



Nova Scientia

E-ISSN: 2007-0705

nova\_scientia@delasalle.edu.mx

Universidad De La Salle Bajío

México

Ibarra-Sánchez, José de Jesús; Preciado-Rojas, Yolanda  
Efecto de los parámetros operativos en la síntesis de nanopartículas magnéticas para  
aplicaciones biomédicas usando un diseño de experimentos 2k  
Nova Scientia, vol. 8, núm. 17, noviembre, 2016, pp. 157-180  
Universidad De La Salle Bajío  
León, Guanajuato, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=203349086008>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica  
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

## *Revista Electrónica Nova Scientia*

Efecto de los parámetros operativos en la  
síntesis de nanopartículas magnéticas para  
aplicaciones biomédicas usando un diseño de  
experimentos  $2^k$

Effect of operating parameters in the synthesis  
of magnetic nanoparticles for biomedical  
applications using a design of experiments  $2^k$

**José de Jesús Ibarra-Sánchez y Yolanda Preciado-Rojas**

---

<sup>1</sup>Escuela de Ingeniería Civil, Mecánica e Industrial, Universidad de la Salle Bajío,  
León, Guanajuato

---

**México**

José de Jesús Ibarra Sánchez. 37150. E-mail: chuy\_lindo3@hotmail.com

## Resumen

El efecto de la velocidad de agitación, temperatura, velocidad de alimentación de los reactivos, así como la solubilidad de los precursores en el tamaño de la síntesis de nanopartículas magnéticas (MNPs) obtenidas por coprecipitación fue investigado. El tamaño de las MNPs obtenidas fue de 7 a 15 nm. El tamaño y la morfología de las MNPs se caracterizaron mediante microscopia electrónica de transmisión (TEM). La difracción de rayos X (XRD) permitió determinar las fases de óxido presentes, así como la cristalinidad de la muestra obtenida. La técnica de espectroscopia de IR ayudó a identificar el enlace Fe–O así como las impurezas presentes en la muestra. Para determinar sus propiedades magnéticas se obtuvieron los ciclos de histéresis, los cuales se midieron a temperatura ambiente empleando un magnetómetro de muestra vibrante (VSM). Finalmente, para determinar el efecto de esta variación de parámetros operativos claves durante la síntesis, fue a través de un diseño de experimentos  $2^k$ , tomando como variable de respuesta el tamaño de partícula. Los resultados mostraron que la combinación de reactivos que proporciona el tamaño máximo de partícula es cuando se presenta una alta solubilidad de los precursores. Además se observó que existe una relación directa entre la disminución de la polidispersidad de las partículas y la disminución de la temperatura de reacción. Finalmente estas MNPs son candidatas para ser empleadas en aplicaciones biomédicas, debido al tamaño, la polidispersidad estrecha, alta cristalinidad y una alta magnetización de saturación.

**Palabras clave:** nanopartículas magnéticas, coprecipitación, control del tamaño, diseño de experimentos.

*Recepción:* 17-05-2016

*Aceptación:* 22-09-2016

## Abstract

The effect of stirring speed, temperature, feed rate of the reactants, and the solubility of the precursors in the size particle of the synthesis of magnetic nanoparticles (MNP) obtained by coprecipitation was investigated. MNPs size obtained was 7 to 15 nm. The size and morphology of MNPs were characterized by transmission electron microscopy (TEM). X-ray diffraction (XRD) allow determining the oxide phases present as well as the crystallinity of the sample obtained. IR spectroscopy technique helped identify the Fe–O bond and impurities present in the sample. To determine their magnetic properties the hysteresis cycles were obtained, which were measured at room temperature using a vibrating sample magnetometer (VSM). Finally, to determine the effect of this variation of key operating parameters during synthesis a design of experiments  $2^k$  was thought, taking the particle size as response variable. The results showed that the combination of reagents which provides maximum particle size is when a high solubility of the precursors occurs. It was also observed that there is a direct relationship between the decrease of the polydispersity of the particles and decreasing the reaction temperature. Finally these MNPs are candidates to be used in biomedical applications, due to size, narrow polydispersity, high crystallinity and high saturation magnetization.

**Keywords:** magnetic nanoparticles, coprecipitation, size control, design of experiments.

## Introducción

En aplicaciones biomédicas el uso de materiales nanométricos con características magnéticas ha sido estudiado en los últimos años, debido a las ventajas que provee [Gupta y Gupta (2005)]. En nuestro caso, las nanopartículas magnéticas (MNPs) están formadas por magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) siendo un material compatible con el ser humano. Éste material posee la cualidad de ser expulsado por el organismo de forma natural [Gomez-Roca et al. (2009)]. Una de las principales aplicaciones de las MNPs en el campo de la biomedicina es a través de hipertermia. Éste proceso consiste en someter el material a un campo magnético alterno, y debido a que los momentos dipolares son rotados, el material libera calor, llegando a una temperatura de 42 °C en 30 minutos [Rosensweig, R. E. (2002) y Nikiforov, V. N. (2007)]. Éstos resultados llevan a una nueva alternativa en tratamientos contra el cáncer. Por otro lado, este material presenta una facilidad importante para anclar fármacos y esta propiedad permite dirigir el fármaco a una zona muy específica del cuerpo con el uso de imanes [Colombo et al. (2012)].

Sin embargo, para emplear las MNPs en las aplicaciones biomédicas anteriormente mencionadas, es necesario tener partículas homogéneas, es decir partículas del mismo tamaño, debido a que una alta polidispersidad ( $\sigma_p$ ) del material puede causar acumulaciones en el cuerpo provocando una trombosis. Por lo tanto, el reto en la actualidad, es sintetizar nanopartículas magnéticas con una polidispersidad baja y manteniendo el tamaño de partícula entre 10 y 50 nm en un solo paso [Hyeon et al. (2001)].

En la literatura se han reportado una gran diversidad de métodos de síntesis de MNPs, de entre los más populares el método de coprecipitación. Este método es ampliamente usado debido a su simplicidad y su bajo costo [Mürbe y Töpfer (2008)]. Esta síntesis se lleva a cabo mezclando estequiometricamente una sal de hierro (II) con una sal de hierro (III) en una relación molar de 1 a 2 en medio básico. El problema de esta reacción, radica en su velocidad, debido a que se lleva de forma instantánea, produciendo nanopartículas de un tamaño muy disperso. Esta polidispersidad se puede explicar mediante la teoría de LaMer y Dinegar (1950), donde se menciona que durante la formación de las nanopartículas existen dos etapas: nucleación y crecimiento. Para que exista una dispersidad baja, estas etapas deben estar separadas. Aunado a esto, se ha observado que la síntesis por coprecipitación presenta una gran cantidad de parámetros operativos que afectan el tamaño y distribución de tamaño de las partículas, como la temperatura,

la velocidad de dosificación de los reactivos y la velocidad de agitación [Gomez–Roca, et al. (2009)].

Actualmente los esfuerzos en este tipo de rutas para obtener materiales magnéticos van orientados en la obtención de materiales híbridos, tal como lo menciona Vinosha et al. (2016), donde sintetiza nanopartículas de  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  las cuales son obtenidas por coprecipitación. Las nanopartículas obtenidas fueron de 19 nm y de acuerdo a los resultados el pH no influyó en la síntesis. Por otro lado, Pušnik et al. (2016) presenta un trabajo en el cual estudia la síntesis de MNPs a través de coprecipitación empleando ácido aspártico como surfactante. Sin embargo, los resultados mostraron que el producto final es una mezcla de óxidos de hierro, pero las MNPs en solución acuosa mostraron una mayor estabilidad con respecto a las MNPs obtenidas sin surfactante.

Krishnakanth et al. (2016) presenta un trabajo en el cual prepara nanopartículas de NiO dopadas de hierro, el método empleado fue coprecipitación, sin embargo los resultados obtenidos son interesantes desde el punto de vista magnético, debido a que las nanopartículas de NiO son ferromagnéticas y al dopar dichas nanopartículas con Fe se vuelve superparamagnéticas a temperatura ambiente.

En el presente trabajo se propone un análisis sistemático para determinar el efecto que tiene la velocidad de agitación, la dosificación de los reactivos, la temperatura y la naturaleza química de los reactivos sobre el tamaño y distribución de tamaño de las MNPs, para finalmente obtener la combinación de parámetros que permitan satisfacer un tamaño adecuado, así como una polidispersidad menor al 20% y puedan ser empleadas en aplicaciones biomédicas [Gomez–Roca, et al. (2009)].

## **Materiales and métodos**

### **Síntesis de las MNPs**

Las nanopartículas de magnetita fueron preparadas por coprecipitación a partir de sales en medio acuoso. Una mezcla de 5.263 mmol de Fe (III), 2.631 mmol de Fe (II) y 1150 mmol de agua destilada fue añadida a un vaso de precipitados. Posteriormente, la mezcla se agitó magnéticamente por 3 minutos a temperatura ambiente y una velocidad de agitación de 800 rpm (revoluciones por minuto). Si fue el caso, la mezcla se calentó hasta la temperatura establecida



(Tabla 1) de lo contrario esta etapa fue omitida y se prosiguió a agregar 42.10 mmol de hidróxido de amonio a la velocidad de dosificación especificada (Tabla 1). Posteriormente se agitó mecánicamente la mezcla durante 3 minutos y en caso de que la mezcla haya sido sometida a un calentamiento se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente. Una muestra de 10 mL de suspensión de MNPs se mezcló con 10 mL de agua, y se centrifugó durante 3 minutos para coagular partículas. El sobrenadante (iones que no reaccionaron), se eliminaron por decantación magnética. Éste proceso se repitió hasta que el sobrenadante obtenido fue de un color claro. Finalmente una parte del material se suspendió en agua y otra parte se secó a 60 °C durante 24 horas para su posterior caracterización.

### **Análisis factorial del diseño de experimentos**

Para estudiar el efecto de la naturaleza de los reactivos, velocidad de dosificación, temperatura y velocidad de agitación, las MNPs se analizaron en dos etapas: a) efecto de la naturaleza de los precursores, b) efecto de temperatura, velocidad de dosificación, velocidad de agitación sobre el tamaño de partícula a partir de un diseño de experimentos  $2^k$ . En la primera parte se sintetizaron MNPs, siendo los únicos parámetros estudiados la naturaleza química de los precursores a una velocidad de agitación de 800 rpm y una dosificación de reactivos instantánea; para este estudio las sales de hierro (II) se obtuvieron de cloruro de hierro (II) y sulfato de hierro (II) y las sales de hierro (III) de cloruro de hierro (III) y nitrato de hierro (III). Posteriormente las MNPs se caracterizaron mediante microscopía electrónica de transmisión (TEM) y se determinó el tamaño de partícula y la polidispersidad, por lo que se seleccionó la mejor combinación de reactivos bajo el criterio de una mínima polidispersidad. Para la segunda parte se tomó la mejor combinación de precursores del punto anterior y se variaron en dos factores la temperatura, la velocidad de agitación y la dosificación del medio básico de acuerdo a la Tabla 1. En todos los casos se llevó a cabo dos réplicas de acuerdo a lo recomendado por Gutiérrez-Pulido y de la Vara-Salazar (2008), donde se generó la matriz de experimentos de la Tabla 2. Finalmente los resultados de la matriz de experimentos se analizaron a través del software Minitab 16®.

Tabla 1. Factores y dominios experimentales para análisis paramétrico operacional.

| Factores                      | Dominio experimental |             |
|-------------------------------|----------------------|-------------|
|                               | Nivel (-)            | Nivel (+)   |
| Temperatura (°C)              | 30                   | 70          |
| Velocidad de agitación (rpm)  | 130                  | 1000        |
| Dosificación del medio básico | 1.6 mL/min           | Instantánea |

Tabla 2. Matriz de diseño de experimentos.

| Ensayo | Niveles | Temperatura (°C) | Velocidad de agitación, (rpm) | Dosificación del medio básico (mL/min) |
|--------|---------|------------------|-------------------------------|--|
| C2     | + - -   | 70               | 130                           | 1.6                                    |
| C13    | - - +   | 30               | 130                           | 700.2                                  |
| C11    | - + -   | 30               | 1000                          | 1.6                                    |
| C12    | + + -   | 70               | 1000                          | 1.6                                    |
| C8     | + + +   | 70               | 1000                          | 700.2                                  |
| C6     | + - +   | 70               | 130                           | 700.2                                  |
| C4     | + + -   | 70               | 1000                          | 1.6                                    |
| C5     | - - +   | 30               | 130                           | 700.2                                  |
| C16    | + + +   | 70               | 1000                          | 700.2                                  |
| C9     | - - -   | 30               | 130                           | 1.6                                    |
| C7     | - + +   | 30               | 1000                          | 700.2                                  |
| C3     | - + -   | 30               | 1000                          | 1.6                                    |
| C14    | + - +   | 70               | 130                           | 700.2                                  |
| C15    | - + +   | 30               | 1000                          | 700.2                                  |
| C10    | + - -   | 70               | 130                           | 1.6                                    |
| C1     | - - -   | 30               | 130                           | 1.6                                    |



## Caracterización de las MNPs sintetizadas

El tamaño de partícula y la morfología se estudió por microscopía electrónica de transmisión (TEM) con un microscopio de transmisión JEOL 200 keV–2000 FXII. El tamaño medio de partícula ( $D_{TEM}$ ) y la distribución del tamaño se evaluaron mediante la medición de la mayor dimensión interna de al menos 300 partículas. El tamaño y la distribución de tamaño de partícula se ajustaron a una función logarítmica normal utilizando el método estocástico de Evolución Diferencial en Matlab R2015a [Bonilla et al. (2010)]. El tamaño y la fase cristalina de las partículas de óxido de hierro en polvo se identificaron por difracción de rayos X (XRD). Los patrones de rayos X se realizaron con un modelo de Baker X'PERT de PANalytical. Algunas impurezas dentro o en la superficie de las MNPs fueron identificadas mediante espectroscopia de IR. El registro de los espectros se llevó a cabo en un espectrofotómetro de transformada de Fourier Nicolet 20SXCFTIR y el Bruker IFS 66 v/S. Para su análisis se preparó una pastilla de una mezcla del polvo de la muestra y KBr, en una proporción aproximada de 2% en peso de la muestra, posteriormente la mezcla se compactó con una prensa hidráulica durante 2 minutos. Finalmente se colocó la muestra en el portamuestras del equipo y se programaron los siguientes parámetros: barrido en región de energías comprendida entre 4000 y 400  $\text{cm}^{-1}$ , usando una resolución de 2  $\text{cm}^{-1}$ . La caracterización magnética de las muestras se llevó a cabo en un magnetómetro de muestra vibrante (MLVSM9 Maglab 9 T, Oxford Instruments) a temperatura ambiente. La magnetización de saturación ( $M_s$ ) se evaluó mediante el trazado de  $M$  versus  $1/H$  a campos altos.

## Resultados y discusión

### Análisis del efecto de los precursores sobre el tamaño de partícula y su polidispersidad

En los casos de estudio donde la mezcla fue sometida a un calentamiento previo a la reacción, la disolución acuosa se tornó de color rojo, debido a la oxidación parcial de los iones hierro (II) a hierro (III). Por otro lado, en la Tabla 3 se puede observar que el tamaño de partícula para dos niveles de temperatura y la misma combinación de reactivos es el mismo, siendo un indicativo de que la temperatura no tiene un efecto importante. Además la polidispersidad es similar en el orden de centésimas para la misma combinación de reactivos. Sin embargo, como se puede observar en la Tabla 3 al utilizar reactivos con una solubilidad menor, el tamaño de partícula aumenta, siendo los precursores más solubles los cloruros de hierro (II) y (III). Esto se debe a que

las sales muy solubles tienden a oxidarse rápidamente, disminuyendo así el rendimiento de la reacción por ausencia de especies precursoras y como consecuencia disminuye el tamaño de partícula. Por otra parte, la polidispersidad disminuye al usar reactivos más solubles, debido a que los iones de las sales están disueltos de forma adecuada en todo el tiempo de reacción y esto permite que las partículas crezcan de forma homogénea. Por lo tanto, las partículas que cumplen la especificación de diseño para aplicaciones biomédicas ( $\sigma_P < 0.2$ ) son la combinación de cloruros (caso 1) a 30 °C debido a que la temperatura no aportó un cambio significativo en el proceso de síntesis.

Tabla 3. Resultados del efecto de la naturaleza química de los reactivos sobre el tamaño de partícula y polidispersidad.

| ID | Reactivos   | Temperatura (°C) | D <sub>TEM</sub> (nm) | $\sigma_P \cdot 100$ (%) |
|----|---|------------------|-----------------------|--------------------------|
| 1  | FeCl <sub>3</sub> – FeCl <sub>2</sub>                 | 30               | 8.4                   | 18                       |
| 2  | FeCl <sub>3</sub> – FeSO <sub>4</sub>                 | 30               | 10.5                  | 23                       |
| 3  | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> – FeCl <sub>2</sub> | 30               | 10.7                  | 31                       |
| 4  | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> – FeSO <sub>4</sub> | 30               | 13.9                  | 37                       |
| 5  | FeCl <sub>3</sub> – FeCl <sub>2</sub>                 | 70               | 8.3                   | 17                       |
| 6  | FeCl <sub>3</sub> – FeSO <sub>4</sub>                 | 70               | 10.5                  | 25                       |
| 7  | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> – FeCl <sub>2</sub> | 70               | 10.5                  | 35                       |
| 8  | Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> – FeSO <sub>4</sub> | 70               | 13.7                  | 42                       |

### Naturaleza química y magnética de las distintas MNPs sintetizadas en la variación de parámetros

Para analizar el efecto de los parámetros operativos sobre el tamaño de partícula fue necesario analizar la estructura cristalina del producto obtenido, el cual se caracterizó a partir de XRD para

identificar la fase de óxido de hierro presente. Los difractogramas obtenidos para muestras preparadas a diferentes condiciones se muestran en la Figura 1. Los datos muestran que los productos finales presentan patrones similares, y la estructura que se le asignó fue la magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) (JCPDS No.00-001-1111). Además en la Tabla 4 se pueden observar que los valores de tamaño de partícula calculados a partir de XRD mediante la ecuación de Scherrer difieren de los valores calculados por TEM, esta ligera diferencia puede ser debida a algunas contribuciones tales como: tensión estructural, gradiente de composición, y distribución de tamaño [Tomaszewski (2012)].

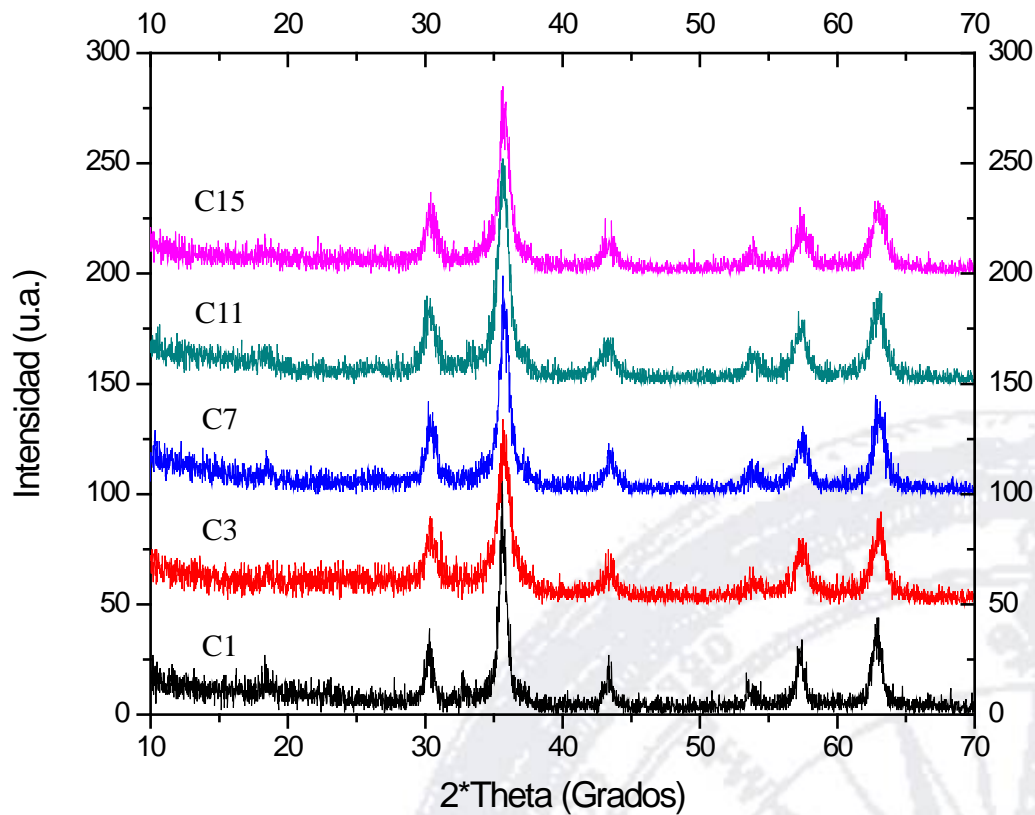


Figura 1. Patrón de XRD para MNPs sintetizada de acuerdo a la matriz de la Tabla 3.

Tabla 4. Caracterización estructural, morfológica y magnética para cada tratamiento propuesto en el diseño de experimentos  $2^k$ .

| Ensayo | $D_{TEM}$ (nm) | $\sigma_P$ | $D_{XRD}$ (nm) | $M_S$ (emu/g) |
|--------|----------------|------------|----------------|---------------|
| 1      | 13.9           | 0.20       | 15.0           | 70.002        |
| 2      | 13.3           | 0.24       | —              | —             |
| 3      | 12.0           | 0.22       | 9.7            | 67.090        |
| 4      | 12.3           | 0.18       | —              | —             |
| 5      | 10.5           | 0.23       | —              | —             |
| 6      | 10.7           | 0.29       | —              | —             |
| 7      | 10.5           | 0.20       | 9.0            | 63.584        |
| 8      | 10.2           | 0.23       | —              | —             |
| 9      | 9.8            | 0.20       | —              | —             |
| 10     | 9.7            | 0.28       | —              | —             |
| 11     | 10.0           | 0.17       | 7.9            | 69.295        |
| 12     | 9.7            | 0.12       | —              | —             |
| 13     | 9.4            | 0.17       | —              | —             |
| 14     | 9.2            | 0.18       | —              | —             |
| 15     | 11.4           | 0.19       | 9.2            | 64.211        |
| 16     | 11.6           | 0.16       | —              | —             |

En la Figura 2 se muestran los espectros de IR en la región  $400$  a  $1000\text{ cm}^{-1}$  para los distintos ensayos. Los espectros de IR muestran dos bandas de absorción; una centrada alrededor de  $510$

$\text{cm}^{-1}$  y otra alrededor de  $400 \text{ cm}^{-1}$ , estas vibraciones son las típicas del enlace Fe–O, lo cual da indicio de una transición de los átomos de hierro de la estructura cúbica centrada en las caras ( $Fd3m$ ) en el cual no existe un ordenamiento en las vacantes, lo cual es consistente con los valores de magnetización, presentando valores bajos, así como en algunos casos, partículas de menor tamaño tienen una magnetización de saturación mayor que partículas de mayor tamaño.

Por otro lado, la magnetita cristaliza en forma cúbica con el grupo espacial  $Fd3m$  como se mencionó anteriormente y posee 4 modos activos de vibración pertenecientes a la misma especie ( $T_{1u}$ ). La primera de ellas aparece a  $570 \text{ cm}^{-1}$  (enlace  $\text{Fe}^{3+}_{\text{td}}\text{--O}$ ) y la segunda de ellas a  $370 \text{ cm}^{-1}$  (enlace  $\text{Fe}^{2+,3+}_{\text{oh}}\text{--O}$ ). La energía a la que aparecen las bandas en este caso es sensible al entorno del catión apareciendo la de más alta energía en el entorno tetraédrico porque está sujeta a mayor rigidez de la red cristalina que en el entorno octaédrico. Los otros dos modos de vibración aparecen a frecuencias menores de  $50 \text{ cm}^{-1}$  y son debidas a movimientos de los iones Fe en los huecos tetraédricos en contra del movimiento de los iones Fe de los huecos octaédricos. También son asignados al movimiento Fe–O de los huecos tetraédricos y octaédricos respectivamente. En el caso de la maghemita, el espectro de absorción en la región entre  $800$  y  $300 \text{ cm}^{-1}$  es muy sensible a como estén dispuestas las vacantes en los huecos octaédricos. Cuando las vacantes están desordenadas se sigue manteniendo el grupo espacial  $Fd3m$  pero aparecen múltiples bandas de absorción alrededor de  $570$  y  $370 \text{ cm}^{-1}$  de la magnetita [Morales et al. (1994)]. Por lo tanto, el espectro de IR de la Figura 2 sugiere que existe una cantidad de maghemita debido a la presencia de bandas adicionales. Esto se puede explicar debido a que durante la oxidación de magnetita a maghemita hay una pérdida de elementos de simetría al pasar de cúbico a tetragonal, lo que hace que la  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  posea mayor número de bandas activas en IR.



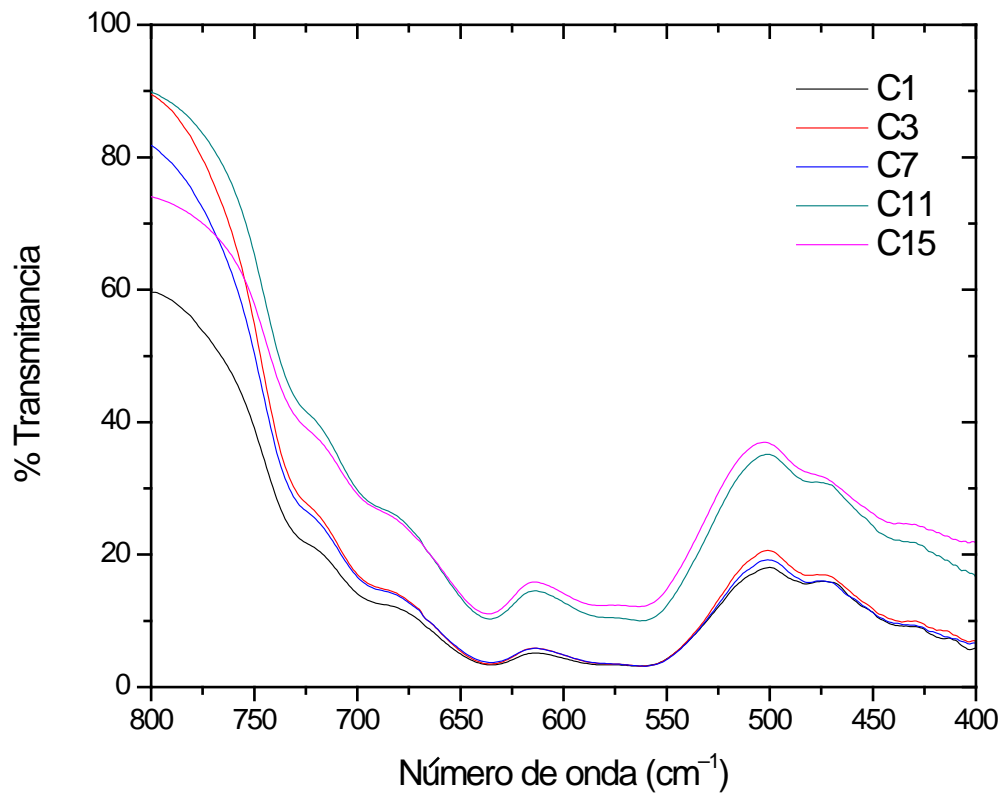


Figura 2. Espectros de infrarrojo para magnetita en distintos ensayos.



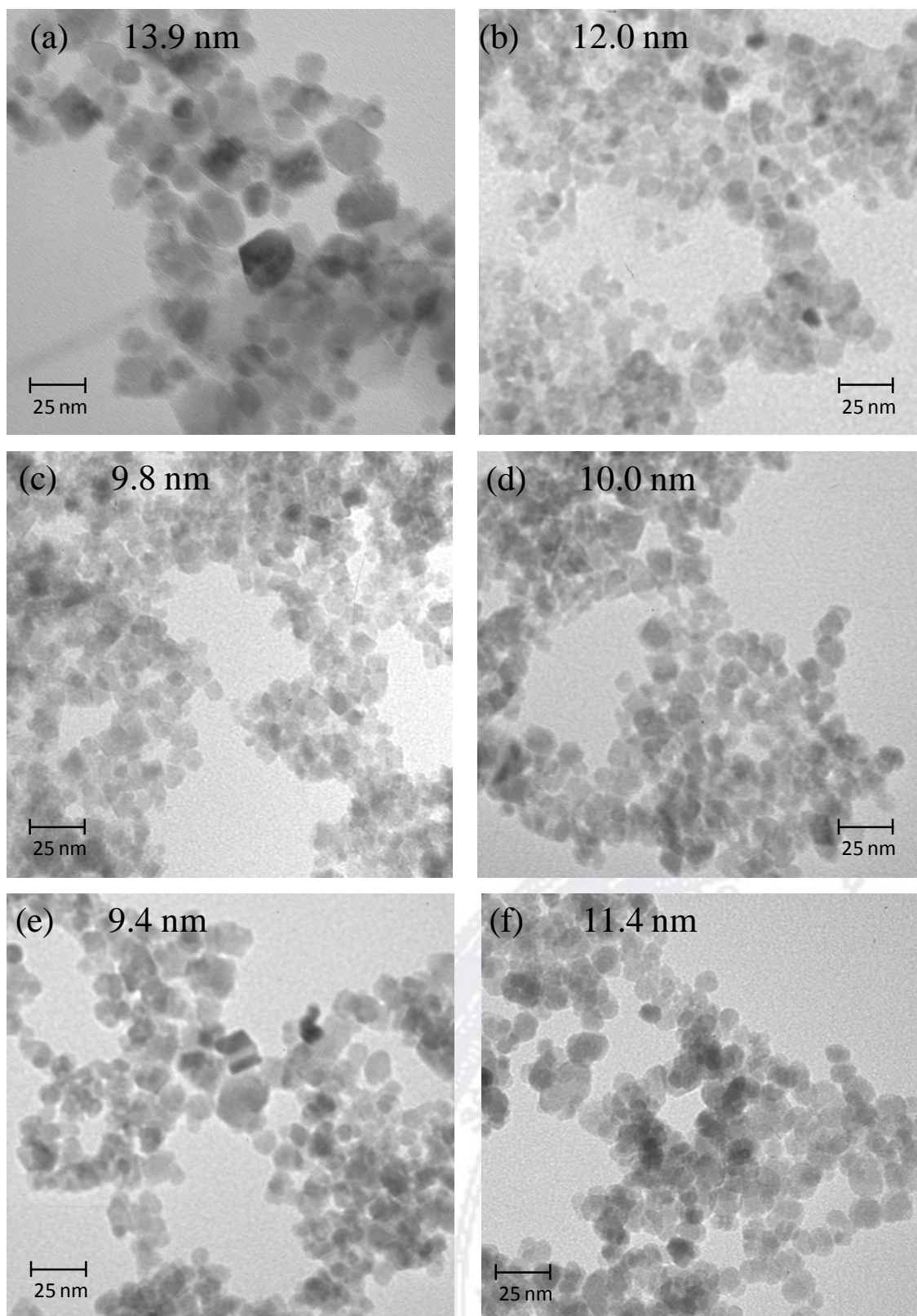


Figura 3. Micrografías TEM de las MNPs sintetizadas a condiciones diferentes: a) C1, b) C3, c) C9, d) C11, e) C13, f) C15.

En la Figura 3, la variación de los parámetros sobre el tamaño de partícula puede ser observada en las micrografías de TEM. En ésta figura se observa que el tamaño de partícula aumenta cuando la velocidad de agitación, la temperatura y la velocidad de agitación están en un nivel bajo. Esto es congruente con la teoría de LaMer y Dinegar, et al., (1950) donde los procesos de nucleación y crecimiento están ocurriendo a diferentes tiempos, promoviendo el crecimiento de las partículas de forma homogénea. Operando en condiciones altas; temperatura, velocidad de agitación y velocidad de dosificación, el material sufre una disminución de tamaño. Además se observa en todos los casos una importante aglomeración de las partículas, esto se debe a que el material no está recubierto por ningún tensoactivo y tienden a agregarse debido a su carácter magnético.

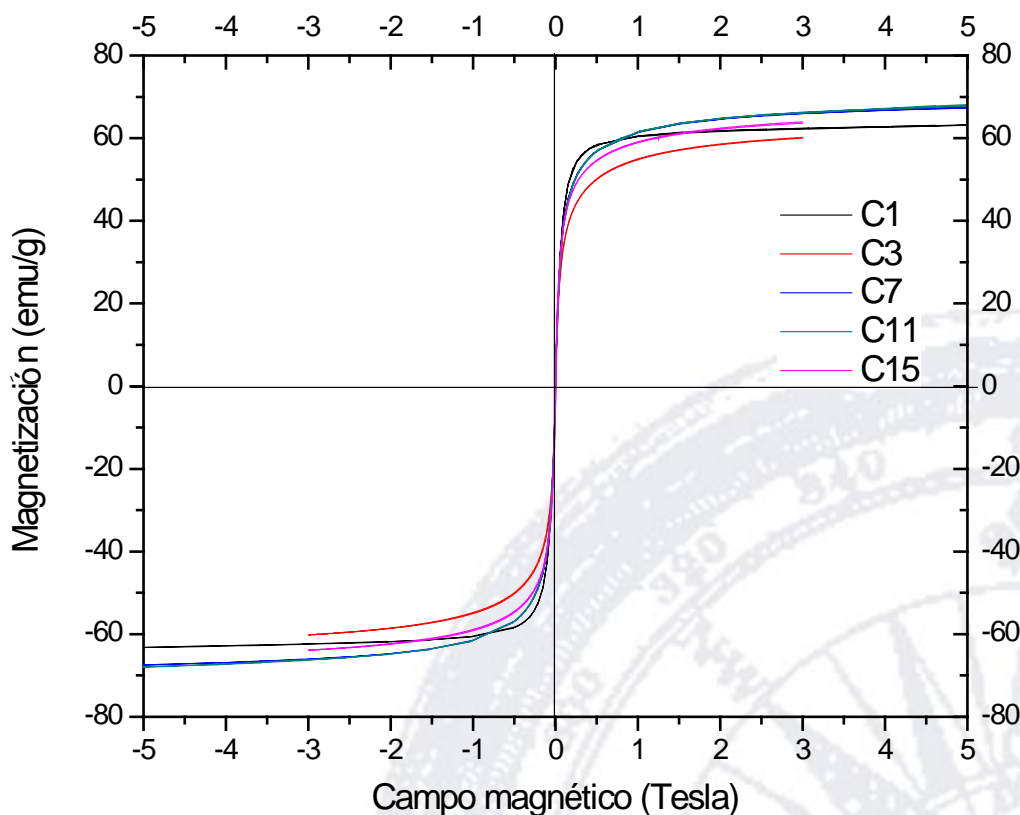


Figura 4. Ciclos de histéresis a temperatura ambiente para las MNPs sintetizadas a condiciones diferentes.

En la Figura 4 se observa que todos los casos tienen un comportamiento superparamagnético, el cual es típico en magnetita nanométrica [Gupta y Gupta (2005)]. Sin embargo, la magnetización

de saturación no es directamente proporcional al tamaño de partícula, debido a que en la misma Figura 4 y en la Tabla 4 se observa que para un tamaño de partícula de 13.9 nm (C1) existe el máximo valor de magnetización de saturación obtenido (70.0 emu/g) y para un tamaño de partícula de 10.0 nm (C11) la magnetización es muy similar al valor obtenido para el tamaño máximo de partícula (69.295 emu/g), esto se debe a la alta cristalinidad que presenta la síntesis C11 y es resultado de la velocidad de agitación baja, donde existe un acomodo de los átomos en cristal de manera más ordenada con respecto a una alta velocidad, es decir a velocidades bajas de agitación la reacción se ve favorecida de mejor forma por la difusión que por convección (velocidades altas).

Es importante mencionar que el valor calculado de magnetización de saturación en la mayoría de los casos es un 20% menor que con respecto al material masivo y esto se debe a los efectos de superficie (inclinación de momentos magnéticos en la superficie) y la baja cristalinidad de las partículas crecidas a temperaturas inferiores a 100 °C.

### **Análisis del efecto de los parámetros operativos mediante un diseño de experimentos 2<sup>k</sup>**

En la Figura 5 se muestra la gráfica de efectos principales, donde la temperatura tiene un efecto mínimo sobre el tamaño de partícula, debido a que presenta una pendiente pequeña y muy similar al valor medio del tamaño de partícula, por otro lado, el tamaño de partícula es mayor operando a una temperatura de 70 °C. Sin embargo, la agitación y la velocidad de dosificación son efectos que influyen de manera considerable sobre el tamaño de partícula, debido a que sus pendientes son muy pronunciadas, siendo ambas inversamente proporcionales al tamaño de partícula, es decir para obtener un mayor tamaño de partícula la velocidad debe ser baja, además el cambio de pH en la solución debe ser bajo.

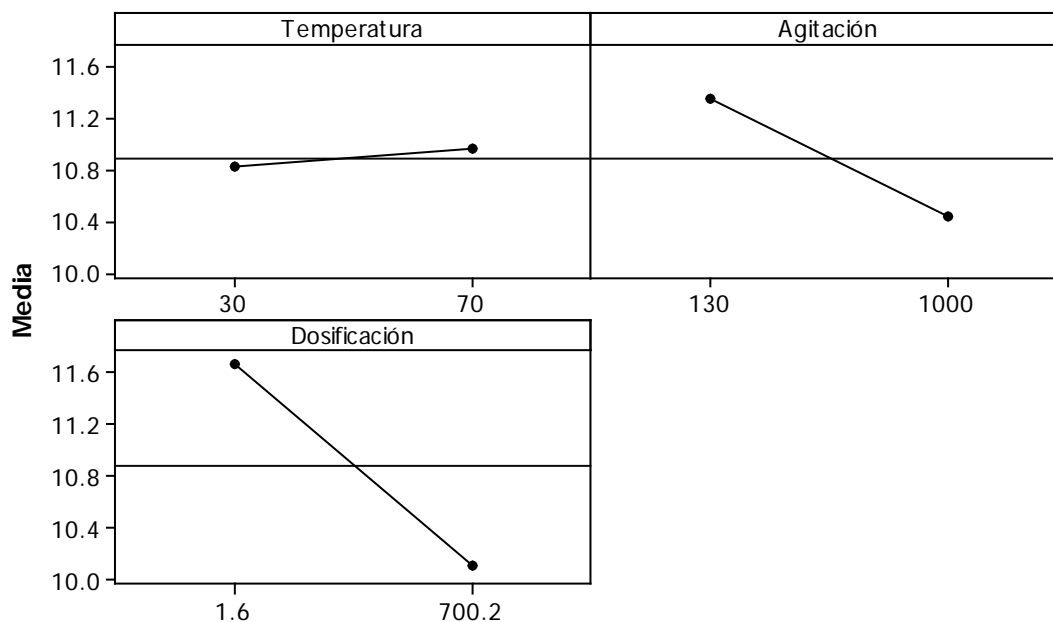


Figura 5. Gráfica de efectos principales para  $D_{TEM}$ .

En la Figura 6 se observa que el diagrama de Pareto está bien delimitado en tres grupos; los efectos A (Temperatura) y ABC (Temperatura–Agitación–Dosificación), los efectos AB, B y AC y los efectos BC y C, siendo estos últimos los que presentan un mayor efecto sobre el tamaño de partícula. Sin embargo, es necesario analizar estos efectos mediante la gráfica de Daniel (gráfica normal de efectos estandarizados) para determinar de una manera más significativa el efecto que tiene cada uno de los factores mencionados.

En la Figura 7 la gráfica normal de efectos estandarizados muestra que las mismas dos barras en el diagrama de Pareto corresponden a los dos puntos que se alejan de la línea en el papel normal, lo cual es indicio de un efecto real sobre el proceso. Los efectos restantes tienen un efecto sobre el tamaño de partícula, sin embargo, es menos significativo.



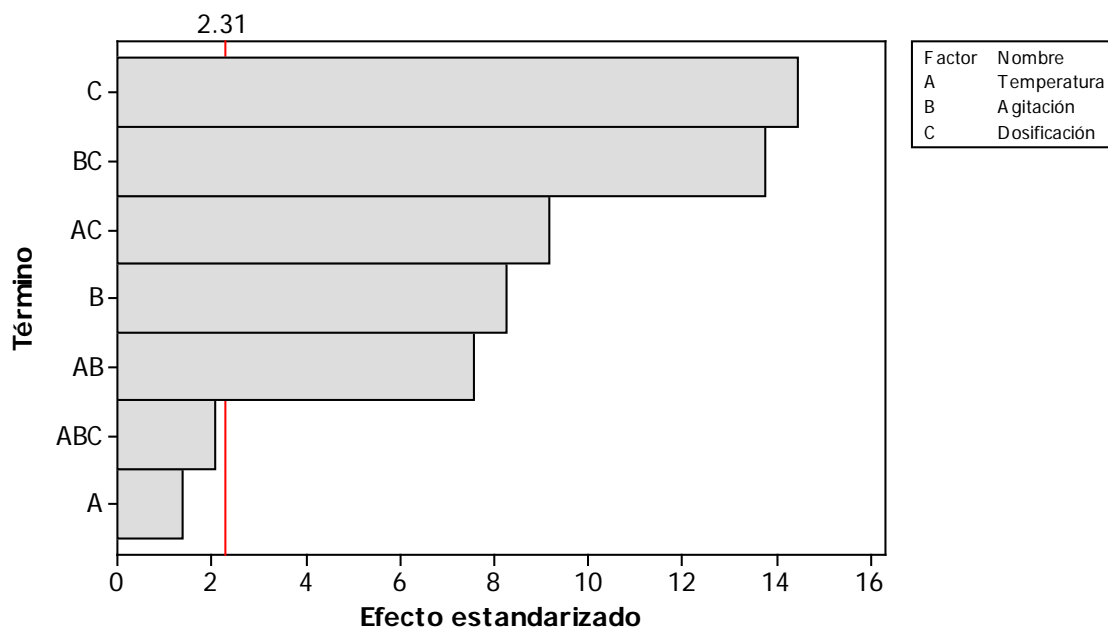


Figura 6. Diagrama de Pareto de efectos estandarizados (la respuesta es  $D_{TEM}$ ,  $\alpha = 0.05$ ).

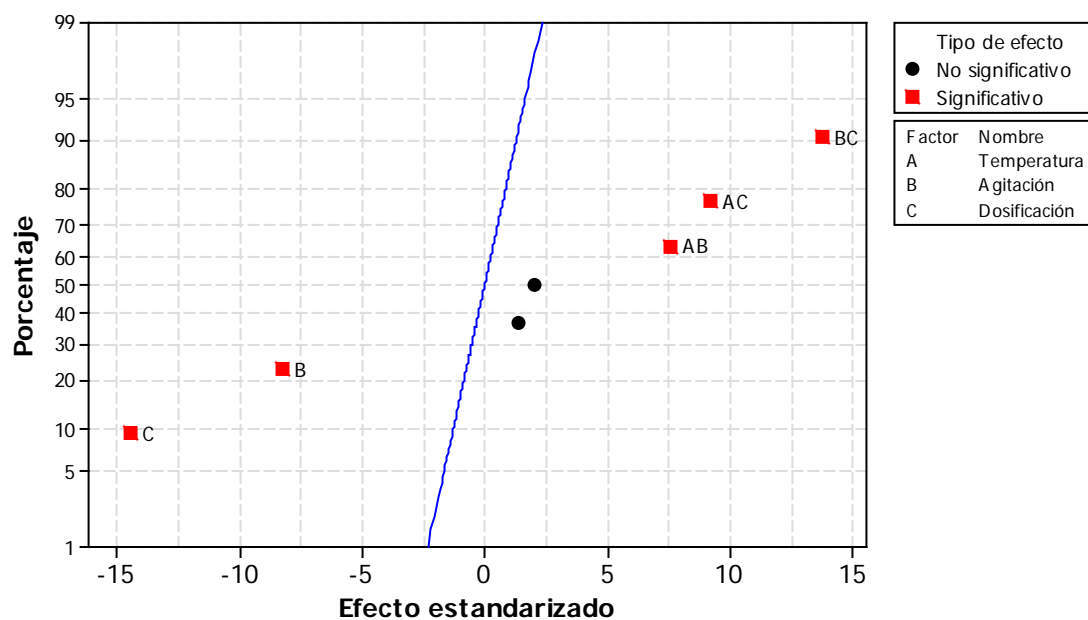


Figura 7. Grafica normal de efectos estandarizados (la respuesta es  $D_{TEM}$  es,  $\alpha = 0.05$ ).

En el bloque I de la gráfica de interacción de la Figura 8 se presenta el efecto de la interacción de la temperatura con la velocidad de agitación y se observa un cruzamiento. Sin embargo, operando a una temperatura de 70 °C no existe un efecto importante. Por otro lado, operando a 30 °C se observa que el tamaño de partícula aumenta al disminuir la velocidad de agitación. En el bloque II de la Figura 8 se muestran las interacciones de la velocidad de dosificación del medio básico con la temperatura y se observa que operando a 70 °C y 30 °C existe un efecto sobre el tamaño de partícula, siendo mayor este cuando se opera a una velocidad de dosificación de 1.6 mL/min (nivel bajo). Es apreciable observar que existe un mayor efecto operando a 30 °C, ya que su pendiente es más pronunciada con respecto a una temperatura de 70 °C. En el bloque III de la Figura 8 se muestran las interacciones entre la velocidad de agitación y la velocidad de dosificación del medio básico, teniendo un mayor efecto a 130 rpm debido a que presenta un pendiente mayor. A 1000 rpm no existe variabilidad importante, debido a que es casi nula la pendiente que presenta. El máximo tamaño de partícula mayor se obtiene operando a un nivel bajo de dosificación y una agitación baja.

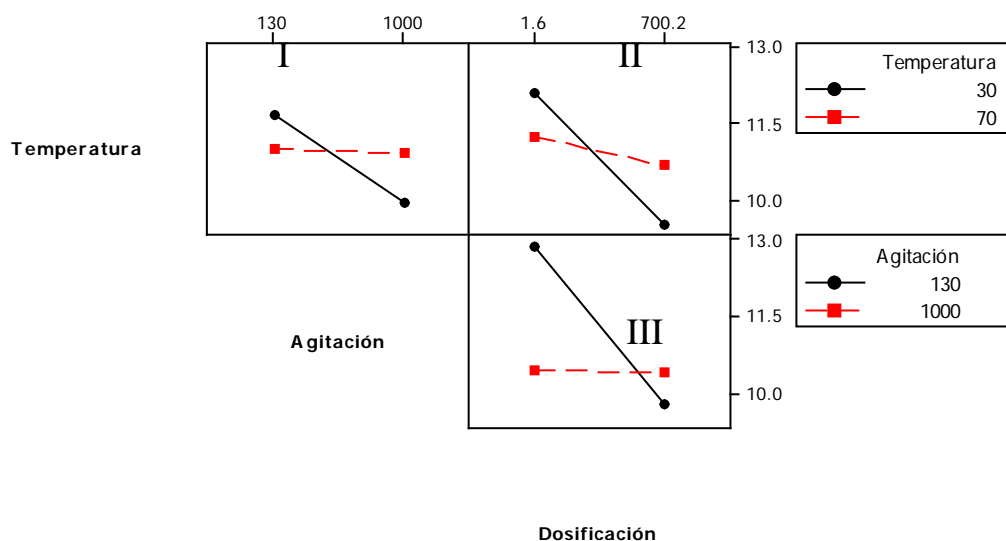


Figura 8. Gráfica de interacción para DTEM.



En la Figura 9 se muestra la gráfica de cubos, donde se reporta el rendimiento predicho por el modelo en cada combinación de los tres factores incluidos. En particular, en el mejor tratamiento se predice un tamaño de partícula de 13.6 nm, operando a una combinación de niveles (–, –, –) es decir; nivel bajo de agitación (130 rpm), dosificación del medio básico baja (1.6 mL/min) y temperatura de 30 °C, lo cual es consistente con la Figura 8.

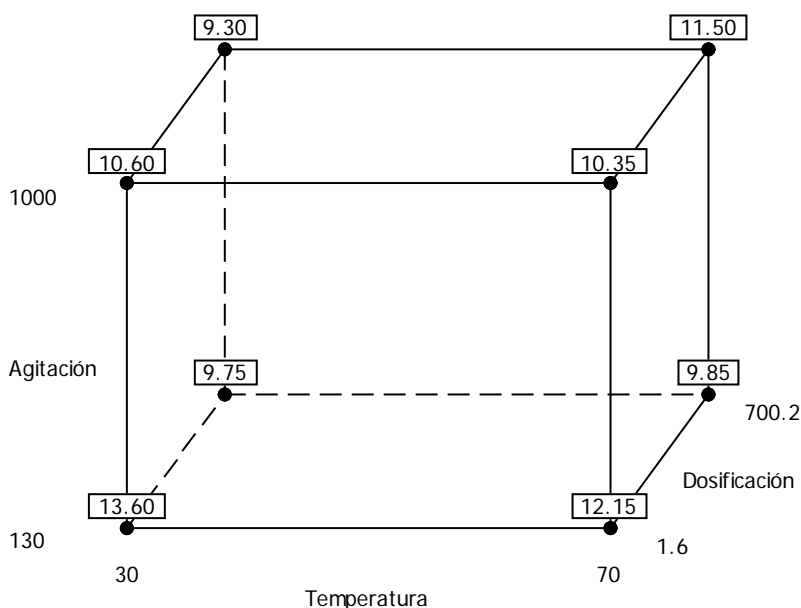


Figura 9. Gráfica de cubos para  $D_{TEM}$ .

## Conclusiones

La combinación de reactivos que provee un tamaño de partícula mayor de 7 nm y manteniendo una polidispersidad menor del 20% es aquella donde los reactivos presentan una alta solubilidad. En éste caso fue la mezcla de cloruros de hierro (III) y hierro (II). Por lo que, la difusividad del precursor en el medio se ve beneficiada y esto da lugar a un rendimiento de reacción mayor y a su vez una menor polidispersidad. En este estudio paramétrico se encontró una estrecha relación entre la disminución de la polidispersidad de la partículas con respecto a la temperatura de reacción, es decir, si la reacción se lleva a temperatura baja la polidispersidad disminuye. Sin embargo, la temperatura tiene muy poco efecto sobre el tamaño de partícula, teniendo una ligera tendencia a disminuir el tamaño al aumentar la temperatura, esto se debe a la oxidación parcial de

algunos iones de hierro (II) debido al calentamiento. El análisis del diseño de experimentos  $2^k$  permitió determinar que la velocidad de agitación y la dosificación del medio básico son determinantes para controlar el tamaño de partícula. Por otro lado, la temperatura no influye de forma importante sobre esta, esto es debido a que para cierto valor de temperatura de operación la velocidad de dosificación del medio básico permitirá que las partículas tengan un crecimiento de una forma más ordenada, separando las etapas de nucleación y crecimiento, sucediendo lo mismo con la velocidad de agitación, generando una nucleación y un crecimiento más pausado y la temperatura sólo tendrá una influencia en la disolución de los iones, permitiendo una oxidación parcial de los iones hierro (II) a hierro (III). Por último las MNPs preparadas en el presente trabajo tienen una alta magnetización de saturación, así como una baja polidispersidad, además de estar en medio acuoso, por lo que es un material candidato a ser empleado en biomedicina.

## Referencias

Bonilla–Petriciolet, A., Rangaiah, G., Segovia–Hernández, J., Evaluation of stochastic global optimization methods for modeling vapor–liquid equilibrium data, *Fluid Phase Equilibria*, 287, 2, 111, (2010).

Chen, C., Jiang, X., Kaneti, Y. V., Yu, Y., Design and construction of polymerized glucose coated  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  magnetic nanoparticles for delivery of aspirin, *Powder Technology*, 236, 157, (2013).

Colombo, M., Carregal–Romero, S., Casula, M. F., Gutierrez, L., Morales, M. P., Bohm, I. B. Heverhagen, J. T. Prospero, D., Parak, W. J., Biological applications of magnetic nanoparticles, *Chemical Society Review*, 41, 4306, (2012).

Ferrari, M., Cancer Nanotechnology: Opportunities and Challenges, *Nature Reviews* 5, 161, (2005).

Gigel, N., The heating study of two types of colloids with magnetite nanoparticles for tumours therapy, *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures* 3 (2), 99, (2008).

Gomez-Roca, A. Costo, R. Rebolledo, A. Veintemillas-Verdaguer, S. Tartaj, P. González-Carreño, T. Morales, M. P. Serna, C. J., Progress in the preparation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine, *Journal of Physics D: Applied Physics*, 42 (22), 224002, (2009).

Gupta, A. K., Gupta, M., Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications, *Biomaterials*, 26 (18), 3995, (2005).

Gutiérrez-Pulido, H., de la Vara-Salazar, R., Análisis y diseño de experimentos, Segunda edición, Editorial McGraw Hill, México, D.F. (2008).

Hereaa, D. D., Chiriaca, H., Lupua, N., Grigorasa, M., Stoiana, G., Stoicab, B. A., Petreusb, T., Study on iron oxide nanoparticles coated with glucose derived polymers for biomedical applications, *Applied Surface Science*, 352, 117, (2015).

Hyeon, T., Su Seong, L., Park, J., Chung, Y., Hyon Bin, N., Synthesis of highly crystalline and monodisperse maghemite nanocrystallites without a size-selection process, *Journal of the American Chemical Society*, 123 (51), 12798, (2001).

Kami, D., Kitani, T., Kishida, T., Mazda, O., Toyoda, M., Tomitaka, A., Ota, S., Ishii, S., Takemura, T., Watanabe, M., Umezawa, A., Gojo, S., Pleiotropic functionsof magnetic nanoparticles for ex vivo gene transfer, *Nanomedicine* 10, 1165, (2014).

Krishnakanth, R., Jayakumar, G., Irudayaraj, A., Raj, A., Structural and Magnetic Properties of NiO and Fe-doped NiO Nanoparticles Synthesized by Chemical Co-precipitation Method, *Materials Today: Proceedings*, 3, 6, 1370, (2015).

LaMer, V. K., Dinegar, R. H., Theory, Production and Mechanism of Formation of Monodispersed Hydrosols, *Journal of American Chemical Society*, 72, 4847, (1950).

Lui, C. N. P., Tsui, Y. P., Ho, A. S. L., Shum, D. K. Y., Chan, Y. S., Wu, C. T., Li, H. W., Edman, S. C., K. K. L. Yung, Neural stem cells harvested from live brains by antibody-conjugated magnetic nanoparticles, *Angewandte Chemie International Edition*, 52, 12298, (2013).

Mürbe, J. Rechtenbach, A. Töpfer, J., Synthesis and physical characterization of magnetite nanoparticles for biomedical applications, *Materials Chemistry and Physics*, 110 (2–3), 426, (2008).

Nikiforov, V. N., Magnetic induction hyperthermia, *Russian Physics Journal*, 50, 913, (2007).

Park, J., An, K., Hwang, Y., Park, J. E. G., Noh, H. J., Kim, J. Y., Park, J. H., Hwang, N. M., Hyeon, T., Ultra-large-scale syntheses of monodisperse nanocrystals, *Nature Materials*, 3 (12), 891, (2004).

Porcel, E., Liehn, S., Remita, H., Usami, N., Kobayashi, K., Furusawa, Y., Sech, C., Lacombe, S., Platinum nanoparticles: a promising material for future cancer therapy?, *Nanotechnology* 21, 085103, (2010).

Pušnik, K., Goršak, T., Drofenik, M., Makovec, D., Synthesis of aqueous suspensions of magnetic nanoparticles with the co-precipitation of iron ions in the presence of aspartic acid, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 413, 65 (2016).

Morales, M. P., Pecharromán, C., González-Carreño, T., Serna, C. J., Structural characteristics of uniform  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  particles with different axial (length/width) ratios, *Journal of Solid State Chemistry*, 108, 158, (1994).

Rockenberger, J. Scher, E. Alivisatos, A., A new nonhydrolytic single-precursor approach to surfactant-capped nanocrystals of transition metal oxides, *Journal of the American Chemical Society*, 121 (49), 11595, (1999).

Rosensweig, R. E., Heating magnetic fluid with alternating magnetic field, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 252 (1–3 SPEC. ISS.), 370, (2002).

Srinivas, P., Barker, P., Srivastava, S., Nanotechnology in Early Detection of Cancer, *Laboratory Investigation* 82 (5), 657, (2002).

Sun, S., Zeng, H., Size-controlled synthesis of magnetite nanoparticles, *Journal of the American Chemical Society*, 124 (28), 8204, (2002).

Todorovic, M., Schultz, S., Wong, J., and Scherer, A., Writing and reading of single magnetic domain per bit perpendicular patterned media, *Applied Physics Letters*, 74, 2516, (1999).

Tomaszewski, P.E., The uncertainty in the grain size calculation from X-ray diffraction data, *Phase Transition*, 86, 1, (2012).

Vinoshia, P., Mely, L., Jeronsia, J., Raja, K., Tamilarasi, D., Fernandez A, Krishnan, S., Das, S., Investigations of optical, electrical and magnetic properties of cobalt ferrite nanoparticles by naive co-precipitation technique, *Optik – International Journal for Light and Electron Optics*, 16, 30829, (2016).

Wu, W., He, Q., Jiang, C., Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis and Surface Functionalization Strategies, *Nanoscale Research Letters*, 3 (11), 397, (2008).

Zhang, L., Webster, T. J., Nanotechnology and nanomaterials: Promises for improved tissue regeneration, *Nano Today* 4, 66, (2009).