



**Politecnico
di Torino**

Politecnico di Torino

Corso di Laurea Magistrale
in Ingegneria Biomedica
A 2024/2025
Sessione di Laurea Luglio 2025

Sintesi e caratterizzazione di nanoparticelle zinco ferritiche per l'ipertermia a induzione magnetica

Relatori:

Enrica Verné
Marta Miola

Candidati:

Sofia Marialetizia Di Maria

Sommario

INTRODUZIONE.....	5
1. NANOPARTICELLE PER L'IPERTERMIA MAGNETICA	6
1.1 IPERTERMIA MAGNETICA	6
1.2 NANOPARTICELLE E MAGNETOFLUIDI	7
1.3 TIPI DI NANOPARTICELLE	7
1.3.1 FERRITI: CENNI STORICI.....	8
1.3.2 CLASSIFICAZIONE DI NANOPARTICELLE FERRITICHE BASATA SULLA STRUTTURA CRISTALLINA	8
2. MAGNETISMO E CARATTERISTICHE MAGNETICHE DELLE NANOPARTICELLE ...	11
2.1 FONDAMENTI DI MAGNETISMO.....	11
2.2 MAGNETISMO NEI MATERIALI	11
2.2.1 SOSTANZE DIAMAGNETICHE	12
2.2.2 SOSTANZE FERROMAGNETICHE	12
2.2.3 SOSTANZE ANTIFERROMAGNETICHE	13
2.2.4 SOSTANZE FERRIMAGNETICHE.....	13
2.2.5 SOSTANZE PARAMAGNETICHE.....	13
2.3 CURVE DI MAGNETIZZAZIONE	13
2.4 NANOPARTICELLE A SINGOLO DOMINIO MAGNETICO	14
2.5 ANISOTROPIA MAGNETICA	15
2.6 SUPERPARAMAGNETISMO.....	17
2.7 TEMPERATURA DI CURIE.....	19
3. METODI DI SINTESI	20
3.1 CO-PRECIPITAZIONE.....	20
3.2 DECOMPOSIZIONE TERMICA.....	21
3.3 SOL GEL	21
3.4 SINTESI IDROTERMALE	22
3.5 MICRO-EMULSIONE	23
3.6 SINTESI IN POLIOLI	24
4. PROPRIETÀ DELLE NANOPARTICELLE MAGNETICHE.....	25
4.1 MECCANISMI DI GENERAZIONE DEL CALORE	25
4.2 CARATTERIZZAZIONE MAGNETICA	27
4.3 CARATTERIZZAZIONE TERMICA	28
5. CARATTERIZZAZIONE DELLE NANOPARTICELLE	30
5.1 DIFFRAZIONE A RAGGI X (XRD)	30

5.2	MICROSCOPIA ELETTRONICA A SCANSIONE (SEM E FESEM) E ANALISI COMPOSIZIONALE (EDS).....	32
5.3	MICROSCOPIA ELETTRONICA A TRASMISSIONE (TEM).....	35
6.	MATERIALI E METODI	38
6.1	ZINCO FERRITE	38
6.2	MATERIALI	45
6.3	SINTESI SPERIMENTALE	45
6.3.1	CO-PRECIPITAZIONE IN ACQUA.....	45
6.3.2	METODO DEI POLIOLI (DIETILENE GLICOLE).....	47
6.4	CARATTERIZZAZIONE DELLE NANOPARTICELLE	48
7.	RISULTATI SPERIMENTALI E COMMENTI	49
7.1	ANALISI FESEM E EDS.....	49
7.2	DIFFRATTOMETRIA XRD.....	56
7.3	PROVE MAGNETICHE	63
7.3.1	CONFRONTO CON I DATI IN LETTERATURA	68
7.4	PROVE CALORIMETRIA	69
7.4.1	CONFRONTO CON I DATI IN LETTERATURA	73
8.	CONCLUSIONI.....	74
	BIBLIOGRAFIA	77

INTRODUZIONE

Il cancro è una delle più diffuse cause di morte nel mondo. Esso comporta una modifica genetica nelle cellule, che le porta a dividersi in modo incontrollato e diffondersi in altre parti del corpo. Vi sono diversi trattamenti per i tumori come la chemioterapia, la radioterapia, la rimozione chirurgica, varie terapie ormonali; queste distruggono le cellule tumorali, ma hanno svariati effetti collaterali e sono molto costose, infatti la chemioterapia utilizza delle sostanze che hanno un effetto tossico anche per le cellule sane, le resezioni chirurgiche non sono prive di rischi e potrebbero causare metastasi (la formazione e diffusione nel corpo di nuove cellule tumorali), la radioterapia utilizza radiazioni che, con il loro uso prolungato, possono distruggere le cellule sane nel corpo. Inoltre, non tutti i tipi di tumori rispondono alla tossicità della chemioterapia, poiché, essendo eterogenee, alcune frazioni delle cellule tumorali possono essere resistenti a tali trattamenti.

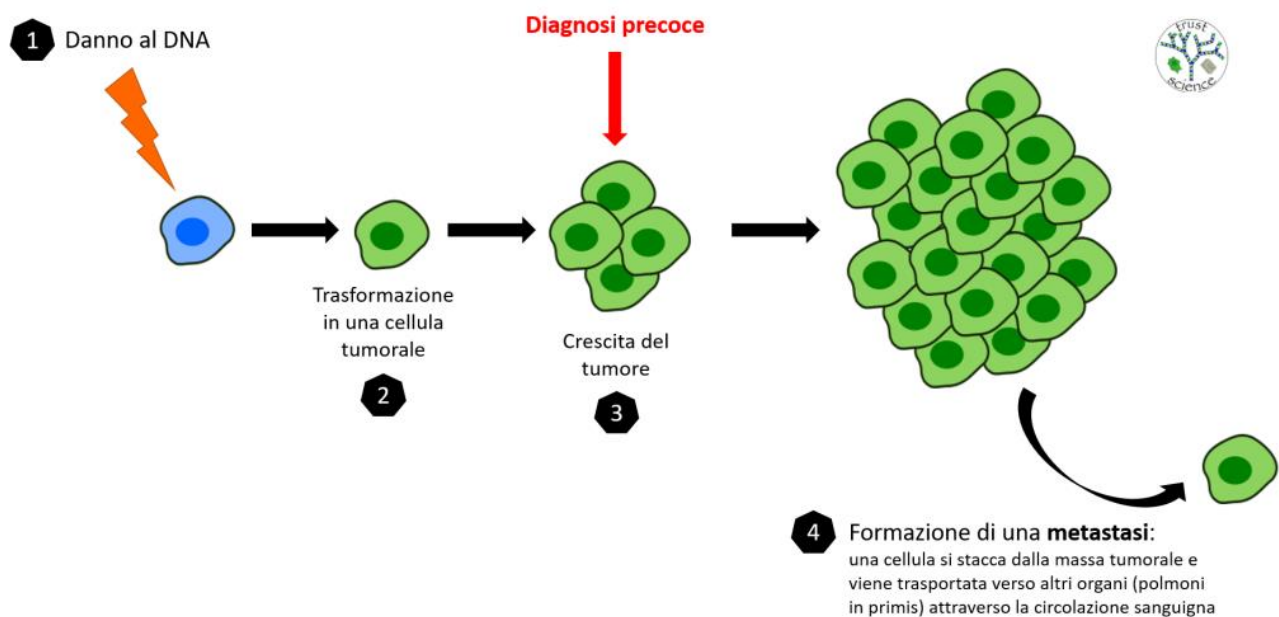


Figura 1 Processo di formazione di un tumore [3]

Negli ultimi decenni, si è pensato a terapie coadiuvanti che utilizzino alte temperature per trattare i tessuti malati, che comportano effetti collaterali minori.

Le cellule, in particolare quelle tumorali, sono suscettibili al calore, infatti esso compromette i processi cellulari, in particolare altera la struttura e la funzione delle proteine. L'ipertermia è l'utilizzo di fonti di calore che comportano un assorbimento, da parte delle cellule, di una dose di calore sufficiente a causare in esse uno shock che porta a una serie di cambiamenti fisiologici e infine all'apoptosi, cioè la morte cellulare.

Vi sono diversi modi per fornire calore ai tessuti: ultrasuoni, radiofrequenza, terapia fototermica. Questi metodi hanno però delle limitazioni:

- Ultrasuoni: sono difficili da indirizzare in aree precise a causa del loro assorbimento e riflessione nelle ossa.
- Radiofrequenza: i campi elettromagnetici utilizzati sono evanescenti, cioè si attenuano con l'aumentare della distanza dalla sorgente, non riuscendo a penetrare in profondità nei tessuti.

Questo rende difficile riuscire a colpire con precisione i tessuti tumorali e si potrebbero colpire tessuti sani vicini all'area da trattare, danneggiandoli.

- Terapia fototermica: se utilizza raggi UV o la luce visibile, non riesce a scaldare in profondità i tessuti, poiché non riescono a penetrarvi.

Negli ultimi decenni, ci si è avvicinati a un altro tipo di terapia, sempre basata sulla produzione di calore, che però comporta meno problemi e meno effetti collaterali rispetto alle sopracitate: l'ipertermia a induzione magnetica o, più semplicemente, ipertermia magnetica, che utilizza campi magnetici alternati a basse frequenze (50-400 kHz). In questo range di frequenze le onde elettromagnetiche riescono a penetrare in profondità i tessuti biologici, con minore attenuazione e riflessione. [1][2]

1. NANOPARTICELLE PER L'IPERTERMIA MAGNETICA

1.1 IPERTERMIA MAGNETICA

L'ipertermia a induzione magnetica è stata proposta per la prima volta nel 1957 da Gilchrist et al., come terapia per il trattamento di tumori, che sfrutta la loro scarsa resistenza al calore rispetto alle cellule sane. Il principio di funzionamento è semplice: si posiziona un mezzo magnetico nel sito tumorale e lo si sottopone a un campo magnetico alternato esterno, l'energia prodotta da quest'ultimo sarà assorbita dal mezzo magnetico e convertita in energia termica, secondo vari meccanismi che verranno analizzati nei capitoli successivi. Questo porta alla generazione di calore e conseguente riscaldamento della zona tumorale, portando all'apoptosi e necrosi delle cellule tumorali. La necrosi causata dal calore si ottiene aumentando la temperatura nella zona tumorale fino a 40-46°C. La temperatura raggiunta può essere controllata variando l'ampiezza H e la frequenza f del campo magnetico esterno. Per ragioni di sicurezza, deve essere rispettato un limite dato dal prodotto $H \cdot f \leq 5 \cdot 10^{10}$. Il mezzo magnetico utilizzato è un fluido in cui sono disperse delle nanoparticelle magnetiche (si approfondirà l'argomento nei paragrafi seguenti), che viene iniettato direttamente nella massa tumorale oppure può essere iniettato per via venosa e arrivare nel sito tumorale attraverso il flusso sanguigno. Esso deve avere caratteristiche magnetiche specifiche, in particolare deve essere superparamagnetico, caratteristica che verrà approfondita in seguito.

In aggiunta alla distruzione delle cellule tumorali in modo diretto, sono stati notati altri effetti benefici portati dalle alte temperature utilizzate in questa terapia:

- regolano l'attività di vari tipi di cellule immunitarie e attivano il sistema immunitario antitumorale;
- rendono le cellule tumorali più sensibili ad altri trattamenti terapeutici, come la chemioterapia e la radioterapia;
- inducono la formazione di tipi cellulari meno propensi alla proliferazione incontrollata, cioè, portano le cellule tumorali superstiti a differenziarsi rendendole meno capaci di comportarsi come cellule staminali tumorali.

L'efficacia dell'ipertermia magnetica è dovuta al fatto che le cellule tumorali sono più sensibili al calore rispetto alle cellule sane. In aggiunta, la sensibilità aumenta ancora a causa dell'ambiente acido in cui queste proliferano, della crescita incontrollata e disorganizzata di nuovi vasi sanguigni che portano a un tempo di ritenzione maggiore, sia di sostanze che del calore. Questo porta a una ritenzione delle nanoparticelle all'interno del sito tumorale, le quali rilasceranno calore solo in

quell'area, e una dispersione del calore inefficiente, che porterà alla necrosi delle cellule tumorali. [1][2][4]

1.2 NANOPARTICELLE E MAGNETOFLUIDI

Una **nanoparticella** (NP) è una particella di dimensioni nanometriche, per essere considerata tale la dimensione deve essere compresa nel range 1-100nm. Hanno spesso proprietà elettriche, strutturali, magnetiche e chimiche uniche, che non si riscontrano nei materiali in bulk. [13]

Con **magnetofluido** si intende una soluzione colloidale che presenta nanoparticelle magnetiche in sospensione; queste ultime conferiscono al fluido proprietà magnetiche specifiche: il magnetofluido, infatti, è superparamagnetico. [5]

1.3 TIPI DI NANOPARTICELLE

È possibile distinguere vari tipi di NP. Un esempio di classificazione è per le dimensioni; in questa classificazione possiamo distinguere quattro tipi di NP (Tabella 1):

- **Zero-dimensionali (0D)**: le tre dimensioni sono comprese nel range 1-100 nm;
- **Unidimensionali (1D)**: una delle tre dimensioni rientra nella scala nanometrica;
- **Bidimensionali (2D)**: due delle tre dimensioni sono nanometriche, mentre la terza è molto maggiore;
- **Tridimensionali (3D)**: le tre dimensioni non sono definite dalla nanoscala. [6]

Tabella 1. Tipi di nanoparticelle, proprietà, e applicazioni [6]

Types	Definitions and examples	Unique properties	Applications	Reference
Zero-dimensional nanomaterials (0D)	Materials with all their dimensions are within 1–100 nm (<100 nm). Nanoparticles are a type of 0D nanomaterial. Examples Quantum dots,	a) "High surface area to volume ratio" "Quantum confinement effects" Enhanced optical and electronic properties. Good biocompatibility	a) Biosensors Drug delivery Photonics Electronics Catalysis	(Guo et al., 2021; Huang et al., 2021; Tiwari,Tiwari,and Kim, 2012; Wang et al., 2020; Zhou et al., 2021)
One Dimensional nanomaterials (1D Nanomaterial)	Materials with one dimension in the nanoscale range (less than 100 nm). e.g., Nanowires, nanotubes, and nanofibers. Nanowires are typically cylindrical. Nanotubes are typically tubular, and Nanofibers are typically long, thin fibers.	a) High aspect ratio One-dimensional confinement effects Enhanced optical and electronic properties. Good mechanical properties	a) Electronics Sensors Catalysis Energy storage Biomaterials	(Gao et al., 2021; Kolahalam et al., 2019a; Zeng et al., 2022; Zhao et al., 2013a)
2Dimensional nanomaterials (2D- Nanomaterial)	nanomaterials with 2 dimensions within 1–100 (<100 nm), while the third dimension is much larger. Examples of 2D- nanomaterial include Graphene, hexagonal boron nitride, and molybdenum disulfide.	a) Ultrathin structures High surface area to volume ratio Strong in-plane bonding "Weak Vander waal forces between layers" Enhanced optical & and electronic properties.	a) Electronics Sensors Catalysis Energy storage Biomaterials	(Baig, 2023; Huang et al., 2020; Wang et al., 2021; Yang, Wang, and Xu 2020)
3Dimensional nanomaterials (3-D Nanomaterial)	Nanomaterial whose dimension is not defined by nanoscale. They are classified as bulk nanoparticles, nano bundles, nanowires, dispersion nanoparticles, bundles multi nanolayers, and 3-D printed structures.	a) Large surface area Complex internal structure High mechanical strength Good biocompatibility	a) Biomaterials Drug delivery Tissue engineering Energy storage Catalysis	(Kolahalam et al., 2019a; Pang et al., 2020)

Inoltre, possiamo classificare le NP in base alla loro composizione. Vi sono tre tipi di NP: organiche, inorganiche e a base di carbonio.

- **Nanoparticelle organiche:** sono NP sintetizzate a partire da molecole organiche con dimensione inferiore a 100 nm, non tossiche e biodegradabili, alcuni esempi sono i liposomi, dendrimeri, la ferritina, micelle e liposomi. Per le loro caratteristiche, sono molto usate per il rilascio di farmaci.
- **Nanoparticelle inorganiche:** caratterizzate dall'assenza di atomi di carbonio. Sono composte da metalli o ossidi metallici. Vi sono diverse tecniche di sintesi, sia costruttive che distruttive. È possibile utilizzare un'ampia varietà di metalli, come Fe, Co, Zn, Au, Al, Ag, Cu. Le proprietà elettriche, magnetiche, termiche che possiedono le rendono adatte a diversi ambiti, tra i quali quello medico: ipertemia magnetica e imaging diagnostico. Nel paragrafo 1.3.1 verranno esposte le ferriti, NP composte di ossidi di ferro.
- **Nanoparticelle a base di carbonio:** sono NP contenenti carbonio. Possono essere utilizzate in diversi ambiti, tra cui la produzione e l'accumulo di energia, applicazioni biologiche, ma anche elettriche, se il carbonio utilizzato è sotto forma la grafite, altamente conduttiva. [7]

1.3.1 FERRITI: CENNI STORICI

Le ferriti sono una categoria di ossidi di ferro con formula chimica generale MFe_2O_4 , dove M è di solito un metallo bivalente come Zn, Co, Mg, Mn, Ni, Cu.

La scoperta delle ferriti risale all'antichità, quando venne notata l'attrazione tra la magnetite (Fe_3O_4) e il ferro, questo portò al suo utilizzo in vari ambiti, come ad esempio nella navigazione. Ma fu solo nel XX secolo, con gli studi sul magnetismo, che si capì realmente il loro potenziale. Il più importante sviluppo tecnologico avvenne negli anni 50, quando si scoprì la loro compatibilità come materiali per circuiti di computer, radio, televisori, forni a microonde. Nella stessa decade, vennero condotti degli studi sulle loro proprietà magnetiche e sulla loro risposta all'applicazione di campi magnetici esterni. Venne successivamente formulate delle teorie sulla loro fisica, come la teoria di Neel. [8]

1.3.2 CLASSIFICAZIONE DI NANOPARTICELLE FERRITICHE BASATA SULLA STRUTTURA CRISTALLINA

Diversi studi hanno dimostrato la correlazione tra le proprietà delle NP e la loro struttura cristallina. Le ferriti sono ossidi polimetallici che possono avere diverse strutture cristalline. Le ferriti qui trattate hanno una struttura a spinello, determinata nel 1915 da Bragg e Nishikawa. Hanno formula generale AB_2O_4 , il sito tetraedrico A è occupato dallo ione divalente M^{2+} , mentre il sito ottaedrico B è occupato dallo ione trivalente Fe^{3+} . I cationi trivalenti, che chiameremo per semplicità B, possono saltare alla vacanza ottaedrica più vicina passando direttamente o indirettamente per la più vicina vacanza tetraedrica. Questo dipende dal parametro dell'ossigeno u , il cui valore ideale è pari a $0.375a$, con a costante del reticolo. Con tale valore la via indiretta è quella favorita dai cationi. Se il parametro u aumenta fino a $u=0.385a$, le due vie entrano in competizione. Il catione A preferirà la via attraverso una vacanza ottaedrica, piuttosto che un salto diretto alla vacanza tetraedrica, eccetto che per valori di u molto alti.

La struttura a spinello si può distinguere in altre tre strutture, in base al sito di preferenza dei cationi:

1. STRUTTURA SPINELLO NORMALE

Nella struttura a spinello normale, il reticolo cristallino è cubico a facce centrate. La cella elementare contiene 32 ioni di ossigeno O^{2-} . I siti interstiziali presenti sono tetraedrici, occupati dai cationi del metallo bivalente presente nella ferrite, e ottaedrici, che contengono i cationi ferro (Fe^{3+}). In particolare, vi sono 8 siti tetraedrici occupati da M^{2+} e 16 siti ottaedrici contenenti i cationi ferro. In questo tipo di struttura, i cationi con carica positiva maggiore sono circondati da 4 atomi di ossigeno, mentre quelli con carica minore da 6 atomi di ossigeno, questo rende la struttura più favorevole dal punto di vista elettrostatico, situazione in cui il parametro dell'ossigeno u è più alto del valore ideale per i siti tetraedrici. [il parametro u è il parametro dell'ossigeno che indica di quanto sono spostati gli atomi di ossigeno rispetto alla posizione ideale, poiché non sono perfettamente posizionati nei siti del reticolo].

Un esempio di ferrite con struttura a spinello normale è la zinco ferrite ($ZnFe_2O_4$) descritta nella figura 2.

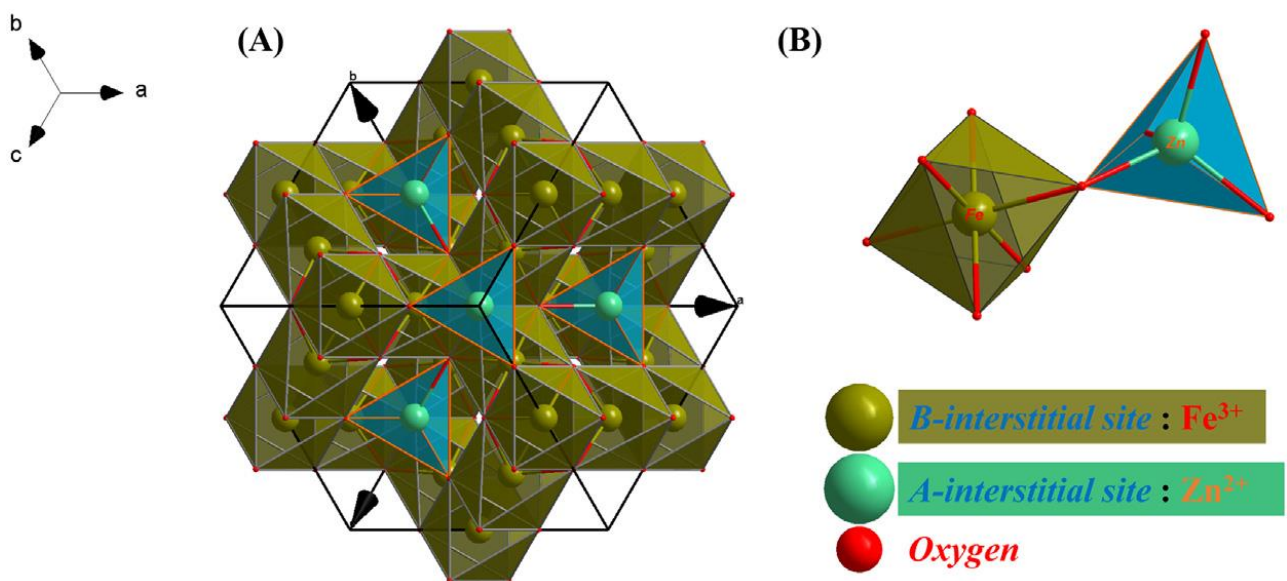


Figura 2 Zinco Ferrite: struttura a spinello normale [8]

2. STRUTTURA SPINELLO INVERSO

La cella elementare è uguale a quella della struttura normale, ma cambia la distribuzione dei cationi negli interstizi del reticolo. Nella struttura inversa, 8 cationi trivalenti (Fe^{3+}) occupano i siti tetraedrici, mentre il resto dei cationi trivalenti e quelli divalenti M^{2+} sono distribuiti equamente in 16 siti ottaedrici. Questo tipo di struttura è elettrostaticamente favorita se il valore del parametro dell'ossigeno u è minore del valore ideale.

Un esempio di ferrite con struttura a spinello inverso è la cobalto ferrite ($CoFe_2O_4$) descritta nella figura 3.

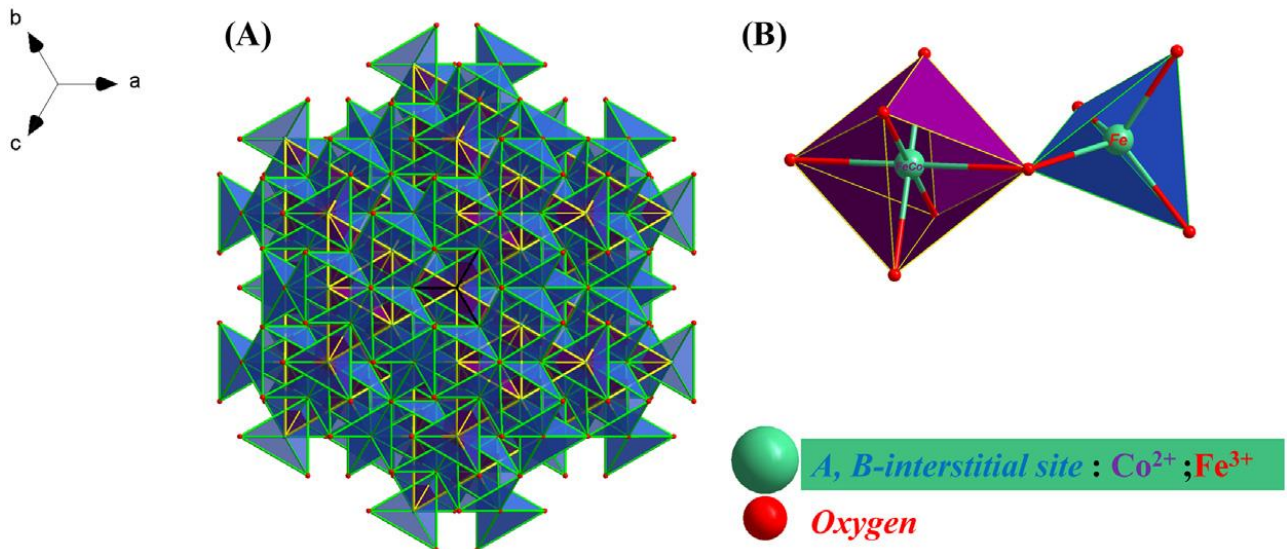


Figura 3 Cobalto ferrite: struttura a spinello inverso [8]

3. STRUTTURA SPINELLO MISTO

Le strutture normali e inverse sono rare. La struttura a spinello più comune è una via di mezzo tra le due, chiamata spinello misto. La formula generale di questo tipo di struttura è la seguente $A_{1-\delta}B_{\delta}(A_{\delta}B_{2-\delta})O_4$, dove A è il metallo bivalente, B è il ferro Fe^{3+} , e δ il grado di inversione. A seconda del valore di δ , le ferrite con una struttura a spinello possono essere classificate nel seguente modo:

- Spinello normale, se $\delta=0$: $A^{\text{tet}}B_2^{\text{oct}}O_4$
- Spinello random, se $\delta=x$: $(B_xA_{(1-x)})^{\text{tet}}[A_{x/2}B_{(2-x)/2}]_2^{\text{oct}}O_4$
- Spinello misto, se $0 < \delta < 1$: $(B_{2/3}A_{1/3})^{\text{tet}}[A_{1/3}B_{2/3}]_2^{\text{oct}}O_4$
- Spinello inverso, se $\delta=1$: $B^{\text{tet}}[AB]^{\text{oct}}O_4$

Un esempio di ferrite con struttura a spinello mista è la nickel ferrite (NiFe_2O_4) descritta nella figura 4. [21]

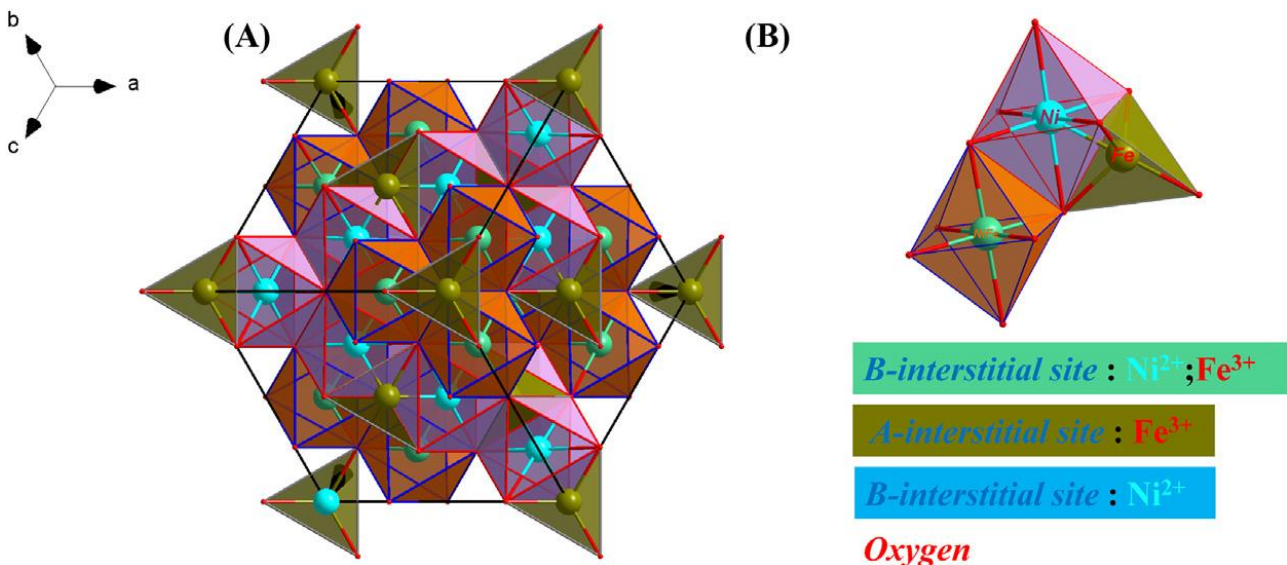


Figura 4 Nickel ferrite: struttura a spinello mista [8]

2. MAGNETISMO E CARATTERISTICHE MAGNETICHE DELLE NANOPARTICELLE

Le nanoparticelle devono avere proprietà magnetiche precise per poter essere sfruttate nell'ipertermia magnetica per il trattamento dei tumori, prima di analizzarle verrà esposto un breve excursus sul magnetismo e i principi base che lo dominano e su come i vari materiali rispondono alla presenza di un campo magnetico esterno.

2.1 FONDAMENTI DI MAGNETISMO

Il campo magnetico è un campo vettoriale sinusoidale ed è generato da una carica in moto o da un campo elettrico. Una bobina di materiale metallico attraversata da corrente genera un campo magnetico, la cui intensità è data da

$$H = \frac{NI}{l}$$

dove I è la corrente elettrica, N e l sono rispettivamente il numero di spire e la lunghezza della bobina.

Nel vuoto, il campo di induzione magnetica è dato da

$$B = \mu_0 H$$

dove μ_0 è la permeabilità magnetica del vuoto e vale $4\pi \times 10^{-7}$ H/m.

2.2 MAGNETISMO NEI MATERIALI

Quando si parla di interazione magnetica nel mezzo, e non nel vuoto, il vettore B è la somma di due contributi: $\mu_0 H$ e $\mu_0 M$, dove H è il campo magnetizzante, cioè il campo generato da fonti esterne, M è il momento magnetico per unità di volume di un materiale, ovvero la magnetizzazione, e indica in particolare quanto un materiale sia magnetizzato. In particolare, si ha

$$B = \mu_0 (H + M)$$

Per bassi valori di campo magnetico, la magnetizzazione è pressoché proporzionale al campo magnetico H , si ha quindi una relazione lineare tra i due, data da

$$B = \chi_m H$$

dove χ_m è la costante di proporzionalità ed è la suscettività magnetica del materiale, che è una misura delle proprietà magnetiche dei materiali ed indica, in particolare, quanto facilmente esso si magnetizza. Da quest'ultima equazione, possiamo derivare la seguente

$$B = \mu_0 (1 + \chi_m) H$$

Nel mezzo, il campo di induzione magnetica si può scrivere come

$$B = \mu H$$

dove μ è la permeabilità magnetica del materiale, la quale può essere definita come

$$\mu = \mu_0 (1 + \chi_m)$$

È possibile individuare la permeabilità magnetica relativa, definita come

$$\mu_r = \frac{\mu}{\mu_0}$$

Da cui si avrà

$$\mu_r = 1 + \chi_m$$

La risposta di un materiale a un campo magnetico è individuata dalla suscettività magnetica χ_m , grazie alla quale possiamo differenziare i materiali in base al loro comportamento magnetico. [33]

2.2.1 SOSTANZE DIAMAGNETICHE

Sono i materiali che non hanno un momento magnetico netto in assenza di un campo magnetico esterno H , ma con l'applicazione di un campo esterno, essi si magnetizzano. La loro direzione di magnetizzazione è opposta a quella del campo esterno, infatti ne sono debolmente respinti. Essi possiedono permeabilità magnetica relativa minore di 1 e suscettività magnetica negativa e molto bassa.

$$k_m < 1 \rightarrow \chi_m < 0$$

2.2.2 SOSTANZE FERROMAGNETICHE

Sono le sostanze in grado di magnetizzarsi se sottoposte a un campo magnetico esterno e rimangono tali anche quando il campo non è più presente, diventano quindi dei magneti (Figura 5). La loro magnetizzazione è parallela a quella del campo esterno, dal quale, quindi, sono attratti. I materiali ferromagnetici presentano questo comportamento fino alla temperatura di Curie, temperatura oltre la quale diventano paramagnetici. Essi possiedono permeabilità magnetica relativa molto superiore a 1 e suscettività magnetica molto grande.

$$k_m \gg 1 \rightarrow \chi_m \gg 0$$

$$H = 0$$

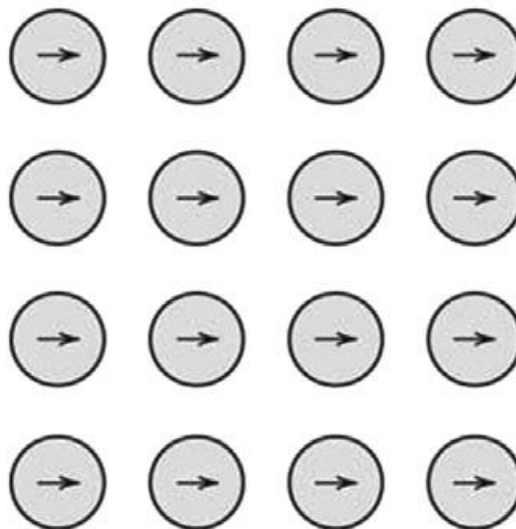


Figura 5 Magnetizzazione di un materiale ferromagnetico [9]

2.2.3 SOSTANZE ANTIFERROMAGNETICHE

Questi materiali hanno i dipoli magnetici antiparalleli. La loro magnetizzazione in assenza di un campo magnetico esterno e al di sotto della temperatura di Neel è nulla.

2.2.4 SOSTANZE FERRIMAGNETICHE

Questi materiali presentano i dipoli magnetici antiparalleli, ma diversi in modulo, per cui il momento magnetico risultante non è nullo, si ha quindi una magnetizzazione, questo però accade solo al di sotto della temperatura di Curie.

2.2.5 SOSTANZE PARAMAGNETICHE

Sono i materiali che presentano i dipoli magnetici allineati con il campo esterno, per cui hanno una magnetizzazione indotta dal campo. Ma in assenza di campo magnetico i dipoli tornano a disporsi in modo casuale e il materiale non presenta più magnetizzazione. Hanno permeabilità magnetica maggiore di 1 e suscettività magnetica positiva.

$$k_m > 1 \rightarrow \chi_m > 0$$

2.3 CURVE DI MAGNETIZZAZIONE

Le sostanze ferromagnetiche, come sottolineato nel paragrafo precedente, presentano una magnetizzazione con l'applicazione di un campo magnetico esterno, che si mantiene anche in sua assenza. Quando viene applicato un campo magnetico alternato (ad es. sinusoidale) si percorrerà un ciclo di isteresi, la cui area corrisponde all'energia per unità di volume persa nel materiale per un ciclo completo di magnetizzazione. In particolare, la magnetizzazione M aumenterà in presenza del campo esterno H fino a un valore di saturazione, M_s . Quando il campo esterno H viene spento, la magnetizzazione M diminuirà ma non arriverà ad un valore nullo, si ha quindi magnetizzazione residua M_r . Per annullare la magnetizzazione si deve applicare un campo inverso al precedente, quindi negativo $-H$, detto campo di coercizione H_c (Figura 6).

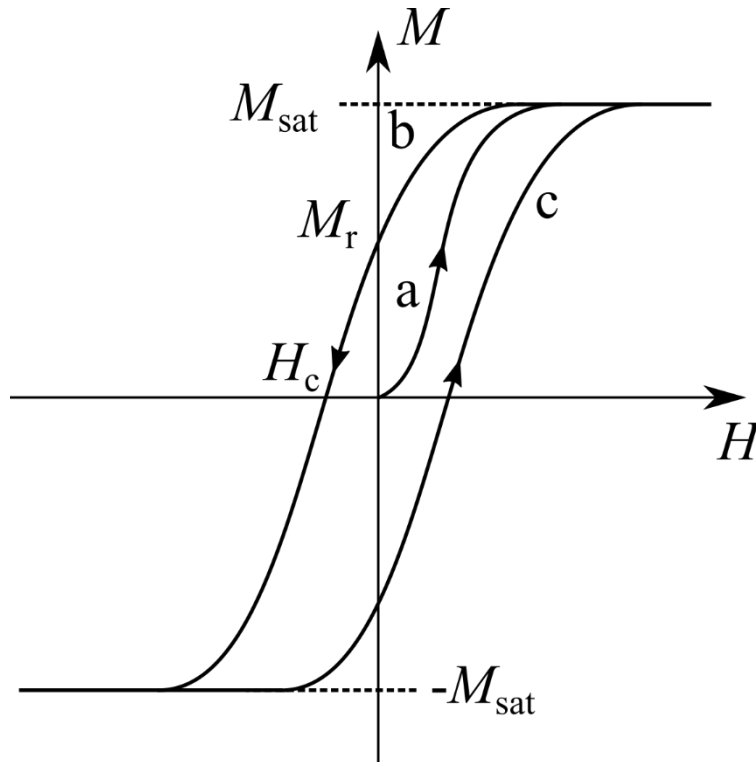


Figura 6 Ciclo di isteresi di magnetizzazione [10]

2.4 NANOPARTICELLE A SINGOLO DOMINIO MAGNETICO

I materiali ferromagnetici in bulk hanno un ciclo di isteresi a temperature inferiori alla temperatura di Curie, che può essere spiegato grazie alla presenza di domini magnetici. Essi sono delle regioni all'interno delle quali i momenti magnetici sono allineati tra loro; i domini sono separati gli uni dagli altri dalle pareti di Bloch, le quali sono delle zone di transizione in cui la magnetizzazione varia la sua direzione gradualmente. Quando il materiale in bulk è sottoposto a un campo magnetico esterno, i domini si allineano ruotando oppure i domini paralleli alla direzione del campo esterno crescono, portando a una magnetizzazione del materiale (Figura 7). La presenza di molteplici domini è dovuta al fatto che l'energia magnetostatica si abbassa quando un dominio magnetico viene diviso in domini più piccoli, quindi, è energeticamente favorevole la presenza di più domini. Il ragionamento è diverso per quanto riguarda particelle di piccole dimensioni.

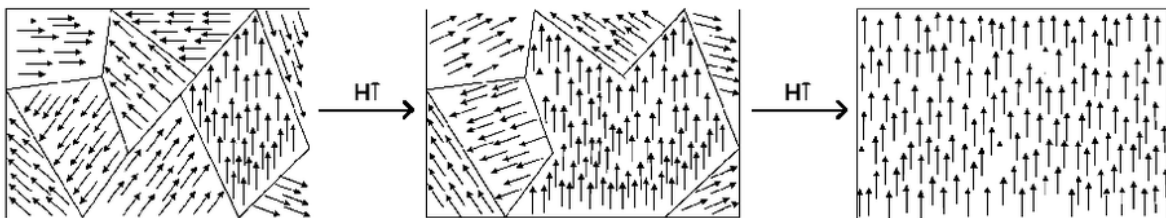


Figura 7 Domini magnetici: allineamento e crescita in presenza di campo magnetico esterno [11]

L'energia magnetostatica cresce proporzionalmente al volume del materiale, mentre l'energia delle pareti dei domini cresce proporzionalmente alla superficie del materiale. Se la dimensione, e quindi il volume, del materiale è molto ridotto, si raggiunge una dimensione critica, sotto la quale la formazione di domini magnetici non è energeticamente favorevole, poiché l'energia richiesta per la formazione di nuovi domini è maggiore rispetto a quella che si guadagna con l'abbassamento dell'energia magnetostatica. Infatti, per le nanoparticelle con dimensione paragonabile o minore rispetto alla dimensione del possibile dominio magnetico più piccolo, sarà possibile esistere solo come singolo dominio. [35] Il raggio critico sotto il quale una particella ha un singolo dominio magnetico è dato da

$$r_c \approx 9 \frac{(AK_u)^{1/2}}{\mu_0 M_s^2}$$

dove K_u è la costante di anisotropia uniaassiale, μ_0 è la permeabilità magnetica del vuoto, M_s è la magnetizzazione di saturazione, A è l'energia di scambio. La presenza dei singoli domini magnetici porta a una variazione dell'andamento della magnetizzazione, infatti non si ha più un ciclo di isteresi, come avviene nei materiali in bulk con una configurazione multi dominio, ma una curva M-H, in cui si può notare la variazione della direzione dei domini magnetici che avviene all'inversione della direzione del campo magnetico applicato (Figura 8).

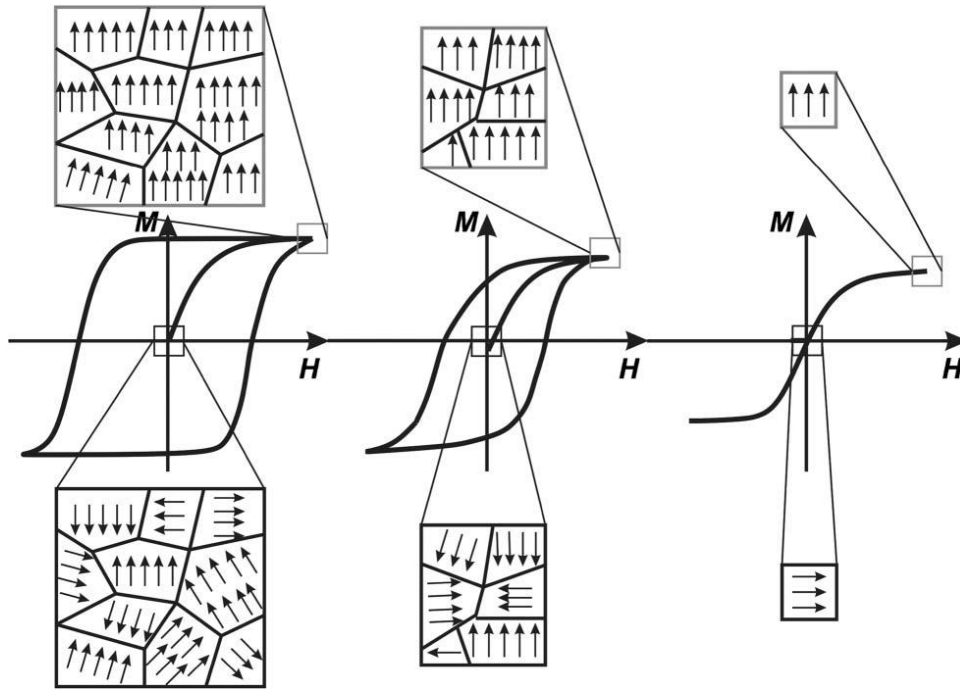


Figura 8 Variazione del ciclo di isteresi al variare del numero di domini magnetici [12]

2.5 ANISOTROPIA MAGNETICA

Per comprendere le proprietà magnetiche delle NP è necessaria una discussione sull'anisotropia, poiché, in molti materiali, essa influenza la magnetizzazione. L'anisotropia può essere modellata come uniaassiale e descritta nel seguente modo:

$$E = KV \sin^2 \theta$$

dove K è l'energia di anisotropia uniassiale effettiva per unità di volume, θ è l'angolo tra il momento magnetico e l'easy axis, V è il volume della particella. L'anisotropia di un certo materiale ha una direzione cristallografica ben definita, detta easy axis, ed è proprio lungo essa che si allineano i momenti magnetici al fine di minimizzare l'energia potenziale del sistema. L'energia di anisotropia è la barriera energetica da superare affinché la variazione della direzione di magnetizzazione sia possibile. [13]

In particolare, sono rilevanti l'anisotropia magnetocristallina, di forma, di superficie e di deformazione.

- Anisotropia magnetocristallina: è una proprietà dei materiali ferromagnetici e in particolare dei singoli momenti magnetici all'interno del reticolo cristallino, i quali tendono a disporsi in direzioni energeticamente più favorevoli, queste direzioni preferenziali sono dette assi facili di magnetizzazione (easy axis). L'anisotropia magnetocristallina è specifica di un materiale e non dipende dalla forma.
- Anisotropia di forma: è quella che dà il contributo maggiore nel modulo del campo coercitivo che annulla la magnetizzazione. Dipende dall'energia di demagnetizzazione anisotropica, qualora la forma della particella non sia sferica. Infatti, nel caso di particelle sferiche l'energia di demagnetizzazione sarà isotropica, poiché i contributi nelle tre direzioni saranno uguali.
- Anisotropia di superficie: la densità di energia in superficie si può indicare in modo simile all'anisotropia uniassiale:

$$E = K_s V \sin^2 \theta$$

dove K_s è l'energia di anisotropia di superficie e θ è l'angolo tra la normale alla superficie e la magnetizzazione alla superficie. Questo tipo di contributo può portare nelle nanoparticelle a diverse distribuzioni degli spin, come si può notare nella figura 9.

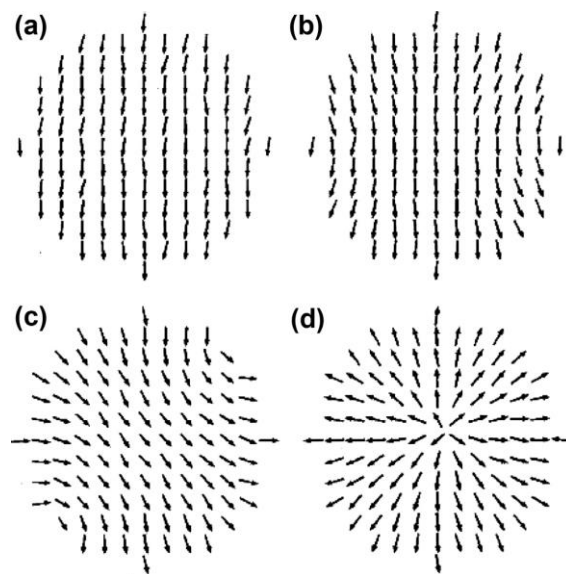


Figura 9 Effetti dell'anisotropia di superficie nelle NPs [14]

- Anisotropia di deformazione (o di strain o di stress): si riferisce a diversi contributi energetici magneto-meccanici. È il risultato di stress interni o imposti dall'esterno. Un esempio può essere la deformazione elastica di un corpo. Si può realizzare nella pratica sottoponendo un

sistema a una certa pressione. Per quanto riguarda le nanoparticelle, non vi sono teorie comprovate, ma singoli studi sul fenomeno. [14]

Per minimizzare l'energia del sistema, i momenti magnetici tendono ad allinearsi agli easy axis, in particolare con $\theta = 0^\circ$ e $\theta = 180^\circ$, mentre l'energia termica porta a un disallineamento da esso, causando delle oscillazioni all'interno di un minimo energetico o, quando è sufficientemente alta, lo porta in un altro minimo di energia (Figura 10).

Il comportamento magnetico delle nanoparticelle dipende da questi due fenomeni. Per poter modificare facilmente la direzione di magnetizzazione rispetto alla direzione dell'easy axis con l'applicazione di campo magnetico o un aumento di temperatura, è necessario che l'energia magnetica abbia valori simili a quella termica del reticolo

$$E_t = K_b T$$

dove K_b è la costante di Boltzmann, il cui valore è $1.38 \cdot 10^{-23}$, mentre T è la temperatura. Questo è possibile modificando la dimensione delle nanoparticelle fino al valore di bloccaggio D_{sp} , in cui il momento magnetico oscillerà rispetto alle posizioni di equilibrio al variare della temperatura. [16]

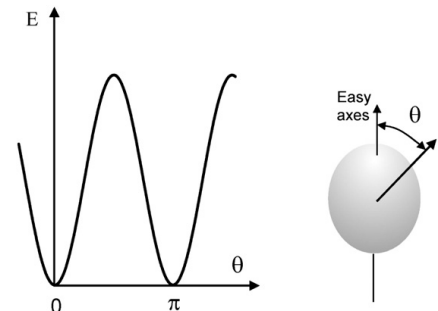


Figura 10 Evoluzione dell'energia magnetica rispetto dell'easy axis [15]

2.6 SUPERPARAMAGNETISMO

Il comportamento superparamagnetico è associato alla dipendenza della struttura multi-dominio con la dimensione del materiale, in particolare si verifica quando le dimensioni raggiungono la nanoscala. Come già detto in precedenza, i materiali ferromagnetici presentano dei domini magnetici in cui i momenti magnetici sono allineati, ma quando le dimensioni del materiale sono nanometriche, non ritroviamo più una conformazione multi-dominio, bensì un singolo dominio magnetico. Per le nanoparticelle sferiche, vi è una dimensione limite che è il diametro critico D_c , sotto il quale le nanoparticelle sono a singolo dominio magnetico.

Il comportamento magnetico dei sistemi a singolo dominio è caratterizzato dall'allineamento dei momenti atomici lungo la direzione dell'easy axis della magnetizzazione, generando un momento magnetico maggiore. Si può notare, inoltre, che il comportamento dei momenti magnetici delle nanoparticelle è simile a quello di un sistema paramagnetico, sebbene il momento totale abbia valori molto più alti, circa 10^2 - $10^4 \mu_B$. È da qui che deriva il nome 'superparamagnetismo'.

Nello stato superparamagnetico si ha coercività nulla, questo comporta che la magnetizzazione residua in assenza di campo magnetico esterno sia nulla, cioè le nanoparticelle saranno magnetiche solo in presenza del campo. Questa caratteristica è molto importante per le applicazioni in vivo, poiché non comporterà interazioni dipolari tra le nanoparticelle e di conseguenza la loro aggregazione, rendendole più stabili. [17]

Nel regime superparamagnetico, l'orientazione dei momenti magnetici fluttua attorno all'easy axis della magnetizzazione. Un modello molto semplice che descrive la dinamica dei momenti magnetici delle nanoparticelle è il potenziale a doppio pozzetto unidimensionale. Il contributo primario alla barriera del potenziale a due pozzetti è dato dall'anisotropia magnetocristallina che allinea i momenti

magnetici in una data direzione cristallografica. A seconda della dimensione del dominio, l'energia termica kT può essere sufficientemente alta da causare una riorientazione dei momenti diversa da quella dettata dall'anisotropia magnetocristallina, questo comporterebbe fluttuazioni dei momenti magnetici in una scala temporale pari al nanosecondo (Figura 11).

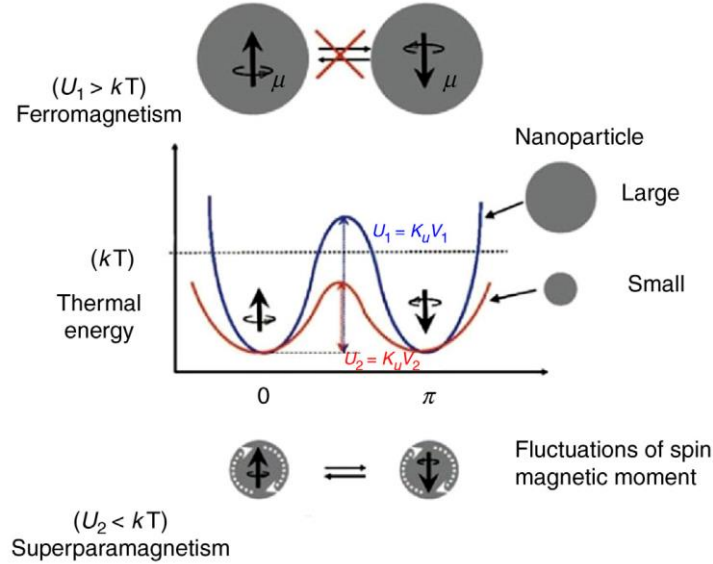


Figura 11 Barriera energetica per la riorientazione dei momenti magnetici in dipendenza dalla taglia delle nanoparticelle [18]

Al di sotto di una certa temperatura, detta temperatura di bloccaggio T_B , le variazioni di direzione dovute alla temperatura avvengono in periodi di tempo molto più lunghi del tempo di osservazione, per cui i momenti appaiono come fermi. Per un dato periodo di osservazione τ_{obs} , la temperatura di bloccaggio è definita come

$$T_B = \frac{KV}{k_B \ln \left(\frac{\tau_{obs}}{\tau_0} \right)}$$

Alla temperatura di bloccaggio, l'inversione della magnetizzazione di particelle a singolo dominio varia da uno stato 'bloccato' a uno 'sbloccato', quest'ultimo corrisponde proprio allo stato superparamagnetico. La temperatura di bloccaggio rappresenta, quindi, il punto in cui l'energia termica $k_B T_B$ è paragonabile alla barriera energetica magnetocristallina KV .

Per fare delle misure di magnetizzazione i valori tipici usati per il tempo di osservazione sono intorno ai 100s, per cui la temperatura di bloccaggio di particelle a singolo dominio magnetico è $T_B \cong \frac{KV}{25k_B}$.

La relazione magnetizzazione-temperatura $M(T)$ ha un massimo alla temperatura di bloccaggio, in condizioni di raffreddamento a campo nullo (ZFC). Al di sopra della temperatura di bloccaggio e in una scala temporale pari a quella usata nelle misurazioni della magnetizzazione, il momento magnetico delle particelle è libero di allinearsi al campo magnetico esterno applicato.

Il comportamento magnetico di un sistema a singolo dominio come funzione della temperatura può essere descritto dalla funzione di Langevin:

$$M(T) = M_s \left[\coth \left(\frac{\mu H}{k_B T} \right) - \frac{k_B T}{\mu H} \right]$$

dove M_s è la magnetizzazione di saturazione e μ è il momento magnetico della particella a singolo dominio magnetico. [18]

2.7 TEMPERATURA DI CURIE

La temperatura di Curie è la temperatura limite oltre la quale un materiale ferromagnetico diventa paramagnetico, è caratteristica di ogni materiale. Si può descrivere l'andamento della suscettività magnetica al variare della temperatura come

$$\chi = \frac{C_c \rho}{T - T_c}$$

Dove C_c è la costante di Curie, caratteristica di ogni materiale, ρ è la densità del materiale e T_c è la temperatura di Curie. Ogni materiale ferromagnetico assorbe potenza magnetica da un campo esterno fino a che i fenomeni di dissipazione di potenza al suo interno lo portano a una temperatura pari a quella di Curie, limite oltre il quale diventa paramagnetico.

Nel campo delle nanoparticelle sarebbe utile progettare queste ultime in modo da avere temperatura di Curie nel range dei 43-45°C, così da ottenere un riscaldamento uniforme.[16]

3. METODI DI SINTESI DELLE NANOPARTICELLE MAGNETICHE

Vi sono svariati metodi di produzione di NP. Il processo di sintesi è fondamentale per ottenere NP con caratteristiche specifiche. Negli ultimi anni sono state sviluppate sintesi molto efficienti che portano ad ottenere NP con una forma ben definita, altamente stabili e con una distribuzione delle dimensioni piuttosto stretta.

Si vede adesso una panoramica dei metodi di sintesi di NP più utilizzati.

3.1 CO-PRECIPITAZIONE

È una delle tecniche più diffuse, poiché prevede l'uso di materiali non pericolosi e di procedure piuttosto semplici. Le NP si preparano a partire da sali posti in soluzione e con l'aggiunta di una base, a temperatura ambiente (molto vantaggioso) o ad alte temperature. Il solvente usato è acquoso. La forma e la dimensione delle NP dipendono da vari parametri, tra i quali vi è il tipo di sale utilizzato, la temperatura di reazione, il pH. La dimensione delle NP diminuisce all'aumentare del valore del pH della soluzione. La temperatura di reazione è molto importante perché può portare alla formazione di fasi amorfe, come ad esempio nella sintesi delle magnetiti (Fe_3O_4), una temperatura inferiore a 60°C può portare alla formazione della fase amorfa Fe_2O_3 , innalzando la temperatura fino a 80°C si favorisce la formazione di Fe_3O_4 .

Questo tipo di sintesi comporta una distribuzione della dimensione delle NP piuttosto ampia, cioè la dimensione delle NP non è omogenea. Per controllare questo aspetto bisognerebbe regolare la velocità con la quale la base (di solito idrossido di ammonio) viene aggiunta alla soluzione. Inoltre, le NP sintetizzate con questa tecnica tendono ad agglomerarsi a causa della loro dimensione estremamente piccola. [19]

Un esempio di sintesi di NP di zinco ferrite per co-precipitazione è il seguente (Figura 12):

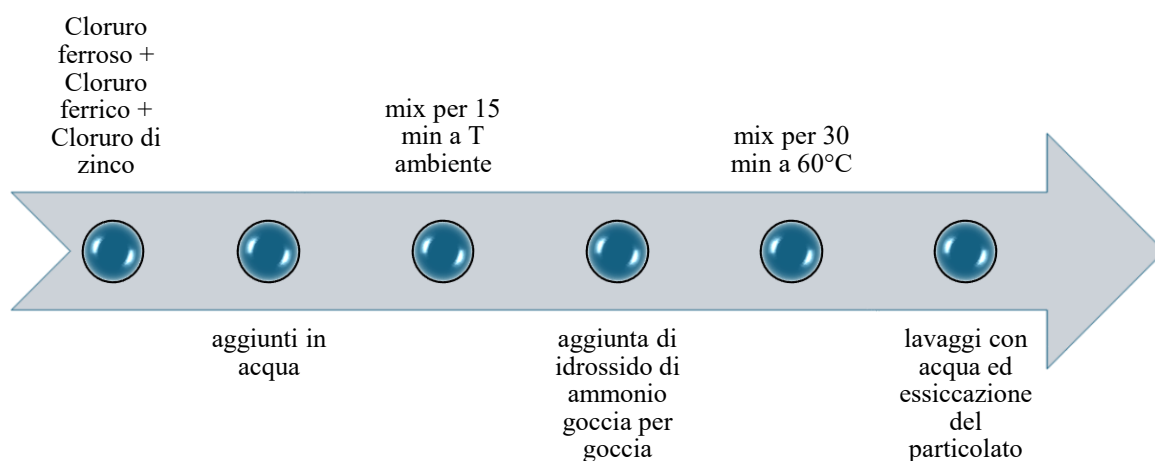


Figura 12 Sintesi per co-precipitazione in acqua

3.2 DECOMPOSIZIONE TERMICA

È un metodo di sintesi di NP che prevede la decomposizione di precursori organometallici in presenza di surfattanti stabilizzanti in solventi organici ad alta temperatura. I precursori possono essere acetilacetoni di elementi come il ferro, il manganese, il cobalto, il nickel e il cromo, ma anche carbonili. I surfattanti usati di solito sono acidi grassi, acido oleico, esadecilammina.

Questo metodo di sintesi permette di controllare la dimensione e la morfologia delle NP, scegliendo accuratamente la temperatura e il tempo di reazione, ma anche variando la reattività e la concentrazione dei precursori. La reattività può essere variata cambiando la lunghezza della catena e la concentrazione degli acidi grassi scelti. In genere, la velocità di reazione aumenta usando acidi grassi con catene più corte. Le dimensioni delle NP sintetizzate con questa tecnica variano dai 2 ai 60nm.

Tra gli svantaggi di questa sintesi vi sono: il prodotto finale deve essere sottoposto a svariati step di purificazione prima di poter essere usato in ambito biomedico; le NP sono solubili solo in solventi non organici; trattamenti superficiali richiesti dopo la sintesi delle NP. [19][20]

Un esempio di nanoparticelle di manganese ferrite sintetizzate usando questa tecnica è esposto di seguito (Figura 13).

I reagenti usati sono gli acetilacetoni di ferro e di zinco. In particolare, 1,3mmol di $\text{Fe}(\text{acac})_3$ e 0,5mmol di $\text{Mn}(\text{acac})_2$ sono stati disciolti in 25mL di oleilammina, la soluzione è stata poi portata a 220°C per 3h, per poi essere raffreddata a temperatura ambiente. Le NP sono state separate con l'aggiunta di etanolo come agente di precipitazione e con un magnete. [21]

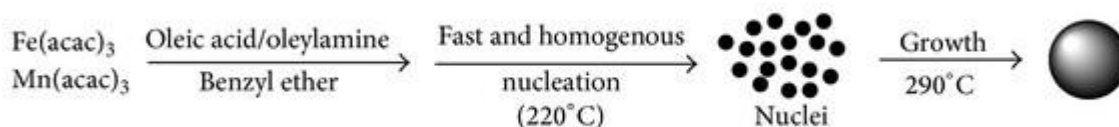


Figura 13 Processo di sintesi di NP di Manganese Ferrite per decomposizione termica [21]

3.3 SOL GEL

La sintesi di NP (Figura 13.1) con la tecnica sol-gel consiste nell'idrossilazione e condensazione di precursori molecolari in soluzione, portando alla formazione di un 'sol' di particelle nanometriche; in seguito, la condensazione e polimerizzazione porteranno alla formazione di una matrice 3D, detta 'gel'.

Questo metodo è promettente poiché comporta bassi costi, opera a temperature basse e si ottengono NP ad alta purezza e con una buona omogeneità; si ha, inoltre, un buon controllo della dimensione e della struttura delle NP. Tra gli svantaggi vi è la necessità di trattamenti termici post sintesi e l'efficienza limitata della stessa. [19][22]

Si riporta in seguito un esempio di sintesi di zinco magnesio ferriti via sol-gel:

Gli ioni metallici $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e $\text{Fe}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ di grado AR e purezza di circa 99,9%, (Sigma-Aldrich, Germania) sono stati disciolti in acqua bidistillata e la soluzione è stata messa in agitazione per 30 minuti. Successivamente, è stato aggiunto l'acido citrico in rapporto 1:3. Il pH della soluzione è stato regolato aggiungendo ammoniaca in modo tale che fosse circa 7. La soluzione è stata mescolata di continuo e riscaldata a 80°C fino a diventare un gel viscoso. È stata aumentata ancora la temperatura, fino a 120°C , così da causare l'autocombustione del gel, ottenendo una polvere. La polvere è stata, poi, macinata e sinterizzata a 600°C per 5 ore. [23]

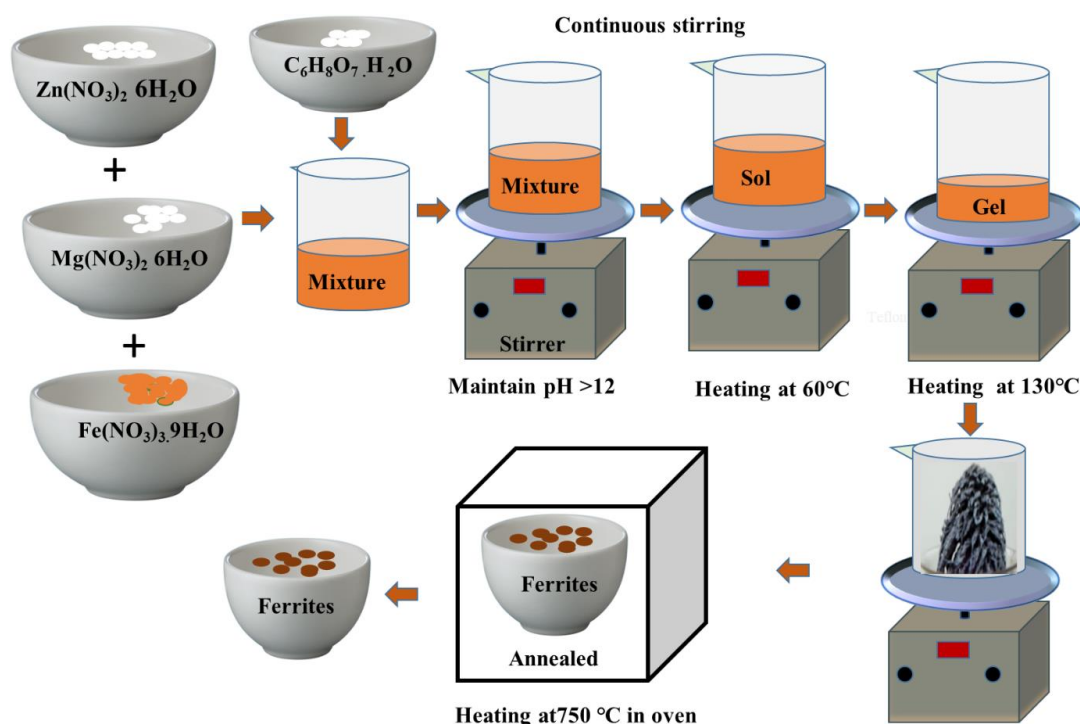


Figura 13.1 Schema sintesi sol-gel di NP di $\text{ZnMgFe}_2\text{O}_4$ [22]

3.4 SINTESI IDROTERMALE

La sintesi idrotermale di NP (Figura 13.2) prevede l'utilizzo di precursori metallici, soluzione acquosa e contenitori sigillati ad alta pressione. È previsto anche l'uso di un'autoclave in cui viene riscaldata la soluzione. Le temperature variano dai 130°C ai 250°C .

Questo metodo garantisce un ottimo controllo delle dimensioni e della loro distribuzione; è, inoltre, una tecnica molto comune ed economica, che garantisce controllo della forma delle NP e una distribuzione su larga scala. Un problema di questo tipo di sintesi è la lentezza della reazione a qualsiasi temperatura. [20]

Un esempio di sintesi di zinco magnesio ferriti è riportato di seguito:

una soluzione di Sali metallici è stata posta in un'autoclave di acciaio inossidabile sigillata col teflon, successivamente è stato iniettato del PEG-400 scaldato e sciolto al suo interno ed è stato aggiunto anche l'idrossido di sodio (NaOH) fino a raggiungere un pH 11, mescolando la soluzione per 1h. la temperatura dell'autoclave è stata portata a 180°C e mantenuta per 12h. il prodotto, dopo essere stato raffreddato, è stato filtrato, lavato ed asciugato. [24]

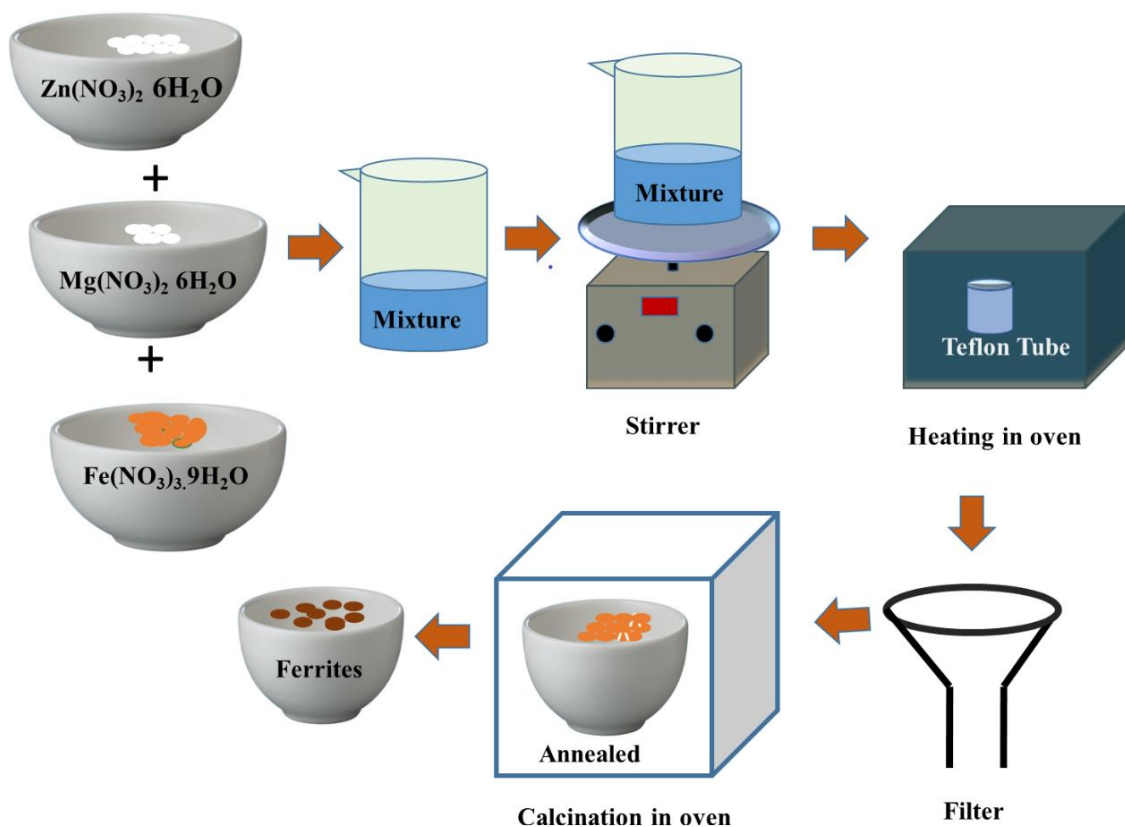


Figura 13.2 Schema sintesi idrotermale di NP di $\text{ZnMgFe}_2\text{O}_4$ [22]

3.5 MICRO-EMULSIONE

Una micro-emulsione è una soluzione liquida che si ottiene miscelando due liquidi immiscibili, come acqua e olio, ottenendo una soluzione stabile termodinamicamente e dispersa isotropicamente, grazie all'uso di un tensioattivo. Il risultato della micro-emulsione sono le cosiddette micelle. Si sfruttano proprio le micelle per sintetizzare le NP (Figura 13.3).

Questa sintesi permette un buon controllo della forma delle NP, ma la distribuzione delle dimensioni è molto ampia; servono, inoltre, grandi quantità di solvente per ottenere una quantità di sufficiente di materiale, per cui il processo non è molto efficiente e la produzione su larga scala è molto difficoltosa.[19]

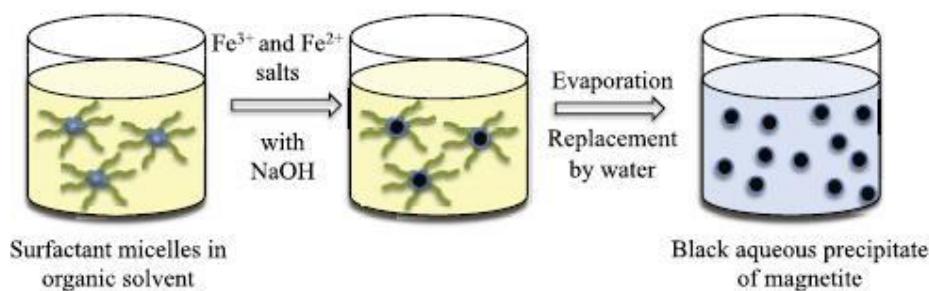


Figura 13.3 Schema sintesi micro-emulsione [64]

3.6 SINTESI IN POLIOLI

La sintesi in polioli è un metodo di produzione di NP promettente, in cui il solvente usato è, appunto, un poliolo che agisce come agente riducente per il precursore metallico scelto, che può essere un nitrato, un cloruro o un acetilacetato. Il precursore è disciolto nel solvente, che può essere glicole etilenico, glicole dietilenico, polietilenglicole. La soluzione è poi riscaldata a una temperatura inferiore di circa 50°C rispetto alla temperatura di ebollizione del poliolo, per evitare il degradamento del poliolo stesso. Durante la reazione, i metalli diventano solubili nel poliolo e successivamente si riducono, formando il nucleo della NP (Figura 13.4). [19]

Aumentando la temperatura di reazione diminuiscono le dimensioni delle NP. Nelle dimensioni influisce anche la lunghezza della catena del poliolo; in particolare, più la catena è lunga, più la NP sarà piccola. [25]

Il metodo dei polioli mostra un buon controllo della dimensione e della forma delle NP. Inoltre, è semplice, economico e riproducibile.

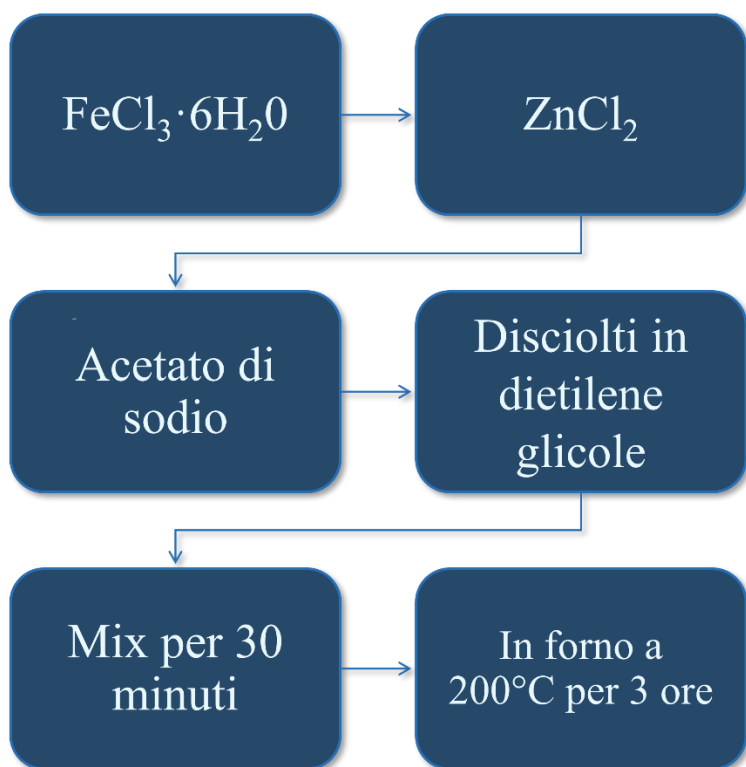


Figura 13.4 Schema sintesi con metodo dei polioli

4. PROPRIETÀ DELLE NANOPARTICELLE MAGNETICHE

Le nanoparticelle, per essere impiegate nell'ipertermia magnetica, devono generare calore, il quale verrà sfruttato per eliminare le cellule tumorali presenti nell'organismo.

4.1 MECCANISMI DI GENERAZIONE DEL CALORE

La generazione del calore avviene secondo diversi meccanismi nei materiali: perdite per isteresi, rilassamento di Néel e rilassamento Browniano.

Le **perdite per isteresi** riguardano le particelle ferromagnetiche, le quali, se sottoposte a un campo magnetico esterno alternato, presentano un ciclo di isteresi. Durante il ciclo si ha un'inversione dei momenti magnetici all'interno dei domini di Weiss e questo porta una dissipazione di energia termica e quindi una produzione di calore. Questo fenomeno non avviene nelle nanoparticelle, poiché la loro dimensione ridotta e, di conseguenza, il singolo dominio magnetico presente, le porta ad avere caratteristiche superparamagnetiche e, quindi, l'assenza di un ciclo di isteresi.

La generazione del calore nelle nanoparticelle avviene per perdite residue, cioè secondo il fenomeno del rilassamento di Néel e di Brown (Figura 14).

Il **meccanismo di Néel** è la variazione della direzione dei momenti magnetici all'interno del singolo dominio magnetico nella nanoparticella. È questa rotazione a causare una dissipazione di energia termica e quindi una generazione di calore. Il tempo di rilassamento è il tempo medio che i momenti magnetici impiegano per riorientarsi rispetto all'easy axis in un sistema di nanoparticelle a singolo dominio che non interagiscono tra loro. È detto anche tempo di rilassamento di Néel e si calcola come

$$\tau_N = \tau_0 \exp\left(\frac{KV}{k_B T}\right)$$

dove τ_0 è una costante, il cui valore è tipicamente 10^{-11} - 10^{-9} s, k_B è la costante di Boltzmann, K è la costante di anisotropia effettiva, V il volume della particella. KV rappresenta la barriera energetica magnetocristallina.

Le nanoparticelle magnetiche hanno un altro meccanismo di rilassamento, oltre al meccanismo di Néel precedentemente discusso, il cosiddetto **meccanismo Browniano**. Questo meccanismo prevede che la variazione della direzione del momento magnetico di una particella avvenga per una rotazione della particella stessa all'interno di un liquido, e non per rotazione dei momenti magnetici all'interno di essa. Il tempo di rilassamento Browniano indica il tempo medio che una particella impiega per ruotare e variare di conseguenza la direzione del proprio momento magnetico, viene indicato con τ_B e si calcola come

$$\tau_B = \frac{3\eta V_{hidr}}{k_B T_B}$$

dove V_{hidr} è il volume idrodinamico della particella e η è la viscosità del fluido in cui sono immerse le particelle.

Il meccanismo Browniano è dominante quando le particelle sono di grandi dimensioni e immerse in liquidi, mentre quello di Néel è dominante con particelle più piccole e bloccate.

Se sia il meccanismo di Néel che quello Browniano sono presenti, allora il tempo di rilassamento sarà determinato dal tempo di rilassamento più breve. Possiamo calcolare il tempo di rilassamento effettivo τ_{eff} come [26]

$$\tau_{eff} = \frac{\tau_N \tau_B}{\tau_N + \tau_B}$$

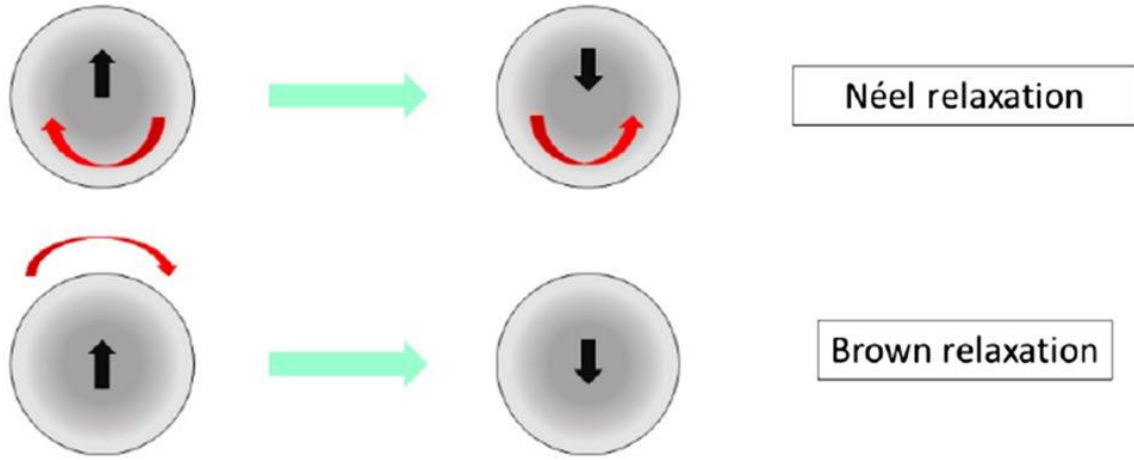


Figura 14 Meccanismi di rilassamento di Néel e di Brown [27]

Il calore generato dalle nanoparticelle può essere valutato con una grandezza detta tasso di assorbimento specifico (SAR, specific absorption rate), che può essere definita come

$$SAR = \frac{d}{dt} \left(\frac{dW}{dm} \right) = \frac{d}{dt} \left(\frac{dW}{\rho dV} \right) \left[\frac{W}{g} \right]$$

dove W è l'energia assorbita dal campione, m è la massa, V il volume, ρ è la densità e t il tempo di esposizione. [41] Dal momento che l'energia elettromagnetica assorbita dal campione è convertita in calore, il SAR può essere espressa anche come

$$SAR = C \frac{dT}{dt} \left(\frac{m_s}{m_m} \right)$$

dove C è il calore specifico del campione, $\frac{dT}{dt}$ indica la variazione di temperatura del campione nel tempo, m_s è la massa della sospensione e m_m è la massa del materiale magnetico in sospensione. Il tasso di assorbimento dovrebbe avere un valore più alto possibile, così da minimizzare le quantità di materiale magnetico da usare nelle applicazioni di ipertermia.

Il SAR può essere valutato con il metodo calorimetrico. [28]

Un parametro equivalente al SAR è la perdita di potenza specifica (SLP), che è definito come

$$SLP = \frac{\Delta T}{\Delta t} \frac{c}{m/V_s}$$

dove m è la massa dell'elemento magnetico in soluzione e V_s è il volume del campione.

Il SAR dipende dall'intensità e dalla frequenza del campo magnetico alternato applicato. Si può introdurre il 'parametro di perdita intrinseca' (ILP) per valutare la performance di conversione termica e la capacità di generazione del calore per diversi parametri del campo magnetico. L'ILP normalizza i valori del SAR e quantifica direttamente l'efficienza di generazione di calore:

$$ILP = \frac{SAR}{H^2 f} [29]$$

4.2 CARATTERIZZAZIONE MAGNETICA

Una tecnica molto usata per la misurazione delle proprietà magnetiche delle nanoparticelle è la **magnetometria a campione vibrante (VSM, Vibrating Sample Magnetometry)**. Permette di misurare la magnetizzazione di saturazione, la coercività, l'isteresi di un dato materiale.

I principali componenti sono:

- Portacampioni vibrante
- Elettromagnete che genera un campo magnetico variabile
- Bobine rilevatrici, sensori che rilevano i potenziali
- Sistema di acquisizione e elaborazione dati

Il principio di funzionamento si basa sulla legge di Faraday. Il campione magnetico viene fissato su una barra, la quale viene fatta vibrare, ed è posizionata tra due poli di un elettromagnete su cui sono posti dei sensori, delle bobine di rilevamento, sulle quali si indurrà un voltaggio, causato dalla vibrazione del campione magnetico (Figura 15). Questo voltaggio è proporzionale alla magnetizzazione del campione, che viene fatta variare dal campo magnetico prodotto dall'elettromagnete. Questo campo viene fatto variare, sia in intensità che in direzione, per poter misurare le varie proprietà magnetiche del campione. Si ottiene in uscita una curva M-H, cioè la relazione tra la magnetizzazione del campione e il campo di induzione magnetica esterno. [45]

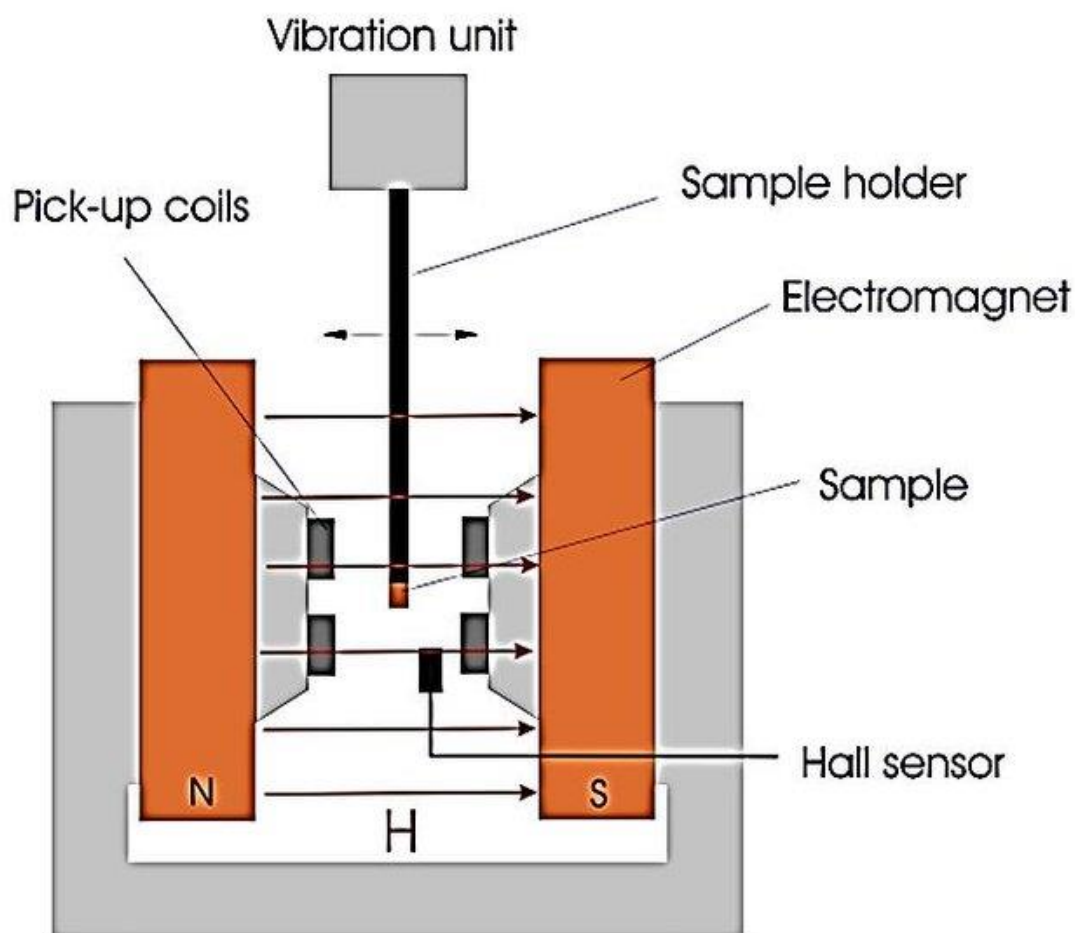


Figura 15 Componenti VSM [46]

4.3 CARATTERIZZAZIONE TERMICA

Nell'ambito dell'ipertermia magnetica, è fondamentale conoscere le proprietà termiche delle nanoparticelle. Una tecnica molto usata per la caratterizzazione termica delle nanoparticelle e per il calcolo del SAR è la calorimetria.

Il set-up è molto semplice e consiste di (Figura 16):

- Generatore di corrente
- Bobina
- Provetta porta campioni
- Isolante termico
- Sensore di temperatura

All'interno della provetta si mette il campione, al quale si aggiunge acqua o altro liquido. La provetta, dopo essere stata avvolta dall'isolante termico, si pone nella bobina, la quale è sottoposta a un campo magnetico alternato per un periodo di tempo prefissato. Il campo magnetico alternato porterà a un aumento di temperatura del campione. La temperatura viene poi misurata con un sensore, ad esempio

una termocoppia o un sensore a fibra ottica. Le misure vengono ripetute per diversi periodi di tempo, così da ottenere una curva temperatura-tempo.

La temperatura che le nanoparticelle possono raggiungere, se sottoposte a un campo magnetico alternato, dipende anche dalle condizioni in cui viene svolto il test calorimetrico. Infatti, al variare dell'intensità e della frequenza del campo applicato varia la temperatura delle nanoparticelle.

Per le applicazioni di ipertermia, il campo magnetico e la frequenza dello stesso non possono assumere qualsiasi valore, ma per ragioni di sicurezza per le applicazioni in vivo devono rispettare un limite dato dal loro prodotto: $H \cdot f \leq 5 \cdot 10^9 \text{Am}^{-1}\text{s}^{-1}$, detto limite di Hergt, dove H è l'intensità del campo e f la frequenza. [47]

La valutazione del SAR con il metodo calorimetrico può essere compromessa da errori dovuti allo scambio termico del magnetofluido con l'esterno, per cui l'uso di un isolante termico può prevenirli. L'utilizzo di quest'ultimo garantisce le condizioni adiabatiche dell'esperimento. Nel caso del magnetofluido, il SAR può essere calcolato come

$$SAR_{MNP_s} = C_{MF} \frac{\Delta T}{\Delta t} \frac{m_{MF}}{m_{MNP_s}}$$

In cui m_{MF} indica la massa del magnetofluido, m_{MNP_s} la massa delle nanoparticelle disperse in soluzione, C_{MF} è la capacità termica del magnetofluido, ΔT e Δt la variazione di temperatura e tempo, in condizioni adiabatiche.[28]

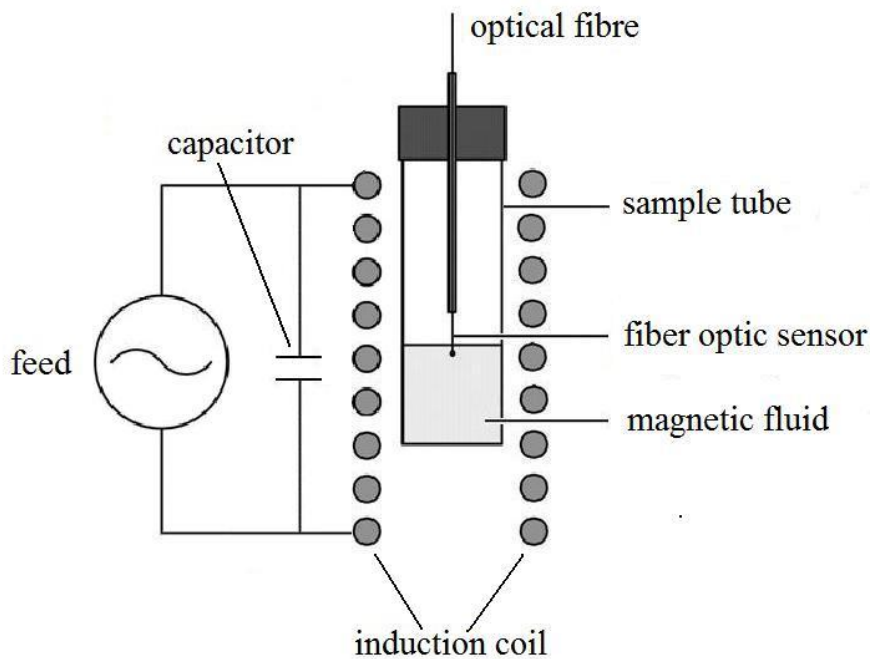


Figura 16 Prova calorimetrica e misurazione SAR: set-up [28]

5. CARATTERIZZAZIONE DELLE NANOPARTICELLE

È possibile caratterizzare le NP con diversi strumenti di analisi, che permettono di studiare la forma, la dimensione, la composizione, la superficie delle stesse.

5.1 DIFFRAZIONE A RAGGI X (XRD)

La **diffrazione a raggi X (XRD, X-ray diffraction)** è una tecnica usata per caratterizzare materiali cristallini, identificando le strutture, le fasi, l'orientamento dei cristalli, ma anche la dimensione media dei grani e la cristallinità. Questo metodo di analisi è basato sull'interferenza costruttiva tra raggi X monocromatici e un campione cristallino, affinché l'interferenza avvenga si devono soddisfare le condizioni della legge di Bragg:

$$n\lambda = 2d\sin\theta$$

dove d è la distanza tra i piani di diffrazione, λ è la lunghezza d'onda della radiazione, θ è l'angolo d'incidenza, n è un intero. I raggi X hanno una lunghezza d'onda che varia da 1 a 100Å. [48]

I diffrattometri a raggi X sono composti da diversi elementi (Figura 17):

- Tubo a raggi X: è un tubo catodico contenente un filamento che scaldandosi emette elettroni, essi sono poi sottoposti a un voltaggio che permette di accelerarli, così da bombardare il campione da analizzare. Gli elettroni hanno energia sufficiente da espellere un elettrone dal campione, il quale viene sostituito da elettroni più esterni, questo processo porta all'emissione di raggi X caratteristici. Ogni raggio X ha una lunghezza d'onda caratteristica dell'elemento di cui è composto il campione.
- Filtri: i raggi X emessi sono policromatici per cui, per ottenere una radiazione monocromatica, si utilizzano dei filtri, che possono essere dei monocromatori a cristallo o delle lamine filtranti.
- Porta campioni: vi si pone il campione che deve essere analizzato, ruota attorno all'asse centrale di un angolo θ per poter ottenere un profilo completo di diffrazione.
- Detector di raggi X: registra e processa l'intensità dei raggi X e converte il segnale in un segnale elettrico proporzionale all'intensità del fascio di raggi X incidente. Durante l'acquisizione, esso ruota di 2θ per catturare tutti le radiazioni diffratte. Il segnale viene poi digitalizzato. [49]

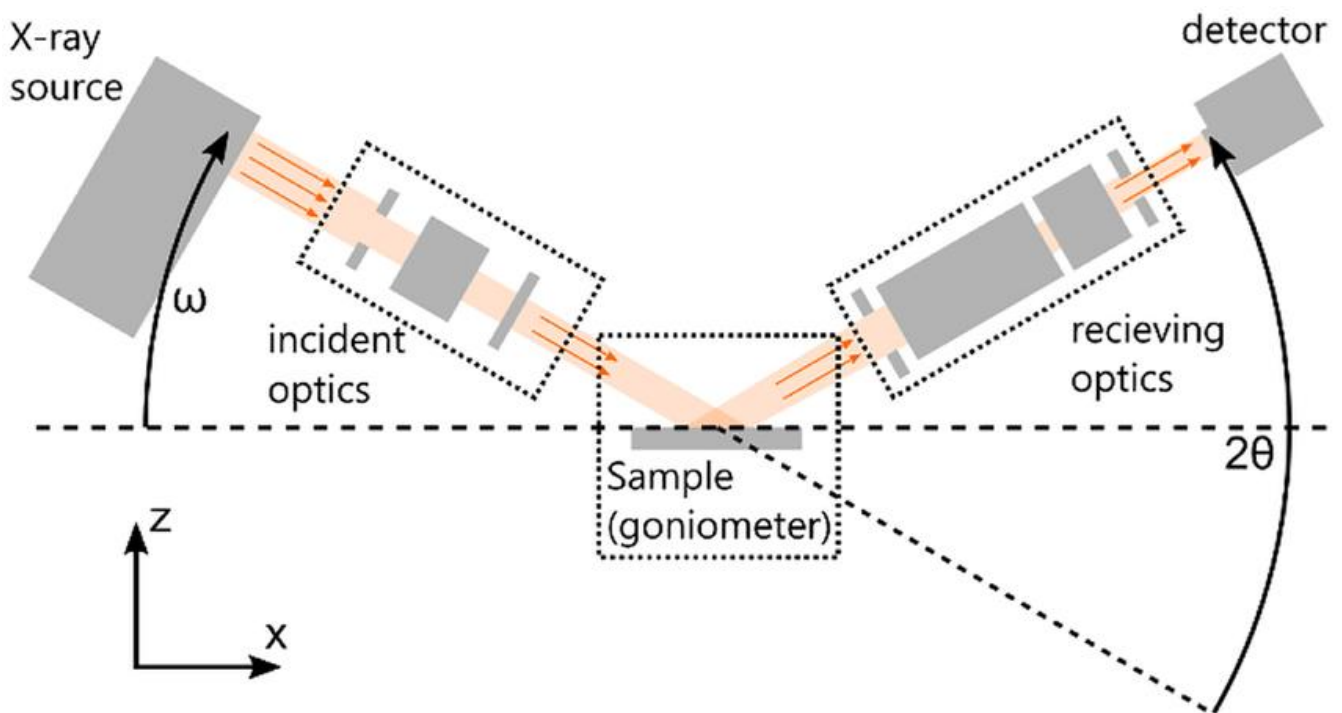


Figura 17 XRD: componenti e funzionamento [50]

Il segnale in uscita è uno spettro composto da vari picchi caratteristici, dipendenti dalla composizione del campione analizzato.

Per gli ossidi metallici, si usa la tecnica ‘powder XRD’, che consiste nell’analizzare polveri del campione, opportunamente preparate: devono essere polveri sottili e i grani devono essere uniformi nella dimensione, non ci devono essere agglomerati di polvere. In questa tecnica il campione ruota, per cui l’angolo θ è variabile. I cristalli con l’appropriato orientamento daranno una rifrazione di Bragg, che verrà registrata e riportata nel grafico delle intensità.

Il grafico in uscita dall’analisi XRD è un grafico delle intensità delle radiazioni in funzione all’angolo d’incidenza delle stesse. L’intensità misurata consiste in un picco di diffrazione di Bragg della fase cristallina sovrapposto allo scattering causato dalla fase amorfa, che non produce picchi ma un rumore di sottofondo. Separando il contributo cristallino da quello amorfo si può determinare il grado di cristallinità del materiale.[51]

Si può vedere nella figura 18 un esempio di spettro XRD di nanoparticelle di zinco ferrite, con i picchi caratteristici. I vari picchi di diffrazione di Bragg sono etichettati con una serie di tre numeri (hkl). [48]

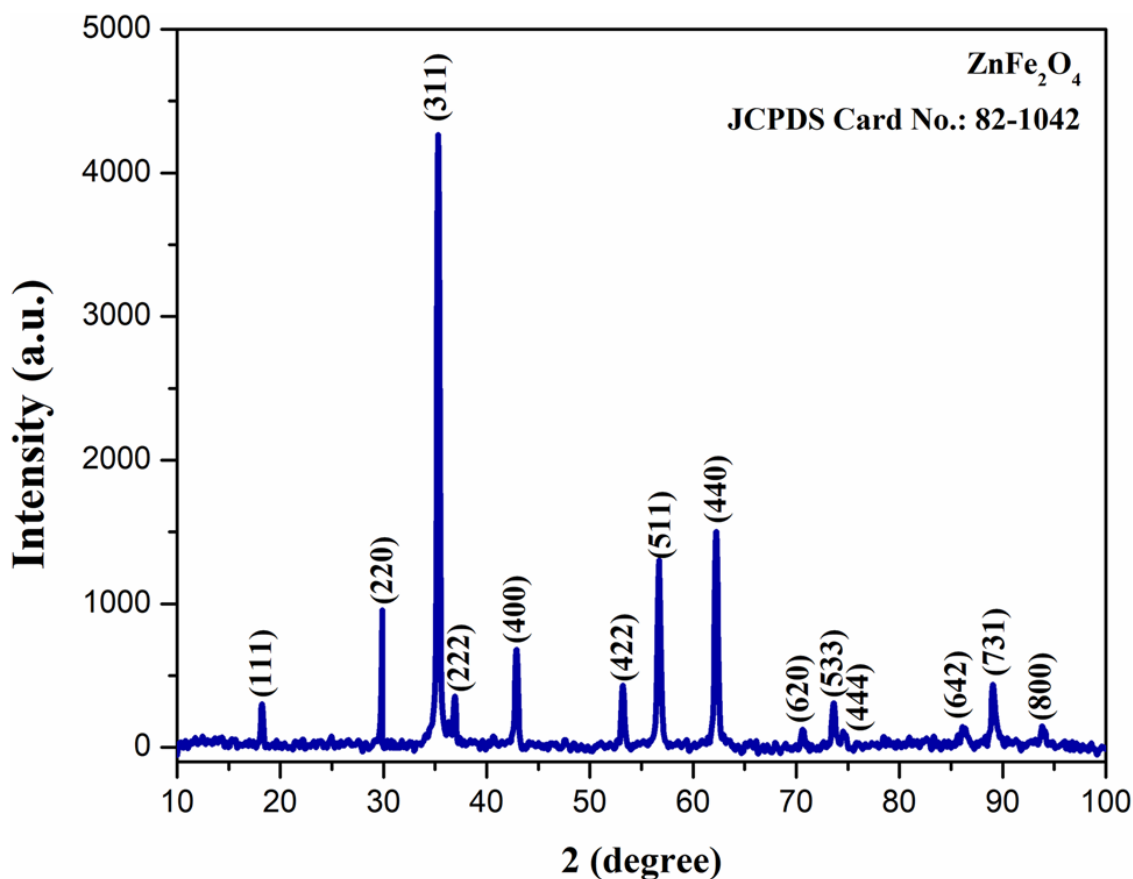


Figura 18 Spettro XRD di NP di zinco ferrite [52]

5.2 MICROSCOPIA ELETTRONICA A SCANSIONE (SEM E FESEM) E ANALISI COMPOSIZIONALE (EDS)

La **microscopia elettronica a scansione (SEM, scanning electron microscopy)** è una tecnica di caratterizzazione superficiale molto utilizzata, che sfrutta un fascio di elettroni per formare un'immagine. Le immagini prodotte con questa tecnica hanno una risoluzione molto alta. Il fascio ha un'energia che può variare da pochi keV a 50keV.

I campioni, per essere analizzati con questa tecnica, devono essere conduttivi, poiché il fascio elettronico genera una carica sulla superficie del campione e qualora esso non sia conduttivo, la carica si accumulerebbe nella superficie e non permetterebbe la produzione di immagini chiare, ma affette da distorsione. I materiali che non lo sono possono essere ricoperti da un sottile coating in materiale conduttivo; un elemento molto usato è l'oro.

Il fascio di elettroni è emesso da un filamento che funge da catodo ed è diretto verso un anodo; esso passa attraverso una lente che permette di focalizzarlo, ottenendo così un fascio di spessore ridotto (circa 5nm). Il fascio passa poi attraverso una lente obiettivo che permette di defletterlo sulla superficie del campione da analizzare. Quando il fascio di elettroni raggiunge la superficie del campione, viene deflesso dagli atomi del campione stesso. Avviene un fenomeno di scattering del fascio elettronico, il quale viene sfruttato per ottenere le immagini, grazie a dei rilevatori che catturano gli elettroni deflessi e li convertono in segnali elettrici.[51]

La **microscopia elettronica a scansione con emissione di campo (FESEM, field emission scanning electron microscopy)**, a differenza della SEM, utilizza come sorgente un cannone a emissione di campo (field emission gun, FEG), (Figura 19) che garantisce un fascio elettronico più sottile e di conseguenza una risoluzione maggiore, di circa 1-2nm (circa 3-6 volte maggiore rispetto a quella della SEM). Utilizza, inoltre, potenziali più bassi rispetto alla SEM, dai 0.02 ai 5kV.

Anche la FESEM richiede che il campione sia conduttivo ed è necessario un rivestimento con materiale conduttivo, qualora il campione non lo sia.

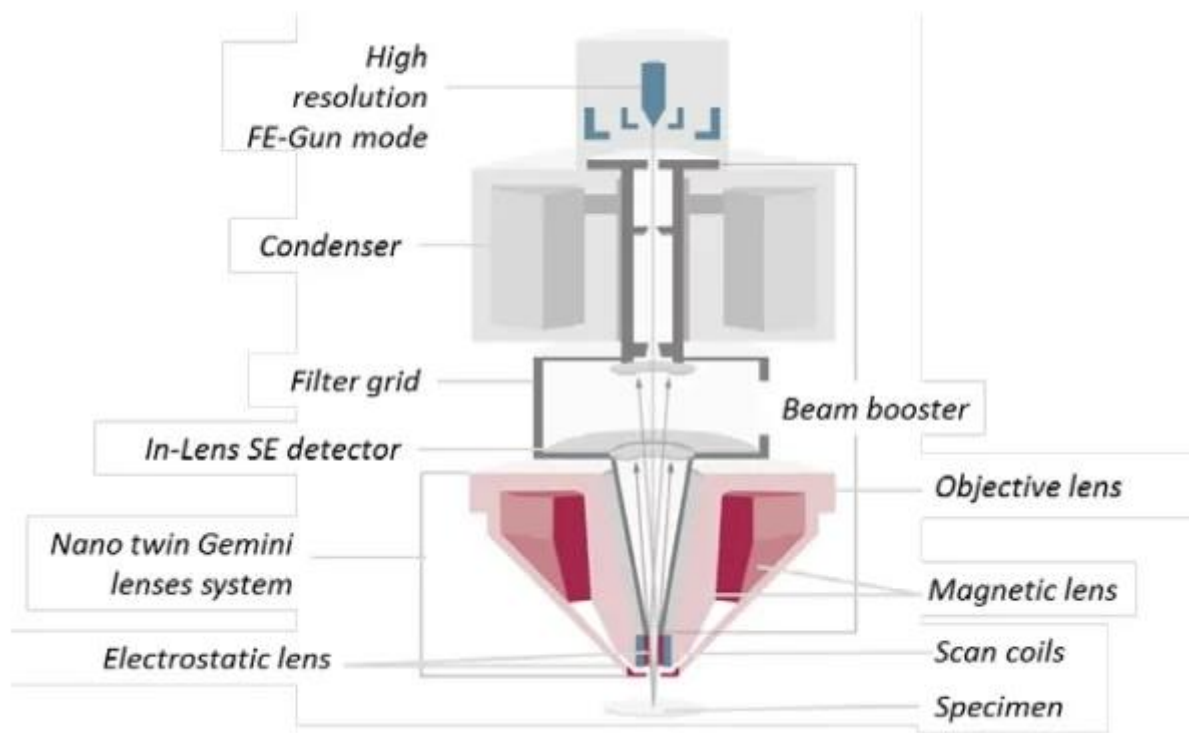


Figura 19 (FESEM: componenti principali) [53]

La FESEM è uno strumento non distruttivo e multiuso che ci permette di raccogliere informazioni circa la morfologia, l'arrangiamento e la composizione dei nanomateriali. Consente di ottenere immagini di alta qualità. (Figura 20)

La sorgente elettronica della FESEM è basata su un gradiente di potenziale, mentre quella della SEM è basata sull'effetto termoionico. Un campo elettrico è applicato in prossimità del catodo, il filamento che emette elettroni, e l'intensità e la sua vicinanza permettono di regolare la velocità con la quale gli elettroni viaggiano. Le analisi con il FESEM richiedono condizioni di alto vuoto, per avere stabilità del fascio elettrico e prevenire la contaminazione del catodo, per migliorare la risoluzione spaziale e minimizzare la carica del campione. Lo strumento prevede due anodi, la differenza di potenziale tra catodo e anodo 1 genera un campo elettrico che permette l'emissione degli elettroni dal filamento, quella tra catodo e anodo 2 aumenta l'energia del fascio e permette di accelerare il fascio stesso, poiché la velocità degli elettroni dipende dall'energia del fascio. È grazie a questo potenziale, oltre che allo spessore molto piccolo del fascio, che si ottiene una risoluzione molto alta. [54]

Vi sono tre tipi di cannoni a emissione di campo (FEG):

- Cold field emission (CFE): l'emissione del fascio elettronico avviene a temperatura ambiente e dipende solo dal campo elettrico cui sono soggetti gli elettrodi. Genera correnti ridotte, ma il diametro piccolo del fascio compensa il difetto. Dopo un periodo prolungato di utilizzo possono formarsi degli strati di gas assorbiti vicino la punta del FEG e questo può rendere l'emissione instabile. I gas possono essere eliminati scaldando la punta fino a 2500K.
- Thermal field emission (TFE): opera ad alte temperature (1800K), le quali minimizzano la formazione di gas e aumenta la stabilità del fascio.
- Schottky emission (SC): simile al CFE, ma la sorgente elettronica ha dimensioni maggiori, questo previene le vibrazioni della stessa, portando a una maggiore stabilità del fascio. [55]

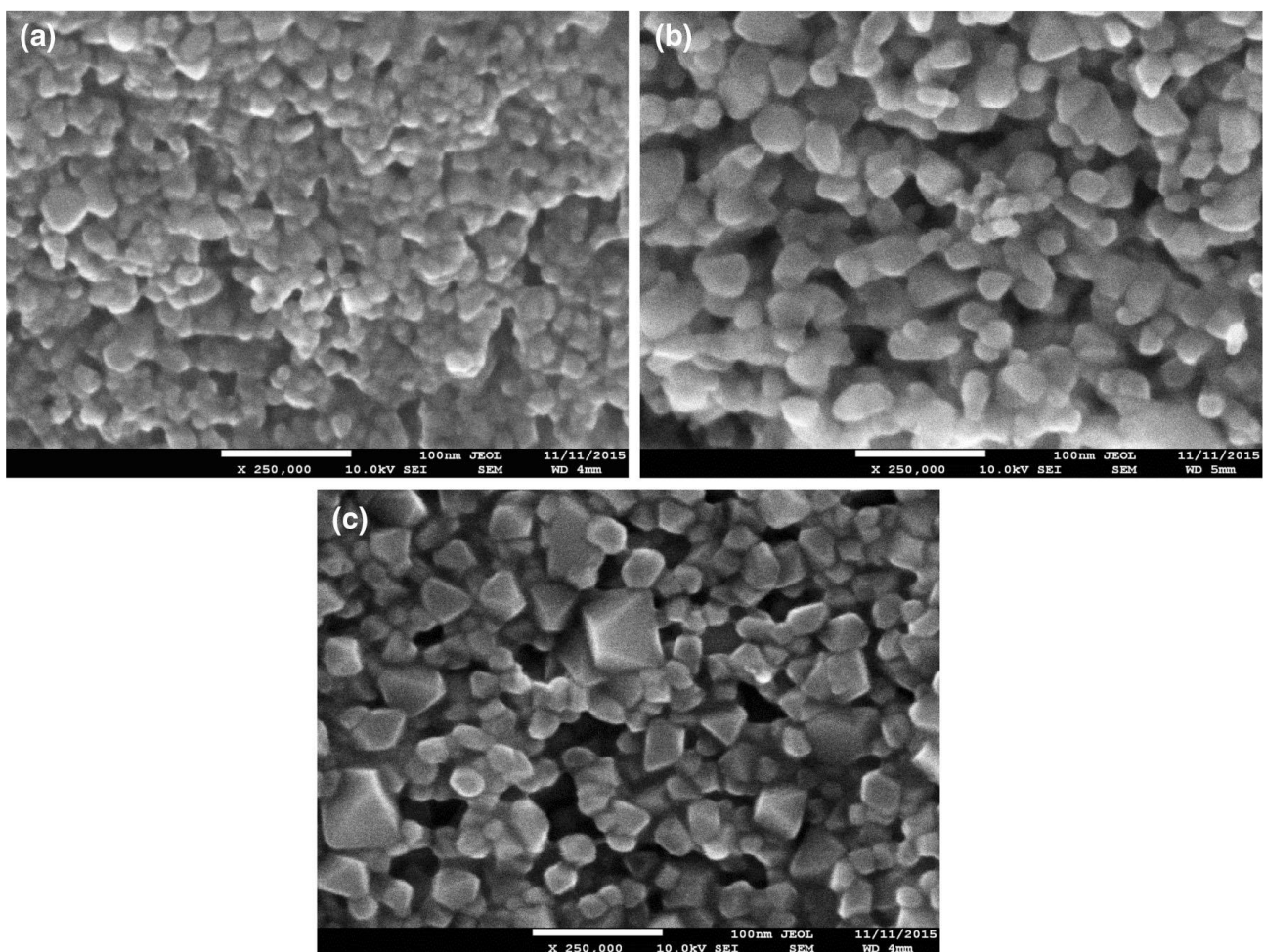


Figura 20 Immagine FESEM di NP di zinco ferrite sintetizzata col metodo sol-gel e sottoposta a trattamento termico a a)400°C b)600°C e c)800°C [56]

La **spettroscopia a raggi X a dispersione di energia (EDS o EDX)** è una tecnica di microanalisi chimica che viene eseguita in concomitanza con un'analisi SEM o FESEM. È un'analisi qualitativa che riporta la composizione chimica del campione analizzato. Quando il campione viene colpito dal fascio elettronico, durante un'analisi al microscopio elettronico a scansione, esso emette raggi X, i quali vengono sfruttati per fare un'analisi della composizione del campione o, meglio, di un piccolo volume del campione, che può essere microscopico o nanometrico. Ogni campione è composto da diversi elementi chimici, i quali emettono raggi X con un'energia caratteristica. Ogni elemento ha

uno spettro di emissione unico. I detector misurano il numero di raggi X emessi e la loro energia. Determinando l'energia dei raggi X, si riesce a risalire all'elemento chimico che l'ha emesso e, di conseguenza, di cui è composto il campione. (Figura 21)

È possibile fare anche un'analisi quantitativa del campione, in cui si misura la quantità di elementi presenti.[51]

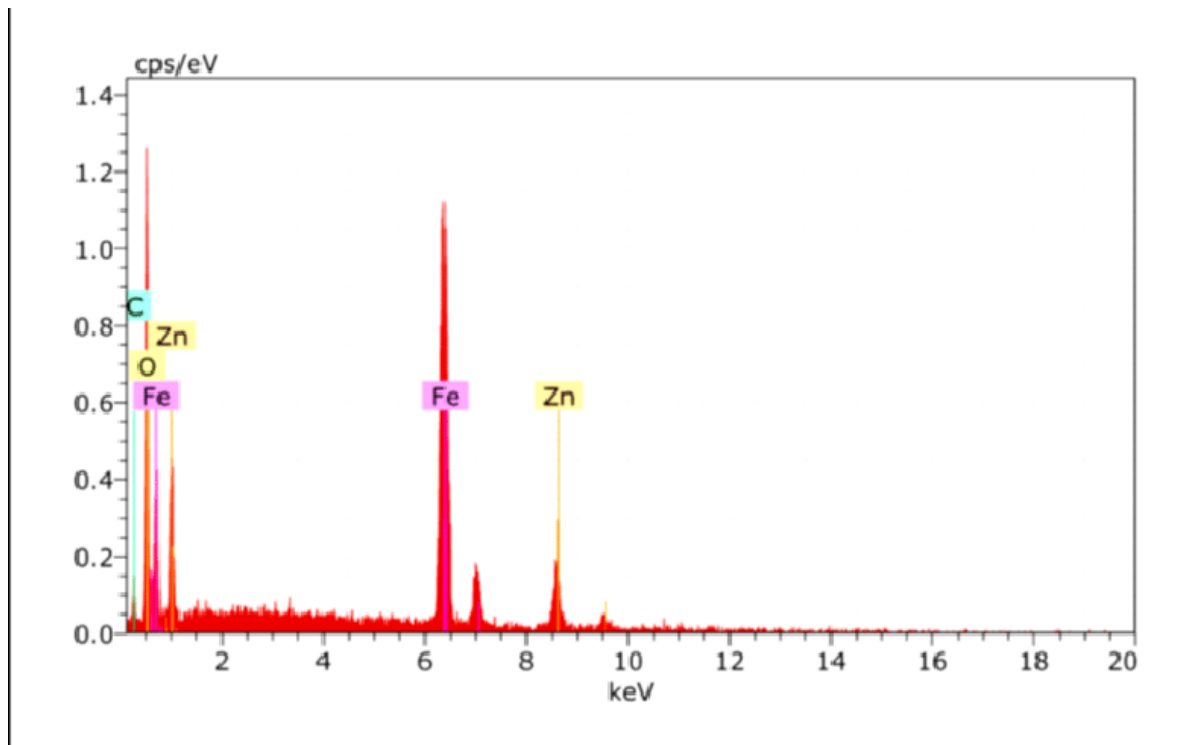


Figura 21 EDS: Analisi composizionale di NP di zinco ferrite [57]

5.3 MICROSCOPIA ELETTRONICA A TRASMISSIONE (TEM)

La **microscopia elettronica a trasmissione (TEM, transmission electron microscopy)** è una tecnica avanzata per lo studio di morfologia, composizione e cristallinità di un campione che sfrutta le interazioni tra gli elettroni e il campione stesso. Gli elettroni sono emessi da un filamento, il fascio viene accelerato sottoponendolo a un potenziale, passa attraverso lenti elettromagnetiche che permettono il focus del fascio e colpiscono uno schermo in cui sono convertiti in fotoni luminosi per produrre un'immagine.

Lo strumento presenta diversi componenti (Figura 22):

- Sorgente elettronica
- Set di lenti condensatore: permettono di concentrare il fascio elettronico.
- Set di lenti obiettivo: raccoglie tutti gli elettroni, dopo che hanno interagito col campione.
- Set di lenti intermedie: amplificano l'immagine prodotta e la proiettano su uno schermo fluorescente o su un sistema di rivelazione digitale.

- Sistema di rilevazione [48]

Un limite della TEM è dato dal fatto che il campione da testare deve essere sotto forma di lamina sottilissima, in modo che gli elettroni possano passare attraverso di esso. [51]

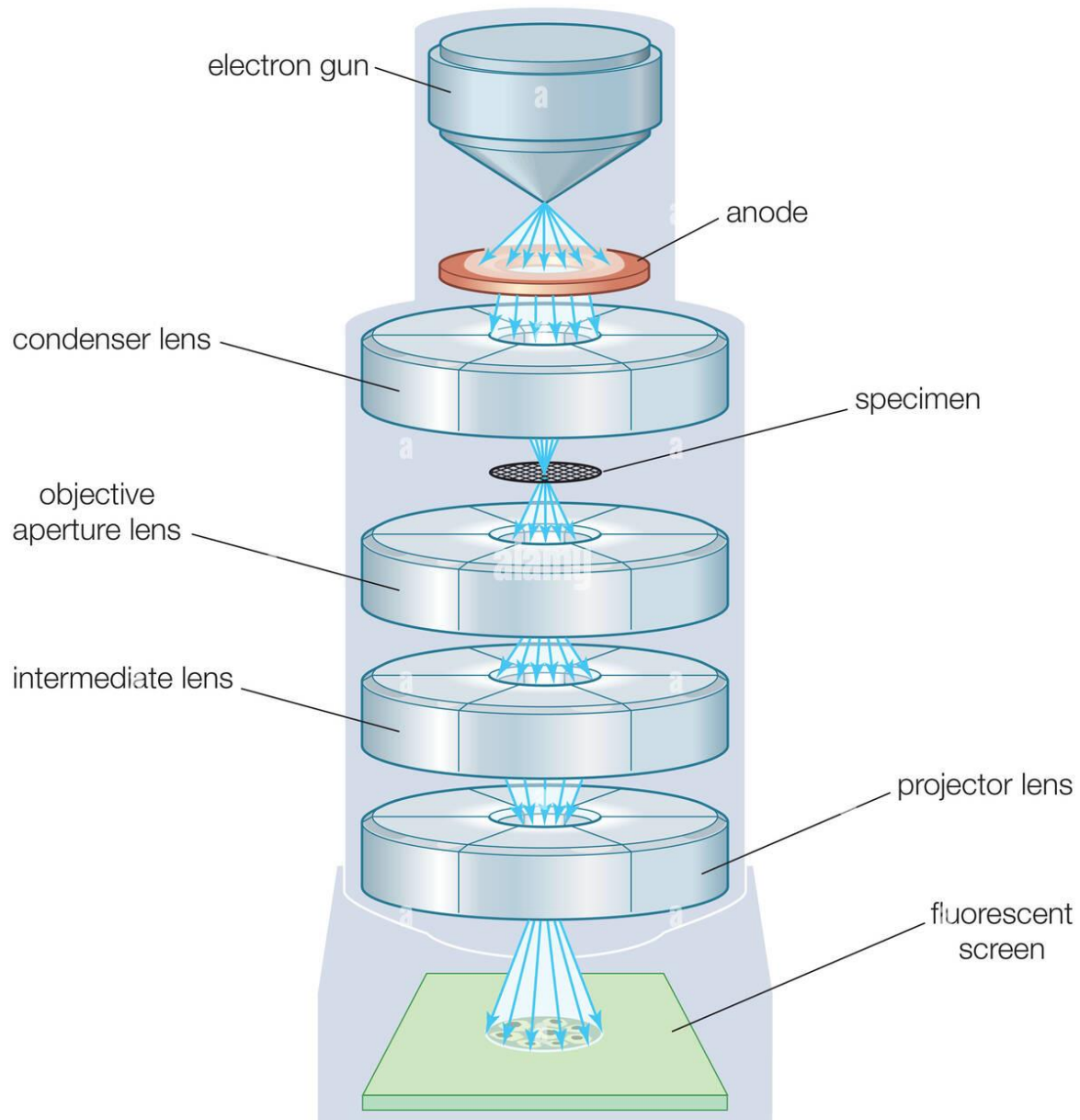


Figura 22 TEM: componenti [58]

Questa tecnologia ha una risoluzione elevatissima, circa 0.2nm, che le permette di produrre immagini molto più dettagliate rispetto al SEM (Figura 23).

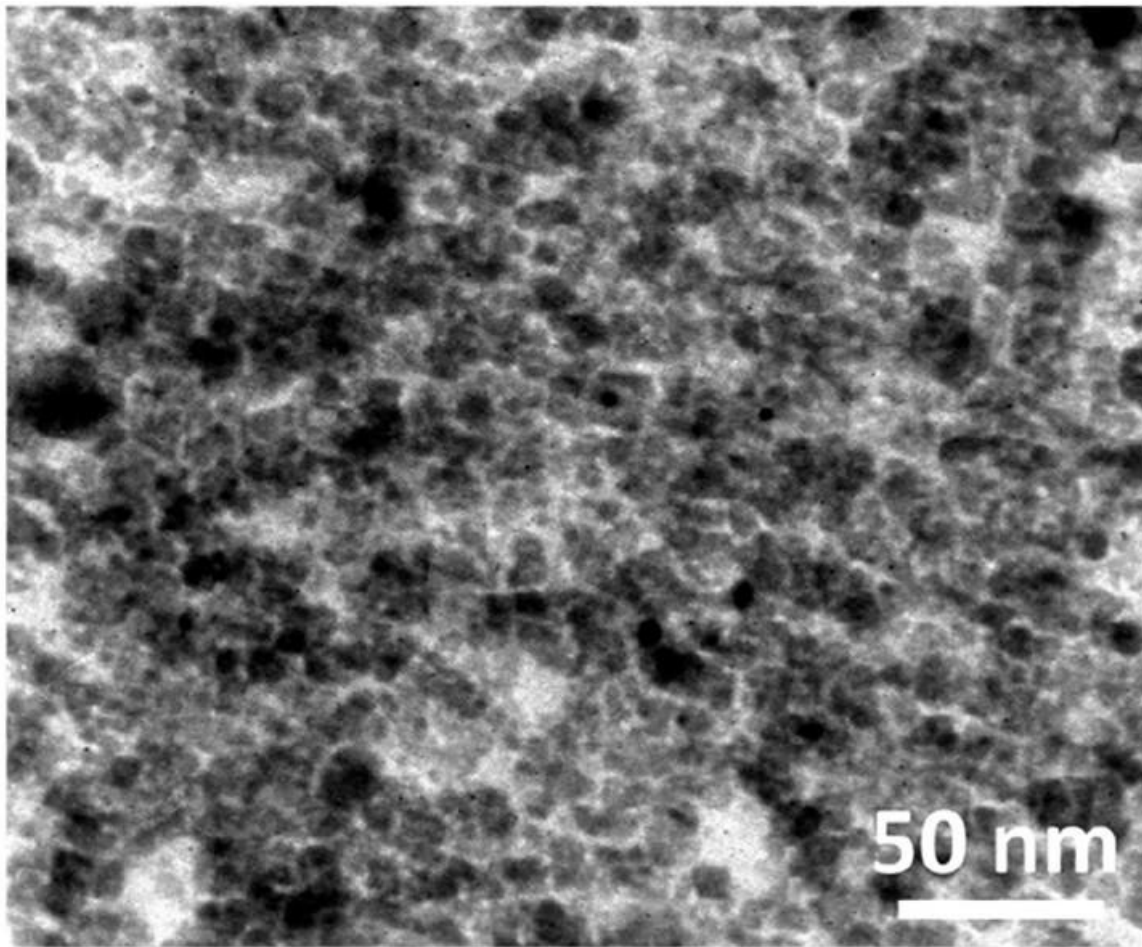


Figura 23 TEM: analisi di NP di zinco ferrite [59]

6. MATERIALI E METODI

6.1 SCELTA DELLA ZINCO FERRITE

Nella ricerca del materiale perfetto per l'ipertermia a induzione magnetica si stanno facendo diversi studi negli ultimi decenni; in particolare dopo aver esplorato la magnetite e averla studiata in tutte le sue caratteristiche, si è pensato di sperimentare altri ossidi di ferro in modo da migliorarne le proprietà.

La magnetite presenta una magnetizzazione di saturazione alta, una buona biocompatibilità e il costo per la produzione è ridotto. Un suo limite risiede nella diminuzione della saturazione di magnetizzazione al diminuire delle dimensioni, in particolare nel range 10-20nm, range in cui deve essere sintetizzata al fine di poter essere impiegata nell'ipertermia magnetica. Una soluzione a questo problema è stata trovata nelle ferriti (MFe_2O_4): la sostituzione di ioni Fe^{2+} con ioni M^{2+} nella struttura porta infatti a un aumento della magnetizzazione di saturazione. [60]

Al fine di scegliere il metallo bivalente, è stata condotta una approfondita ricerca bibliografica, in cui sono stati valutati diversi parametri per i vari tipi di ferriti. In particolare, è stato preso in considerazione il tasso di assorbimento specifico (SAR) di varie composizioni ferritiche e le temperature che esse riescono a raggiungere nelle prove calorimetriche, bisogna però tenere in considerazione il fatto che le caratteristiche delle nanoparticelle variano a seconda delle condizioni in cui sono svolti gli esperimenti, quindi al variare dell'intensità del campo magnetico applicato (H) e della sua frequenza (f), ma anche a seconda delle concentrazioni di nanoparticelle utilizzate (c) per condurre gli studi:

-la **cobalto ferrite** presenta diverse caratteristiche a seconda dello studio condotto: Darwish et al. (2019) hanno sintetizzato nanoparticelle per co-precipitazione in acqua ottenendo un SLP di 465W/g per $H=50kA/m$, $f=97kHz$ e $c=4mg/mL$, raggiungendo una T di 45°C in 9 minuti; un altro studio riporta come le loro nanoparticelle, sintetizzate col metodo della decomposizione termica, presentano un SAR di 400W/g per $H=20kA/m$ e $f=105kHz$, ma raggiunge un ΔT di 3°C, non sufficiente ad ottenere la necrosi delle cellule tumorali [32]; Lucht et al. (2019) hanno sintetizzato nanoparticelle per co-precipitazione, ottenendo un SLP di 40W/g con $H=19.4kA/m$, $f=10kHz$ e $c=10mg/mL$, l'SLP ha valori più bassi rispetto agli altri studi, ma i campioni riescono a raggiungere un ΔT di 9°C, una variazione sufficiente per l'applicazione nell'ipertermia magnetica; un altro studio ha riportato nanoparticelle sintetizzate col metodo dei polioili con $SAR=77W/g$ con $f=167kHz$, $H=21kA/m$ [44].

-la **zinco ferrite** è un materiale a cui si sono interessati in molti: Sabale et al. (2015) hanno sintetizzato nanoparticelle col metodo dei polioili, ottenendo $SAR=42.26W/g$, con $f=276kHz$, $c=10mg/mL$ e $H=26.6kA/m$, conducendo poi le prove calorimetriche hanno riportato il raggiungimento di temperature intorno ai 50°C; lo studio condotto da Iacovita et al. (2019) riporta campioni con SAR molto elevate, con l'applicazione di un campo con $f=355kHz$ e $H=30kA/m$, con $c=1mg/mL$, hanno ottenuto $SAR=700W/g_{metal}$; Fizesan et al. (2021) hanno sintetizzato nanoparticelle col metodo dei polioili che mostrano, con $H=50kA/m$, $f=355kHz$, $c=1mg_{Fe}/mL$, $SAR=70 W/g_{Fe}$.

-la **nickel ferrite** è stata scelta come materiale per la sintesi di nanoparticelle magnetiche per diversi studi: i campioni sintetizzati da Bae et al. (2009) col metodo sol-gel presentano SAR di 570 W/Kg con $H=12.8kA/m$ e $f=90kHz$, le prove di riscaldamento hanno mostrato come i campioni raggiungano temperature di 45°C-55°C; un altro studio mostra nanoparticelle, sintetizzate per conventional organic phase process, con $SLP=280W/g$ con $H=50kA/m$, $f=195kHz$ e $c=1mg/mL$, raggiungendo le temperature adeguate all'ipertermia magnetica. [33]

-la **manganese ferrite** è stata studiata in vari report: le nanoparticelle sintetizzate da Demirci et al (2019) mostrano un SLP= 280W/g con H=50kA/m, f=195kHz e c=1mg/mL, con temperature al di sopra del range indicato per l'ipertermia (60°C), sintetizzate con conventional organic phase process; mentre Iacovita et al. (2019) hanno riportato SAR pari a 900W/g con f=355kHz, H=30kA/m e c=1mg/mL, per i loro campioni sintetizzati col metodo dei polioli.

Nella ricerca effettuata sono state prese in considerazioni anche composizioni più complesse, che contengano due o più metalli. Molte di esse presentano buone caratteristiche e proprietà migliorate, grazie alla combinazione di elementi. Per semplicità della procedura, però, si è scelto di optare per ferriti che contengano un solo metallo bivalente.

È possibile notare come le caratteristiche delle NP variano in base alle condizioni di lavoro e di sintesi: in particolare, si può notare come all'aumentare del campo magnetico e della sua frequenza aumenti il SAR/SLP, mentre al diminuire della concentrazione di nanoparticelle usate per condurre le prove calorimetriche aumentino il SAR/SLP e la temperatura raggiunta.

La tabella 2 mette a confronto varie nanoparticelle ferritiche e le loro caratteristiche termiche.

Tabella 2. Composizioni, metodi di sintesi e proprietà di diversi tipi di ferriti studiate in letteratura

	COMPOSIZIONE	METODO SINTESI	SAR-SLP	TEMPERATURE RAGGIUNTE
Cobalto Ferrite con citrato di sodio [30]	CoFe ₂ O ₄	Co-precipitazione	SLP=465W/g _{metal} con H=50kA/m e f=97kHz e c=4mg/mL in acqua	T= 45°C raggiunta in t=9min con H=50kA/m e c=8mg/mL in acqua
Zinco-Cobalto Ferrite con citrato di sodio [30]	Zn-CoFe ₂ O ₄	Co-precipitazione	SLP=523.45W/g _{metal} con H=50kA/m e f=97kHz e c=4mg/mL in acqua La presenza di Zn aumenta l'SLP perché l'accoppiamento magnetico tra ferrite soft e hard modula l'anisotropia magnetica e questo porta a un innalzamento del valore dell'SLP.	T= 45°C raggiunta in t=3min con H=50kA/m e c=8mg/mL in acqua
Nickel Ferrite con coating in Chitosano [31]	Chitosano-NiFe ₂ O ₄	Sol-gel	SAR=570 W/Kg con H=12.8kA/m e f=90kHz, m=60mg (in stato solido, per MNP di 24.8nm)	T= 45°C con H=11.1kA/m, f=110kHz (in stato solido, MNP di 24.8nm) T= 55°C

				con $H=12.8\text{kA/m}$, $f=90\text{kHz}$ (in stato solido, MNP di 24.8nm) $T=45^\circ\text{C}$ con $H=12.8\text{kA/m}$, $f=40\text{kHz}$ (in stato solido, MNP di 35nm) In agar le temperature sono molto più basse ($\Delta T=3^\circ\text{C}$, rispetto a $\Delta T=21.5^\circ\text{C}$ in stato solido).
Cobalto Ferrite con coating in PMAO [32]	PMAO- $\text{Co}_{0.65}\text{Fe}_{2.35}\text{O}_4$	Decomposizione Termica	SAR= 400W/g con $H=20\text{kA/m}$ e $f=105\text{kHz}$	$\Delta T=3^\circ\text{C}$ ($\Delta T=T_{\text{tumore}}-T_{\text{pelle}}$) $T=40^\circ\text{C}$
Cobalto Ferrite con coating in acido oleico e EDT [33]	EDT-OA- CoFe_2O_4	Conventional organic phase process	SLP=150W/g con $H=50\text{kA/m}$, $f=195\text{kHz}$ e $c=1\text{mg/mL}$ (in acqua) SLP=125W/g con $H=50\text{kA/m}$, $f=195\text{kHz}$ e $c=1\text{mg/mL}$ (in ethylene glycol)	$T=50^\circ\text{C}$ con $H=50\text{kA/m}$, $f=195\text{kHz}$ e $c=1\text{mg/mL}$ (in acqua) $T=60^\circ\text{C}$ con $H=50\text{kA/m}$, $f=195\text{kHz}$ e $c=1\text{mg/mL}$ (in ethylene glycol)
Manganese Ferrite con coating in acido oleico e EDT [33]	EDT-OA- MnFe_2O_4	Conventional organic phase process	SLP=280W/g con $H=50\text{kA/m}$, $f=195\text{kHz}$ e $c=1\text{mg/mL}$ (in acqua) SLP=250W/g con $H=50\text{kA/m}$, $f=195\text{kHz}$ e $c=1\text{mg/mL}$ (in ethylene glycol)	$T=60^\circ\text{C}$ raggiunta in $t=1200\text{s}$, con $H=50\text{kA/m}$, $f=195\text{kHz}$ e $c=1\text{mg/mL}$ (in acqua) $T=60^\circ\text{C}$ raggiunta in $t=1200\text{s}$, con $H=50\text{kA/m}$, $f=195\text{kHz}$ e $c=1\text{mg/mL}$ (in ethylene glycol)
Nickel Ferrite con coating in acido oleico e EDT [33]	EDT-OA- NiFe_2O_4	Conventional organic phase process	SLP=280W/g con $H=50\text{kA/m}$, $f=195\text{kHz}$ e $c=1\text{mg/mL}$ (in acqua) SLP=125W/g con $H=50\text{kA/m}$, $f=195\text{kHz}$ e $c=1\text{mg/mL}$ (in ethylene glycol)	$T=55^\circ\text{C}$ raggiunta in $t=1200\text{s}$, con $H=50\text{kA/m}$, $f=195\text{kHz}$ e $c=1\text{mg/mL}$ (in acqua) $T=55^\circ\text{C}$ raggiunta in $t=1200\text{s}$,

				con H=50kA/m, f=195kHz e c=1mg/mL (in ethylene glycol)
Nickel-Zinco Ferrite con coating in CTAB [34]	$\text{Ni}_x\text{Zn}_{1-x}\text{Fe}_2\text{O}_4$ con x=0.5 e 0.75	Coprecipitazione	Per x=0.5 SAR=75W/g con H=14.98kA/m, f=337kHz e c=2mg/mL Per x=0.75 SAR=347W/g con H=14.98kA/m, f=337kHz e c=2mg/mL	Per x=0.5 T=45°C raggiunta in t=1000s con H=14.98kA/m, f=337kHz e c=2mg/mL) Per x=0.75 T=47°C raggiunta in t=100s con H=14.98kA/m, f=337kHz e c=2mg/mL
Cobalto Ferrite con coating in Silica [35]	$\text{SiO}_2\text{-CoFe}_2\text{O}_4$	Precipitazione (sintesi_8)	SLP=40W/g Con H=24.4mT (19.4kA/m), f=10kHz e 1mL 1wt% di CoFe_2O_4	$\Delta T=9^\circ\text{C}$ raggiunta in t=600s Con H=24.4mT (19.4kA/m), f=10kHz (in acqua)
Manganese- Zinco Ferrite modificato con acido ialuronico [36]	$\text{HA-Mn}_{0.6}\text{Zn}_{0.4}\text{Fe}_2\text{O}_4$	Decomposizione Termica	SAR=247.2W/g Con H=64.1A, f=178kHz e c=2mg/mL	$\Delta T=7^\circ\text{C}$ raggiunta in t=3h T=42°C in t=500s Con H=64.1A, f=178kHz (in vivo su topo)
Ferro- Manganese- Gadolinio Ferrite con coating in acido citrico [37]	CA- $\text{Fe}_{0.3}\text{Mn}_{0.7}\text{Gd}_x\text{Fe}_2\text{O}_4$ (x = 0, 0.02, 0.04, 0.06, 0.08 and 0.1)	Co- precipitazione	Con H=168.89Oe (13.439kA/m) (1) Con H=251.14Oe (19.985kA/m) (2) f=289kHz e c=5mg/mL Per x=0 SAR=100W/g (1) SAR=90W/g (2) Per x=0.02 SAR=250W/g (1) SAR=400W/g (2) Per x=0.04 SAR=350W/g (1) SAR=400W/g (2) Per x=0.06 SAR=550W/g (1)	Con H=168.89Oe (1) Con H=251.14Oe (2) In t=10min f=289kHz e c=5mg/mL Per x=0 T<40°C (1) T=45°C (2) Per x=0.02 T=65°C (1) T=65°C (2) Per x=0.04 T=80°C (1) T=70°C (2) Per x=0.06 T=90°C (1) T=90°C (2)

			SAR=650W/g (2) Per x=0.08 SAR=150W/g (1) SAR=570W/g (2) Per x=0.10 SAR=150W/g (1) SAR=400W/g (2) (in acqua)	Per x=0.08 T=65°C (1) T=75°C (2) Per x=0.10 T=55°C (1) T=70°C (2) (in acqua)
Zinco-Magnesio Ferrite con coating in acido oleico [38]	OA-Zn _{0.25} Mg _{0.75} Fe ₂ O ₄	Sol-gel	-	T=46°C raggiunta in t=1200s, con c=6mg/mL
Cobalto Ferrite con coating in acido citrico [39]	CA-CoFe ₂ O ₄	Co-precipitazione	Con H=30kA/m e f=235kHz Per % Co=2.5 SHP=64W/g Per % Co=6.4 SHP=172 W/g Per % Co=8.6 SHP=231W/g Per % Co=12.6 SHP=355W/g (in gelatina)	-
Manganese-Zinco Ferrite con coating in PEG [40]	PEG-Mn _{1-x} Zn _x Fe ₂ O ₄ (Con x=0.0, 0.25, 0.4, 0.5, 0.75, 1.0)	Solvotermica	Con H=20mT (H=15.9kA/m), f=218.9Hz e c=15mg/mL Per x=0.0 SAR=23.1W/g Per x=0.25 SAR=19.41W/g Per x=0.4 SAR=21.34W/g Per x=0.5 SAR=18.36W/g Per x=0.75 SAR=10.95W/g Per x=1.0 SAR=3.21W/g	Con H=20mT, f=218.9Hz, c=15mg/mL e T_{in}=25°C Per x=0.0 ΔT=28.755°C T=52°C in t=1200s Per x=0.2 ΔT=25.02°C T=48°C in t=1200s Per x=0.4 ΔT=23.0°C T=45°C in t=1200s Per x=0.5 ΔT=17.02°C T=40°C in t=1200s Per x=0.75 ΔT=13.13°C

			(in acqua)	T=37°C in t=1200s Per x=1.0 $\Delta T=4.1^{\circ}\text{C}$ T=29°C in t=1200s (in acqua)
Zinco Ferrite [41]	ZnFe ₂ O ₄	In polioli (in DEG)	Con f=276kHz, c=10mg/mL -SAR=28.19W/g H=419Oe(33.3kA/m) - SAR=42.26W/g H=335.2Oe (26.6kA/m) Con f=276kHz, c=20mg/mL -SAR=12.5W/g H=419Oe(33.3kA/m) - SAR=8.9W/g H=335.2Oe (26.6kA/m)	Con f=276kHz e c=10mg/mL -T=52°C raggiunta in t=1200s con H=419Oe (33.3kA/m) -T=50°C raggiunta in t=1200s con H=335.2Oe (26.6kA/m) Con f=276kHz e c=20mg/mL -T=58°C raggiunta in t=1200s con H=419Oe (33.3kA/m) -T=46°C raggiunta in t=1200s con H=335.2Oe (26.6kA/m)
Cobalto Ferrite [41]	CoFe ₂ O ₄	In polioli (in DEG)	Con f=276kHz, c=10mg/mL -SAR=35.25W/g H=419Oe(33.3kA/m) - SAR=21.14W/g H=335.2Oe (26.6kA/m) Con f=276kHz, c=20mg/mL -SAR=28.5W/g H=419Oe(33.3kA/m) - SAR=14.24W/g H=335.2Oe (26.6kA/m)	Con f=276kHz e c=10mg/mL -T=46°C raggiunta in t=1200s con H=419Oe (33.3kA/m) -T=41°C raggiunta in t=1200s con H=335.2Oe (26.6kA/m) Con f=276kHz e c=20mg/mL -T=50°C raggiunta in t=1200s con H=419Oe (33.3kA/m) -T=42°C raggiunta in t=1200s con H=335.2Oe (26.6kA/m)

Manganese Ferrite [42]	MnFe_2O_4	In polioli (in glicole etilenico)	Con $f=355\text{kHz}$ e $H=30\text{kA/m}$ $\text{SAR}=900\text{W/g}_{\text{metal}}$ Con $c=1\text{mg/mL}$ Con $f=355\text{kHz}$ e $H=50\text{kA/m}$ $\text{SAR}=1100\text{W/g}_{\text{metal}}$ Con $c=1\text{mg/mL}$ Con $f=355\text{kHz}$ e $H=30\text{kA/m}$ $\text{SAR}=350\text{W/g}_{\text{metal}}$ Con $c=1\text{mg/mL}$	-
Zinco Ferrite [42]	ZnFe_2O_4	In polioli (in glicole etilenico)	Con $f=355\text{kHz}$ e $H=30\text{kA/m}$ $\text{SAR}=700\text{W/g}_{\text{metal}}$ Con $c=1\text{mg/mL}$ Con $f=355\text{kHz}$ e $H=50\text{kA/m}$ $\text{SAR}=800\text{W/g}_{\text{metal}}$ Con $c=1\text{mg/mL}$ Con $f=355\text{kHz}$ e $H=30\text{kA/m}$ $\text{SAR}=700\text{W/g}_{\text{metal}}$ Con $c=1\text{mg/mL}$	-
Zinco Ferrite [43]	ZnFe_2O_4	In polioli (in PEG200)	All'aumentare del contenuto di Zn diminuisce il valore della SAR. Con $H=50\text{kA/m}$, $f=355\text{kHz}$, $c=1\text{mg}_{\text{Fe}}/\text{mL}$ Per $\text{Zn/Fe}=0.1$ $\text{SAR}=470\text{W/g}_{\text{Fe}}$ Per $\text{Zn/Fe}=0.2$ $\text{SAR}=180\text{ W/g}_{\text{Fe}}$ Per $\text{Zn/Fe}=0.4$ $\text{SAR}=70\text{ W/g}_{\text{Fe}}$	-

Cobalto Ferrite [44]	CoFe ₂ O ₄	In polioili (in DEG)	SAR=77W/g f=167kHz, H=21kA/m	con	-
-------------------------	----------------------------------	-------------------------	------------------------------------	-----	---

Dove H e f sono rispettivamente l'intensità e la frequenza del campo magnetico esterno, mentre c è la concentrazione delle nanoparticelle.

In questo lavoro di tesi è stato scelto lo zinco (Zn²⁺) come elemento dopante per la sua alta biocompatibilità e bassa tossicità, infatti lo zinco, a differenza di nickel, cobalto e manganese, è un metallo con bassa citotossicità. Inoltre, lo zinco porta a una diminuzione della dimensione delle nanoparticelle, dovuta alla sua capacità di inibire la crescita dei cristalli nella struttura a spinello; ma, d'altra parte, i parametri del reticolo cristallino aumentano con l'aggiunta di zinco, a causa della differenza di raggio ionico fra lo zinco e lo ione Fe³⁺, questo porta alla modifica di altri parametri importanti, tra i quali la temperatura di bloccaggio, la temperatura di Curie e la costante di anisotropia. [61] Dalla ricerca eseguita si evince che le caratteristiche termiche della zinco ferrite siano ottimali, rendendo tale materiale adatto all'ipertermia. La sua natura non citotossica ha sancito la scelta finale.

6.2 MATERIALI

I materiali utilizzati per gli esperimenti sono: cloruro di zinco, cloruro ferroso esaidrato, cloruro ferrico tetraidrato, idrossido di ammonio, acetato di sodio, dietilene glicole, acquistati da Merck Chemicals, Germania.

6.3 SINTESI SPERIMENTALE

Per la sintesi delle nanoparticelle di zinco ferrite oggetto della tesi abbiamo scelto di usare due metodi, la sintesi per co-precipitazione in acqua e la sintesi in polioili. La prima ha una procedura molto semplice, non prevede le alte temperature ed è molto veloce; la seconda è più strutturata ma dovrebbe portare a una migliore distribuzione delle dimensioni delle nanoparticelle.

6.3.1 CO-PRECIPITAZIONE IN ACQUA

La procedura di sintesi col metodo della co-precipitazione in acqua è stata tratta da Darwish et al. (2019) ed è stata modificata opportunamente, al fine di sintetizzare zinco ferrite, invece che cobalto-zinco ferrite. Andando nel dettaglio: 0.810g di cloruro ferroso esaidrato, 0.397g di cloruro ferrico tetraidrato e 0.136g di cloruro di zinco sono stati disciolti in 50mL di acqua, contenuta in un beaker (Figura 25 a). La soluzione è stata posta su una piastra magnetica e all'interno di essa è stato posta una barretta magnetica, la quale, una volta posta sulla piastra, inizia a ruotare, permettendo di mescolare la soluzione. La soluzione è stata mescolata per 5 minuti. Successivamente sono stati

aggiunti 20mL di idrossido di ammonio goccia per goccia (Figura 25 b). Già dalla prima goccia si nota la formazione di particolato nero, che indica appunto la formazione delle nanoparticelle. In questa fase è stato misurato il pH della soluzione con un pHmetro e il valore al termine dell'aggiunta dell'idrossido di ammonio era di 10.5.



Figura 25 a) Soluzione con reagenti b) soluzione dopo l'aggiunta di ammoniaca

La soluzione è stata poi posta nel bagnetto termico a 60°C per 30 minuti, messa in agitazione grazie al movimento dello stesso, questo permette l'evaporazione dell'idrossido di ammonio in eccesso e la



Figura 24 c) Soluzione post bagnetto termico d) particolato nero depositato sul fondo

crescita delle nanoparticelle (Figura 24 c). Terminata l'operazione, la soluzione presenta uno strato nero sul fondo, il particolato precipitato (Figura 24 d). Quest'ultimo è stato lavato più volte con acqua bidistillata e poi è stato asciugato in essiccatore a 37°C per 24h.

6.3.2 METODO DEI POLIOLI (DIETILENE GLICOLE)

Il secondo campione di nanoparticelle è stato sintetizzato col metodo dei polioli. La procedura di sintesi è quella descritta e usata da Sabale et al. (2015). Come poliolo è stato scelto il dietilene glicole (DEG). 1.351g di cloruro ferroso e 0.340g di cloruro di zinco sono stati disciolti in 60mL di DEG (Figura 27 a, b). Successivamente sono stati aggiunti 3.6g di acetato di sodio (Figura 27 c).



Figura 27 a) Reagenti b) Soluzione con cloruri c) Aggiunta di acetato di sodio

All'interno della soluzione è stata messa una barretta magnetica, la quale ha portato la soluzione a rotazione, dopo essere stata posta su una piastra magnetica. La soluzione è stata messa in agitazione per 30 minuti. A questo punto il colore della soluzione era marrone (Figura 26 d). In seguito, il beaker contenente la soluzione è stato coperto con l'alluminio per evitare l'evaporazione del composto ed è stato messo in forno a 200°C per 3 ore (Figura 26 e). Dopo essere stata sottoposta ad alte temperature, il colore del composto è cambiato, diventando nero. La soluzione, che risulta stabile, è stata, in seguito, posta a centrifugazione (12000 giri per 5 minuti), la quale ha permesso la separazione del particolato nero dal DEG. Il DEG è stato, poi, eliminato e il particolato è stato sottoposto a lavaggi con etanolo, per eliminare elementi non reagiti. Infine, è stato fatto asciugare in essiccatore per 24h, ottenendo una polvere sottile nera.



Figura 26 d) Soluzione mescolata per 30 min e) Soluzione dopo trattamento in forno

Infine, le nanoparticelle sono state sottoposte a trattamento termico: le polveri sono state poste in forno a 800°C per 2 ore.

6.4 CARATTERIZZAZIONE DELLE NANOPARTICELLE

La caratterizzazione delle nanoparticelle è stata effettuata utilizzando diverse tecniche. In particolare, l'analisi della morfologia e della composizione è avvenuta tramite il FESEM-EDS, grazie al quale è stato possibile visualizzare le nanoparticelle e ottenere delle immagini, per poter osservare la forma, la distribuzione e la superficie e determinarne la composizione. Successivamente, le nanoparticelle sono state sottoposte a un'analisi XRD, per valutare la struttura cristallografica. Infine, per valutare le proprietà termiche e magnetiche, sono state effettuate le prove calorimetriche, tramite forno a induzione, per studiare la capacità di riscaldamento, e le prove magnetiche, con magnetometro a vibrazione, per valutare la curva di magnetizzazione e, quindi, la magnetizzazione di saturazione.

7. RISULTATI SPERIMENTALI E COMMENTI

Si riportano di seguito i risultati delle analisi e dei test effettuati sulle nanoparticelle, con lo scopo di ricavare le loro caratteristiche e proprietà.

7.1 ANALISI FESEM E EDS

Al fine di effettuare un'analisi composizionale EDS e morfologica con strumentazione FESEM, sono stati preparati i campioni prelevando una quantità minimale di polvere di nanoparticelle ed è stata posta in acqua, ottenendo una soluzione poco concentrata. La soluzione è stata poi mescolata per renderla omogenea e ne è stata prelevata una goccia con una pipetta. La goccia di soluzione è stata poi posta su un retino rame con film di carbonio, successivamente posizionato su uno stub di alluminio grazie all'utilizzo di un tape. L'utilizzo del retino è necessario per rendere conduttivo il campione, al fine di effettuare l'analisi FESEM.

Sono stati preparati due campioni: le nanoparticelle di zinco ferrite sintetizzate con il metodo della co-precipitazione (ZF1) e le nanoparticelle di zinco ferrite sintetizzate in polioili (ZF2).

Si riportano di seguito le immagini (Figura 28 e 29) ottenute dai test e lo spettro composizionale (Figura 30) del campione ZF1:

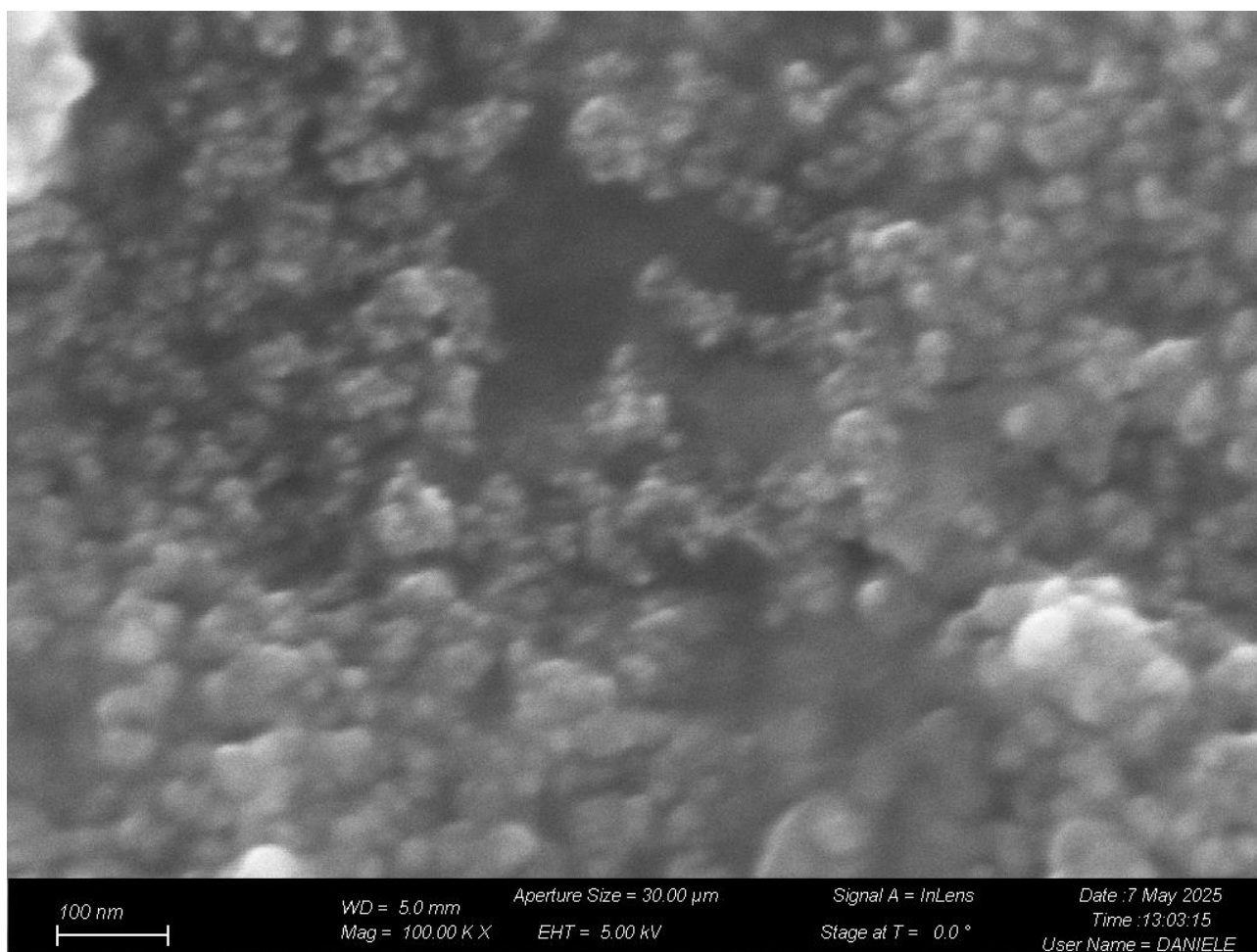


Figura 28 Immagini FESEM di ZF1

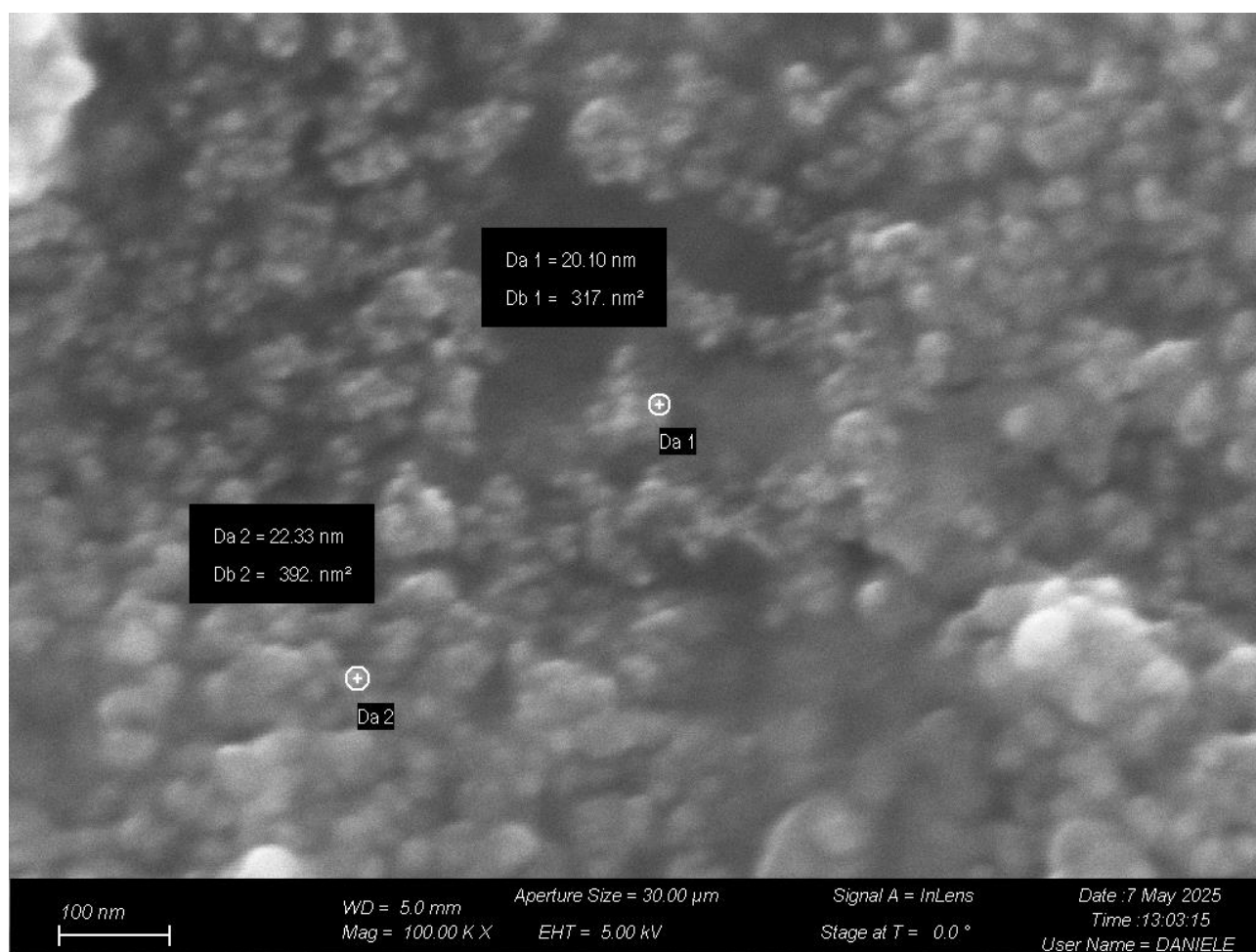


Figura 29 Immagini FESEM di ZF1 e dimensioni delle NP

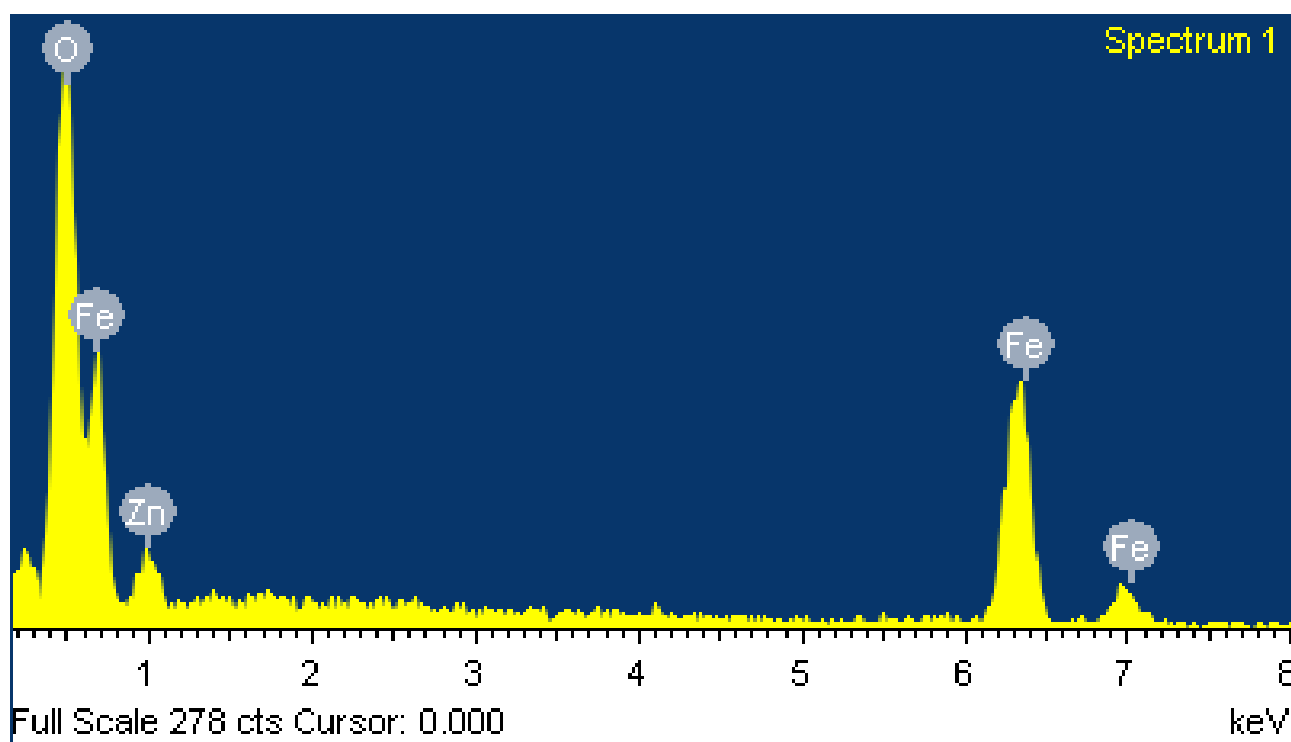


Figura 30 Spettro composizionale di ZF1

Tabella 3: Percentuali in peso e atomiche di ZF1

Element	Weight %	Atomic %
O	43.05	73.13
Fe	45.15	21.97
Zn	11.80	4.91
Total	100	

Dalle percentuali atomiche (Tabella 3) sono stati calcolati i coefficienti stechiometrici, dai quali si ricava la formula stechiometrica della zinco ferrite. Ci si aspettava una formula ZnFe_2O_4 , ma dai coefficienti ottenuti si ottiene $\text{Zn}_2\text{Fe}_9\text{O}_{30}$, alla quale non corrisponde nessuna fase cristallina, per cui è probabile che le nanoparticelle siano costituite da diverse fasi, tra cui: zinco ferrite ZnFe_2O_4 , magnetite Fe_3O_4 o altri ossidi di ferro.

Dalle immagini ottenute dal FESEM per il campione ZF1 si può notare che le nanoparticelle hanno forma pressoché sferica, ma hanno la tendenza a formare agglomerati, per cui non è stato possibile visualizzare e analizzare la forma della singola nanoparticella. Sono state misurate le dimensioni delle nanoparticelle, che risultano sui 20 nm, ma l'analisi dimensionale effettuata con questa strumentazione è piuttosto approssimativa e non del tutto precisa, dà però un'idea sull'ordine di grandezza delle loro dimensioni, che risulta essere conforme alle aspettative.

Per quanto riguarda l'analisi composizionale, è confermata la presenza di zinco, ferro e ossigeno, elementi costituenti le nanoparticelle di zinco ferrite, come si può notare dai picchi presenti nello spettro composizionale.

Si riportano in figura 31, 32, 33 e 34 le immagini ottenute dal FESEM e lo spettro composizionale del campione ZF2:

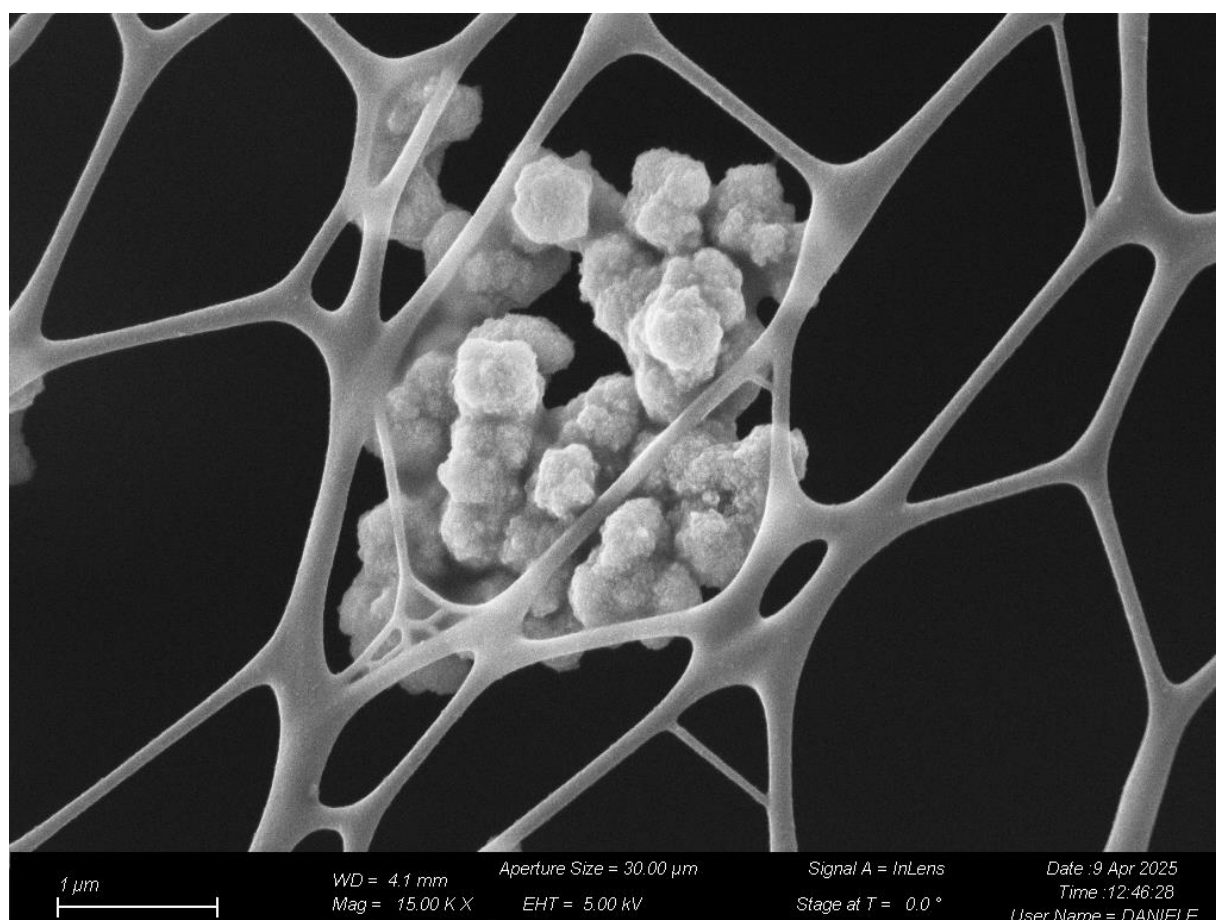


Figura 31 Immagine FESEM di ZF2

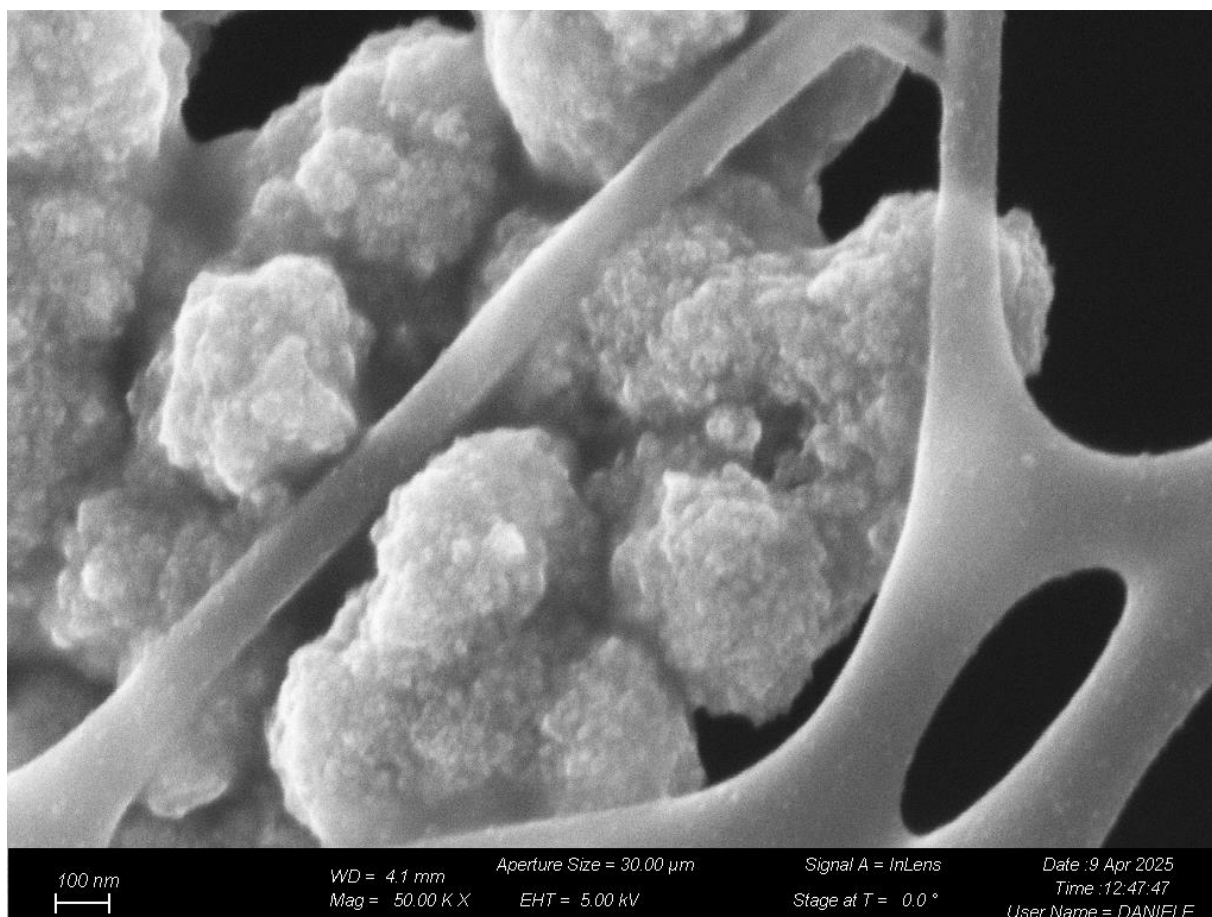


Figura 32 Immagine FESEM di ZF2

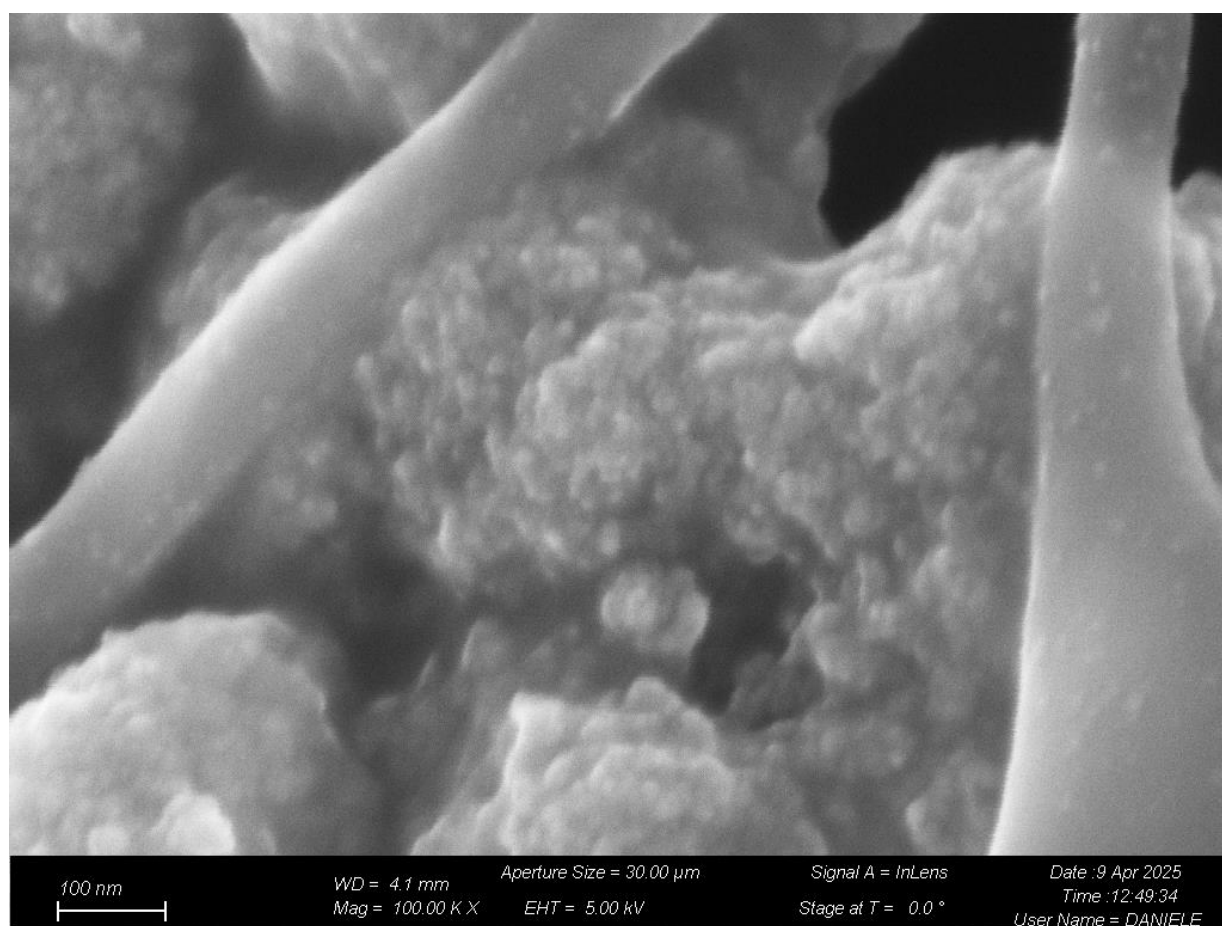


Figura 33 Immagine FESEM di ZF2

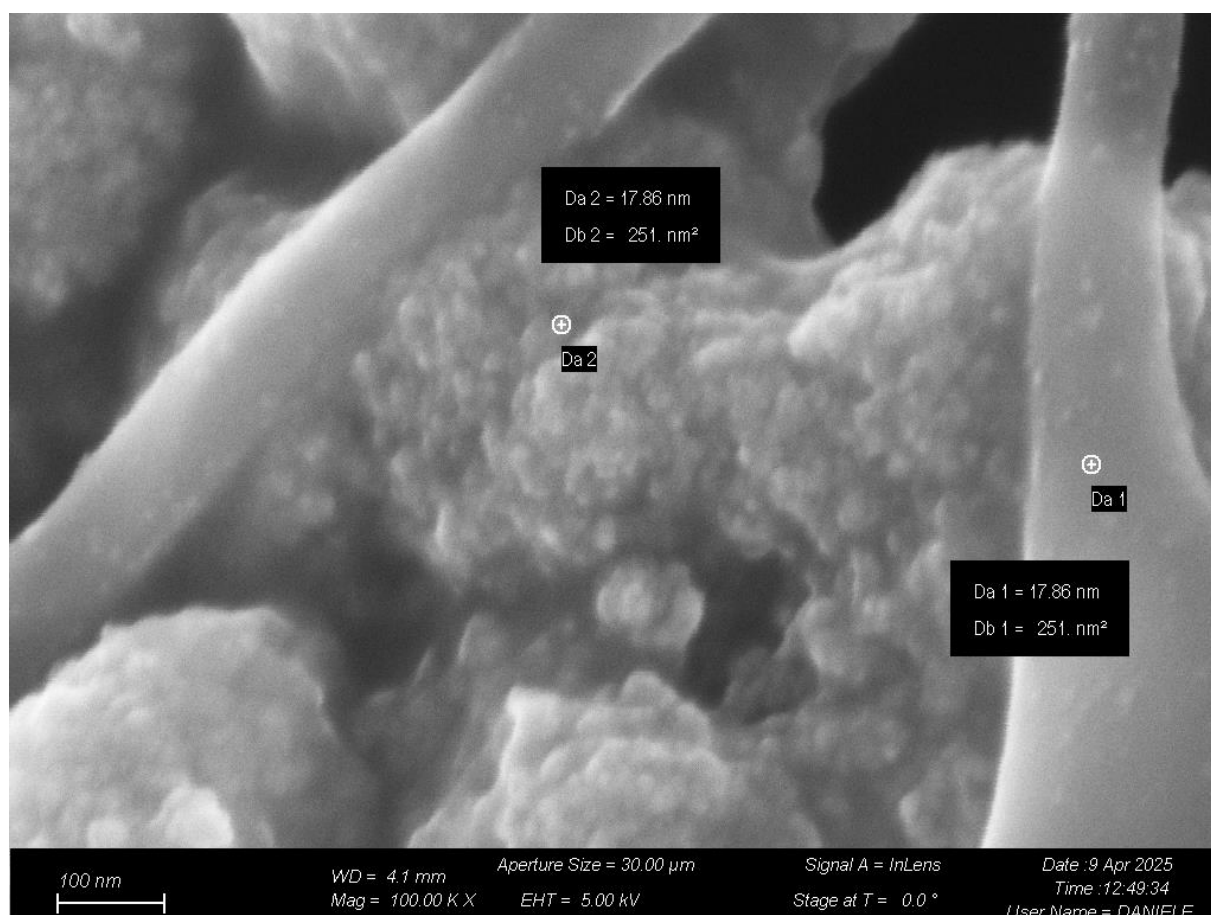


Figura 34 Immagine FESEM di ZF2 e dimensione delle NP

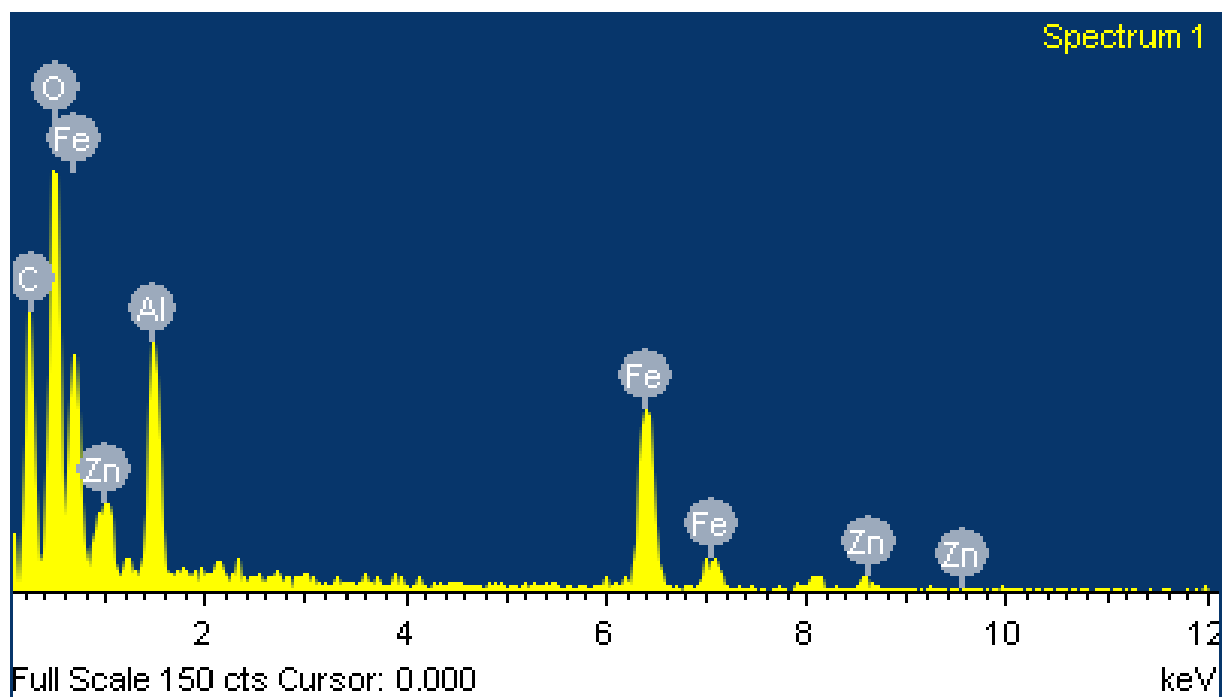


Figura 35 Spettro composizionale di ZF2

Tabella 4 Percentuali in peso e atomiche di ZF2

Element	Weight %	Atomic %
O	28.69	58.91
Fe	61.49	36.16
Zn	9.81	4.39
Total	100	

La formula stechiometrica è stata calcolata a partire dalle percentuali atomiche (Tabella 4), la quale risulta $\text{Zn}_4\text{Fe}_{33}\text{O}_{54}$, che, come per le nanoparticelle sintetizzate col metodo della co-precipitazione in acqua, non corrisponde alla fase cristallina della zinco ferrite, ma indica la presenza di diverse fasi, tra cui: zinco ferrite ZnFe_2O_4 , magnetite Fe_3O_4 o altri ossidi di ferro.

Le immagini ottenute con il microscopio elettronico FESEM permettono di visualizzare in modo piuttosto nitido le nanoparticelle (Figura 31, 32, 33, 34), che risultano circa sferiche, ma, agglomerate, a formare delle sfere molto grandi, anche superiori ai 300 nm. Si può notare che questi agglomerati molto grandi sono formati da agglomerati di nanoparticelle più piccoli, sempre sferici. La dimensione delle nanoparticelle è stata valutata essere sui 17 nm, ma come specificato in precedenza, la stima è piuttosto sommaria. Nell'analisi composizionale sono presenti i picchi principali degli elementi che compongono le nanoparticelle, ma anche quelli che compongono il retino e lo stub su cui sono posti i campioni per effettuare l'analisi (C e Al).

Si nota quindi una differenza tra le nanoparticelle sintetizzate co-precipitazione in acqua e quelle in polioli, le prime risultano più disperse e meno agglomerate rispetto alle seconde.

7.2 DIFFRATTOMETRIA XRD

Per effettuare l'analisi di diffrazione XRD, sono stati preparati i campioni semplicemente facendo essiccare le polveri di nanoparticelle, le quali sono poi state posizionate su un portacampioni e sottoposte ai raggi X. Questo tipo di analisi permette di individuare le fasi cristalline presenti all'interno dei campioni e di valutare l'eventuale presenza di altre fasi che potrebbero formarsi durante il processo di sintesi e i trattamenti termici effettuati successivamente.

Si riportano gli spettri di diffrazione di ZF1 (Figura 36):

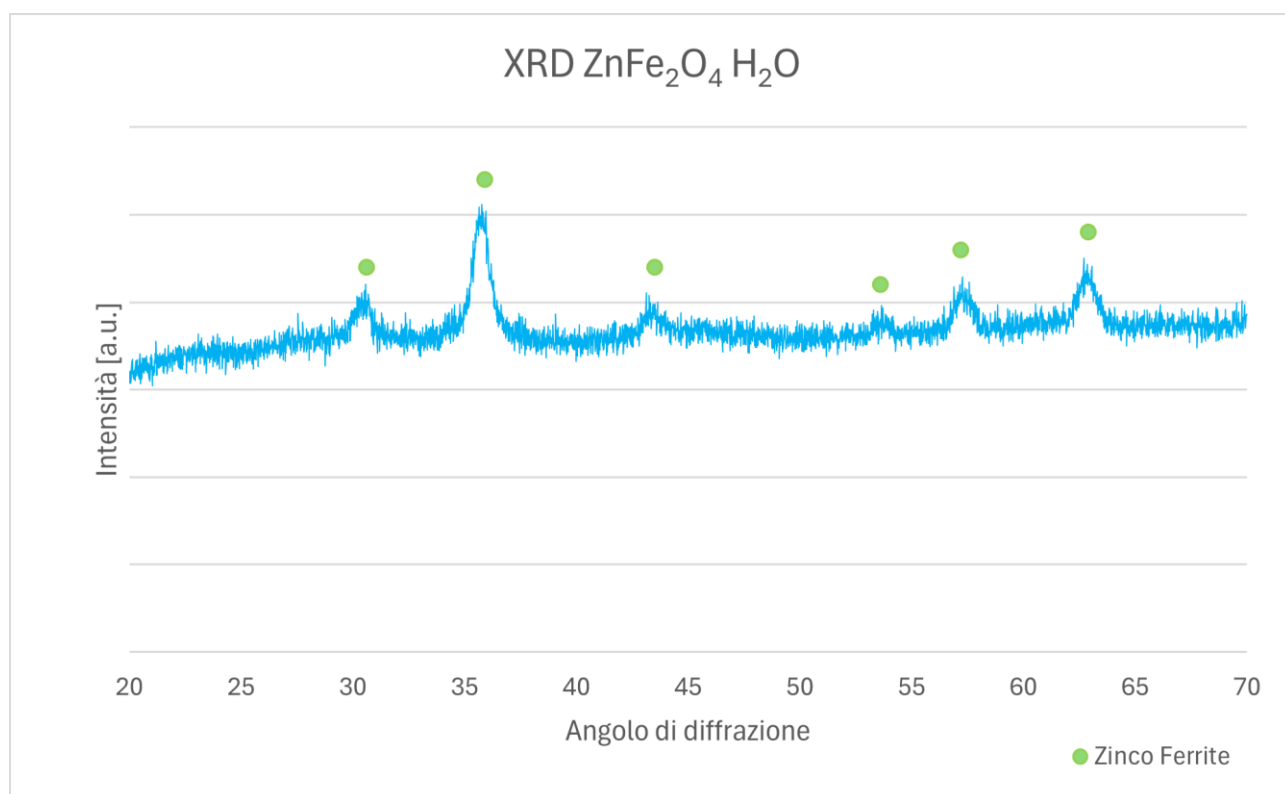


Figura 36 Spettro di diffrazione di ZF1

Come si può notare dal grafico sopra riportato, i picchi principali della zinco ferrite sono presenti nello spettro delle nostre nanoparticelle, questo porta a una conferma della presenza della fase cristallina interessata; si deve notare però che i picchi della zinco ferrite sono quasi del tutto sovrapponibili con quelli della magnetite, per cui le due fasi non si possono distinguere e non si può escludere una sua eventuale presenza.

E gli spettri di ZF2 (Figura 37):

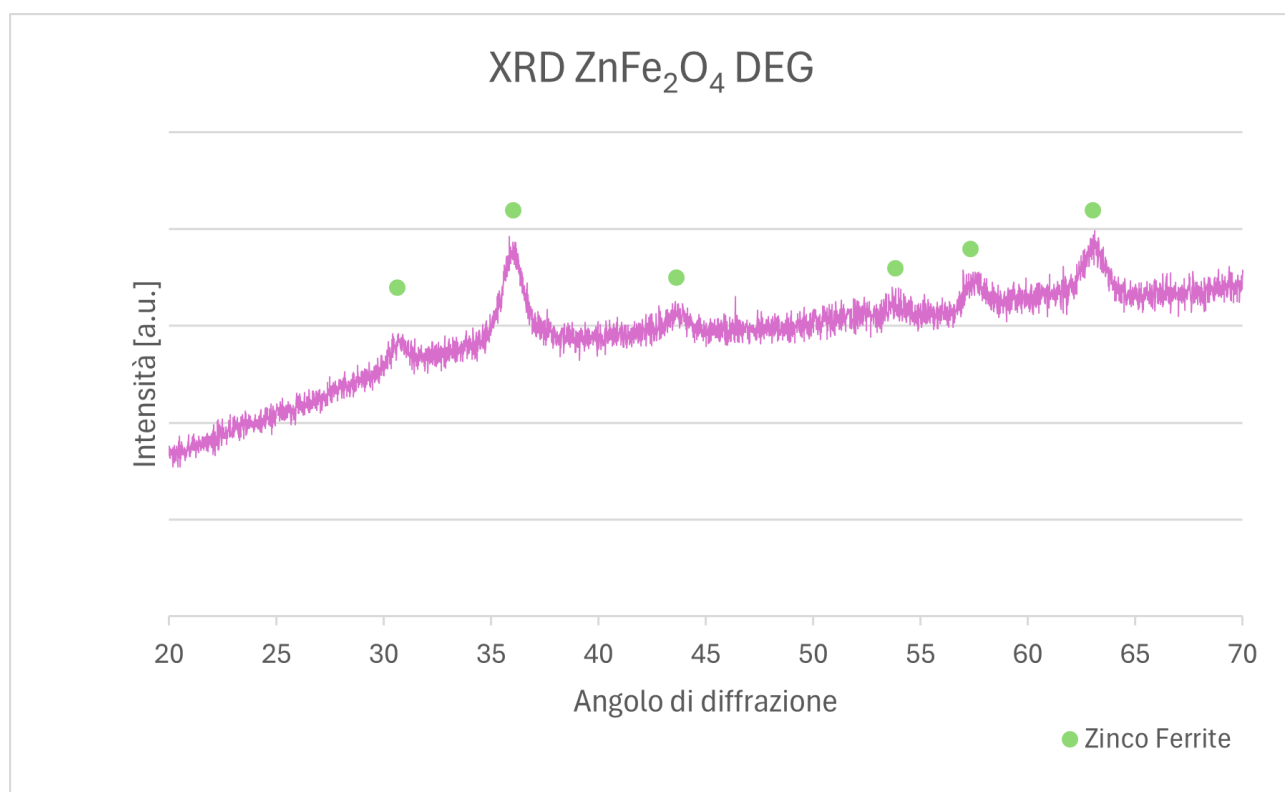


Figura 37 Spettro di diffrazione di ZF2

Anche in questo caso, i picchi principali corrispondono a quelli della zinco ferrite, ma come già detto, non si può escludere la presenza della magnetite.

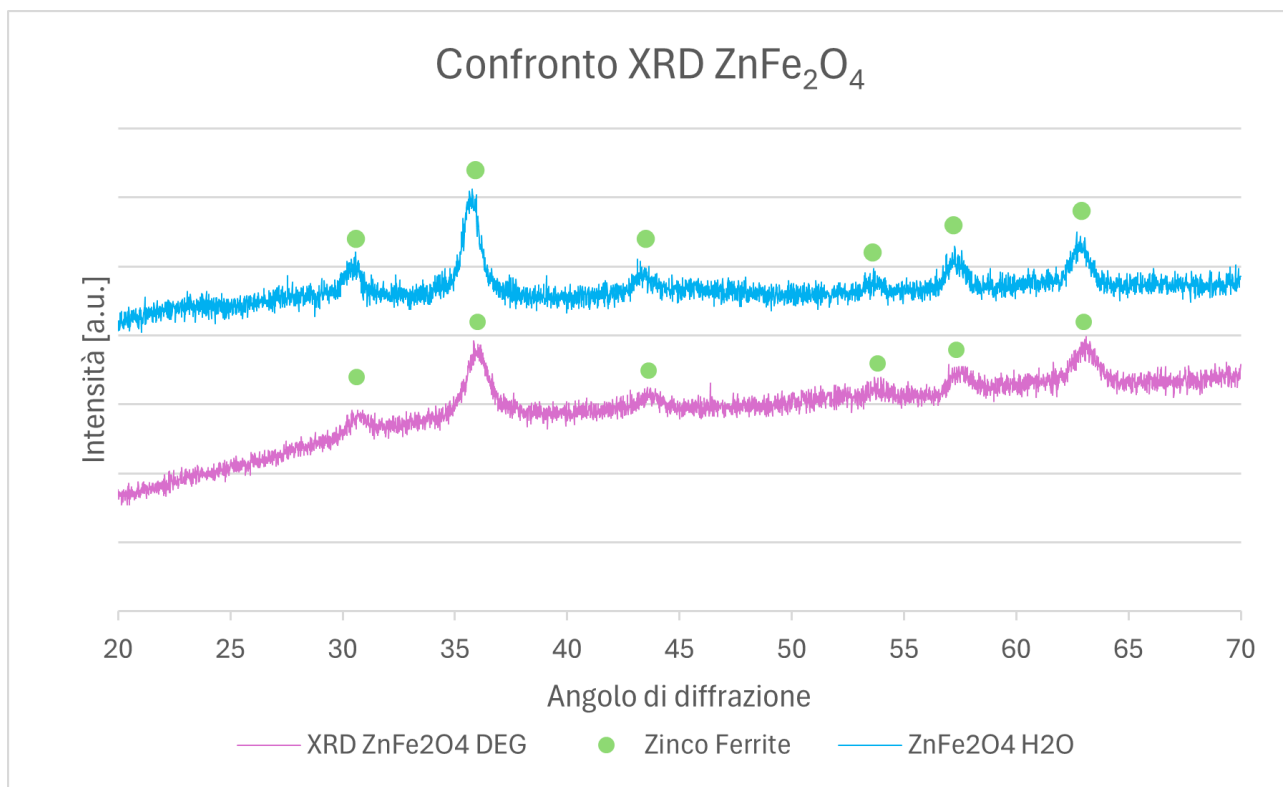


Figura 38 Confronto degli spettri di diffrazione

Per aumentarne la cristallinità e le proprietà si è pensato di sottoporre le nanoparticelle a un trattamento termico.

Si riportano di seguito gli spettri del campione ZF1_TT (ZF1 trattato termicamente) (Figura 39):

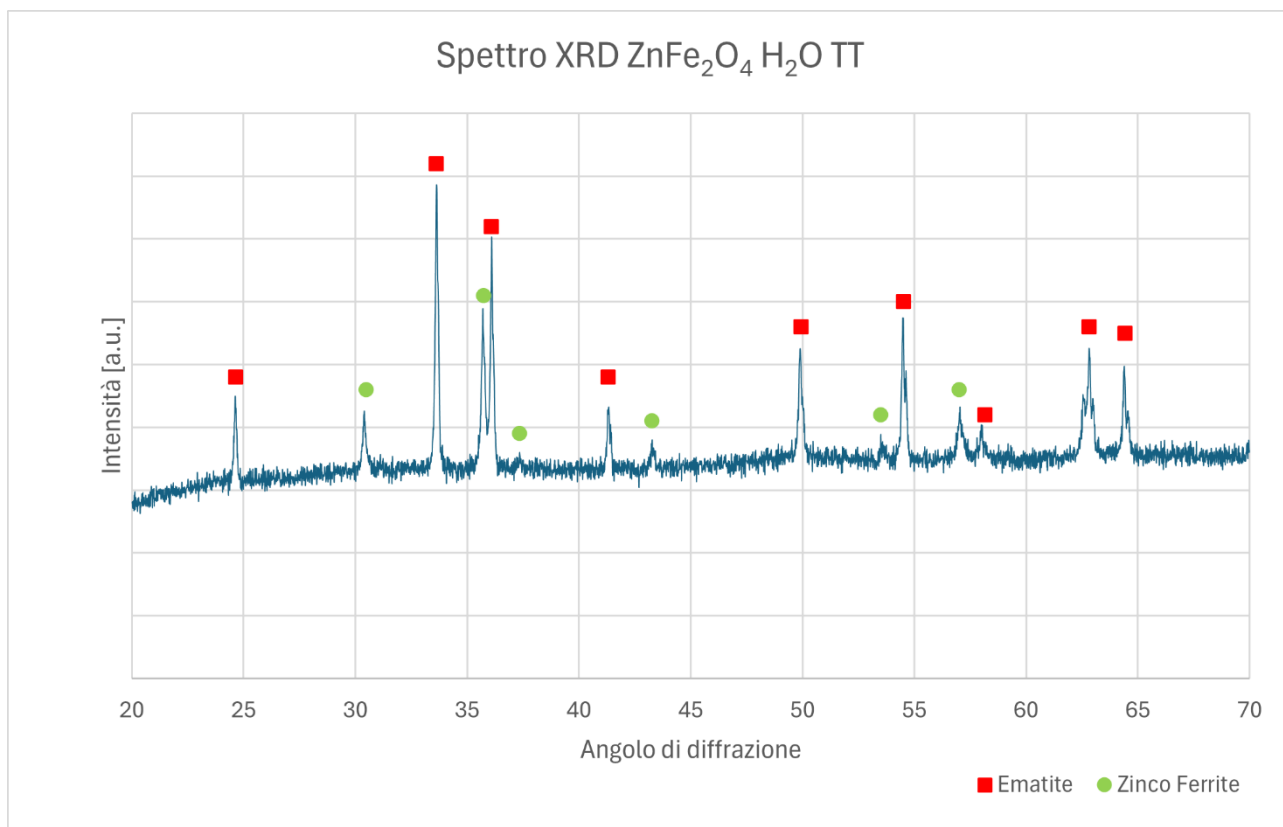


Figura 39 Spettro di diffrazione di ZF1_TT

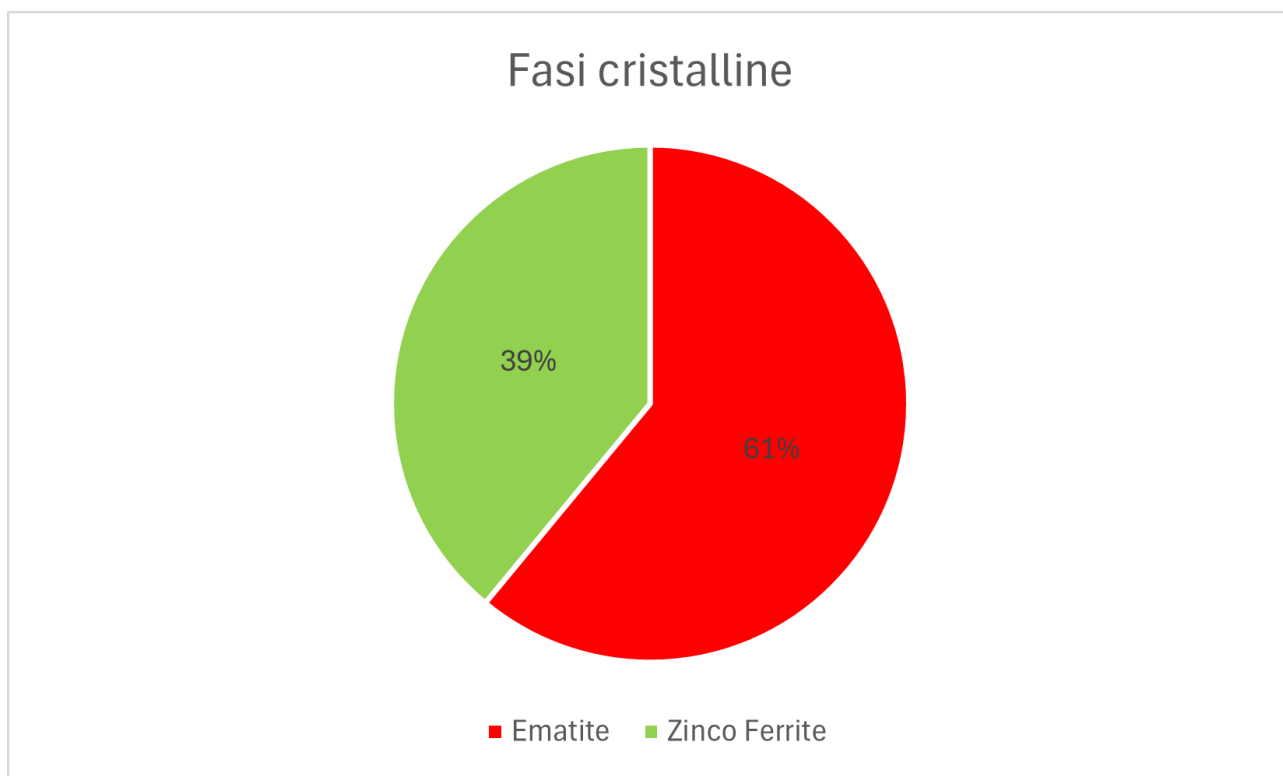


Figura 40 Percentuali fasi cristalline in ZF1_TT

Dopo il trattamento termico, lo spettro risulta meno rumoroso, questo conferma l'aumento di cristallinità delle nanoparticelle grazie alle alte temperature impiegate. Il trattamento termico, però, ha portato alla formazione di un'altra fase cristallina: l'ematite, come si può notare dalla figura 39, che non presenta proprietà magnetiche. I pallini verdi indicano la fase di zinco ferrite, che risulta ancora presente, ma effettuando un calcolo percentuale della presenza delle due fasi cristalline risulta un 61% di ematite e un 39% di zinco ferrite (Figura 40). Probabilmente la formazione di ematite è dovuta al trattamento termico effettuato in aria e non in atmosfera controllata, la presenza di ossigeno ha portato all'ossidazione del ferro e alla formazione di fase Fe_2O_3 .

Vediamo ora un confronto tra ZF1 e ZF1_TT (Figura 41):

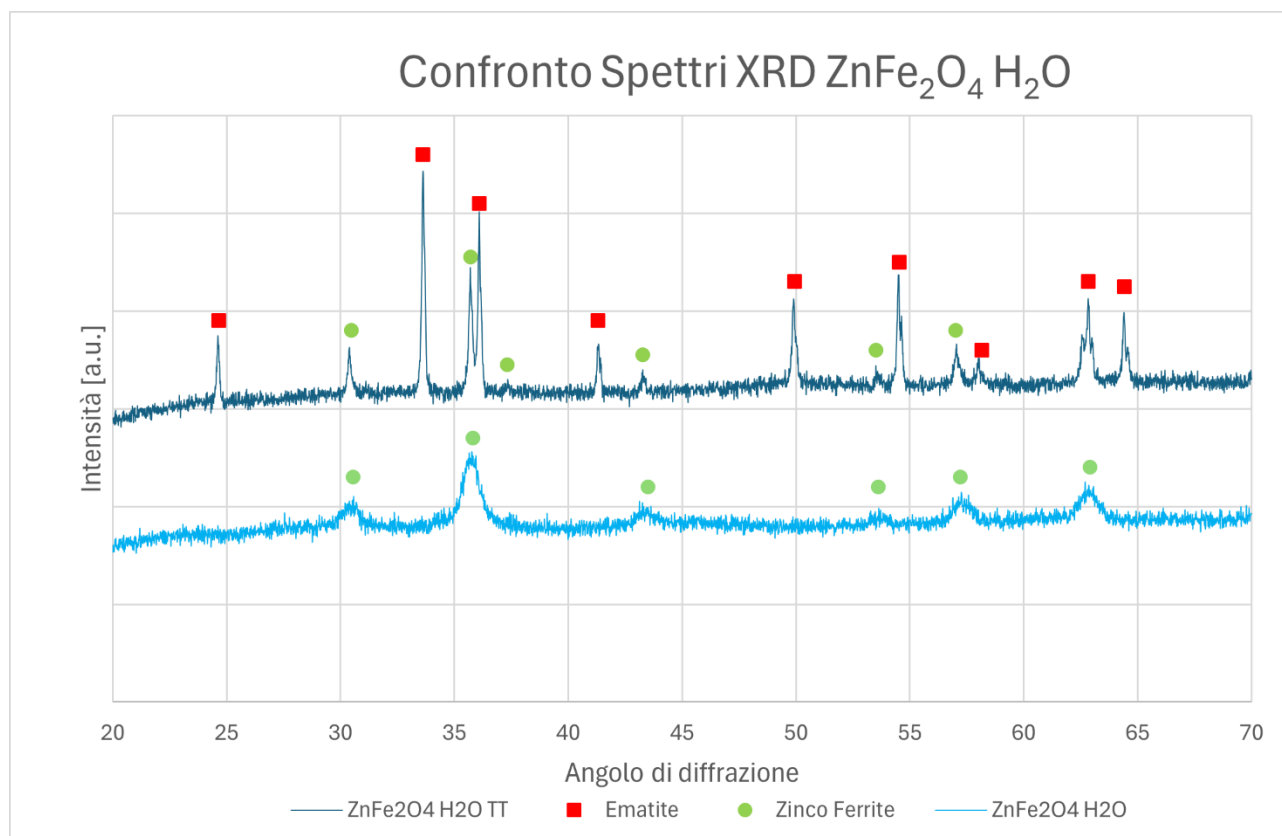


Figura 41 Confronto spettri di diffrazione di ZF1 e ZF1_TT

Dal confronto si evince quanto detto prima: la presenza di nuovi picchi che non corrispondono a zinco ferrite, ma all'ematite.

Si riportano, adesso, gli spettri del campione ZF2_TT (ZF2 trattato termicamente) (Figura 42):

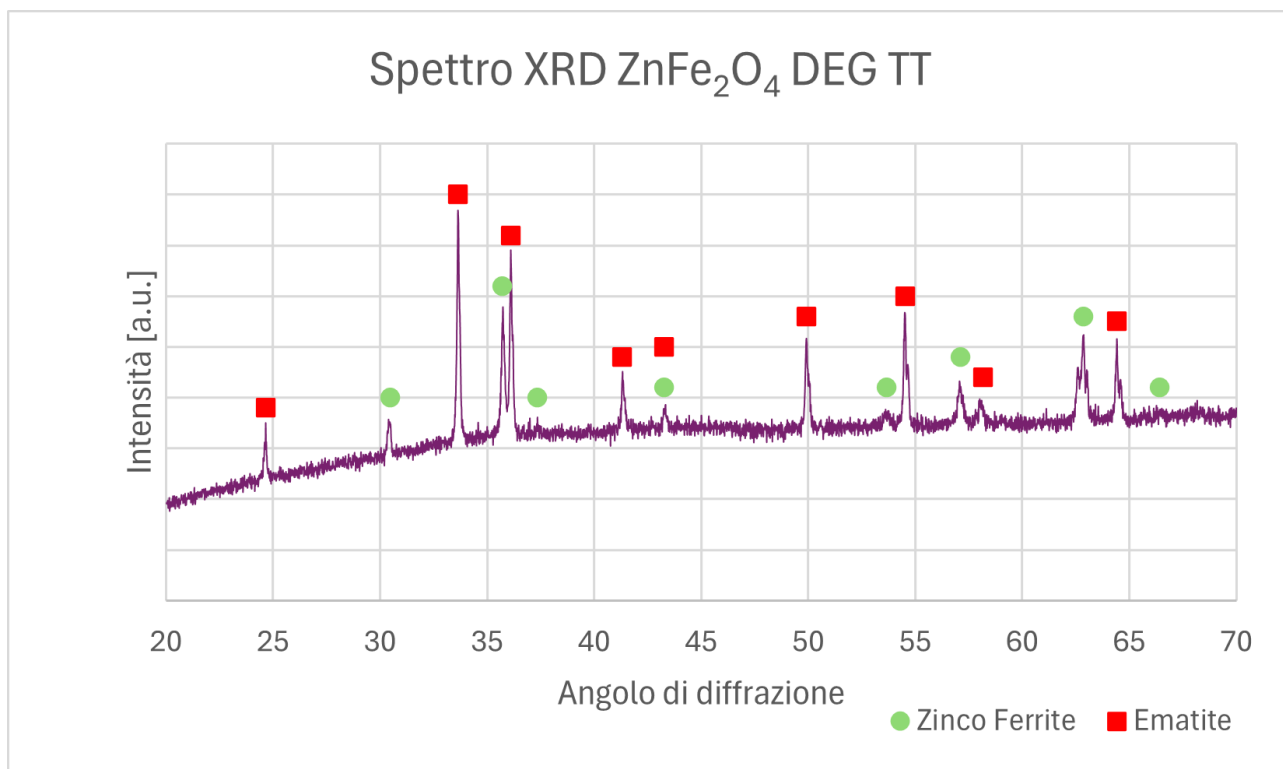


Figura 42 Spettro di diffrazione di ZF2_TT

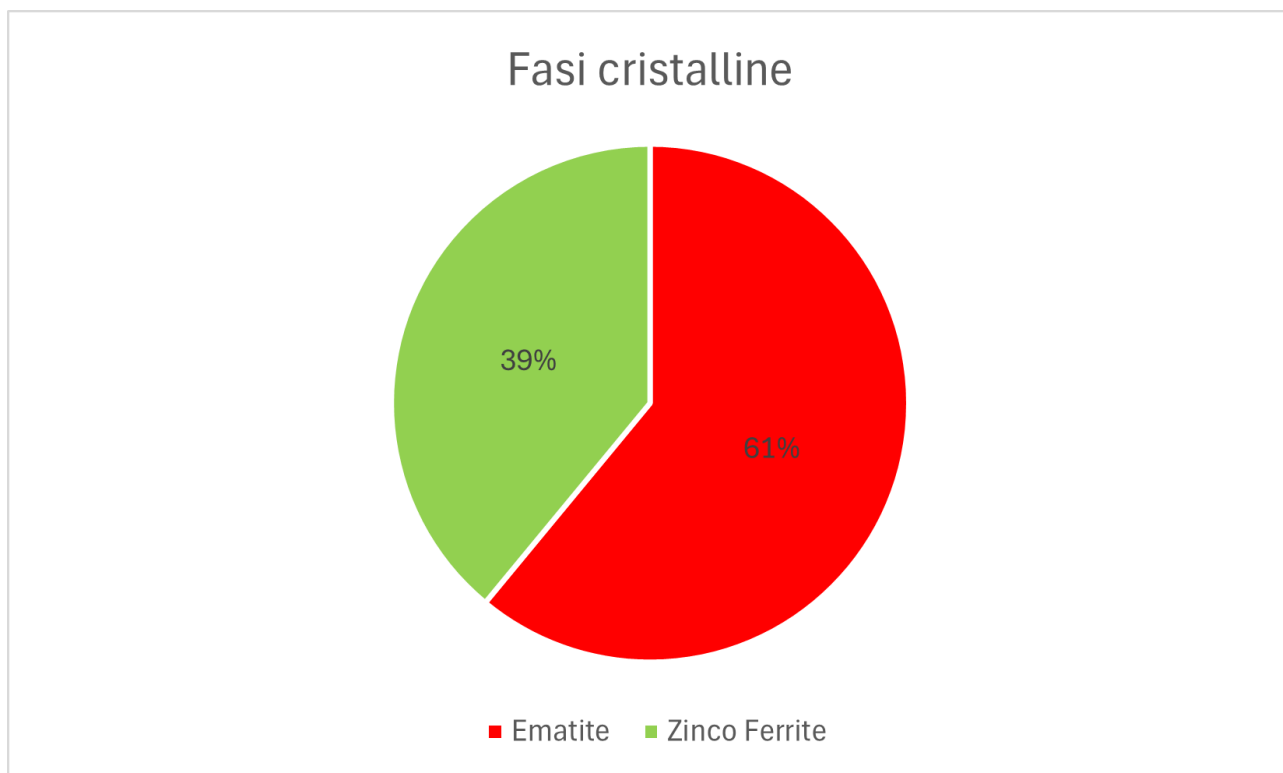


Figura 43 Percentuali fasi cristalline in ZF2_TT

Anche in questo caso possiamo notare la formazione di una nuova fase cristallina, l'ematite, la cui presenza è confermata dai picchi verdi. I picchi della zinco ferrite sono presenti, ma la sua presenza risulta inferiore in quantità rispetto a prima del trattamento termico: si ha un 61% di ematite e un 39% di zinco ferrite (Figura 43).

Vediamo poi un confronto tra lo spettro di ZF2 e ZF2_TT:

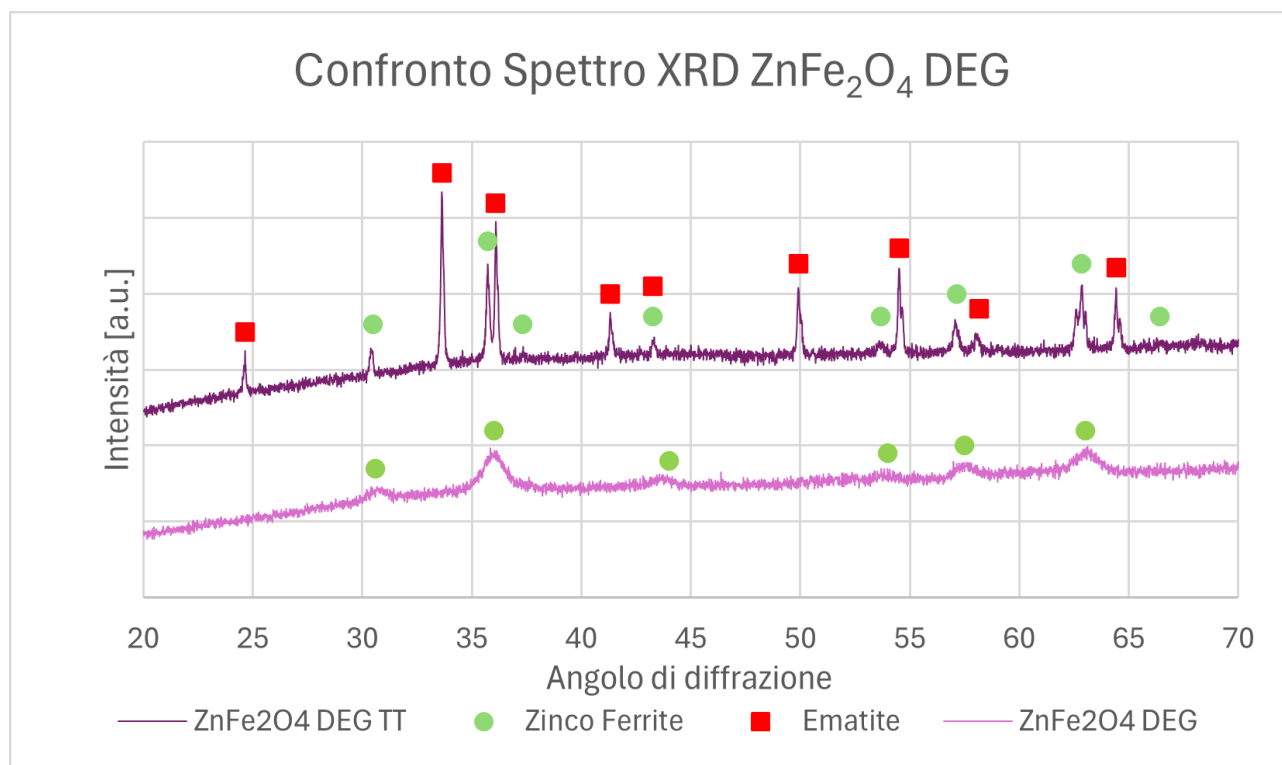


Figura 44 Confronto spettri di diffrazione di ZF2 e ZF2_TT

Anche in questo caso notiamo nuovi picchi che non corrispondono alla fase cristallina interessata, ma che indicano la presenza di ematite.

7.3 PROVE MAGNETICHE

Al fine di caratterizzare magneticamente le nanoparticelle, sono state sottoposte a prove magnetiche con un magnetometro a vibrazione. Per poter effettuare questa tipologia di test, si devono preparare i campioni: si è sciolto una piccola quantità di PVA in acqua, questa soluzione farà da collante alle polveri nanoparticelle, successivamente vengono prelevate piccole quantità di polveri di nanoparticelle e si aggiungono ad esse 2-3 gocce di soluzione con PVA, ottenendo un composto pastoso, ma ancora piuttosto asciutto, esso viene poi messo in una pressa che permette di formare cilindri molto piccoli, i quali vengono fatti asciugare in incubatore a 37°C per 24h prima di essere sottoposti al test. I cilindri vengono pesati prima delle prove magnetiche.

Questo test permette di ottenere la curva di magnetizzazione dei nostri campioni, caratteristica molto importante per capire il comportamento magnetico delle nanoparticelle, in particolare se effettivamente sono superparamagnetiche. I test sono stati condotti utilizzando un campo massimo di 0.06T.

Si riportano di seguito le curve di magnetizzazione di ZF1 (Figura 45):

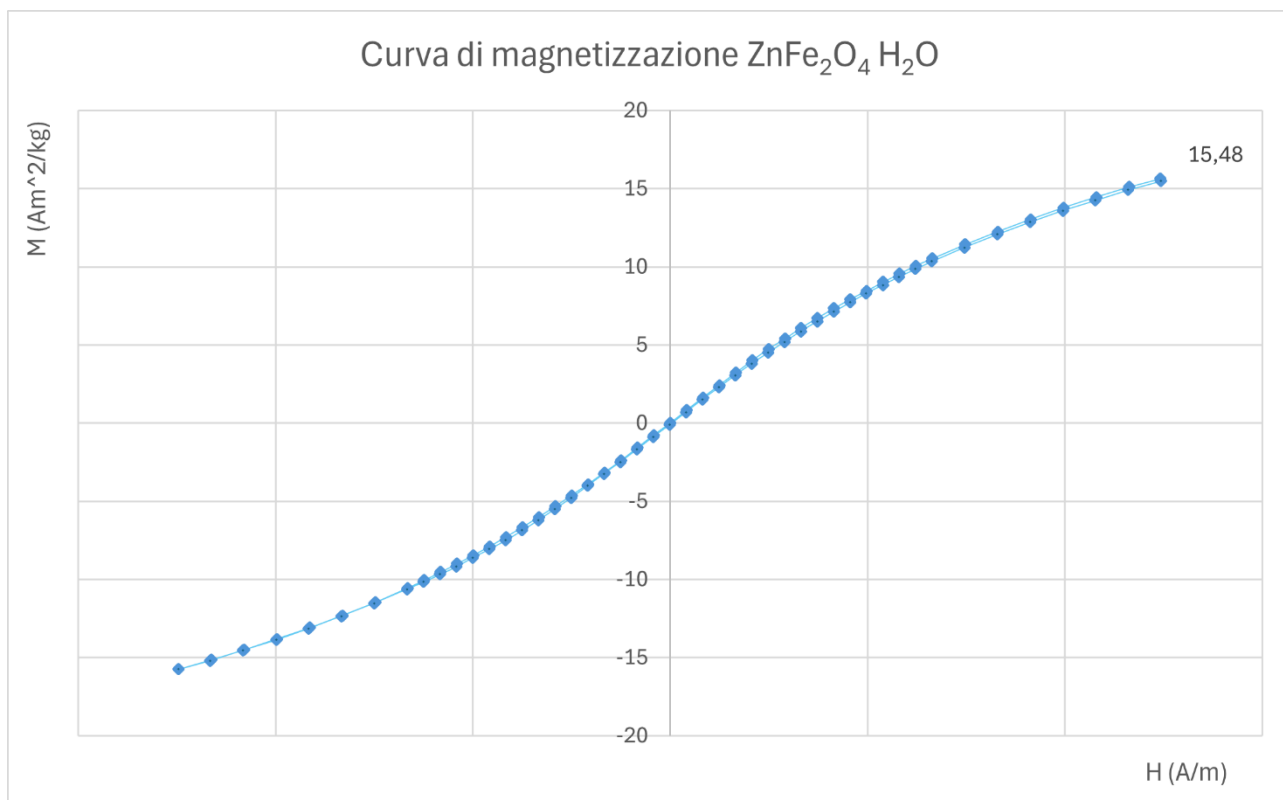


Figura 45 Curva di magnetizzazione di ZF1

Dalla curva di magnetizzazione possiamo notare l'assenza del ciclo di isteresi, questo conferma la natura superparamagnetica delle nanoparticelle sintetizzate con co-precipitazione in acqua: si hanno coercività e magnetizzazione residua nulle. Questo porta all'azzeramento della loro magnetizzazione in assenza di un campo magnetico esterno.

E quelle di ZF2 (Figura 46):

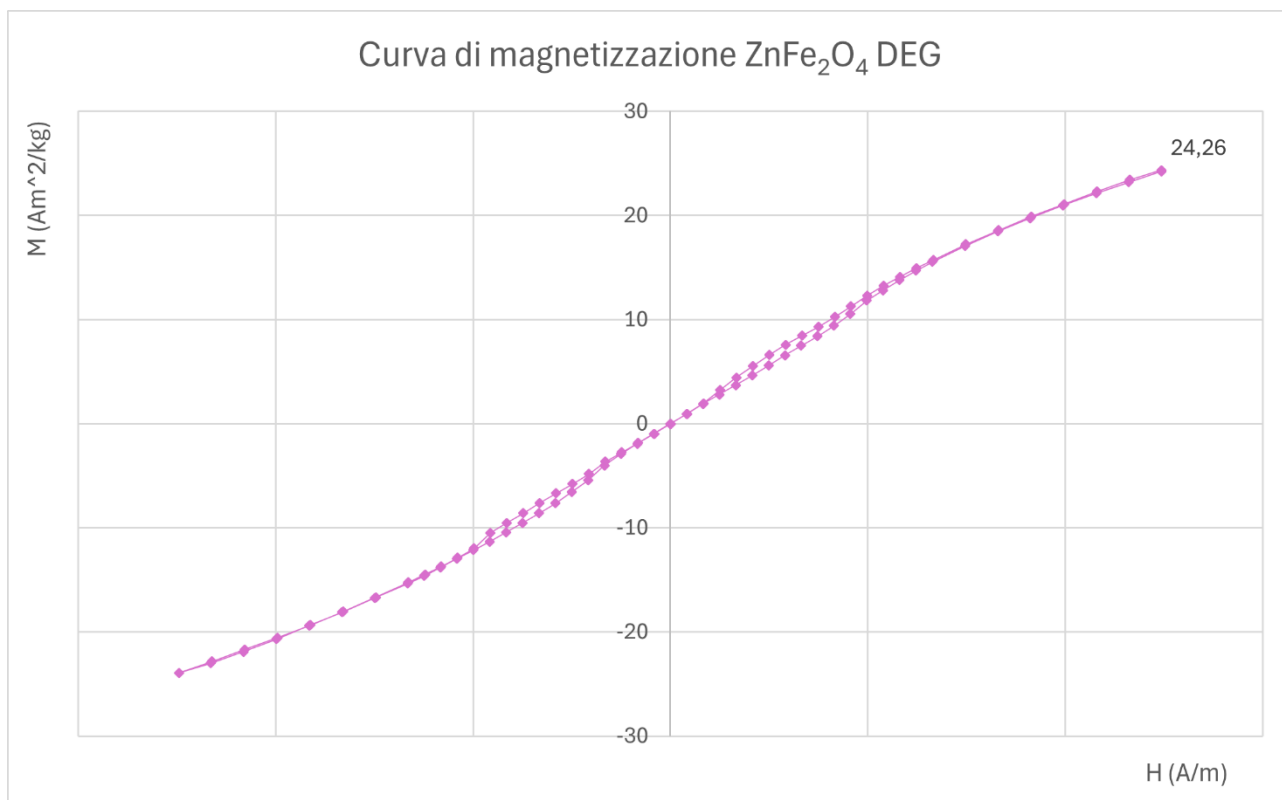


Figura 46 Curva di magnetizzazione di ZF2

La curva di magnetizzazione delle nanoparticelle di zinco ferrite sintetizzate in polioli ha un andamento diverso da quanto ci si aspettava. Presenta due spancamenti, uno per campi negativi e uno per campi positivi, simmetrici, anche se non si può parlare di ciclo di isteresi, poiché la curva passa per zero; quindi, si ha un annullamento della magnetizzazione in assenza di campo magnetico esterno. Questo scostamento dal comportamento superparamagnetico può essere dovuto alla tendenza delle nanoparticelle sintetizzate in polioli di formare agglomerati, come è possibile notare dalle immagini ottenute al FESEM; questo comporta un aumento delle dimensioni, le quali non rientrano al di sotto del raggio critico e, di conseguenza, vi è una modifica del comportamento magnetico, con un probabile ferrimagnetismo residuo. Anche la presenza di fasi diverse rispetto alla zinco ferrite può modificare le proprietà magnetiche.

Possiamo fare un confronto tra le curve di magnetizzazione dei due campioni (Figura 47):

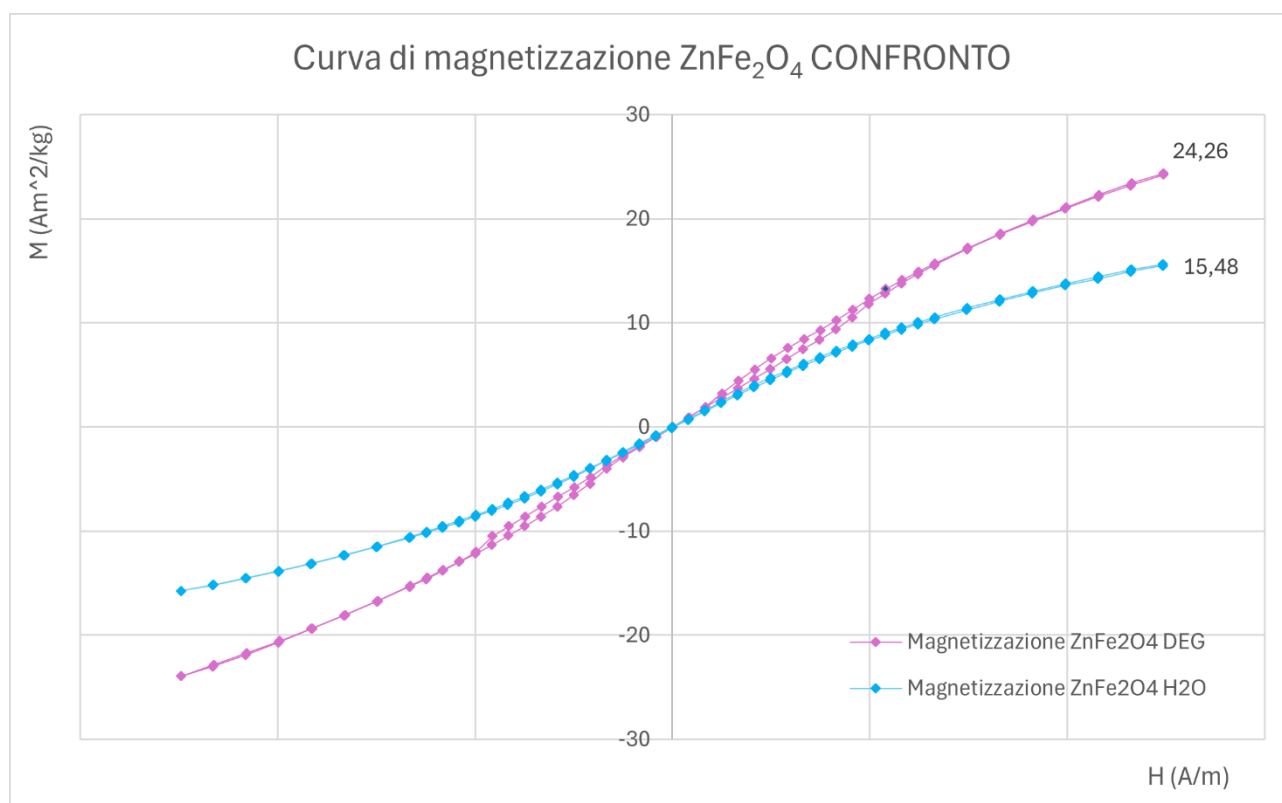


Figura 47 Confronto curve di magnetizzazione di ZF1 e ZF2

Tabella 5 Magnetizzazioni di saturazione delle NP

Campione	Magnetizzazione di saturazione
ZF1	15.48 Am ² /Kg
ZF2	24.26 Am ² /Kg

Dalle curve di magnetizzazione è possibile ricavare la magnetizzazione di saturazione delle nanoparticelle, i cui valori sono riportati nella tabella 5. Come si può notare, la M_s delle nanoparticelle sintetizzate con co-precipitazione in acqua è minore rispetto a quelle in polioli.

Si riporta adesso la curva di magnetizzazione di ZF2_TT (Figura 48):

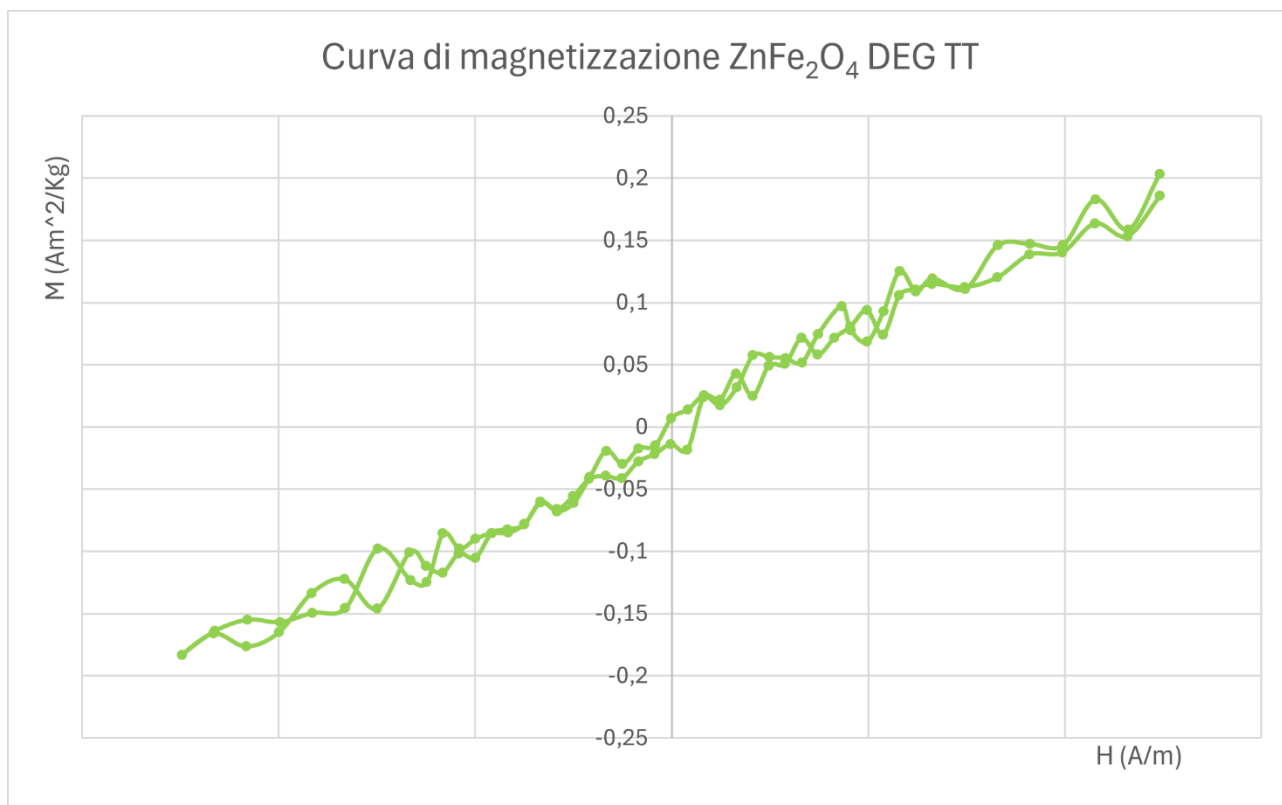


Figura 48 Curva di magnetizzazione di ZF2_TT

Le nanoparticelle di zinco ferrite dopo il trattamento termico hanno riportato un degrado delle proprietà magnetiche, in particolare non si ha più una curva lineare, ma frammentata e irregolare, per di più la magnetizzazione di saturazione risulta molto più bassa rispetto al campione non trattato termicamente, appena $0.2 \text{ Am}^2/\text{Kg}$. Questo può essere dovuto al trattamento termico stesso, che con le alte temperature in atmosfera non controllata ha portato alla formazione di ematite, fase cristallina che altera le proprietà magnetiche delle nanoparticelle.

Possiamo effettuare un confronto con la curva di magnetizzazione della magnetite (Figura 49), che non presenta un ciclo di isteresi. Ma anch'essa, come le zinco ferriti sintetizzate in polioili, presenta due spancamenti. La magnetizzazione di saturazione della magnetite è di $26.27 \text{ Am}^2/\text{Kg}$, risulta, quindi, superiore rispetto a quelle dei due campioni zinco ferritici (ZF1: $15.48 \text{ Am}^2/\text{Kg}$, ZF2: $24.26 \text{ Am}^2/\text{Kg}$), questo può essere dovuto alla quantità di zinco contenuta nelle zinco ferriti; infatti, al crescere del contenuto di zinco diminuisce la magnetizzazione di saturazione. In particolare, la magnetizzazione di saturazione aumenta quando la magnetite è dopata con zinco, però solo fino a un rapporto molare di Zn/Fe di 0.1-0.2; se il rapporto è superiore a tali valori, la magnetizzazione di saturazione diminuisce. [43]

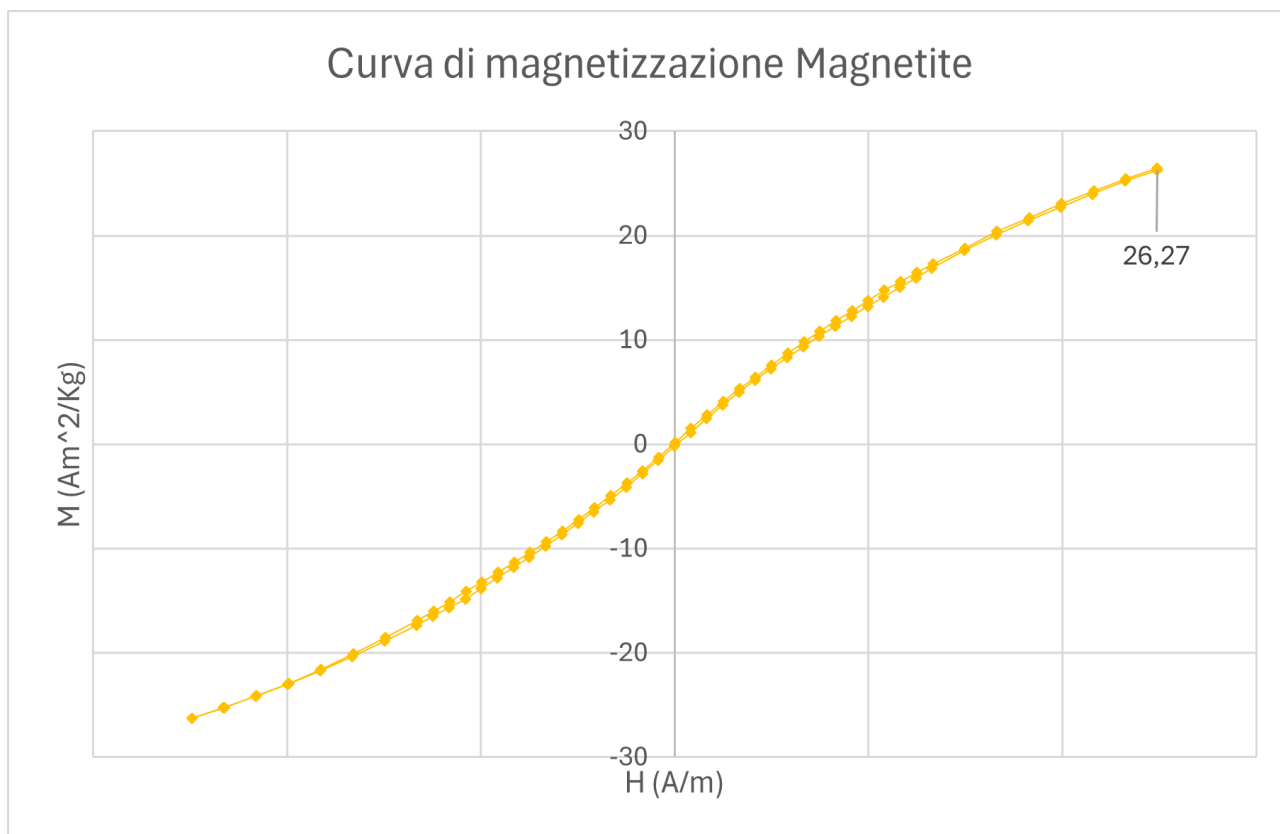


Figura 49 Curva di magnetizzazione della magnetite (Fe_3O_4)

7.3.1 CONFRONTO CON I DATI IN LETTERATURA

La magnetizzazione di saturazione è un dato molto importante per comprendere le caratteristiche magnetiche di un materiale. Possiamo confrontare i risultati ottenuti dal VSM con i dati riportati in letteratura.

Le nanoparticelle di zinco ferrite sintetizzate in acqua hanno una M_s di $15.48 \text{ Am}^2/\text{Kg}$, utilizzando un campo di 0.06 T . Uno studio effettuato da Husain et al. ha riportato una magnetizzazione di saturazione di $58.81 \text{ Am}^2/\text{Kg}$ per le loro nanoparticelle di zinco ferrite sintetizzate con lo stesso metodo [62], mentre Shatooti et al. riportano M_s che varia dagli 80 ai $95 \text{ Am}^2/\text{Kg}$, con campo di $\pm 1.8 \text{ T}$, a seconda del contenuto di zinco presente nella composizione [63].

Per le nanoparticelle di zinco ferrite sintetizzate col metodo dei polioli, invece, si ha una magnetizzazione di saturazione di $24.26 \text{ Am}^2/\text{Kg}$, ottenute con campo di 0.06 T . Sabale et al. hanno sintetizzato nanoparticelle zinco ferritiche col metodo dei polioli, usando il dietilene glicole (DEG), ottenendo dalle prove magnetiche una M_s di $41.06 \text{ Am}^2/\text{Kg}$. [41] Fizesan et al. hanno riportato le magnetizzazioni di saturazione, misurate con VSM con campo $\pm 4 \text{ T}$, di nanoparticelle zinco ferritiche sintetizzate con lo stesso metodo, utilizzando come poliolo il polietilene glicole (PEG), le quali variano dai 13 ai $90 \text{ Am}^2/\text{Kg}$, in particolare hanno notato un aumento della M_s causato dall'inserimento di zinco nella magnetite, ma una successiva diminuzione della M_s all'aumentare della quantità di zinco nella composizione, fino a un minimo di $13 \text{ Am}^2/\text{Kg}$ quando il rapporto molare Zn/Fe è pari a 1 . [43]

Le nanoparticelle sintetizzate con entrambi i metodi presentano M_s piuttosto basse, ma ciò può essere dovuto alla quantità di zinco presente nei campioni: essi presentano un rapporto Zn/Fe pari a 0.5 e, come riportato sopra, la M_s diminuisce all'aumentare della quantità di zinco. Per avere una M_s maggiore il rapporto molare Zn/Fe dovrebbe aggirarsi tra 0.1 e 0.2.

7.4 PROVE CALORIMETRIA

Le prove calorimetriche sono state effettuate con forno a induzione per ottenere il ΔT che le nanoparticelle erano in grado di fornire, sottoposte a un campo magnetico alternato. Le prove sono state fatte su campioni di polveri di nanoparticelle disperse in acqua; la massa di polvere e il volume d'acqua devono essere note, così da conoscere la concentrazione della soluzione.

Tabella 6 Condizioni di lavoro per le prove calorimetriche

Campione	Massa polveri	Volume acqua	Concentrazione
ZF1	50 mg	5 mL	10 mg/mL
ZF2	50 mg	5 mL	10 mg/mL



Figura 50 Set-up prove calorimetriche

La soluzione viene messa in una provetta, intorno viene posto un isolante termico. Il tutto viene posizionato in un cilindro, posto all'interno di un solenoide, che genera il campo magnetico alternato, grazie a un generatore di corrente (Figura 50). I parametri secondo cui si svolgono le prove calorimetriche sono importanti, poiché dipende da essi il rendimento delle nanoparticelle.

Sono state effettuate due prove calorimetriche, tre misure per tempo, una per ogni campione di nanoparticelle. Per le nanoparticelle di zinco ferrite sintetizzate in acqua ZF1 è stata impostata una

potenza del generatore di corrente pari a 1kW, con frequenza fissa a 220Hz e intensità di campo magnetico (H) di 5.2kA/m, esse sono sottoposte al campo magnetico alternato per rispettivamente 1, 2 e 4 minuti, in seguito ai quali è stata misurata la temperatura con una termocoppia. Per una maggiore precisione dei dati, tra una prova di riscaldamento e la successiva, i campioni sono stati riportati alla temperatura iniziale. I risultati sono riportati in grafici che mostrano la variazione di temperatura dei campioni rispetto al tempo di applicazione del campo magnetico alternato.

Si riportano di seguito le curve del campione ZF1 (Figura 51):

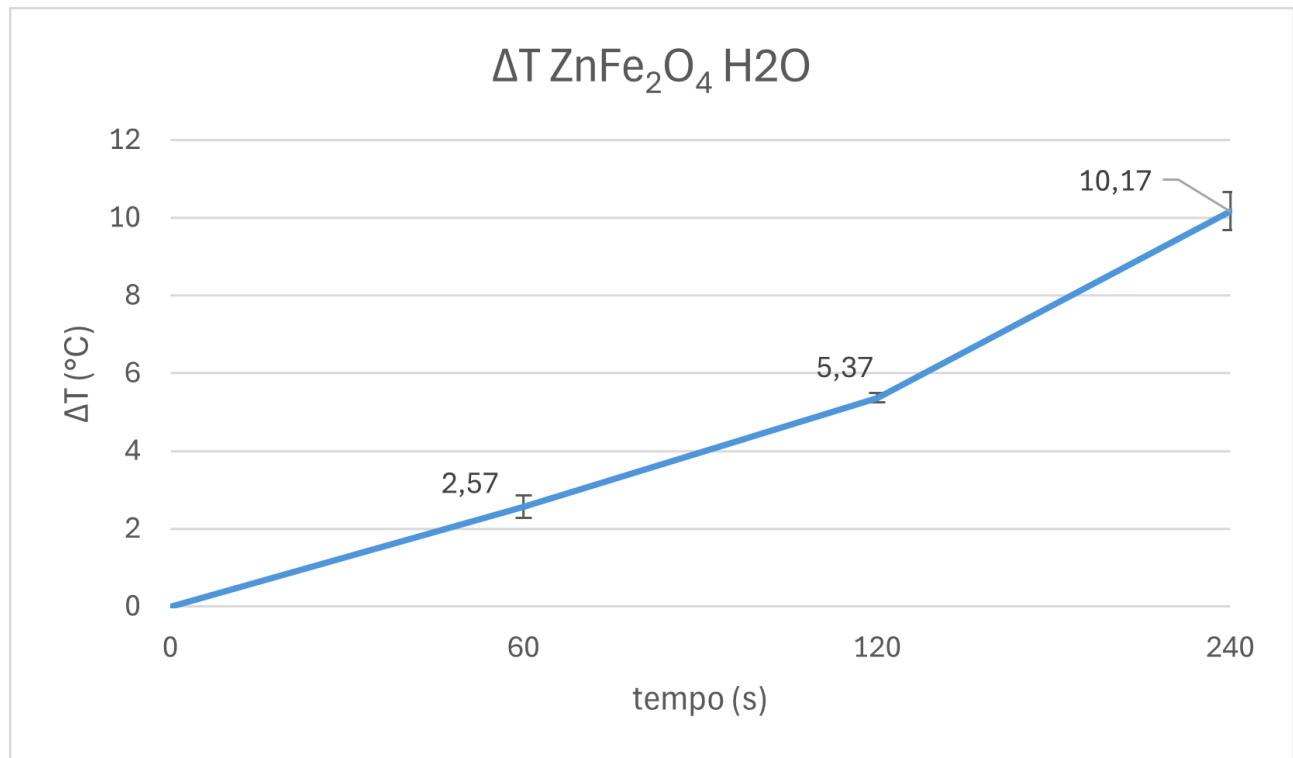


Figura 51 Curva $\Delta T/\Delta t$ di ZF1

Per le nanoparticelle sintetizzate in polioli, invece, è stata impostata una potenza del generatore pari a 6kW, poiché si è visto come a $P=1kW$ la temperatura del campione non aumentava. In questo caso l'intensità di campo magnetico (H) è di 31.2kA/m, con la stessa frequenza pari a 220kHz. Anche in questo caso sono state effettuate tre prove di riscaldamento, in cui il campo è stato applicato per 1, 2, 4 minuti e in seguito è stata misurata la temperatura con una termocoppia.

A seguire le curve del campione ZF2 (Figura 52):

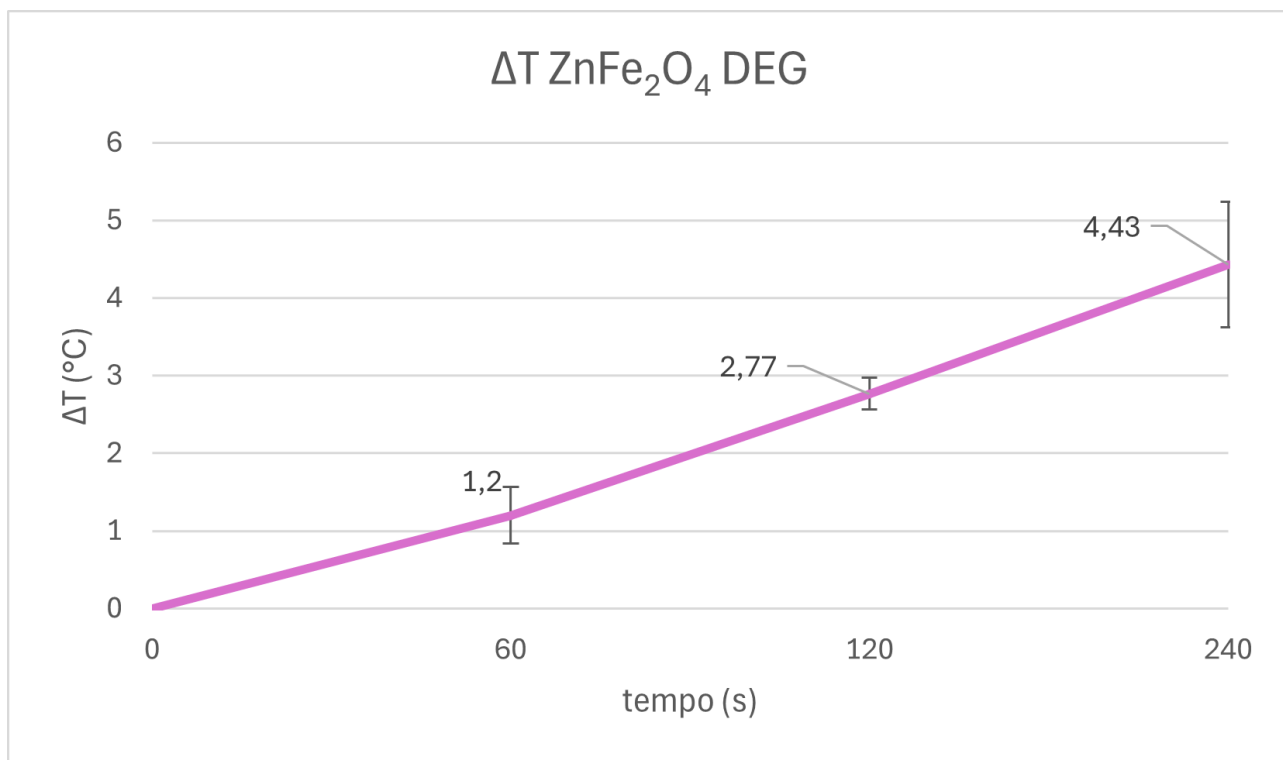


Figura 52 Curva $\Delta T/\Delta t$ di ZF2

Si confrontino ora i risultati delle prove calorimetriche dei due campioni. Come si evince dalla figura 53, le nanoparticelle sintetizzate in acqua riescono a raggiungere temperature molto più elevate, e quindi ΔT più ampi, anche con potenze applicate minori, hanno un'efficienza molto maggiore.

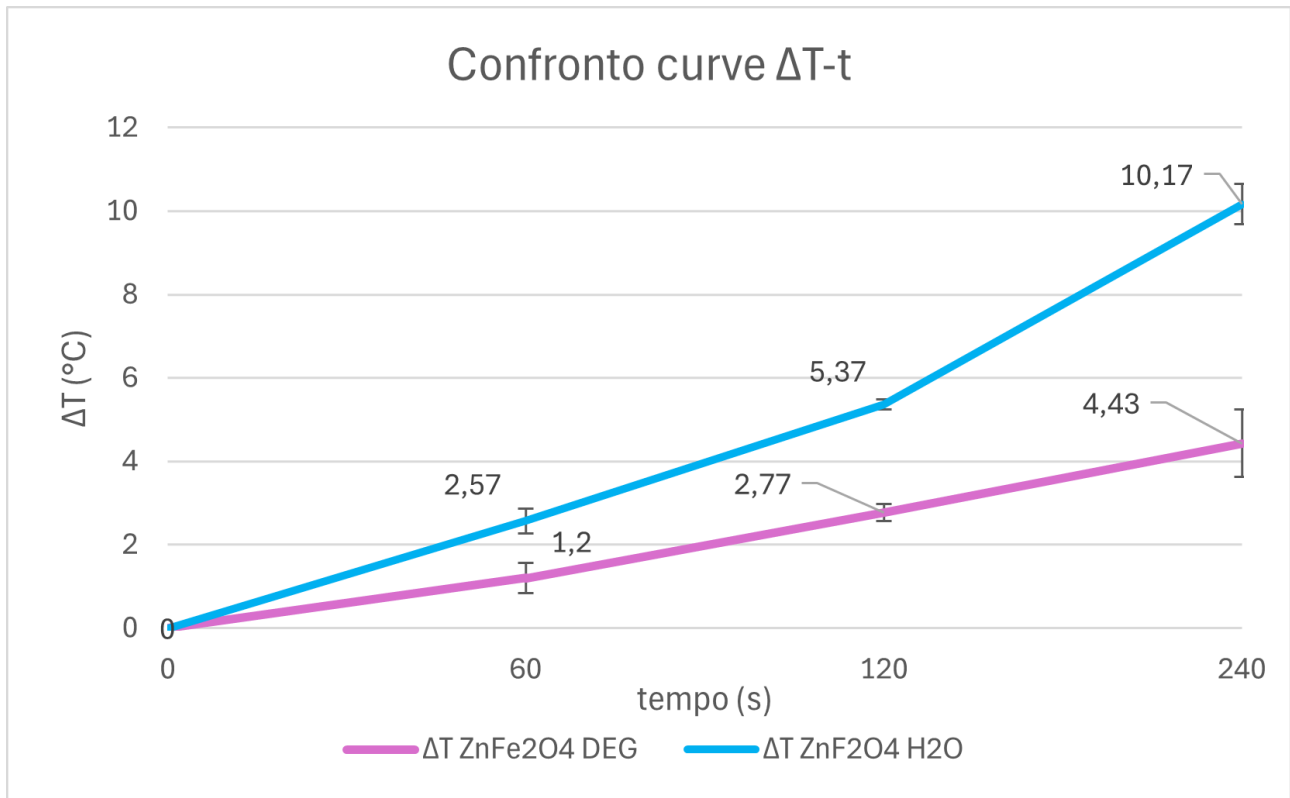


Figura 53 Confronto curve $\Delta T/\Delta t$ di ZF1 e ZF2

La spiegazione sulla differenza di rendimento dei due campioni può risiedere nella tendenza delle nanoparticelle sintetizzate in polioli a formare agglomerati, questo, infatti, comporta una variazione del loro comportamento: le nanoparticelle sono molto ravvicinate tra loro e interagiscono magneticamente, portando a una variazione delle fluttuazioni dei momenti magnetici, per cui il rilassamento di Neel è ridotto e questo comporta una minore capacità di generazione di calore.

È possibile calcolare il valore della SAR a partire dai risultati ottenuti con le prove calorimetriche. Considerando il calore specifico dell'acqua $C=4184 \text{ J/Kg}\cdot\text{K}$, la massa di acqua $m_{MF}=0.005\text{Kg}$, la massa delle nanoparticelle $m_{NP}=50\text{mg}$ e la pendenza $\Delta T/\Delta t$, possiamo calcolare:

$$SAR_{NP-H_2O} = C_{MF} \frac{\Delta T}{\Delta t} \frac{m_{MF}}{m_{MNPs}} = 17,9 \text{ W/g}$$

$$SAR_{NP-DEG} = C_{MF} \frac{\Delta T}{\Delta t} \frac{m_{MF}}{m_{MNPs}} = 8,9 \text{ W/g}$$

La SAR risulta maggiore per le nanoparticelle sintetizzate con co-precipitazione in acqua rispetto a quelle in polioli, dato prevedibile dalla maggiore capacità di riscaldamento delle prime. Bisogna prendere in considerazione anche la differenza di potenza utilizzata per effettuare le prove calorimetriche, poiché la SAR dipende dai parametri del campo magnetico; infatti, la potenza utilizzata per le nanoparticelle sintetizzate in acqua è $P=1\text{kW}$ con $H=5.2\text{kA/m}$, mentre quella usata per le nanoparticelle in polioli è $P=6\text{kW}$ con $H=31.6\text{kA/m}$, per cui nonostante la potenza maggiore, queste ultime hanno una generazione del calore molto inferiore alle prime.

7.4.1 CONFRONTO CON I DATI IN LETTERATURA

Il tasso di assorbimento specifico (SAR) è il parametro più utilizzato per la valutazione della capacità di generazione del calore, è possibile grazie ad esso confrontare questa caratteristica tra diverse nanoparticelle. Il problema principale di questo parametro è la sua dipendenza dai parametri del campo magnetico alternato applicato alle nanoparticelle, più specificamente dall'intensità del campo magnetico e la sua frequenza, ma anche dalla concentrazione delle nanoparticelle. Non vi sono condizioni standard per lo svolgimento degli esperimenti, per cui i valori di SAR sono ottenuti con condizioni di lavoro diverse. Pertanto, il confronto diretto tra i valori di SAR di diverse nanoparticelle non è il modo più ottimale per avere un confronto delle loro caratteristiche; tenendo in considerazione i diversi parametri di campo magnetico utilizzati nelle prove sperimentali e la concentrazione delle nanoparticelle, però, si può fare una valutazione più o meno precisa.

Nelle prove calorimetriche condotte per il calcolo del SAR la frequenza utilizzata è di $f=220\text{Hz}$, mentre la concentrazione delle nanoparticelle è di 10mg/mL . L'intensità del campo magnetico applicato è stata variata a seconda delle nanoparticelle sottoposte ai test.

Il valore di SAR ottenuto per le nanoparticelle zinco ferritiche sintetizzate con co-precipitazione in acqua è di 17.9W/g , questo dato è stato ottenuto con l'applicazione di un campo magnetico di intensità $H=5.2\text{kA/m}$ che è un valore di campo piuttosto basso, questo potrebbe spiegare il valore di SAR abbastanza piccolo, rispetto a quanto riportato in letteratura. Come riportato da Fizesan et al. il valore di SAR ottenuto per campi compresi tra 5 e 10kA/m è molto basso, per cui l'intensità del campo magnetico è stata aumentata, tra 15 e 45kA/m , ottenendo un aumento lineare del SAR, fino a 400W/g , arrivando a saturazione (450W/g) per campi oltre i 65kA/m . [43] Hadadian et al. riportano un SLP di 45W/g con concentrazione 15mg/mL e frequenza di 339kHz , per un rapporto Zn/Fe di 0.1; hanno sottolineato come, all'aumentare del contenuto di zinco, l'SLP diminuisca. [61]

Il valore di SAR ottenuto per le nanoparticelle di zinco ferrite sintetizzate col metodo dei polioli è di 8.9W/g . L'intensità di campo magnetico, per questo campione, è stata aumentata a $H=31.2\text{kA/m}$. Sabale et al., che hanno sintetizzato nanoparticelle zinco ferritiche col metodo dei polioli, riportano i valori di SAR per diverse intensità di campo magnetico: per $H=26\text{kA/m}$ hanno ottenuto un SAR di $42,26\text{W/g}$ per una concentrazione di 10mg/mL , mentre con un campo inferiore, $H=20\text{kA/m}$, il SAR è di 14.1W/g . [41] Si deve notare, anche, l'effetto della concentrazione sui valori di SAR, infatti al diminuire della concentrazione delle nanoparticelle aumenta il SAR. Per concentrazioni di 1mg/mL e 4mg/mL . Fizesan et al. riportano valori di SAR molto elevati, rispettivamente di 550 e 450W/g , per $H=60\text{kA/m}$. [43]

La concentrazione di 10mg/mL e il rapporto molare Zn/Fe di 0.5 possono spiegare i valori piuttosto bassi di SAR. Nel caso dei campioni sintetizzati in acqua, il SAR basso è da imputarsi anche al campo magnetico molto basso.

8. CONCLUSIONI

Il fine di questo lavoro di tesi è stato la ricerca e la messa a punto di metodi di sintesi di nuovi tipi di nanoparticelle per la terapia ipertermica ad induzione magnetica. Avendo scelto di investigare composizioni differenti dalle tradizionali nanoparticelle superparamagnetiche a base di ossidi di ferro, è stata inizialmente effettuata una analisi approfondita e ragionata della letteratura riguardante le sintesi di numerosi tipi di ferriti, focalizzando l'attenzione sull'influenza della composizione e del metodo di sintesi sulle loro proprietà magnetiche e termiche. La scelta è ricaduta sulle nanoparticelle zinco ferritiche, biocompatibili, sintetizzate utilizzando due metodi differenti, co-precipitazione in acqua e metodo dei polioli, e caratterizzate per valutarne le proprietà ed evidenziare eventuali differenze tra i campioni ottenuti.

Le due sintesi proposte sono state scelte per le loro procedure semplici e veloci. Si è voluto sottolineare, con questa scelta, l'importanza del metodo di sintesi prescelto e come esso possa variare le caratteristiche delle nanoparticelle. Entrambi i metodi hanno portato alla formazione di nanoparticelle zinco ferritiche delle dimensioni di circa 20 nm, stima molto approssimativa, poiché misurata con il FESEM.

La composizione delle nanoparticelle, valutata con analisi EDS, ha confermato la presenza degli elementi componenti la zinco ferrite per entrambi i campioni. La morfologia è stata valutata con il FESEM; questa analisi ha permesso di valutare la differente morfologia delle nanoparticelle: si è notato come le nanoparticelle sintetizzate in polioli siano molto più agglomerate di quelle sintetizzate tramite co-precipitazione in acqua, questo comporta grandi differenze a livello di proprietà termiche e, quindi, capacità di generazione del calore.

L'analisi delle fasi cristalline presenti, effettuata tramite diffrazione XRD, conferma la presenza di zinco ferrite, nonostante gli spettri siano piuttosto rumorosi. Successivamente, è stato effettuato un trattamento termico per aumentare la cristallinità dei campioni. Questo però ha portato alla formazione di un'altra fase cristallina: l'ematite, che ha causato un degrado delle proprietà magnetiche delle nanoparticelle.

Le proprietà magnetiche, valutate con VSM, mostrano un comportamento superparamagnetico per quelle sintetizzate in acqua, mentre le nanoparticelle sintetizzate in polioli presentano una curva con due leggeri spancamenti, probabilmente causati dallo stato di agglomerazione del campione, sono considerabili anch'esse superparamagnetiche dal momento che non hanno né magnetizzazione residua né coercività in assenza di campo magnetico esterno. È stata valutata anche la magnetizzazione di saturazione, che risulta maggiore nelle nanoparticelle sintetizzate in polioli.

La generazione di calore da parte delle nanoparticelle di zinco ferrite è stata valutata con delle prove di riscaldamento con forno a induzione. Anche in questo caso si è notata una differenza tra i due campioni: le nanoparticelle sintetizzate in acqua riescono ad emettere molto più calore rispetto a quelle sintetizzate in polioli. Questo le rende possibili candidate per l'ipertermia a induzione magnetica, in quanto riescono a raggiungere le temperature richieste quando sottoposte a campo magnetico alternato. Nonostante queste abbiano una magnetizzazione di saturazione inferiore, riescono a generare più calore probabilmente grazie alla loro migliore dispersione, infatti l'agglomerazione delle nanoparticelle inibisce la generazione di calore, non permettendo il raggiungimento delle temperature necessarie per condurre le cellule tumorali alla necrosi, con il campo e la frequenza utilizzati.

Il metodo della co-precipitazione in acqua si è rivelato quindi più efficace, in questo caso, alla sintesi di nanoparticelle per l'ipertermia a induzione magnetica.

Le prospettive future potrebbero concentrarsi su rivestimenti studiati appositamente per evitare l'agglomerazione delle nanoparticelle, in modo da ottimizzare le loro capacità di generazione di calore.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Jose, Jobin & Kumar, Rajesh & Harilal, Seetha & Mathew, Githa & Parambi, Della & Uddin, Md & Aleya, Lotfi & Kim, Hoon & Mathew, Bijo. (2020). Magnetic Nanoparticles for Hyperthermia in Cancer Treatment: An Emerging Tool. *Environmental Science and Pollution Research*. 10.1007/s11356-019-07231-2.
- [2] Zhang, Yun-Fei & Lu, Mai. (2024). Advances in magnetic induction hyperthermia. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 12. 10.3389/fbioe.2024.1432189.
- [3] Berta D. G., 2020, La genetica è un nuovo alleato nella diagnosi dei tumori, <https://trustinscience.com/2020/07/03/genetica-diagnosi-tumori/> (Giugno 2025)
- [4] Pantic, Igor. (2010). Magnetic nanoparticles in cancer diagnosis and treatment: Novel approaches. *Reviews on advanced materials science*. 26.
- [5] Hima Patel, Kinnari Parekh, Hyperthermic response optimization for Mn_{0.5}Zn_{0.5}Fe₂O₄ magnetic fluid for its application in magnetic fluid hyperthermia, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, Volume 615, 2025, 172777, ISSN 0304-8853, <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2025.172777>.
- [6] Namakka, Murtala & Rahman, Md & Mohamad said, Khairul anwar & Mannan, Mohammad & Patwary, Md Abdul. (2023). A Review of Nanoparticle Synthesis Methods, Classifications, Applications, and Characterization. *Environmental Nanotechnology, Monitoring & Management*. 20. 100900. 10.1016/j.enmm.2023.100900.
- [7] Ullah, Syed & Khan, Muhammad Naeem. (2022). Classification, Synthetic, and Characterization Approaches to Nanoparticles, and Their Applications in Various Fields of Nanotechnology: A Review. *Catalysts*. 12. 10.3390/catal12111386.
- [8] Ferrite Nanostructured Magnetic Materials, Technologies and Applications, 2023, Jitendra Pal Singh, Keun Hwa Chae, Ramesh Chandra Srivastava, Ovidiu Florin Caltun
- [9] Kong, L.B & Liu, Lie & Yang, Zhihong & Li, Sean & Zhang, Tianshu & Wang, Chuanhu. (2018). Theory of ferrimagnetism and ferrimagnetic metal oxides. 10.1016/B978-0-12-811180-2.00015-3.
- [10] https://www.roma1.infn.it/~rovigatl/fisica2_notes/magnetismo/
- [11] https://it.wikipedia.org/wiki/Dominio_magnetico
- [12] Schneider, Kerstin & Schild, Hansjörg & Tremel, Wolfgang. (2011). Synthesis and bio-functionalization of magnetic nanoparticles for medical diagnosis and treatment. *Dalton transactions* (Cambridge, England : 2003). 40. 6315-43. 10.1039/c0dt00689k.
- [13] Leslie-Pelecky, D. L., & Rieke, R. D. (1996). Magnetic Properties of Nanostructured Materials. *Chemistry of Materials*, 8(8), 1770–1783. <https://doi.org/10.1021/cm960077f>
- [14] Handbook of Magnetic Materials, Vol 23, Chapter 1 - Supermagnetism, Subhankar Bedanta, Oleg Petravic, Wolfgang Kleemann
- [15] Dutz, Silvio & Häfeli, Urs & Mahmoudi, Morteza. (2011). Magnetic fluid hyperthermia: Focus on superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Advances in colloid and interface science*. 166. 8-23. 10.1016/j.cis.2011.04.003.

- [16] La Porta M., 2020, “Nanoparticelle magnetiche multifunzionali per il trattamento dei tumori”. Tesi di laurea, Politecnico di Torino.
- [17] Li Quadri T., 2019, Sintesi e caratterizzazione di nanoparticelle magnetoplasmoniche per applicazioni biomediche. Tesi di laurea, Politecnico di Torino
- [18] Soler, M.A.G. & Paterno, Leonardo. (2017). Magnetic Nanomaterials. 10.1016/B978-0-323-49782-4.00006-1.
- [19] Majidi, Sima & Sehrig, Fatemeh & mussa farkhani, Samad & Soleymani-Goloujeh, Mehdi & Akbarzadeh, Abolfazl. (2014). Current methods for synthesis of magnetic nanoparticles. Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology. 44. 1-13. 10.3109/21691401.2014.982802.
- [20] Lu, An-Hui & Salabas, Elena Lorena & Schüth, Ferdi. (2007). Lu A.-H, Salabas EL, Schuth F., ‘Magnetic nanoparticles: synthesis, protection, functionalization, and application’, Angew. Chem. Int. Ed. Angewandte Chemie (International ed. in English). 46. 1222-44. 10.1002/anie.200602866.
- [21] Song, Lina & Yan, Changzhi & Zhang, Wei & Wu, Haoan & Jia, Zhengyang & Ma, Ming & Xie, Jun & Ning, Gu & Zhang, Yu. (2016). Influence of Reaction Solvent on Crystallinity and Magnetic Properties of MnFe₂O₄ Nanoparticles Synthesized by Thermal Decomposition. Journal of Nanomaterials. 2016. 1-8. 10.1155/2016/4878935.
- [22] Thakur, Preeti & Kumari, Sonam & Singh, Satyendra & Ravelo, Blaise & Wan, Fayu & Thakur, Atul. (2023). Mg-Zn Ferrite Nanoparticles: A Brief Review on Synthesis, Characterizations, and Applications. ChemBioEng Reviews. 10. 10.1002/cben.202200063.
- [23] Somvanshi, Sandeep & Kharat, Prashant B. & Jadhav, K.. (2021). Surface Functionalized Superparamagnetic Zn-Mg Ferrite Nanoparticles for Magnetic Hyperthermia Application Towards Noninvasive Cancer Treatment. Macromolecular Symposia. 400. 2100124. 10.1002/masy.202100124.
- [24] Hüseyin Kavas, Abdülhadi Baykal, Muhammet S. Toprak, Yüksel Köseoğlu, Murat Sertkol, Bekir Aktaş, Cation distribution and magnetic properties of Zn doped NiFe₂O₄ nanoparticles synthesized by PEG-assisted hydrothermal route, Journal of Alloys and Compounds, Volume 479, Issues 1–2, 2009, Pages 49-55, ISSN 0925-8388, <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2009.01.014>.
- [25] Rishikeshi, Supriya & Joshi, Satyawati & Temgire, Mayur & Bellare, Jayesh. (2013). Chain length dependence of polyol synthesis of zinc ferrite nanoparticles: Why is diethylene glycol so different? Dalton transactions (Cambridge, England: 2003). 42. 10.1039/c2dt32026f.
- [26] Soler, M.A.G. & Paterno, Leonardo. (2017). Magnetic Nanomaterials. 10.1016/B978-0-323-49782-4.00006-1.
- [27] Silva, Fernanda & Campos, M.F.. (2020). Study of heating curves generated by magnetite nanoparticles aiming application in magnetic hyperthermia. Brazilian Journal of Chemical Engineering. 37. 10.1007/s43153-020-00063-5.
- [28] Gas, Piotr & Miaskowski, Arkadiusz. (2015). Specifying the ferrofluid parameters important from the viewpoint of Magnetic Fluid Hyperthermia. 10.1109/WZEE.2015.7394040.
- [29] Liu X, Zhang Y, Wang Y, Zhu W, Li G, Ma X, Zhang Y, Chen S, Tiwari S, Shi K, Zhang S, Fan HM, Zhao YX, Liang XJ. Comprehensive understanding of magnetic hyperthermia for improving

antitumor therapeutic efficacy. *Theranostics*. 2020 Feb 19;10(8):3793-3815. doi: 10.7150/thno.40805. PMID: 32206123; PMCID: PMC7069093.

[30] Darwish MSA, Kim H, Lee H, Ryu C, Lee JY, Yoon J. Synthesis of Magnetic Ferrite Nanoparticles with High Hyperthermia Performance via a Controlled Co-Precipitation Method. *Nanomaterials* (Basel). 2019 Aug 16;9(8):1176. doi: 10.3390/nano9081176. PMID: 31426427; PMCID: PMC6724091.

[31] S. Bae, S. W. Lee, A. Hirukawa, Y. Takemura, Y. H. Jo and S. G. Lee, "AC Magnetic-Field-Induced Heating and Physical Properties of Ferrite Nanoparticles for a Hyperthermia Agent in Medicine," in *IEEE Transactions on Nanotechnology*, vol. 8, no. 1, pp. 86-94, Jan. 2009, doi: 10.1109/TNANO.2008.2007214.

[32] Balakrishnan, Preethi & Silvestri, Niccolò & Fernandez-Cabada, Tamara & Marinaro, Federica & Fernandes, Soraia & Fiorito, Sergio & Miscuglio, Mario & Serantes, David & Ruta, Sergiu & Livesey, Karen & Hovorka, Ondrej & Chantrell, Roy & Pellegrino, Teresa. (2020). Exploiting Unique Alignment of Cobalt Ferrite Nanoparticles, Mild Hyperthermia, and Controlled Intrinsic Cobalt Toxicity for Cancer Therapy. *Advanced Materials*. 32. 10.1002/adma.202003712.

[33] Demirci, Çiğdem & Manna, P. K. & Nickel, Rachel & Aktürk, Selçuk & Van Lierop, Johan. (2019). Comparative Heating Efficiency of Cobalt-, Manganese-, and Nickel-Ferrite Nanoparticles for a Hyperthermia Agent in Biomedicines. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 11. 6858-6866. 10.1021/acsami.8b22600.

[34] Stefanou, George & Sakellari, D. & Simeonidis, Konstantinos & Kalabaliki, Th & Angelakeris, Makis & Dendrinou-Samara, Catherine & Kalogirou, Orestis. (2014). Tunable AC Magnetic Hyperthermia Efficiency of Ni Ferrite Nanoparticles. *IEEE Transactions on Magnetics*. 50. 4601207. 10.1109/TMAG.2014.2345637.

[35] Lucht, Niklas & Friedrich, Ralf & Draack, Sebastian & Alexiou, Christoph & Viereck, Thilo & Hankiewicz, Birgit. (2019). Biophysical Characterization of (Silica-coated) Cobalt Ferrite Nanoparticles for Hyperthermia Treatment. *Nanomaterials*. 9. 1713. 10.3390/nano9121713.

[36] Wang Y, Zou L, Qiang Z, Jiang J, Zhu Z, Ren J. Enhancing Targeted Cancer Treatment by Combining Hyperthermia and Radiotherapy Using Mn-Zn Ferrite Magnetic Nanoparticles. *ACS Biomater Sci Eng*. 2020 Jun 8;6(6):3550-3562. doi: 10.1021/acsbiomaterials.0c00287. Epub 2020 May 8. PMID: 33463170.

[37] Dhumal, Jyoti & Phadatare, Manisha & Deshmukh, Sampat & Shahane, G.. (2020). Enhanced heating ability of Fe–Mn–Gd ferrite nanoparticles for magnetic fluid hyperthermia. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*. 31. 10.1007/s10854-020-03694-z.

[38] Somvanshi, Sandeep & Kharat, Prashant B. & Jadhav, K.. (2021). Surface Functionalized Superparamagnetic Zn-Mg Ferrite Nanoparticles for Magnetic Hyperthermia Application Towards Noninvasive Cancer Treatment. *Macromolecular Symposia*. 400. 2100124. 10.1002/masy.202100124.

[39] Dutz, S.; Buske, N.; Landers, J.; Gräfe, C.; Wende, H.; Clement, J.H. Biocompatible Magnetic Fluids of Co-Doped Iron Oxide Nanoparticles with Tunable Magnetic Properties. *Nanomaterials* **2020**, *10*, 1019. <https://doi.org/10.3390/nano10061019>

- [40] Al-Omoush, M. & Bryleva, M. & Dmitriev, V. & Polozhentsev, O. & Soldatov, A.. (2024). Heating efficiency of PEGylated Mn–Zn ferrite nanoparticles for magnetic fluid hyperthermia. *Applied Physics A*. 130. 10.1007/s00339-024-07337-6.
- [41] Sabale, Sandip & Jadhav, Vidhya & Khot, Vishwajeet & Zhu, Xiaoli & Xin, Meiling & Chen, Hongxia. (2015). Superparamagnetic MFe₂O₄ (M = Ni, Co, Zn, Mn) nanoparticles: synthesis, characterization, induction heating and cell viability studies for cancer hyperthermia applications. *Journal of materials science. Materials in medicine*. 26. 5466. 10.1007/s10856-015-5466-7.
- [42] Cristian, Iacovita & Florea, Adrian & Scorus, Lavinia & Páll, Eموke & Dudric, Roxana & Moldovan, Alin & Stiufiuc, Rares & Tetea, Romulus & Lucaciu, Mihai. (2019). Hyperthermia, Cytotoxicity, and Cellular Uptake Properties of Manganese and Zinc Ferrite Magnetic Nanoparticles Synthesized by a Polyol-Mediated Process. *Nanomaterials*. 9. 1489. 10.3390/nano9101489.
- [43] Fizesan, Ionel & Cristian, Iacovita & Pop, Anca & Kiss, Bela & Dudric, Roxana & Stiufiuc, Rares & Lucaciu, Mihai & Loghin, Felicia. (2021). The Effect of Zn-Substitution on the Morphological, Magnetic, Cytotoxic, and In Vitro Hyperthermia Properties of Polyhedral Ferrite Magnetic Nanoparticles. *Pharmaceutics*. 2021. 2148. 10.3390/pharmaceutics13122148.
- [44] Baldi, Giovanni & Lorenzi, Giada & Ravagli, Costanza. (2009). Hyperthermic effect of magnetic nanoparticles under electromagnetic field. *Processing and Application of Ceramics*. 3. 103-109. 10.2298/PAC0902103B.
- [45] Burgei, Wesley & Michael, & Pechan, J & Jaeger, Herbert. (1968). A simple vibrating sample magnetometer for use in a materials physics course. *J. Phys. Am. J. Phys. Am. J. Phys. Am. J. Phys. Am. J. Phys. At. Data Nucl. Data Tables Rev. Mod. Phys.* 36. 882-885. 10.1119/1.1572149.
- [46] Rafique, Mohsin. (2015). Study of the Magnetoelectric Properties of Multiferroic Thin Films and Composites for Device Applications. 10.13140/RG.2.2.23827.94245.
- [47] Coisson, Marco & Barrera, Gabriele & Celegato, Federica & Martino, Luca & Kane, S. & Raghuvanshi, Saroj & Vinai, Franco & Tiberto, P.. (2016). Hysteresis losses and specific absorption rate measurements in magnetic nanoparticles for hyperthermia applications. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 1861. 10.1016/j.bbagen.2016.12.006.
- [48] Mohamed, Mohamad & Mohd Hir, Zul Adlan & Mokhtar, Wan & Osman, Nur. (2020). Features of metal oxide colloidal nanocrystal characterization. 10.1016/B978-0-12-813357-6.00008-5.
- [49] Bunaciu, A. A., Udriștioiu, E. gabriela, & Aboul-Enein, H. Y. (2015). X-Ray Diffraction: Instrumentation and Applications. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 45(4), 289–299. <https://doi.org/10.1080/10408347.2014.949616>
- [50] Harrington, George & Santiso, José. (2021). Back-to-Basics tutorial: X-ray diffraction of thin films. *Journal of Electroceramics*. 47. 1-23. 10.1007/s10832-021-00263-6.
- [51] *Mechanics of Solid Polymers: Theory and Computational Modeling*, J Bergström, 2015
- [52] Sarala, E. & Naik, M. & Vinuth, & Reddy, Y. & Sujatha, H.. (2020). Green synthesis of Lawsonia inermis-mediated zinc ferrite nanoparticles for magnetic studies and anticancer activity against breast cancer (MCF-7) cell lines. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*. 31. 1-8. 10.1007/s10854-020-03394-8.
- [53] <https://vaccoat.com/blog/field-emission-scanning-electron-microscopy-fesem/> (Giugno 2025)

- [54] Akhtar, Kalsoom & Khan, Shahid & Khan, Sher & Asiri, Abdullah M. (2019). Scanning Electron Microscopy: Principle and Applications in Nanomaterials Characterization. 10.1007/978-3-319-92955-2_4
- [55] Abd Mutalib, Muhazri & Rahman, Mukhlis & Othman, Mohd Hafiz & Ismail, Ahmad & Jaafar, Juhana. (2017). Scanning Electron Microscopy (SEM) and Energy-Dispersive X-Ray (EDX) Spectroscopy. 10.1016/B978-0-444-63776-5.00009-7.
- [56] Yadav, Raghvendra & Havlica, Jaromir & Masilko, Jiri & Tkacz, Jakub & Kuřitka, Ivo & Vilčáková, Jarmila. (2016). Anneal-tuned structural, dielectric and electrical properties of ZnFe₂O₄ nanoparticles synthesized by starch-assisted sol–gel auto-combustion method. Journal of Materials Science: Materials in Electronics. 27. 10.1007/s10854-016-4522-5.
- [57] Vicas, C S & Keerthiraj, Dr. Namratha & Byrappa, Kullaiah & Yathirajan, Hemmige. (2015). Preclinical Assessment of Zinc Ferrite Nanoparticles Synthesized Using D-Glucose by Hydrothermal Method. Journal of Chemical, Biological and Physical Sciences. 6. 105-116. 10.6084/m9.figshare.1608941.
- [58]<https://www.alamy.it/foto-immagine-i-componenti-di-un-microscopio-elettronico-a-trasmissione-tem-24898253.html> (Giugno 2025)
- [59] Dabagh, Shadab & Asadi, Somayeh & Ertas, Yavuz. (2023). Engineered Polyethylene Glycol-Coated Zinc Ferrite Nanoparticles as a Novel Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent. ACS biomaterials science & engineering. 9. 10.1021/acsbiomaterials.3c00255.
- [60] Zargar, Tahereh & Kermanpur, Ahmad. (2017). Effects of hydrothermal process parameters on the physical, magnetic and thermal properties of Zn_{0.3}Fe_{2.7}O₄ nanoparticles for magnetic hyperthermia applications. Ceramics International. 43. 10.1016/j.ceramint.2017.01.127.
- [61] Hadadian, Yaser & Ramos, Ana & Pavan, Theo. (2019). Role of zinc substitution in magnetic hyperthermia properties of magnetite nanoparticles: interplay between intrinsic properties and dipolar interactions. Scientific Reports. 10.1038/s41598-019-54250-7.
- [62] Husain, Sadang & Yusup, M & Hadi Haryanti, Ninis & Suryajaya, Suryajaya & Saukani, Muhammad & Rodiansono, Rodiansono & Arjo, Sugianto & Riyanto, Agus. (2021). Characteristics of zinc ferrite nanoparticles (ZnFe₂O₄) from natural iron ore. IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. 758. 012001. 10.1088/1755-1315/758/1/012001.
- [63] Shatooti, Sara & Mozaffari, Morteza & Reiter, Günter & Zahn, Diana & Dutz, Silvio. (2021). An investigation on the heat dissipation in Zn-substituted magnetite nanoparticles, coated with citric acid and pluronic F127 for hyperthermia application. Physica B: Condensed Matter. 625. 413468. 10.1016/j.physb.2021.413468.
- [64] J. Gautier, E. Allard-Vannier, K. Hervé-Aubert, M. Soucé, I. Chourpa, *Design strategies of hybrid metallic nanoparticles for theragnostic applications*, Nanotechnology 24 (2013)