

# Síntesis y caracterización de nanopartículas de $Fe_3O_4$ funcionalizadas con APTES para aplicaciones biomédicas.

S. Hernández Mata<sup>1</sup>, J.A. Ortega Cárdenas<sup>3</sup>, H. Yee-Madeira<sup>1</sup>, D. Ravelo Acuña<sup>1</sup>, J. Santoyo Salazar<sup>2</sup>, R. Mora Escobedo<sup>3</sup>, H.H. Hernández Mata<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>ESFM-IPN, México D.F., México

<sup>2</sup>CINVESTAV-IPN, México D. F., México

<sup>3</sup>ENCB-IPN, México D. F., México

Teléfono 5591091249 E-mail: sagrariohdezmata@hotmail.com

**Resumen** —Entre las múltiples aplicaciones que tienen las nanopartículas magnéticas (NPM's) de magnetita ( $Fe_3O_4$ ) está la biomedicina. Mediante el método de coprecipitación química, se sintetizaron NPM's de  $Fe_3O_4$ , mediante el método de Stöber, se recubrieron utilizando (3-aminopropil)-triethoxisilano (APTES). Se caracterizaron mediante las técnicas de Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR) y Difracción de Rayos-X (DRX), confirmando la presencia de  $Fe_3O_4$  y un tamaño promedio de 12.40 nm y 11.67 nm, ideal para interactuar con entidades biológicas.

**Palabras Clave** – APTES, biomedicina, magnetita.

**Abstract** —Among the multiple applications of magnetite  $Fe_3O_4$  magnetic nanoparticles (NPM's) are biomedicine. Using the chemical coprecipitation method, NPM's of  $Fe_3O_4$  were synthesized, using the Stöber method, they were coated using (3-aminopropyl)-triethoxysilane (APTES). They were characterized by Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) and X-Ray Diffraction (XRD) techniques, confirming the presence of  $Fe_3O_4$  and an average size of 12.40 nm and 11.67 nm, ideal for interacting with entities biological

**Keywords** — APTES, biomedicine, magnetite.

## I. INTRODUCCIÓN

Desde el siglo VI a. C., en la antigua Grecia, se observó que al frotar un pedazo de ámbar con un trozo de piel y acercarlo a una pluma, esta se adhería a él [1], descubriendo así el fenómeno del magnetismo. Además del ámbar, en la naturaleza existen diversos materiales con propiedades magnéticas como lo son el hierro, el cobalto y la magnetita.

La magnetita ( $Fe_3O_4$ ) es un óxido de hierro con un comportamiento ferrimagnético, es decir, en presencia de un campo magnético los momentos magnéticos se alinean en dirección del campo, y en ausencia de este campo la alineación persiste. Las nanopartículas de  $Fe_3O_4$  han sido estudiadas en los últimos años debido a las propiedades físicas y químicas que presentan, entre las que destacan el fuerte magnetismo y la baja toxicidad en el organismo humano. Entre las aplicaciones que se pueden encontrar para las NPM's está la resonancia magnética [2], la hipertermia

[3], biosensores [4] y la administración de fármacos [5], entre otros.

Debido al comportamiento magnético que presenta la magnetita, es posible dirigirla mediante un campo magnético (con una magnitud aproximada de  $0.02 - 2 T$ ) [6] hacia un sitio específico dentro del cuerpo humano [7] transportando medicamentos, esto debido a que el tamaño de las NPM's es similar al de entidades biológicas como las células, lo que les permite interactuar entre sí.

Para mejorar la biocompatibilidad y evitar la tendencia a aglomerarse que presentan las nanopartículas magnéticas, es necesario recubrirlas con un compuesto orgánico o inorgánico, además de que esto permite que en la administración de fármacos los medicamentos se adhieran mejor a la superficie de las NPM's. Entre estos compuestos podemos encontrar el citrato de sodio, tetraetilortosilicato (TEOS), quitosano y (3-aminopropil)-triethoxisilano (APTES).

El APTES es un compuesto orgánico utilizado para la funcionalización de la superficie de las NPM's. Feng et al., 2008 recubrieron nanopartículas de magnética con APTES unidas a polietilenglicol (PEG) para imágenes de resonancia magnética [8]. A su vez, Langeroudi y Binaeian (2018) funcionalizaron NPM's con APTES para transportar el fármaco metotrexato (MTX) [9]. Karakade et al., 2021 adherieron a nanopartículas de  $Fe_3O_4@APTES$  un medicamento anticancerígeno estudiando la liberación controlada del fármaco [10]. Para tratamiento de hipertermia, Ningombam, Chattopadhyay, Sarkar, Kalkura y Singh (2021) sintetizaron nanopartículas de  $Fe_3O_4@APTES$  adhiriendo a su superficie ácido fólico y elevando su temperatura mediante un campo magnético [11].

## II. METODOLOGÍA

### A. Síntesis de $Fe_3O_4$

Se sintetizaron nanopartículas de  $Fe_3O_4$  mediante el método de coprecipitación química, como se indica en la Figura 1, usando los reactivos y concentraciones que aparecen en la Tabla 1.

TABLA I.  
REACTIVOS PARA LA SINTESIS DE MAGNETITA

Muestra	Reactivos		
	Nombre	Fórmula	Molaridad (M)
M01	Hidróxido de amonio	$NH_4OH$	0.7
	Cloruro Ferroso	$FeCl_2$	1
	Cloruro Férrico	$FeCl_3$	2
M02	Hidróxido de amonio	$NH_4OH$	1.4
	Cloruro Ferroso	$FeCl_2$	1
	Cloruro Férrico	$FeCl_3$	2

Se obtuvieron dos muestras de magnetita, etiquetadas como M01 y M02. Soluciones de  $FeCl_2$  y  $FeCl_3$  fueron goteadas mediante una bomba peristáltica a velocidad constante en un matraz de 3 bocas que contenía una solución de  $NH_4OH$ , la duración de la síntesis fue de 25 minutos.

Posteriormente las NPM's de  $Fe_3O_4$  se precipitaron mediante un campo magnético y se hicieron lavados con etanol y agua destilada, finalmente se dejaron secar en un desecador.

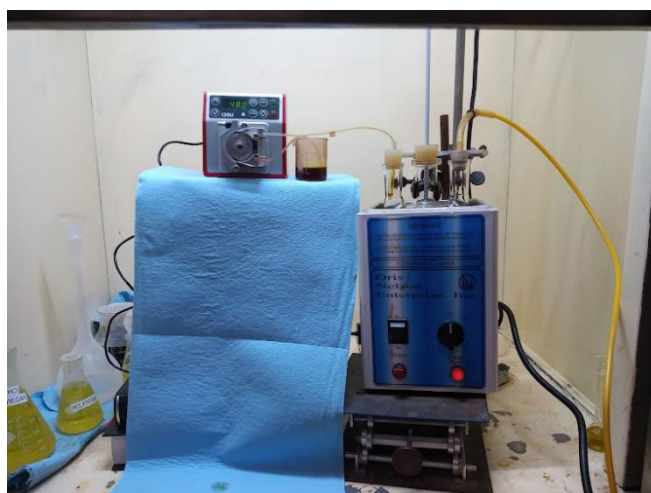


Fig. 1. Arreglo experimental de la síntesis de  $Fe_3O_4$

### B. Recubrimiento de APTES

Se recubrieron las nanopartículas de magnetita mediante el método de Stöber con una solución de APTES al 10%. Se preparó una solución de etanol y agua destilada a una razón 2:1, vertiéndose en el matraz de 3 bocas, posteriormente se vertió la magnetita y luego la solución de APTES. El recubrimiento tuvo una duración de 24 horas. Al finalizar se precipitaron las NPM's con ayuda de un imán, se hicieron lavados con etanol y agua destilada y se secaron al vacío en un desecador.

### C. Caracterización de las nanopartículas de $Fe_3O_4@APTES$

Las NPM's se caracterizaron mediante las técnicas de Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR) y Difracción de Rayos X (DRX).

Para la técnica de IR se ocupó un equipo de espectroscopia infrarroja Nicolet Nexus 470FT-IR de la marca Thermo Electro Corporation, ocupando 64 escaneos en un rango medio de  $4000 - 350 \text{ cm}^{-1}$ .

Para la técnica de DRX se utilizó un equipo de difracción de Rayos X D8 Advance de Bruker AG con una radiación  $K_{\alpha}Cu$  ( $\lambda = 1.54183 \text{ \AA}$ ), donde la medición se realizó en un intervalo angular de  $20-90^\circ$  en  $2\theta$  con un paso angular de  $0.002^\circ$ , rendija de divergencia primaria  $0.6^\circ$ .

## III. RESULTADOS

### Espectroscopia Infrarroja (IR)

Las muestras de  $Fe_3O_4$  y  $Fe_3O_4@APTES$  fueron analizadas mediante la técnica de IR para identificar las bandas vibracionales de la magnetita y de los compuestos que aparecen en las muestras M01 y M02 sin recubrir y con recubrimiento.

La Fig. 2 muestra el espectro IR de la magnetita en un rango de longitud de onda de  $4000 - 350 \text{ cm}^{-1}$ . El espectro de la Fig. 2 a) correspondiente a la muestra M02 presenta una banda vibracional en  $541 \text{ cm}^{-1}$  característico de la  $Fe_3O_4$ , Nasrazadani y Raman (1993) confirmaron que la banda vibracional de la magnetita se encuentra entre  $540 - 570 \text{ cm}^{-1}$  [12]. La banda de absorción detectada en  $817 \text{ cm}^{-1}$  corresponde al enlace  $C - H$ , mientras que la banda vibracional en  $1403 \text{ cm}^{-1}$  corresponde a los enlaces  $C - H$  y  $O - H$ , los cuales se encuentran presentes debido a los remanentes de los reactivos utilizados en la síntesis. Finalmente, el enlace  $N - H$  corresponde a la banda del amonio en  $1631 \text{ cm}^{-1}$  [13].

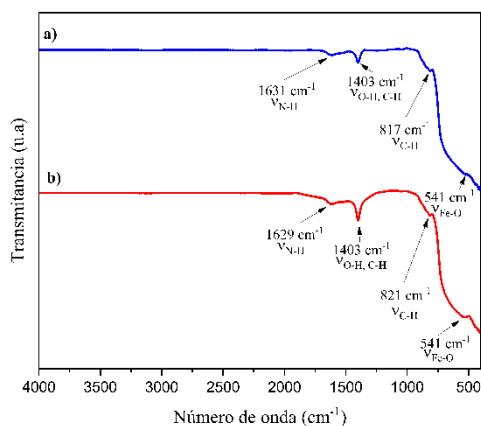


Fig. 2. Espectros IR de las muestras de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  a) M02 y b) M01.

Análogamente, para el espectro Fig. 2 b) correspondiente a la muestra M01 se obtiene una banda vibracional en  $541 \text{ cm}^{-1}$ , que corresponde al enlace  $\text{Fe}-\text{O}$  característico de la magnetita. Los enlaces  $\text{O}-\text{H}$  y  $\text{C}-\text{H}$  presentes en las superficies de las NPM's se encuentran nuevamente en la banda en  $1403 \text{ cm}^{-1}$ , mientras que el enlace  $\text{C}-\text{H}$  esta presente en la banda de absorción  $821 \text{ cm}^{-1}$  [14] y la banda  $1629 \text{ cm}^{-1}$  corresponde al enlace  $\text{N}-\text{H}$  del amonio.

La Fig. 3 corresponde al espectro IR de  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{APTES}$  de las muestras M01 y M02. El espectro de la Fig. 3 a) presenta la banda vibracional correspondiente al enlace  $\text{Fe}-\text{O}$  en  $570 \text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , confirmando que el material analizado es magnetita. La banda vibracional  $3442 \text{ cm}^{-1}$  corresponde a los enlaces  $\text{O}-\text{H}$  y  $\text{NH}_2$ , los cuales pertenecen al grupo amina e hidróxido que se encuentran en el APTES. En  $2360 \text{ cm}^{-1}$  se encuentra en enlace  $\text{C}=\text{N}$ , mientras que la banda  $1635 \text{ cm}^{-1}$  corresponde al enlace  $\text{N}-\text{H}$  [15], perteneciente al APTES. Finalmente, en  $1398 \text{ cm}^{-1}$  esta presente el enlace  $\text{C}-\text{H}$ , mientras que la banda vibracional  $1064 \text{ cm}^{-1}$  corresponde al enlace  $\text{Si}-\text{O}$  [16], presente en el (3-aminopropil)-triethoxisilano.

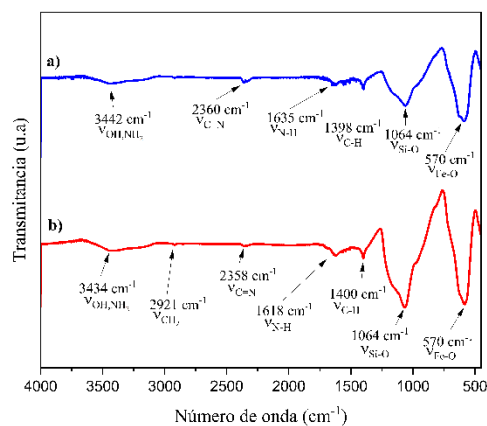


Fig. 3. Espectros IR de las muestras de  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{APTES}$  a) M02 y b) M01.

En la Fig. 3 b) está presente la banda vibracional de la magnetita en  $570 \text{ cm}^{-1}$ . Los grupos metilenos del APTES se encuentran en la banda  $2921 \text{ cm}^{-1}$ , correspondiente al enlace  $\text{CH}_2$ , mientras que las bandas de absorción en  $1618 \text{ cm}^{-1}$  y  $1064 \text{ cm}^{-1}$  corresponden a enlaces también presentes en el APTES. Los enlaces  $\text{O}-\text{H}$  y  $\text{NH}_2$  corresponden a la banda vibracional  $3434 \text{ cm}^{-1}$ , finalizando con los enlaces  $\text{C}=\text{N}$  y  $\text{C}-\text{H}$  en  $2358 \text{ cm}^{-1}$  y  $1400 \text{ cm}^{-1}$  respectivamente.

#### Difracción de Rayos X (DRX)

Las muestras de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  M01 y M02 fueron analizadas mediante la técnica de DRX. Ambos difractogramas fueron comparados con las cartas cristalográficas PDF 19-629 tal como se muestra en la Fig. 4 c). Los difractogramas indicaron que la fase cristalina que se encuentra es la fase de la magnetita [17]. El tamaño de cristalita fue obtenido mediante la ecuación de Scherrer (1)

$$L = \frac{K\lambda}{\beta \cos \theta} \quad (1)$$

donde  $L$  es el tamaño de cristalita,  $K$  la constante de Scherrer,  $\lambda$  la longitud de onda de los Rayos X,  $\beta$  el ancho medio de pico y  $\theta$  la posición angular de picos, mitad de  $2\theta$ .

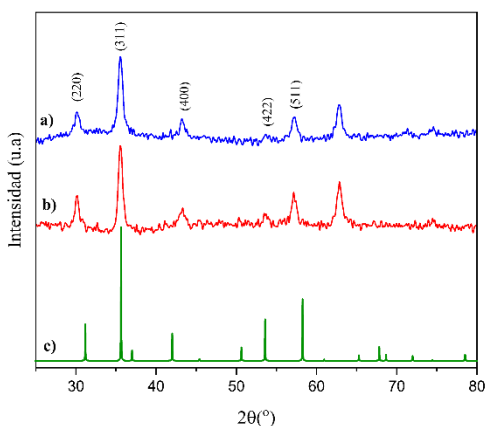


Fig. 4. Difractogramas de las muestras de  $Fe_3O_4$  a) M02, b) M01 y c)  $Fe_3O_4$  Modelada

TABLA II.  
TAMAÑO DE CRISTALITA M01

$T_{cprom} = 12.40 \text{ nm}$		
# Pico	Posición $2\theta(^{\circ})$	T (nm)
1	30.142530	14.45
2	35.564440	13.00
3	43.23192	9.77

TABLA III.  
TAMAÑO DE CRISTALITA M02

$T_{cprom} = 11.67 \text{ nm}$		
# Pico	Posición $2\theta(^{\circ})$	T (nm)
1	30.147220	8.30
2	35.555860	12.24
3	43.223940	14.47

#### IV. DISCUSIÓN

En las Fig.2 y Fig.3 se encontró la banda vibracional característica de  $Fe_3O_4$ . Debido a que la magnetita puede oxidarse y convertirse en maghemita ( $Fe_2O_3$ ) es necesario comprobar mediante Espectroscopia Infrarroja que la banda vibracional característica del material se encuentra entre  $540 - 570 \text{ cm}^{-1}$ , y no en  $430 \text{ cm}^{-1}$  y  $630 \text{ cm}^{-1}$ , valores correspondientes a la banda vibracional de la maghemita. Es por eso que mediante la técnica de IR podemos asegurar que el material estudiado es magnetita.

Por otra parte, en la Fig.3 se encuentran los enlaces  $CH_2$ ,  $O - H$  y  $NH_2$ , correspondientes al compuesto (3-aminopropil)-trietoxisilano. Esto indica que el recubrimiento de la

magnetita con APTES se llevó a cabo de manera correcta al encontrar los grupos presentes en el APTES en las nanopartículas de  $Fe_3O_4@APTES$ , por lo que este sistema puede utilizarse como transporte de medicamentos garantizando la correcta adhesión del fármaco a la superficie de la nanopartícula.

En la Fig. 4, el difractograma muestra la fase cristalina correspondiente a la fase cristalina de la magnetita, además de obtener un tamaño promedio de cristalita para la muestra M01 de  $12.40 \text{ nm}$ , mientras que para la muestra M02 el tamaño promedio de cristalita es de  $11.67 \text{ nm}$ .

#### V. CONCLUSIONES

Se confirmó la obtención de  $Fe_3O_4$  al identificarse las bandas características de la magnetita en  $541 \text{ cm}^{-1}$  y  $570 \text{ cm}^{-1}$  correspondientes a las muestras de  $Fe_3O_4$  sola y las muestras  $Fe_3O_4$  recubiertas.

Además, en las muestras  $Fe_3O_4@APTES$  se encontraron los grupos metileno, amina e hidróxido, confirmando la adherencia del APTES a la superficie de la magnetita en el recubrimiento.

Finalmente, se encontró la fase cristalina de la magnetita en los difractogramas. Además, al obtenerse tamaños promedio de cristalita de  $12.40 \text{ nm}$  y  $11.67 \text{ nm}$ , se espera que interactúe con entidades biológicas como lo son los virus ( $20 - 450 \text{ nm}$ ) o proteínas ( $5 - 50 \text{ nm}$ ), entre otros.

#### REFERENCIAS

- [1] Shuai, L., Yi, I., Xinyi, L., Wanwan, L., Bin, L., and Fang, G. (2021). "Magnetite  $Fe_3O_4$  Nanoparticles Enhance Mild Microwave Ablation of Tumor by Activating the IRE1-ASK1-JNK Pathway and Inducing Endoplasmic Reticulum Stress". International Journal of Nanomedicine, 16, pp. 6129-6140.
- [2] Noqta, O.A., Aziz, A.A., Usman, I.A., and Bououdina, M. (2019). "Recent Advances in Iron Oxide Nanoparticles (IONPs): Synthesis and Surface Modification for Biomedical Applications". Journal of Superconductivity and Novel Magnetism, 32, pp.779-795.
- [3] Kumar, C.S.S.R., and Mohammad, F. (2011). "Magnetic nanomaterials for hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery". Advanced Drug Delivery Reviews, 63, pp.789-808.
- [4] Mollarasouli, F., Zor, E., Ozcelikay, G., and Ozkan, S.A. (2021). "Magnetic nanoparticles in developing electrochemical sensors for pharmaceutical and biomedical applications". Talanta, 226, pp. 1-23.
- [5] Dinca, V., Sima, L.E., Rusen, L., Bonciu, A., Lippert, T., Dinescu, M., and Frasari, M. (2016). "Bio-interfaces engineering using laser-based methods for controlled regulation of mesenchymal stem cell response in vitro". Recent Advances in Biopolymers, Intech, pp. 222-251.
- [6] Wang, S., Zhou, Y., Tan, J., Xu, J., Yang, J., and Liu, Y. (2014). "Computational modeling of magnetic nanoparticle targeting to stent surface under high gradient field." Comput. Mech., 53, pp. 403-412.
- [7] Pankhurst, Q. A., Connolly, J., Jones, S. K., and Dobson, J. (2003). "Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine". Journal Of Physics D: Applied Physics, 36, pp.168-181.
- [8] Feng, B., Hong, R.Y., Wang, L.S., Guo, L., Li, H.Z., Ding, J., Zheng, Y., and Wei, D.G. (2008). "Synthesis of  $Fe_3O_4/APTES/PEG$  diacid functionalized magnetic nanoparticles for MR imaging". Colloids and Surfaces A, 328, pp.52-59.
- [9] Langeroudi, M.P., and Binaician, E. (2018). "Tannin-APTES modified  $Fe_3O_4$  nanoparticles as a carrier of Methotrexate drug: kinetic,

isotherm and thermodynamic studies". *Materials Chemistry and Physics*, 218, pp. 210-217.

- [10] Karade, V.C., Sharma, A., Dhavale, R.P., . Shingte,S.R., Patil, P.S., Kim, J.H., Zahn, D.R.T., Chougale,A.D., Salvan, G., and Patil, P.B. (2021). APTES monolayer coverage on self-assembled magnetic nanospheres for controlled release of anticancer drug Nintedanib. *Scientific Reports*, 11, 5674.
- [11] Ningombam, G, S., Chattopadhyay, D., Sarkar, K., Kalkura, S, N., and Singh, N, R. (2021). "Luminescent water dispersible core-shell – (Y/Eu/Li)VO<sub>4</sub>@APTES@Folate and (Y/Eu/Li)VO<sub>4</sub>@Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PEG nanocomposites: Biocompatibility and induction heating within the threshold alternating magnetic field". *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 625, 126826.
- [12] Nasrazadani, S., and Raman, A. (1993). "The application of infrared spectroscopy to the study of rust systems—II. Study of cation deficiency in magnetite (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) produced during its transformation to maghemite (γ-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) and hematite (α-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)". *Corrosion Science*, 34, pp. 1355-1365.
- [13] Augusto, Y.E., (2019). "Síntesis de nanopartículas de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> funcionalizadas para la conjugación de péptidos bioactivos de soya germinada". Tesis de Maestría. Instituto Politécnico Nacional.
- [14] Tatarchuk, T., Danyliuk, N., Lapchuk, I., Lapchuk, A., Kotsyubynsky, V. (2022). "Catalytic activity of magnetite and its magnetic heating properties". *Materials Today: Proceedings*, pp. 62, 1-7.
- [15] Sundar, S., Mariappan, R., Piraman, S. (2014). "Synthesis and characterization of amine modified magnetite nanoparticles as carriers of curcumin-anticancer drug". *Powder Technology*, 266, pp. 321-328.
- [16] Flores, I, A., García, P., Chapa, C. (2017). "Desarrollo de nanopartículas magnéticas Fe<sub>3</sub>X<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (X= Fe, Co y Ni) recubiertas con amino silano". *Revista Mexicana de Ingeniería Biomedica*, 38, pp. 402-411.
- [17] Ravelo, D. (2016). "Optimización de la síntesis de nanopartículas de magnetita por el método de coprecipitación". Tesis de Maestría. Instituto Politécnico Nacional.