

حفظ خاصیت مغناطیسی نانو ذرات مغناطیسی بعد از پوشش سیلیکون

زهرا حسن زاده^۱، قاسم عموعابدینی^{۲*}

۱- مرکز پژوهشی فناوری‌های نوین در مهندسی علوم زیستی دانشگاه تهران

۲- گروه بیوتکنولوژی و مهندسی داروسازی دانشکده مهندسی شیمی پردیس دانشکده‌های فنی، ریاست مرکز پژوهشی فناوری‌های نوین در مهندسی علوم زیستی دانشگاه تهران

چکیده

سابقه و هدف: نانوذرات مغناطیسی، بعد از پوشش دهی، خاصیت اشباع مغناطیسی و در نتیجه قابلیت جذب آهنربایی در فرآیند جداسازی کاهش می‌یابد. در این مقاله پوشش دهی نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن با ضخامت بسیار نازکی از پوشش سیلیکا بررسی شده است که علاوه بر پایدار شدن نانوذرات از خاصیت مغناطیسی آن‌ها نیز کاسته نمی‌شود.

مواد و روش‌ها: این فرآیند با استفاده از ماده شیمیایی تترا اتوکسی سیلان انجام می‌شود. نانو ذرات مغناطیسی مگنتیت با پوشش سیلیکونی به وسیله روش هم رسوبی سنتز می‌شود و توسط دستگاه های طیف سنجی مادون قرمز، میکروسکوپ الکترونی روبشی، پراش اشعه ایکس و مغناطیس سنج ارتعاشی مشخصه یابی می‌شود.

یافته‌ها: طیف سنجی مادون قرمز (FTIR) و پراش اشعه ایکس (XRD) گروه های عاملی سیلیکا را بر روی نانو ذرات نشان می‌دهد. اندازه ذرات با توجه به تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) تقریباً ۴۰ نانو متر است. عدم کاهش خاصیت مغناطیسی در قبل و بعد از پوشش دهی با مغناطیس سنج ارتعاشی (VSM) تایید شد.

بحث: این مطالعه نشان داد که می‌توان برای کاربردهایی بر مبنای خاصیت مغناطیسی، از نانو ذرات مغناطیسی پایدار شده با پوشش سیلیکونی استفاده کرد که خاصیت مغناطیسی خود را حفظ نموده اند.

نتیجه گیری: در این مقاله روشی پیشنهاد شده است که بر مبنای آن، با کاهش ضخامت پوسته سیلیکونی از میزان اشباع مغناطیسی نانو ذره هسته - پوسته در مقایسه با هسته مغناطیسی نانو ذره کاسته نشده است. بنابراین با وجود حفاظت از هسته با یک پوشش پایدار و زیست سازگار، قدرت جداسازی نانو سامانه در میدان مغناطیسی معین، بدون تغییر باقی مانده است.

کلمات کلیدی: نانو ذرات مغناطیسی، سیلیکا، خاصیت اشباع مغناطیسی، پوشش دهی.

مقدمه

عامل کنتراست موثری در تصویربرداری پزشکی برای بالابردن تفاوت تشخیص بین بافت های سالم و بیمار به خاطر مغناطیس شوندگی اشباع بالایشان، حساسیت مغناطیسی زیاد و سمیت پایین استفاده می‌شوند. کاربردهای زیستی و نتایج کنتراست این ذره ها به طور عمده به مسیر سنتز، شکل و اندازه وابسته است. تاکنون اهمیت زیادی به توسعه روش های سنتز برای تولید سیستم های اکسید آهن با کیفیت بالا جهت اهداف خاص کاربردی داده شده و اطلاعات و علوم بشر نیز در این حوزه به سرعت در حال توسعه است.

امروزه، نانو ذرات اکسید آهن سوپر پارا مغناطیس به عنوان

*آدرس نویسنده مسئول: خیابان ۱۶ آذر، کوچه عروجی، پلاک ۴، مرکز پژوهشی فناوری‌های نوین در مهندسی علوم زیستی دانشگاه تهران

پست الکترونیکی: amoabediny@ut.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۴/۰۱/۰۷

تاریخ پذیرش: ۹۴/۰۵/۰۷

غیر از محل های مورد نظر جلوگیری شود زیرا توزیع مناسب یکی از نیازمندی های اساسی در کاربرد های پزشکی است. (۵) در نانو ساختارهای مغناطیسی، بالا بودن نسبت سطح به حجم نانو ذرات مغناطیسی و برهم کنش بین ذرات، تمایل شدیدی به تجمع در آب یا سیالات بافت را به وجود می آورد که استفاده از آن ها را محدود می سازد (۱۱)؛ داشتن خاصیت آب دوستی؛ به دلیل شرایط فیزیولوژیک خون، نانو ذرات باید آب دوست شوند، این در حالی است که اکثر نانو ذرات مغناطیسی به خودی خود آب گریز هستند (۵)؛ افزایش خاصیت زیست سازگاری نانو ذرات؛ هرچند ارتقای خاصیت زیست سازگاری یکی از اهداف پوشش دهی نانو ذرات مغناطیسی است، اما باید پوشش دهی با حفظ خاصیت مغناطیسی همراه باشد. (۲،۱۱)

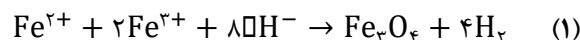
ذرات نانو ساختار دارای سطح بزرگی می باشند و به دلیل نیروهای جاذبه واندرالس و تمایل سیستم به کمینه کردن سطح کل یا انرژی سطحی تشکیل کلوخه می دهند. کلوخگی ذرات ممکن است در طی هر کدام از مراحل فرآیند سنتز، خشک کردن و در حین فرآوری در حوزه های کاربردی مورد نظر، رخ دهد.

بنابراین نانو ذرات مغناطیسی که بعد از سنتز بسیار ناپایدار هستند و به آسانی کلوخه می شوند و الکترون هایی که در ساختار مگنتیت می توانند در دمای اتاق از Fe^{2+} به Fe^{3+} تبدیل شوند، با پوشش دار شدن و عامل دار شدن به طور مؤثری مشکلات شان حل شده و پایدار می شوند.

در طراحی عوامل لیگاندی بر سطح نانو ذرات، ویژگی های اتصال و پایداری لیگاند به منظور جلوگیری از کلوخه شدن باید مورد بررسی قرار بگیرند. به طور معمول عمل گرا کردن توسط سه گروه پوشش های آلی شامل پلیمرها، سورفکتانت ها و ترکیب های معدنی شامل سیلیکا، کربن و فلزاتی نظیر طلا انجام می شود. (۹) علت استفاده از سیلیکا به عنوان یک پوشش، شناخته شده بودن شیمی سطح آن است. سطح پایدار (از نظر شیمیایی و زیست سازگار سیلیکا به آسانی برای اهداف زیستی مزدوج عامل دار می شود، زیرا سطح سیلیکا از نظر شیمیایی پایدار، زیست سازگار و برای اهداف زیست مزدوجی به آسانی می تواند با گروه هایی مثل آمین ها، تیول ها و گروه های کربوکسیل که قادرند پوشش کوالانسی سطح ذرات با مولکول های زیستی را انجام دهند، عامل دار شده و این نانو ذرات را برای بسیاری از کاربردها مناسب نماید. به همین دلیل تاکنون نانو ذرات کامپوزیت مغناطیسی پوشش داده شده با سیلیکا ($Fe_3O_4@SiO_2$) جهت کاربردهای زیادی به دو روش سنتز شده اند. (۳،۱۵) اولین روش متکی بر فرآیند مشهور استوربر می باشد که در آن سیلیکا در آزمایشگاه طی هیدرولیز و کندانس شدن یک پیش ماده سل-ژل تشکیل می

معمولا نانو ذرات مغناطیسی با پوششی از مواد آلی و معدنی در سطح خود، پایدار و عمل گرا می شوند. با توجه به حوزه کاربرد نانو ذرات مغناطیسی، ترکیب، اندازه، حالت مغناطیسی و هم چنین نحوه عمل گرا کردن آن ها مهندسی می شود. اکسیدهای آهن شامل مگنتیت (Fe_3O_4) و مگمیت ($\gamma - Fe_2O_3$) می توانند سازنده نانو ذرات مغناطیسی باشند که از بین این دو اکسید آهن، مگنتیت به دلیل خواص مغناطیسی بهتر، ارجحیت دارد. مگنتیت (Fe_3O_4) سیاه رنگ یکی از معروف ترین اکسیدهای آهن و متشکل از آهن (II) و آهن (III) می باشد و خاصیت فری مغناطیسی نسبتا شدیدی دارد، لذا مانند آهن به وسیله آهن ربا جذب می شود. (۱۲)

در میان روش های مختلف سنتز نانو ذرات مغناطیسی، هم رسوبی پرکاربردترین روش برای تولید نانو ذرات در کاربردهای زیستی است، زیرا روشی آسان و تقریبا بی خطر است (۱۰). در متداول ترین روش تولید نانو ذرات اکسید آهن مغناطیسی (به ویژه مگنتیت و مگمیت)، از یون های آهن (II) و آهن (III) به عنوان اجزای اصلی و اغلب از یک باز مانند سود، آمونیاک، تترامتیل آمونیوم، هیدروکساید، اوره، جوش شیرین و غیره برای قلیایی کردن محیط واکنش استفاده می شود. در سنتز نانو ذرات مگنتیت، شرایط واکنش، نوع و مقدار مواد به کار برده شده بر اندازه و کیفیت نانو ذرات تاثیر می گذارد. در حضور یون های آهن دو و سه و یک باز، نانو ذرات مگنتیت مطابق واکنش (۱)، تشکیل می شوند.



دو مرحله اساسی هسته زایی، رشد و یا کلوخه شدن ذرات، از مراحل اصلی تشکیل نانو ذرات است که به شکل هم زمان و یا متوالی اتفاق می افتد. نانو ذرات مغناطیسی به دلیل خواص ویژه فیزیکی می توانند با لیگاندهای غیرآلی، یک لایه از پلیمرها و غیره پیوند برقرار کنند. بعد از پوشش دهی نانو ذرات مغناطیسی ساختار هسته-پوسته به دست می آید و این هسته آهنی یا اکسید آهن قرار گرفته درون پوشش، موجب دست یابی به ذرات پایدار و زیست سازگار می گردد. (۷،۸) دیواره پوسته- هسته نانو ذرات مغناطیسی به دلیل کاربردهای زیستی، پایداری و خواص مغناطیسی کمپلکس های نانو ذرات دارای اهمیت ویژه ای هستند.

بعد از سنتز، نانو ذرات اکسید آهن سوپر پارامغناطیسی اصلاح نشده در pH های بالا و پایین پایدار هستند، ولی چنان چه بیان شد محیط بدن موجود زنده احتیاج به نانو ذرات اکسید آهن پوشش دار (معمولا پوشش های پلیمری) دارد تا هسته اکسید آهن را در مقابل انباشتگی محافظت کرده، محلی برای اتصال مولکول های دارو، لیگاندها و عوامل گزارش گر فراهم نموده و تعامل های سلولی غیر ویژه را محدود کند. در این فرآیند، سه مساله مهم باید مد نظر قرار گیرد،

جلوگیری از تجمع ذرات؛ باید از تجمع ذرات در محل هایی

1- bioconjugation.

2- Stober.

تهیه شده‌اند. لازم به ذکر است که در تمام مراحل سنتز از آب دیونیزه شرکت آویسا شیمی طب استفاده شده است. تمام مواد شیمیایی به کار برده شده دارای خلوص تجزیه‌ای بودند.

تجهیزات دستگاهی

برای هم زدن محلول در حین سنتز نانو ذرات از یک هم زن مکانیکی هایدولف مدل RZR 2102 و ترازوی دیجیتالی مدل TE214S با دقت ۰/۰۰۰۱ گرم برای توزین مواد استفاده شد. یک آهن ربا با قدرت میدان مغناطیسی ۰/۱ تسلا برای جداسازی مغناطیسی رسوبات نانو ذرات از محلول سوسپانسیون به کار گرفته شد. از یک گرم کن مدل L-81 ساخت شرکت RLABINCO برای درست کردن حمام آب، دستگاه اولتراسونیک میزونیکس برای توزیع نانو ذرات و دستگاه شیکر انکوباتور مدل IKA KS4000 i control به کار گرفته شد.

روش سنتز

سنتز نانوذرات مغناطیسی مگنتیت

۱۵۰ میلی لیتر محلول آمونیاک در بالن سه دهانه مجهز به هم زن مکانیکی ریخته و با گاز نیتروژن محیط واکنش اکسیژن زدایی می شود. سپس محلول های نمک آهن $FeCl_2 \cdot 4H_2O$ و $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ با نسبت مولی ۲ به ۱ به محلول آمونیاک تحت هم زدن شدید به آرامی و قطره قطره اضافه می شود. پس از پایان خوراک دهی، جهت انجام کامل واکنش محلول به مدت ۲۰ دقیقه تحت جو گاز نیتروژن قرار می گیرد. در نهایت رسوب های سیاه رنگی حاصل می شود که نشان دهنده نانوذرات مغناطیسی مگنتیت است. (۱، ۳)

سنتز مگنتیت با پوشش سیلیکا

ابتدا ۰/۶ گرم از نانو ذرات مغناطیسی مگنتیت را با ۴۰ CC آب دیونیزه و ۱۶۰ CC اتانول و ۲ CC آمونیاک غلیظ مخلوط می شود و به مدت ۳۰ دقیقه در دستگاه اولتراسونیک با دامنه ۵۰ kV قرار می گیرد. سپس محلول تترا اتوکسی سیلان (TEOS) شامل ۰/۳۴ CC از TEOS و ۴۰ CC اتانول به محلول نانو ذرات به صورت آهسته و قطره قطره افزوده می شود. در ادامه ظرف محکم بسته می شود و به مدت ۱۲ ساعت با دور ۲۰۰ rpm در دمای اتاق در دستگاه شیکر انکوباتور قرار می گیرد. (۱۴)

بحث

چنان چه در شکل ۱ مشاهده می کنید نتایج حاصل از FT - IR نانو ذرات $Fe_3O_4 - SiO_2$ بیان می کند که

شود. برای مثال استفاده از تترا اتیل اورتو سیلیکات (TEOS)^۳ برای پوشش نانو ذرات اکسید آهن (فروفلوئید حلال در آب) گزارش شده است. به دلیل آن که سطح اکسید آهن دارای اتصال های قوی با سیلیکا می باشد و نیاز به هیچ پیش ماده ای برای پیشرفت رسوب گیری و چسبندگی سیلیکا نمی باشد، اجازه می دهد تا نانو ذرات مغناطیسی به طور مستقیم به روش هیدرولیز TEOS با آمورف های سیلیکا پوشیده شوند. دومین روش سل - ژل بر اساس یک استراتژی میکرومولسیون پایه ریزی شده است که در آن مسیل ها یا مسیل معکوس برای محدود کردن و یا کنترل پوشش سیلیکا بر روی هسته نانو ذرات به کار می روند. روش میکرو امولسیون می تواند ضخامت دیواره پوسته سیلیکا را کنترل کند تا تثبیت و حلالیت لازم نانو ذرات مغناطیسی تشکیل یافته را در محلول محیط کشت برای کاربردهای زیستی متفاوت فراهم نماید. (۴)

مواد اولیه مختلفی برای ایجاد پوششی از لایه سیلیکا روی نانو ذرات مگنتیت از قبیل تترا اتوکسی سیلان (TEOS)، تترا متوکسی سیلان (TMOS)^۴ و متیل تری اتوکسی سیلان (MTEOS)^۵ استفاده می شود. تترا اتوکسی سیلان واکنش دهنده بهتری است و بیش تر از سایر مواد مورد استفاده قرار می گیرد. در این روش از تترا اتوکسی سیلان برای پوشش دهی ذرات استفاده شده است. شمای کلی تشکیل نانو ذرات کروی سیلیکا در فرایند استوبر به وسیله هیدرولیز و متراکم کردن تترا اتوکسی سیلان در مخلوط اتانول - آمونیاک است. محلول فوق اشباع اسید سیلیسیک از هیدرولیز TEOS حاصل می شود. (۱۵)

بدین ترتیب برای بسیاری از کاربردهای زیستی لازم است از نانو ذرات مغناطیسی زیست سازگار اکسید آهن استفاده شود. در این راستا اشباع مغناطیسی بالای نانو ذرات مغناطیسی، علاوه بر پایداری آن ها بسیار حائز اهمیت است. از این رو در این مقاله سعی شده است تا راه کاری مورد استفاده قرار گیرد که در نتیجه آن بعد از پوشش دهی نانو ذرات مغناطیسی و در نتیجه پایدار شد نشان در خاصیت سوپر پارامغناطیسی بودن میزان آن نیز اختلالی حاصل نشود.

روش کار

مواد

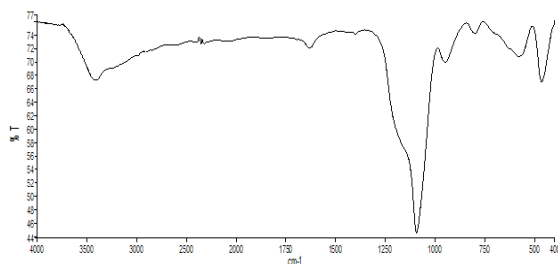
نمک های آهن ($FeCl_2 \cdot 7H_2O$ و $FeCl_3 \cdot 6H_2O$)، محلول آمونیاک ۲۵٪ (NH_4OH) و اتانول ۶۰٪ از شرکت مرک آلمان و محلول تترا اتوکسی سیلان (TEOS) از شرکت MP هلند

3- Tetra-Ethyl-Ortho-Silicate (TEOS).

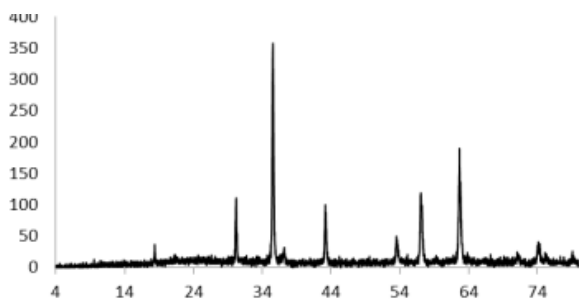
4- Tetra Methyl OrthoSilicate(TMOS).

5- Methyl TriEthOxySilane(MTEOS).

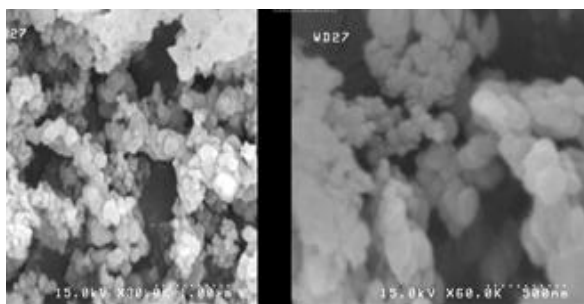
نتیجه گیری



شکل (۱): طیف مادون قرمز نانو ذرات آهن با پوشش سیلیکا، پیک های جذبی موجود در این منحنی وجود ارتعاش $Fe - O$ که نشان دهنده فاز مگنتیت است و ارتعاش $Si - O$ را برای $Fe_3O_4 - SiO_2$ تایید می کند. پیک ناحیه $Si - O - Si$ مربوط به ارتعاش کششی 1094cm^{-1} است. بقیه پیک ها هم مربوط به خود نانو ذرات مگنتیت می باشد.



شکل (۲): الگوی پراش پرتو ایکس نانو ذرات آهن با پوشش سیلیکا. پیک های پراش نانو ذرات مغناطیسی مگنتیت با پوشش سیلیکا در زاویه های θ ۲ با مقادیر 30° ، $35/5^\circ$ ، 43° ، $53/4^\circ$ ، $56/9^\circ$ و 62° مربوط به پیک های 311 ، 220 ، 440 ، 400 ، 422 و 511 است که کامل منطبق با الگوهای پراش نانو ذرات مغناطیسی مگنتیت است.



شکل (۳): تصویر SEM نانو ذرات مغناطیسی با پوشش سیلیکا. بر اساس این تصویر متوسط اندازه نانو ذرات $35-40$ نانومتر است.

پیک های جذبی موجود در این منحنی وجود ارتعاش $Fe - O$ که نشان دهنده فاز مگنتیت است و ارتعاش $Si - O$ را برای $Fe_3O_4 - SiO_2$ تایید می کند. پیک ناحیه $Si - O - Si$ مربوط به ارتعاش کششی 1094cm^{-1} است. پیوند $Fe - O - Si$ در طیف IR دیده نمی شود، چون در 574 ظاهر می شود و با پیوند $Fe - O$ هم پوشانی می کند. بقیه پیک ها هم مربوط به خود نانو ذرات مگنتیت می باشد.

هم چنین نانو ذرات سنتز شده توسط پراش پرتو ایکس نیز مورد بررسی قرار گرفتند که نمودار مربوط به آن در شکل (۲) مشاهده می شود. پیک های پراش نانو ذرات مغناطیسی مگنتیت با پوشش سیلیکا در زاویه های θ ۲ با مقادیر 30° ، $35/5^\circ$ ، 43° ، $53/4^\circ$ ، $56/9^\circ$ و 62° مربوط به پیک های 311 ، 220 ، 440 ، 400 ، 422 و 511 است که کاملا با الگوهای پراش نانو ذرات مغناطیسی مگنتیت مطابقت دارند که این نشان دهنده این است که نانو ذرات مگنتیت ساختار کریستالی خود را حفظ کرده اند.

تصویر SEM این نانو ذرات با پوشش سیلیکا در مقیاس 1 میکرومتر و 500 نانومتر گرفته شده است و مشخص می کند که متوسط اندازه نانو ذرات $35 - 40$ نانومتر است. این تصویر در شکل (۳) و (۴) نشان داده شده است.

خواص مغناطیسی نانو ذرات توسط دستگاه VSM موجود در دانشگاه خواجه نصیر اندازه گیری شد. طیف های شکل (۵) مربوط به $Fe_3O_4@SiO_2$ و Fe_3O_4 نشان داد دو نمودار دارای شکل یکنواخت می باشد که نشان دهنده خواص مغناطیسی مشابه قبل و بعد از پوشش دادن با سیلیکا می باشد. عدم وجود حلقه پسماند و صفر بودن مغناطیس پسماند، دلیل برسوپر پارامغناطیس بودن آن ها است. اشباع مغناطیسی بالا نشان دهنده مغناطیس پذیری بالا است که مقدار آن برای $Fe_3O_4@SiO_2$ و Fe_3O_4 به ترتیب $58/9$ و $58/5$ می باشد که مقدار مناسبی جهت جداسازی با آهن ربای معمولی می باشد. مقدار تجربی مغناطیس اشباع ویژه توده مگنتیت 92emug^{-1} می باشد. کاهش در مقدار مغناطیسی به دلیل سطح کوچک ذرات می باشد، مثل لایه غیر فعال مغناطیسی مشتمل بر اسپین هایی که در یک خط مستقیم با میدان مغناطیسی واقع شده است. مغناطیس اشباع نانو ذرات مغناطیسی $Fe_3O_4@SiO_2$ در مقایسه با نانو ذرات مغناطیسی Fe_3O_4 دارای اختلاف بسیار کمی در حد 1emug^{-1} می باشد که نشان دهنده این است که با کاهش ضخامت پوسته سیلیکونی از میزان اشباع مغناطیسی نانو ذره هسته - پوسته در مقایسه با هسته مغناطیسی نانوذره کاسته نشده است.

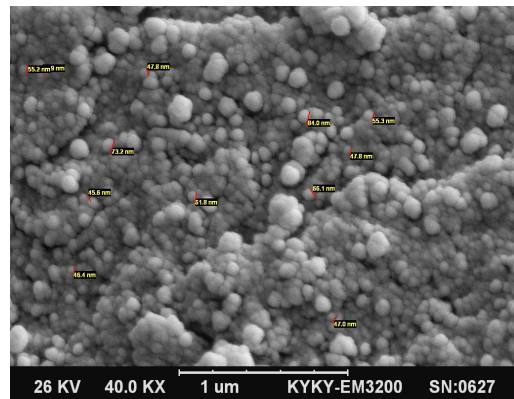
پوشش دهی شده آن است. اشباع مغناطیسی بالا نشان دهنده مغناطیس پذیری بالا است که مقدار آن برای $Fe_3O_4@SiO_2$ و Fe_3O_4 به ترتیب ۵۸/۵ و ۵۸/۹ می باشد.

امکان استفاده از میدان مغناطیسی در جداسازی نانو ذرات مغناطیسی بدون تماس مستقیم با نانوذره و فراهم شدن امکان کنترل از راه دور نانو سامانه در فرآیند هوشمندسازی، نانو ذرات مغناطیسی را مورد توجه ویژه قرار داده است؛ اما یکی از چالش های موجود در کاربرد نانو ذرات مغناطیسی ناپایدار بودن و امکان کلوخه شدن آن ها در محیط های زیستی است. پوشش دهی با مواد مختلف از جمله پوشش سیلیکونی تا حدی این مشکل را مرتفع می سازد ولی به مقدار قابل توجهی از خاصیت مغناطیسی نانو ذرات می کاهد و در نتیجه آن در کاربرد نانو سامانه های مغناطیسی با پوشش سیلیکونی میزان جذب آهن ربایی کاهش می یابد.

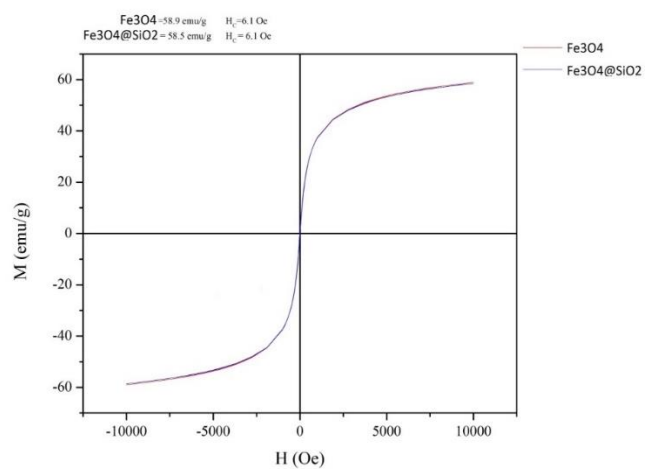
در این مقاله روشی پیشنهاد شده است که بر مبنای آن، با کاهش ضخامت پوسته سیلیکونی از میزان اشباع مغناطیسی نانوذره هسته - پوسته در مقایسه با هسته مغناطیسی نانوذره کاسته نشده است. بنابراین با وجود حفاظت از هسته با یک پوشش پایدار و زیست سازگار، قدرت جدا سازی نانو سامانه در میدان مغناطیسی معین، بدون تغییر باقی مانده است.

سپاسگزاری

از پروفسور اکبرزاده و جناب آقای فروغی به خاطر هم یاری های علمی در این پروژه تشکر و قدردانی می شود.



شکل (۴): تصویر SEM نانو ذرات مغناطیسی، بر اساس این تصویر متوسط اندازه نانو ذرات ۴۵ تا ۶۰ نانومتر است.



شکل (۵): منحنی مغناطیس پذیری نانو ذرات مغناطیسی آهن به دست آمده توسط VSM. عدم وجود حلقه پس ماند و صفر بودن مغناطیس پس ماند، دلیل بر سوپر پارامغناطیس بودن نانوذره مغناطیسی اکسید آهن و

منابع

1. A.K. and M. Gupta, Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials*, 2005, vol. 26, p. 3995-4021
2. A.T.Heitsch.,D.K.Smith, R.N.Patel., D.Ress, B.A.Korgel, Multifunctional particles: Magnetic nanocrystals and gold nanorods coated with fluorescent dye-doped silica shells, *J. Solid State Chemistry*, 2008, vol. 181, p. 1590-1599.
3. Girginova, P. I.; Daniel-da-Silva, A. L.; Lopes, C. B.; Figueira, P.; Otero, M.; Amaral, V. S.; Pereira, E.; Trindade, T., *J. Colloid and Interface Science* 2010,vol. 345, p.234-240.
4. Gao, X., Yu,K.M.K., Tam,K.Y., Tsang,S.C ,Colloidal stable silica encapsulated nano-magnetic composite as a novel bio-catalyst carrier, *Chem.Commun.*, 2003,p.2998-2999
5. J.Zhang, S.Rana, R.S.Srivastava,R.D.K.Misra, On the chemical synthesis and drug delivery response of folate receptor-activated, polyethylene glycol-functionalized magnetite nanoparticles, *Acta Biomaterialia*, 2008, vol. 4,p.40-48.
6. M. and S. Anand, Synthesis and applications of nano-structured iron oxides/hydroxides—a review. Mohapatra, *International J. Engineering, Science and Technology*, 2010, 2(8).
7. M. Arruebo., R. Fernández-Pacheco., M. R. Ibarra., J. Santamaría ,Magnetic nanoparticles for drug delivery, 2007 , *NanoToday*, vol. 2, p. 22-32.
8. M.I. Shukoor., F. Natalio., M.N. Tahir., M. Divekar., N. Metz.,Multifunctional polymer-derivatized γ -Fe₂O₃ nanocrystals as a methodology for the biomagnetic separation of recombinant His-tagged proteins, *J. Magnetism and Magnetic Materials*, 2008,vol. 320, p.2339– 2344.
9. M.I. Shukoor, F. Natalio, M.N. Tahir, M. Divekar, N. Metz, Multifunctional polymer-derivatized γ -Fe₃O₄ nanocrystals as a methodology for the biomagnetic separation of recombinant His-tagged proteins, *J. Magnetism and Magnetic Materials*, 2008, vol. 320, p. 2339– 2344.
10. O. Veisheh, Jonathan W. Gunn, Miqin Zhang, Design and fabrication of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery and imaging, Department of Materials Science and Engineering, University of Washington, Seattle, WA 98195, USA.
11. R.Y.Hon., B.Feng, L.L.Chen, G.H.Liu, H.Z.Li., Y.Zheng., D.G.Wei, Synthesis, characterization and MRI application of dextran-coated Fe₃O₄ magnetic nanoparticles *Biochemical Engineering Journal*, 2008, vol. 42, p. 290–300.
12. S.Alvarez, Synthesis, Characterization and Application of Iron Oxide Nanoparticles, Doctoral Thesis, KTH Materials Science and Engineering Stockholm, Sweden, 2004.
13. S.Gao, et al., Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications. *Laurent, Chemical reviews*, 2008, vol.108 (6): p. 2064-2110.
14. Tago, T.; Hatsuta, T.; Miyajima, K.; Kishida,M.; Tashiro, S.; Wakabayashi, K. *J. the American Ceramic Society* 2002, vol.85, p.2188-2194
15. Z.Lu, J.Dai, X.Song, G.Wang, W.Yang Facile, synthesis of Fe₃O₄/SiO₂ composite nanoparticles from primary silica particles *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2008, Vol. 317,p.450-456.