	UNIVERSIDAD DE SONORA
"El saber de mis hará mi grand	DIVISIÓN DE INGENIERÍA s hijos departamento de ingeniería química y metalurgia
	SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS DE OXIDO DE HIERRO Y ÁCIDO OLEICO POR SONOSÍNTESIS
	TESIS
	Que para obtener el título de:
	INGENIERO QUÍMICO
	Presenta: ANDREA ESTEFANÍA ICEA LUGO
	Hermosillo, Sonora Junio de 2015

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON





Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

UNIVERSIDAD DE SONORA

VOTOS APROBATORIOS

Hermosillo, Sonora, a 12 de Junio de 2015.

DR. MARTÍN ANTONIO ENCINAS ROMERO JEFE DEL DEPARTAMENTO INGENIERÍA QUÍMICA Y METALURGIA

Por medio de la presente, nos permitimos informarle que los miembros del Jurado designado para revisar la Tesis Profesional "SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS OXIDO DE HIERRO Y ÁCIDO OLEICO POR SONOSINTESIS", presentada por:

ANDREA ESTEFANÍA ICEA LUGO

La han revisado y cada uno de los miembros del Jurado da su **VOTO APROBATORIO**, ya que cumple con los requisitos para la obtención del Título de:

Ingeniero Químico

Fecha

Fecha

Dr. Paul Zavala Rivera Presidente

Dra. Sandra Luz Preciado Flores Secretario

Fecha

Dr. Eduardo Antonio Larios Rodríguez Vocal

Fecha

Dr. Luis Alonso Almazán Holguin Suplente

AGRADECIMIENTOS

Agradezco inicialmente a mi director de tesis Dr. Paul Zavala Rivera por su apoyo, guía y paciencia a lo largo de este proyecto, a los miembros del Jurado de mi Tesis Profesional, la Dra. Sandra Luz Preciado Flores, al Dr. Eduardo Antonio Larios Rodríguez y Dr. Luis Alonso Almazán Holguin por sus consejos; a los maestros de la carrera de Ingeniería Química quienes me formaron profesionalmente, dándome las bases teóricas y de experiencia necesarias para lograr este objetivo.

Quiero agradecer al Departamento de Ingeniería Química y Metalurgia, y a mi querida Universidad de Sonora por brindarme la oportunidad de estudiar esta gran carrera y utilizar sus instalaciones durante estos cinco años.

Un agradecimiento especial al Dr. José Luis Rubio Pino, a Rubio Pharma y al equipo de NICDET por permitirme hacer uso de sus instalaciones y brindarme la oportunidad de desarrollar este proyecto, sobre todo al Dr. Aarón de Jesus Rosas Durazo por sus consejos y por permitirme trabajar como parte de su equipo.

Muchas Gracias a todos.

DEDICATORIA

A Dios:

Por permitirme ser parte de su creación, por darme las herramientas para entender sus obras, por brindarme la fuerza para seguir adelante ante la adversidad y crear el camino que me convertiría en quien soy ahora.

A mis padres:

Por qué este logro es nuestro, por apoyarme incondicionalmente en lo que me he propuesto, por cuidarme y brindarme la maravillosa familia de la que soy parte.

A mis hermanos:

Por ser mi consejo y ejemplo durante todo este tiempo, por apoyarme en mis objetivos, compartir mis gustos y escuchar mis locas ideas.

A mis estimados A/C:

Por acompañarme a lo largo de este camino, por compartir el estrés, las alegrías y los fracasos. Durante este tiempo ustedes me entendieron más que nadie, porque éramos y seremos nosotros contra el porvenir.

"No era más que un zorro semejante a cien mil otros. Pero yo le hice mi amigo y ahora es único en el mundo." – A.S. Exupéry

TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDOv
LISTA DE FIGURAS viii
LISTA DE TABLASx
RESUMENxi
I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS 1
I.1. Justificación2
I.2. Objetivo general
I.3. Objetivos Particulares
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA 4
II.1. Nanomateriales5
II.2.2. Nanomateriales 1D 5
II.2.3. Nanomateriales 2D5
II.2.4. Nanomateriales 3D 5
II.2. Nanopartículas 8
II.2.1. Nanopartículas Poliméricas8
II.2.2. Nanopartículas Metálicas9
II.2.3. Nanopartículas Oxido Metálicas10
II.3. Sonosíntesis ó Síntesis sonoquímica 11
II.3.1 Equipos de ultrasonido13

II.4 Interacciones Coloidales13
II.4.1 Surfactantes
II.4.2 Polímeros
III. MATERIALES Y MÉTODOS 17
III.1. Materiales
III.2. Metodología18
III.2.1. Procedimiento para la síntesis18
III.2.2. Procedimiento para la purificación
III.3. Métodos de Caracterización 20
III.3.1. Dispersión de Luz Dinámica (DLS)
III.3.2. Microscopia Electrónica de Transmisión (TEM)
III.3.3. Espectroscopia de rayos-x de energía dispersiva (EDS)
III.3.4. Espectroscopia Infrarroja de Transformada de Fourier (FT-IR) 27
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN 28
IV.1 Dispersión de Luz Dinámica (DLS) 29
IV.2 Microscopia Electrónica de Transmisión (TEM)
IV.3 Espectroscopia de rayos-x de energía dispersiva (EDS)
IV.4 Espectroscopia Infrarroja de Transformada de Fourier (FT-IR)
V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES
V.1 Conclusiones 40

	V.1.1 Síntesis de nanopartículas de óxido de hierro	40
VI.	ANEXO	42
VII.	BIBLIOGRAFÍA	46

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama tridimensional que muestra las relaciones entre nanomateriales
1D, 2D y 3D 6
Figura 2. Ejemplos de nanomateriales 1D, 2D y 3D. a) Nanoparticulas Ag-Au,
b)Nanoalambres de Si/Ge, c) Nanocapa de platino
Figura 3. Tipos de nanopartículas poliméricas
Figura 4. Diagrama de Histéresis Magnética 11
Figura 5. Comportamiento de la burbuja en el proceso de cavitación 12
Figura 6. Uso de surfactante en el recubrimiento de nanopartículas 14
Figura 7. Esquema del comportamiento de dispersión de particulas coloidales con
respecto al surfactante. a) Comportamiento hidrofilico del surfactante, b)
comportamiento lipofilico15
Figura 8. Interacciones entre partículas recubiertas con polímeros
Figura 9. Modos de coordinación de Metal-Carboxilato
Figura 10. Estructura química del Fe ₃ O ₄ 19
Figura 11. Representación de la unión superficial del ácido oleico en la superficie
de la nanopartícula 20
Figura 12. Preparación de la solución precursora
Figura 13. Experimentación. a) Distribución en tubos falcón, b) Tratamiento de
muestras en el baño ultrasónico 21
Figura 14. Muestras de nanopartículas obtenidas a 4ºC 22

Figura 15. Diagrama de flujo para la síntesis de nanoparticulas de óxido de hierro.

Figura 16. Lavado con etanol absoluto antes de centrifugar...... 23

Figura 18. Diagrama de flujo del procedimiento para purificación de nanopartículas.

LISTA DE TABLAS

Tabla I. Diámetro hidrodinámico promedio
Tabla II. Modelos lineales crecimiento obtenidos a diferentes temperaturas 31
Tabla III. Datos de área y diámetro obtenidos para la muestra 1 (30 minutos de
reacción a 25ºC) 33
Tabla IV. Datos de área y diámetro obtenidos para la muestra 2 (60 minutos de
reacción a 25ºC) 33
Tabla V. Datos de área y diámetro obtenidos para la muestra 3 (90 minutos de
reacción a 25ºC) 33
Tabla VI. Datos de área y diámetro obtenidos para la muestra 4 (120 minutos de
reacción a 25ºC) 33
Tabla VII. Datos de área y diámetro obtenidos para la muestra 5 (120 minutos
de reacción a 4ºC) 34
Tabla VIII. Datos de área y diámetro obtenidos para la muestra 4 (120 minutos
de reacción a 40ºC) 34

RESUMEN

En el presente trabajo se estudió la síntesis de nanopartículas de óxido de hierro por medio de ultrasonido o síntesis sonoquímica, con el objetivo evaluar su potencial como técnica de fabricación.

Las reacciones se desarrollaron, a partir de pentacarbonilo de hierro y ácido oleico, utilizando diferentes tiempos de reacción y temperaturas, posteriormente las muestras se sometieron a lavados con alcohol y tolueno con el objetivo de eliminar los reactivos sobrantes y precipitar las nanopartículas.

Se utilizaron diferentes técnicas para caracterizarlas y observar el comportamiento de su crecimiento, entre dichas técnicas se encuentran: Dispersión de Luz Dinámica (DLS), Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM) para la parte morfológica, Espectroscopia de Infrarrojo (FTIR) y Espectroscopia de Rayos X de energía Dispersiva (EDS) para la caracterización química.

En los resultados obtenidos se demostró una distribución de tamaño uniforme, con variaciones significativas de tamaño entre muestras a diferentes temperaturas, el espectro FTIR demostró la presencia de nanopartículas de óxido de hierro con un complejo Oleato-Óxido de Hierro que se espera obtener en la superficie de la nanopartícula.

I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

I.1. Justificación

Se ha descubierto que a escala nanométrica, (10⁻⁹ metros) los materiales suelen comportarse de manera diferente a como lo harían en estado macroscópico. Estas nuevas propiedades han generado un interés particular en varias disciplinas tales como la catálisis, la biomedicina/biotecnología, generación de imágenes de resonancia magnética, el almacenamiento de datos y la remediación ambiental, entre otras.

Particularmente en el área de la biomedicina los compuestos magnéticos y poliméricos han generado un particular interés, esto es debido a sus excelentes propiedades y respuestas a campos magnéticos, estabilidad y biocompatibilidad, que los hacen candidatos ideales para su uso como catalizadores magnéticamente recuperables, agentes transportadores de medicamento y potenciales anticancerígenos.

Esta clase de materiales incluye nanopartículas metálicas, bimetálicas y óxidos metálicos como las nanopartículas de óxido de hierro. Particularmente para este trabajo se buscó el uso de las nanopartículas de óxido de hierro, las cuales en estas dimensiones exhiben un comportamiento superparamagnético, el cual se explicará más adelante. La finalidad de estos materiales está basada en su aplicación como agente transportador de medicamento hidrofóbico, motivo por el cual se busca producir una nanopartícula que pueda ser hidrofóbica por igual.

Existen una serie variada de métodos para sintetizar nanopartículas, la mayoría de ellas requiere de procesamientos en atmosferas controladas, altas energías como temperaturas y/o agitación.

En este trabajo se plantea sintetizar nanopartículas de óxido de hierro recubiertas de ácido oleico por medio de la técnica de sonosíntesis. Esta técnica se basa en el uso de la energía producida por la cavitación de ondas sonoras de alta frecuencia en medio líquido a temperaturas muy cercanas a la ambiental.

I.2. Objetivo general.

Sintetizar y caracterizar nanopartículas de óxido de hierro recubiertas con ácido oleico utilizando ondas de ultrasonido (síntesis sonoquímica). Para posibles aplicaciones biomédicas como transporte de medicamentos y tratamientos *in situ*. El proceso consiste en la sonicación de una solución preparada a partir de una solución de pentacarbonilo de hierro y ácido oleico, para producir una suspensión de nanopartículas, seguido de la purificación de la misma mediante lavados utilizando un precipitante y un solvente en intervalos; para eliminar el exceso de reactivos. Se busca evaluar las mejores condiciones para que la síntesis se lleve a cabo.

I.3. Objetivos Particulares.

- Producción de nanopartículas de óxido de hierro mediante síntesis sonoquímica, utilizando como precursores, pentacarbonilo de Hierro y Ácido Oleico a diferentes temperaturas y tiempos de reacción.
- Caracterizar las nanopartículas sintetizadas por sonosíntesis a diferentes rangos de temperatura: 4°C, 25°C y 40°C.
- Caracterizar las nanopartículas sintetizadas por sonosíntesis a diferentes tiempos de reacción: 30 minutos, 1 hora, 1 hora 30 minutos, 2 horas.
- Observar morfológicamente la estabilidad de las nanopartículas sintetizadas.

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

II.1. Nanomateriales

El termino nanomaterial es relativamente nuevo. Por contener el prefijo "*nano*" es fácil asociarlo a la escala métrica correspondiente a 1x10⁻⁹m, el *nanómetro*. Según la Institución Británica de Estándares (BIS) se considera como nanomateriales aquellos en los que al menos una de sus dimensiones cuenta con un tamaño de 100nm o menos (1). Estos materiales, pueden dividirse en 3 tipos: nanomateriales discretos, materiales para dispositivos a nanoescala y nanomateriales en bulto (2) (3).

Dependiendo del número de dimensiones que se encuentran dentro de la escala de 0-100nm, se puede decir que el nanomaterial es: mono, di o tridimensional (4).

II.2.2. Nanomateriales 1D

En estos materiales dos de sus dimensiones no se encuentran dentro de la escala correspondiente y una sí, lo cual les confiere una forma aplanada. Ejemplos de materiales con está forma son: películas delgadas, nanorecubrimientos y membranas.

II.2.3. Nanomateriales 2D

Los nanomateriales bidimensionales son aquellos en los que solo una de sus dimensiones difiere del intervalo de 0-100nm, de manera que adoptan formas "lineales". Tal es el caso de: los nanotubos, nanocables y nanobastones.

II.2.4. Nanomateriales 3D

Como su nombre su nombre lo indica ninguna de sus dimensiones se encuentra fuera del rango de 0-100nm, lo cual nos lleva a que en esta clasificación solo entren materiales muy pequeños: nanopartículas, puntos cuánticos y coloides (4).

En la siguiente imagen se puede apreciar el diagrama tridimensional para la clasificación de los nanomateriales.







2D

Dos dimensiones (x,y) a nanoescala, una dimensión (L) no



3D Todas sus dimensiones (x,y,z) a nanoescala









Figura 2. Ejemplos de nanomateriales 1D, 2D y 3D. *a) Nanoparticulas Ag-Au, b)Nanoalambres de Si/Ge, c) Nanocapa de platino.*

II.2. Nanopartículas

Como se mencionó en la clasificación anterior las nanopartículas son entidades, de materiales orgánicos e inorgánicos, cuyas tres dimensiones son menores a 100nm; a esa escala los materiales presentan propiedades diferentes a su forma macroscópica (5).

Las principales características que pueden variar en ellos son los comportamientos de superficie, presión de vapor, solubilidad, y propiedades físicas y ópticas. Cuentan con una gran área superficial específica, esto las hace buenas candidatas para ser utilizadas en agentes antibacteriales, catálisis y sensores. Lamentablemente esta característica también las hace sensibles a adsorberse o reaccionar con otros materiales en el medio ambiente, tienden también a aglomerarse en estado seco, o flocularse cuando están en suspensión.

Cuando el tamaño de una nanopartícula es lo suficientemente pequeño, puede presentar características únicas en su estructura electrónica, autoensamblaje, propiedades físicas y reactividad química. Por ejemple, en algunas nanoparticulas puede apreciarse el cambio de la banda prohibida de conductividad al variar la temperatura, haciendo que el mismo material se comporte como semiconductor (6).

Debido a su variedad de propiedades, múltiples áreas de estudio se interesan por estos materiales, especialmente en el caso de la biomedicina donde las nanopartículas metálicas, oxido metálicas y poliméricas han sido vistas como plataformas que pueden ser cargadas con diferentes tipos de medicamento, una opción para el tratamiento de diferentes enfermedades (7).

II.2.1. Nanopartículas Poliméricas

Las nanopartículas poliméricas son entidades entre 0 y 100nm, las cuales son constituidas de polímeros tales como: dextrano, quitosana, derivados de celulosa, poly(acrilatos), poly(anhídridos), poly(acrilamidas) y poly(ésteres) (8).

Pueden ser tanto nanoesferas como nanocápsulas. Las nanoesferas son esferas hechas de una matriz de polímero que pueden contar o no, con moléculas atrapadas o adsorbidas en ellas. Las nanocápsulas consisten en un núcleo líquido rodeado por una membrana polimérica, son estudiadas por su utilidad como encapsulantes donde se pueden confinar sustancias. Una de sus principales propiedades estudiadas es su biocompatibilidad y carga (9).

	Encapsulated	Adsorbed
Nanospheres		
Nanocapsules		

Figura 3. Tipos de nanopartículas poliméricas.

II.2.2. Nanopartículas Metálicas

Las nanopartículas metálicas pueden encontrarse como sistemas puros o mezclas de diferentes metales. Estos han demostrado ser sistemas interesantes, que pueden ser sintetizados y modificados químicamente. Sus propiedades eléctricas son muy similares al material en bulto y sus procesos de carga de superficie y de transporte de electrones pueden entenderse con expresiones relativamente simples.

Las nanopartículas metálicas han sido estudiadas principalmente por las coloridas soluciones coloidales que producen. Su característica más destacada es su comportamiento óptico. Cuando una nanopartícula metálica se irradia con un haz de luz, se genera una excitación de sus electrones de conducción. La vibración de estos electrones puede generar un cambio en el campo eléctrico de

la luz en el entorno de la partícula: un cambio de color según la luz incidente (10) (11).

Debido a sus propiedades ópticas se propone su uso en aplicaciones biomédicas como agentes de contraste óptico, magnético, sensores, terapia fototérmica (12).

II.2.3. Nanopartículas Oxido Metálicas

Las nanopartículas de óxidos metálicos, especialmente de metales de transición, suelen albergar propiedades electrónicas y magnéticas únicas, debido a las estructuras cristalinas que pueden adquirir y su enlace metal-oxigeno. Entre dichas propiedades destacan el comportamiento ferro, ferri y antiferromagnetico.

Las nanopartículas coloidales de hierro con una distribución de tamaño de 8nm suelen presentar comportamiento superparamagnético. Cuando a un material se le aplica un campo magnético sus momentos magnéticos se alinean con este campo, cuando la magnitud del campo decrece, el momento magnético de los átomos deja la alineación.

Generalmente en los materiales ferromagnéticos puede conservarse esa alineación y el material queda con una magnetización residual. Cuando el número de átomos por partícula es reducido el número de puntos magnéticos con los que cuenta es menor, esto le da la facilidad de responder espontáneamente al cambio del campo magnético, de esta forma no se produce magnetización residual y se dice que se comportan de forma superparamagnetica (13).

En la Figura 4, se presenta la variación de la magnetización del material (B) en presencia de un campo magnetico variable (H). En la ausencia de magnetización residual no hay histéresis (línea AB).



Figura 4. Diagrama de Histéresis Magnética

II.3. Sonosíntesis ó Síntesis sonoquímica

La sonoquímica puede definirse como un área de investigación la cual se enfoca en el uso de ondas de ultrasonido (20KHz – 10MHz), para inducir reacciones químicas. En las últimas dos décadas se ha estudiado su uso en la síntesis de nanopartículas (15).

Directamente las ondas de ultrasonido son incapaces de producir reacción alguna, debido a que sus longitudes de onda son más grandes que las dimensiones moleculares. Sin embargo son capaces de infligir la energía suficiente para producir cavitación. El líquido al ser irradiado con ondas de ultrasonido experimenta un movimiento expansivo y compresivo alternado, las bajas de presión localizadas pueden hacer descender la presión debajo de la presión de vapor actual del líquido, lo cual produce la formación de burbujas las cuales comienzan a oscilar y crecer mientras acumulan energía. Alcanzado cierto tamaño (decimas de mm) la burbuja tiende a implotar, liberando energía instantáneamente. La teoría afirma que al implotar se generan temperaturas que pueden variar entre 5000 a 25000K, y que duran menos de un nanosegundo, con una velocidad de enfriamiento y calentamiento de aproximadamente 10¹⁰ K/s, a esta etapa se le conoce como "Hot Spot" (16) (15).



Se cree que las condiciones anteriormente mencionadas son las causantes de la reacción química, sin embargo aún no se han establecido mecanismos de reacción que describan a detalle lo que ocurre en esta etapa. Teorías afirman que la formación de productos nanométricos se debe a una cinética demasiado rápida que no permite el crecimiento del núcleo. En el caso de precursores no volátiles se lleva a cabo en un radio cercano a la burbuja.

La sonoquímica ofrece ventajas sobre otros métodos como son una mejor distribución de tamaño, síntesis a bajas temperaturas y tiempos cortos de reacción.

Esta técnica de síntesis es capaz de producir nanopartículas esféricas, ha sido comprobado que también puede producir nanopartículas de óxidos de hierro con propiedades superparamagneticas (6).

Sus características magnéticas las hacen candidatas para aplicaciones en sensores, electrónica, almacenamiento de energía, transportadores de medicamento y agentes de contraste magnético, entre otras (14).

II.3.1 Equipos de ultrasonido

Como se había mencionado anteriormente las frecuencias necesarias para la cavitación se encuentran entre los (20KHz – 10MHz). Un equipo sonicador de laboratorio cuenta con una antena generalmente de titanio que genera las ondas debido a un piezo eléctrico, esta barra se introduce en un reactor de cristal y es capaz de operar entre 20 y 40kHz con un poder de alrededor de 700W. Los baños ultrasonicos comerciales suelen estar en el rango de los 40kHz aun poder de alrededor de 80W, éstos pueden suelen tener menor intensidad que los sonicadores de laboratorio pero son útiles para reacciones liquido-solido.

II.4 Interacciones Coloidales

Para obtener una solución coloidal estable generalmente es necesaria la modificación o funcionalización de la superficie de las nanopartículas con el objetivo de crear una barrera de energía que evite que se aglomeren. Esto puede ser modificando la carga de la superficie o cubriéndola con otro material. Para esto último suelen utilizarse compuestos orgánicos que actúan como surfactantes o polímeros que se adsorben a su superficie.

II.4.1 Surfactantes

También llamados tensoactivos, son compuestos generalmente consistentes en una cabeza polar y una larga cadena alquilo apolar que, dependiendo de su afinidad se orientan en una interface. En la síntesis de nanopartículas se alinean y adsorben en su superficie, creando una capa orgánica que las estabiliza en la suspensión y pueden llegar a controlar la morfología y tamaño de la nanoparticula. Suelen ser moléculas pequeñas y dependiendo de su naturaleza pueden brindar a la partícula tres comportamientos diferentes en suspensión: Lipofilico, Hidrofilico o Anfifilico (17).

Comportamiento Lipofilico

Se dice que una nanopartícula funcionalizada es lipofílica cuando las moléculas del recubrimiento tienen una atracción débil por el solvente polar del entorno, por ser grupos hidrofobicos tales como ácidos grasos o alquil fenoles con cadenas de 6 a 10 carbonos pueden "nadar" libremente en solventes grasos similares a ellos.



Figura 6. Uso de surfactante en el recubrimiento de nanopartículas.

Comportamiento Hidrofilico

Aquellas nanopartículas funcionalizadas que contienen en su superficie grupos químicos que presentan una fuerte atracción por el medio solvente polar como sal de amonio, poliol o licina.



Figura 7. Esquema del comportamiento de dispersión de particulas coloidales con respecto al surfactante. a) Comportamiento hidrofilico del surfactante, b) comportamiento lipofilico.

Comportamiento Anfifilico

Una superficie anfifilica contiene grupos químicos tanto hidrofilicos como lipofilicos, la cadena principal de este tipo de moléculas cuenta con porciones que incluyen las dos características, haciendo a las nanoparticulas solubles en ambos medios (6).

II.4.2 Polímeros

Los polímeros se adsorben efectivamente en interfaces y son buenos manteniéndolas separadas, en comparación con pequeñas moléculas de recubrimiento suelen ser más efectivos.

Cuando el polímero se adsorbe en la superficie lo hace de una forma que consta de tres partes: *trains* que son segmentos lineales directamente adheridos a la superficie, *loops* son los segmentos que se separan de la superficie y están delimitados por dos *trains*, y *tails* que son segmentos sujetos solo por un lado, quedando el otro libre. Estos segmentos son capaces de crear puentes entre partículas en el caso de que se encuentren dispersos en la superficie.

Sin embargo es normal que las capas de recubrimiento las nanopartículas tiendan a repelerse, esto es un efecto de la fuerza osmótica. Cuando dos

superficies cubiertas se acercan la concentración de polímero entre ellas aumenta, creando una fuerza osmótica que las repele y mantiene dispersas (18).



Figura 8. Interacciones entre partículas recubiertas con polímeros.

Los surfactantes o polímeros adheridos a la superficie de nano cristales pueden intercambiarse después, permitiendo la modificación química de la superficie brindándole diferentes propiedades, reactivas o de dispersión en diferentes solventes (15).

III. MATERIALES Y MÉTODOS.

III.1. Materiales.

Para la síntesis se utilizan los siguientes reactivos:

- a) Pentacarbonilo de hierro (Fe(CO)₅) (I). Marca SIGMA-ALDRICH
- b) Ácido oleico purificado (C18H34O2) (I). Marca FERMOT
- c) Octiléter (C₁₆H₃₄O) (I). Marca SIGMA-ALDRICH
- d) Tolueno A.C.S (C7H8) (I). Marca FERMONT
- e) Alcohol etílico absoluto (C₂H₆O) (I).

III.2. Metodología.

III.2.1. Procedimiento para la síntesis

La selección del pentacarbonilo de hierro como fuente metálica para la síntesis de nanopartículas ha sido estudiada anteriormente. Suslick et al. Utilizaron la sonoquímica de compuestos metal carbonilicos como, Fe(CO)₅, Co(CO)₃NO, Mo(CO)₆, y W(CO)₆ con el mismo objetivo. Según su teoría los compuestos metalcarbonilicos tienden a disociar sus ligandos CO dentro de la burbuja producida en la cavitación. Creando la aglomeración de átomos metálicos. Según la misma, cambiando las condiciones de la sonicación se puede lograr obtener diferentes materiales, tal es el caso que, cambiando la atmosfera inerte por una con oxígeno en la sonicación de pentacarbonilo de hierro puede pasar de obtenerse nanopartículas de magnetita a nanopartículas de óxido de hierro (III) como hematita o maghemita.

$$3Fe(CO)_5 + 17O_2 \xrightarrow{Sonication} Fe_3O_4 + 15CO_2$$
$$Fe_3O_4 \xrightarrow{O_2} Fe_2O_3$$

Si hay presencia de un estabilizador orgánico o polimérico se obtienen nanopartículas coloidales. Los estabilizadores atrapan los núcleos de hierro u óxido de hierro y los recubren antes de que puedan aglomerarse y sigan creciendo (17).

En el caso particular del ácido oleico éste se convierte en oleato y forma un compuesto coordinado con el metal de la superficie de la partícula de la forma descrita a continuación.



Figura 9. Modos de coordinación de Metal-Carboxilato.

Siendo el óxido de hierro propuesto (magnetita) un compuesto con un átomo de hierro divalente y dos trivalentes tal como se muestra en la Figura 10, es posible asumir que la interacción de oleato con el doble enlace oxigeno-hierro presente en los átomos trivalentes de su estructura formarán un complejo coordinado tal como se presenta en la Figura 11.

0 = Fe _ 0 - Fe _ 0 - Fe

Figura 10. Estructura química del Fe₃O₄



Figura 11. Representación de la unión superficial del ácido oleico en la superficie de la nanopartícula.

Para la síntesis de las nanopartículas se preparó una solución con una relación de 0.002mol Fe(CO)₅ y 0.006mol de Ácido Oleico con 10mL de octiléter. Donde el Fe(CO)₅ ocuparía el papel de fuente metálica, el ácido oleico de surfactante y el octileter como solvente, Figura 11 (19).



Figura 12. Preparación de la solución precursora.

Volúmenes pequeños fueron manejados para evitar la descomposición de la solución, debido a la sensibilidad del Fe(CO)₅.

El baño ultrasónico se preparó con agua deionizada, la cual se adaptó a la temperatura necesaria (4, 25 o 40°C) según fuera el caso, para 4°C se utilizó agua con hielo.

Una alícuota de 2mL solución se colocó en tubos tipo falcón de 15mL. Cada uno de los tubos se sometió a un tiempo de sonicación de 30, 60, 90 y 120 minutos. El equipo utilizado fue un baño ultrasónico Branson modelo 2800 capaz de alcanzar una frecuencia de 40KHz, Figura 13.



Figura 13. Experimentación. a) Distribución en tubos falcón, b) Tratamiento de muestras en el baño ultrasónico.

Durante la sonicación se pudo apreciar el cambio de color de la solución, de un amarillo claro a un tono negro, aumentando el tinte durante el tiempo, Figura 14. El diagrama de flujo para la síntesis de las nanoparticulas se puede observar en la Figura 15.



Figura 14. Muestras de nanopartículas obtenidas a 4ºC.



Figura 15. Diagrama de flujo para la síntesis de nanoparticulas de óxido de hierro.

III.2.2. Procedimiento para la purificación

De acuerdo a los comportamientos descritos en la sección II.4, es claro que las nanopartículas recubiertas pueden manipularse dependiendo del medio en el que se encuentran; pueden precipitarse agregando un solvente no polar, o también pueden ser dispersadas en solventes orgánicos apolares, formando suspensiones coloidales. Este comportamiento es aprovechado para llevar a cabo la purificación de la muestra (16).

Para la purificación, las muestras se trataron de la siguiente manera: primeramente, a cada tubo se agregó 2mL de alcohol etílico absoluto el cual actuaría como agente precipitante. Después de homogenizar la muestra se centrifugó a 7800RPM por 15 minutos con el objetivo de descartar el sobrenadante consistente en un exceso de aceite, octiléter y pentacarbonilo de hierro sin reaccionar, Figura 16.



Figura 16. Lavado con etanol absoluto antes de centrifugar.

El sedimento de nanopartículas se suspendió de nuevo con 0.171mL de ácido oleico y 1.353mL de tolueno por tubo, para después ser centrifugado nuevamente a 7800RPM por 10 minutos.

El sobrenadante obtenido se transfirió a otro tubo con el objetivo de aislar las partículas más pequeñas que la centrifugación no sedimentó. A este nuevo sobrenadante se le agregó 2mL de alcohol absoluto, se agitó en vortex durante

un minuto y se repitió el lavado con el objetivo de eliminar el exceso de aceite, Figura 17.



Figura 17. Imágenes de la secuencia de purificación. a) Sedimento de nanopartículas pesadas después del segundo lavado, b) Transferencia del sobrenadante con nanopartículas pequeñas a un nuevo tubo, c) Lavado del nuevo sobrenadante con alcohol etílico.

Se descartó con cuidado el sobrenadante y al fino sedimento obtenido se le agregó 1mL de tolueno, se homogenizó para obtener la suspensión coloidal. Las nanopartículas se almacenaron en refrigeración para su posterior caracterización. El diagrama de flujo del procedimiento anteriormente descrito se puede observar en la Figura 18.



Figura 18. Diagrama de flujo del procedimiento para purificación de nanopartículas.

III.3. Métodos de Caracterización

III.3.1. Dispersión de Luz Dinámica (DLS)

Está técnica se basa en el movimiento Browniano de las partículas en la solución, un láser incide en la solución, se miden las variaciones en la cantidad de luz dispersada mediante un arreglo óptico. Dependiendo de las variaciones de la luz el equipo calcula el coeficiente de difusión translacional y en base a este el radio hidrodinámico. Utilizándose un equipo Zetasizer Nano ZS, En los laboratorios NICDET de Rubio Pharma.

III.3.2. Microscopia Electrónica de Transmisión (TEM)

Genera imágenes bidimensionales de la estructura interna de los materiales. Un haz de electrones incide sobre una muestra de grosor fino, aquellos que alcanzan a atravesarla son captados por detectores que se encargan de generar la imagen. Las pruebas se llevaron a cabo en los laboratorios de Física de la unidad regional centro, en el equipo JEOL-JEM-2010F (Field Emission Electron Microscope).

III.3.3. Espectroscopia de rayos-x de energía dispersiva (EDS)

Cuando se incide un haz de electrones con la suficiente energía sobre una muestra es posible que este acceda a capas internas del átomo liberando electrones de su órbita. Para reestablecer su estabilidad los electrones de capas superiores tienden a saltar de nivel, liberando energía en forma de rayos-x. Estos rayos-X emitidos tienen una cantidad de energía única para cada elemento por lo cual son aprovechados para la caracterización. Se usó un EDS marca Bruker acomplado al TEM.

III.3.4. Espectroscopia Infrarroja de Transformada de Fourier (FT-IR)

Dentro de la región infrarroja del espectro electromagnético se encuentran las vibraciones moleculares, en base a esto en el equipo de FTIR se hace incidir un haz de luz infrarroja a la muestra. Si la frecuencia de excitación de un enlace coincide con alguna de las frecuencias en las ondas componentes del rayo, se produce absorción. El equipo registra la cantidad de energía absorbida en cada longitud de onda. A partir de esto, se puede trazar un espectro de transmitancia o absorbancia, el cual muestra a cuales longitudes de onda la muestra absorbe el IR. Como cada compuesto y enlace tiene un espectro de absorbancia característico esto permite interpretar la muestra. El equipo utilizado fue de la marca Perkin Elmer, modelo Spectrum Two, localizado en los laboratorios del departamento de Física de la Universidad de Sonora.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

IV.1 Dispersión de Luz Dinámica (DLS)

El diámetro hidrodinámico de las muestras se midió en el equipo Zetasizer nano ZS. Los resultados obtenidos por muestra se promediaron y se calcularon sus desviaciones estándar.

En la tabla I se muestra el registro del promedio de los diámetros obtenidos a los diferentes tiempos y temperaturas. La grafica en la Figura 18 muestra este comportamiento.

	Diámetro hidrodinámico (nm)				
Temperatura	30 min	60 min	90 min	120 min	
4ºC	15,75	16,64	19,44	19,79	
25ºC	28,73	31,95	34,21	41,13	
40°C	24,92	28,40	29,40	29,70	

Tabla I. Diámetro hidrodinámico promedio

Como se puede apreciar, existe un crecimiento de las partículas respecto al tiempo. Un curioso comportamiento se presentó en la temperatura de 4ºC, donde la variación del diámetro fue muy pequeña, posiblemente a que no se alcanzó la energía suficiente para acelerar la reacción.

Ajustando los datos a un comportamiento lineal se puede obtener una función aproximada del comportamiento del tamaño respecto al tiempo para cada temperatura como se observa en la Figura 20 y Tabla II.



Figura 19. Gráfico de comportamiento del radio hidrodinámico respecto al tiempo de reacción a diferentes temperaturas.



Figura 20. Ajuste lineal de datos de Diámetro hidrodinámico vs Tiempo.

Temperatura	Ajuste lineal			
4ºC	D = 14.339 + 0.0458 * t			
25°C	D = 25.307 + 0.1037 * t			
40°C	D = 24.27 + 0.0511 * t			
Donde: D = Diametro hidrodinamico				
t = tiempo en minutos				

Tabla II. Modelos lineales crecimiento obtenidos a diferentes temperaturas.

IV.2 Microscopia Electrónica de Transmisión (TEM).

Las muestras se sometieron a Microscopia Electrónica de Transmisión, en la Figura 21 se puede apreciar las diferentes imágenes de las muestras obtenidas a 25°C conforme el tiempo de reacción aumentaba. Se observó que en cada muestra la estructura era primordialmente esférica y se comprobó una alta monodispersidad, ya observado por el DLS.



Figura 21. Nanopartículas de óxido de hierro sintetizadas a 25ºC con a) 30 minutos, b) 60 minutos, c) 90 minutos y, d) 120 minutos de reacción.

Con las imágenes obtenidas se tomó una muestra de alrededor de 500 nanopartículas para cada experimento y se midió su área, utilizando el software ImageJ de la forma descrita en el Anexo 1. Este dato se utilizó para determinar el diámetro hidrodinámico promedio de la muestra. En las Tablas III, IV, V y VI se pueden apreciarse los resultados obtenidos.

Tabla III. Datos de área y diámetro obtenidos para la muestra 1 (30 minutos de reacción a 25ºC).

30 minutos, 25°C					
Área promedio (nm²)	44.276498	±	18.1329778		
Radio promedio (nm)	3.68129485	±	0.73675023		
Diámetro promedio (nm)	7.36258969	±	1.47350046		

Tabla IV. Datos de área y diámetro obtenidos para la muestra 2 (60 minutos de reacción a 25ºC).

60 minutos, 25ºC					
Área promedio (nm²)	38.090792	±	13.7191365		
Radio promedio (nm)	3.42971083	±	0.60206667		
Diámetro promedio (nm)	6.85942166	±	1.20413333		

Tabla V. Datos de área y diámetro obtenidos para la muestra 3 (90 minutos de reacción a 25ºC).

90 minutos, 25ºC					
Área promedio (nm²)	46.391108	±	19.0692624		
Radio promedio (nm)	3.76226824	±	0.7831428		
Diámetro promedio (nm)	7.52453647	±	1.56628561		

Tabla VI. Datos de área y diámetro obtenidos para la muestra 4 (120 minutos de reacción a 25ºC).

120 minutos, 25ºC				
Área promedio (nm²)	44.276498	±	18.1329778	
Radio promedio (nm)	3.68129485	±	0.73675023	
Diámetro promedio (nm)	7.36258969	±	1.47350046	

De la misma manera se observaron los tiempos de 1h30m a 40°C y a 4°C, Figura 21; Tablas VII y VIII.



Figura 22. Nanopartículas de óxido de hierro sintetizadas durante 90 minutos de reacción a) 4ºC , b) 40ºC

90 minutos, 4ºC				
Área promedio (nm²)	37.04664	±	15.48917341	
Radio promedio (nm)	3.363789975	±	0.691509319	
Diámetro promedio (nm)	6.72757995	±	1.38301864	

Tabla VII. Datos de área y diámetro obtenidos para la muestra 5 (120 minutos de reacción a 4ºC).

Tabla VIII. Datos de área y diámetro obtenidos para la muestra 4 (120 minutos de reacción a 40°C).

90 minutos, 40ºC				
Área promedio (nm²)	46.391108	±	16.1374417	
Radio promedio (nm)	2.93693059	±	0.66880099	
Diámetro promedio (nm)	7.8366451	±	1.33760199	

Como puede apreciarse comparando con el resultado obtenido a 90 minutos y 25°C, el diámetro menor corresponde también la muestra sintetizada a 4°C mientras el diámetro mayor se presenta a 40°C.



Figura 23. Comparación de datos de diámetro obtenidos mediante DLS y aproximación de tamaño en TEM

En la Figura 23, puede observarse que los datos de diámetro aproximados para TEM presentan una variación casi nula, donde el ajuste lineal genera la recta D = 0.00267t + 7.029.

La gran variación de diámetro entre las dos lecturas puede deberse principalmente al fundamento de la técnica de DLS, la cual calcula el diámetro hidrodinámico de las partículas, al verse afectado el movimiento de las mismas en el medio debido a la concentración de las cadenas de ácido oleico presentes en su superficie, la lectura puede resultar diferente a si la partícula se sintetizara libre de recubrimientos.

IV.3 Espectroscopia de rayos-x de energía dispersiva (EDS)

El analisis de dispersión de energía del TEM demostró la misma composición química para cada muestra. Conteniendo oxigeno y hierro, pertenecientes al oxido de hierro; carbono, correspondiente a la cadena de oleato unida a la superficie de la partícula; cobre, perteneciente a la celda utilizada en el microscopio y silicio posiblemente perteneciente a contaminación transferida por manipulación o generado por el detector del equipo, Figura 24.



Figura 24. Espectro de dispersión de energía para la muestra de 25ºC y 30min de reacción.

IV.4 Espectroscopia Infrarroja de Transformada de Fourier (FT-IR)

Se obtuvieron los espectros de FT-IR, donde se caracterizaron el ácido oleico y el compuesto de óxido de hierro-ácido oleico tal como se muestra en la Figura 25. En comparación con el espectro del ácido oleico puro se puede observar correspondencia en ciertos puntos característicos de la cadena de oleato.

Se puede observar la presencia de los enlaces Fe-O alrededor de 572cm⁻¹, sugerentes a la formación de enlaces en cristales de Fe₃O₄, dato comprobado con la comparación de los resultados obtenidos en síntesis similares (20) (21).

Seguido de dos nuevos picos correspondientes a los enlaces metal-carboxilato entre 1534 y 1406cm⁻¹, presumiblemente debido a la vibración asimétrica y simétrica del grupo COO⁻; además de una banda de adsorción a 1068cm⁻¹ generado por el estiramiento del enlace C-O comparado con otros autores (22) (23).

También puede apreciarse como las bandas correspondientes a la vibración del enlace C-H en el ácido oleico cerca de los 2900 cm⁻¹ se desplazaron a una frecuencia un poco más baja en el complejo FeO-AO, lo cual puede indicar que las cadenas en la superficie de las partículas se encuentren en un empaquetamiento y su vibración se vea limitada (24).



Figura 25. Espectros FT-IR de ácido oleico (Rojo) y Nanopartículas de óxido de hierro-ácido oleico (Negro).

V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

V.1 Conclusiones

V.1.1 Síntesis de nanopartículas de óxido de hierro.

- Se logró sintetizar nanopartículas de óxido de hierro recubiertas de ácido oleico con cualidades hidrofóbicas, a partir de pentacarbonilo de hierro, mediante sonicación de bajo poder.
- Se comprobaron los efectos en la dispersidad y el crecimiento de las nanopartículas dependiendo de los cambios de temperatura y de la duración de las reacciones.
- Se demostró mediante la caracterización morfológica por Microscopía Electrónica de Transmisión la presencia de nanopartículas con alta monodispersidad en tamaño y forma, así mismo mediante ésta técnica se obtuvo un dato diferente de radio aproximado de partícula.
- Se demostró, por medio de la técnica de Espectroscopia Infrarroja de Transformada de Fourier, la existencia de enlaces químicos correspondientes a óxido de hierro y a enlaces metal-carboxilato.
- El uso de sonicación, en particular la usada en equipos como el baño ultrasonico demostró ser una alternativa barata, sencilla y eficaz para la síntesis de nanopárticulas en tiempos cortos y a temperaturas ambientales.

V.2 Recomendaciones

 Se recomienda realizar análisis de Difracción de Rayos X, para determinar la estructura del óxido de hierro obtenido.

- Realizar estudios de caracterización magnética y carga para comprobar las propiedades superparamagnéticas supuestas de las nanopartículas.
- Desarrollar pruebas en un espectro más amplio de tiempos y temperaturas para obtener una curva de comportamiento de tamaño más amplia.
- Desarrollar pruebas cambiando el recubrimiento del núcleo metálico por cadenas poliméricas o probar la adsorción de diferentes compuestos en su superficie.
- Realizar cambios en el método de síntesis, específicamente en la metodología para obtener una mayor proporción de muestra así como experimentar con diferentes tipos de solventes en busca de un procedimiento más económico con resultados similares.
- Desarrollar estudios de biocompatibilidad con cultivos celulares, para evaluar la citotoxicidad, implantación tisular, sensibilización y mecanismos de degradación.

VI. ANEXO

VI. ANEXO

A continuación se presenta el procedimiento utilizado en el programa ImageJ, el cuál es un software de dominio público para el procesamiento de imágenes digitales descargable a través del siguiente enlace: http://imagej.nih.gov/ij/

Para obtener el aproximado de área de partícula a partir de las imágenes obtenidas en TEM, primeramente debe abrirse el archivo de imagen .dm3 y establecer la escala marcada. Para esto en el programa se debe seleccionar la opción de línea "Straight" sobre la escala incluida en la imagen, Ilustración 1 e Ilustración 2.



Ilustración 2. Selección de la escala con la opción de línea recta.

Seguidamente, en la pestaña "Analize" se selecciona la opción "Set Scale" y en la ventana emergente se establece el equivalente en nm a la distancia en pixeles seleccionados. Como se muestra en las llustraciones 3.

🛓 Set Scale					
Distance in pixels: 280 Known distance: 100 Pixel aspect ratio: 1.0					
Unit of length: nm					
Scale: 2.800 pixels/nm					
OK Cancel Help					

Ilustración 3. Ventana de Ajuste de escala

Una vez establecida la escala se ajustan las propiedades de brillo y umbral que se encuentran en la pestaña "Image > Adjust" bajo el nombre de "Brightness" y "Threshold", al ajustar el umbral se busca seleccionar en rojo la mayor cantidad de partículas de una forma definida, Ilustración 4.



Ilustración 4. Ajuste de Umbral

A continuación en la pestaña "Analyze" se selecciona la opción "Analyze Particles" se ajustan los parámetros de tamaño (límites de medida) y circularidad como se muestra en la Ilustraciñon 5. Finalmente al presionar OK, el programa genera un conteo de áreas de partículas de la imagen. A partir de las áreas obtenidas se calcula el diámetro individual y con ello el diametro promedio y desviación estandar, Ilustración 6.

ſ	🛓 Analyze Particles 📃 💌
	Size (nm^2): 20-80
	Circularity: 0.08-1.00
	Show: Outlines
	I Display results I Exclude on edges
	🔽 Clear results 🛛 🗖 Include holes
	🗆 Summarize 🗖 Record starts
	🗖 Add to Manager 🛛 🗖 In situ Show
	OK Cancel Help

Ilustración 5. Ventana emergente de Análisis de Partículas

🤹 R	esults					r	🛓 Drawing of 60012.dm3 (25%)
File	Edit F	ont Resu	ilts				263.01x263.01 nm (2048x2048); 8-bit; 4MB
	Area	Mean	Min	Мах	_		- 6 61 ·
201	27.081	790.408	745.822	806.667			
202	76.444	775.564	696.659	806.661			
203	40.787	786.907	740.796	806.675			[YYYY OC , Y OC, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,
204	55.267	783.144	718.533	806.655			[안 없는
205	78.044	776.767	706.549	806.594		h	
206	79.776	776.603	710.697	806.655			
207	70.177	773.513	705.395	806.623			6000 AT ANY AU AU
208	40.671	785.246	733.722	806.623			
209	35.360	787.661	734.972	806.656			
210	21.886	789.802	748.993	806.611			
211	24.211	789.198	740.124	806.652			New 4 9 6 60 6 6 ~ ~ 1
212	75.125	771.948	701.691	806.651			
213	45.372	786.182	724.424	806.673			
214	66.334	775.703	714.144	806.640			1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
215	23.585	791.592	751.444	806.652			SA ALL THE ARRA TO
216	65.724	779.979	718.047	806.619			
217	36.729	785.056	737.478	806.629			
218	29.110	784.704	738.133	806.659			
219	71.067	779.540	710.921	806.665			8 .8 . B 8 . B 4 6 . B X 6 4 6 X 1
220	57.147	781.427	731.571	806.668			
221	44.910	784.882	725.272	806.637			
222	66.911	784.919	734.955	806.674			L NoXOV a crite
223	43.326	786.283	738.617	806.627			
224	53.140	773.106	706.119	806.675			

Ilustración 6. Ventanas de resultados

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. British Standards. Terminology for Nanomaterials. London : BSI, 2007. 978 0 580 61321 0.

2. Ramesh, K. T. Nanomaterials. s.l. : Springer, 2009.

3. **Pokropivny, V.**, et al. Introduction to Nanomaterials and Nanotechnology. Tartu, Estonia : Tartu University Press, 2007. 978–9949–11–741–3.

4. Tiwari, R., y Kwang, S. Foundations of Nanotechnology, Volume Two: Nanoelements Formation and Interaction. Oakville : Apple Academic Press, 2014. 978-1771880282.

5. Wu, W., He, Q. y Jiang, C. Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis and Surface. s.l. : Springer, 2008. 10.1007/s11671-008-9174-9.

6. Lu, K. Nanoparticulate Materials: Synthesis, Characterization, and Processing.s.l. : John Wiley & Sons, 2013. 978-1-118-29142-9.

7. Latorre, A. et al. *Multifunctionalization of magnetic nanoparticles for controlled drugrelease: A general approach.* Madrid : Elsevier Masson, 2014.

8. **Gómez, C.** *Polymeric nanoparticles: technologie and pharmaceutical applications.* Chile : s.n., 2014.

9. Raoa , J. y Kurt E. Polymer nanoparticles: Preparation techniques and sizecontrol parameters. s.l. : Elseviel, 2011. Vol. 36. doi:10.1016/j.progpolymsci.2011.01.001.

10. Slistan, A. Determinación de los mecanismos de formación de nanopartículas de plata sintetizadas en Etilén Glicol utilizando caracterización

47

teórica y experimental de la banda del Plasmón. Hermosillo : Tesis Unison, 2005. 10604.

11. Feldheim, D. y Foss, C. Metal Nanoparticles: Synthesis, Characterization and Applications. New York : Marcel Dekker, 2002. 0-8247-0604-8.

 Gao, J., Gu, H. y Xu, B. Multifunctional Magnetic Nanoparticles: Design, Synthesis, and Biomedical Applications. s.l. : American Chemical Society, 2009.
 Vol. 42.

13. Hofmann-Amtenbrink, M., Rechenberg, B. y Hofmann, H. Superparamagnetic nanoparticles for biomedical applications . 2009. 978-81-7895-397-7.

14. Rao, C., Achim, M. y Cheetham, A. The Chemistry of Nanomaterials: Synthesis, Properties and Applications, Vol. 1. s.l. : Wiley Vch Verlag Gmbh, 2004. 978-3-527-30686-2.

15. Bang, J. y Suslick, K. . Applications of Ultrasound to the Synthesis of Nanostructured Materials. Weinheim : WILEY-VCH, 2010. págs. 1039–1059. DOI: 10.1002/adma.200904093.

16. Niederberger, M. y Pinna, N. Metal Oxide Nanoparticles in Organic Solvents
: Synthesis, Formation, Assembly and Application. London : Springer London,
2009. 9781848826717.

17. Kellsall, Robert, Hamley, Ian y Geoghegan, Mark. Nanoscale Science and Technology. s.l. : Wiley & Sons, 2005. 13: 978-0-470-85086-2.

18. Bronstein L., Huang X., Retrum J., Schmucker A. y Pink M. Influence of Iron Oleate Complex Structure on Iron Oxide Nanoparticle Formation. s.l. : American Chemical Society, 2007. 10.1021/cm062948j.

19. Chia-Hung Kuoa, Yung-Chuan Liub, Chieh-Ming J. Changb, Jiann-Hwa Chenc, Cheng Changa. Optimum conditions for lipase immobilization on chitosan-coated Fe3O4 nanoparticles. s.l. : Elsevier, 2011. 10.1016/j.carbpol..

20. Ying Suia, Yu Cuia, Yong Niea, Guang-Ming Xiaa, Guo-Xin Suna, Jing-Tian Hanb. Surface modification of magnetite nanoparticles using gluconic acid and their application in immobilized lipase. s.l. : Elsevier, 2011. 10.1016/j.colsurfb.2011.11.054.

21. Willis, A., Turro, N. y O'Brien, S. Spectroscopic Characterization of the Surface of Iron Oxide Nanocrystals. s.l. : American Chemical Society, 2005. 10.1021/cm051370v.

22. Honglei Si, Changhua Zhou, Hongzhe Wang, Shiyun Lou, Sen Li, Zuliang Du, Lin Song Li. *Controlled synthesis of different types iron oxides nanocrystals in paraffin oil.* s.l. : Elsevier, 2008. 10.1016/j.jcis.2008.08.057.

23. Xie Y., Sougrat R. y Nunes S. Supporting Information Asymmetric Iron Oxide Nanoparticles Assemblies by Phase Inversion.

24. **Pomogailo, A. y Kestelman, V.** *Metallopolymer Nanocomposites.* Berlin : Springer, 2005.

25. Tiwari, R., y Kwang, S. Zero-dimensional, one-dimensional, twodimensional and three-dimensional nanostructured materials for advanced devices. Taiwan : Elsevier, 2012. Vol. 57. 0079-6425.