

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102012902039926A1

Publication Date

20131006

Applicant

FONDAZIONE ISTITUTO ITALIANO DI TECNOLOGIA

Title

NANOCRISTALLI DI FERRITE E LORO USI.

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:

"Nanocristalli di ferrite e loro usi"

Di: FONDAZIONE ISTITUTO ITALIANO DI TECNOLOGIA,
nazionalità italiana, Via Morego, 30, 16163 GENOVA

Inventori designati: Pablo GUARDIA, Andreas RIEDINGER,
Simone NITTI, Teresa PELLEGRINO, Liberato MANNA,
Roberto CINGOLANI

Depositata il: 6 aprile 2012

DESCRIZIONE

La presente invenzione si riferisce ad un procedimento per la preparazione di nanocristalli di ferrite monodispersi e per la loro solubilizzazione in solventi polari. Il procedimento permette di ottenere nanocristalli magnetici di forma regolare e uniformi tra loro in ampio range di dimensioni, consentendone l'impiego in diversi ambiti tecnologici. In particolare questi nanocristalli, grazie alle loro proprietà magnetiche e dimensioni nanometriche, possono essere utilizzati in applicazioni biomediche, per esempio come guide magnetiche nella somministrazione di farmaci e separazione magnetica, come agenti di contrasto in risonanza magnetica (MRI) e come mediatori di calore in trattamenti di ipertermia.

Il trattamento di ipertermia, in particolare, è basato sulla maggiore sensibilità delle cellule tumorali a temperature superiori a 41°C rispetto alle cellule sane. L'ipertermia mediata magneticamente si basa sulla generazione di calore da parte delle nanoparticelle magnetiche tramite esposizione di queste ad un campo magnetico oscillante. Rispetto ad altri metodi di ipertermia, l'ipertermia mediata magneticamente è uno degli approcci meno invasivi e più promettenti in biomedicina in quanto le nanoparticelle magnetiche possono offrire una serie di vantaggi: i) la dimensione nanometrica delle nanoparticelle consentirebbe la loro iniezione endovenosa e loro veicolazione attraverso il flusso sanguigno per raggiungere tumori che non possono essere raggiunti altrimenti; ii) l'elevato rapporto superficie/volume permette la funzionalizzazione della superficie delle nanoparticelle con una o più molecole di riconoscimento, garantendo l'orientamento verso specifici tessuti tumorali; iii) il riscaldamento a distanza delle nanoparticelle magnetiche tramite applicazione di un campo magnetico esterno limita l'azione di riscaldamento solamente alla zona di accumulo delle nanoparticelle minimizzando gli effetti collaterali del riscal-

damento.

La capacità di riscaldamento delle nanoparticelle magnetiche esposte ad un campo magnetico alternato è espressa dal tasso di assorbimento specifico (SAR) che fornisce una misura dell'assorbimento di energia per unità di massa del materiale magnetico quando è esposto ad onde elettromagnetiche. La generazione di calore deriva sia da perdite per isteresi o processi di rilassamento (Néel o Brown). I valori SAR dipendono dalla struttura, composizione e qualità cristallina delle nanoparticelle, ma anche dalla frequenza (f) e l'ampiezza del campo magnetico (H) applicato durante le misurazioni. Per un trattamento termico efficiente con minima invasività per il paziente è di fondamentale rilevanza disporre di nanomateriali magnetici che mostrano elevati valori di SAR ad una bassa dose di nanoparticelle magnetiche e ad una bassa frequenza e/o ampiezza del campo magnetico applicato. A questo proposito è stato osservato sperimentalmente che vi è una limitazione biologica per l'ampiezza del campo magnetico applicato (H) e la frequenza (f). Diversi studi hanno dimostrato che il prodotto dell'ampiezza del campo magnetico e della frequenza ($H \cdot f$) non deve superare il valo-

re di soglia del $5 \times 10^9 \text{ A m}^{-1} \text{ s}^{-1}$ perché il trattamento di ipertermia sia considerato sicuro per il corpo umano. Molti dei valori di SAR di nanoparticelle magnetiche riportati in letteratura sono misurati a frequenze tra 500 e 700 kHz e campi tra 10 e 20 kAm^{-1} , con conseguenti fattori $H \cdot f$ che, nella maggior parte dei casi, superano il valore di soglia. Inoltre, la mancanza di dispositivi standard o di protocolli di misurazione stabiliti contribuisce ad aumentare la variabilità dei valori SAR finora misurati.

Negli ultimi anni l'attenzione è stata focalizzata sull'ottenimento di nanoparticelle superparamagnetiche con dimensioni inferiori a 12-14 nm e molti protocolli o trattamenti estesi si basano su particelle di queste dimensioni. Hergt et al. (Journal of Magnetism and Magnetic Materials 2005, 293, 80) hanno ipotizzato che elevati valori di SAR possano essere raggiunti nel range di transizione dimensionale tra nanoparticelle superparamagnetiche e nanoparticelle ferromagnetiche, che nel caso di nanocristalli di ossido di ferro (IONCs) è circa 20 nm. Inoltre, per ottenere nanosonde "iniettabili", le nanoparticelle superparamagnetiche dovrebbero essere preferite a quelle ferromagnetiche: l'assen-

za di magnetizzazione residua di tali nanoparticelle in assenza del campo magnetico applicato esterno consente una migliore dispersione ed evita i problemi di aggregazione tipici dei materiali ferromagnetici.

Attualmente le nanoparticelle superparamagnetiche disponibili presentano bassi valori di SAR. Inoltre è stata osservata una drastica diminuzione della potenza termica delle nanoparticelle superparamagnetiche una volta veicolate in cellule o tessuti. Per superare questa limitazione e al fine di raggiungere un ragionevole aumento della temperatura, sono stati effettuati studi in vitro in cui sono state utilizzate dosi e frequenze più alte, superando però i limiti di sicurezza del fattore $H \cdot f$.

Tra i diversi materiali che hanno mostrato promettenti proprietà magnetiche (magnetizzazione di saturazione alta, costante K_{eff} di anisotropia relativamente alta ed una elevata suscettibilità magnetica iniziale), i nanocristalli di ossido di ferro sono di gran lunga i più studiati anche grazie alla loro biocompatibilità e disponibilità. Tali nanocristalli, infatti, possono essere preparati con metodi semplici, come tecniche sol-gel o tecniche

di co-precipitazione, in grandi quantità e sono stati già testati nelle prime prove cliniche di ipertermia.

E' stato dimostrato però che nanocristalli preparati con tali metodi presentano gli inconvenienti sopra descritti (bassi valori di SAR in soluzione e un ulteriore calo di questi valori, quando le particelle sono state localizzate nel tessuto biologico).

Inoltre, i nanocristalli ottenuti con tecniche sol-gel o co-precipitazione esibiscono un'elevata polidispersità, che, in teoria, comprometterebbe la potenza di riscaldamento con la diminuzione del valore SAR. Al contrario, particelle sintetizzate mediante metodi di decomposizione termica hanno mostrato eccellenti proprietà magnetiche, ma anche in questi casi il comportamento magnetico dipende fortemente dal metodo di sintesi seguito e quindi è poco attendibile.

Procedure di sintesi dettagliate di nanocristalli di ferrite colloidali sono state ampiamente descritte. In generale, la maggior parte di queste procedure si basa sulla decomposizione di specie precursori all'interno di una soluzione contenente vari agenti stabilizzanti (tensioattivi organici

preferibilmente) a determinate condizioni di reazione. Le specie formano le cosiddette "specie monomeriche" che in seguito reagiscono dando luogo ad una nucleazione e una fase di crescita dei nanocristalli. Gli stabilizzanti organici sono fondamentali per rallentare il processo di crescita, in modo tale da poterlo controllare e per mantenere la dimensione dei cristalli a livello nanometrico. Inoltre gli stabilizzanti, rivestendo efficacemente la superficie dei nanocristalli, impediscono che questi si aggregino durante la crescita. In alcuni casi possono contribuire al controllo della forma dei nanocristalli.

Le procedure sopra descritte permettono di ottenere nanocristalli colloidali quasi monodispersi con dimensioni fino a 15 nm. Recentemente sono stati riportati nuovi metodi con cui è possibile ottenere nanocristalli di ossido di ferro di dimensioni maggiori di 15 nm che utilizzano sintesi "seed-mediated growth", sintesi "one pot", o la trasformazione chimica di ossido di ferro di altre fasi. Recentemente sono stati riportati valori di SAR di nanocristalli di ossido di ferro rivestiti di zucchero con dimensioni comprese tra 4 e 35 nm sintetizzati con diversi metodi colloidali. In partico-

lare quelli preparati tramite trasformazione termica di ricottura di nanoparticelle FeO a nanoparticelle di Fe₂O₃ hanno mostrato le più alte prestazioni di ipertermia. In un recente lavoro sono descritti nanocristalli di ossido di ferro con dimensioni nell'intervallo tra 6 e 18 nm ottenuti mediante raffinazione di una tecnica "seed-mediated growth" con un controllo sulla polidispersione del nanocristallo che risulta inferiore al 2%. Queste particelle però presentano bassi valori SAR. In uno studio magnetico e strutturale più approfondito è stato evidenziato che le basse prestazioni di ipertermia possono essere una conseguenza della loro struttura nucleo magnetico/guscio, costituita da un nucleo magnetico, con dimensione corrispondente a quella del seme di partenza, avvolto da uno strato magneticamente frustrato. Lo studio ha suggerito che tale metodo "seed-mediated growth" potrebbe non essere il più adatto se si desidera ottenere buone prestazioni di ipertermia.

Negli ultimi anni sono stati proposti diversi metodi per la sintesi di nanoparticelle di ferrite con un elevato controllo di forma. Anche in questi casi però la regolarità della forma è limitata solamente ad alcuni range dimensionali delle nanopar-

ticelle. Recentemente è stata riportata da Guardia P. et al in Chemical Communications 2010, 46, 6108, una sintesi per realizzare nanocubi di ossido di ferro in un ampio range dimensionale. Il metodo è in grado di superare i suddetti limiti, raggiungendo dimensioni di nanoparticelle fino a 180 nm.

Nella tecnica proposta, acetilacetionato di ferro III, acido decanoico e dibenzilietere sono stati miscelati insieme e riscaldati. La dimensione delle particelle può essere controllata utilizzando un appropriato rapporto tra precursore di ferro e acido decanoico o seguendo opportune rampe di riscaldamento. Anche se il comportamento magnetico di questi nanocubi li rende adatti per varie applicazioni, la sintesi proposta presenta però diversi inconvenienti, quali la disomogeneità di forma (si ottengono, infatti, cubi irregolari, sfere e particelle sfaccettate insieme ai cubi regolari), un'ampia distribuzione delle dimensioni delle particelle di circa 20% fino a raggiungere il 30% che influisce negativamente sulle prestazioni di ipertermia. Inoltre la sintesi è scarsamente riproducibile e non permette di prevedere la dimensione effettiva dei nanocristalli finali. Infine i nanocristalli ottenuti dalla sintesi sono solubili in sol-

venti non polari rendendo così difficoltoso il loro utilizzo in ambienti acquosi tipici dei sistemi biologici.

La presente invenzione si basa sulla scoperta che la scarsa riproducibilità della sintesi sopra descritta è dovuta all'impiego di dibenziletere a temperature elevate: il gruppo etere, infatti, si decompone ad alte temperature determinando la formazione di prodotti di scarto con conseguente diminuzione della temperatura della sintesi. Ciò determina un'ampia distribuzione dimensionale delle particelle, sia in termini di dimensione e che di forma. D'altra parte l'etere è necessario in questa sintesi: esperimenti effettuati senza il suo utilizzo hanno dimostrato che cubetti con dimensioni sopra 15-18 nm e con elevati valori di magnetizzazione e SAR non possono essere ottenuti. Tali esperimenti suggeriscono quindi che nanocristalli di ossido di ferro sintetizzati con questo metodo sono candidati eccellenti come mediatori di calore per applicazioni di ipertermia. Tuttavia, il metodo di sintesi proposto risulta scarsamente applicabile alla produzione a livelli industriali a causa dei problemi di riproducibilità descritti in precedenza.

I trattamenti di ipertermia vengono eseguiti in soluzione acquosa, rendendo quindi necessaria la solubilità dei nanocristalli di ossido di ferro in solventi polari e la loro stabilità in condizioni fisiologiche. I metodi descritti però consentono di ottenere nanoparticelle che sono solubili solo in solventi organici. Inoltre i metodi per il trasferimento di nanoparticelle da ambienti non-polari a soluzioni polari sviluppati finora, richiedono numerosi passaggi, limitando la loro applicabilità in una produzione industriale di nanocristalli di ferrite solubili in mezzi polari.

Uno scopo della presente invenzione è fornire un nuovo procedimento per la preparazione a livello industriale di nanocristalli di ferrite monodispersi aventi elevati valori di SAR in un ampio range dimensionale, che sia riproducibile e che consenta di effettuare un elevato controllo di forma e dimensione delle nanoparticelle.

Un ulteriore scopo dell'invenzione è quello di fornire un procedimento che permetta il trasferimento stabile di questi nanocristalli da solventi apolari a solventi polari attraverso una singola fase di procedimento.

In vista di tali scopi, costituisce oggetto

dell'invenzione un metodo di sintesi di nanocristalli di ferrite, quale definito nelle rivendicazioni che seguono che costituiscono parte integrante della presente descrizione.

Il procedimento oggetto dell'invenzione si fonda sulla scoperta del fatto che l'utilizzo combinato di almeno due solventi di gruppi differenti, quali eteri e idrocarburi alifatici altobollenti (come definiti nel seguito), porta a una maggiore stabilizzazione della temperatura consentendo un maggior controllo della forma e dimensione delle particelle. Ciò è presumibilmente dovuto alla maggiore temperatura di ebollizione degli idrocarburi alifatici rispetto agli eteri che permette di mantenere la temperatura di sintesi stabile.

Nei disegni annessi:

- la fig. 1 illustra, a titolo di esempio, tre distinti diagrammi di temperature in funzione del tempo, applicabili al procedimento secondo l'invenzione che, in funzione della rampa termica, conducono a diverse dimensioni di nanocristalli di ossido di Fe (31 nm, 7°C/min; 28 nm, 2,5°C/min e 22 nm, 1,6°C/min);

- la fig. 2 presenta l'evoluzione delle dimensioni di nanocubi di ossido di ferro nelle con-

dizioni descritte nella tabella 1 in funzione della quantità di dibenziletere riferita a 25 ml di solvente totale (dibenziletere e squalano);

- la fig. 3 presenta immagini rappresentative eseguite tramite microscopia elettronica di nanocubi di ossido di ferro di: A) 100 nm, B) 26 nm, C) 21 nm e D) 14 nm usando nella sintesi A) 3 ml, B) 7 ml, C) 9 ml e D) 23 ml di dibenziletere riferiti a 25 ml di solvente totale (vedere tabella 1);

- la fig. 4 presenta l'evoluzione delle dimensioni, in funzione della velocità di riscaldamento, di nanocubi di ossido di ferro sintetizzati utilizzando 15 ml di dibenziletere e 10 ml di squalano mantenendo gli altri parametri di sintesi invariati (vedere tabella 2);

- la fig. 5 presenta l'evoluzione delle dimensioni di nanocubi di ossido di ferro sintetizzati utilizzando 15 ml di dibenziletere e 10 ml di squalano, in funzione del numero di moli di acido deca-noico riferite a 1 mole di precursore di acetilacetato (vedere tabella 2);

- la fig. 6 presenta immagini ottenute tramite Microscopia a trasmissione elettronica (TEM) di nanocubi di ossido di ferro di: A) 22 nm, B) 28 nm e C) 31 nm sintetizzati utilizzando una velocità di

riscaldamento di: A) 7°C/min, B) 2,5°C/min e C) 1,6°C/min. (vedere tabella 2);

- la fig. 7 presenta immagini TEM di nanocubi di ossido di ferro di: A) 22 nm, B) 17 nm e C) 14 nm sintetizzati utilizzando diverse quantità molari di acido decanoico: a) 4 mmoli B) 5 mmoli) e C) 6 mmoli riferite ad 1 nmole di acetilacetato di Fe (III) (vedere tabella 2);

- la fig. 8 mostra i valori SAR in funzione di:

A) la frequenza alle due ampiezze di campo magnetico rispettivamente di 14 kam^{-1} (simboli pieni) e 18 kam^{-1} (simboli aperti) per nanocristalli di dimensioni pari a $12,5 \pm 1$ nm (rombi $\blacklozenge$, $\lozenge$), 19 ± 3 nm (triangoli $\blacktriangle$, $\triangle$), 25 ± 4 nm (cerchi $\bullet$, $\circ$) e 38 ± 9 nm (quadrati $\blacksquare$, $\square$);

B) dimensioni dei nanocristalli per le frequenze rispettivamente di 300 kHz (triangoli $\blacktriangle$), 220 kHz (cerchi $\bullet$) e 109 kHz (quadrati $\blacksquare$);

C) ampiezze del campo magnetico applicato ad una frequenza di 220 kHz;

D) prodotto della frequenza per l'ampiezza di campo dove la linea verticale definisce il limite consentito per l'applicazione medica in condizioni sicure.

Per i plots in C) e D) i simboli corrispondono a nanocristalli di 14 nm (quadrati ■), 19 nm (triangoli ▲) e 24 nm (cerchi ●).

Ciascun dato sperimentale è stato calcolato come valore medio di almeno 4 misurazioni e le barre di errore indicano la deviazione media;

- la fig. 9 è una rappresentazione schematica della struttura di GA-PEG (1,5 kDa) con riportati i corrispondenti segnali $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3);

- la fig. 10 è uno spettro FTIR di GA-PEG (M_w , PEG = 1500Da). Una soluzione acquosa di 22 nm³ recante molecole di GA-PEG come tensioattivi è stata depositata su un substrato di silicio e lo spettro è stato registrato in modalità di trasmissione;

- la fig. 11 rappresenta una tipica immagine TEM di un campione purificato di nanocubi di 22 nm con i ligandi GA-PEG;

- la fig. 12 è un grafico DLS di un campione di nanocubi di 22 nm con i ligandi GA-PEG in acqua deionizzata;

- la fig. 13 è uno spettro FTIR di un campione purificato di nanocubi di 22 nm con i ligandi GA-PEG. Una soluzione acquosa di campione è stata depositata su un substrato di silicio e lo spettro è stato registrato in modalità di trasmissione;

-la fig. 14 presenta un'analisi TGA: un campione essiccato di cubi di 22 nm con ligandi GA-PEG è stato riscaldato sotto atmosfera di azoto ed è stata registrata la perdita di peso, che corrisponde alla componente organica del materiale, in funzione della temperatura;

-la fig. 15 (tabella 1) è una tabella riassuntiva che riporta le differenti condizioni di sintesi dei nanocristalli di ossido di ferro utilizzando diversi rapporti tra dibenziletere e squalano;

- la fig. 16 (tabella 2) è una tabella riassuntiva che riporta le differenti condizioni di sintesi per nanocristalli di ossido di ferro utilizzando tassi di riscaldamento diversi o diverse quantità di acido decanoico;

- la fig. 17 (tabella 3) presenta una sintesi dei diversi valori SAR e della loro deviazione standard (std) a diverse frequenze e ampiezze di campo magnetico.

Il procedimento secondo l'invenzione si applica alla sintesi di nanocristalli di ferrite a base di ferro aventi una dimensione e forma dei cristalli controllati, in particolare con una ristretta distribuzione granulometrica in termini di forma e

dimensioni. In particolare, il termine di ferrite contenente ferro si applica alla produzione di nanocristalli di ossidi di ferro II e III quali Fe_2O_3 e Fe_3O_4 , mentre il termine ferrite si applica in questo documento a ossidi misti di ferro/cobalto o ferro/manganese, quali in particolare MnFe_2O_4 e CoFe_2O_4 . Tutti questi nanocristalli sono caratterizzati da una struttura di spinello invertita.

In particolare, il procedimento consente di ottenere cristalli con una distribuzione granulometrica monodispersa, termine che, nella presente descrizione, è utilizzato per indicare, preferibilmente, una distribuzione granulometrica con una deviazione standard minore del 20% e preferibilmente inferiore o uguale al 15%.

Il procedimento di sintesi è attuato mediante decomposizione termica di un precursore del composto di ferrite, in presenza di un ligando e di un solvente, descritti nel seguito.

Il termine precursore si riferisce ad una specie chimica contenente almeno uno degli elementi necessari per nucleare/crescere i nanocristalli. Come precursori possono essere utilizzati sali metallici organici contenenti ferro (Fe^{2+} e Fe^{3+}), opzionalmente in miscela con sali metallici organici

contenenti Mn^{2+} , Co^{2+} , Mn^{3+} o Co^{3+} , nel caso di sintesi di ferriti costituiti da elementi misti del tipo sopra citato.

Il precursore preferito per la sintesi di nanocristalli di ossido di ferro è un sale di Fe dove il ferro è coordinato con acidi carbossilici alifatici, quale ad esempio, acetilacetato di Fe (III). Altri precursori, che sono stati utilizzati nella tecnica per la produzione di particelle contenenti ferro mediante termolisi, comprendono ferropentacarbonile, acetato di Fe (III), disodiotetracarbonilferrato, ferrocene e suoi derivati, di ferro nonacarbonile, ferrododecarbonile e blu di Prussia e tali precursori possono altresì essere utilizzati nell'ambito della sintesi secondo l'invenzione. La sintesi di composti di ferrite costituiti da elementi misti contempla l'impiego di miscele di precursori contenenti ferro e manganese o ferro e cobalto.

La sintesi è effettuata in presenza di un li-gando, con proprietà di surfattante, suscettibile di formare un complesso con il ferro (III).

I ligandi preferiti comprendono acidi carbossilici alifatici, saturi e insaturi aventi preferi-

bilmente da 10 a 18 atomi di carbonio e ammine alifatiche preferibilmente $C_{10}-C_{18}$.

Preferiti sono acidi carbossilici, in particolare acido decanoico e acidi grassi saturi e insaturi, come ad esempio acido oleico. Tali ligandi sono comunemente utilizzati in sintesi colloidali.

L'uso di diversi ligandi, in particolare di acidi carbossilici alifatici, causa la formazione di differenti complessi organici metallici con il ferro, potendo comportarsi in modo diverso, per esempio, si decompongono ad una temperatura differente e creano differenze anche nella cinetica di crescita, portando a variazione di forma e dimensione alle stesse condizioni sperimentali.

Nelle sperimentazioni relative all'invenzione, è stato verificato che il rapporto molare tra ferro o precursore contenente ferro e ligando, ha un'influenza sulle dimensioni dei nanocristalli. Preferiti, sono rapporti molari tra precursore/ligando compresi tra 1:3 e 1:7, il valore 1:4 essendo maggiormente preferito. Il diagramma di figura 5, illustra la variazione della dimensione di nanocubi di ossido di ferro, in una sintesi preferita secondo l'invenzione, al variare del rapporto molare di acido decanoico rispetto ad acetilaceto-

nato, ove la variazione è mantenuta nel campo preferito in rapporto tra 4:1 e 6:1; si osserva che l'incremento del suddetto rapporto comporta una riduzione della dimensione media dei cristalli che, nel campo di rapporto investigato e nelle condizioni di prova, si mantiene tra 14 e 22 nm. La figura 7 illustra i nanocristalli ottenuti nelle sintesi specifiche di cui al diagramma di figura 5.

Secondo l'invenzione, il procedimento di sintesi è attuato in presenza di una miscela di solventi comprendente almeno un etere organico e un idrocarburo alifatico.

Il solvente eterico è preferibilmente un etere formato da radicali aromatici o alifatici o un polietere, avente preferibilmente una temperatura di ebollizione maggiore di 245°C. Preferito è l'impiego di dibenziltere e difenilettere. L'impiego di dibenziltere è particolarmente preferito in combinazione con acido decanoico, come ligando, e acetilacetato come precursore.

Il composto alifatico altobollente comprende idrocarburi alifatici saturi o insaturi, lineari o ramificati, che devono essere liquidi sopra i 45°C e preferibilmente a temperatura ambiente e che presentano inoltre una temperatura di ebollizione su-

periore alla temperatura di ebollizione del solvente eterico utilizzato nella sintesi. In generale, possono essere utilizzati composti alifatici aventi da 18 a 36 atomi di carbonio. Per la produzione di nanocristalli destinati ad essere utilizzati in impieghi di ipertermia, e solubilizzabili in acqua (soluzione colloidale), è preferibile l'impiego di un solvente alifatico saturo, in particolare squalano. L'impiego di solventi alifatici insaturi altobollenti, aventi le caratteristiche sopra citate, può comportare l'ottenimento di un gel in cui sono dispersi i nanocristalli sintetizzati, a causa di processi di polimerizzazione del solvente, dal quale risulta difficile l'estrazione dei nanocristalli per l'impiego precedentemente citato. Tuttavia, l'ottenimento di nanocristalli dispersi in un gel, non è da escludersi secondo l'invenzione. Possono così essere anche utilizzati solventi alifatici insaturi altobollenti, come ad esempio squalene e ottadecene.

La modulazione del rapporto dei due solventi permette di ottenere nanocristalli in un ampio campo dimensionale. In generale, maggiore è la quantità di etere rispetto a quella del composto alifatico altobollente, minore è la dimensione media dei

nanocristalli sintetizzati. Nelle prove sperimentali effettuate, l'utilizzo di rapporti differenti tra i due solventi ha permesso di ottenere particelle di dimensioni che vanno da 11 nm a 100 nm, come descritto negli esempi che seguono. Cristalli di dimensioni inferiori a 70 nm mostrano una forma cubica regolare, mentre una forma ottaedrica viene osservata per dimensioni maggiori, come mostrato nelle figure 2, 3 e in tabella 1.

Si è osservato che al crescere del rapporto in volume tra l'etere e il composto alifatico si verifica l'ottenimento di una più ampia distribuzione granulometrica, oltre ad una scarsa riproducibilità. Per questo motivo, è preferibile operare con rapporti in volume tra etere ed idrocarburo alifatico inferiori all'80%.

In termini molari, sono preferibili concentrazioni molari nella miscela di reazione di etere (particolarmente dibenziletere) non superiori a 5 M, in quanto con concentrazioni molari superiori si osservano distribuzioni granulometriche e di forma più ampie e la riproducibilità del procedimento di sintesi risulta ridotta. Parimenti, sono preferibili concentrazioni molari di idrocarburo alifatico altobollente inferiori a 1,5 M, particolarmente in

quanto, in alcune prove è stato osservato che per concentrazioni superiori, la forma delle particelle, da cubica, diventa simile a un cubo-ottaedro o a un ottaedro.

Nell'ambito del procedimento secondo l'invenzione, sono in generale preferibili condizioni di processo e parametri di reazione che portano all'ottenimento di cristalli di dimensioni inferiori a 70 nm e preferibilmente superiori a 15 nm, in quanto in quest'ambito di dimensioni, si ottengono cristalli di forma cubica regolare, mentre una forma ottaedrica è stata osservata per dimensioni maggiori, come mostrato nelle figure 2, 3 e in tabella 1.

Il procedimento di sintesi dei nanocristalli colloidali di ferrite è attuato riscaldando la miscela di precursore/i, ligando/i e solventi organici ad una temperatura sufficiente a causare la formazione dei nanocristalli; tipicamente, tale temperatura può essere compresa tra 240°C e 350°C e deve essere sufficiente a causare la decomposizione termica del complesso generato dal precursore per complessazione con il ligando. Tipicamente, il riscaldamento è effettuato ad una temperatura finale che

corrisponde alla temperatura di riflusso (a pressione atmosferica) della miscela di reazione.

In una forma di attuazione preferita, a seguito della miscelazione dei componenti precedentemente citati, che può essere effettuata a temperatura ambiente, il procedimento comprende uno stadio iniziale di degasaggio della soluzione, effettuato a pressione subatmosferica, ad esempio inferiore a 500 mTor; lo stadio di degasaggio è preferibilmente effettuato mantenendo la miscela sottovuoto ad una temperatura inferiore a 120°C e preferibilmente compresa tra 60 e 70°C, per un tempo preferibilmente superiore a 10 minuti, ad esempio compreso tra 1 e 3 ore; in ogni caso, l'operazione di degasaggio viene effettuata in condizioni di temperatura, pressione e tempo, sufficienti a causare la rimozione di impurezze e prodotti volatili indesiderati, che possono avere un'influenza sulla nucleazione dei cristalli.

In una forma di attuazione preferita, la sintesi dei cristalli viene attuata applicando condizioni di riscaldamento idonee a separare la fase di nucleazione dalla fase di crescita dei cristalli.

A tal fine, a seguito dello stadio di degasaggio, la soluzione viene preferibilmente riscaldata

(sotto atmosfera inerte per N_2 o Ar) ad una temperatura intermedia tra la temperatura di degasaggio e la temperatura di riflusso della soluzione e mantenuta a tale temperatura per un tempo predeterminato, superiore a 10 minuti e fino a 5 ore, ad esempio tra uno e due ore. Preferibilmente, la suddetta temperatura intermedia è inferiore a $240^{\circ}C$, e preferibilmente compresa tra 190 e $210^{\circ}C$. La suddetta fase è tuttavia opzionale. Lo stadio terminale del procedimento, che porta alla formazione e alla crescita dei nanocristalli è effettuato riscaldando la soluzione, a partire dalla temperatura di degasaggio o dalla suddetta temperatura intermedia, preferibilmente fino alla temperatura di riflusso della soluzione. La rampa di temperatura eseguita in questa fase è di rilievo, non solo per ottenere un'elevata riproducibilità della sintesi, ma anche per regolare la dimensione dei nanocristalli. Come tendenza generale, maggiore è il gradiente termico per raggiungere la temperatura di riflusso, minori sono le dimensioni finali dei nanocristalli. Al fine di ottenere distribuzioni granulometriche monodisperse, in termini di dimensione e di forma, è preferibile operare con gradienti termici, preferibilmente costanti, compresi tra

1°C/min fino a 7°C/min. La fig. 4 riporta la variazione della dimensione dei cristalli in funzione del gradiente termico, nelle condizioni di sintesi, riportate in tabella 2. La fig. 6 illustra i corrispondenti cristalli così ottenuti.

Tipicamente, nella soluzione, la fase finale di crescita dei cristalli viene mantenuta a temperatura di riflusso per tempi dell'ordine di 45 min fino a 2 ore . Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, i nanocristalli ottenuti possono essere separati dalla soluzione di reazione, ad esempio mediante aggiunta di un solvente quale acetone e centrifugazione per causare la precipitazione dei nanocristalli, cui seguono eventuali lavaggi.

La caratterizzazione strutturale e morfologica delle strutture cristalline così ottenute può essere effettuata mediante microscopia a trasmissione elettronica (TEM) e diffrazione a raggi X (XRD). L'analisi mediante TEM, effettuata su un ampio numero di nanocristalli permette di ottenere una stima statistica della loro dimensione media. In tutte le prove eseguite, operando entro i parametri oggetto dell'invenzione precedentemente descritti, si è ottenuta una deviazione standard nella curva di distribuzione granulometrica inferiore a 15%. Nei

campioni analizzati, tutti i nanocristalli presentavano una forma cubica (fig. 3).

In una forma preferita di attuazione, i nanocristalli di ferrite a base di ferro, ottenuti a seguito della sintesi, sono stati trasferiti dai solventi non-polari di sintesi a solventi polari, utilizzando una procedura di scambio di ligando. La scelta di un idoneo ligando da iniettare preferibilmente nella fase di raffreddamento post-riflusso e più preferibilmente quando la temperatura raggiunge valori inferiori a 120°C, compresi tra 70-90°C, permette di effettuare lo scambio del ligando senza una precedente fase di estrazione dei nanocristalli dalla miscela di reazione e preventiva purificazione, così riducendo il numero di fasi procedurali necessarie.

Molecole di ligando adatte per eseguire la procedura di scambio per nanocristalli di ferrite richiedono un gruppo di ancoraggio in grado di legarsi alla superficie covalentemente, o tramite interazioni di vario tipo, per esempio elettrostatiche. Questo legame, in generale, dovrebbe essere abbastanza forte in modo tale da permettere la sostituzione delle molecole di ligando alle molecole di tensioattivo (ad esempio gli acidi alchil car-

bossilici o alchil ammine presenti durante la sintesi). Gruppi chimici come fosfonati, catecolo e suoi derivati, acidi carbossilici sono preferiti. Il legame sulla superficie dei nanocristalli avviene soprattutto attraverso uno o più gruppi chimici contenenti ossigeno, come i gruppi idrossilici o carbossilici. L'affinità di legame, nonché la stabilità del prodotto risultante dipende dalla natura del gruppo legante, nonché dalle condizioni di reazione. Entrambi i fattori possono essere adattati a seconda delle applicazioni specifiche a cui sono destinati i nanocristalli.

La molecola ligando deve possedere inoltre una "coda" opportunamente selezionata per conferire una determinata stericità e/o stabilizzazione elettrostatica del nanocristallo. Se si desidera ottenere particelle solubili in solventi non polari, solitamente si preferisce utilizzare "code" alifatiche costituite da numerose unità di ripetizione. Se invece si desidera solubilità in soluzioni polari e/o acquose, la "coda" del ligando dovrebbe essere prontamente solubile in questi solventi. Il composto chimico più comune per ottenere solubilità in ambiente polare è il glicole polietilenico (PEG) che è particolarmente preferito per la sua disponi-

bilità sul mercato, il basso costo e le proprietà intrinseche quali solubilità in acqua, biocompatibilità e bassa affinità di legame con proteine. E' preferito l'impiego di PEG avente da 10 a 200 unità ripetitive.

Per la sintesi del ligando si prevedono differenti schemi di reazione in base alla struttura chimica della coda e gruppo di ancoraggio, tra cui l'ammidazione, click-chemistry, C-C cross-coupling ed esterificazione. In una particolare realizzazione dell'invenzione, è stata sintetizzata la molecola di GA-PEG (fig. 9) mediante esterificazione di poli (etilene glicole), che funge da coda, con acido gallico, che rappresenta il gruppo di ancoraggio, tramite l'utilizzo di N.N'-dicicloesilcarbodiimmide, quale agente di accoppiamento incrociato e di dimetil amminopiridina come catalizzatore. Uno spettro FTIR di GA-PEG è riportato in fig. 10.

Per sostituire i ligandi utilizzati durante la formazione e la crescita dei nanocristalli, quest'ultimi possono essere preferibilmente purificati dai prodotti secondari della reazione e dall'eccesso di molecole di ligando. Miscelando i nanocristalli purificati con le nuove molecole di

ligando in opportuni solventi e condizioni sperimentali, avviene la reazione di scambio del ligando. Il prodotto finale deve essere purificato dall'eccesso delle nuove molecole di ligando prima di essere utilizzato per l'applicazione o per l'ulteriore funzionalizzazione.

In una realizzazione particolare dell'invenzione, le molecole ligando GA-PEG, disciolte in solvente moderatamente polare, e.g. cloroformio (CHCl_3), vengono iniettate (in forma deprotonata) unitamente ad una base, e.g. la trietilammina, all'interno del reattore contenente i nanocristalli a temperature inferiori alla temperatura di decomposizione di GA-PEG, alla fine del procedimento di sintesi. La reazione di scambio del ligando avviene in situ e i nanocristalli che presentano molecole di GA-PEG sulla loro superficie possono essere estratti con acqua ed infine purificati da eccesso GA-PEG mediante dialisi, ultracentrifugazione o estrazione con opportuni solventi organici.

Ulteriori caratteristiche e vantaggi del procedimento secondo l'invenzione risulteranno evidenti dagli esempi di attuazione che seguono.

ESEMPI

Esempio 1. Sintesi di nanocristalli di ossido di ferro di 100 nm

Si miscelano Ferro (III) acetilacetato 0,353 g (1 mmol) con 0,69 g (4 mmoli) di acido decanoico in 22 mL di squalano e 3 mL di dibenzilene. Dopo degasaggio per 120 minuti a 65°C, la miscela è stata riscaldata fino a 200°C (3°C/min) e mantenuta a questo valore per 2,5 h. Infine, la temperatura è stata aumentata ad una velocità di riscaldamento di 7°C/min fino a riflusso e mantenuta a tale valore per 1 h (Figura 3A).

Esempio 2. Sintesi di nanocristalli di ossido di ferro di 26 nm.

Si miscelano 0,353 g (1 mmol) di ferro (III) acetilacetato con 0,69 g (4 mmoli) di acido decanoico in 18 mL di squalano e 7 mL di dibenzilene. Dopo degasaggio per 120 minuti a 65°C, la miscela è stata riscaldata fino a 200°C (3°C/min) e mantenuta a questo valore per 2,5 h. Infine, la temperatura è stata aumentata ad una velocità di riscaldamento di 7°C/min fino a riflusso e mantenuta a tale valore per 1 h (Figura 3B).

Esempio 3. Sintesi di nanocristalli di ossido di ferro di 21 nm

Si miscelano 0,353 g (1 mmol) di ferro (III) acetilacetonato con 0,69 g (4 mmoli) di acido decanoico in 16 mL di squalano e 9 ml di dibenziletere. Dopo degasaggio per 120 minuti a 65°C, la miscela è stata riscaldata fino a 200°C (3°C/min) e mantenuta a questo valore per 2,5 h. Infine, la temperatura è stata aumentata ad una velocità di riscaldamento di 7°C/min fino a riflusso e mantenuta a tale valore per 1 h (Figura 3C).

Esempio 4. Sintesi di nanocristalli di ossido di ferro di 14 nm.

Si mescolano 0,353 g (1 mmol) di ferro (III) acetilacetonato con 0,69 g (4 mmoli) di acido decanoico in 7 mL di squalano e 18 ml di dibenziletere. Dopo degasaggio per 120 minuti a 65°C, la miscela è stata riscaldata fino a 200°C (3°C/min) e mantenuta a questo valore per 2,5 h. Infine, la temperatura è stata aumentata ad una velocità di riscaldamento di 7°C/min fino a riflusso e mantenuta a tale valore per 1 h (Figura 3D).

Esempio 5. Sintesi di nanocristalli di ossido di ferro di 22 nm.

Si mescolano 0,353 g (1 mmol) di ferro (III) acetilacetonato con 0,69 g (4 mmoli) di acido decanoico in 10 mL di squalano e 15 ml di dibenziletere.

re. Dopo degasaggio per 120 minuti a 65°C, la miscela è stata riscaldata fino a 200°C (3°C/min) e mantenuta a questo valore per 2,5 h. Infine, la temperatura è stata aumentata ad una velocità di riscaldamento di 7°C/min fino a riflusso e mantenuta a tale valore per 1 h (Figura 6A o 7A).

Esempio 6. Sintesi di nanocristalli di ossido di ferro di 17 nm.

Si mescolano 0,353 g (1 mmol) di ferro (III) acetilacetato con 0,86 g (5 mmoli) di acido decanoico in 10 mL di squalano e 15 ml di dibenziletere. Dopo degasaggio per 120 minuti a 65°C, la miscela è stata riscaldata fino a 200°C (3°C/min) e mantenuta a questo valore per 2,5 h. Infine, la temperatura è stata aumentata ad una velocità di riscaldamento di 7°C/min fino a riflusso e mantenuta a tale valore per 1 h (Figura 7B).

Esempio 7. Sintesi di nanocristalli di ossido di ferro di 14 nm.

Si mescolano 0,353 g (1 mmol) di ferro (III) acetilacetato con 1,03 g (6 mmoli) di acido decanoico in 10 mL di squalano e 15 ml di dibenziletere. Dopo degasaggio per 120 minuti a 65°C, la miscela è stata riscaldata fino a 200 °C (3°C/min) e mantenuta a questo valore per 2,5 h. Infine, la

temperatura è stata aumentata ad una velocità di riscaldamento di 7°C/min fino a riflusso e mantenuta a tale valore per 1 h (figura 7C).

Esempio 8. Sintesi di nanocristalli di ossido di ferro di 28 nm.

Si mescolano 0,353 g (1 mmol) di ferro (III) acetilacetato con 0,69 g (4 mmoli) di acido deca-noico in 10 mL di squalano e 15 ml di dibenziletere. Dopo degasaggio per 120 minuti a 65°C, la miscela è stata riscaldata fino a 200°C (3°C/min) e mantenuta a questo valore per 2,5 h. Infine, la temperatura è stata aumentata ad una velocità di riscaldamento di 2,5°C/min fino a riflusso e mantenuta a tale valore per 1 h (Figura 6B).

Esempio 9. Sintesi di nanocristalli di ossido di ferro di 31 nm.

Si miscelano 0,353 g (1 mmol) di ferro (III) acetilacetato con 0,69 g (4 mmoli) di acido deca-noico in 10 mL di squalano e 15 ml di dibenziletere. Dopo degasaggio per 120 minuti a 65°C, la miscela è stata riscaldata fino a 200°C (3°C/min) e mantenuta a questo valore per 2,5 h. Infine, la temperatura è stata aumentata ad una velocità di riscaldamento di 1,6°C/min fino a riflusso e mante-

nuta a tale valore per 1 h (Figura 6C).

Esempio 10: Sintesi di GA-PEG.

Si mescolano 7,5 g di poli (etilene glicole) (PEG, 5 mmoli, $M_w = 1500\text{kDa}$) in 500 mL di tetraidrofurano (THF) agitato in pallone a fondo tondo con 850 mg di acido gallico (GA, 5 mmoli) sciolto in 200 mL di THF e 60 mg dimetil ammino piridina (DMAP, 0,5 mmol) sciolto in 20 mL THF . La miscela ottenuta viene agitata a temperatura ambiente. Il pallone in cui avviene la reazione di sintesi è dotato di un imbuto separatore contenente 5,2 g N.N'-dicicloesilcarbodiimmide (DCC, 25 mmoli) sciolto in 50 mL di THF che viene aggiunto goccia a goccia in 1 h alla soluzione di PEG/GA/DMAP. La miscela viene agitata a temperatura ambiente per 16 ore e THF e DMAP vengono rimossi sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo GA-PEG viene disciolto in 200 mL di acqua deionizzata ed il pH viene regolato a 2 per precipitare DCC idrolizzato. Dopo 1 h, la soluzione viene filtrata con carta da filtro e GA-PEG viene estratto dalla fase acquosa 3 volte con 200 mL di cloroformio. Dopo la rimozione del cloroformio, GA-PEG è essiccato in alto vuoto per 5 ore prima della determinazione della resa che è circa 70%. Per l'iniezione della soluzione di sin-

tesi è stata preparata e utilizzata una soluzione 0.1 M di GA-PEG in cloroformio.

Esempio 11: Trasferimento di nanocristalli di ossido di ferro di 22 nm in solventi polari.

15 ml di soluzione di GA-PEG (0,1 M in cloroformio) contenente 1 ml di trietilammina vengono iniettati nella miscela di reazione (Esempio 3) a 60°C e la miscela viene agitata per un'ora a temperatura costante. La miscela è lasciata raffreddare a temperatura ambiente e trasferita in un imbuto separatore. Si aggiungono 10 mL di acqua deionizzata formando due fasi. Dopo emulsione mediante scuotimento, si permette la separazione della fase e la fase acquosa contenente i nanocristalli di ossido di ferro recanti GA-PEG viene raccolta. Questo passaggio viene ripetuto finché tutti i nanocristalli vengono trasferiti in acqua. Dopo concentrazione sotto pressione ridotta a 40°C, l'eccesso di GA-PEG viene rimosso mediante dialisi su acqua deionizzata. La soluzione contenente i nanocristalli è concentrata CN mediante centrifugazione tramite un filtro da centrifuga, con un cut-off molecolare di 100 kDa, e viene analizzata mediante spettroscopia FTIR, DLS, TEM e TGA.

I nanocristalli di ferrite ottenuti tramite il procedimento oggetto dell'invenzione risultano possedere elevati valori di SAR che li rende particolarmente utili in applicazioni biomediche come mediatori di calore, come agenti di contrasto per MRI e come agenti di somministrazione di farmaci in sistemi di drug delivery. Inoltre, questi nanocristalli possono essere utilizzati anche in altri settori tecnologici, per esempio nel campo dei polimeri come fonte locale di calore per la formazione di nuovi composti.

La caratterizzazione delle proprietà magnetiche dei nanocristalli è stata effettuata utilizzando un MPMS-squid. Per i campioni sono stati misurati cicli di isteresi a diverse temperature (5 K e 300 K) e sono state misurate per i campioni curve Zero Field Cooled-Field Cooled (ZFC-FC). Le proprietà magnetiche per le ferriti a base di ferro ottenute, particolarmente i valori di magnetizzazione a saturazione e così pure i campi coercitivi, mostravano un comportamento pressoché indipendente dalle dimensioni. Inoltre, i valori misurati risultano prossimi a quelli riportati per il materiale in bulk.

Le proprietà magnetiche dei nanocristalli ottenuti secondo l'invenzione sono illustrate con riferimento ad uno specifico esempio di nanocristalli, costituiti da ossido di ferro. In una forma specifica di attuazione, sono state misurate le proprietà magnetiche per nanocristalli di ossido di ferro di 14 nm, 19 nm e 32 nm. I campioni mostrano un comportamento simile al bulk con valori di saturazione sopra 80 emu/g e campi coercitivi inferiori a 350 Oe.

Valori di SAR sono stati misurati a diversi campi e frequenze. Una soluzione di nanocristalli di ferro con un'appropriata concentrazione è stata esposta ad un campo magnetico oscillante la cui ampiezza e frequenza possono essere regolate. In questo contesto, i nanocristalli che costituiscono i migliori "mediatori di calore" (termine che intende indicare la capacità di un dato materiale a produrre calore quando interagente con una fonte esterna) sono quelli che presentano il più elevato valore di SAR al più basso valore del fatto H.f. I risultati sono riportati in fig. 17 (tabella 3) e fig. 8.

LEGENDA

Vacuum = vuoto

N₂ OR Ar atmosphere = atmosfera di N₂ o Ar

Ligand injection = iniezione del ligando

Iron oxide nanocubes = nano cubi di ossido di ferro

Size = dimensione

Dibenzyl ether = dibenziletere

Heating rate = velocità di riscaldamento

Decanoic acid (mmols) = acido decanoico (mmoli)

Transmittance = trasmittanza

Wavenumber = numero d'onda

Size Distribution by Number = distribuzione dimensionale numerica

Weight = peso

Rate = velocità

Fe acetylacetonate (mmol) = Fe acetilacetonato (mmole)

Squalane = squalano

Vacuum time (minutes) = tempo di vuoto (minuti)

RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la produzione di nanocristalli di ferrite a base di ferro, ove la ferrite è scelta tra ossidi di ferro e sali misti di ferro/cobalto o ferro/manganese, mediante decomposizione termica di uno o più precursori, costituiti da un sale organico del metallo o metalli costituenti la ferrite di interesse, comprendente l'operazione di riscaldare a temperatura sufficiente a causare la decomposizione termica di detto precursore, una soluzione comprendente detto precursore/i in presenza di un ligando e di una miscela di solventi organici, comprendenti almeno due solventi differenti; un etere ed inoltre un idrocarburo alifatico saturo o insaturo, lineare o ramificato, liquido a temperatura ambiente e avente una temperatura di ebollizione superiore alla temperatura di ebollizione del solvente eterico.

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che comprende un solvente di idrocarburo alifatico saturo avente da 18 a 36 atomi di carbonio, avente una temperatura di ebollizione superiore a 298°C.

3. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che l'idrocarburo alifatico

comprende squalano.

4. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 3, in cui il solvente eterico è scelto tra difeniletere e dibenziletere ed in cui il rapporto in volume tra detto solvente di etere e detto idrocarburo alifatico è preferibilmente inferiore all'80% in volume.

5. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 4, in cui il ligando è scelto tra un acido carbossilico e un'ammina alifatica aventi una catena alifatica da 10 a 18 atomi di carbonio.

6. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 5, in cui il ligando è scelto tra acido oleico e acido decanoico.

7. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui il precursore comprende acetilacetato di Fe (III).

8. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui il rapporto molare tra precursore e ligando è compreso tra 1:3 e 1:7.

9. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto che comprende uno stadio iniziale di degasaggio a pressione subatmosferica, preferibilmente inferiore a 500 mTor, ad una temperatura inferiore a 120°C.

10. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 9, in cui la sintesi è effettuata mediante riscaldamento alla temperatura di riflusso della soluzione.

11. Procedimento secondo la rivendicazione 9, in cui a detto stadio di degasaggio segue uno stadio di riscaldamento ad una temperatura intermedia inferiore a 240°C e mantenimento a detta temperatura per un tempo compreso tra 10 minuti e 5 ore e uno stadio di riscaldamento finale alla temperatura di riflusso, a pressione atmosferica, della soluzione di sintesi.

12. Procedimento secondo la rivendicazione 11, in cui il riscaldamento della soluzione di sintesi, dalla temperatura intermedia alla temperatura di riflusso, è eseguito applicando un gradiente termico di riscaldamento costante compreso tra 1°C/min e 7°C/min.

13. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto che i nanocristalli ottenuti a seguito della sintesi sono trasferiti in soluzione acquosa mediante un procedimento di scambio di ligando comprendente l'introduzione nella miscela includente i nanocristalli ottenuti di un ligando comprendente un grup-

po di testa di o multi-idrossi per l'ancoraggio ai nanocristalli e una coda polioossialchilemica solubile in solventi polari da iniettare nella fase di raffreddamento post-riflusso e quando la temperatura raggiunge valori inferiori a 120°C.

14. Procedimento secondo la rivendicazione 13, in cui il ligando utilizzato per la fase di scambio di ligando è un composto derivato da acido gallico, collegato ad una catena di polietilenglicole tramite un legame covalente estereo.

CLAIMS

1. Process for the production of iron-based ferrite nanocrystals, where the ferrite is selected from iron oxides and mixed salts of iron/cobalt or iron/manganese, by thermal decomposition of one or more precursors, consisting of an organic salt of the metal or metals constituting the ferrite of interest, comprising the step of heating at a temperature sufficient to cause the thermal decomposition of said precursor, a solution comprising said precursor/s in the presence of a ligand and a mixture of organic solvents, comprising at least two different solvents; an ether, and also a linear or branched, aliphatic saturated or unsaturated hydrocarbon, liquid at room temperature and having a boiling temperature higher than the boiling temperature of the etheric solvent.

2. The process of claim 1, characterised in that it comprises a solvent of saturated aliphatic hydrocarbon having from 18 to 36 carbon atoms, having a boiling temperature of more than 298°C.

3. A process according to claim 1, characterised in that the aliphatic hydrocarbon comprises squalane.

4. A process according to any one of claims 1 to 3,

wherein the etheric solvent is selected from diphenylether and dibenzyl ether and wherein the volume ratio between said solvent of ether and said aliphatic hydrocarbon is preferably less than 80% by volume.

5. A process according to any one of claims 1 to 4, wherein the ligand is selected from a carboxylic acid and an aliphatic amine having an aliphatic chain from 10 to 18 carbon atoms.

6. A process according to any one of claims 1 to 5, wherein the ligand is selected from oleic acid and decanoic acid.

7. A process according to any one of the preceding claims, wherein the precursor comprises Fe (III) acetylacetonate.

8. A process according to any one of the preceding claims, wherein the molar ratio of precursor and ligand is between 1:3 and 1:7.

9. A process according to any one of the preceding claims, characterised in that it comprises an initial stage of degassing at subatmospheric pressure, preferably less than 500 mtor, at a temperature lower than 120°C.

10. A process according to any one of claims 1 to 9, in which the synthesis is carried out by heating

at the reflux temperature of the solution.

11. The process of claim 9, wherein said degassing step is followed by a heating step at an intermediate temperature lower than 240°C, then said temperature is maintained for a time between 10 minutes and 5 hours, whereupon the synthesis solution is heated in a final stage to the reflux temperature, at atmospheric pressure.

12. The process of claim 11, wherein the heating of the synthesis solution, from the intermediate temperature to the reflux temperature, is performed by applying a thermal gradient of constant heating between 1°C/min and 7°C/min.

13. A process according to any one of the preceding claims, characterised in that the nanocrystals obtained as a result of the synthesis are transferred in aqueous solution by a ligand exchange process comprising introducing into the mixture including the obtained nanocrystals a ligand comprising a di- or multihydroxy head for anchoring to the nanocrystal and a polyoxyalkylene tail soluble in polar solvents to be injected during a post-reflux cooling phase and when the temperature reaches values lower than 120°C.

14. The process of claim 13, wherein the ligand

used for the ligand exchange process is a compound derived from gallic acid, connected to a chain of polyethylene glycol via a covalent bond ester.

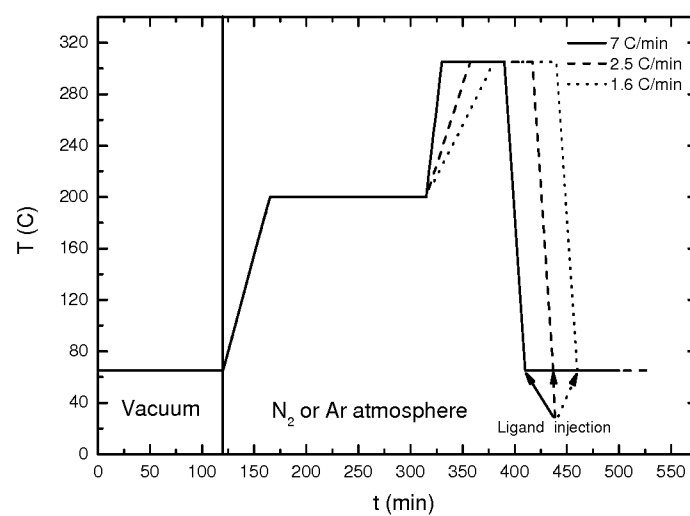


FIG. 1

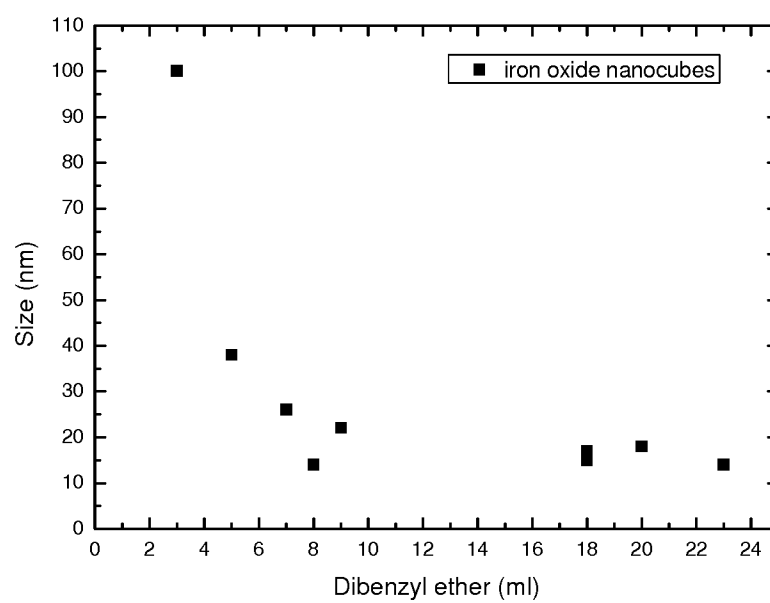


FIG. 2

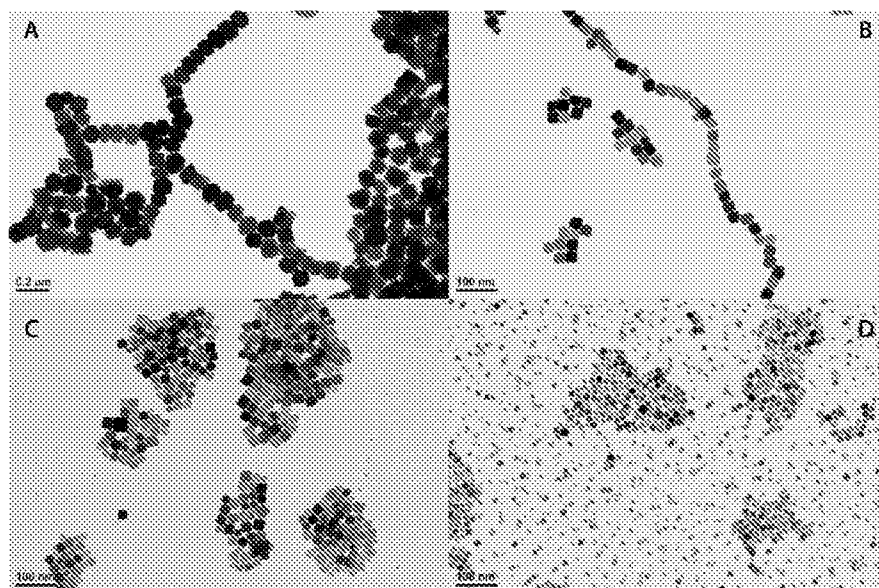


FIG. 3

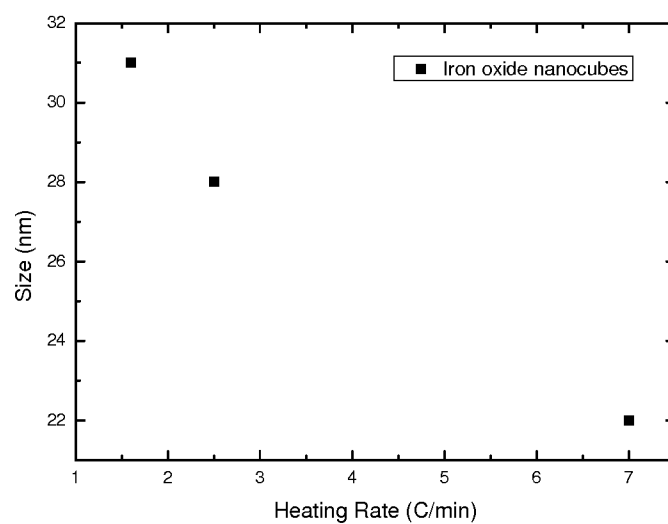


FIG. 4

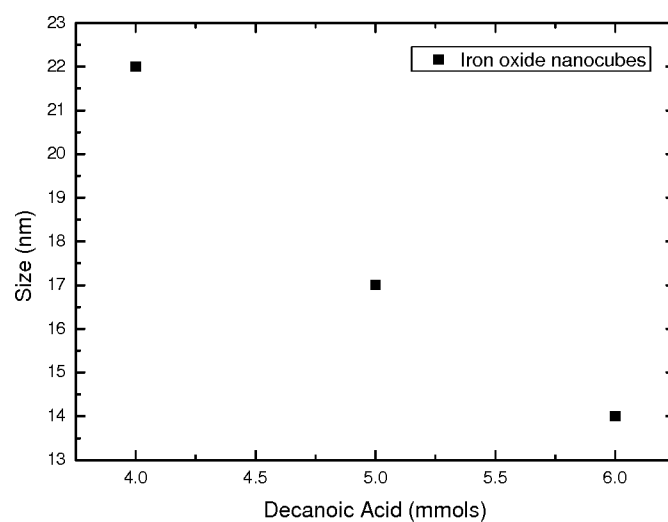


FIG. 5

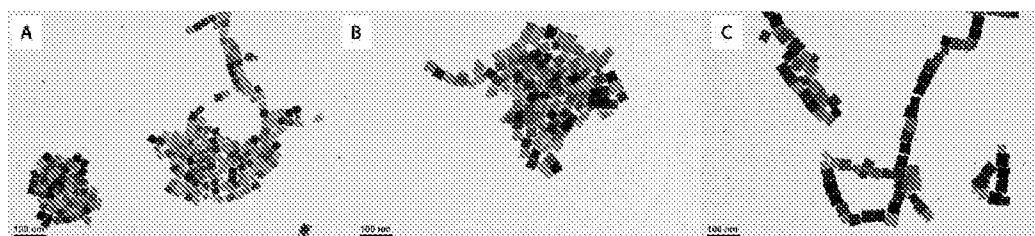


FIG. 6

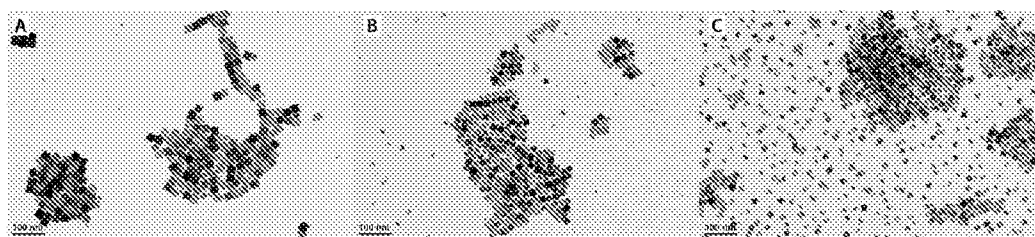


FIG. 7


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 6.98 (Ar-H), 4.64 (CH₂-ester), 3.62-3.28 (CH₂, OH-PEG)

FIG. 9

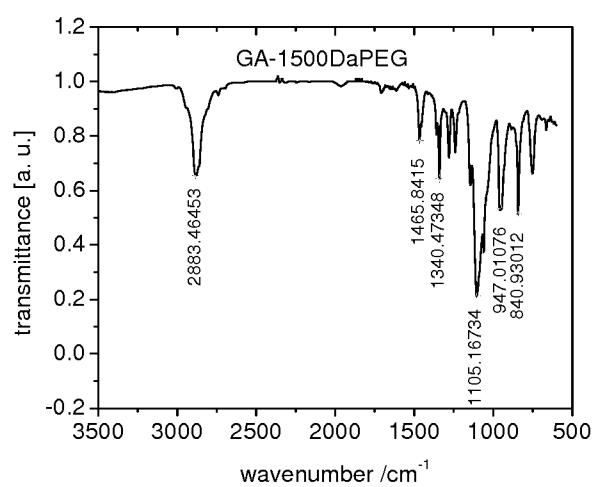


FIG. 10

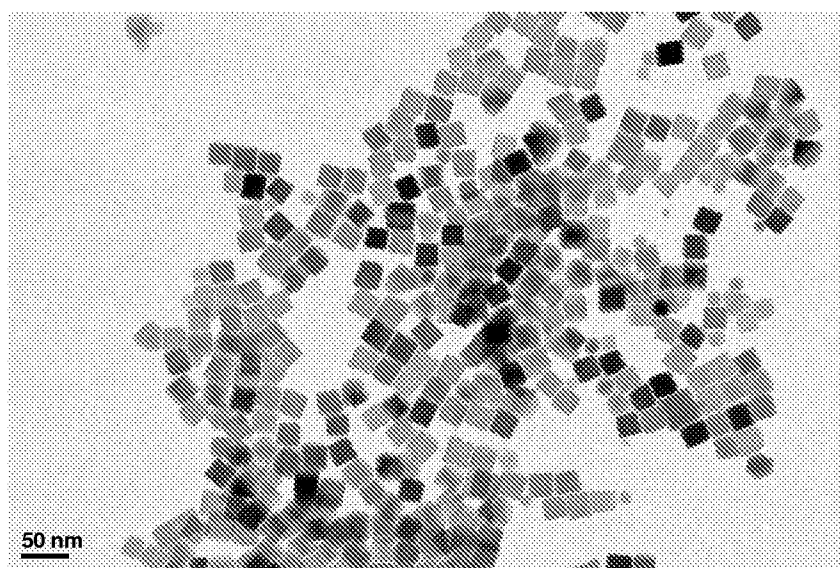


FIG. 11

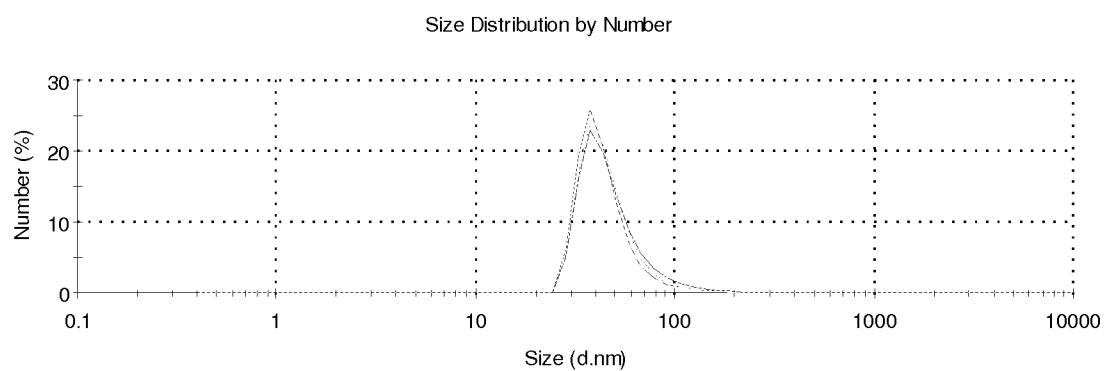


FIG. 12

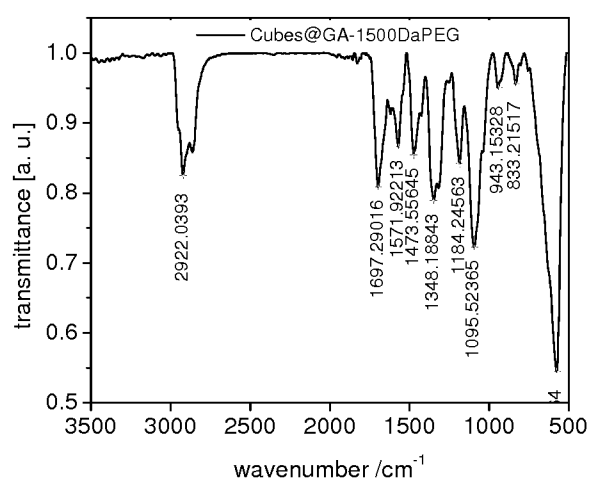


FIG. 13

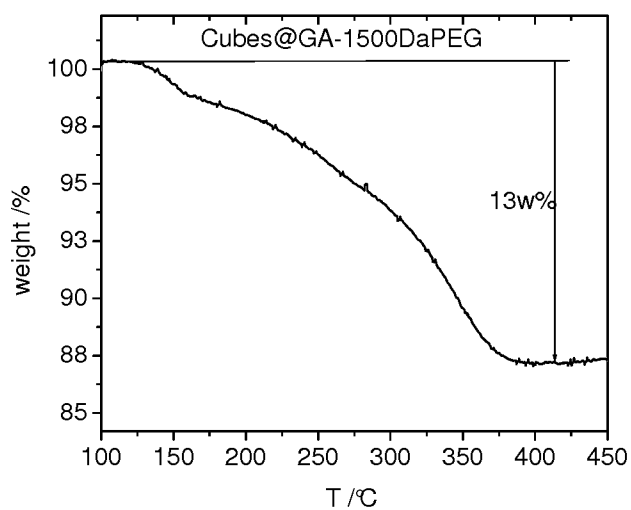


FIG. 14

RATE (C/min)	Fe acetylaceto- nate (mmol)	Decanoic acid (mmol)	Dibenzyl ether (mL)	Squalane (mL)	Vacuum time (minutes)	Size (nm)
7	1	4	3	22	120	100
7	1	4	5	20	120	38
7	1	4	7	18	120	30
7	1	4	9	16	120	26
7	1	4	15	10	120	22
7	1	4	18	7	150	16
7	1	4	20	5	120	18

Tabella 1

FIG. 15

RATE (C/min)	Fe acetylacetonate (mmol)	Decanoic acid (mmol)	Dibenzyl ether (mL)	Squalane (mL)	Vacuum time (minutes)	Size (nm)
7	1	4	15	10	120	22
7	1	5	15	10	120	17
7	1	6	15	10	120	14
7	1	4	15	10	120	22
2.5	1	4	15	10	120	28
1.6	1	4	15	10	120	31

Tabella 2

Fig. 16

ν (kHz)	H (kAm ⁻¹)	SAR ^{14 nm} (W/g _{Fe})	std. (W/g _{Fe})	SAR ^{19 nm} (W/g _{Fe})	std. (W/g _{Fe})	SAR ^{24 nm} (W/g _{Fe})	std. (W/g _{Fe})
300	24	600	17	825	25	836	79
300	20	454	24	765	16	764	36
300	16	386	19	619	10	649	23
300	12	319	3	462	20	420	20
---	---	---	---	---	---	---	---
219	24	388	17	657	12	791	21
219	20	353	9	580	10	683	35
219	16	292	8	463	12	497	9
219	12	205	6	328	11	333	17
---	---	---	---	---	---	---	---
105	32	169	8	320	8	421	15
105	24	153	5	292	1	384	5
105	20	138	2	261	3	327	9
105	16	116	3	216	1	258	1
105	12	92	7	153	6	174	6

Tabella 3

Fig. 17