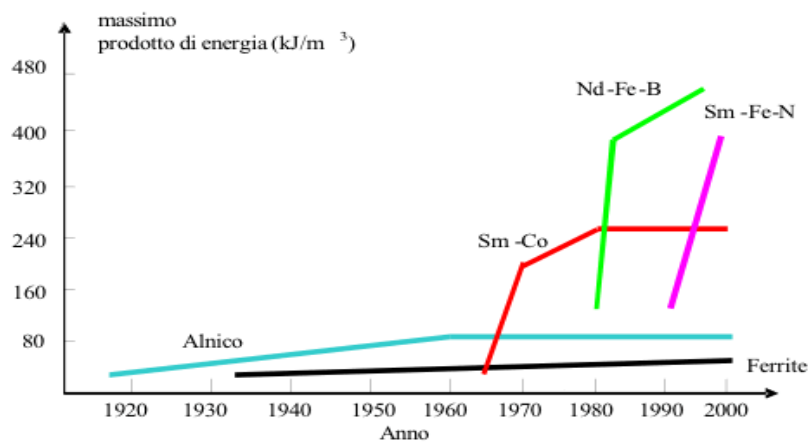
Se il campo magnetico esterno viene rimosso il materiale rimane magnetizzato, anche se parte della magnetizzazione viene persa per la tendenza del dominio a ruotare verso l'allineamento iniziale.

## SINTESI DI NANOPARTICELLE MAGNETICHE



Disegno 1: Esempio di crescita e orientamento dei domini in direzione del campo magnetico

Oltre a ferro, cobalto e nichel sono presenti altri tipi di materiali che godono di simili proprietà magnetiche. Si tratta degli elementi di transizione delle terre rare dove il fenomeno non è dovuto agli elettroni spaiati del livello 3d ma del livello 4f. Tra questi i più conosciuti sono il samario e il neodimio che vengono usati al fine di produrre magneti permanenti con valori elevatissimi di campi magnetici generati. A titolo di cronaca si riporta un grafico che mostra i progressi fatti in questo ambito grazie all'utilizzo di questi innovativi materiali[8].



## 1.5.1 Metalli Puri

### FERRO

Il ferro è un materiale ferromagnetico con un alta densità di momento magnetico (220 emu/g).

Nanoparticelle con dimensioni inferiori di 20 nm sono superparamagnetiche. La preparazione di nanoparticelle di ferro è complessa in quanto spesso contengono impurità o si ossidano facilmente.

È necessario mettere in evidenza come il ferro si presenti in tre forme allotropiche:  $\alpha$ -Fe ,  $\gamma$ -Fe e  $\Delta$ -Fe.

- il ferro alfa esiste a temperature inferiori a 910 °C con struttura cubica a corpo centrato;
- il ferro gamma esiste a temperature comprese tra 910 °C e 1394 °C con struttura cubica a facce centrate;
- il ferro delta esiste a temperature comprese tra 1394 °C e 1538 °C con struttura cubica a corpo centrato ma dimensione dello spigolo del cubo inferiore a quello del ferro alfa;

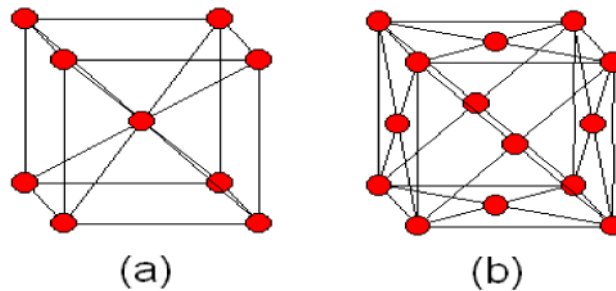


figura 2: (a) reticolo a corpo centrato (ferro alfa e delta)  
(b) reticolo a facce centrate (ferro gamma)

Il controllo della forma allotropica durante un processo di sintesi è complesso e non sempre possibile[1]

## **COBALTO**

Il cobalto è un materiale ferromagnetico e si presenta in due forme allotropiche di tipo rispettivamente a corpo centrato e a facce centrate.

La temperatura di transizione tra le due fasi è di 449 °C[1].

## **NICHEL**

Il nichel è un materiale ferromagnetico che si presenta come un reticolo cristallino a facce centrate. Nonostante non siano molti gli studi eseguiti con questo tipo di materiale si sta concentrando su di esso un profondo interesse viste le numerose applicazioni anche mediche. Infatti come il ferro e il cobalto è facilmente soggetto ad ossidazione, ma studi hanno verificato come il rivestimento di NiO (ossido di Nichel) che si viene in questo frangente a creare presenta buona affinità con le biomolecole rendendo quindi questo materiale appetibile per la realizzazione di soluzioni che siano fisiologicamente compatibili[1].

### **1.5.2 Leghe metalliche**

#### **Ferro-Cobalto**

La lega di ferro cobalto si presenta con una struttura cubica a corpo centrato.

La lega di cobalto-ferro è eccellente come materiale magnetico con una anisotropia cristallografica praticamente trascurabile. La magnetizzazione di saturazione raggiunge il valore massimo quando si ha un contenuto di cobalto del 35%. Anche altre proprietà magnetiche subiscono incrementi al variare del rapporto tra gli elementi presenti.

Per esempio il massimo valore di forza coercitiva si raggiunge per una quantità di cobalto pari all'80% sul totale[1].

#### **Ferro-Nichel**

Leghe di ferro-nichel sono non magnetiche o leggermente ferromagnetiche se il quantitativo di nichel è superiore al 30%. Le nanoparticelle di ferro-nichel hanno una magnetizzazione di saturazione molto bassa qualsiasi sia il rapporto tra i metalli. Con un quantitativo di nichel pari al 37% si ottiene un basso valore per la temperatura di Curie e i cristalli presentano una struttura cubica a facce centrate.

Si ottengono particelle che hanno dimensioni intorno ai 12-80nm che sono superparamagnetiche in un range molto ampio di temperature[1]

### **Ferro-Platino**

Nanoparticelle formate da una lega di ferro-platino sono costituite da una struttura tetragonale ( fase L10) a facce centrate e possiedono un valore molto elevato di anisotropia magnetocristallina<sup>8</sup> (  $6 \cdot 10^6 \text{ J/m}^3$  ) pari a 10 volte quella per esempio di una normale lega cobalto-cromo.

Inoltre esibiscono una coercitività molto alta a temperatura ambiente anche per particelle di dimensioni di solo qualche nanometro, caratteristica che rende queste particelle possibili candidate per la prossima generazione di dispositivi di memorizzazione e magneti permanenti.

Per questo tipo di nanoparticelle i metodi più utilizzati sono la decomposizione termica e la riduzione da sali di metalli in presenza di leganti o tensioattivi.

Le particelle così ottenute hanno però struttura cubica a facce centrate e esibiscono superparamagnetismo a temperatura ambiente. Solo la successiva fase di annealing permette la conversione da particelle cubiche a particelle con struttura tetragonale.

Altri metodi permettono la produzione di particelle di questa particolare lega direttamente con struttura tetragonale ma è necessario un controllo molto più raffinato su tutti i parametri.

Anche la termolisi si dimostra essere un processo efficace per la produzione di questo tipo di particelle ottenendo una dimensione media di 6 nm.

Inoltre la presenza di tensioattivi genera come spesso accade un rivestimento intorno alla nanoparticella ma essendo questo molto sottile non va a modificare di molto le proprietà magnetiche delle particelle.

Le particelle così ottenute possono poi essere distribuite in maniera tale da realizzare pellicole o soluzioni colloidali.

Per applicazione in cui si cerca di sfruttare le proprietà ferromagnetiche di questo tipo di particelle le dimensioni sono spesso superiori ai 6 nm perché coercitività e magnetizzazione di saturazione sono direttamente legate a questi valori[1].

---

<sup>8</sup> Differenza nell'energia associata alla magnetizzazione dovuta alle diverse strutture cristallografiche



### 1.5.3 Ossidi metallici

Utilizzati in un ampio range di applicazioni si presentano in varie strutture e stati. Nonostante il comportamento termodinamico nonché la loro reattività siano argomento di studio da molti anni, le conoscenze in merito sono ancora carenti.

Relativamente alle proprietà magnetiche e chimiche si è verificata una netta dipendenza dalle dimensioni nonché dal grado di idratazione.

Particelle superparamagnetiche di ossido di ferro sono classificate in base alla loro dimensione in SPIO (superparamagnetic iron oxide particle) che hanno diametro superiore ai 30 nm e USPIO (ultrasmall superparamagnetic iron oxide particle) con diametro inferiore ai 30 nm.

Queste ultime trovano molte applicazioni in campo medico grazie alla loro scarsa tossicità, l'alta magnetizzazione di saturazione e l'alta suscettibilità magnetica.

Queste particelle possono essere realizzate con varie morfologie tra cui sfere, tubi, cavi ecc.

Tra gli ossidi di ferro di cui andremo a parlare troviamo  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  (magnetite) .

L' $\text{Fe}_2\text{O}_3$  si presenta in tre forme cristallografiche: alfa( romboedrica , detta ematite) delta(cubica, detta maghemite) e la meno conosciuta fase epsilon.

La struttura alfa è caratterizzata da ioni  $\text{Fe}^{3+}$  disposti in una struttura ottaedrica mentre la struttura gamma presenta ioni disposti con struttura tetraedrica e ottaedrica contemporaneamente.

L'ematite è antiferromagnetica a temperature inferiori i 950 K mentre sopra i 260 K esibisce quello che viene detto ferromagnetismo debole.

Presenta un energia di gap di 2,2V.



Figura 17: minerale di ematite

La maghemite è ferromagnetica per temperature inferiori ai 950 K e spesso è ottenuta dopo un processo di ossidazione su nanoparticelle di magnetite .



*Figura 18: minerale di maghemite*

La magnetite ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) presenta caratteristiche interessanti soprattutto per la presenza di cationi di ferro nei due stati di valenza  $\text{Fe}^{2+}$  e  $\text{Fe}^{3+}$ . La magnetite (che si presenta soprattutto in forma cubica) è ferromagnetica per temperature sotto gli 858 K [1].



*Figura 19: Minerale di magnetite*

Questo tipo di nanoparticelle stanno riscuotendo buon interesse soprattutto in campo medico, ma la necessità di renderle solubili in soluzioni acquose quindi fisiologicamente compatibili rappresenta un ostacolo che si sta cercando di superare tramite l'utilizzo di numerosi tipi di leganti e tensioattivi.

In realtà il maggiore interesse ricade contrariamente a ciò che spesso accade su particelle con dimensioni comprese tra i 20 nm e i 100nm (relativamente grandi rispetto alle normali nanoparticelle) per sfruttarle in applicazioni di ipertermia.

## 2 PROCESSI DI SINTESI

### 2.1 Introduzione ai tipi di sintesi

Prima di analizzare dettagliatamente ogni metodo è opportuno fare una piccola introduzione per offrire una panoramica generale dei metodi utilizzati per la produzione delle nanoparticelle.

Storicamente uno dei primi processi di sintesi utilizzato consisteva nella semplice macinazione meccanica dei composti metallici in presenza di tensioattivi<sup>9</sup> come acido oleico o solventi di idrocarburo.

Questo metodo non garantisce però una elevata precisione nella distribuzione dimensionale delle particelle ottenute e quindi viene ancora utilizzato solo qualora dimensione e purezza del materiale non siano importanti. Non garantisce inoltre nessun tipo di protezione da eventuali agenti ossidanti.

Altro approccio che non considereremo in dettaglio è quello della condensazione da vapore che permette di ottenere un grado di purezza elevato in termini di struttura cristallina ma non è ancora una tecnica consolidata per applicazioni mediche.

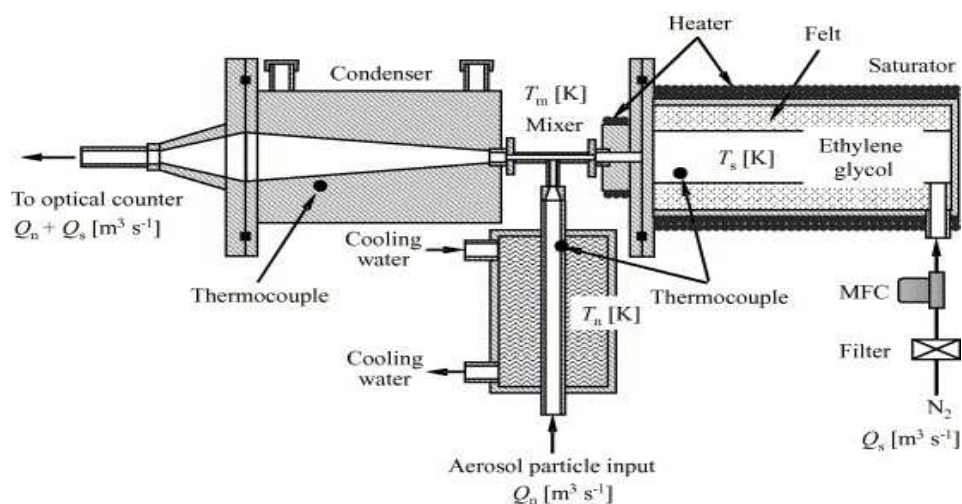


Figura 20: Esempio di configurazione per produzione di nanoparticelle con condensazione di vapore

<sup>9</sup> I tensioattivi o surfattanti (talvolta chiamati anche surfattanti) sono sostanze che hanno la proprietà di abbassare la tensione superficiale di un liquido, agevolando la solubilità in acqua o la miscibilità tra liquidi diversi. In genere sono composti organici con un gruppo, testa, polare (idrofila) ed una coda non polare (idrofoba); i composti con tali caratteristiche sono detti più in generale "anfifilici" o "anfipatici".

Nella maggior parte delle applicazioni ciò che si richiede è uniformità relativamente alla dimensione e alla struttura (morfologia) della particella.

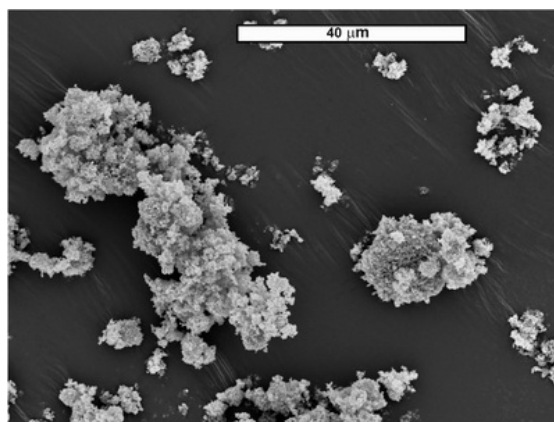
I processi di tipo chimico grazie al controllo dei vari parametri permettono di avere maggior controllo nei vari stadi di cristallizzazione, crescita e agglomerazione delle particelle. Tra i parametri che ricoprono un ruolo fondamentale troviamo la temperatura alla quale avviene la sintesi, la concentrazione dei vari reagenti e ovviamente la tipologia di questi ultimi.

Normalmente si utilizzano composti ionici (ma vedremo che non è la regola) e numerosi tipi di leganti che molto spesso hanno anche altre funzioni oltre al semplice controllo dei parametri di crescita delle particelle.

Nonostante questo molto spesso la realizzazione di particelle con una ben determinata struttura cristallina è molto complesso tanto che lo stesso metallo può cristallizzare in molte forme diverse anche instabili.

Altro problema che si presenta durante la fase di sintesi è quello dell'agglomerazione delle nanoparticelle, assolutamente da evitare se si vogliono mantenere inalterate le proprietà di queste ultime. Dopo la produzione di particolari strutture cristalline gli atomi sono in grado di dare ulteriori legami e quindi facilitare il fenomeno dell'agglomerazione.

Il problema può essere risolto introducendo altri leganti che si sostituiscono ai cristalli nei legami superficiali ad alta energia. Utilizzando inoltre determinati tensioattivi e creando le condizioni affinché i cristalli posseggano cariche elettriche opportune si possono creare repulsioni elettrostatiche tra le particelle che ne impediscano l'agglomerazione[1].



*figura 21: Esempio di particella di ossido di titanio che hanno subito agglomerazione*

Per garantire inoltre il controllo sulla dimensione e sulla struttura delle nanoparticelle è necessario anche un accurato controllo sulla durata delle varie fasi di nucleazione e di crescita; per esempio garantire che queste siano anche temporalmente separate garantisce un elevato grado di precisione in fase di produzione.

## **2.2 Processi di sintesi per nanoparticelle magnetiche**

### **2.2.1 Co-Precipitazione**

Uno dei metodi più conosciuti per la produzione di particelle di ossido di ferro è la Co-precipitazione.

Questo metodo consiste nel mescolare sali di  $\text{Fe}^{2+}$  e  $\text{Fe}^{3+}$  generalmente in un rapporto 1:2 in una soluzione altamente basica a temperatura ambiente o a temperatura elevata a seconda del procedimento.

La forma e la dimensione delle nanoparticelle dipende dal tipo di sali utilizzati (cloruri, solfati, nitrati, perclorati ecc) il rapporto tra gli ioni, la temperatura di reazione, il valore del pH, la forza ionica del mezzo in cui avviene la reazione e altri parametri della reazione stessa.

Questo metodo permette di modificare le proprietà fisiche e chimiche delle nanoparticelle di ossidi di ferro.

Le nanoparticelle così ottenute hanno però caratteristiche magnetiche diverse dal materiale di partenza.

Si parla di valori di saturazione dell'ordine di 30-80 emu g<sup>-1</sup> inferiore rispetto ai 100 emu g<sup>-1</sup> del ferro in normali condizioni.

Le nanoparticelle prodotte tramite questo tipo di sintesi sono nanoparticelle di  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  (magnetite) o  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  (maghemite).

$\text{Fe}_3\text{O}_4$  non è molto stabile in condizioni normali e tende a ossidarsi<sup>10</sup> rapidamente in  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  o a dissolversi in soluzione acida.

---

<sup>10</sup> In chimica, si dice che un elemento chimico subisce ossidazione quando subisce una sottrazione di elettroni, che si traduce nell'aumento del suo numero di ossidazione. Tale sottrazione di elettroni può avvenire a opera di un altro elemento, che subisce così il complementare processo di riduzione.

Per evitare la possibile ossidazione, la sintesi del  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  deve essere eseguita in condizione anaerobica<sup>11</sup>.

Le particelle di  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  possono quindi essere utilizzate proprio al fine di creare nanoparticelle di  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  tramite il processo di ossidazione o di annealing in atmosfere di ossigeno.

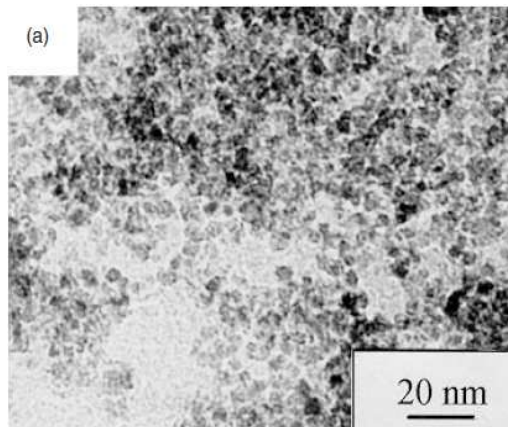
Le particelle di maghemite sono stabili in soluzioni di mezzi alcalini o acidi.

Questo metodo genera però particelle con una distribuzione dimensionale molto ampia che obbliga a eseguire una successiva fase di selezione per dimensione.

Per cercare di mantenere le dimensioni delle particelle entro certi limiti si cerca solitamente di ottenere una fase di nucleazione rapida e una successiva fase di crescita lenta e controllata.

Anche eseguire la fase di sintesi senza l'utilizzo di tensioattivi ha dato ottimi risultati in termini di omogeneità della dimensione delle particelle.

Tra i possibili agenti riducenti troviamo boridruro di sodio e idruro di litio[3]



*figura 22: Esempio di nanoparticelle ottenute per coprecipitazione*

Tra i vari esempi di procedimenti presenti in letteratura i più conosciuti sono:

**A--**La reazione viene eseguita in soluzione acquosa con un rapporto di  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$  di 0,5 con un pH di 11-12.

Successivamente la soluzione per ventilazione viene rapidamente ossidata e si ottengono così particelle di maghemite di tipo  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ [3].

<sup>11</sup> In un ambiente privo di ossigeno

*SINTESI DI NANOPARTICELLE MAGNETICHE*

<b>Reagenti</b>	<b>Solvente</b>	<b>Temp.</b>	<b>Tempo</b>
FeCl <sub>2</sub> / FeCl <sub>3</sub>	----	Ambiente	Qualche Ora

**PARTICELLE PRODOTTE** : *maghemite di tipo  $\gamma$ - Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>*

**B**--Molto simile la reazione che porta alla produzione di magnetite semplicemente da una soluzione di FeCl<sub>2</sub> e FeCl<sub>3</sub> (in rapporto 1:2) alla quale viene aggiunta ammoniaca. Le particelle così prodotte vengono portate in una soluzione di esano e trattate con acido oleico.

Solo successive fasi di selezione permettono di ottenere particelle con una distribuzione dimensionale stretta.

Si ottengono particelle di dimensione compresa tra i 6,5 e 38 nm[12].

<b>Reagenti</b>	<b>Solvente</b>	<b>Temp.</b>	<b>Tempo</b>	<b>Dimensione</b>
FeCl <sub>2</sub> / FeCl <sub>3</sub>	Ammoniaca, acido oleico	Ambiente	Qualche Ora	6,5-38 nm

**PARTICELLE PRODOTTE**: *magnetite*

Si possono utilizzare anche direttamente tensioattivi all'interno della soluzione come destrano o alcool polivinilico.

In questi casi i tensioattivi non hanno solo lo scopo di stabilizzare le particelle all'interno della soluzione ma vengono utilizzati al fine di evitare agglomerazioni nel tempo.

Ovviamente visto il pH molto elevato della soluzione la soluzione non è assolutamente fisiologicamente compatibile rendendo necessarie altre fasi di sintesi e purificazione che limitano la possibilità di ottenere particelle con grado di omogeneità elevato.

**C**--Una possibile sintesi di particelle di maghemite avviene con una iniziale produzione di magnetite in presenza di citrato di sodio in un mezzo alcalino.

A questo segue una fase di ossidazione a 90 °C per 30 minuti con l'ausilio di nitrato di ferro (II).

La dimensione delle particelle varia da 2 a 8 nm modificando il rapporto tra citrato di litio( il mezzo alcalino ) e gli ioni metallici (Fe<sup>2+</sup> e Fe<sup>3+</sup>)[6]

*SINTESI DI NANOPARTICELLE MAGNETICHE*

<b>Reagenti</b>	<b>Solvente</b>	<b>Temp.</b>	<b>Tempo</b>	<b>Dimensione</b>
Magnetite	citrato di sodio in mezzo alcalino (citrato di litio)	Ambiente, a 90 °C per l'ossidazione	30 minuti per la fase di ossidazione	2-8 nm

**PARTICELLE PRODOTTE:** *maghemite*

**D--**Il metodo della “precipitazione arrestata” permette di produrre particelle di piccole dimensioni.

Il procedimento prevede di aggiungere particolari molecole alla soluzione di sali. Queste molecole agiscono da inibitore per il processo di nucleazione e crescita andando a ricoprire le nanoparticelle.

Ovviamente queste molecole svolgono anche una funzione protettiva evitando ossidazione e garantendo anche la funzionalizzazione delle particelle che tratteremo in seguito [12]

**E--**Si riescono ad ottenere particelle di 4 nm con l'utilizzo di gruppi funzionali quali il carbossile e il gruppo solfidrico tramite una rapida iniezione di composti di ferro in una soluzione acquosa di polimeri leganti.

Inoltre l'utilizzo di queste molecole previene anche possibilità di aggregazione[12]

<b>Reagenti</b>	<b>Temp.</b>	<b>Tensioattivi</b>	<b>Tempo</b>	<b>Dimensione</b>
Composti di ferro in soluzione acquosa di polimeri leganti	Ambiente	Carbossile e gruppo solfidrico	-----	4 nm

**F--**Particelle di dimensioni maggiori si ottengono tramite un processo di ossidazione di sale di ferro con l'utilizzo di un ossidante non troppo forte quale per esempio il nitrato di potassio in soluzione di acqua e etanolo permettendo la formazione di nanoparticelle con dimensioni comprese tra i 25 e i 300 nm.



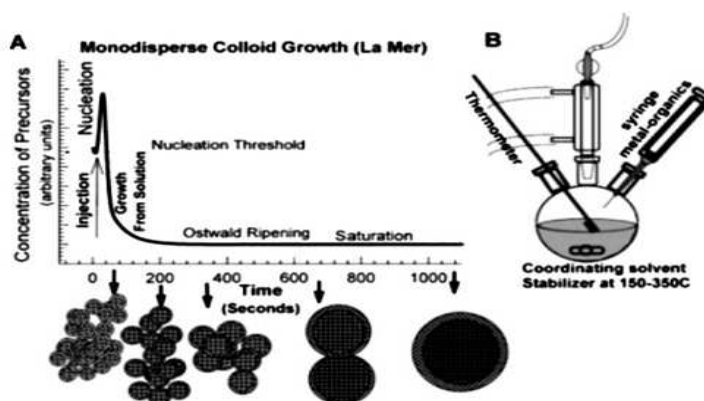
La successiva ossidazione controllata tramite perossido di idrogeno porta a dimensioni intorno ai 30 nm[12].

<b>Reagenti</b>	<b>Temp.</b>	<b>Ossidante</b>	<b>Tempo</b>	<b>Dimensione</b>
FeCl <sub>2</sub> / FeCl <sub>3</sub> in soluzione di acqua e etanolo	Ambiente	KNO <sub>3</sub> ; segue un'ossidazione e controllata tramite H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	-----	25-300nm

### 2.2.2 Decomposizione Termica

Nanocristalli magnetici uniformemente distribuiti di piccole dimensioni possono essere sintetizzati tramite un processo di decomposizione termica di composti organometallici in solventi con alto punto di ebollizione in presenza di tensioattivi. Questa tecnica sta riscuotendo molto successo soprattutto grazie al perfetto controllo di parametri fondamentali quali la dimensione delle particelle e la loro struttura e forma.

L'utilizzo di solventi non polari e numerosi tensioattivi non bio-compatibili fa sì che questo metodo non sia però molto utilizzato in ambito bio medico.



Tra i composti organometallici si trovano i metallo acetilacetoni del tipo  $M(\text{acac})_n$  (  $M$ =ferro,cobalto,manganese,nichel,cromo con  $n=2$  o  $3$  ), cup ferronates ( $M^x\text{Cup}_x$ ) ( $M$ = ione metallico ,  $\text{Cup}$ = N-nitrosopHenylhydroxylamine,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{NO})\text{O}^-$  ) o carbonili ( $M(\text{Co})_n$ ).

Acidi grassi , acidi oleici e esadecilammina sono spesso usati come tensioattivi.

I composti organometallici sopra elencati vengono poi ossidati per ottenere ossidi di ferro; la reazione avviene ad elevate temperature.

I metodi utilizzabili per la sintesi delle nanoparticelle sono molteplici[6].

**A**—Il ferro pentacarbonile( $\text{Fe}(\text{CO})_5$ ) può essere decomposto con l'impiego di ottiletere e acido oleico a 100 °C; la successiva aggiunta di ossido di trimetilammina ( $(\text{CH}_3)_3\text{NO}$ ) come ossidante ad elevata temperatura porta alla formazione di particelle di  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  con dimensioni che varia da 4 a 16 nm[3].

<b>Reagenti</b>	<b>Temp.</b>	<b>Solvente</b>	<b>Ossidante</b>	<b>Dimensione</b>
$(\text{Fe}(\text{CO})_5)$	100 °C	ottiletere e acido oleico	$(\text{CH}_3)_3\text{NO}$	4-16 nm

**PARTICELLE PRODOTTE:** *maghemite di tipo  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$*

**B**—Un approccio termico consiste nella pirolisi [alte temperature con assenza di agente ossidante quale può essere per esempio l'ossigeno].

La reazione prevede l'utilizzo di sali metallici di acidi grassi, i corrispondenti acidi grassi (acido decanoico, acido laurico, acido miristico, acido palmitico, acido oleico o acido stearico) un solvente di idrocarburi (octadecene, n-eicosane, tetracosane o un mix di octadecene e tetracosane) e agenti attivanti.

In questo modo si possono ottenere nanocristalli della dimensione compresa tra 3 e 50 nm con controllo sulla morfologia degli stessi.

Lo stesso sistema viene utilizzato per altri tipi di nanoparticelle quali  $\text{Cr}_2\text{O}_3$ ,  $\text{MnO}$ ,  $\text{Co}_3\text{O}_4$  e  $\text{NiO}$ .

Come sempre la dimensione e la struttura dei nanocristalli prodotti sono controllati tramite il corretto dosaggio di tutti i reagenti[6].

<b>Reagenti</b>	<b>Temp.</b>	<b>Solvente</b>	<b>Dimensione</b>
sali metallici di acidi grassi, acidi grassi e agenti attivanti	200-300°C	Octadecene, n-eicosane, tetracosane o un mix di octadecene e tetracosane	3-50 nm

**PARTICELLE PRODOTTE:** *maghemite di tipo  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$*

**C--E'** possibile produrre nanoparticelle di ossido di ferro anche attraverso l'utilizzo di cloruro di ferro (III) e sodio oleato per generare un composto di ferro oleato che viene decomposto a una temperatura compresa tra 240 e 320 °C in diversi solventi come 1-hexadecene, ottiletere, 1-octadecene, 1-eicosene o trioctilamina. Le particelle prodotte hanno dimensione compresa tra 5 e 22 nm sempre a seconda della temperatura e della durata della reazione.

Per ottenere particelle di ossido è necessaria una successiva fase di invecchiamento. Le particelle sono poi disperse in diversi solventi quali per esempio esano o toluene[6]

<b>Reagenti</b>	<b>Temp.</b>	<b>Solvente</b>	<b>Dimensione</b>
cloruro di ferro (III) e sodio oleato	240-320 °C	1-esadecene, etere ottile, 1-octadecene ,1-eicosene o trioctilamina--dopo la reazione le particelle sono disperse in esano o toluene	5-22 nm

**PARTICELLE PRODOTTE:** *ossido di ferro (magnetite o maghemite )*

**D--**La decomposizione sequenziale di pentacarbonile di ferro e composti di ferro oleato a diverse temperature porta alla formazione di nanoparticelle mono disperse della dimensione compresa tra 6 e 15 nm che possono essere facilmente ossidate portando alla formazione di maghemite.

Il processo si basa sulla crescita a partire da un cristallo che funge da seme. Una prima fase di nucleazione rapida è seguita da una successiva fase di crescita lenta.

La decomposizione termica di pentacarbonile di ferro a temperature relativamente basse induce la fase di nucleazione , mentre la decomposizione del ferro oleato a temperature considerevolmente maggiori porta alla successiva fase di crescita.

Le nanoparticelle sono poi disperse in solventi organici.

Tuttavia nanoparticelle disperse in soluzioni acquose sono preferibili per permetterne l'uso in ambito biomedico[6].

*SINTESI DI NANOPARTICELLE MAGNETICHE*

<b>Reagenti</b>	<b>Temp.</b>	<b>Dimensione</b>
pentacarbonile di ferro e composti di ferro oleato	Ambiente per la decompos. del pentacarbonile di ferro – 100-200°C per la fase di decompos. del ferro oleato	6-15 nm

**PARTICELLE PRODOTTE:** *ossido di ferro (magnetite o maghemite )*

**E--** Si utilizza come fonte di ferro  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  e come solvente 2-pirrolidone. Portando il composto a una temperatura di 245 °C si ottengono nanoparticelle disperse in soluzione acquosa. Controllando la durata della reazione si ottengono dimensioni di 4, 12, 60 nm con tempi rispettivamente di 1, 10, 24 h.

La struttura delle nanoparticelle subisce però un profondo cambiamento: per tempi brevi si mantengono di forma sferica; lunghi tempi di riscaldamento portano alla produzione di particelle di forma cubica[6].

<b>Reagenti</b>	<b>Temp.</b>	<b>Solvente</b>	<b>Tempo</b>	<b>Forma</b>	<b>Dimensione</b>
$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	245°C	2-pirrolidone	1-10-24 h	Sferica per brevi tempi di reazione-- cubica per lunghi tempi di reazione	4,12,60 nm

**PARTICELLE PRODOTTE:** *ossido di ferro (magnetite o maghemite )*

**F--** Nanocubi di ferro sono stati prodotti dalla decomposizione di  $[\text{Fe}\{\text{N}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2\}_2]$  con  $\text{H}_2$  in presenza di esadecilammina e acido oleico o cloruro di esadecilammonio a 150°C. Dalla diversa concentrazione dei diversi composti si ottengono particelle dalla dimensione variabile da 7 a 8,3 nm[6].

<b>Reagenti</b>	<b>Temp.</b>	<b>Solvente</b>	<b>Dimensione</b>
$[\text{Fe}\{\text{N}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2\}_2]$ con $\text{H}_2$	150°C	esadecilamine e acido oleico o cloruro di esadecilammonio	7-8,3 nm

**PARTICELLE PRODOTTE:** *ossido di ferro (magnetite o maghemite )*

**G--**Una sintesi da  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  si ottiene con temperature di circa 265 °C in presenza di alcool , acido oleico o oleilamine.

Particelle di magnetite vengono usate come già visto in precedenza come seme per favorire la crescita dei cristalli ottenendo così particelle di 20nm. Successivamente possono essere disperse in soluzioni non-polari.

Le particelle di  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  così prodotte possono essere convertite in particelle di  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  semplicemente con un processo di annealing (250 °C) in presenza di ossigeno per circa 2h.

Sempre da  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  si realizza un altro tipo di sintesi in presenza di difenile e bassi quantitativi di esadecano-1,2,diolo che permette di ottenere particelle molto piccole di circa 1nm. La successiva aggiunta nella soluzione di altro  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  assicura la crescita delle particelle[3].

#### **Fase di decomposizione**

<b>Reagenti</b>	<b>Temp.</b>	<b>Solvente</b>	<b>Dimensione</b>
$\text{Fe}(\text{acac})_3$ con alcool , acido oleico o oleilamine.	265 °C	Octadecene , n-eicosane, tetracosane o un mix di octadecene e tetracosane	20 nm

#### **Fase di ossidazione(annealing)**

<b>Reagenti</b>	<b>Temp.</b>	<b>Tempo</b>	<b>Dimensione</b>
$\text{Fe}_3\text{O}_4$	250°C	2 h	20 nm

**PARTICELLE PRODOTTE:**ossido di ferro (magnetite o maghemite )

**H--**Particelle di  $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$  possono essere prodotte attraverso una operazione di idrolisi di  $\text{Fe}^{3+}$ .

Per evitare la formazione di altre fasi alla soluzione in ebollizione si aggiunge  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$  mentre il tutto viene agitato energicamente.

Dopo una bollitura di 2,5 h e un trattamento con ossalato d'ammonio il precipitato forma una polvere rossa contenente particelle  $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$  con dimensione di circa 20 nm[6].

*SINTESI DI NANOPARTICELLE MAGNETICHE*

<b>Reagenti</b>	<b>Temp.</b>	<b>Tempo</b>	<b>Dimensione</b>
Fe <sup>3+</sup> e Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> , ossalato d'ammonio	100°C	2,5 h	20 nm

**PARTICELLE PRODOTTE:** *ossido di ferro di tipo  $\alpha$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>*

**I-**Il metodo della decomposizione termica è utile anche ai fini della produzione di nanoparticelle metalliche pure.

Queste particelle hanno una magnetizzazione superiore rispetto agli ossidi.

Nanoparticelle di ferro sono prodotte dalla sintesi di Fe(CO)<sub>5</sub> in presenza di polisobutene in decalina in atmosfera di azoto a 170 °C.

Il rapporto dei composti iniziali permette di regolare la dimensione delle nanoparticelle; questa va da 2 a 10 nm per questo particolare metodo .

Lo strato di polimeri intorno alla nanoparticella è di circa 7 nm; nonostante ciò sono comunque facilmente ossidabili se esposte all'aria[12].

<b>Reagenti</b>	<b>Temp.</b>	<b>Solvente</b>	<b>Dimensione</b>
Fe(CO) <sub>5</sub> con polisobutene in decalina in atmosfera di azoto	170 °C	Octadecene , n-eicosane, tetracosane o un mix di octadecene e tetracosane	2-10 nm per le particelle pure

**PARTICELLE PRODOTTE:** *nanoparticelle di ferro puro*

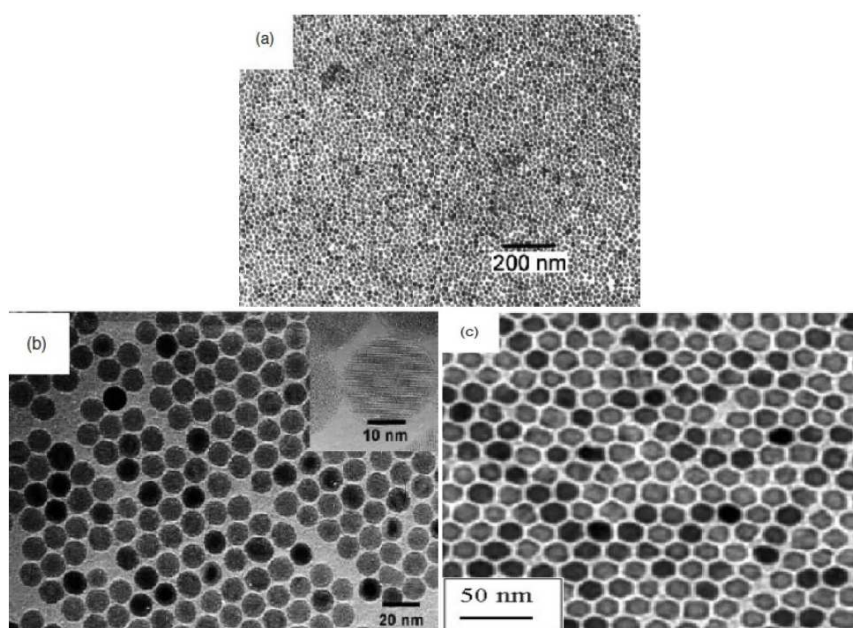


figura 23: Nanoparticelle ottenute per decomposizione termica di a) FeCup<sub>3</sub> b) Fe(CO)<sub>5</sub> c) Fe(III) acetilacetato

### 2.2.3 Microemulsione

La microemulsione è una dispersione termodinamicamente stabile di due fasi immiscibili (acqua e olio) con la presenza di tensioattivi che formano una sorta di interfaccia tra acqua e olio.

Un tensioattivo è formato da un segmento idrofobo e un segmento idrofilo (si parla cioè di un elemento anfifilico). La parte idrofoba del tensioattivo si dissolve in olio, mentre la parte idrofila in acqua rendendo quindi l'olio solubile in acqua.

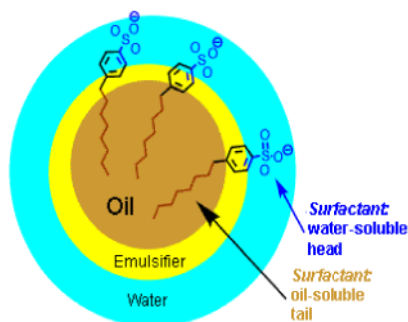


figura 24: Esempio di microemulsione

Nel caso della sintesi di nanoparticelle si utilizza una micelle inversa che si differenzia solo per il fatto che viene utilizzata in solventi apolari<sup>12</sup> e l'orientamento dei segmenti del tensioattivi è opposto.

In questo modo si ottengono per esempio microparticelle d'acqua disperse in olio confinate all'interno di una micella inversa.

Dal punto di vista applicativo rappresenta un utilissimo metodo di compartimentalizzazione, utile per far avvenire reazioni chimiche in ambienti non convenzionali.

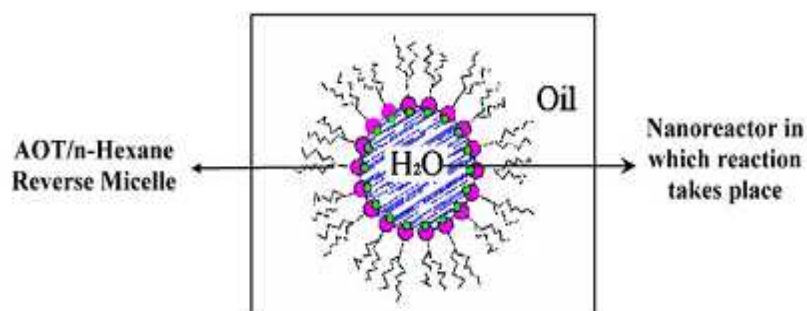


figura 25: Micelle inversa

<sup>12</sup> In chimica, la polarità è una proprietà delle molecole, per cui una molecola (detta polare) presenta una parziale carica positiva su una parte della molecola e una parziale carica negativa su un'altra parte opposta alla molecola. Le molecole che non presentano il fenomeno della polarità sono dette apolari o non polari.

La dimensione della micelle inversa è determinata dal rapporto tra acqua e tensioattivi.

Mischiando due microemulsioni contenenti i tensioattivi desiderati le microgoccioline continueranno a collidere, collassare e rompersi di nuovo formando alla fine il precipitato.

Aggiungendo solvente come acetone o etanolo alla microemulsione il precipitato può essere estratto con un'operazione di filtraggio o di centrifuga.

Per esempio nanoparticelle di  $MnFe_2O_4$  con dimensioni comprese tra 4 e 15 nm sono sintetizzate attraverso la reazione di micelle inversa di acqua in toluene con sodio dodecylbenzenesolfonato come tensioattivo[3].

Tra i possibili procedimenti di sintesi troviamo:

**A--**La sintesi inizia con una soluzione acquosa di  $Mn(NO_3)_2$  e  $Fe(NO_3)_3$ . La soluzione acquosa con il composto di sodio è aggiunta in seguito con l'aggiunta successiva di una grande quantità di toluene che porta alla realizzazione della micelle inversa.

Il rapporto tra acqua e toluene è decisivo per la dimensione delle nanoparticelle[6].

<i>Reagenti</i>	<i>Temp.</i>	<i>Tempo</i>	<i>Dimensione</i>
soluzione acquosa di $Mn(NO_3)_2$ e $Fe(NO_3)_3$ —in seguito viene aggiunta una soluzione con composto di sodio e toluene	Ambiente	---	---

**PARTICELLE PRODOTTE:** *particelle di ferro maghemite o magnetite*

**B--**Un fluido di **cobalto ferrite** è realizzato dalla reazione di metilammina con cobalto e dodecilsolfato di ferro creati dal mix di una soluzione acquosa di dodecilsolfato di sodio e una soluzione di cloruro di ferro o acetato di cobalto.

La dimensione tende a diminuire con la diminuzione della concentrazione dei vari reagenti e l'aumento della quantità di dodecilsolfato di sodio.



La dimensione media può variare da 2 a 5 nm.

Questo metodo ha lo svantaggio di consentire la produzione di una ridotta quantità di nanoparticelle rispetto agli altri metodi.

La distribuzione dimensionale delle particelle prodotte si dimostra essere però molto stretta[6].

<b>Reagenti</b>	<b>Temp.</b>	<b>Tempo</b>	<b>Dimensione</b>
soluzione acquosa di dodecilsolfato di sodio e una soluzione di cloruro di ferro o acetato di cobalto e metilammina	Ambiente	---	2-5 nm

**PARTICELLE PRODOTTE:** *cobalto-ferrite*

**C**--Si possono ottenere nanoparticelle di maghemite in microemulsione ricoperte da uno strato di oleilamine (o acido oleico).

Le particelle hanno dimensione di  $3,5 \text{ nm} \pm 0,6 \text{ nm}$ .

Avendo inoltre una perfetta struttura cristallina hanno anche una magnetizzazione di saturazione molto elevata.

Fenomeni di aggregazione obbligano però a processi successivi di lavaggio e trattamenti di stabilizzazione[3].

#### **2.2.4 Sintesi Idrotermica**

Il processo si basa sul trasferimento di fase e i meccanismi di separazione che si hanno sull'interfaccia di incontro tra fase liquida, solida e la soluzione che si manifestano durante la sintesi.

Avviene in contenitori sigillati partendo da soluzioni acquose portate a alta temperatura (da 130 a 250 °C) e elevata pressione (0,3 a 4 Mpa).

Questo metodo oltre a permettere di ottenere singole particelle cristallizzate, porta alla produzione di nanoparticelle che godono di una miglior cristallizzazione rispetto a quella ottenuta con altri metodi[6].

Tra i metodi conosciuti troviamo:

**A**—Si producono nanoparticelle di  $Fe_3O_4$  senza l'utilizzo di tensioattivi con una temperatura di esercizio di 140 °C mantenuta per 6 ore ottenendo una magnetizzazione di saturazione di 85,8 emu g<sup>-1</sup> di poco minore rispetto a quella del  $Fe_3O_4$  non lavorato.

Oppure si ricorre all'utilizzo di tensioattivi ottenendo particelle di dimensione di circa 27nm che mostrano proprietà superparamagnetiche già a temperatura ambiente.

In realtà combinando il metodo della coprecipitazione e della sintesi idrotermica si riescono ad ottenere particelle di dimensione di 39 nm con una buona dispersione. Il metodo prevede una coprecipitazione a 70°C partendo da ioni  $Fe^{2+}$  e  $Fe^{3+}$  in una soluzione di  $N(CH_3)_4OH$  seguita da un trattamento idrotermico a 250°C. Prima di questa fase finale le particelle presentano una dimensione media di 12 nm e sono facilmente ossidabili se vengono a contatto con l'aria.

Inoltre questo tipo di sintesi permette di ottenere strutture diverse come nanocubi o sfere cave[3].

<i>Reagenti</i>	<i>Temp.</i>	<i>Tempo</i>	<i>Dimensione</i>
$Fe^{2+}$ e $Fe^{3+}$ in una soluzione di $N(CH_3)_4OH$	70 °C con successivo trattamento a 250 °C	---	39 nm

**PARTICELLE PRODOTTE:**  $Fe_3O_4$

**B**--Nanoparticelle di  $Fe_3O_4$  e  $CoFe_2O_4$  possono essere prodotte in maniera uniforme con dimensioni rispettivamente di 9 e 12 nm.

Per produrre particelle idrofile tramite questo processo si utilizza un mix di  $FeCl_3$ , glicole etilenico, acetato di sodio, e glicole polietilenico che viene successivamente mescolato vigorosamente per formare una soluzione trasparente.

**C--E'** stata anche riportata la sintesi di particelle di microsfele di ferrite monodisperse idrofile a partire da FeCl<sub>3</sub> in glicole etilenico. Per riscaldamento a 200 °C per 7-82 h da origine a microsfele con dimensione di 200-800 nm.

<b>Reagenti</b>	<b>Temp.</b>	<b>Tensioattivo</b>	<b>Tempo</b>	<b>Dimensione</b>
FeCl <sub>3</sub> , glicole etilenico , acetato di sodio	200 °C	glicole polietilenico	8-72h	200-800 nm

**PARTICELLE PRODOTTE:** Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

## 2.2.5 Sintesi Sonochimica

Gli ultrasuoni generano in un liquido un fenomeno detto “cavitazione acustica” che consiste nella formazione, crescita e implosione di bolle di piccole dimensioni. Questo collasso genera condizioni estreme nei punti di cavitazione arrivando a transienti di temperatura di 5000K e pressioni di 1800 atm con una velocità di raffreddamento di 10<sup>10</sup> K/s.

Queste condizioni sono ottimali per la creazione di nanoparticelle determinando un effetto a cesoia che permette anche un controllo sull’agglomerazione[3].

Tra i metodi conosciuti troviamo:

**A--**Nanoparticelle di magnetite possono essere sintetizzate partendo da Fe<sup>2+</sup> acetato in una soluzione acquosa in atmosfera di argon.

Le particelle così prodotte arrivano ad avere dimensioni dell’ordine dei 10 nm e presentano proprietà paramagnetiche e magnetizzazione già a temperatura ambiente [3].

<b>Reagenti</b>	<b>Temp.</b>	<b>Tempo</b>	<b>Dimensione</b>
Fe <sup>2+</sup> acetato in soluzione acquosa con atmosfera di argon	Ambiente	Ore	10 nm

**PARTICELLE PRODOTTE:** magnetite

**B**—Si parte da un composto di  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  in un'atmosfera di Argon con una piccola quantità di acqua.

Quello che si ottiene sono nanoparticelle di  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  le cui caratteristiche ( anche superficiali ) possono essere controllate semplicemente con eventuali modifiche sulla quantità di acqua presente.

Tramite questo processo si ottengono particelle dalle peculiari caratteristiche: sotto una certa temperatura (25 K) si comportano come sistemi magnetici altamente disordinati[3].

<i>Reagenti</i>	<i>Temp.</i>	<i>Tempo</i>	<i>Dimensione</i>
Fe(acac) <sub>3</sub> in atmosfera di argon con una piccola quantità di acqua	Ambiente	---	---

**PARTICELLE PRODOTTE:**  $\text{Fe}_2\text{O}_3$

**C**--Nanoparticelle di ossido di ferro cave sono state realizzate irradiando un composto di nanoparticelle di carbonio (0,1g) e ferro pentacarbonile (0,5 mL) in 40 mL di esadecane con un generatore di ultrasuoni a alta intensità (a temperatura ambiente e per 3 ore circa).

Le nanoparticelle di carbonio (4-12 nm) sono preparate dalla carbonizzazione di nanoparticelle di polipirrolo.

Le nanoparticelle di ferro/carbonio così ottenute una volta lavate con pentano e filtrate si ossidano facilmente ( e ottengono una colorazione tendente al rosso ) .

Inoltre si è sperimentalmente verificato come lo stesso processo senza l'utilizzo di nanoparticelle di carbonio porti alla produzione di agglomerati amorfi di ossido di ferro andando a determinare il doppio ruolo delle nanoparticelle di carbonio in questo processo : struttura di base per l'accrescimento delle nanoparticelle e "combustibile " per la reazione.

<b>Reagenti</b>	<b>Temp.</b>	<b>Tempo</b>	<b>Dimensione</b>
nanoparticelle di carbonio e ferro pentacarbonile con esadecane	Ambiente	3 h	4-12 nm

**PARTICELLE PRODOTTE:** ossido di ferro

## 2.2.6 Pirolisi laser

Il metodo prevede di riscaldare una miscela di gas con un laser ad anidride carbonica ad onda continua necessario per innescare la reazione.

Oltre un certo valore di pressione e di potenza del fascio laser, si raggiunge una concentrazione critica dei nuclei nella zona di reazione, che comporta un processo di nucleazione uniforme delle particelle che sono poi spinte in un filtro grazie ad un gas inerte.

I vantaggi di questo metodo sono :

- si ottengono particelle di piccole dimensioni
- la distribuzione dimensionale delle particelle è molto stretta
- non si hanno fenomeni di agglomerazione

Cristalli uniformi e puri di  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> possono essere ottenuti in un unico step con l'utilizzo di un laser ad anidride carbonica.

Si ottengono particelle con dimensione compresa tra 3,5 e 5 nm .

L'immagine mostra un tipico esempio di configurazione per la realizzazione della pirolisi laser.

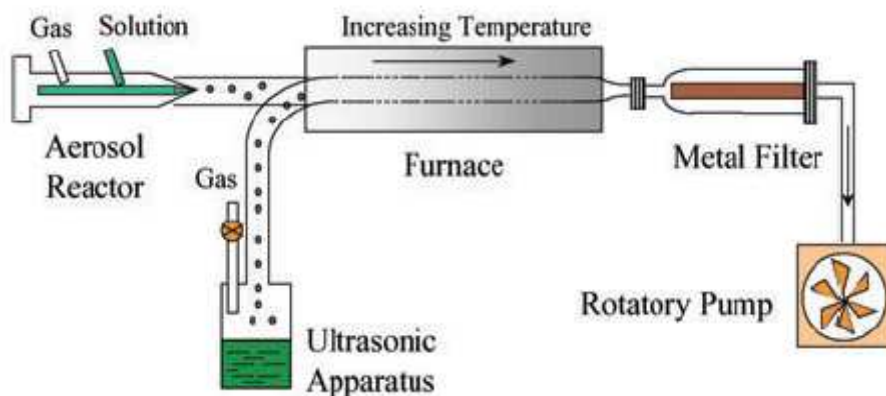


figura 26: Tipica configurazione di un laser utilizzato per la pirolisi

## SINTESI DI NANOPARTICELLE MAGNETICHE

Si viene a creare nella camera di reazione una piccola zona di reazione dove si ha la sovrapposizione del flusso di gas verticale e il fascio laser orizzontale.

Ovviamente questa camera è separata dalle pareti esterne dell'apparato.

Questo garantisce un ambiente ideale per la nucleazione di particelle di piccole dimensioni impedendo contaminazione e garantendo una precisione irraggiungibile con altri metodi.

Per ottenere particelle di  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> viene usato come composto di partenza il ferro pentacarbonile. Il fatto che questo tipo di composto non assorba le radiazioni che hanno lunghezza d'onda di valore (10,60 ±0,05 μm) fa sì che venga usato l'etilene come catalizzatore per la reazione e come mezzo per il trasporto dei vapori di carbonile nella zona di reazione.

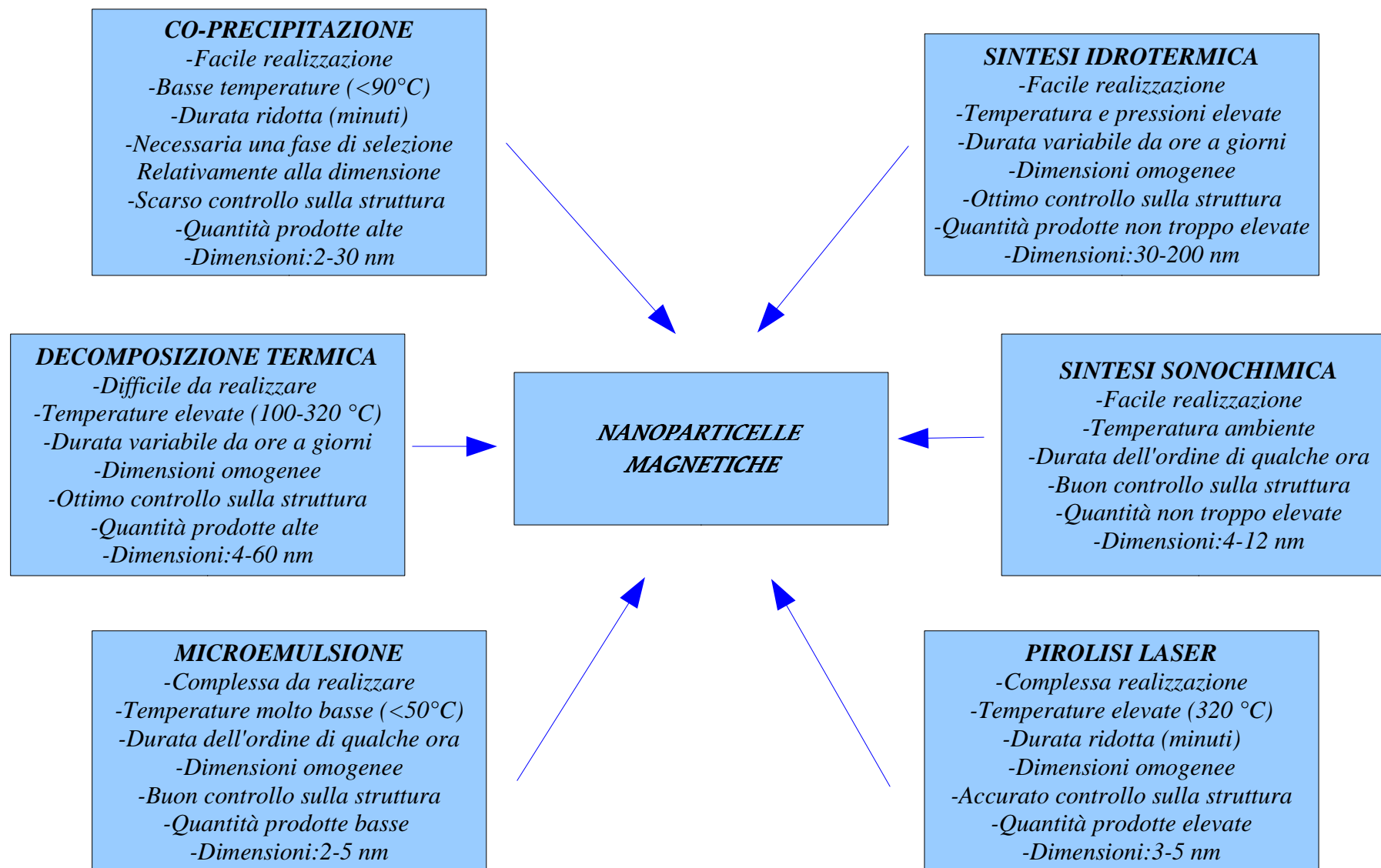
L'etilene ai valori di potenza utilizzati non si decompone ma semplicemente assorbe le radiazioni laser garantendo il riscaldamento del ferro pentacarbonile che si decompone in ferro e monossido di carbonio.

Successivamente viene introdotta aria nel sistema per ottenere l'ossidazione delle nanoparticelle[11].

<b>Reagenti</b>	<b>Temp.</b>	<b>Catalizzatore</b>	<b>Dimensione</b>
Fe(CO) <sub>5</sub>	320°C	etilene	3,5-5 nm

**PARTICELLE PRODOTTE:** *particelle di magnetite*

## SCHEMA RIASSUNTIVO DEI METODI DI SINTESI DI NANOPARTICELLE MAGNETICHE



### 3 FUNZIONALIZZAZIONE

#### 3.1 Introduzione alla funzionalizzazione delle nanoparticelle

Le nanoparticelle dopo la fase di sintesi normalmente sono ricoperte da lunghe catene di idrocarburi che rendono la superficie idrofobica.

Inoltre spesso è necessario stabilizzare le particelle all'interno della soluzione per evitare l'agglomerazione e l'ossidazione nel caso di nanoparticelle metalliche (effetto che diventa maggiore al diminuire della dimensione della particella).

Tra i materiali più utilizzati per risolvere questo problema si trovano i tensioattivi.

Due sono gli approcci utilizzati al fine di funzionalizzare le particelle: sostituzione del tensioattivo o aggiunta di un tensioattivo.

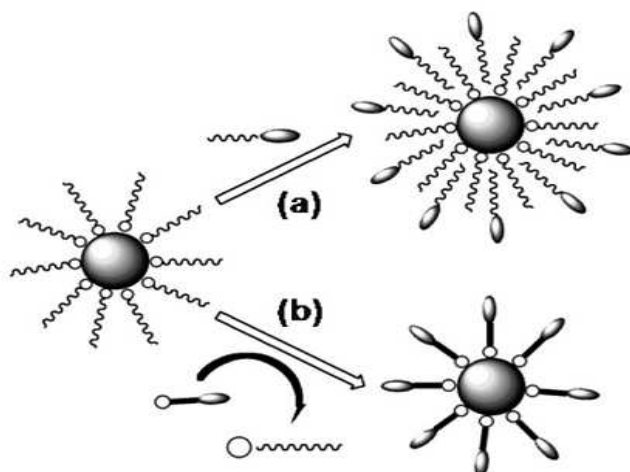


figura 27:(a)aggiunta di tensioattivi  
(b)sostituzione dei tensioattivi

L'aggiunta di un tensioattivo prevede che la nanoparticella assorba molecole anfifiliche che hanno terminali idrofobi e idrofilo.

Si crea così una struttura a due strati legata alla catena di idrocarburi originale, con il gruppo idrofilo all'esterno della particella che la rende solubile in acqua.

Nel caso della sostituzione del tensioattivo questo viene sostituito con un tensioattivo bi funzionale<sup>13</sup>, formato cioè da un gruppo funzionale in grado di legarsi alla superficie esterna della nanoparticella e un secondo gruppo funzionale che ha caratteristiche polari che rendono il composto solubile in acqua.

<sup>13</sup> In chimica organica è detto gruppo funzionale una parte della struttura di una molecola caratterizzata da specifici elementi e da una struttura ben definita e precisa, che conferisce al composto una reattività tipica e simile a quella di altri composti contenenti lo stesso gruppo.



Il metodo di sostituzione del tensioattivo garantisce inizialmente migliore stabilità colloidale<sup>14</sup> in condizione fisiologiche grazie alla interazione tra i gruppi funzionali e la superficie delle particelle di ossido di ferro.

Inoltre spesso l'utilizzo di tensioattivi particolari permette di legare facilmente altre molecole alla struttura stessa della particella consentendone una funzionalizzazione ulteriore.

Quello che in realtà si cerca di fare è individuare metodi di sintesi che consentano di ottenere particelle già rivestite del materiale desiderato e che siano quindi già biocompatibili, solubili in acqua e termodinamicamente stabili[6].

Le nanoparticelle in alternativa possono essere anche disperse/distribuite in un matrice, tipicamente di polimeri, silice o carbonio per formare composti che proteggano le particelle dall'ossidazione ma soprattutto dall'agglomerazione.

Inoltre è anche possibile utilizzare altri tipi di materiali per ampliare il range di applicazione delle nanoparticelle; tra questi troviamo i polimeri, il silicio, il carbonio, molti tipi di metalli e molecole di tipo biologico[7].

La produzione di nanoparticelle che siano una sorta di ibrido polimero-magnetico hanno ricevuto grande interesse negli ultimi anni.

L'energia dissipata quando il sistema non riesce a seguire le oscillazioni del campo magnetico causa un incremento di temperatura nel mezzo che circonda le nanoparticelle, caratteristica che le rende appetibili in campo biomedico per applicazioni quali l'ipertermia.

Liposomi<sup>15</sup>, microcapsule multistrato o miceli sono tipici esempi di matrici organiche che possono essere utilizzate per la copertura delle particelle.

Particelle rivestite con oro e altri materiali magnetici sono sfruttati per le loro proprietà ottiche e magnetiche ottenute da questo mix di composti.

Per esempio tramite campi esterni se ne può controllare la posizione all'interno del corpo (sfruttando le proprietà magnetiche) e tramite irradiazione laser

---

<sup>14</sup> Un colloide (o sistema colloidale) è una particolare miscela in cui una sostanza si trova in uno stato finemente disperso, intermedio tra la soluzione omogenea e, la dispersione eterogenea

<sup>15</sup> I liposomi sono piccole vescicole di diametro compreso tra i 50 e i 500 nm. La loro struttura si caratterizza per la presenza di uno o più doppi strati fosfolipidici esterni, che delimitano all'interno un core idrofilo in cui si trova materiale in fase acquosa

(sfruttando le proprietà ottiche) le microcapsule possono essere aperte per liberare eventuali sostanze all'interno di una zona particolare.

Rivestimenti di tipo organico hanno però un grave difetto: la loro scarsa stabilità e l'elevata suscettibilità alla contaminazioni microbiologica.

L'utilizzo di materiali inorganici permette di evitare modifiche alla struttura superficiale con eventuali cambi nel pH del mezzo e soprattutto sono assolutamente immuni a eventuali attacchi microbiologici.

Significative le ultime ricerche che si stanno muovendo verso la creazione di nanotubi letteralmente riempiti con materiali di tipo magnetico (ossidi di ferro per esempio) che grazie alla loro anisotropia garantiscono l'allineamento di questi a seconda della direzione di un campo magnetico esterno[12].

### **3.2 Metodi di Funzionalizzazione di nanoparticelle**

La stabilità dei ferrofluidi generati attraverso i vari metodi visti in precedenza è uno dei fattori cruciali nell'ambito delle nanoparticelle.

La funzionalizzazione ha come scopo principale proprio quello di evitare fenomeni come l'agglomerazione o l'ossidazione.

Oltre a questo garantisce però anche la possibilità di modificare le proprietà delle nanoparticelle legando le proprietà dei diversi materiali al fine di ottenere ferrofluidi utili a diversi scopi.

La funzionalizzazione delle nanoparticelle può avvenire con l'utilizzo di due tipologie di materiali: materiali organici e inorganici.

### **3.3 Funzionalizzazione con composti organici**

I composti organici sono molto spesso aggiunti già in fase di preparazione per garantire la stabilità dei ferrofluidi ottenuti.

Essendo infatti le particelle costituite da una superficie esterna idrofobica e da un rapporto area-volume elevato tendono a aggregarsi provocando la formazione di particelle di grandi dimensioni che inibiscono le proprietà magnetiche delle nanoparticelle stesse.

Spesso diversi tipi di molecole sono utilizzate al fine di ottenere anche maggiore biocompatibilità del composto finale.

La funzionalizzazione delle nanoparticelle inoltre si basa su due punti fondamentali : preservare le proprietà magnetiche delle particelle e preservare la proprietà delle altre molecole utilizzate.

Per quanto riguarda le particelle funzionalizzate con composti organici sono 3 i tipi fondamentali di strutture che si ottengono: nucleo-rivestimento, matrice, rivestimento<sub>a</sub>-nucleo-rivestimento<sub>b</sub>.

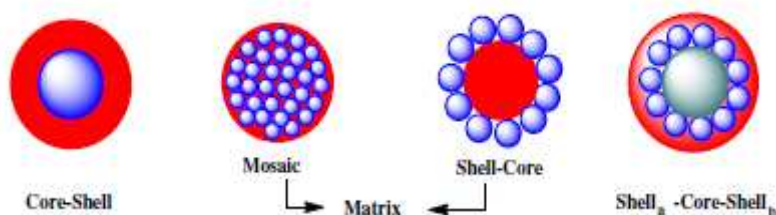


figura 28: Strutture di particelle funzionalizzate con composti organici

Nella struttura di tipi nucleo-rivestimento il nucleo è costituito dalla nanoparticella iniziale (esempio ossido di ferro) e il rivestimento è costituito dal composto organico scelto.

La struttura a matrice si divide a sua volta in due categorie : mosaico o rivestimento-nucleo.

La prima è formata da una struttura principale composta da varie molecole organiche che formano una sorta di pellicola rivestita poi dalle nanoparticelle.

Nel secondo tipo di struttura sia ha invece un nucleo formato da molecole organiche che viene poi ricoperto da una rivestimento di nanoparticelle ( l'inverso di una normale struttura nucleo-rivestimento).

Per quanto riguarda la più complessa configurazione rivestimento-nucleo-rivestimento sostanzialmente è un mix tra i due diversi tipi di funzionalizzazione visti in precedenza: si ha un nucleo composto da materiali organico rivestito da nanoparticelle; a loro volta le nanoparticelle vengono ricoperte da uno strato di molecole che possono anche essere le stesse di quelle che compongono il nucleo.

Grazie a questo tipo di funzionalizzazione sono garantite ottime proprietà meccaniche per la particella finale.

Particelle funzionalizzate con molecole organiche garantiscono biocompatibilità nonché biodegradabilità[3].

### **3.3.1 Tensioattivi**

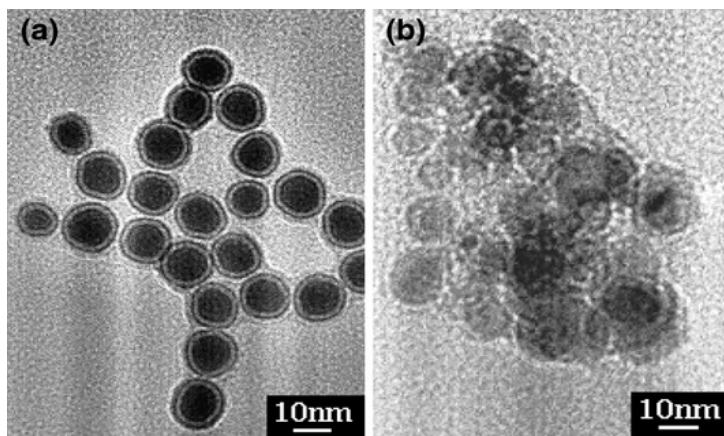
Una corretta funzionalizzazione della superficie è cruciale al fine di ottenere un sufficiente forza di repulsione in grado di prevenire l'agglomerazione e ottenere una soluzione colloidale stabile.

Per esempio nanoparticelle di magnetite sintetizzate tramite un processo di coprecipitazione di  $\text{Fe}^{2+}$  e  $\text{Fe}^{3+}$  in ammoniaca o soluzione di NaOH sono cariche negativamente determinando quindi un'agglomerazione delle stesse.

Per raggiungere la stabilità possono essere funzionalizzate con peptidi (aggiungendo un tensioattivo) con una soluzione acquosa di idrossido di tetrametilammonio o di acido perclorico[6].

Le particelle possono anche essere acidificate con una soluzione di acido nitrico e successivamente ossidate divenendo maghemite in presenza di nitrato di ferro.

Dopo la centrifuga e la ri-dispersione in acqua si ottiene un ferrofluido formato da particelle di  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  positivamente cariche garantendo la dispersione senza agglomerazione.



*figura 29: Esempio di nanoparticelle di magnetite :a) con tensioattivi b) senza tensioattivi*

A seconda delle caratteristiche superficiali le nanoparticelle funzionalizzate possono essere divise in 3 categorie :solubili in olio, solubili in acqua o anfifiliche.

Caratteristica delle particelle solubili in olio è di avere una superficie composta da molecole che hanno una debole attrazione all'interno del solvente nel quale si trovano (come per esempio acido grasso, alchifenolo).

Viceversa le particelle solubili in acqua presentano il comportamento opposto dal punto di vista superficiale (tra i tipi di solventi troviamo l'ammoniaca, poliolo ecc).

Particelle anfifiliche hanno invece la peculiare caratteristica che superficialmente sono formate da entrambi i gruppi funzionali rendendo le particelle solubili sia in acqua sia in olio.

Tra i tensioattivi più utilizzati nel caso di particelle solubili in olio troviamo l'acido oleico e l'acido stearico.

L'utilizzo di questi tensioattivi provoca una variazione della dimensione non superiore a 5 nm e una trascurabile diminuzione della magnetizzazione di saturazione.

Vengono anche utilizzati l'acido laurico, dodecil fosfonato, esadecil fosfonato e deesadecil fosfonato ottenendo particelle di magnetite con dimensioni variabili tra i 6 e gli 8 nm, termodinamicamente stabilite e con elevata biocompatibilità permettendone un ampio uso in campo medico[3].

In realtà particelle funzionalizzate in maniera tale da essere solubili in olio sono di facile realizzazione.

La ricerca sta focalizzando la sua attenzione soprattutto verso la produzione di particelle che garantiscano ampia dispersività in soluzione acquosa e che impediscano l'agglomerazione delle stesse con elevato grado di biocompatibilità e biodegradabilità.

Sono vari i metodi proposti per ottenere questo tipo di particelle.

Un primo metodo prevede di aggiungere già in fase di sintesi piccole molecole organiche biocompatibili come gli aminoacidi<sup>16</sup>, acido citrico, vitamine ecc.

Particelle di  $Fe_3O_4$  con rivestimento esterno vengono realizzate utilizzando polyethylene glycol nonylphenyl ether e ciclodestrina in soluzione acquosa.

---

<sup>16</sup> Gli aminoacidi (o *amminoacidi*) sono composti organici che contengono contemporaneamente uno o più gruppi amminici  $-NH_2$  e uno o più gruppi carbossilici  $-COOH$ . Gli aminoacidi sono i componenti essenziali delle proteine

Purtroppo nonostante i numerosi vantaggi di questo tipo di procedimento queste molecole hanno scarsa stabilità specie in mezzi alcalini o acidi comportando la loro veloce decomposizione e portando alla rapida agglomerazione delle nanoparticelle.

Altro metodo prevede di utilizzare particelle che siano solubili in olio e con una sostituzione dei gruppi funzionali superficiali ottenere particelle solubili in acqua.

Si realizza tramite un eccesso di questi leganti nella soluzione di nanoparticelle che comporta la sostituzione superficiale dei leganti originali.

Per esempio nanoparticelle di magnetite di dimensione variabile tra i 3 e i 20 nm sono state realizzate a partire da una reazione di ferro (III) acetilacetato,  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  con 1,2-esadecanediolo in presenza di acido oleico e oleilamine.

Successivamente le particelle idrofobiche sono rese idrofile aggiungendo alla soluzione tensioattivi bipolari quali tetramethylammonium 11-aminoundecanoate.

I gruppi oleici presenti sulla superficie delle nanoparticelle vengono rimpiazzati tramite la sostituzione dei leganti con l'utilizzo di diversi reagenti portando alla formazione di particelle con dimensione compresa tra i 6 e gli 11 nm (la dimensione viene controllata attraverso la variazione della temperatura alla quale avviene la reazione).

Purtroppo nonostante questo metodo si dimostri valido vi sono ancora numerose problematiche legate al controllo del tasso di sostituzione necessario per realizzare una soluzione omogenea.

Anche numerosi agenti di silano<sup>17</sup> vengono utilizzati allo scopo di operare sulle caratteristiche superficiali delle nanoparticelle godendo questi di proprietà quali l'alta biocompatibilità e alta densità di gruppi terminali funzionali superficiali permettendo quindi la generazione di legami con altri metalli, polimeri o biomolecole.

Inoltre il rivestimento di silano garantisce anche protezione da decomposizione in mezzi debolmente acidi o alcalini.

---

<sup>17</sup> Composti contenenti legami Si-H

Particelle di ferro con rivestimento di silano mantengono inalterate le caratteristiche delle particelle originali con un'alta magnetizzazione di saturazione (con variazione di un massimo di 10 emu g<sup>-1</sup>).

### **3.3.2 Polimeri**

La funzionalizzazione di particelle attraverso l'utilizzo di polimeri sta ottenendo negli ultimi anni sempre più attenzione da parte dei gruppi di ricerca soprattutto grazie ai numerosi vantaggi che rivestimenti con questo tipo di materiali garantiscono, primo fra tutti l'aumento della forza repulsiva che permette di bilanciare la forza attrattiva responsabile dell'agglomerazione delle particelle all'interno dei ferrofluidi.

Inoltre l'utilizzo di polimeri è di grande interesse anche grazie alle proprietà uniche di questi materiali.

I polimeri possono essere classificati in due grandi categorie: sintetici e naturali .

Polymers	Advantages	
Natural Polymers	Dextran	Enables optimum polar interactions with iron oxide surfaces, improves the blood circulation time, stability, and biocompatibility
	Starch	Improves the biocompatibility, good for MRI, and drug target delivery
	Gelatin	Used as a gelling agent, hydrophilic emulsifier, biocompatible
	Chitosan	Non-toxic, alkaline, hydrophilic, widely used as non-viral gene delivery system, biocompatible, and hydrophilic
Synthetic Polymers	Poly(ethyleneglycol) (PEG)	Enhance the hydrophilicity and water-solubility, improves the biocompatibility, blood circulation times
	Poly(vinyl alcohol) (PVA)	Prevents agglomeration, giving rise to monodispersibility
	Poly(lactide acid) (PLA)	Improves the biocompatibility, biodegradability, and low toxicity in human body
	Alginate	Improves the stability and biocompatibility
	Polymethylmethacrylate (PMMA)	Generally used as thermosensitive drug delivery and cell separation
	Polyacrylic acid (PAA)	Improves stability and biocompatibility as well as bioconjugation

Le direzioni verso le quali si stanno muovendo gli studi in questo ambito sono in sostanza due.

a) Il primo obiettivo è di espandere il range di applicazione grazie alla funzionalizzazione con polimeri.

Per esempio è stato creato un processo di polimerizzazione basato sulla microemulsione che permette di ottenere particelle di ossido di ferro superparamagnetiche dotate di un rivestimento di polimeri idrofilico.

Particelle così realizzate sono non tossiche e possono essere utili per varie applicazioni in vivo o in vitro in campo medico.

b) Altro obiettivo è ottenere particelle con una ben definita forma e composizione.

Le microporosità che sono presenti sulla superficie dei polimeri vengono utilizzati proprio per la realizzazione di nanoparticelle funzionalizzate.

Le particelle di magnetite vengono sintetizzate attraverso un processo di microemulsione inversa, in soluzione di acqua e sodio bis (2-etilesil solfosuccinato)/toluene.

Successivamente acqua, monomeri, catene polimeriche e iniziatori di polimerizzazione (tipicamente perossidi) sono aggiunti alla soluzione in atmosfera di azoto e l'operazione di polimerizzazione avviene a una temperatura di 55°C.

Dopo la polimerizzazione le particelle sono ricoperte tramite precipitazione in un soluzione con un rapporto acetone/metanolo molto alto (9:1).

Queste particelle hanno proprietà superparamagnetiche e una distribuzione dimensionale molto stretta con dimensione media di 80nm.

Polianilina può essere utilizzata per rivestire particelle di  $Fe_3O_4$  tramite un processo di polimerizzazione ossidativa.

Le particelle così ottenute hanno dimensione media compresa tra 20 e 30 nm con la tipica struttura nucleo-rivestimento.

Altro approccio prevede di usare microgel<sup>18</sup> di polimeri come struttura di base per la sintesi di nanoparticelle di ossido.

Il microgel è composto da poly(N-isopropyl acrylamide-acrylic acid-2-hydroxyethyl acrylate) dove successivamente vengono generate le particelle di ossido di ferro in loco.

La produzione di nanoparticelle di dimensioni prestabilite è possibile grazie al bilanciamento dei vari parametri della reazione come la composizione, la struttura interna del microgel e la concentrazione delle nanoparticelle all'interno del microgel.

Per esempio con una concentrazione di 0,724g di nanoparticelle per grammo di polimeri le nanoparticelle hanno una dimensione media di 8,1 nm e mostrano eccellenti proprietà magnetiche.

---

<sup>18</sup> Hydrogel: sono polimeri fortemente idrofilici che possono contenere anche il 99,9 % di acqua. Hanno un grado di flessibilità molto simile a quello dei tessuti naturali



Il metodo detto ATPR ( atom transfer radical polymerization) viene utilizzato per produrre nanoparticelle monodisperse con una ben definita struttura nucleo-rivestimento.

Questo processo garantisce di ottenere particelle con un rivestimento di polimeri con bassa polidispersività e inoltre permette il controllo preciso sullo spessore del rivestimento esterno.

Le particelle così ottenute arrivano a dimensione sotto i 15 nm.

Il procedimento prevede inizialmente la produzione di nanoparticelle di ossido di ferro sulla cui superficie esterna si generano legami dovuti a una reazione di scambio di leganti e condensazione di triethoxysilane e 2-bromo-2methyl-N-(3-(triethoxysilyl)propyl ) propanamide.

Successivamente il rivestimento di polistirene viene innestato sulla superficie della nanoparticella di ossido tramite la reazione di ATPR.

Il rivestimento esterno di polimeri ora costituito da un legame di tipo covalente previene l'ulteriore possibilità di scambi superficiali che influiscano sulla funzionalizzazione delle nanoparticelle.

Altro processo di tipo ATPR porta alla produzione di particelle di  $MnFe_2O_4$  rivestite da uno strato di polistirene.

Le particelle senza rivestimento vengono dapprima mescolate in una soluzione di acqua e iniziatori, acido 3-cloropropionico con un pH di 4.

Dopo il lavaggio degli iniziatori in eccesso, nanoparticelle essiccate vengono aggiunte a una soluzione di sterilene<sup>19</sup> sotto azoto; successivamente xilene contenente CuCl e 4,4'-dinonyl-2,2'-dipyridyl è aggiunto.

La soluzione viene mescolata e tenuta a una temperatura di 130°C per 24 h per ottenere le particelle rivestite.

Le particelle metalliche che posseggono un rivestimento di polimeri o tensioattivi non sono però stabili in aria e sono facilmente distrutte da soluzioni acide perdendo così la loro magnetizzazione.

Rivestimenti di polimeri non sono quindi una buona soluzione per particelle particolarmente reattive.

---

<sup>19</sup> Prodotto commerciale utilizzato come antisettico e antimicotico

I polimeri sono spesso utilizzati anche al fine di sopperire all'inefficienza delle piccole molecole organiche o dei tensioattivi per quanto riguarda la funzionalizzazione delle particelle.

Inoltre il loro utilizzo garantisce il controllo sulla distanza media tra le singole particelle che influenza non solo il comportamento magnetico della soluzione (l'interazione tra le particelle diviene meno significativa) ma anche il valore della temperatura di bloccaggio (correlazione che si dimostra essere maggiore a distanza inferiori).

Il vero ostacolo è come sempre rappresentato dalla possibilità di ottenere particelle che siano chimicamente stabili nonché biocompatibili[3].

### **3.3.3 Funzionalizzazione con Molecole biologiche**

Vari tipi di molecole biologiche come proteine, polipeptide, anticorpi, biotina, avidina ecc possono essere utilizzati al fine di proteggere la superficie delle singole nanoparticelle direttamente o indirettamente attraverso l'utilizzo di particolari gruppi funzionali terminali.

Un primo approccio prevede l'utilizzo di un processo di microemulsione per generare particelle di ossido di ferro ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) rivestite con albumina di siero umano (HSA) utilizzate come vettore di radioisotopi.

Per la preparazione viene usato olio di cotone come fase oleosa e un mix di HSA e una soluzione di magnetite come fase acquosa; lo span-83<sup>20</sup> è poi usato come agente emulsionante.

Il composto viene sottoposto agli ultrasuoni per 15 min e successivamente goccia a goccia aggiunto alla fase oleosa a 130 °C mentre il tutto viene energeticamente agitato.

Il diametro medio delle particelle così ottenute è di circa 200 nm.

In realtà per la funzionalizzazione attraverso molecole biologiche il metodo più utilizzato prevede la preventiva sintesi di piccole particelle rivestite con polimeri o piccole molecole organiche e in seguito viene generato il rivestimento di biomolecole attraverso legami chimici o un assorbimento di tipo fisico.

---

<sup>20</sup> Prodotto commerciale utilizzato come emulsionante

Per esempio vengono prodotte nanoparticelle di  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  con un singolo strato di oligo nucleotidi.

Inizialmente vengono prodotte particelle di ossido di ferro formate superficialmente da gruppi carbossili e successivamente viene utilizzato 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide (EDC) come reagente che permette di legare la proteina di streptavidin sulla superficie delle nanoparticelle di gamma-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>[3].

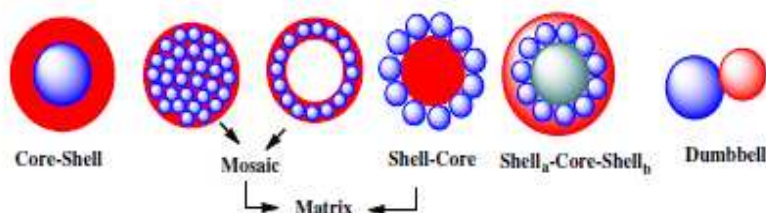
### 3.4 Funzionalizzazione con composti inorganici

Nonostante i numerosi progressi compiuti nel campo della sintesi di nanoparticelle funzionalizzate con l'utilizzo di materiali di tipo organico, il controllo di forma, stabilità, biocompatibilità, struttura superficiale e proprietà magnetiche è ancora una sfida.

Una buona alternativa è rappresentata dall'utilizzo di composti di tipo inorganico per la funzionalizzazione di nanoparticelle che oltre a garantire la semplice protezione dall'ossidazione delle particelle garantisce l'ampia estensione del campo di applicazione delle nanoparticelle.

Tra i materiali che vengono usati ci sono silicio, metallo, non metalli, ossidi di metalli e solfuri .

Anche in questo caso possiamo suddividere i tipi di particelle funzionalizzate in più gruppi: nucleo-rivestimento, mosaico, rivestimento-nucleo, rivestimento-nucleo-rivestimento e dumbbell.



Generalmente questo tipo di nanoparticelle possono essere utilizzate per svariati scopi in campo medico e le dimensioni sono paragonabili a quelle di virus (20 500 nm) proteine (5 50 nm) e DNA (10 100 nm).

Inoltre la reattività delle nanoparticelle di ossido di ferro tende a aumentare al diminuire delle dimensioni con conseguente rapida ossidazione o decomposizione.

Le strutture base di nucleo-rivestimento, matrice e rivestimento-nucleo-rivestimento sono già state analizzate.

La struttura di tipo dumbbell ( a manubrio ) è generalmente realizzata tramite un processo di crescita epitassiale<sup>21</sup> di ossido di ferro in “semi” ( che fungono da struttura di base ) di composti inorganici[3].

### **3.4.1 Ossidazione**

Il processo di ossidazione controllata rende le particelle stabili in aria.

Gli studi relativamente agli ossidi metallici sono concentrati su materiali comuni quali ZnO, MgO, CaO, SnO<sub>2</sub>, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, materiali magnetici come FeO, CoO, NiO CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> e materiali con proprietà ottico-elettriche quali TiO<sub>2</sub>, ZnS, Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub> .

Come già citato è possibile realizzare rivestimenti con materiali che vanno a aumentare i possibili campi applicativi.

Nanoparticelle superparamagnetiche di  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> con rivestimento di zinco sono realizzate attraverso legami tiolo-metallo e la dimensione media di queste particelle si aggira intorno ai 20nm esibendo alta resa quantica di emissione<sup>22</sup>.

Nanoparticelle di Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> con rivestimento di ossido di titanio garantiscono invece ampio uso in campo medico soprattutto per operazioni di separazione magnetica e rilevamento ( sfruttando le proprietà ottiche dei composti così realizzati).

Prima di tutto si generano nanoparticelle di magnetite tramite una reazione solvo-termale utilizzando FeCl<sub>3</sub> come fonte per la magnetite e glicole etilenico come solvente e agente riducente.

Le particelle così ottenute sono ricoperte da un sottile strato di carbonio con un procedimento di polimerizzazione e carbonizzazione di glucosio tramite una reazione idrotermica.

---

<sup>21</sup> Deposizione di sottili strati di materiale cristallino su un substrato massivo, anch'esso cristallino, che ne indirizza la crescita e ne determina le proprietà strutturali

<sup>22</sup> Il rapporto tra fotoni emessi e fotoni assorbiti

Per finire tetrabutossido di titanio viene pre-idrolizzato e assorbito dal composto di nanoparticelle e eventualmente convertito in biossido di titanio tramite calcinazione in azoto[3].

Tra i metodi utilizzati troviamo anche l'ossidazione di particelle in fase gassosa usando un apparato di plasma di gas condensati o un metodo di ossidazione graduale dello strato esterno esponendo le particelle ad aria sintetica.

E' necessario inoltre un controllo accurato sullo spessore dello strato di ossido esterno, andando questo ad incidere sulle proprietà magnetiche delle particelle.

Eventualmente come già visto lo strato di ossido può venir creato già in fase di sintesi[6].

### **3.4.2 Metalli**

Un'altro semplice modo per proteggere nanoparticelle metalliche è di indurre un'ossidazione controllata di un singolo metallo puro e di un non metallo come oro, argento, palladio, ferro o carbonio.

Per esempio l'oro è utilizzatissimo per passivare la superficie delle particelle e prevenire l'ossidazione.

Ovviamente l'utilizzo di questo rivestimento incide sulla magnetizzazione di saturazione anche se è stato dimostrato che l'utilizzo di materiali quali cobalto platino e palladio hanno un effetto opposto, provocando cioè un aumento di questa.

I metodi utilizzati sono molteplici come riduzione, microemulsione, o altri metodi alternativi.

Rivestimenti di oro garantiscono stabilità in aria e le nanoparticelle sono quindi facilmente solubili in soluzioni organiche. Il problema principale di questo tipo di rivestimento è la difficoltà che ha quest'ultimo di legarsi alle nanoparticelle a causa della natura diversa delle superfici.

Si può operare una diretta riduzione di un singolo metallo sulla superficie delle nanoparticelle.

Per esempio particelle di  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  vengono rivestite di materiali quali oro o argento dalla riduzione diretta di  $\text{Au}^+$  e  $\text{Ag}^+$ .

Le particelle hanno dimensioni variabili tra i 18 e i 30nm.

La magnetizzazione di saturazione subisce con questo tipo di processo un pesante decremento del 57 % sul valore iniziale.

Si può utilizzare una reazione di parziale sostituzione in un solvente polare aprotico. In breve dopo aver ottenuto il nucleo di ferro, si elimina il cloruro di sodio utilizzato nella fase di sintesi tramite centrifuga, si aggiungono degli agenti leganti a elevata temperatura e in fine si ottengono le particelle rivestite di oro aggiungendo alla soluzione  $\text{HAuCl}_4$  deidratato dissolto in 1-methyl-2-pirrolidone.

Altro procedimento prevede di realizzare particelle di  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  monodisperse con rivestimento in oro attraverso la sonolisi di una soluzione di ioni di oro e ammino-modificato  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  con successiva aggiunta di agenti di riduzione.

Le particelle così ottenute hanno diametro medio di 30 nm e la magnetizzazione di saturazione ha valori di  $63 \text{ emu g}^{-1}$  con una riduzione ridotta rispetto al materiale originale.

Oppure possono essere ottenute tramite processi di microemulsione inversa.

Si utilizza bromuro di cetyltrimetilammonio come tensioattivo, 1-butanolo come co-tensioattivo e ottane come fase oleosa.

$\text{FeSO}_4$  è ridotto dal  $\text{NaBH}_4$  e successivamente viene aggiunto  $\text{HAuCl}_4$  che permette di ottenere il rivestimento.

Altri metodi prevedono di utilizzare laser per garantire la dispersione di particelle di oro in un mezzo liquido tramite irradiazione.

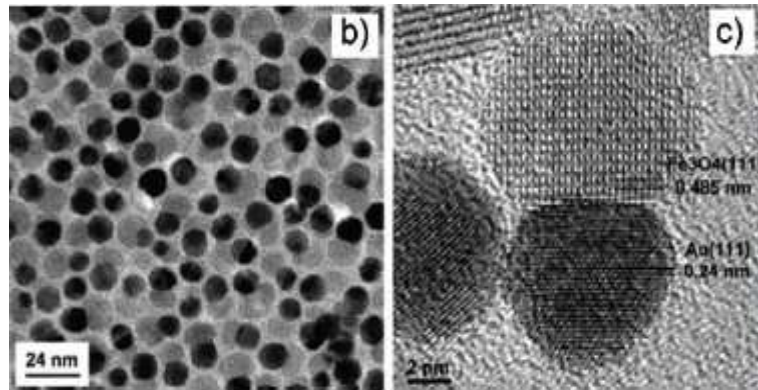
Queste particelle sono superparamagnetiche a temperatura ambiente e temperatura di bloccaggio di circa 170 K.

Inoltre mostrano anche grande stabilità anche per lungo tempo[3].

Il rivestimento con oro si dimostra essere di grande interesse grazie al fatto che la superficie può essere facilmente funzionalizzata con gruppi tiolici RSH.

Questo permette di avere legami con leganti che rendono le particelle appetibili per applicazioni ottiche o come catalizzatori.

Si riescono ad ottenere anche particelle di ferro-oro con struttura dumbbell tramite la già citata crescita epitassiale del ferro su particelle di oro che funzionano da struttura di base.



*figura 30: Esempio di nanoparticelle con struttura dumbbell di Au- $Fe_3O_4$*

Si utilizza un composto di nanoparticelle di oro,  $Fe(CO)_5$ , solvente di 1-octadecene, acido oleico e oleilamina; il tutto è scaldato e mescolato a una temperatura di  $300^\circ C$  e successivamente segue una ossidazione controllata in aria a temperatura ambiente.

La dimensione delle particelle così ottenute varia da 3 a 14 nm.

Nanoparticelle di tipo rivestimento-nucleo-rivestimento sono realizzate a partire da un nucleo di ossido di silicio ( $SiO_2$ ) successivamente rivestito con nanoparticelle di  $Fe_3O_4$ ; questo tipo di struttura provoca l'attrazione elettrostatica di nanoparticelle di oro di dimensioni comprese tra 1 e 3 nm che vanno a creare un rivestimento uniforme intorno alla particella stessa[6].

### **3.4.3 Ossido di Silicio**

L'ossido di silicio è uno dei più comuni materiali utilizzati per la preparazione di nanoparticelle funzionalizzate attraverso materiali inorganici e il motivo è che garantisce numerosi vantaggi:

- garantisce stabilità e impedisce l'interazione tra le particelle prevenendo l'agglomerazione
- permette di ottenere particelle biocompatibili
- i processi per la funzionalizzazione di particelle con questo tipo di materiale sono stati ampiamente studiati e si riesce a ottenere un ottimo controllo sullo spessore del rivestimento in maniera molto semplice

Inoltre questo tipo di rivestimento permette di ottenere legami superficiali con altri tipi di materiali ampliando le possibilità di applicazione.

Per esempio qualora materiali fotosensibili o con particolari proprietà ottiche vengano legati alla superficie esterna della nanoparticelle questi perdono molta della loro efficacia.

Se preventivamente la particella viene rivestita di silicio e successivamente le eventuali molecole vengono legate allo strato di silicio questo permette di mantenere praticamente inalterate le proprietà dei materiali utilizzati.

Il rivestimento in silicio può variare da un minimo di 5 nm fino ad un massimo di 200 nm e può essere controllato semplicemente variando la concentrazione dei vari reagenti utilizzati in fase di sintesi.

Ovviamente si hanno variazioni sulle proprietà magnetiche delle particelle con decrementi relativi alla magnetizzazione di saturazione ( fino a  $35 \text{ emu g}^{-1}$  ) alla coercività e alla temperatura di bloccaggio.

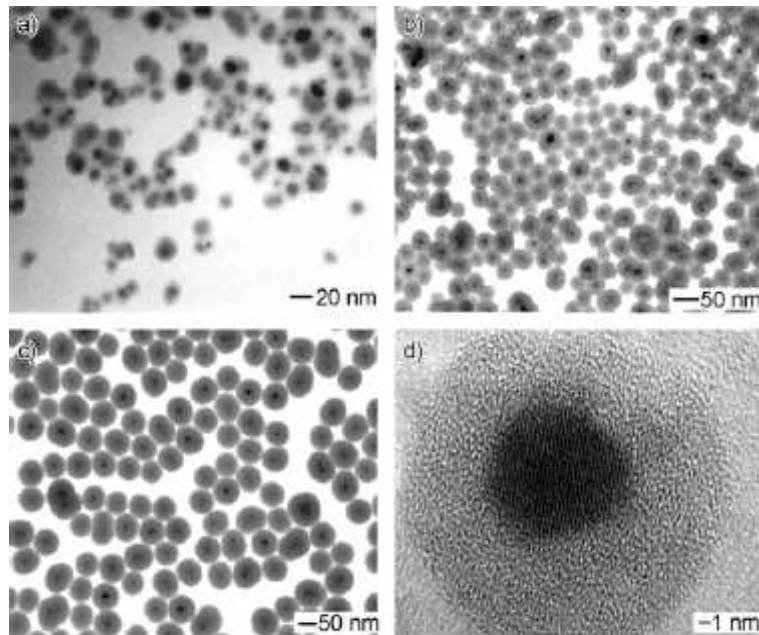
Uno dei veri ostacoli con questo tipo di rivestimento è rappresentato dalla possibilità di ottenere particelle con un buon controllo sulla struttura e sulla stabilità dimensionale.

Tra i metodi proposti vi è il metodo sol-gel che permette di ottenere particelle uniformi e lo spessore del rivestimento può essere controllato dal giusto dosaggio dei composti di partenza (ammoniaca, tetraetossisilano e acqua) in soluzione di 2-propanolo.

Coloranti fluorescenti vengono spesso legati alle particelle sempre attraverso il processo di tipo sol-gel garantendo la possibilità di sfruttare sia le proprietà



ottiche sia le proprietà magnetiche delle nanoparticelle rendendole utilizzabili a scopi medici[3].



*figura 31: Esempio di particelle con rivestimento in silicio di vario spessore*

Inoltre i più comuni e commercialmente disponibili ferrofluidi possono subire il processo di rivestimento tramite idrolisi di tetraetossisilano.

Un ferro fluido in sospensione acquosa è diluito con acqua deionizzata e 2-propanolo.

Una soluzione di ammoniaca e diversi quantitativi di tetraetossisilano sono aggiunti passo dopo passo mentre la miscela viene mescolata.

Il processo termina dopo circa 3 ore di agitazione del composto a temperatura ambiente.

Variando la quantità di tetraetossisilano si può modificare lo spessore del rivestimento esterno.

Inoltre vista l'affinità tra le particelle di ossido di ferro e di ossido di silicio non c'è bisogno di particolari leganti per garantire l'adesione del silicio in superficie.

Le particelle vista la loro carica negativa sono anche facilmente solubili in acqua senza aggiungere nessun tensioattivo.

La sfida con questo tipo di rivestimento sta nel riuscire a produrre nanoparticelle che abbiano un rivestimento di spessore controllato e omogeneo.

Per esempio una tecnica che si è rivelata efficace prevede di ricorrere a una microemulsione inversa. Si ottengono in questo modo nanoparticelle di  $\alpha$ -Fe ricoperte con strato di ossido di silicio della dimensione totale di circa 50nm. Le particelle di  $\alpha$ -Fe sono ovviamente ottenute tramite una reazione di riduzione a 450°C.

Con lo stesso approccio si ottengono particelle di  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  e  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$ .

Altro problema sta nella facilità con la quale le particelle di cobalto e ferro si ossidano in presenza di ossigeno.

È quindi necessario un ulteriore rivestimento con un primer che renda la superficie "vitre".

Altri tipi di ossidi sono inoltre utilizzati al fine di creare il rivestimento per le nanoparticelle come per esempio Ossido di ittrio attraverso la combinazione di diversi metodi.

Questo tipo di ossido permette di diminuire la porosità delle particelle così ottenute e aumentando quindi le proprietà magnetiche delle stesse.

Quindi questo tipo di rivestimento sebbene controllabile facilmente in spessore presenta degli aspetti negativi quali l'essere instabile in normali condizioni e inoltre la presenza di pori superficiali rende il nucleo facilmente ossidabile[6].

#### **3.4.4 Rivestimento in Carbonio**

Particelle rivestite con carbonio hanno dimostrato essere molto più chimicamente e termicamente stabili rispetto a particelle ricoperte con altri tipi di rivestimento e inoltre sono assolutamente biocompatibili rendendole appetibili per usi di tipo biochimico.

Varie esperimenti in presenza di vari tipi di particelle metalliche ( oro , ferro , cobalto,nichele, cromo ) sono stati condotti portando alla generazione di strutture grafitizzate attraverso metodi quali scarica elettrica, ablazione laser e irradiazione di elettroni.

Un rivestimento di questo tipo garantisce protezione contro ossidazione e erosione da parte di soluzioni acide.

Inoltre queste particelle hanno un elevato momento magnetico rispetto alla corrispondente particella di ossido.

Metodi per ottenere rivestimenti di questo tipo prevedono pirolisi di ferro stearato a temperature di 900 °C in atmosfera di argon.

Le particelle con questo rivestimento sono stabili fino a 400°C in aria.

Questo metodo permette di produrre particelle con una distribuzione dimensionale molto ampia ( da 20 a 200 nm) e il nucleo è coperto da 20 a 80 strati di grafene.

Risultati migliori si ottengono con particelle di cobalto dove si ottengono dimensioni sensibilmente inferiori (anche 8 nm ).

Questo tipo di rivestimento che si dimostra essere vantaggioso sotto molti punti di vista , ha come unico punto dolente il fatto che spesso ciò che si ottiene è nella forma di una sorta di massa agglomerata.

La ricerca è rivolta attualmente proprio a ottenere questo tipo di particelle ma disperse omogeneamente[6].

Nanoparticelle di ferro coperte da strati di carbonio sono state prodotte anche con metodi quali "l'arco voltaico" dove si raggiungono temperature di 3000°C e l'elettrodo di ferro e la polvere di silicio sono sublimati e successivamente condensati in un'area più calda del sistema[3].

### **3.4.5 Nanoparticelle disperse in matrice**

Le nanoparticelle per ottenere una dispersione in una matrice vengono disperse in una matrice continua , utilizzate come rivestimento di particelle più grandi o possono formare agglomerati di nanoparticelle connesse attraverso il rivestimento di protezione.

Come più volte accennato uno dei più gravi problemi nel caso delle nanoparticelle è rappresentato nella facilità con cui queste subiscono il processo di agglomerazione.

Spesso però questo può trasformarsi in un vantaggio : quello di posizionare particelle all'interno di una matrice è uno dei metodi più efficaci di proteggerle.

## SINTESI DI NANOPARTICELLE MAGNETICHE

Un possibile approccio prevede di usare particelle di  $\text{SiO}_2$  come struttura portante per realizzare una matrice di particelle di  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  intorno ad essa.

Un successivo rivestimento di particelle di oro di piccole dimensione ( da 1 a 3 nm) permettono di creare un rivestimento intorno alla nanoparticella finale.

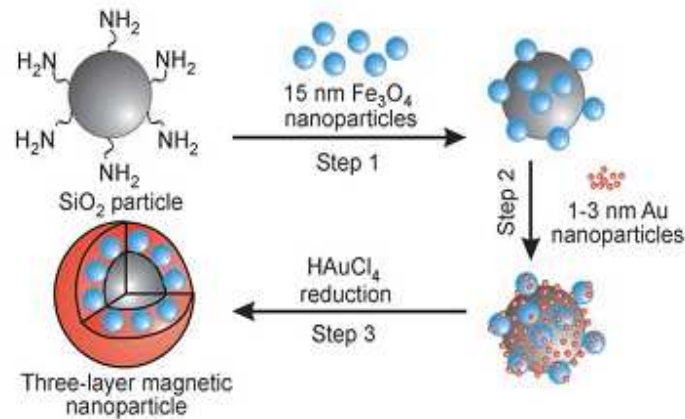


Figura 32: Esempio di produzione di nanoparticelle in matrice

Altra tecnica prevede di avere come struttura di base particelle di ossido di silicio . Il processo fa uso di una microemulsione.

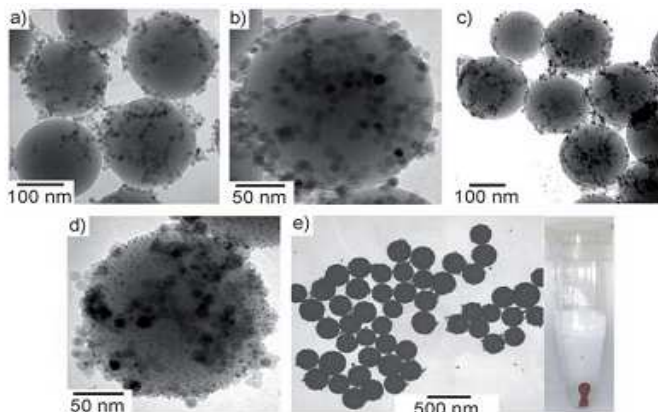


figura 33: Immagini ottenute con un TEM che mostrano la fasi di produzione di nanoparticelle a 3 strati di tipo  $\text{SiO}_2/\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Au}$

Le particelle magnetiche utilizzate sono solitamente  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  e CdSe (seleniuro di cadmio ) che sono sintetizzate separatamente.

Questa particelle vengono introdotte nell'emulsione inversa con l'aggiunta di idrossido di ammonio.

Successivamente si aggiunge tetraetossisilano che permette di portare a termine la reazione.

Il composto unisce le proprietà magnetiche delle particelle di ferro con quelle ottiche del seleniuro di cadmio con ampia possibilità di utilizzo in campo medico . Altre possibili strutture sono quelle di tipo sferico o cavo che possono essere ottenute semplicemente tramite un processo di calcinazione ad alte temperatura.

Con la pirolisi si ottengono particelle sferiche cave di ossido di silicio con rivestimento magnetico.

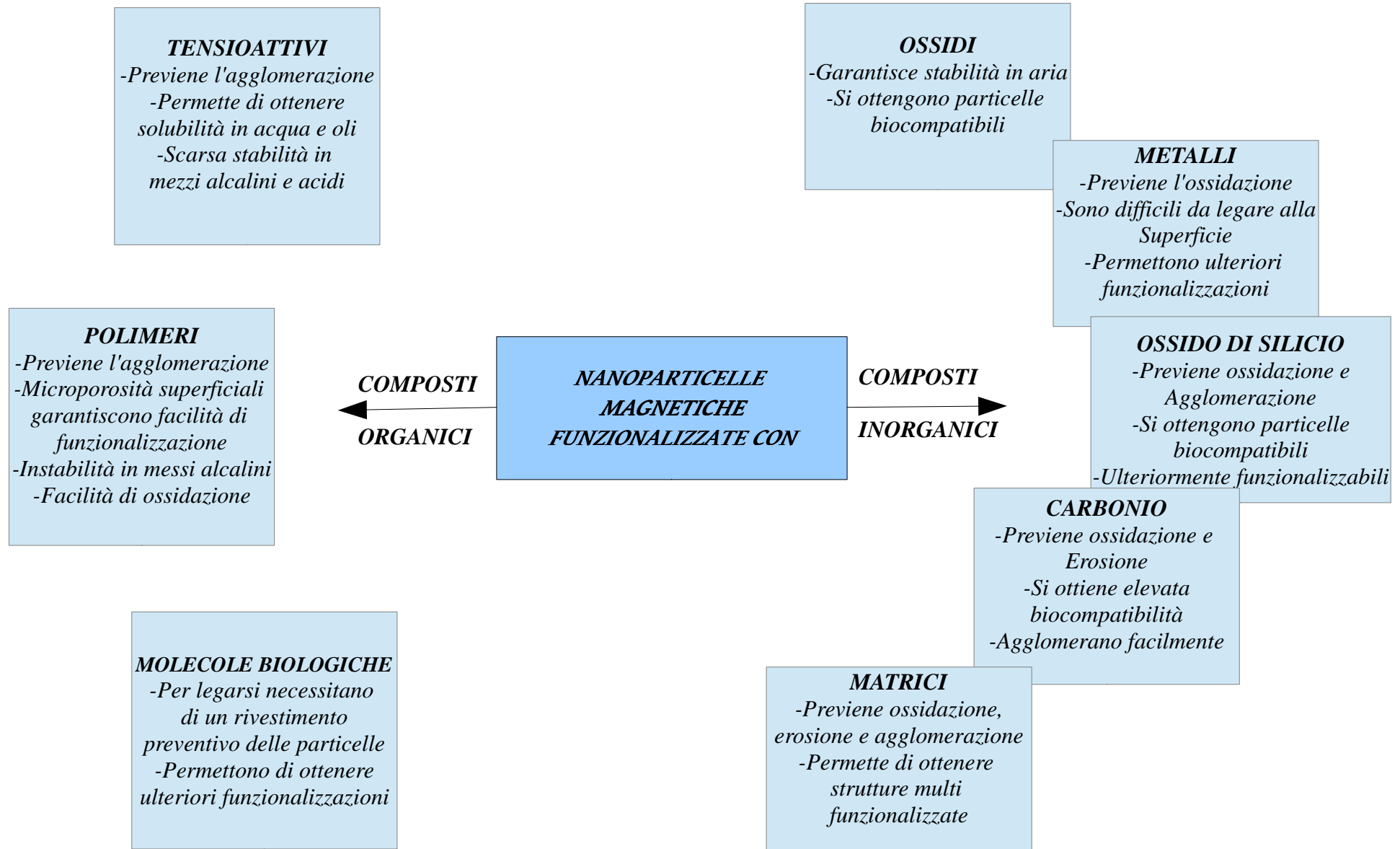
Tetraetossisilano e nitrato di ferro sono dissolti in metanolo.

La soluzione viene prima riscaldata a 250 ° per permettere l'evaporazione del solvente e la precipitazione del soluto.

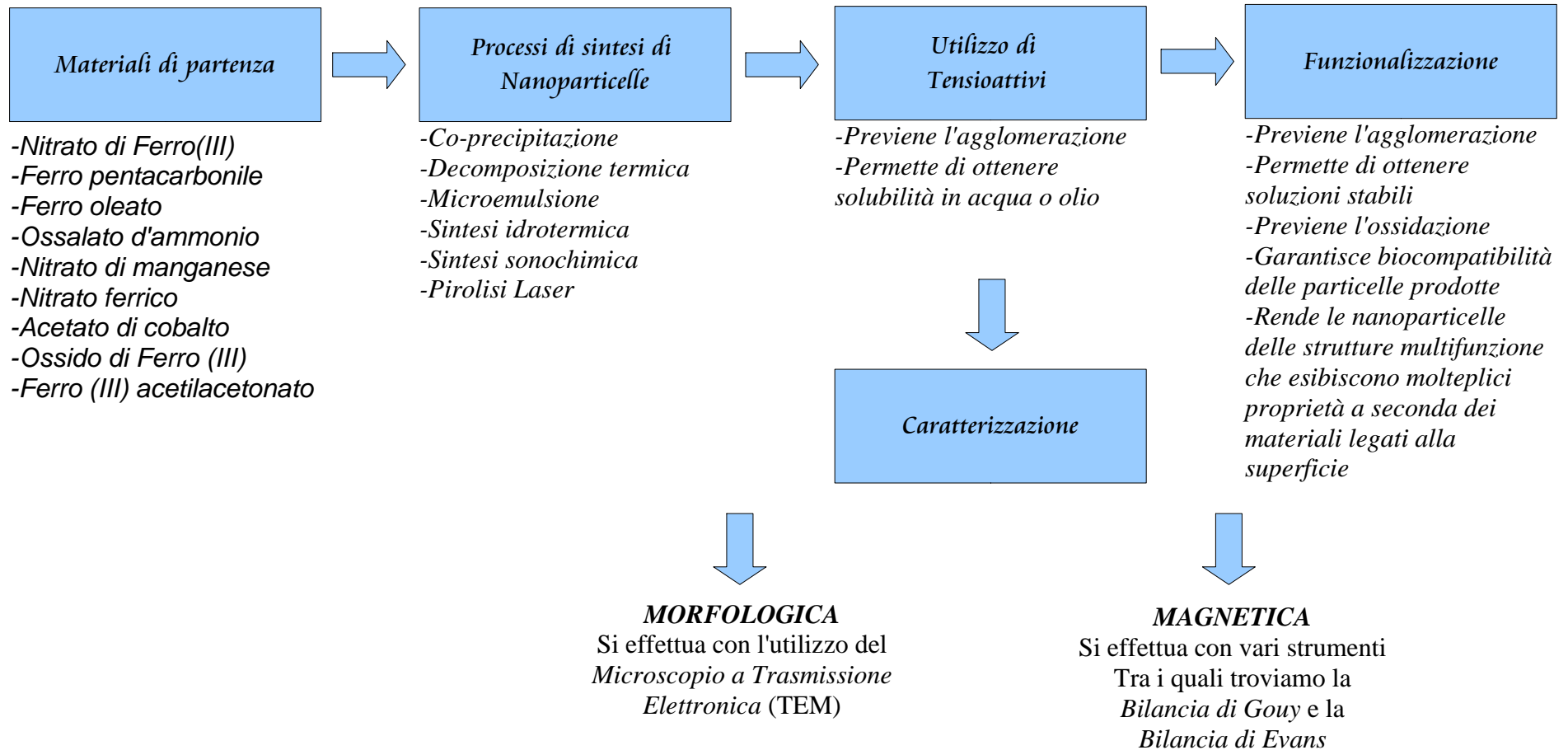
Il tutto è riscaldato a 500°C. Le particelle così ottenute vengono raccolte in un filtro elettrostatico.

Per ottenere una matrice con dispersione uniforme occorre opportunamente regolare tutti i vari parametri che regolano la reazione[6].

## FUNZIONALIZZAZIONE DI NANOPARTICELLE MAGNETICHE



## LA SINTESI DI NANOPARTICELLE MAGNETICHE



## **4 CONCLUSIONE**

Nonostante i numerosi progressi compiuti nei processi di sintesi la produzione di nanoparticelle dalle caratteristiche ben definite e la completa comprensione dei meccanismi che regolano i processi di sintesi (dettati da complesse interazione fisico-chimiche) rappresentano ancora un ostacolo.

Inoltre la sintesi di nanoparticelle magnetiche richiede spesso l'uso di reagenti tossici o costosi ed è stato solo negli ultimi anni, con il crescente interesse delle aziende private in questo ambito, che la ricerca sta volgendo lo sguardo verso processi di sintesi che siano anche maggiormente rispettosi dell'ambiente e soprattutto che siano economicamente sostenibili e efficienti.

Il modo con cui le singole nanoparticelle interagiscono tra loro ha portato alla produzione di complesse nanostrutture che hanno trovato applicazione in moltissimi ambiti.

Ne sono un esempio i nanotubi realizzati dall'unione di nanoparticelle magnetiche monodisperse di ferro, cobalto e carbonio che hanno aperto le porte alla ricerca di nuovi metodi costruttivi nel campo dell'elettronica settore sempre più rivolto alla miniaturizzazione.

Possono essere realizzate anche complesse strutture tridimensionali dimostrazione che l'affinamento delle tecniche di sintesi garantisce un completo controllo sulla risposta di queste strutture ai vari stimoli magnetici, elettrici, ottici e meccanici.

Nell'ambito della funzionalizzazione abbiamo visto come questa diventi assolutamente necessaria per proteggere le nanoparticelle magnetiche soprattutto nel caso in cui queste presentino alta reattività o tossicità (caratteristiche che le renderebbero inutilizzabili per eventuali applicazioni in campo medico).

Anche in questo caso le sfide sono molteplici:

- Rivestimenti con polimeri non sono stabili a temperature elevate
- L'utilizzo di ossido di silicio non permette di ottenere un rivestimento uniforme e privo di porosità (che abbiamo visto essere utile in alcuni casi ma svantaggioso in molti altri)



- Il carbonio se da un lato si dimostra essere una buona soluzione dall'altro si dimostra inefficiente visto la tendenza delle nanoparticelle così realizzate ad agglomerarsi; questo le rende inutilizzabili laddove la dimensione gioca un ruolo fondamentale.

Si rende quindi necessario un affinamento delle tecniche volte alla funzionalizzazione delle nanoparticelle per assicurare stabilità alle alte temperature e in mezzi altamente acidi o basici nonché la possibilità di ottenere soluzioni che siano fisiologicamente compatibili.

Altra fondamentale direzione verso la quale la ricerca si sta muovendo è la produzione di strutture composte da più materiali diversi che esibiscano molteplici proprietà (magnetiche-ottiche-elettriche-termiche ecc) o che permettano di ottenere legami con particolari sostanze come DNA, anticorpi e proteine.

La funzionalizzazione non ha più quindi solo scopo protettivo ma diventa parte attiva nel mondo delle nanoparticelle.

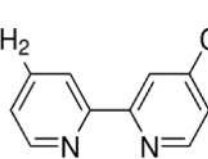
Al momento uno dei settori più attivi è sicuramente quello biomedico dove le nanoparticelle stanno occupando ormai un ruolo fondamentale andando a sostituire molte delle tecniche affermatesi da anni (ne è un esempio l'ipertermia un tempo basata su ultrasuoni, microonde o impulsi a radiofrequenza) o portando sostanziosi miglioramenti in molti altri ambiti di ricerca e diagnostica (per esempio la possibilità di combinare più tecniche di diagnostica per immagini ha consentito di ottenere risultati prima irraggiungibili).

Tutto ciò ha un peso sicuramente maggiore se si tiene in considerazione il fatto che si tratta di un settore ancora in pieno sviluppo.

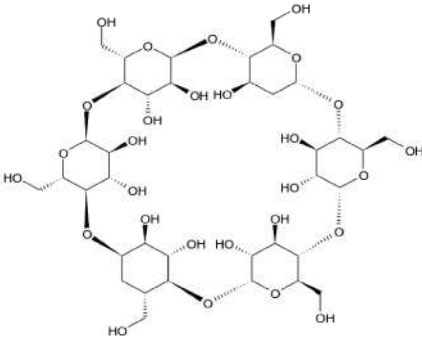
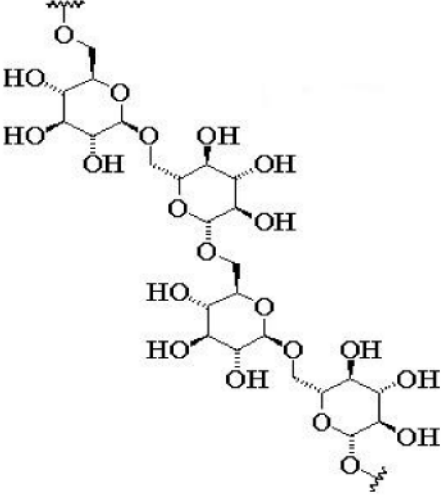
5 TABELLE DEI COMPOSTI CHIMICI UTILIZZATI  
AGENTI RIDUCENTI

<b>NOME</b>	<b>FORMULA</b>
Boroidruro di sodio	NaBH <sub>4</sub>
Iidruro di litio	LiH

REAGENTI

<b>NOME</b>	<b>FORMULA</b>
Ammoniaca	NH <sub>3</sub>
Acido citrico	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>7</sub>
Nitrato di potassio	KNO <sub>3</sub>
Perossido di idrogeno	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Trimetilammina	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
Trioctilammina	N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub> ] <sub>3</sub>
Difenile	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>
Polyisobutene	$R \left[ \text{CH}_2 - \underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}} - \text{CH} = \underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}} \right]$
Ossido propiltrietossisilano	(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> Si(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )
Idrossido d'ammonio	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> OH
Acetato di sodio	CH <sub>3</sub> COONa
1,2-esadecanediolo	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> CH OH CH <sub>2</sub> OH
Cloruro rameico	CuCl
4,4'-dinonyl-2,2'-dipyridyl	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2$  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$
Tetraetossisilano	Si(O CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>
Ossido di ittrio	Y <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
Seleniuro di cadmio	CdSe

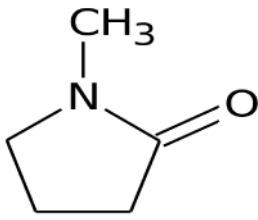
TENSIOATTIVI

<b>NOME</b>	<b>FORMULA</b>
Citrato di litio	$C_6H_5Li_3O_7 \cdot 4H_2O$
Sodio oleato	$CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_8COO Na$
Cloruro di esadecilammonio	$[CH_3(CH_2)_{15}]_4 N^+Cl^-$
Dodecilsolfato di sodio	$C_{12}H_{25}NaO_4S$
Ciclodestrina	
Destrano	
Alcool polivinile	$(C_2H_4O)_n$
Esadecilammina	$CH_3(CH_2)_{15}NH_2$
Sodio dodecylbenzenesolfonato	$C_{12}H_{25}C_6H_4SO_3H$
Etilene Glicole	$HOCH_2CH_2OH$
Tetramethylammonium 11-aminoundecanoate	$[(CH_3)_4N]^+[OOC(CH_2)_{11}NH_2]^-$
Polietilene glicole	$HO(CH_2CH_2O)_nH$
Triethoxysilane e 2-bromo-2methyl-N-(3-(triethoxysilyl)propyl) propanamide	$H Si(OCH_2CH_3)_3$

*SINTESI DI NANOPARTICELLE MAGNETICHE*

1-octadecene	$C_{18}H_{36}$
Acido oleico	$CH_3(CH_2)_7CHCH(CH_2)_7COOH$
Oleolamina	$CH_3(CH_2)_7CHCH(CH_2)_8NH_2$
2-propanolo	$CH_3CH(OH)CH_3$
Acido decanoico	$CH_3(CH_2)_8COOH$
Acido laurico	$CH_3(CH_2)_{10}COOH$
Acido miristico	$CH_3(CH_2)_{12}COOH$
Acido palmitico	$CH_3(CH_2)_{14}COOH$
Acido stearico	$CH_3(CH_2)_{16}COOH$

**SOLVENTI**

<b>NOME</b>	<b>FORMULA</b>
Esano	$CH_3(CH_2)_4CH_3$
1-esadecano	$CH_3(CH_2)_{14}CH_3$
Toluene	$C_6H_5-CH_3$
2-pirrolidone	$C_4H_3ONH$
Polyethylene glycol nonylphenyl ether	$C_9H_{19}-C_6H_5-(OCH_2CH_2)_3OH$
Xilene	$C_6H_4(CH_3)_2$
1-metil-2-pirrolidone	
Octadecene	$C_{18}H_{36}$
N-eicosene	$C_{20}H_{42}$
Tetracosane	$C_{24}H_{50}$

**MATERIALI DI PARTENZA**

<b>NOME</b>	<b>FORMULA</b>
Nitrato di Ferro(III)	$\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$
Ferro pentacarbonile	$\text{Fe}(\text{CO})_5$
Ferro oleato	$[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CHCH}(\text{CH}_2)_8\text{COO}]_2\text{Fe}$
Ossalato d'ammonio	$(\text{NH}_4)_2\text{C}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Nitrato di manganese	$\text{Mn}(\text{NO}_3)_2$
Nitrato ferrico	$\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$
Acetato di cobalto	$(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Co} \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$
Ossido di Ferro (III)	$\text{Fe}_2\text{O}_3$
Ferro (III) acetilacetato	$\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2)_3$

## 6 BIBLIOGRAFIA

- [1]Sergey P.Gubin ,Magnetic Nanoparticles ,Wiley-VCH,2009
- [2]Sir William Dunn,*Applications of nanoparticles in biology and medicine* ,Journal of nanobiotechnology ,30 aprile 2004
- [3]Wei Wu,Quanguo He,Changzhong Jiang, *Magnetic Iron Oxide Nanoparticles:synthesis and surface functionalization strategies*,Nano review,2 ottobre 2008,Nanoscale Res Lett (2008) 3:397-415
- [4]Jinhao Gao, Hongwei Gu e Bing Xu, *Multifunctional Magnetic Nanoparticles: Design, Synthesis and Biomedical Applications*,Accounts of chemical research,8 gennaio 2009,Vol. 42, No.8 1097-1107
- [5]Rui Hao, Ruijun Xing, Zhichuan Xu, Yanglong Hou, Song Gao e Shouheng Sun, *Synthesis, Fuctionalization and Biomedical Applications of Multifunctional Magnetic Nanoparticles*,Advanced Materials, 2010,Adv. Mater. 2010 22,2729-2742
- [6]An-Hui Lu,E.L.Salabas e Ferdi Schuth, *Magnetic Nanoparticles: Synthesis ,Protection, Functionalization and Application*, Magnetic Nanoparticles,2007,Angew Chem. Int Ed. 2007,46,1222-1244
- [7]Natalie A.Frey,Sheng Peng,Kai Cheng and Shouheng Sun, *Magnetic Nanoparticles: Synthesis, functionalization and applications in bioimaging and magnetic energy storage*,Chemical Society Reviews,23 giugno 2009,Chem. Soc. Rev., 2009, 38, 2532–2542
- [8]William F. Smith e Javad Hashemi,*Scienza e tecnologia dei materiali 4/ed*,Mc Graw Hill,Settembre 2012,Cap.15 Pag.585-615
- [9] Uwe Gneveckow ,Andreas Jordan,Regina Scholz,Volker Bruß , Norbert Waldofner Jens Ricke,Annelie Feussner,Bert Hildebrandt,Beate Rau,Peter Wust,*Description and characterization of the novel hyperthermiaand thermoablation-system MFH®300F for clinical magnetic fluid hyperthermia*,Medical Physics ,6 giugno 2004,Med. Phys. 31 (6), June 2004 0094-2405/2004/31(6)/1444/8
- [10] G.F.Goya,V. Grazú,M. R. and Ibarra,*Magnetic Nanoparticles for Cancer*,Current Nanoscience,2008,Current Nanoscience, 2008, Vol. 4, 1-16
- [11]Pedro Tartaj,Maria del Puerto Morales,Sabino Veintemillas-Verdaguer, Teresita Gonzalez-Carreno and Carlos J Serna,*The preparation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine*,*Journal of physics :applied physics*,18 giugno 2003,*J. Phys. D: Appl. Phys.* 36 (2003) R182–R197

[12]A G Roca,R Costo,A F Rebolledo,S Veintemillas-Verdaguer,P Tartaj,T Gonzalez-Carreno,M P Morales e C J Serna,*Progress in the preparation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine*,Journal Of Physics-Applied Physics,6 novembre 2009,J.Phys. D:Appl. Phys. 42(2009) 224002 (11pp)

[13]Università Vita-Salute San Raffaele,<http://www.univr.it/biotechbook/view.asp?id=222>,BiotechBook People