

EFFECTO DEL TRATAMIENTO TÉRMICO SOBRE LA ESTRUCTURA CRISTALINA DE NANOMATERIALES MAGNÉTICOS DE Fe-Ga

Héctor J. Sánchez Fuentes^{1a*}, Marisol Gallardo Heredia^{1a*}, Dora A. Cortés Hernández^{1b}, José C. Escobedo Bocardo^{1b}, José M. Almanza Robles^{1b}

¹CINVESTAV-Unidad Saltillo, Av. Industria Metalúrgica #1062, Parque Industrial Saltillo-Ramos Arizpe, CP 25900, México.

^aEstudiante de Doctorado, M.C., ^bProfesor-Investigador, Dr.

*Contacto: h_javiersanchez@hotmail.com, solecitogh@gmail.com

RESUMEN

Nanopartículas magnéticas de Fe:Ga fueron sintetizadas por el método de sol-gel por autocombustión de citratos a diferentes temperaturas de tratamiento térmico. El tratamiento térmico de 300 a 400 °C permitió obtener partículas con una estructura de espinela $Fe_{1.4}Ga_{1.6}O_4$, caracterizadas por la técnica de difracción de rayos X (DRX). El tamaño, forma y composición química de los polvos fueron obtenidos por las técnicas de microscopía electrónica de transmisión (MET) espectroscopia por dispersión de energía (EDS) y microscopía electrónica de barrido (MEB), las cuales permitieron calcular un tamaño promedio de las partículas de 18 nm con forma cercana a la esférica y libre de productos secundarios. La evaluación de propiedades magnéticas se realizó por la técnica de magnetometría de muestra vibrante (MMV), obteniéndose un valor de magnetización de saturación (M_s) de 15.3 emu/g, adecuadas para su uso en el tratamiento de la hipertermia magnética.

Palabras Clave: *Hipertermia, Nanopartículas Magnéticas, Biomateriales*

ABSTRACT

Magnetic nanoparticles composed of Fe:Ga were synthesized by sol-gel method through a citrate auto-combustion reaction followed by heat treatment at different temperatures. $Fe_{1.4}Ga_{1.6}O_4$ nanoparticles with a spinel structure were obtained at heat treatments between 300 to 400 °C as demonstrated by X-Ray Diffraction (XRD). Size, shape and chemical composition of the powders by Transmission Electronic Microscopy (TEM), Scanning Electronic Microscopy (SEM) and Energy Dispersion Spectroscopy (EDS) were evaluated. These techniques showed that the average size of the nanoparticles was 18 nm with a near-spherical shape and without secondary phases. The magnetic properties were measured by Vibration Sample Magnetometry (VSM) and a Saturation Magnetization (M_s) of 15.3 emu/g was reached. The obtained results indicate that the synthesized magnetic nanoparticles can be potentially viable for their use in hyperthermia treatment

Keywords: *Hyperthermia, Magnetic Nanoparticles, Biomaterials*

1 INTRODUCCIÓN

El cáncer es un grupo de enfermedades que se caracteriza por un incontrolado crecimiento y propagación de células anormales [1], para posteriormente diseminarse a otros órganos dando lugar a la formación de metástasis [2]. La aplicación de materiales magnéticos para el tratamiento de tumores en tejidos biológicos ha sido conocida por más de 4 décadas [3]. Los sistemas convencionales para hipertermia son diseñados para calentar el tejido aproximadamente de 42.5 a 44 °C, sin embargo el mayor problema técnico es la dificultad para calentar la región tumoral local a la temperatura necesaria sin dañar el tejido normal [4]. Las nanopartículas magnéticas (MNP's) se consideran cada vez más para un gran número de aplicaciones en medicina debido a su inherente tamaño ultrafino, biocompatibilidad y propiedades superparamagnéticas que pueden ser adaptadas para funciones biológicas específicas, tales como administración de fármacos, tratamiento del cáncer por hipertermia, orientación magnética y agentes de contraste en resonancia magnética [5]. El método de sol-gel es una ruta efectiva para la síntesis de MNP's y se han reportado el ácido cítrico y el ácido poliacrílico como agentes quelantes [6]. Las reacciones químicas que ocurren durante la conversión de la solución precursora a gel son controladas por variables como la composición química del precursor, la concentración de los reactantes, el pH de la solución y la temperatura [7]. La síntesis por autocombustión de citratos es una vía fácil y conveniente para la obtención de una gran variedad de materiales cerámicos avanzados, en donde una reacción redox inducida térmicamente tiene lugar entre un oxidante y el combustible, permitiendo producir nanopulvos monofásicos con una microestructura homogénea, a temperaturas más bajas o en tiempos más cortos de reacción comparado con otros métodos convencionales como la síntesis en estado sólido. En este método el ácido cítrico es el combustible y los nitratos metálicos se utilizan como fuente de metales y oxidante. La autocombustión difiere del proceso de Pechini porque los nitratos no son previamente eliminados como NO_x, sino que permanecen en la mezcla con los citratos metálicos promoviendo la autocombustión [8]. Específicamente, cuando se consideran las aplicaciones biológicas de las MNP's éstas deben reunir tres requisitos básicos: (1) su superficie debe ser biocompatible, (2) no deben ser tóxicas y (3) las partículas deben estar dispersas sin formar aglomerados. La biocompatibilidad es la capacidad del material de ser muy bien tolerado por el cuerpo, al mismo tiempo que no interfiera con las funciones normales del organismo. Este biomaterial debe poseer la capacidad de funcionalización con una o más moléculas, debe conservar sus propiedades magnéticas por un período razonable de tiempo en un medio acuoso y sometido a variaciones de pH, no debe ser eliminado con demasiada rapidez del torrente sanguíneo y debe formar dispersiones estables que impidan su agregación [9]. Con base en estos requisitos, recientemente se ha propuesto la incorporación del galio elemental como un componente de materiales magnéticos basados en una estructura de óxido de hierro que sea potencialmente utilizable en el área biomédica. En virtud de sus efectos biológicos, los tratamientos con compuestos de galio son potencialmente útiles para una variedad de enfermedades que se caracterizan por la pérdida acelerada de masa ósea, incluyendo la hipercalcemia relacionada con el cáncer, la metástasis ósea, la enfermedad de Paget y la osteoporosis posmenopáusica; además, este elemento ha resultado ser el más activo y menos tóxico cuando se ha probado experimentalmente contra los tumores en animales y es el único que es efectivo cuando se inocula en un sitio remoto del tumor [10]. En la década de 1970-1980 se demostró que el elemento Ga poseía varios usos terapéuticos,

incluyendo la disminución de la acelerada resorción ósea del hueso mineral que se produce durante las enfermedades osteolíticas de los huesos. Debido a las características de su estructura química, el Ga presenta una afinidad por la apatita biológica que explica la presencia de depósitos de Ga en el tejido óseo y preferentemente en los lugares de rápida remodelación ósea como en las fracturas [11]. El objetivo de este trabajo consiste en la obtención de MNP's de óxido de hierro con una estructura de espinela inversa, en la cual se han incorporado iones de galio, sintetizadas por el método de sol-gel por autocombustión de citratos, evaluando la influencia del tratamiento térmico en la estructura cristalina del material obtenido y el desarrollo de su propiedades magnéticas.

2 MATERIALES Y MÉTODOS

Se adquirieron $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y ácido cítrico (H_3Cis) grado ACS de Sigma Aldrich. Para la síntesis del material magnético se utilizó un vaso de precipitados de 250 mL que contenía 25 mL de H_2O desionizada en el cual se colocaron 7.68 g H_3Cis y las correspondientes cantidades estequiométricas de las sales metálicas en una relación molar de 2:1 (Fe:Ga), manteniéndose una relación molar de 3:1 (H_3Cis :Metales). Las mezclas se agitaron magnéticamente por dos horas a temperatura ambiente en una parrilla de agitación y calentamiento y posteriormente se incrementó la temperatura con el fin de promover la evaporación del H_2O utilizada como solvente y los vapores de HNO_3 del medio de reacción. Una vez evaporados el solvente y los subproductos del sistema, se obtuvo un gel altamente viscoso que se combusionó espontáneamente en aire a una temperatura aproximada de 400 °C eliminándose la materia orgánica en forma de citratos y obteniéndose el precursor magnético, el cual fue analizado por las técnicas de Análisis térmicos (ATG y ATD) con el fin de determinar el comportamiento térmico del material y la posible formación de productos secundarios. Este precursor se calcinó al aire a temperaturas entre 300 y 700 °C y el polvo obtenido posterior a la calcinación se trituró cuidadosamente y se lavó repetidas veces con etanol, se secó a temperatura ambiente y se caracterizó por las técnicas de DRX, MMV, MEB, EDS y MET.

3 RESULTADOS

Los resultados correspondientes a los estudios por ATG y ATD se presentan en la figura 1, en donde se observa, para la curva del análisis ATG, una pérdida progresiva de peso del material que alcanza un total aproximado del 9 %. Esta pérdida en peso es baja debido a que la mayoría del material correspondiente a los citratos se volatilizó durante la combustión de los mismos, por lo que el análisis solo presenta los compuestos orgánicos remanentes, mientras que la curva correspondiente al análisis ATD presenta una exoterma altamente pronunciada cerca de los 200 °C la cual indica, principalmente, la volatilización del material orgánico remanente. Esta exoterma disminuye gradualmente hasta alcanzar una pequeña zona de estabilidad en el rango aproximado de 450 a 600 °C, donde se asume que la estructura del compuesto se formaría, manteniéndose temporalmente estable para posteriormente iniciar un posible reordenamiento de la estructura cristalina del material a otro compuesto más estable conforme se incrementa la temperatura.

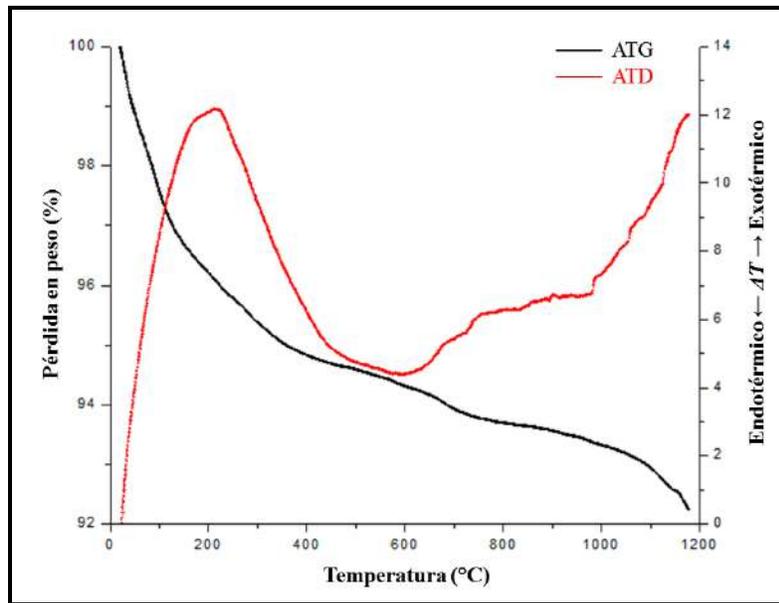


Figura 1. Análisis ATD y ATG del precursor magnético obtenido posterior al proceso de autocombustion de citratos.

Los resultados obtenidos por DRX se presentan en la figura 2, en donde se identificó una estructura cristalina en forma de espinela $Fe_{1.4}Ga_{1.6}O_4$ (JCPDS 74-2228) de acuerdo con los picos de difracción que corresponden a los planos (311) y (440) del precursor magnético obtenido posterior al proceso de autocombustión y a las temperaturas de 300° y 400° C. A 500° C se presenta en el sólido una mezcla de fases: la ferrita de espinela mencionada anteriormente y una estructura ortorrómbica $GaFeO_3$ (JCPDS 76-1005) con los principales picos asociados a los planos (221), (311) y (351) y ubicados a valores 2θ de 33, 36.7 y 61.3 °, respectivamente, siendo ésta última la que predomina al incrementar la temperatura.

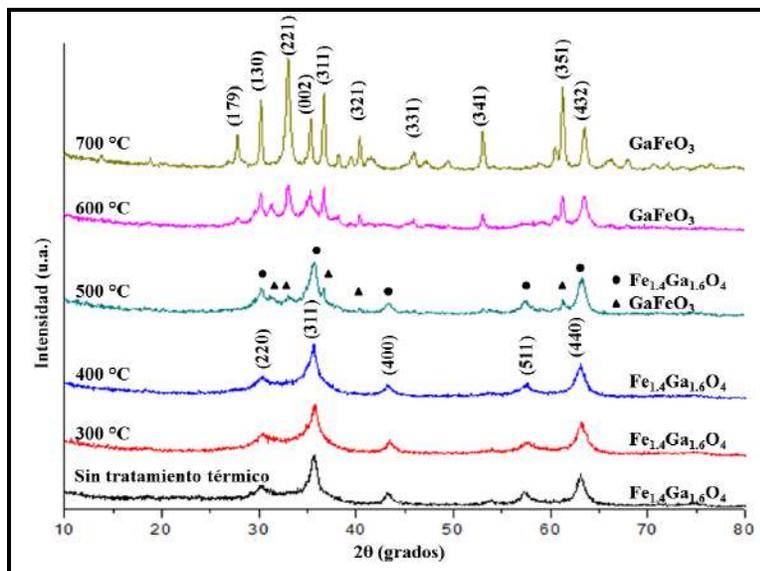


Figura 2. Difractogramas correspondientes al precursor magnético posterior a la autocombustión y a las muestras calcinadas a temperaturas de 300 a 700 °C.

Los resultados obtenidos por la técnica de DRX, figura 2, concuerdan con lo previamente establecido en los análisis térmicos, figura 1, en donde se observó que a temperaturas de hasta 400 °C estaba presente un pico exotérmico ancho que no solo se podría asociar a la oxidación de la fase orgánica remanente sino que también daría información de la conformación de una estructura cristalina bien definida ($\text{Fe}_{1.4}\text{Ga}_{1.6}\text{O}_4$), fase que se formaría a temperaturas incluso menores de 300 °C, promovida por la combustión del gel y favoreciendo un aumento en la cristalinidad del material conforme se aumentaba la temperatura, obteniéndose picos de difracción intensos y bien definidos. El reordenamiento cristalino identificado en los análisis térmicos correspondería a la formación de la estructura GaFeO_3 ortorrómbica a partir de 500 °C, la cual predomina al aumentar la temperatura. Como era de esperarse, la formación de una nueva estructura con un sistema cristalográfico diferente al de la espinela afectó directamente los resultados en las curvas de histéresis y las propiedades magnéticas como la magnetización de saturación (M_s), magnetización remanente (M_r) y campo coercitivo (H_c), los cuales se enlistan en la Tabla 1.

Tabla 1. Valores de magnetización correspondientes a las muestras calcinadas a diferentes temperaturas.

| Muestra | M_s (emu/g) | M_r (emu/g) | H_c (Oe) |
|-------------------------|---------------|---------------|------------|
| Sin tratamiento térmico | 13.3 | 0.56 | 40.9 |
| 300 °C | 13.8 | 0.48 | 51.9 |
| 400 °C | 15.3 | 0.65 | 53.4 |
| 500 °C | 15.9 | 1.19 | 89.7 |
| 600 °C | 11.1 | 1.98 | 331 |
| 700 °C | 16.5 | 2.78 | 233 |

De los resultados presentados en la Tabla 1 se observa que los valores de H_c varían significativamente de una estructura a otra, siendo mucho más elevado para las estructuras que corresponden a la GaFeO_3 , con valores por encima de 230 Oe. Este marcado incremento en la coercitividad para el sistema cristalográfico ortorrómbico se debe a que esta estructura posee una fuerte anisotropía magnética, la cual se origina por una diferencia en las sustituciones de los iones de Ga por Fe y viceversa dentro de la red [12-16]. También se observó que los valores de M_s , M_r y H_c se incrementan, en general, conforme se aumentó la temperatura de tratamiento térmico, mientras que el valor de M_s encontrado para la muestra que no se sometió a tratamiento térmico indica que la temperatura generada durante la ignición del gel es suficiente para propiciar una respuesta magnética de 13.3 emu/g.

El tamaño promedio de la cristalita calculado, utilizando la ecuación de Scherrer y con base en los picos de difracción más intensos, se estableció en 7, 8, 18 y 35 nm, para las muestras calcinadas a 300, 400, 600 y 700 °C, respectivamente, descartando la muestra en que se encontró una mezcla de fases (500 °C) ya que posee picos de difracción que son afines a ambas estructuras. Se encontró que los diámetros de cristalita promedio eran mayores a más altas temperaturas donde predomina la estructura con sistema cristalográfico ortorrómbico, probablemente influenciado por el incremento en la cristalinidad del material.

Por otra parte, las imágenes obtenidas por las técnicas de MEB, EDS y MET para la muestra tratada a 400 °C ($\text{Fe}_{1.4}\text{Ga}_{1.6}\text{O}_4$) se presentan en la figura 3, se observa que las partículas presentan una morfología esferoidal (figuras 3a y 3c) y están compuestas principalmente por Fe, Ga y O (figura 3b) y el tamaño de partícula promedio calculado por esta técnica es de 18 nm, valor que es mayor al obtenido utilizando la ecuación de Scherrer, lo que indica que el tamaño de las partículas no es igual al tamaño de la cristalita, evidenciándose que eran partículas policristalinas.

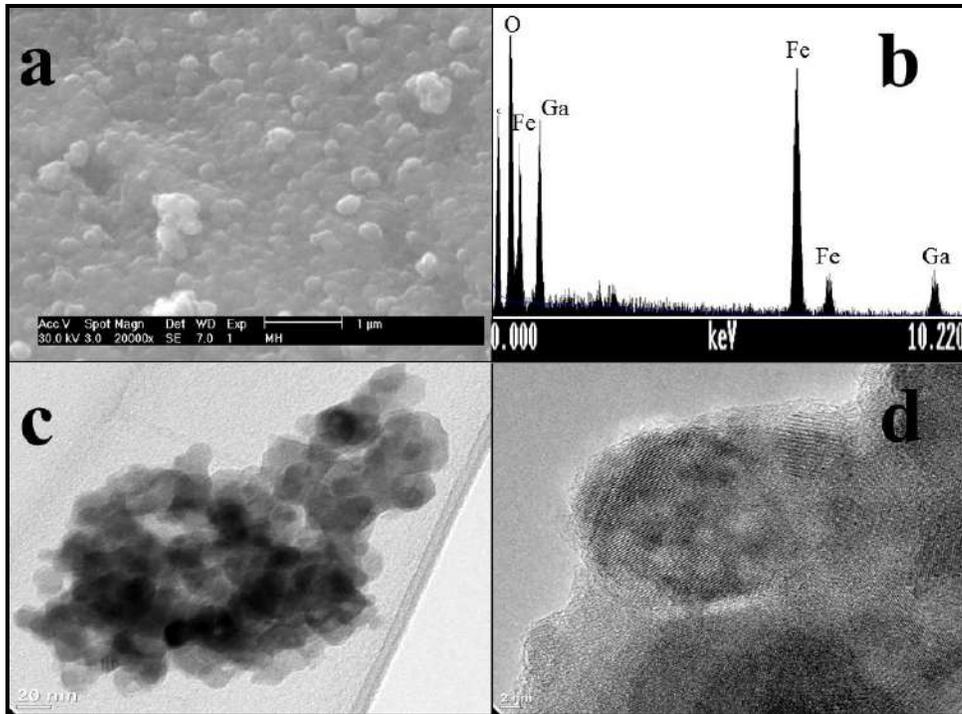


Figura 3. Imágenes obtenidas por las técnicas de MEB (a), EDS (b) y MET (c, d) para la muestra tratada térmicamente a 400 °C ($\text{Fe}_{1.4}\text{Ga}_{1.6}\text{O}_4$).

4 CONCLUSIONES

Es posible la síntesis de MNP's de Fe y Ga utilizando el método de sol-gel por autocombustión de citratos partiendo de precursores metálicos en forma de nitratos y ácido cítrico como medio de reacción. Se determinó que la temperatura de tratamiento térmico posee una fuerte influencia sobre la estructura cristalina del material, obteniéndose una estructura en forma de espinela inversa ($\text{Fe}_{1.4}\text{Ga}_{1.6}\text{O}_4$), entre 300 y 400 °C, mientras que a temperaturas de 600 y 700 °C ocurre un reordenamiento a un sistema cristalino ortorrómbico (GaFeO_3), siendo una temperatura de 500 °C el punto en el que co-existen la estructura de espinela y la ortorrómbica. Se determinó por la técnica de MMV que la cantidad de calor generado durante el proceso de autocombustión es suficiente para que el material desarrolle una respuesta magnética medible de 13.3 emu/g, incrementándose este valor conforme se aumentó la temperatura de tratamiento térmico, por lo que también se concluye que las propiedades magnéticas del material (M_s , M_r y H_c) son fuertemente dependientes de esta variable. De lo anterior se establece que una temperatura de tratamiento térmico de 400 °C permite la obtención de MNP's de Fe:Ga con una estructura en

forma de espinela inversa, libre de segundas fases y con las propiedades magnéticas apropiadas para su uso en la terapia de la hipertermia magnética.

5 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Cancer Society. "Cancer Facts & Figures 2011". Atlanta: American Cancer Society; 2011.
2. Mercade, T. M.; Pascual, F. J. "Comprender el cáncer". Editorial AMAT, 2009.
3. Timko, M. *et al.* "Magnetic properties and heating effect in bacterial magnetic nanoparticles". Journal of Magnetism and Magnetic Materials, vol. 321, no 10, p.p. 1521-1524, 2009.
4. Ito, A. *et al.* "Medical application of functionalized magnetic nanoparticles". Journal of bioscience and bioengineering, vol. 100, no 1, p.p. 1-11, 2005.
5. Hans-Eckhardt Schaefer, "Nanoscience: the science of the small in physics, engineering, chemistry, biology and medicine", Springer, 2010.
6. J. Li *et al.* "Cation distribution dependence of magnetic properties of sol-gel prepared MnFe₂O₄ spinel ferrite nanoparticles" J. Magn. Magn. Matter. 322, p.p. 3396-3400, 2010.
7. Rahaman, M. N. "Ceramic processing". CRC Press, 2007.
8. Deganello, F. *et al.* "Citrate-nitrate autocombustion synthesis of perovskite-type nanopowders: A systematic approach". Journal of the European Ceramic Society. 29, p.p. 439-450, 2009.
9. Medeiros, S. F. *et al.* "Stimuli-responsive magnetic particles for biomedical applications". International journal of pharmaceutics, vol. 403, no 1, p.p. 139-161, 2011.
10. Warrel, R. P. "Gallium nitrate for the treatment of bone metastases". Cancer, vol. 80, no S8, p. 1680-1685, 1997.
11. Verron, E. *et al.* "Molecular effects of gallium on osteoclastic differentiation of mouse and human monocytes". Biochemical Pharmacology, 83.5, p.p. 671-679, 2012.
12. Prado Loaiza J. E. "Correlación entre las propiedades magnéticas y los parámetros morfológicos y estructurales de nanopartículas de Mn_{0.5}Zn_{0.5}Fe₂O₄. Universidad del Valle. Facultad de Ciencias Naturales y Exactas. Programa de Posgrado en Física. Tesis de Maestría en Ciencias Física.
13. Sharma K. *et al.* "Low temperature Raman and high field ⁵⁷Fe Mossbauer study of polycrystalline GaFeO₃". J. Phys.: Condens. Matter 22, 146005, 6 p., 2010.

14. Roy A. *et al.* “Electronic structures, born effective charges and spontaneous polarization in magnetoelectric gallium ferrite”. Departament of Materials Science & Engineering, Indian Institute of Technology. Kanpur – 208016, India.
15. Mukherjee S. *et al.* “Composition dependence of structural parameters and properties of gallium ferrite”. Indian Institute of Technology Kanpur, Kanpur 208016, India.
16. Dweck J. “Ferromagnetic resonance in the highly anisotropic ferrimagnet gallium iron oxide”. *Phys. Rev.* Volume 168, Number 2, 1968.