



DESCOBRINT EL MÓN DE
LES NANOVESÍCULES,
NANOPARTÍCULES I
NANOMATERIALS

AUTORA: ANASTASIYA SYURZHYK REVO

TUTORA: MARTA PÉREZ

2n BATXILLERAT A

2022-2023

INSTITUT EUGENI D'ORS



RESUMEN

Cuando los materiales se reducen hasta poseer un tamaño nanométrico experimentan un cambio sorprendente en sus propiedades. Como resultado de estas características especiales y la gran variedad existente de nanomateriales y nanopartículas estos tienen un gran rango de aplicaciones que tienen un impacto directo en nuestras vidas. Un tipo de nanopartículas, las nanovesícula lipídicas, destacan por su potencial poco explorado en el ámbito médico.

Por una parte, este trabajo tiene el objetivo de dar una visión global de manera divulgativa de los nanomateriales y nanopartículas, destacando las nanovesículas lipídicas. Por otra parte, en la parte experimental se han realizado dos experimentos para estudiar el impacto de la variación de temperatura, la agitación, el tipo de surfactante y la dilución en dos tipos de medios en el tamaño de los *quatsomes*, un tipo de nanovesícula lipídica. Para conseguirlo se han variado las condiciones mencionadas anteriormente y se ha medido el tamaño de las muestras con la técnica de dispersión dinámica de la luz.

Los resultados de los experimentos indican que la temperatura y la agitación, a excepción de la agitación máxima a altas temperaturas o la muestra no agitada a bajas temperaturas, no tienen un efecto importante en el tamaño de una muestra de *quatsomes*. Sin embargo, la dilución sí que tiene un impacto en diferentes muestras, sobre todo si contienen CTAB o MKC, y también el tipo de surfactante empleado para la elaboración de *quatsomes* cuando este es MKC.

Palabras clave: Nanomateriales, nanopartículas, nanovesículas lipídicas, *quatsomes* y tamaño de muestras de *quatsomes*.

ABSTRACT

When materials are reduced to nanometre size, they experience a surprising change in their properties. As a result of these special characteristics and the great variety of nanomaterials and nanoparticles, these have a wide range of applications that have a direct impact on our lives. One type of nanoparticles, lipid nanovesicles, stand out for their little explored potential in the medical field.

On the one hand, this work aims to provide an overview in an informative way of nanomaterials and nanoparticles, highlighting lipid nanovesicles. On the other hand, in the experimental part, two experiments have been carried out to study the impact of temperature variation, agitation, type of surfactant and dilution in two types of media on the size of *quatsomes*, a type of lipid nanovesicles. To achieve this, the conditions mentioned before were varied and the size of the samples was measured using the dynamic light scattering technique.

The results of the experiments indicate that temperature and agitation, except for maximum agitation at high temperatures or the low temperatures before agitation, do not have a significant effect on the size of a *quatsome* sample. However, dilution does have an impact on different samples, especially if they contain CTAB or MKC, and also the type of surfactant used to make *quatsomes* when it is MKC.

Keywords: Nanomaterials, nanoparticles, lipid nanovesicles, *quatsomes* and *quatsome* sample size.

ÍNDIX

1. INTRODUCCIÓ	3
1.1 Presentació del tema i la seva rellevància	3
1.2 Motivacions i objectius	3
1.3 Estructura del treball	4
1.4 Metodologia	5
2. GLOSSARI	6
3. CONCEPTES INICIALS	9
3.1 Definició i característiques	9
3.1.1 Ràtio superfície/volum	10
3.1.2 Confinament espacial	11
3.2 Distinció entre nanomaterials i nanopartícules	11
4. CLASSIFICACIÓ DE NANOPARTÍCULES I NANOMATERIALS	13
4.1 Segons origen	13
4.2 Segons dimensionalitat	14
4.3 Segons composició química	15
4.3.1 Nanopartícules orgàniques	15
4.3.1.1 Nanomaterials de carboni	15
4.3.1.2 Nanomaterials polimèrics	18
4.3.1.3 Nanopartícules lipídiques	19
4.3.2 Nanopartícules inorgàniques	20
4.4 Segons morfologia	22
5. SÍNTESI DE NANOMATERIALS	23
5.1 Mètodes top-down	23
5.1.1 Molta mecànica o amb boles	23
5.1.2 Nanolitografia	24
5.1.3 Polvorització catòdica (Sputtering)	24
5.1.4 Ablació làser	25
5.1.5 Descomposició tèrmica	25
5.2 Mètodes bottom-up	26
5.2.1 Dipositació química de vapor	26
5.2.2 Mètode giratori (Spinning)	27
5.2.3 Mètode sol-gel	27
5.2.4 Síntesi hidrotèrmica	28
5.2.5 Biosíntesi	29
6. CARACTERITZACIÓ DE NANOPARTÍCULES	30
6.1 Mètodes basats en microscòpia electrònica	31
6.1.1 Microscopi electrònic de transmissió	32
6.1.2 Microscopi electrònic de rastreig o scanning	33
6.1.3 Microscopi de forces atòmiques	34

6.2 Mètodes de difracció de rajos-X	35
6.3 Dispersió dinàmica de la llum	36
6.4 Espectroscòpia Ultraviolada-Visible	38
6.5 Anàlisi del potencial Zeta	39
7. APLICACIONS DE NANOMATERIALS	41
7.1 Aplicacions en medicina	41
7.2 Aplicacions en alimentació	42
7.3 Aplicacions energètiques	42
7.4 Aplicacions ambientals	43
7.5 Aplicacions en el sector automòbil	43
7.6 Aplicacions domèstiques i cosmètiques	44
8. NANOVESÍCULES LIPÍDIQUES	45
8.1 Definició i característiques	45
8.2 Classificació de vesícules i nanovesícules	45
8.2.1 Segons mida i lamel·laritat de vesícules	45
8.2.2 Segons els components de membrana de les nanovesícules	46
8.2.2.1 Liposomes	46
8.2.2.2 Niosomes	47
8.2.2.3 Viosomes	47
8.2.2.4 Transfersomes	47
8.2.2.5 Ethosomes	48
8.2.2.6 Ufasomes	48
8.2.2.7 Esfingosomes	48
8.2.2.8 Quatsomes	49
8.3 Mètodes de producció	51
8.3.1 Mètodes convencionals	51
8.3.2 Mètodes no convencionals	52
8.3.2.1 Mètodes basats en fluids comprimits	53
8.3.2.1.1 Els primers mètodes de fluids comprimits	54
8.3.2.1.2 Un exemple concret: metodologia DELOS-SUSP	55
8.3.2.2 Altres mètodes no convencionals	57
8.4 Aplicacions en la nanomedicina	58
8.5 Perspectives futures	60
9. PART EXPERIMENTAL	61
9.1 Fonament teòric del Zetasizer Nano ZS	61
9.2 Experiment 1	62
9.2.1 Objectius d'experiment 1	62
9.2.2 Disseny de l'experiment 1	63
9.2.3 Materials	63
9.2.4 Procediment	64
9.2.5 Mètodes d'anàlisi de resultats d'experiment 1	65
9.2.6 Resultats i discussió dels resultats de l'experiment 1	67
9.2.6.1 Part 1: Variació de temperatura	67

9.2.6.2 Part 2: Agitació amb vòrtex	69
9.2.7 Conclusions d'experiment 1	72
9.3 Experiment 2	74
9.3.1 Objectius d'experiment 2	74
9.3.2 Disseny de l'experiment 2	74
9.3.3 Materials	75
9.3.4 Procediment	75
9.3.4.1 Càlculs inicials	75
9.3.4.2 Procediment experimental	76
9.3.5 Resultats i discussió dels resultats l'experiment 2	77
9.3.5.1 Part 1: Diferents tipus de surfactants	77
9.3.5.2 Part 2.1: Dilucions en medi aquós	79
9.3.5.3 Part 2.2: Dilucions en medi PBS	85
9.3.6 Conclusions d'experiment 2	91
10. CONCLUSIONS	94
11. VALORACIONS PERSONALS	96
12. AGRAÏMENTS	97
13. ANNEX 1: LÍPIDS I SURFACTANTS	98
14. ANNEX 2: PROTOCOL D'ELABORACIÓ DE LA MOSTRA DE QUATSOMES AMB COLESTEROL I CTAB EMPRANT LA TÈCNICA DELOS-SUSP	104
15. ANNEX 3: PROTOCOL PER MESURAR LA MIDA D'UNA MOSTRA AMB EL ZETASIZER NANO ZS	110
16. ANNEX 4: CÀLCULS DE VOLUM INICIAL DE CADA MOSTRA PER A L'EXPERIMENT 2	112
17. ANNEX 5: MÉS DADES I DETALLS DE MATERIALS	113
18. BIBLIOGRAFIA	116

1. INTRODUCCIÓ

1.1 Presentació del tema i la seva rellevància

Si es divideix un mil·límetre en un milió de parts cadascuna d'aquestes és un nanòmetre. Quan un material i les partícules que el constitueixen passen a tenir una mida nanomètrica es dona un canvi molt sorprenent en les seves propietats. Per exemple, el nou material pot tenir un color diferent o conduir millor l'electricitat que el material original.

Hi ha molts tipus de nanomaterials i nanopartícules, les quals són un tipus de nanomaterial que destaca per tenir les seves tres dimensions en la nanoescala. Així mateix, la gran varietat de nanomaterials també comporta una gran varietat de possibles aplicacions. Des de la indústria alimentària o la medicina fins a la cosmètica o productes de la nostra llar, els nanomaterials es troben en molts més llocs del que pot semblar. Per aquesta raó, la investigació de les nanopartícules o nanomaterials i la seva síntesi o caracterització té un impacte en les nostres vides.

Les nanovesícules lipídiques es troben dins la categoria de nanopartícules i en són un tipus amb un potencial poc explorat i molt elevat per aplicacions en la medicina. Les seves característiques les fan ideals per a administrar fàrmacs de manera més precisa i amb una reducció dels seus efectes secundaris. Així doncs, el seu estudi és rellevant perquè forma part d'una revolució en la medicina tal com la coneixem.

1.2 Motivacions i objectius

L'any 2021 va ocórrer un esdeveniment que em va canviar la vida: em van seleccionar per al programa Joves i Ciència. Com a conseqüència, l'estiu d'aquest any he tingut l'oportunitat de fer una estada d'un mes a l'Institut de Ciència de Materials de Barcelona, on he participat en les activitats del grup de recerca NANOMOL. Arran d'aquesta experiència vaig descobrir l'existència de les nanopartícules i vaig tenir clar què en volia saber més.

A més a més, vaig poder treballar amb els *quatsomes*, un tipus de nanovesícules lipídiques, la qual cosa em va motivar a dedicar una part de la meva investigació en aquest tipus poc conegut de nanopartícules.

D'una banda, l'objectiu principal del meu estudi teòric és donar una visió global del món dels nanomaterials i nanopartícules i aprofundir una mica en les nanovesícules lipídiques. Tanmateix, un objectiu secundari de la recerca és exposar la informació trobada de manera didàctica i divulgativa perquè qualsevol persona pugui introduir-se en aquest ampli i complex tema. Un altre objectiu destacable és el d'aprendre i relacionar entre si els conceptes i aspectes claus dels nanomaterials i nanopartícules.

D'altra banda, per la part experimental els meus objectius se centren a estudiar l'estabilitat de la mida de *quatsomes* en diferents condicions, la qual cosa s'ha fet en escassos estudis científics. En particular, vull esbrinar quin efecte té en la mida la variació de temperatura, l'agitació de la mostra, el tipus de surfactant emprat per la seva elaboració i la dilució.

1.3 Estructura del treball

Aquest treball de recerca està dividit en dues parts bàsiques: la part teòrica i la part experimental. La primera comença amb un glossari de termes bàsics i després es divideix en apartats relacionats, per un costat, amb els nanomaterials i les nanopartícules les seves característiques, classificació, síntesi, caracterització i aplicacions i, per un altre, amb les nanovesícules lipídiques i les seves característiques, classificació, síntesi i aplicacions mèdiques.

La segona part inclou una petita fonamentació teòrica i dos experiments, cadascun amb els seus objectius, disseny experimental, mètode d'anàlisi de dades, resultats i discussió de resultats i conclusions. Finalment, el treball acaba amb unes conclusions i unes valoracions personals seguides de la bibliografia i els annexos.

1.4 Metodologia

En aquest treball s'han seguit dues metodologies diferents: una per a la recerca bibliogràfica i una pel treball experimental. Quant a la cerca d'informació, les fonts més consultades han estat llibres i articles científics trobats gràcies al buscador de *Google Scholar*. D'altra banda, les pàgines web consultades s'han cercat amb el navegador *Google*.

Així mateix, cal destacar el rol de la traducció de molta terminologia rellevant, deguda al fet que gairebé tota la informació es trobava disponible només en anglès. Per a millorar la precisió i fiabilitat de les traduccions (i no només dependre del coneixement propi de la llengüa) s'ha contrastat la informació proporcionada per dos traductors, el traductor de Google i el traductor DeepL, i per la pàgina web wordreference.com i el diccionari català DIEC 2.

Respecte a les cites en el treball s'ha emprat una aplicació anomenada Zotero, amb la qual s'han organitzat les fonts d'informació segons l'apartat al qual pertanyen i s'han comentat aquestes per destacar la informació més important de cadascuna.

Pel que fa a la metodologia experimental, aquesta difereix per cada experiment. En l'experiment 1 es varia la temperatura d'una mostra de quatsomes i es mesura la seva mida amb el Zetasizer Nano ZS a cada temperatura i després de l'agitació de les mostres amb un vòrtex a dues velocitats (200 i 2500 rpm). En l'experiment 2 es mesura la mida, amb la mateixa tècnica que en el primer, de cinc mostres de quatsomes preparats amb cinc surfactants diferents abans i després de diluir-les en dos medis diferents per obtenir mostres amb concentracions de quatsomes per volum de medi cada cop més reduïdes. Els mètodes i procediments emprats en la part experimental es detallen en més profunditat en els apartats corresponents.

2. GLOSSARI

En aquest glossari s'ha fet una recopilació de termes importants per entendre el treball.

Àtom: És la part indivisible d'un element químic format per un determinat nombre de partícules elementals (electrons, neutrons i protons). Un àtom és elèctricament neutre i consta de dues parts principals: el nucli i l'escorça electrònica. En el nucli, on es concentra el 99,9% de la massa de l'àtom, hi ha els protons (partícules amb una càrrega elèctrica positiva d'uns $1,602 \cdot 10^{-19}$ C i una massa d'uns $1,673 \cdot 10^{-27}$ kg) i els neutrons (partícules sense càrrega elèctrica i una massa d'uns $1,675 \cdot 10^{-27}$ kg). En l'escorça electrònica o orbitals atòmics hi ha els electrons (partícules amb la mateixa càrrega que protons però de signe contrari i una massa d'uns $9,091 \cdot 10^{-31}$ kg). [1], [2]

Compost químic: Substància formada per àtoms o ions de dos o més elements químics diferents. Un compost té propietats químiques característiques i els seus elements no es poden separar per mètodes físics. [2]

Dispersió química: Sistema heterogeni format per dues o més fases. La fase majoritària s'anomena dispersant o medi de dispersió i la minoritària fase dispersa. [3]

Dispersió col·loidal: També anomenades col·loides, una dispersió col·loidal consisteix en una substància dispersa en un medi la qual es difon lentament i no es pot separar per diàlisi (separació amb una membrana a partir de la velocitat de difusió) del medi. Les partícules disperses tenen un diàmetre entre 1 i 1000 nm. [3], [4]

Dissolució: Mescla homogènia, això és, un sistema constituït per una sola fase formada per més d'un component. [5]

Dissolvent: Component d'una dissolució en el qual es troba dispersat el solut. [4]

Element químic: Substància que no es pot separar altres amb processos químics. Els elements sempre estan formats per àtoms d'un mateix tipus (mateix nombre de protons). [3]

Emulsió: Dispersió estable en la qual la fase dispersa i dispersant són líquids. [4]

Enllaç covalent: Enllaç químic entre dos o més àtoms no-metàl·lics els quals comparteixen electrons de la seva capa de valència (la més externa) entre si. [6]

Enllaç iònic: Enllaç químic entre dos o més ions o entre àtoms metàl·lics i no-metàl·lics. Es forma gràcies a forces electroestàtiques. [7]

Fase (física/química): Part homogènia d'un sistema la qual té la mateixa composició química i propietats físiques en tota la seva extensió. Tot i que hi hagi fase sòlida, líquida i gasos, aquest concepte no equival a estat d'agregació perquè permet fer distincions més subtils. [3], [8]

Forces intermoleculares: Interaccions dèbils entre molècules d'un compost. Les més importants són: els ponts d'hidrogen o enllaços d'hidrogen, en els quals l'hidrogen s'enllaça amb elements molt electronegatius (tendència a atreure electrons d'un element en un enllaç) que causa una distribució lleugerament desigual de les càrregues (dipols), i les forces de Van der Waals, les quals són forces elèctriques dèbils que es donen entre molècules apolars o dipolars en determinades circumstàncies. [6], [9, p. 15]

Força: Causa o fenomen que és capaç d'alterar l'estat de repòs o moviment d'un cos o produir-li deformacions. [4]

Ió: Àtoms o grup d'àtoms amb càrrega positiva o negativa. El procés de dona ions s'anomena ionització [4]

Macroscòpic: Que es veu a simple vista sense la necessitat d'un microscopi. [4]

Material: En la tecnologia un material és qualsevol matèria natural o artificial que es pot emprar per a crear un objecte o cosa. [2]

Nanòmetre: Unitat del sistema internacional que equival a 10^{-9} m.

Polímer: Molècula amb elevat pes molecular, la qual està feta d'unitats estructurals repetides unides amb enllaços covalents. [4]

Precipitació química: Separació del solut d'una dissolució en forma de precipitat (substància sòlida separada d'una dissolució). [4]

Proteïnes: Biomolècules orgàniques d'alt pes molecular formades sobretot per carboni, hidrogen, oxigen i nitrogen. A vegades també contenen sofre, fòsfor, ferro... També es defineixen com polímers formats per la unió d'aminoàcids. [4], [9]

Solut: Component d'una dissolució que es troba dissolt en un altre. [4]

Suspensió: Dispersió química estable en la qual la fase dispersa són partícules sòlides visibles en un microscopi. Les partícules es reparteixen uniformement en un líquid o gas (medi de dispersió). [4]

3. CONCEPTES INICIALS

3.1 Definició i característiques

La paraula nanopartícula prové de la fusió dels termes *nanos* (d'origen grec: nan) i *partícula* (d'origen llatí: part molt petita). [10] Generalment, les nanopartícules es descriuen com un tipus de material format d'àtoms i amb totes les seves dimensions compreses entre 1 i 100 nm. [11, p. 1], [12]. No obstant això, la definició pot variar segons l'àmbit que les estudia.

Quan es talla una fruita en trossos petits, aquests conserven les característiques inicials de la fruita (color, gust, olor...). Però quan les dimensions d'un material assoleixen l'escala nanomètrica, les seves propietats canvien i passen a dependre de la seva mida. Aquesta dependència és la característica distintiva de les nanopartícules i els nanomaterials.

Un exemple d'aquest fenomen són les nanopartícules d'or. L'or macroscòpic és un metall de color groc brillant, químicament inert¹ i amb un punt de fusió de 1.064 °C. En canvi, les seves nanopartícules, en ser dispersades en un medi transparent, presenten colors rogencs o liles, tal com s'observa a la Figura 1. A més, les nanopartícules d'or són químicament actives i el seu punt de fusió decreix amb la seva mida. [13]



Figura 1. Color de nanopartícules d'or depenent de la seva mida. Font: phornano.com

Al seu torn, la relació entre mida i propietats té essencialment dues conseqüències: l'increment de la ràtio superfície/volum i el confinament espacial.

¹ **Químicament inert:** No presenta activitat química.

3.1.1 Ràtio superfície/volum

A mesura que la mida d'una nanopartícula disminueix també ho fa la quantitat d'àtoms que la constitueixen. En canvi, el nombre d'aquests situats a la seva superfície, augmenta. Això es pot entendre fàcilment amb un exemple il·lustrat en la Figura 2: mentre que la superfície d'una esfera augmenta respecte al seu radi elevat al quadrat, el volum ho fa respecte al seu radi elevat al cub. Per tant, si es divideix la superfície entre el volum s'observa que com més petit sigui el radi i la mida d'una nanopartícula esfèrica més gran és la superfície respecte al volum. De

manera similar, ocorre amb nanopartícules no esfèriques.

$$\begin{aligned}
 S &= 4\pi r^2 & \text{Si } r = 2, S/V &= 1,5 \\
 V &= \frac{4}{3}\pi r^3 & \text{Si } r = 1, S/V &= 3 \\
 S/V &= \frac{3}{r}
 \end{aligned}$$

L'increment d'àtoms superficials té un gran impacte en les característiques d'una nanopartícula, ja que aquests són diferents dels àtoms interns: estan envoltats de menys àtoms i, així doncs,

tenen més enllaços lliures.² Com a resultat, la superfície de la nanopartícula té més energia lliure, la qual cosa provoca un augment en la seva activitat química. [13, p. 4-5], [14, p. 2-4]

Figura 2. Ràtio S/V d'esfera, on S = àrea de superfície d'esfera, V = volum d'esfera i r = radi d'esfera

Tanmateix, moltes propietats del material inicial canvien, arribant en alguns casos a modificar aquelles considerades fonamentals (les temperatures de fusió disminueixen en molts casos). Altres variacions inclouen: augment en la reactivitat, elasticitat i plasticitat; increment de l'habilitat de formar dispersions col·loïdals estables; canvis en l'estructura cristal·lina; canvis en punt dielèctric (propietats electromagnètiques); diferents propietats mecàniques dependents de la mida... [13], [15, p. 6-7]

² La majoria d'àtoms tendeix a formar enllaços amb altres per a aconseguir estabilitat energètica.

3.1.2 Confinament espacial

Quan la mida d'una nanopartícula arriba a un cert punt dins l'escala nanomètrica, els efectes quàntics³ dels àtoms esdevenen més notables. Aquest punt depèn totalment del tipus de material i propietat física que s'observi. [13]

Les propietats d'un material macroscòpic es poden considerar la mitjana de les forces quàntiques dels àtoms individuals que el componen. Per tant, quan disminueix la mida d'aquest arriba un punt on la mitjana no és aplicable i cal tenir en compte els efectes quàntics específics d'àtoms o molècules. [11]

El confinament espacial, és a dir, l'agrupació d'àtoms en un espai reduït, repercuteix principalment les nanopartícules metàl·liques, l'estructura de les quals es veu afectada per la disminució de la mida. A causa d'aquest efecte, les nanopartícules mostren propietats com variacions de color en dispersions col·loïdals (mostrat en Figura 1), emissió de rajos ultraviolats (UV), millora de fotoluminescència... En general, es pot dir que experimenten canvis en les seves propietats elèctriques i òptiques. [13], [14]

3.2 Distinció entre nanomaterials i nanopartícules

Sovint, els termes «nanomaterials» i «nanopartícules» s'empren indistintament en els articles i llibres científics associats amb aquests. Per aquesta raó, la definició de nanopartícula és canviant d'un àmbit a un altre. No obstant això, aquests conceptes, tot i estar estretament relacionats, no són el mateix, tal com assenyalen Baig et al. i Jeevanandam et al. en els seus treballs d'investigació.

D'una banda, els nanomaterials es defineixen com aquells materials que posseeixen almenys una dimensió entre 1 i 100 nm. D'altra banda, les nanopartícules són nanoobjectes amb les seves tres dimensions en la nanoescala. Així doncs, totes les nanopartícules són nanomaterials, però no tots els nanomaterials són nanopartícules, encara que estiguin conformats per aquestes. [12], [17]

³**Física quàntica:** La física o mecànica quàntica estudia partícules en una escala reduïda, on les lleis de la física clàssica no són aplicables. [16]

Tanmateix, les diferències parlant de classificació, síntesi i caracterització de nanopartícules i nanomaterials són mínimes (per exemple, quan es caracteritza un nanomaterial en realitat se sol caracteritzar les nanopartícules que el constitueixen). No obstant això, s'utilitzaran els dos termes de manera diferenciada en el treball tenint en compte les seves definicions. Finalment, cal destacar que les característiques de les nanopartícules explicades en l'apartat anterior també s'apliquen als nanomaterials, ja que aquests es distingeixen dels materials macroscòpics gràcies a les seves dimensions.

4. CLASSIFICACIÓ DE NANOPARTÍCULES I NANOMATERIALS

4.1 Segons origen

Segons el seu origen els nanomaterials es poden classificar en naturals o antropogènics i aquests últims al seu torn, en dissenyats o intencionats i incidentals, amb una producció intencionada i no intencionada respectivament:

- **Nanomaterials naturals:** Aquest tipus, juntament amb els nanomaterials incidentals es denominen partícules ultrafines. Les fonts de nanopartícules i nanomaterials naturals poden ser geològiques (erosió del vent, tempestes de

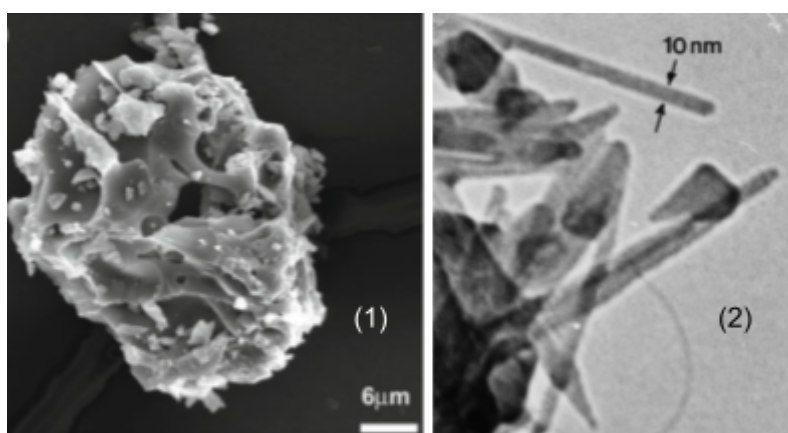


Figura 3. Exemples de nanomaterials naturals: (1) Micrografia feta amb microscopi electrònic de rastreig d'una micropartícula de cendra expulsada en erupció del volcà Augustine l'any 2006 amb nanopartícules en la seva superfície i (2) Nanotubs de carboni d'uns 10000 anys d'antiguitat dins un tros de gel de Groenlàndia.

Font: https://doi.org/10.1007/978-3-319-46835-8_3

pols, glaciacions, terratrèmols i activitat volcànica), combustions incompletes⁴ (durant terratrèmols i incendis forestals), precipitacions químiques abiòtiques⁵ com ara les partícules d'aerosol⁶ marítimes que s'alliberen de les ones de mar (anomenades esprai de mar [18]) i cicles bioquímics de

bacteris, fongs o plantes. [19] Així mateix, les nanopartícules naturals es troben naturalment dins éssers vius, com pot ser en la ferritina (proteïna emmagatzemadora de ferro) o hidroxilapatita de calci (mineral trobat dins dels ossos). Fins i tot, s'han descobert nanomaterials com els ful·lerens a l'espai exterior. [20] Dos exemples de nanomaterials naturals es poden veure en la figura 3.

- **Nanomaterials incidentals:** Aquest tipus és producte de l'activitat humana com pot ser la combustió en els processos de transformació de menjar (cuina), indústria, centrals elèctriques, motors, incineradors... O el llançament de residus que continguin nanopartícules. També s'ha trobat evidència de la presència

⁴ **Combustió incompleta:** Reacció química on es desprèn llum i calor, amb flama o sense, on una substància perd electrons i s'oxida parcialment [4]

⁵ **Abiòtic:** tot allò sense vida [4]

⁶ **Aerosol:** Suspensió de partícules sòlides o líquides en un gas. [4]

potencialment tòxica de nanopartícules en el fum dels cigarrets. En si, les condicions que afavoreixen l'emissió de nanomaterials incidentals són que hi hagi materials vaporitzables, altes temperatures o processos amb un ràpid refredament, entre altres. [19], [20]

- **Nanomaterials dissenyats o intencionats:** Els nanomaterials intencionats són alliberats principalment a l'agricultura, en forma de pesticides, fertilitzadors o en la remediació de sòls⁷. [19] A més, molts tipus diferents de nanomaterials dissenyats pels humans són manufacturats actualment, com poden ser aquells fets amb metalls, semiconductors, carboni, polímers... Globalment, es caracteritzen per tenir una composició, forma i dimensions controlades. [20]

4.2 Segons dimensionalitat

Tenint en compte la seva dimensionalitat els nanomaterials poden pertànyer a les categories següents [20], [22] :

- **Zero-dimensional (0D):** Totes les seves dimensions externes es troben entre 1 i 100 nm. Aquí s'inclouen totes les nanopartícules, per exemple, els punts quàntics, ful·lerens, nanoesferes...
- **Un-dimensional (1D):** Dues de les seves dimensions estan en la nanoescala i una usualment es troba en la microescala. Pertanyen a aquest grup els nanotubs, *nanowires*, nanofibres i *nanorods* (situats a la frontera entre els nanomaterials 0D i 1D). Aquests creixen en una direcció i el seu diàmetre és nanomètric.
- **Dos-dimensional (2D):** Només una dimensió es troba en la nanoescala; les altres pertanyen a l'escala macroscòpica. Aquest grup l'integren els *thin films* i *nanoplates*, entre altres. Els primers són recobriments metàl·lics o ceràmics que poden arribar a tenir un gruix de poques capes d'àtoms, amb aplicacions físiques o

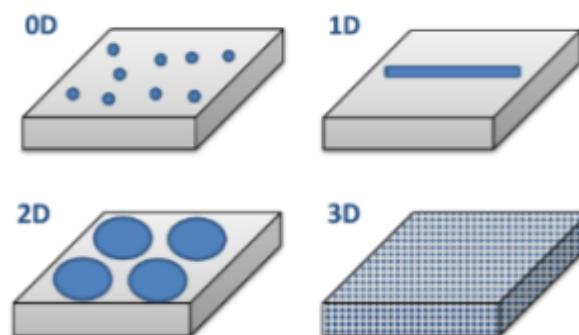


Figura 4. Classificació de nanomaterials segons dimensionalitat
Font: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-62747-6.00001-4>

⁷Remediació d'un sòl: Eliminació de substàncies contaminants o perjudicials d'un sòl. [21]

electròniques, i els segons inclouen diversos nanobjectes 2D que poden ser d'origen natural (es poden trobar en un tipus d'argila) o artificial (com ara *nanoplates* d'or o plata).

- **Tres-dimensional (3D):** Tot i que en aquest tipus de nanomaterials totes les dimensions externes superin els 100-1000 nm la seva estructura interna està feta per objectes nanomètrics. Aquest grup inclou els dendrímers, dispersions de nanopartícules, la mescla macroscòpica de substàncies en pols, conjunts de nanotubs o *nanowires*...

En la figura 4 es pot veure una representació gràfica de la classificació de nanomaterials segons la seva dimensionalitat.

4.3 Segons composició química

Els nanomaterials i les nanopartícules sovint es classifiquen segons la seva composició química en grups com nanopartícules de carboni, nanopartícules metàl·liques, nanopartícules polimèriques, nanopartícules semiconductoras... Aquest conjunt heterogeni de categories es pot englobar en dues més bàsiques: nanomaterials orgànics i inorgànics.

4.3.1 Nanopartícules orgàniques

Els nanomaterials i nanopartícules orgàniques estan fetes de compostos orgànics de tota mena: proteïnes, lípids, polímers... Dins el grup destaquen les subdivisions de nanomaterials de carboni, nanopartícules polimèriques i nanopartícules lipídiques.

4.3.1.1 Nanomaterials de carboni

Aquest grup de nanomaterials és un dels més coneguts i inclou aquells materials formats bàsicament per carboni, un element químic molt abundant i que pot formar diverses estructures atòmiques o moleculars diferents, anomenades al·lòtrops [3]. Tanmateix, hi ha estructures de carboni 0D (ful·lerens), 1D (nanotubs de carboni), 2D (làmines de grafè) i 3D (nanodiamants) [23, p. 8], les propietats de les quals, entre altres raons, es deuen a la configuració electrònica⁸ de l'àtom $((1s)^2(2s)^2(2p)^2)$ i la seva possible

⁸**Configuració electrònica:** La configuració electrònica mostra la distribució dels electrons en els orbitals atòmics o moleculars. En un àtom neutre l'ordre d'emplenament dels orbitals és: 1s, 2s, 2p, 3s, 3p, 4s, 3d,

hibridació⁹. La hibridació del carboni és de tipus sp , quan es combina un orbital s amb un p ; sp^2 , quan es combinen un orbital s i dos p ; o sp^3 , quan es combina un orbital s amb tres p . [24] Els quatre nanomaterials de carboni principals són:

- Grafè:** El grafè, en la seva forma habitual, consisteix en una capa d'àtoms de carboni amb hibridació sp^2 que formen un enreixat hexagonal, similar a un rusc d'abelles. Per tant, com que el carboni té quatre electrons de valència i en el grafè cada àtom es troba enllaçat covalentment amb tres més, un electró queda lliure, la qual cosa contribueix a les insòlites característiques d'aquest material. Algunes de les més importants són la seva alta flexibilitat (la qual li permet ser la base d'altres nanomaterials de carboni com els ful·lerens o nanotubs de carboni), reactivitat química, alta conductivitat tèrmica, alta conductivitat elèctrica (per exemple, és sis cops més alta que la del coure) i la seva gran resistència, sent el grafè el material més resistent (capaç de suportar una força sense deformar-se o trencar-se) del món.

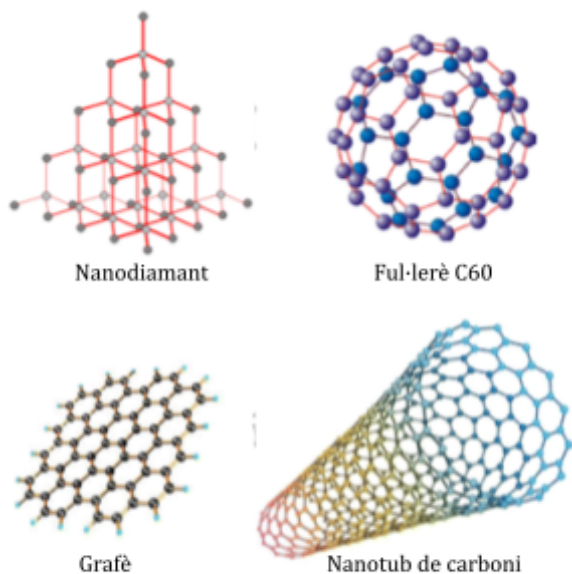


Figura 5. Alguns nanomaterials de carboni
Font: <https://doi.org/10.1007/s41061-019-0278-8>

- Ful·lerens:** Quan làmines de grafè es dobleguen i formen una esfera o el·lipsoide (superfície corbada amb totes les seccions planes en forma d'el·lipse)

4p, 5s, 4d, 5p, 6s, 4f, 5d, 6p...L'exponent de l'últim orbital emplenat correspon amb els electrons de valència (electró de la capa més externa). [2]

⁹**Hibridació:** Procés en el qual els orbitals d'un element es combinen per formar nous orbitals. [24] Un orbital, al seu torn, és la regió de l'espai on hi ha una alta probabilitat (>99%) de trobar els electrons d'un àtom. Estan definits per tres nombres quàntics; un d'ells, l'azimutal (l), descriu la seva forma i, segons aquesta, els orbitals poden ser s , p , d o f .

s'anomenen ful·lerens. Aquests tenen una estructura simètrica i presenten hibridació sp^2 . El ful·lerè més estudiat és el ful·lerè C_{60} (també rep el nom de *bukybola* o Buckminsterful·lerè), el qual està format per 12 pentàgons i 20 hexàgons, amb una morfologia semblant a la d'una pilota de futbol. El seu diàmetre està al voltant d'1 nm. Té, igual que la resta de ful·lerens, unes propietats fisicoquímiques úniques, com pot ser una gran resistència (pot suportar una pressió de 3000 atm sense perdre la seva forma original). Els ful·lerens s'utilitzen en la cosmètica, imatge mèdica, electrònica, com catalitzadors en la purificació d'aigua... [20], [23], [28]

- **Nanotubs de carboni:** Aquests consisteixen en làmines de grafè doblegades de manera que formen un tub buit cilíndric. Es classifiquen en dos tipus: nanotubs amb una sola paret i nanotubs amb múltiples parets. El seu diàmetre és d'1 nm per als d'una paret i fins a 100 nm per als nanotubs amb múltiples, mentre que la seva llargària va des d'uns pocs micròmetres (10^{-6} m) fins a uns centímetres. Destaquen per la seva rigidesa (igual a la del diamant), flexibilitat i conductivitat elèctrica. Conseqüentment, podrien ser emprats pel reforçament de compostos, en sensors¹⁰, dispositius electrònics... [29], [30, p. 84-85]
- **Nanodiamants:** Els nanodiamants són partícules de carboni dins la nanoescala (tenen uns 2-8 nm de diàmetre). Mentre que en el seu nucli presenta hibridació sp^3 , la seva superfície en té del tipus sp^2 . Tenen una geometria semblant a una esfera i unes propietats magnètiques i òptiques especials que permeten la seva utilització com a substàncies abrasives, recobriments protectors o semiconductors. [28, p. 36], [31, p. 224]

Altres tipus de nanomaterials de carboni inclouen les nanofibres de carboni, els punts quàntics de carboni, els *carbon black*... Els nanomaterials de carboni explicats es poden veure en la figura 5.

¹⁰ **Sensor:** Dispositiu capaç de captar estímuls i produir un senyal transmès a un altre dispositiu.[4]

4.3.1.2 Nanomaterials polimèrics

En el grup de nanomaterials polimèrics s'inclouen aquells materials dins la nanoescala compostos per polímers naturals o sintètics. La biodegradabilitat¹¹ i biocompatibilitat¹² dels polímers fa que s'utilitzin per aplicacions mèdiques sobretot com a sistemes de control d'administració de medicaments. Més concretament, poden ser:

- **Nanopartícules polimèriques:** Són nanopartícules fetes de polímers, amb una mida d'entre 10 i 1000 nm. N'hi ha una extensa varietat, ja que depenen del polímer que les constitueixen; els polímers sintètics més usats són derivats del polièster com l'àcid polilàctic o copolímers (polímers fets per més d'un tipus de monòmer, això és, la seva unitat constituent) com el PLGA (poli (àcid làctic-co-glicòlic)). Aquest últim és el més emprat. D'altra banda, alguns dels polímers naturals que serveixen per fabricar-ne són l'alginat i l'albumina. A més a més, si les nanopartícules són sistemes d'administració de medicaments, presenten normalment dues formes: la de nanocàpsules i la de nanoesferes.
- **Micel·les polimèriques:** Són nanomaterials de menys de 100 nm de diàmetre formats per copolímers amfipàtics, és a dir, copolímers amb parts hidrofòbiques (repel·leixen l'aigua), situades al seu nucli, i parts hidrofíliques (se senten atretes per l'aigua), que conformen la seva superfície, sent la més comuna el polímer polietilè glicol (PEG). Es formen per l'autoassemblatge dels seus components i poden fer-se servir com a sensors químics, sistemes d'administració de medicaments, membranes de filtració...
- **Dendrímers:** Són macromolècules 3D ramificades amb una mida inferior a 15 nm i una forma globular. Tenen un nucli definit i una superfície ramificada amb

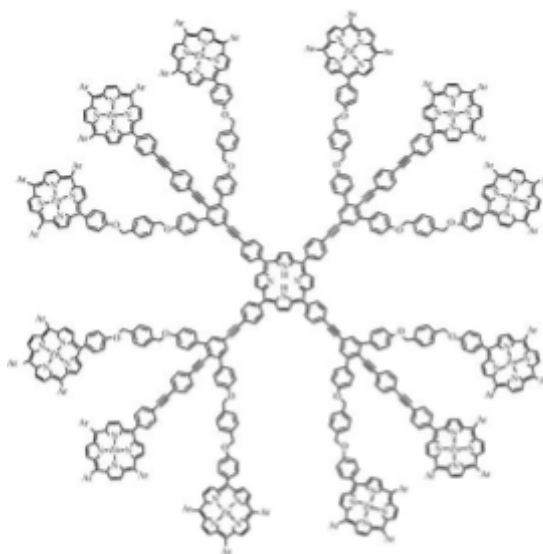


Figura 6. Exemple de dendrímer.
Font: <https://en.wikipedia.org>

¹¹**Biodegradabilitat:** capacitat d'un substrat (substància inicial en una reacció química) complex, com és ara la matèria orgànica, de descompondre's en substàncies més senzilles a través de l'acció d'un microorganisme. [4]

¹²**Biocompatibilitat:** Parlant de biomaterials, la biocompatibilitat és un concepte referit a l'habilitat d'un material de suscitar una resposta adequada del seu hoste en una aplicació concreta. [18]

diversos grups químics terminals que poden ser modificats. Tenen aplicacions biomèdiques (per administració de fàrmacs) i altres com per exemple la neteja ambiental, ja que poden atrapar ions metàl·lics. [18], [23], [26], [32, p. 89] Un exemple de dendrímer es pot observar a la figura 6.

4.3.1.3 Nanopartícules lipídiques

Aquest tipus de nanopartícules estan formades per lípids naturals o sintètics i són àmpliament utilitzades per l'administració de medicaments gràcies a la seva baixa toxicitat, naturalesa amfipàtica, capacitat de controlar l'alliberament de fàrmacs i la possibilitat de funcionalitzar-los (adherir grups funcionals a la superfície d'un sistema d'administració de medicaments per regular el procés [18]). Les més importants són:

- **Nanovesícules (vegeu apartat 8)**
- **Nanopartícules lipídiques sòlides:** Estan fets de lípids que són sòlids a temperatura ambient i els quals es troben formant una dispersió col·loidal en un medi aquós on les partícules tenen una mida entre els 50 i 1000 nm. Per

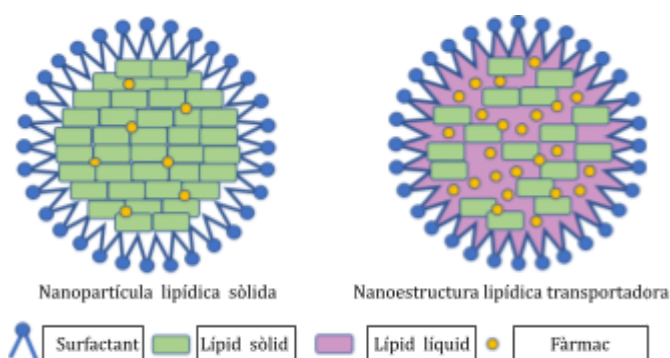


Figura 7. Parts d'una nanopartícula lipídica sòlida i una nanoestructura lipídica transportadora.

Font: <https://doi.org/10.1007/s11051-020-04848-0>

estabilitzar la dispersió cal utilitzar un emulsionant (substància que estabilitza emulsions) o tensioactiu, també anomenat surfactant (vegeu annex 1 per més informació).

Aquestes nanopartícules lipídiques combinen els avantatges de les nanopartícules polimèriques (com és l'alliberament més controlat de fàrmacs) i de les nanopartícules lipídiques (major biocompatibilitat). [33, p. 20]

- **Nanoestructures lipídiques transportadores:** Aquestes nanopartícules lipídiques van ser desenvolupades com a versió millorada de les nanopartícules lipídiques sòlides, les quals presenten problemes d'estabilitat i de capacitat de càrrega de fàrmac. Així doncs, estan formades per una mescla de lípids sòlids i líquids, la qual permet immobilitzar més medicaments en comparació amb l'altre

tipus de nanopartícules lipídiques. [33, p. 22-23], [34, p. 601] L'estructura d'aquest tipus de nanopartícula lipídica i l'anterior es pot veure en la figura 7.

4.3.2 Nanopartícules inorgàniques

Les nanopartícules inorgàniques són aquelles no formades per matèria orgànica. Es distingeixen per les seves propietats elèctriques i òptiques. D'una banda, l'argila, pertanyent al grup de nanomaterials ceràmics, és un nanomaterial inorgànic natural. D'una altra, les nanopartícules metàl·liques, d'òxids metàl·lics i semiconductores són nanomaterials dissenyats. Per tant, dins aquest grup, es distingeixen principalment:

- **Nanopartícules ceràmiques:** També reben el nom de nanopartícules sòlides no-metàl·liques. La seva composició és ceràmica (provinents d'argila o similars) i poden estar formats per òxids (compostos amb oxigen), fosfats (compostos amb fòsfor), carburs (compostos amb carboni) o carbonats (compostos que tenen en comú l'anió¹³ CO_3^{2-}). Tenen una mida menor als 100 nm i poden presentar una forma porosa, buides per dins, cristal·lina (estructura molecular regular), amorfa (no cristal·lina)... Destaquen per les seves propietats electroòptiques, estructurals i superconductores, entre altres, i pel seu ús com catalitzadors¹⁴ o en la imatge mèdica. [4], [18], [23, p. 10], [35, p. 5]
- **Nanopartícules metàl·liques:** Aquesta categoria inclou les nanopartícules d'entre 10 i 100 nm que es poden obtenir a partir dels metalls. Per aquesta raó n'hi ha molta varietat i les seves aplicacions depenen dels metalls i mètodes de producció emprats. Alguns exemples són les nanopartícules d'or, usades en detecció de càncer, medicaments o sistemes d'administració d'aquests; les nanopartícules de plata, emprades en el diagnòstic mèdic o com a substància antimicrobiana; nanopartícules de coure, utilitzades en com a conductors o catalitzadors; i nanopartícules d'aliatges¹⁵ com el d'alumini amb magnesi o alumini amb titani s'utilitzen en processos de molt alta temperatura. [28, p. 36-37], [35, p. 5]

¹³**Anió:** Ió amb càrrega negativa.

¹⁴**Catalitzadors:** Substàncies que augmenten velocitat de reacció química reduint la seva energia d'activació (energia mínima necessària perquè es produeixi).

¹⁵**Aliatge:** Substància metàl·lica formada per la unió de dos o més metalls, normalment amb la seva fusió conjunta.[4]

- **Nanopartícules d'òxids metàl·lics:** Formats per òxids metàl·lics, tenen una reactivitat química major a la de les nanopartícules metàl·liques i, per tant, resulten més avantatjosos per actuar com a catalitzadors, sensors químics o superconductors. Poden mencionar-se les nanopartícules d'òxid de zinc, amb usos antimicrobians o antiestàtic (reducció d'acumulació d'electricitat estàtica); les de diòxid de titani, emprades com a filtre de rajos ultraviolats en la cosmètica o com a catalitzadores en productes de neteja; o les de diòxid de silici, utilitzades per la fotoluminescència¹⁶ o per administració de fàrmacs.

- **Nanopartícules**

semiconductores: Els semiconductors són materials, els àtoms dels quals, segons la teoria de bandes¹⁷, tenen la banda de valència i de conducció separada per una petita distància. Això els hi permet actuar com a conductors o aïllants elèctrics depenent de les condicions en les quals es trobin.

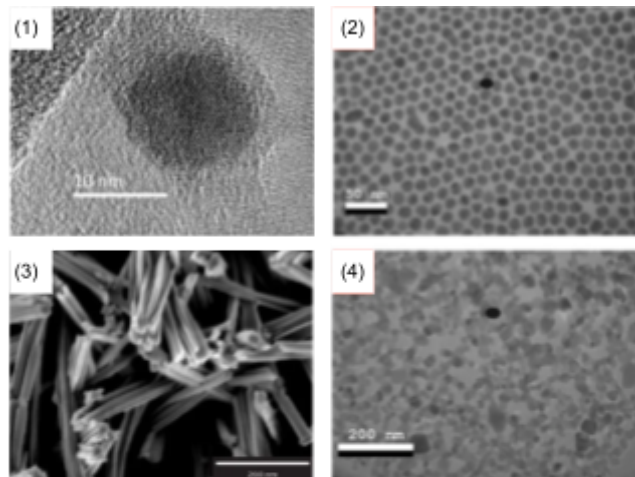


Figura 8. Exemples de nanopartícules orgàniques: (1) Punt quàntic (nanopartícula semiconductora) (2) pel·lícula de nanopartícules d'or (nanopartícules metàl·liques) (3) nanopartícules de nitrat de sodi (nanopartícules ceràmiques) i (4) nanopartícules de diòxid de titani (nanopartícules d'òxid metàl·lic).

Font (1): 10.1002/jsid.278

Font (3): <https://www.azom.com/article.aspx?ArticleID=18815>

Font (2,4): 10.1038/srep01477

Estan formats per elements semimetàl·lics de la taula periòdica i les seves nanopartícules inclouen el nanosilici, emprades en bateries recarregables, en cèl·lules fotovoltaïques o aplicacions electròniques; nanopartícules de nitrur de gal·li, usades per fabricar díodes emissors de llum (LED) resistents a l'aigua o transistors per cotxes elèctrics; nanopartícules d'arsenur de gal·li, utilitzades en fotodetectors o en panells solars; i moltes altres. [2], [20, p. 8]

¹⁶**Fotoluminescència:** Luminescència provocada radiació visible, ultraviolada o infraroja. La luminescència, al seu torn, és emissió de llum de certes substàncies, sense un augment de la seva temperatura, en la qual la intensitat de radiació és més elevada en determinades condicions. [2], [4]

¹⁷**Teoria de bandes:** Teoria que explica els enllaços metàl·lics i diu que quan tenim n orbitals moleculars (provinents de n àtoms metàl·lics i els seus orbitals) formen una banda de nivells d'energia, ja que estan molt junts entre si. Els electrons del material es podran moure entre bandes ocupades (bandes de valència) i les bandes buides (bandes de conducció) si se superposen o la seva distància de separació és petita. [36]

D'altra banda, l'exemple més prominent de nanopartícules semiconductoras són els punts quàntics (del terme anglès *quantum dots*), que són nanocristalls dissenyats que poden transportar electrons. Les seves propietats depenen de la seva mida (usualment d'entre 2 i 10 nm), composició i estructura. En particular, es distingeixen per emetre llum de diferents colors quan s'irradien amb rajos UV i per altres propietats òptiques, les quals fan possible la seva aplicació en els camps d'electrònica, imatgeria mèdica, fotònica... [37]

Alguns exemples de nanopartícules inorgàniques es mostren en la figura 8.

4.4 Segons morfologia

Per la seva posterior aplicació en diversos àmbits, és necessari que les nanopartícules posseïxin una forma i estructura definida. Conseqüentment, es poden classificar aquestes segons la seva forma, que pot ser esfèrica, triangular, cúbica, hexagonal, semblant a prisma, semblant a una vareta (aquest és el cas dels *nanorods*, d'aquí el seu nom, ja que *rod* en anglès és vareta), semblant a un

tub (nanotubs)... En cas de formar o contenir una estructura cristal·lina, aquesta pot tenir cristalls amb forma de cub simple, icosaedre, decaedre... [38, p. 20] En la figura 9 es poden veure algunes nanopartícules metàl·liques amb formes diferents.

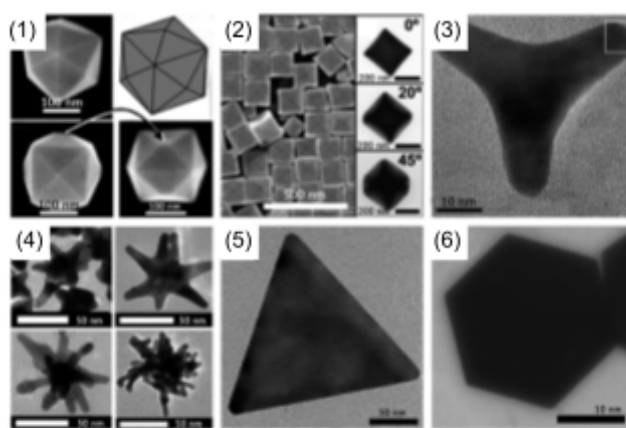


Figura 9. Nanopartícules metàl·liques amb formes diferents (1) nanopartícules de platí amb forma de cub tetrakis (2) nanopartícules d'or amb forma de cub còncau (3) nanopartícula d'or amb forma de tripode (4) nanopartícules d'or amb forma d'estrelles (5) nanopartícula d'or triangular i (6) nanopartícula d'or hexagonal.

Font (1): [dx.doi.org/10.1021/cm402384j](https://doi.org/10.1021/cm402384j)

5. SÍNTESI DE NANOMATERIALS

Existeixen innumerables maneres de sintetitzar nanomaterials i nanopartícules a causa de la seva gran varietat. La selecció del procés de producció depèn de la composició i les característiques del nanomaterial buscat. [39] Habitualment, es classifiquen en dos grups: els mètodes *top-down* i mètodes *bottom-up* (vegeu figura 10 per veure'n una representació). Els primers parteixen d'un material macroscòpic que, mitjançant processos que molen o retallen aquest, es transforma en les nanopartícules desitjades. Els darrers, en canvi, són tècniques constructives amb les quals es creen les nanopartícules unint-se àtoms o molècules. [40], [41, p. 91]

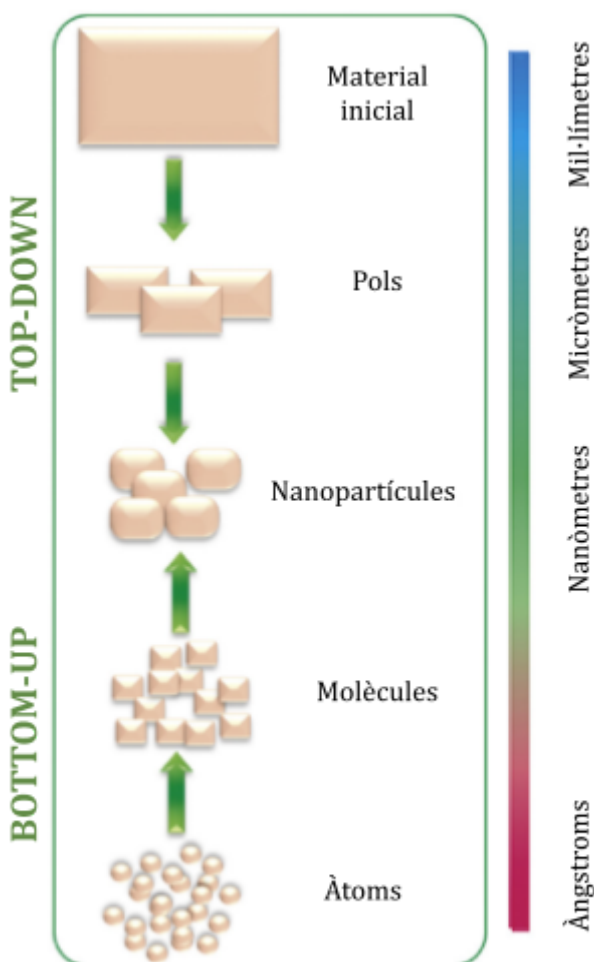


Figura 10. Imatge de mètodes *top-down* i *bottom-up*.
Font:
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804703-3.00004-8>

Els mètodes *top-down* són de fàcil implementació, més barats que els altres i universals, però no són efectius per la síntesi de nanopartícules de mida molt petita i regular. Els mètodes *bottom-up* permeten crear nanomaterials amb una millor distribució de mides i, en general, són els més utilitzats actualment. [20, p. 15-16], [42, p. 5] A continuació, s'exposen alguns exemples de cada tipus principal de mètode de producció.

5.1 Mètodes *top-down*

5.1.1 Molta mecànica o amb boles

La molta mecànica és el mètode mecànic dels *top-down* més simple i eficient. S'utilitza per produir nanopartícules metàl·liques, metàl·liques amb aliatge, ceràmiques, nanocompostos... A part de sintetitzar

nanomaterials, també es pot fer servir per canviar la seva estructura, crear aliatges, canviar característiques com la seva densitat, entre altres.

Consisteix a moldre un material en pols inicial abocant-lo un contenidor cilíndric ple de boles dures que roten amb una elevada velocitat. La pressió, energia i temperatura creada pels xocs i interaccions entre les boles i el material aconseguen reduir la seva mida. Amb aquest procés es pot passar d'un material amb partícules d'entre 50 i 100 μm a un nanomaterial d'entre 2 i 10 nm.

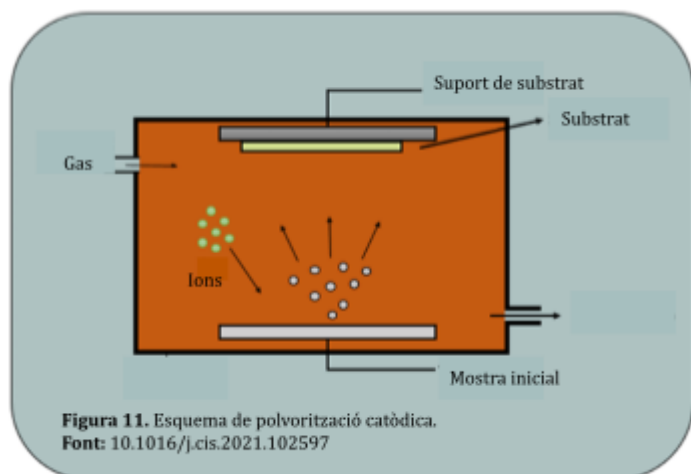
Tot i això, el resultat dependrà de la mida de les boles, el volum del contenidor, la velocitat de rotació, les condicions ambientals... Així doncs, tot i ser un mètode simple, segur i universal, té alguns desavantatges com és la baixa uniformitat de mides en el nanomaterial produït, la seva naturalesa destructiva o la contaminació que genera. [42, p. 4-5], [43, p. 13]

5.1.2 Nanolitografia

El conjunt de processos de nanolitografia s'utilitzen per sintetitzar nanopartícules d'entre 1 i 100 nm i inclou diversos tipus de litografies com per exemple la foto-litografia, litografia de feix d'electrons, litografia *soft*, nanolitografia d'impremta... En general, la nanolitografia parteix de materials macroscòpics sensibles a la llum i n'elimina parts de manera selectiva usualment emprant un motlle 3D que es pressiona contra el material inicial. Tot i que produeixen cúmuls de nanopartícules de mida semblant requereix un car i complex equip. [35, p. 9], [44, p. 8]

5.1.3 Polvorització catòdica (*Sputtering*)

En el mètode de polvorització catòdica, les nanopartícules es depositen (adhesió d'aquestes a la superfície d'un sòlid) a sobre d'un substrat després de ser expulsades o arrancades del material inicial vaporitzat (convertit en vapor) gràcies a un bombardeig amb ions energètics i les seves col·lisions amb les partícules gasoses del material.



S'utilitza per a produir pel·lícules nanomètriques o recobriments superficials dins la nanoescala. Els factors que influencien el resultat són la temperatura, el temps, l'angle del substrat i material, la massa i l'energia dels ions que es bombardegen...

Alguns avantatges són el seu funcionament a baixes temperatures i pressions, la seva capacitat de recobrir uniformement grans àrees, molts components i aliatges poden ser deposats... D'altra banda, produeix nanomaterials poc purs, molta energia es converteix en calor i requereix material costós. [4], [42, p. 8-9] La figura 11 mostra un esquema del mètode.

5.1.4 Ablació làser

Bàsicament, l'ablació làser consisteix a fer incidir un raig làser sobre un material macroscòpic per a eliminar o expulsar molècules de la seva superfície i crear un nanomaterial de menys de 100 nm. Això només passarà quan el substrat absorbeixi suficient energia per a fondre's o vaporitzar-se. Amb aquest mètode es poden produir nanopartícules i nanomaterials de carboni o nanopartícules d'òxids metàl·lics, entre altres.

La variant més emprada és aquella en la que s'incideix amb el làser a sobre d'un metall submergit en un líquid (aigua, cetona, etanol...) fins que es vaporitza o passa a un estat gairebé neutre molt ionitzat (plasma) i reacciona amb el medi per a formar les nanopartícules.

El mètode és ecològic i barat i no produeix productes tòxics ni es perd molta energia durant el procés, tot i que es necessita una gran despesa energètica i la seva eficiència disminueix quan augmenta el temps d'ablació. [4], [42, p. 8], [44, p. 9]

5.1.5 Descomposició tèrmica

La descomposició tèrmica és un procés endotèrmic (requereix l'aportació d'energia) en el qual la calor causa el trencament químic dels enllaços de les molècules inicials i la

dipositació d'una fina capa de nanopartícules en un substrat. La temperatura específica a la qual es descompon un compost s'anomena temperatura específica de descomposició.

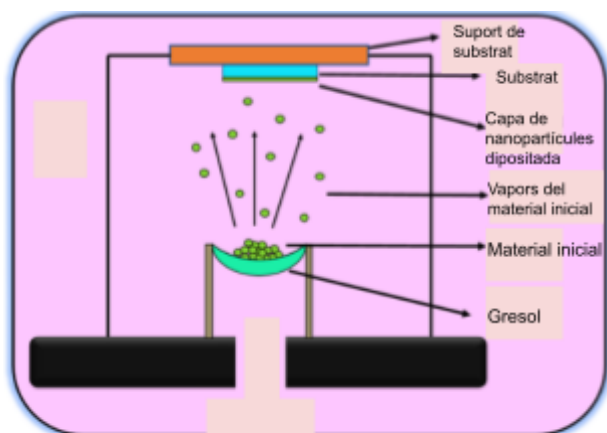


Figura 12. Esquema de descomposició tèrmica
Font: 10.1016/j.cis.2021.102597

Permet sobretot crear pel·lícules fines de nanopartícules inorgàniques i els resultats depenen de la temperatura, temps d'evaporació, la pressió i temps de reacció.

Els seus beneficis inclouen la falta de necessitat d'un dissolvent, la deposició és uniforme, es pot controlar amb exactitud el gruix del recobriment resultant... I un dels seus inconvenients és que no es pot aplicar

en molts aliatges. [35, p. 7], [42, p. 7], [44, p. 9] En la figura 12 es mostra un esquema del mètode.

5.2 Mètodes *bottom-up*

5.2.1 Dipositació química de vapor

La deposició química de vapor consisteix a provocar que una capa fina de nanopartícules, generada en unes reaccions químiques, es dipositi sobre d'un substrat sòlid. Es du a terme en un forn on s'escalfa el material inicial i es posa en contacte amb molècules gasoses, les quals reaccionen amb les partícules del material precursor que s'acaben dipositant a sobre del substrat formant una fina pel·lícula nanomètrica. Després, la capa de nanopartícules formada es refreda i es recupera per a poder utilitzar-se.

Per la seva correcta realització cal tenir en compte la pressió a la qual s'opera, la temperatura (que sovint es troba al voltant dels 100°C), l'aportament d'energia, l'alliberament controlat de gasos... Aquesta és una tècnica molt utilitzada pels seus múltiples avantatges: permet crear nanopartícules dures, pures i uniformes; és el procés amb el grau més alt de control possible; té un preu raonable; permet la seva industrialització... Tot i això, té desavantatges com un elevat cost, alguns substrats no es

poden utilitzar per a les altes temperatures i alguns precursors són inflamables i perillosos [42, p. 10-11], [44, p. 7]

5.2.2 Mètode giratori (*Spinning*)

En el mètode giratori s'utilitza un reactor de disc giratori, el qual consisteix en un disc giratori situat dins un reactor en unes condicions físiques, com la temperatura o humitat, controlades. Per a evitar reaccions químiques dins el reactor que puguin afectar a l'efectivitat del procés aquest s'emplena amb gasos inerts com el nitrogen, els quals eliminen l'oxigen acumulat a l'interior del compartiment.

La formació de nanomaterials amb aquest mètode s'esdevé en les següents fases: unió dels àtoms o molècules a conseqüència de la força centrífuga, la precipitació de les nanopartícules formades, la recol·lecció i rentat d'aquestes i el seu assecament. Altrament, les característiques dels nanomaterials obtinguts depenen de factors relacionats amb el reactor de disc giratori com la velocitat de rotació, la temperatura, àrea superficial del disc... [35, p. 12], [44, p. 7]

5.2.3 Mètode sol-gel

El mètode sol-gel és el més usat dels *bottom-up* deguda la seva simplicitat i consisteix en la formació d'un sol-gel que conté nanomaterials, els quals s'extreuen i se separen d'aquest mitjançant diverses tècniques com la calcinació¹⁸. S'utilitza per a la producció de nanocompostos i nanopartícules d'òxids metàl·lics.

D'una banda, sol es refereix a una dissolució col·loidal feta per partícules sòlides suspeses en un líquid i, d'una altra, un gel és una macromolècula sòlida que es dissol en un líquid i forma una massa gelatinosa.

El mètode es basa a produir un nanomaterial a partir d'hidròlisi, policondensació, envelliment, assecament i calcinació. Els passos més genèrics es poden resumir de la següent manera:

¹⁸**Calcinació:** Provocar la descomposició d'una substància amb foc [4]

1. **Hidròlisis del precursor:** Les substàncies químiques inicials s'hidrolitzen (es descomponen amb l'addició d'aigua) formant una dissolució amb hidròxids (compostos que contenen l'ió OH⁻).
2. **Formació de gel:** Gràcies a la condensació de la solució i l'eliminació de l'aigua i alcohol presents es va formant el gel. La condensació, de tipus policondensació en aquest cas concret, continua fins que es forma una massa sòlida, el que s'anomena envelliment. Al seu torn, es pot definir la policondensació com una condensació química en la qual es crea un polímer enllaçant monòmers. [45]
3. **Envelliment del gel:** S'anomena a l'envelliment d'un gel a tots els canvis químics o en la seva estructura física dependents del temps. [46, p. 23]
4. **Assecament del gel:** És un procés complicat pel qual es poden utilitzar diversos mètodes.
5. **Tractament tèrmic:** Finalment, el gel és calcinat a altes temperatures per eliminar residus i molècules d'aigua i obtenir el nanomaterial en pols. El tractament determina l'estructura del nanomaterial aconseguit.

Encara que és barat, produeix materials homogenis i és molt simple, el mètode és llarg i no molt ràpid i alguns compostos presenten un perill per la salut. [42, p. 14-15], [43, p. 11-12] A continuació, en la figura 13, es mostra una imatge del mètode:

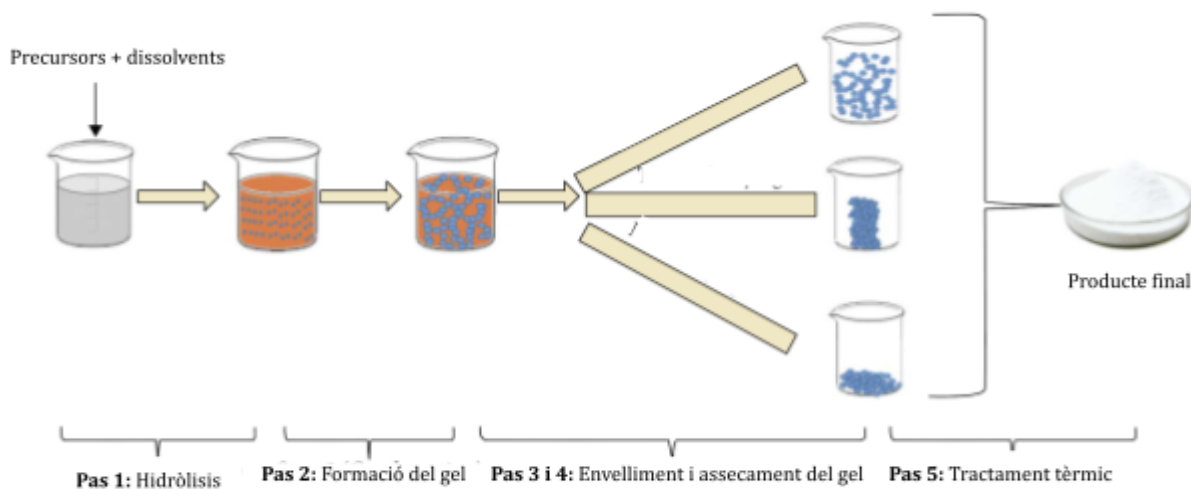


Figura 13. Esquema del mètode sol-gel Font: <https://doi.org/10.1155/2021/5102014>

5.2.4 Síntesi hidrotèrmica

La síntesi hidrotèrmica consisteix en un seguit de reaccions d'àtoms o molècules precursors en una dissolució aquosa dins un receptacle d'acer (també rep el nom d'autoclau) a altes temperatures i pressions, la qual cosa provoca la formació de

nanopartícules a partir d'un procés de cristallització. La temperatura puja fins a superar la d'ebullició de l'aigua (el dissolvent de la dissolució inicial). Després de l'obtenció del cristall amb nanomaterials cal netejar i assecar aquest per a obtenir el producte final. En la figura 14 es mostra un esquema del mètode.

Se sol utilitzar per fabricar nanomaterials orgànics com els basats en òxids metàl·lics. Si

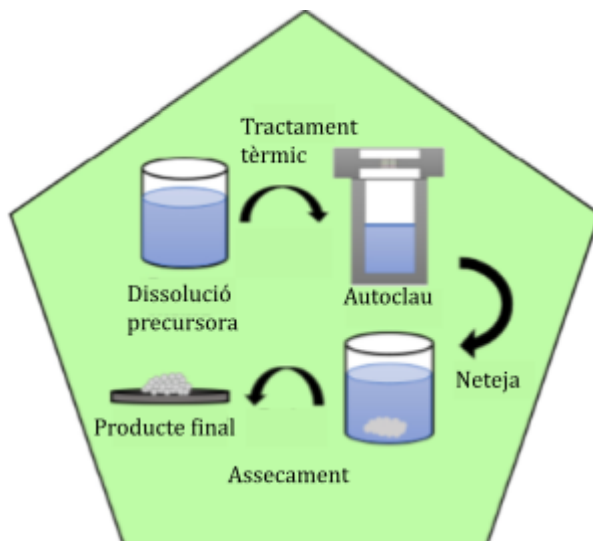


Figura 14. Esquema de la síntesi hidrotèrmica.
Font: 10.1016/j.cis.2021.102597

es volgués sintetitzar un d'aquest tipus, per exemple, dins l'autoclau esdevindrien dos passos elementals: la hidròlisi de la substància precursora i la seva posterior deshidratació.

Les característiques del nanomaterial dependran de les condicions de pressió i temperatura i del tipus de precursor. El mètode presenta avantatges com un bon control de la mida de les nanopartícules, producció de nanocristalls molt cristal·lins

i ser fàcilment traslladat a un procés industrial. Els desavantatges són un cost elevat i la necessitat de trobar les reaccions químics i condicions concretes per cada tipus de nanomaterial. [42, p. 11], [43, p. 10]

5.2.5 Biosíntesi

La biosíntesi es tracta de la producció de nanopartícules fent servir organismes biològics com plantes i microorganismes (bacteris, fongs i llevats). Aquest conjunt de tècniques és molt convenient a causa de: la seva eficiència energètica, cost reduït, seguretat, menys residus (és, per tant, més ecològic), possibilitat d'emprar-se en la indústria mèdica i farmacèutica... En les plantes, s'utilitzen parts com l'arrel, les fulles, les llavors, els fruits i els talls. En els microorganismes, tot i que no s'entén el procés de manera completa, es creu que són els enzims¹⁹ d'aquests els que contribueixen a la producció de nanopartícules. Amb el mètode biosintètic es poden produir nanopartícules de tota classe, però en especial les inorgàniques. [35, p. 13]

¹⁹**Enzims:** Biocatalitzadors, normalment de natura proteica. [4]

6. CARACTERITZACIÓ DE NANOPARTÍCULES

Un cop sintetitzades les nanopartícules és important comprovar i estudiar-ne les característiques mitjançant la caracterització, ja que la seva funció depèn en gran manera d'aquestes. La caracterització, per tant, es defineix com el conjunt de processos i tècniques, siguin qualitatives o quantitatives, emprades per determinar les propietats i estructura dels nanomaterials estudiats. [47, p. 3]

Per analitzar unes nanopartícules es poden mesurar les seves característiques morfològiques i topogràfiques, les quals influencien moltes de les propietats úniques dels nanomaterials. Aquestes inclouen paràmetres com la mida, la forma, desviació de propietats respecte a la mitjana en la població, localització, aglomeració o agregació (formació de conjunts grans de nanopartícules), àrea superficial, morfologia superficial i la porositat del material.

També se'n poden estudiar característiques químiques i estructurals, ja que determinen la resta de les seves característiques fisicoquímiques. Per realitzar-ho es fan servir tècniques que determinen la seva composició química, fase, estructura cristal·lina, càrrega superficial, polaritat (propietat d'un enllaç, àtom o molècula en la qual hi ha una distribució desigual i estable de càrregues elèctriques [4]) i enllaços químics, entre altres.

Així mateix, es poden estudiar les propietats òptiques i elèctriques de les nanopartícules, les quals inclouen la seva fluorescència (emissió de llum a causa d'exposició a un tipus de radiació electromagnètica²⁰), luminescència, banda prohibida (banda situada entre la de conducció i la de valència), conductivitat elèctrica... O les propietats magnètiques, tèrmiques (punt de fusió, conductivitat tèrmica, estabilitat tèrmica...) i mecàniques (elasticitat, duresa, resistència, rigidesa...).

Així doncs, la caracterització és un procés complex, ja que no existeix una sola manera o

²⁰**Radiació electromagnètica:** Radiació formada per ones electromagnètiques, això és, ones compostes per un camp elèctric i magnètic perpendiculars entre si i a la direcció de propagació. [3]

tècnica de conèixer totes les propietats i característiques d'un nanomaterial. Per aquesta raó, cal tenir en compte el tipus de nanopartícula que s'estudia, la polidispersitat (diferència en les propietats d'un conjunt de nanopartícules) inevitable de la majoria de propietats²¹, i la fase en la qual es troba el nanomaterial (si és sòlid i sec o les nanopartícules formen estan suspeses en un líquid). A continuació, s'exposaran alguns dels mètodes de caracterització més emprats especialment per estudiar les característiques morfològiques, topogràfiques, químiques, estructurals i òptiques.

6.1 Mètodes basats en microscòpia electrònica

La microscòpia electrònica explica el conjunt de tècniques de microscòpia que usen algun tipus de microscopi electrònic. Comparant-la amb la microscòpia òptica, es pot dir que mentre que en la segona la mostra s'il·lumina amb llum i l'augment de la imatge ocorre gràcies a un conjunt de lents de vidre, en la microscòpia electrònica el raig lluminós és substituït per un feix d'electrons i les lents de vidre no són sinó bobines cilíndriques que creen un camp magnètic (el qual condensa el feix d'electrons quan el travessa).

Com que la longitud d'ona (distància entre dos punts en el mateix estat de variació o oscil·lació [2]) del feix d'electrons és d'uns 0.1 nm i la mínima de la llum se situa al voltant de 400 nm, un microscopi electrònic permet veure mostres molt menors. També és molt superior el seu poder de resolució (d'uns 4 Å enfront dels 0,2 μm de l'òptic), això és, la seva capacitat de distingir entre dos punts que estan a prop. A més a més, la resolució està relacionada amb la longitud d'ona utilitzada; si dos punts estan separats l'un de l'altre a una distància menor que la meitat de la longitud d'ona es veuran com un de sol.

Es distingeixen dos tipus principals de microscopi electrònic: el microscopi electrònic de transmissió, en el qual el feix d'electrons travessa la mostra i va a parar a una pantalla fluorescent; i el microscopi electrònic de rastreig. Tanmateix, tant l'un com l'altre no permet observar éssers vius i presenta dificultats per veure estructures biològiques, ja que és necessari que en el seu interior es faci el buit per evitar els xocs entre les

²¹ Aquesta és la causa de què es busquin mètodes de producció que proporcionin nanopartícules uniformes en mida i forma, entre altres.

molècules gasoses de l'aire i el feix d'electrons. A part, també existeixen microscopis electrònics de transmissió i microscopis electrònics de transmissió modificats per emprar-se en condicions concretes o altres tipus de microscopis electrònics com el microscopi de forces atòmiques. [9, p. 120,123], [48, p. 136-137]

6.1.1 Microscopi electrònic de transmissió

Aquest tipus de microscopi permet estudiar la mida, distribució de mida, forma i estructura cristal·lina de les nanopartícules individualment o d'una regió concreta. Tal com s'ha mencionat abans, en un microscopi electrònic de transmissió el feix d'electrons travessa la mostra i, per tant, s'obté una imatge com a resultat d'una interacció entre la mostra i el feix, més concretament, si la mostra és cristal·lina, de la difracció dels electrons. La difracció, al seu torn, és un fenomen físic en el qual es produeix una desviació de la trajectòria d'una ona (en aquest cas el feix d'electrons) quan aquesta topa amb un orifici o obstacle. [2], [49]

Les seves parts fonamentals es poden veure en la figura 15. En primer lloc, hi ha el canó d'electrons, el qual és la font del feix d'electrons i pot utilitzar una font d'emissió termoiònica (com el tungstè) o font d'emissió de camp (els electrons es produeixen aplicant un alt voltatge a una punta metàl·lica de menys de 100 nm). El segon tipus permet obtenir imatges de resolució més elevada.

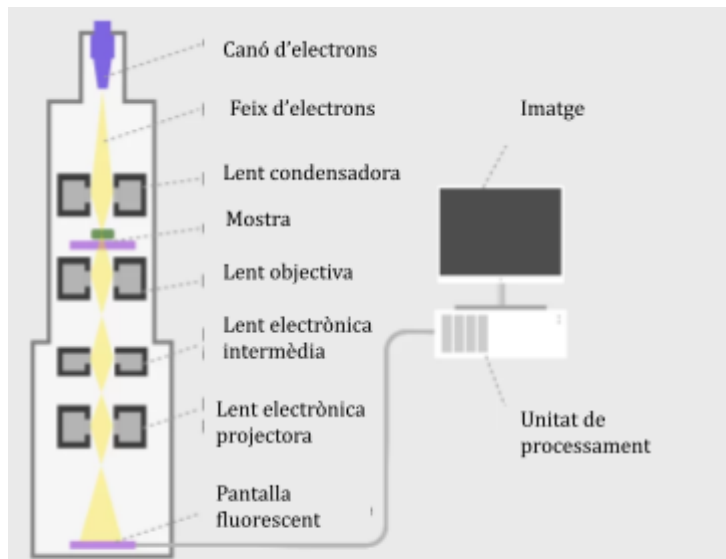


Figura 15. Parts de microscopi electrònic de transmissió.
Font: <https://www.microscopioelectronico.top/partes-del-microscopio-electronico/>

En segon lloc, hi ha una lent condensadora, una lent electromagnètica que condensa i enfoca el feix d'electrons a la mostra. Seguidament, hi ha el lloc on es col·loca la preparació, el qual pot situar-se entre la lent condensadora i les lents d'objectiu o entre aquestes últimes. La mostra es munta a sobre d'una reixa de metall (or, coure, platí) que

té uns 3 mm de diàmetre i un gruix de 100 μm sobre la qual es diposita una pel·lícula de carboni porós.

A continuació es troben les lents objectives, les quals fan un primer augment de la imatge aconseguida i les lents de projecció, que l'augmenten encara més i permeten que arribi a la pantalla fluorescent i es traslladi normalment a la pantalla d'un ordinador. El microscopi electrònic de transmissió permet veure una mostra fins a 1.500.000 d'augments, tot i que té limitacions com el complicat procés de preparació de la mostra (ha de ser de menys de 200 nm de gruix), el seu cost elevat i la necessitat de formació tècnica complexa per la seva utilització. [31, p. 132], [48, p. 138], [50, p. 5-6]

6.1.2 Microscopi electrònic de rastreig o *scanning*

El microscopi electrònic de rastreig proporciona informació de la mida i forma de les nanopartícules i de la morfologia i composició de la seva superfície. A diferència del microscopi electrònic de transmissió, el feix d'electrons no travessa la mostra sinó que interacciona amb la superfície de la mostra, excitant-ne els electrons i captant els

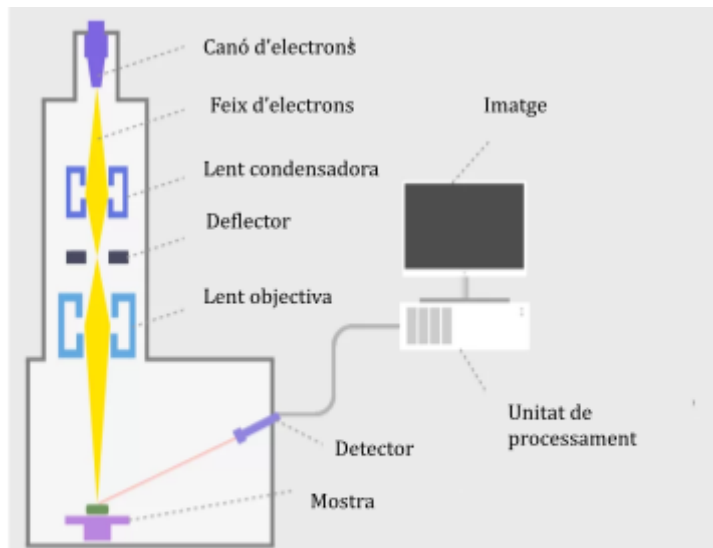


Figura 16. Parts de microscopi electrònic de rastreig. .
Font: <https://www.microscopioelectronico.top/partes-del-microscopio-electronico/>

electrons de diferents tipus (secundaris, retrodispersos, transmesos...) fruit d'aquesta interacció.

Les parts principals que el formen són: un canó d'electrons (igual al del microscopi electrònic de transmissió), lents objectives i condensadores que enfoquen el feix a la mostra i se situen abans de la mostra,

bobines de rastreig que fan possible escanejar tota la superfície del nanomaterial, detectors dels diferents tipus d'electrons, lloc on és la mostra (és mòbil i pot rotar 360°) i una pantalla on es mostra la imatge. Aquestes parts es poden veure a la figura 16. La

interacció entre els electrons i el nanomaterial també emet uns rajos X característics, que es poden estudiar per saber la composició de la superfície d'aquest.

D'una banda, el poder de resolució del microscopi electrònic de rastreig és unes 50 vegades menor al del microscopi electrònic de transmissió (és d'uns 2-3 nm) i els seus augments totals poden arribar als 200.000. D'altra banda, la preparació de la mostra és més fàcil que en el microscopi electrònic de transmissió i inclou bàsicament el recobriment del material (si no és metàl·lic) amb una capa fina de metall i la seva deshidratació. A més, el microscopi electrònic de rastreig és més manejable i molt més econòmic. [9, p. 121], [31, p. 140], [48, p. 140], [50, p. 6]

6.1.3 Microscopi de forces atòmiques

Aquesta és una tècnica molt versàtil que permet fer la caracterització física de nanopartícules i fins i tot d'estructures a escala atòmica. Amb el microscopi de forces atòmiques s'obté una imatge 3D de la mostra i permet saber-ne la mida, distribució de mida, forma i característiques superficials. En alguns modes concrets permet fins i tot investigar les propietats mecàniques, elèctriques, magnètiques i tèrmiques d'un nanomaterial. [48, p. 146]

Bàsicament, consisteix en una micropalanca metàl·lica amb una punta feta de silici o nitrur de silici i amb un radi d'entre 5 i 15 nm la qual interacciona amb la superfície de la mostra, a través de la qual es mou per estudiar-ne el relleu. [51] La punta experimenta unes forces que poden deflectir-la, és a dir, desviar-la de diverses maneres (repel·lir-la, atreure-la, canviar la seva amplitud o freqüència d'oscil·lació...). Aquesta variació es mesura usualment amb un

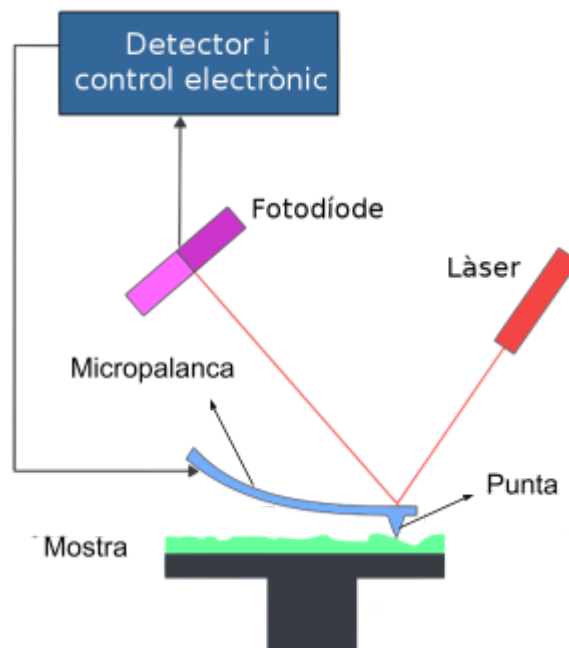


Figura 17. Parts de microscopi de forces atòmiques.
Font: <https://es.wikipedia.org/>

làser enfocat a la micropalanca que es reflecteix en un detector (fotodíode) el qual, al seu torn, envia aquesta informació a un sistema electrònic que analitza la informació. Les seves parts es poden veure a la figura 17.

En general, el microscopi de forces atòmiques té tres modes de funcionament: mode de contacte, en el qual la punta està en contacte constant amb la mostra; mode de no-contacte, en el qual la punta interacciona amb el material a una petita distància de la seva superfície; i el mode intermitent, en el qual la punta entra en contacte de manera discontinuada amb el material. L'elecció d'un mode o un altre depèn de les característiques del nanomaterial estudiat.

El microscopi de forces atòmiques supera el microscopi electrònic de rastreig i microscopi electrònic de transmissió en diversos aspectes, com és la falta de necessitat de condicions de buit, la possibilitat de caracteritzar nanomaterials líquids o el fàcil estudi de materials conductors i no-conductors. No obstant això, és una tècnica més lenta que el microscopi electrònic de rastreig, per exemple. [48, p. 146-147], [50, p. 7-8]

6.2 Mètodes de difracció de rajos-X

El mètode de difracció de rajos-X s'empra per estudiar les característiques de nanopartícules o nanomaterials cristal·lins, des de la seva mida i fase fins a l'estructura o l'ordre dels seus components. Tot i això, la precisió de les mesures es pot veure afectada si un nanomaterial és molt amorf i amb distàncies interatòmiques variants o si les nanopartícules són menors que uns centenars d'àtoms. [22, p. 14], [50, p. 8]

En la seva variant més bàsica, el mètode consisteix en la irradiació de la mostra amb rajos-X i l'estudi de la intensitat i angles de difracció d'aquests un cop han interaccionat amb el nanomaterial. [22, p. 14] La difracció ocorre en les substàncies cristal·lines perquè els àtoms d'aquestes tenen una ordenació periòdica, formant plans²² entre si, i la longitud d'ona dels rajos-X és comparable a l'espai entre aquests plans.

²² **Pla:** Superfície en la qual si es traça una línia que passi pels dos dels seus punts aquesta estarà continguda dins la superfície.[4]

Els patrons d'intensitat i posició dels pics obtinguts per difracció de rajos-X són característic de cada estructura cristal·lina, i per això pot servir també per determinar-ne la composició química. A més, la difracció cristal·lina d'aquest tipus està regida per la llei de Bragg, la qual relaciona la longitud d'ona dels rajos-X amb la distància entre plans i l'angle de difracció amb la següent fórmula:

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

on

d : distància entre plans del cristall

λ : longitud d'ona dels rajos-X

θ : angle de difracció

A vegades, és més convenient estudiar l'estructura cristal·lina mitjançant el microscopi electrònic de transmissió, encara que la difracció de rajos-X presenta avantatges com: poder utilitzar-se en condicions atmosfèriques, la preparació de la mostra és més simple i les mesures són quantitatives i no qualitatives.

6.3 Dispersió dinàmica de la llum

El mètode espectroscòpic de dispersió dinàmica de la llum permet conèixer la mida i la distribució de mides de nanopartícules en una dispersió col·loidal basant-se en el moviment Brownià d'aquestes i el seu coeficient de difusió. El primer concepte es refereix al moviment aleatori de les partícules suspeses en un medi fluid causat per les col·lisions entre aquestes i les partícules del medi en estat d'agitació tèrmica [3]. El segon és un valor que representa, en aquest cas, la facilitat que tenen les nanopartícules de moure's

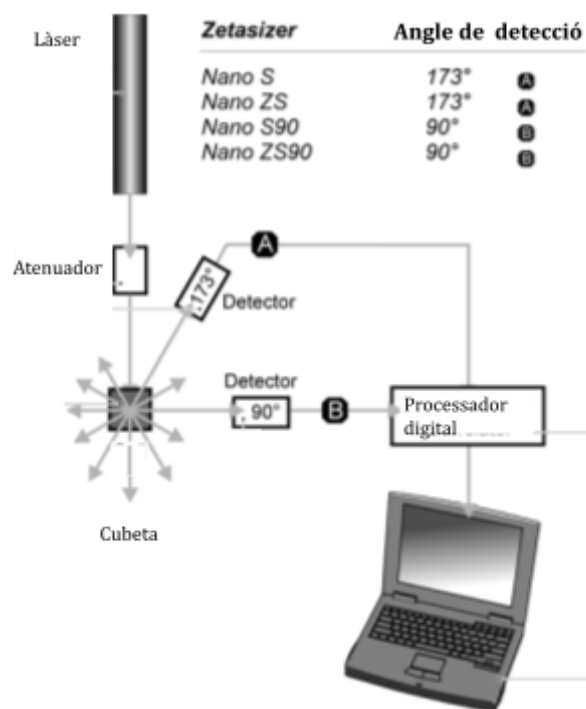


Figura 18. Esquema de tècnica de dispersió dinàmica de la llum emprada en aparells de Zetasizer.

Font: <https://www.malvernpanalytical.com/en/learn/knowledge-center/technical-notes/tn101104dynamiclightscatteringintroduction>

en el medi de dispersió i que determina la seva velocitat. [52]

Quan es fa incidir un làser sobre la mostra, les nanopartícules dispersen la llum en totes direccions i seguidament uns detectors recullen el senyal de la intensitat de dispersió, la qual varia amb el temps juntament amb la posició de les nanopartícules en la dispersió col·loidal. Cal dir que la variació d'intensitat respecte al temps està relacionada amb la mida de les partícules, ja que nanopartícules més grans es mouen més lentament que nanopartícules més petites. Tenint en compte aquesta relació, i emprant una funció de correlació²³, s'obté el coeficient de difusió el qual s'utilitza per obtenir el diàmetre hidrodinàmic (diàmetre d'una esfera hipotètica que es difon de la mateixa manera que la partícula mesurada) [53] a partir de l'equació de Stokes-Einstein:

$$D = \frac{k_B T}{3\pi\eta R_h} \quad \text{on}$$

k_B : constant de Boltzmann ($1,38 \times 10^{-23}$ J/K)
T: temperatura
 η : viscositat dinàmica
 R_h : radi hidrodinàmic de les partícules
D: coeficient de difusió

És important notar que per molt que la tècnica de dispersió dinàmica de la llum relacioni la intensitat dispersada de la llum amb la mida gràcies través del coeficient de difusió, aquest últim (i, per tant, la intensitat dispersada) depèn també d'altres factors com la superfície de les nanopartícules, la seva esfericitat i els ions del medi. [54]

La tècnica de dispersió dinàmica de la llum també permet saber l'índex de polidispersitat de la mostra, el qual és una mesura adimensional de l'amplitud de la distribució de mides en una escala del 0 a l'1, corresponent el 0 a una mostra totalment homogènia en mida i 1 una molt heterogènia (normalment s'obtenen valors d'entre 0,05 i 0,7). Tanmateix, la mesura d'un nanomaterial molt polidispers (>1) no pot fer-se adequadament amb aquesta tècnica ni tampoc poden estudiar-se mostres molt concentrades. Un dels majors avantatges d'aquesta tècnica és que és molt ràpida, ja que la mesura d'una mostra es pot fer en qüestió de minuts. [31, p. 140], [48, p. 149], [50, p. 10] Un esquema de la tècnica es pot observar a la figura 18.

²³**Funció de correlació**: Funció que representa el grau d'interdependència entre variables. [3]

6.4 Espectroscòpia Ultraviolada-Visible

Una de les tècniques principals per a estudiar les propietats òptiques de les nanopartícules és l'espectroscòpia Ultraviolada-Visible. Aquesta utilitza radiacions electromagnètiques ultraviolades i visibles, amb una longitud d'ona d'entre 100 i 800 nm. A més a més, aquest mètode pot emprar-se per fer una anàlisi qualitativa (determinar quina substància és), anàlisi quantitativa (determinar la concentració del material), estudiar la puresa de la mostra i calcular la banda prohibida (útil per identificar nanomaterials metàl·lics).

Habitualment, les parts de l'espectròmetre són: font de llum (làmpada de deuteri²⁴ per a la llum ultraviolada i làmpada d'halògen per a la visible) [14, p. 139], monocromador (fa que la radiació que incideix sobre la mostra sigui monocromàtica, és a dir, d'un sol color o longitud d'ona), mostra estudiada i mostra de referència (serveix com a control i per determinar certs paràmetres), un o diversos detectors i un processador de dades. Es poden observar a la figura 19.

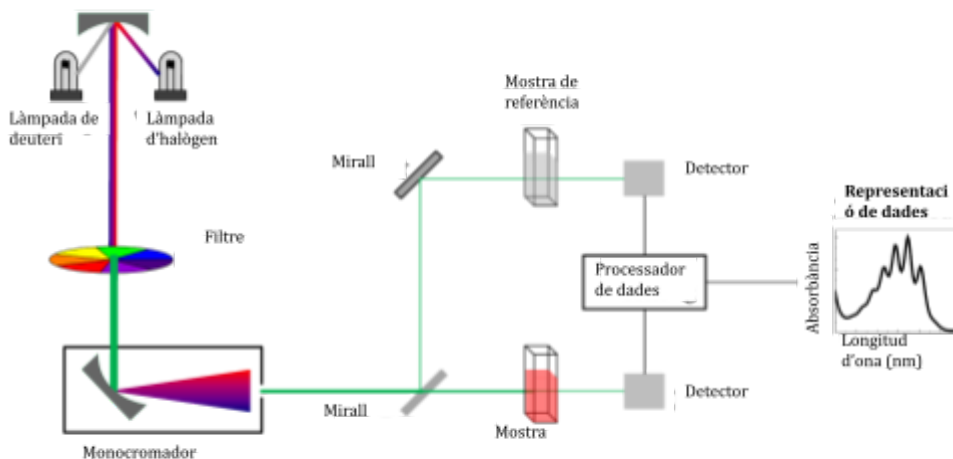


Figura 19. Esquema d'un model d'espectroscòpia Ultraviolada-Visible. Font: <https://es.wikipedia.org>

Quan la radiació travessa la dispersió col·loidal de la mostra, situada dins una cubeta, una fracció d'aquesta és absorbida pel material i una és transmesa, reflectida o difractada. La transmissió (T) o quantitat de llum transmesa es pot calcular de la següent manera:

²⁴**Deuteri:** Isòtop (espècie química d'element amb diferent nombre de neutrons però igual de protons) de l'hidrogen amb 1 neutró i 1 protó al nucli. [4]

$T = I/I_0$ on la T és la transmitància; la I_0 és la intensitat del raig abans de passar per la mostra o la que passa a través la mostra de referència; i I és la intensitat de la llum després de travessar la mostra.

Un altre paràmetre que es pot calcular és l'absorbància (A), la qual és: $A = -\log T$ on A és l'absorbància i T és la transmitància. Per relacionar la concentració amb l'absorbància cal aplicar la fórmula definida per la llei de Beer-Lambert: $A = \varepsilon \cdot l \cdot c$ on ε és l'absortivitat o coeficient d'extinció molar, depenent de la substància i mesurat en $L/mol \cdot cm$ (està relacionat amb la capacitat d'una mostra d'absorbir llum d'una determinada longitud d'ona), c és la concentració en mol/L i l és la distància que recorre la radiació a través de la cubeta en cm. [55]–[57]

L'absorció de fotons per part del material es deu a la capacitat de la llum visible i radiació ultraviolada de provocar transicions de nivells energètics dels electrons de valència d'un àtom. Aquestes són el pas d'un electró d'un nivell inferior a un de superior i més energètic i només es donen quan l'energia dels fotons d'una determinada radiació és igual a l'energia que li cal a l'electró per fer el salt energètic.

6.5 Anàlisi del potencial Zeta

El potencial Zeta es defineix com la diferència del potencial elèctric entre la superfície o capa més externa de la nanopartícula i el medi en el qual està dispersa. Sol ser un indicador d'estabilitat i es considera estable a nanopartícules amb un potencial Zeta superior a 30 mV o inferior a -30 mV. Tot i això, aquest és un conveni imprecís, ja que hi ha nanopartícules que formen un col·loide estable amb valors menors gràcies a les forces intermoleculares dèbils que estableixen amb el medi i les quals el potencial Zeta no té en compte.

Així mateix, el potencial d'una nanopartícula pot canviar quan s'introdueix en un nou ambient i alguns paràmetres dels quals depèn aquesta propietat són la força iònica del medi, el pH²⁵ d'aquest o la presència d'altres molècules.

La mesura del potencial Zeta es pot fer amb diversos instruments (dispersió electroforètica de la llum, sensor de pols resistiu ajustable, anàlisi de seguiment Zeta de partícules...) que s'anomenen analitzadors de potencial Zeta. [22, p. 15], [31, p. 141-142], [50, p. 4], [58, p. 1]

²⁵ **pH**: Mesura quantitativa de l'acidesa o basicitat d'una dissolució, calculada amb la següent fórmula: $\text{pH} = -\log[\text{H}^+]$. [2]

7. APLICACIONS DE NANOMATERIALS

Tal com s'ha anat veient fins ara, existeixen molts tipus de nanomaterials i, com a resultat, aquests tenen aplicacions en una gran quantitat d'indústries. Aquests inclouen els següents sectors: aeroespacial, automòbil, químic, construcció, enginyeria, cosmètica, electrònica, energia, ambiental, alimentació, domèstic, medicina, militar, seguretat, esports i tèxtils. En la figura 20 es mostra un esquema de les aplicacions més destacades. Per més informació al respecte es recomana la consulta de les fonts d'informació [15], [59], [60] A continuació, s'explica la contribució de les nanopartícules en alguns dels àmbits mencionats.

7.1 Aplicacions en medicina

Les aplicacions de nanomaterials es poden trobar respecte a tots els seus sectors principals: prevenció, diagnosi i tractament. Quant a la prevenció, vacunes elaborades amb nanovesícules lipídiques han estat desenvolupades (per veure en més detall, llegiu l'apartat 8.4). En la diagnosi mèdica nanotubs o nanofilis s'empren per millorar la sensibilitat d'aparells de detecció. Així mateix, en la imatge mèdica o en l'observació de processos biològics, s'utilitzen

nanopartícules metàl·liques i semiconductoras (com els punts quàntics) gràcies a les seves propietats òptiques especials. [20, p. 29]



Figura 20. Aplicacions més destacades dels nanomaterials.

Inspirada en:

https://doi.org/10.1007/978-3-030-62761-4_1

Respecte al tractament, les nanopartícules destaquen sobretot en la indústria farmacèutica i com a components de materials biològics. Més concretament, pel que fa als medicaments i la indústria farmacèutica, les nanopartícules s'han aplicat per: reutilitzar d'alguns fàrmacs, la millora i modificació de medicaments existents i l'administració de fàrmacs. [61, p. 1] Quant a l'última aplicació, destaquen sobretot nanopartícules metàl·liques com les nanopartícules d'or (les quals també es poden

utilitzar per tractament de càncer) i les nanopartícules orgàniques com les lipídiques. [62, p. 17] Tanmateix, nanotubs, nanofibres i nanocompostos poden fer-se servir en l'enginyeria de teixits en la fabricació d'implants o regeneració de teixits biològics.

D'altra banda, els nanomaterials també tenen un impacte en dispositius mèdics (com audiòfons o marcapassos), en eines mèdiques com per exemple el recobriment de bisturís i roba mèdica (per exemple, emprant nanopartícules de plata). [20, p. 30]

7.2 Aplicacions en alimentació

En el sector alimentari els nanomaterials es fan servir per al processament, preservació i envasament del menjar. En el processament alimentari nanomaterial poden emprar-se per administrar ingredients com sabors, vitamines, minerals, enzims, lípids, nutrients... Per la qual cosa poden accelerar el procés i millorar fins i tot la qualitat nutricional dels aliments. Els tipus de nanomaterial que destaquen per aquests usos són els liposomes, nanocol·loides i dendrímers, entre altres.

D'altra banda, el poder antimicrobià de moltes nanopartícules són la raó de la seva idoneïtat per a la preservació i envasament de productes. Per exemple, nanomaterials com nanopartícules ceràmiques o nanotubs de carboni es fan servir per millorar els materials d'envasament actuals. A més a més, poden utilitzar-se com a sensors biodegradables o comestibles de substàncies químiques nocives. [20, p. 27,28]

7.3 Aplicacions energètiques

En el sector energètic els nanomaterials resulten útils en l'emmagatzematge, generació i distribució d'energia i en l'ús d'energies renovables. Per un costat, s'estudia la possibilitat d'incorporar a bateries recarregables nanomaterials de carboni, silici o nanopartícules metàl·liques o d'òxid metàl·lic o de fabricar cables amb nanomaterials amb millor conductivitat elèctrica. [20, p. 19,20]

Per un altre costat, les nanopartícules poden representar una millora en les energies renovables gràcies a les seves propietats òptiques, gran àrea superficial, propietats catalítiques... Com a resultat, aquestes s'emprenen per generar energia mitjançant la

descomposició de l'aigua, cèl·lules fotovoltaïques o nanogeneradors que fan servir la piezoelectricitat (electricitat produïda per pressió). [35, p. 16,17]

7.4 Aplicacions ambientals

Les aplicacions dels nanomaterials en el medi ambient es poden dividir principalment en tres: prevenir contaminació amb la producció de materials sostenibles o participació en processos no contaminants, reparació de materials o superfícies contaminades i fabricació de sensors per usos ambientals. [63, p. 18]

Respecte a la descontaminació de materials o ambients, aquesta es realitza amb dos processos diferents: per adsorció, això és, adhesió d'àtoms o molècules a la superfície d'un material o per degradació amb reaccions químiques. Alguns exemples són algunes nanopartícules metàl·liques i d'òxids metàl·lics (com diòxid de titani) capaces de degradar contaminants o la filtració de l'aigua utilitzant nanotubs de carboni.

Quant als sensors ambientals, es poden mencionar sensors basats en nanomaterials que permeten mesurar la concentració de diòxid de nitrogen (NO_2) o monòxid de carboni (CO) en l'aire o sensors bioquímics capaços de detectar contaminants en l'ambient. [20, p. 26,27]

7.5 Aplicacions en el sector automòbil

Globalment, els nanomaterials permeten millorar els nanomaterials convencionals fent-los més forts, lleugers, nets, resistents i molt més. És per això que s'utilitzen com a recobriments, farciments, adhesius o lubricants. [63, p. 19] En la indústria automòbil els nanocomposos ceràmics s'han fet servir per recobrir i fer més lleugers cinturons i es troben en parts externes i internes dels cotxes. Els nanotubs de carboni i nanopartícules ceràmiques s'han emprat per farcir una part de les rodes, aportant a aquestes més durabilitat i resistència.

Altres exemples d'aplicacions de nanomaterials en aquest àmbit són els recobriments nanomètrics fets de plata pels vidres de les finestres, els quals protegeixen contra el gel i la boira; pintura resistent a rascades; convertidors catalítics (components d'alguns

motors que transforma els gasos nocius en altres) més econòmics, bateries, il·luminació LED... [20, p. 21-22], [64]

7.6 Aplicacions domèstiques i cosmètiques

Com s'ha vist anteriorment, els nanomaterials presenten característiques millorades respecte a altres tipus de materials, la qual cosa permet emprar-los per millorar la nostra qualitat de vida. Sense anar més lluny, en l'àmbit domèstic moltes nanopartícules metàl·liques es poden trobar en electrodomèstics com purificadors d'aire, aire condicionat, neveres i congeladors, rentadores, aspiradores...

Així mateix, les propietats antimicrobianes i de neteja d'alguns nanomaterials fan que s'usin en productes de neteja per tota mena de superfícies. També s'utilitzen per millorar la qualitat d'estrís de cuina, per proporcionar protecció contra el foc per materials tèxtils i fusta i en els components dels dispositius electrònics (televvisions, càmeres, ordinadors...) que es puguin trobar en una llar. [20, p. 28]

Respecte a la cosmètica, les nanopartícules tenen una gran presència i importància. Els productes que contenen aquestes tenen una elevada penetració tòpica (destaquen les nanovesícules lipídiques), transparència, protecció contra rajos ultraviolats, efectes duradors i major qualitat en general. [20, p. 23] Un exemple són les nanopartícules d'òxid de titani, presents en moltes cremes solars. Aquestes, a diferència de l'òxid de titani macroscòpic, són transparents. [64]

8. NANOVESÍCULES LIPÍDIQUES

8.1 Definició i característiques

Les nanovesícules lipídiques es defineixen com estructures esfèriques que formen un compartiment tancat amb un diàmetre d'entre 1 i 200 nm. Estan formades per una o més bicapes (doble capa) que contenen lípids en la seva composició (vegeu annex 1 per explicació sobre els lípids).

Tenint en compte la seva utilització en la nanomedicina (vegeu apartat 8.4), les característiques que determinen la funció i el tipus de nanovesícula són: la mida, la lamel·laritat (nombre de membranes), l'eficiència d'encapsulació (percentatge d'encapsulació del medicament afegit), potencial Zeta, estabilitat col·loidal en el temps, permeabilitat i penetració de les nanovesícules... [65, p. 8-10]

8.2 Classificació de vesícules i nanovesícules

8.2.1 Segons mida i lamel·laritat de vesícules

Les vesícules es classifiquen segons la seva mida i lamel·laritat en les següents categories:

- **Nanovesícules unilamel·lars/Vesícules unilamel·lars petites:** Tenen una sola bicapa lipídica (unilamel·lars) i una mida inferior als 200 nm.
- **Vesícules unilamel·lars grans:** Tenen una sola bicapa lipídica i una mida entre 200 i 1000 nm.
- **Vesícules unilamel·lars gegants:** Tenen una sola bicapa lipídica i una mida superior als 1000 nm.
- **Vesícules/nanovesícules multilamel·lars:** Són vesícules o nanovesícules amb dues o més bicapes concèntriques.
- **Vesícules multivesiculars:** Són vesícules amb una o més vesícules més petites en el seu interior.

La classificació es pot veure representada a la figura 21. En general, les nanovesícules unilamel·lars són les que es prefereixen obtenir per la seva mida reduïda i la seva única membrana, la qual es pot funcionalitzar més fàcilment que les nanovesícules multilamel·lars o les vesícules multivesiculars. [61, p. 2]

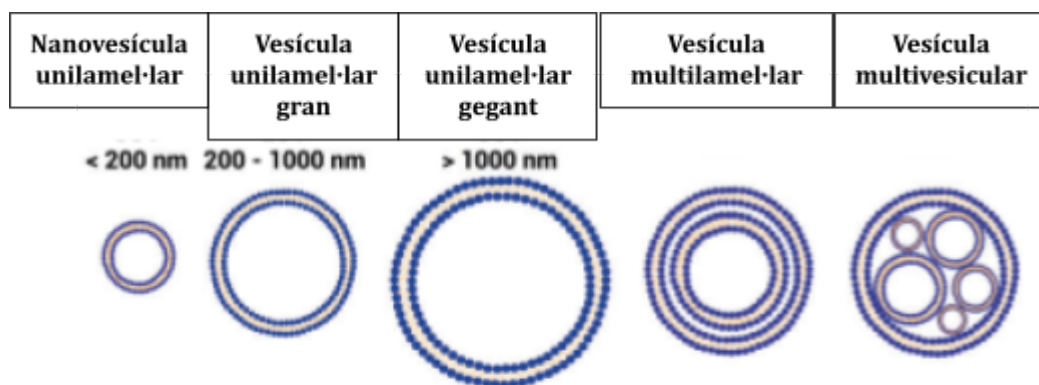


Figura 21. Classificació de nanovesícules lipídiques en funció de mida i lamel·laritat.
Font:10.1039/c6cs00409a

8.2.2 Segons els components de membrana de les nanovesícules

En la figura 22 es poden veure les característiques principals de les nanovesícules segons la seva composició química.

8.2.2.1 Liposomes

Els liposomes van ser el primer tipus de nanovesícules lipídiques desenvolupat (descrits per primer cop l'any 1964) i, per aquesta raó, són els més emprats i coneguts avui en dia. Tanmateix, a diferència de la resta de nanovesícules existents, s'han comercialitzat i es troben al mercat com sistemes d'administració de fàrmacs.

Els liposomes més bàsics estan formats per fosfolípids naturals o artificials, com ara fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina o fosfatidilglicerol. Un altre component habitual és el colesterol, el qual augmenta la rigidesa de la bicapa lipídica i l'estabilitat dels liposomes en si. Al seu interior hi ha un medi aquós.

Els seus avantatges com a sistemes d'administració de fàrmacs són poden transportar medicaments hidrofílics i hidrofòbics, la seva biodegradabilitat i biocompatibilitat, la seva baixa toxicitat, es poden funcionalitzar... No obstant això, també presenten desavantatges com reduïda estabilitat química i col·loidal en el corrent sanguini (deguda la naturalesa inestables dels fosfolípids), sovint tenen fuites dels fàrmacs transportats, el seu alt cost o la baixa encapsulació de medicaments hidrofílics. Aquests inconvenients han motivat la recerca d'alternatives i, com a resultat, el desenvolupament de nanovesícules lipídiques no liposomals.[61, p. 4], [66, p. 2]

8.2.2.2 *Niosomes*

Els *niosomes* són nanovesícules lipídiques que es formen mesclant surfactants no-iònics (sobretot amb grups èter²⁶) i colesterol (aporta rigidesa a la membrana i redueix la permeabilitat), i a vegades altres lípids, i hidratant la barreja. L'estabilitat dels surfactants fa el seu emmagatzematge i purificació més fàcils. La seva mida és nanomètrica o micromètrica i superior a la dels liposomes. A part, els *niosomes* poden ser tant unilamel·lars com multilamel·lars.

Es consideren millors als liposomes perquè tenen més estabilitat col·loidal, són més flexibles, encapsulen fàrmacs amb gran varietat de solubilitat, poden ajudar a alliberar el medicament lentament si és necessari... Tot i això, poden ser difícils d'esterilitzar. [66, p. 2], [67, p. 16]

8.2.2.3 *Virosomes*

Els virosomes són híbrids entre virus i liposomes, més concretament, són liposomes amb proteïnes víriques en la membrana. Tenen una gran varietat de mides i poden ser unilamel·lars o multilamel·lars. Són un gran candidat per administrar fàrmacs i s'ha estudiat la possibilitat d'emprar-los com a vacunes perquè són capaços de generar immunitat a llarg termini contra patògens. Alguns desavantatges dels virosomes són la seva poca estabilitat i la seva seguretat (perquè interaccionen amb el nostre sistema immunitari). [67, p. 16]

8.2.2.4 *Transfersomes*

Els *niosomes* i els liposomes, tot i poder-se administrar per via intravenosa per exemple, no són adequats per ús tòpic pel trencament de les vesícules, la seva aglomeració o les seves fuites en passar a través de la pell.

Els *transfersomes* són un tipus de nanovesícules lipídiques que poden administrar-se tòpicament i es caracteritzen per ser sistemes vesiculars complexos amb una gran capacitat de deformar-se (són elàstics i flexibles). Estan fets sobretot de fosfolípids

²⁶ **Èter:** Grup funcional químic amb l'estructura -O- (sent O un oxigen).

naturals o artificials (fosfatidilcolina o dipalmitoilfosfatidilcolina, entre altres) i d'una substància que suavitzava la bicapa, en aquest cas un surfactant biocompatible. Els surfactants permeten als *transferosomes* modificar temporalment la composició de la seva membrana per poder travessar els porus de la pell.

Tot i la seva capacitat de deformació els *transferosomes* aquests tenen un preu elevat, són inestables químicament i cal considerar la seva puresa. [66, p. 2,4]

8.2.2.5 *Ethosomes*

Els *ethosomes* són un altre tipus de nanovesícules lipídiques desenvolupat per a poder administrar-se tòpicament. De manera semblant als *transferosomes* estan fets de fosfolípids naturals o sintètics i alcohols com l'etanol o l'alcohol isopropílic que actuen com el compost suavitzant de membrana. [61, p. 6]

Per un costat, són fàcils de preparar, tenen una bicapa flexible i tenen una baixa toxicitat i, per un altre, no són econòmics i poden ser inestables i degradar-se. [68, p. 367]

8.2.2.6 *Ufasomes*

Els *ufasomes* van ser creats per a una millor administració tòpica a través de la capa més externa d'aquesta (*stratum corneum*). Estan compostos per àcids grassos saturats o insaturats (per exemple l'àcid oleic o àcid linoleic) i surfactants, tenen una mida micromètrica o nanomètrica, poden ser unilamel·lars o multilamel·lars i cal que es trobin en pH d'entre 7 i 9.

Comparats amb els liposomes són més estables, tenen una major eficiència d'encapsulació i són més barats de produir. D'altra banda, tenen toxicitat tòpica i una baixa eficiència d'encapsulació de medicaments hidrofílics. [61, p. 10], [61, p. 6]

8.2.2.7 *Esfingosomes*

Tal com indica el seu nom els *esfingosomes* són nanovesícules lipídiques fetes d'esfingolípids sintètics o naturals (fosfoglicoesfingolípids, dihidroesfingosina, gangliòsids...) i colesterol. Van ser dissenyats per millorar l'estabilitat dels liposomes i els *niosomes*.

Els esfingosomes poden mesurar micròmetres o nanòmetres i ser unilamel·lars o multilamel·lars. Els seus avantatges són nombrosos: millor retenció de fàrmacs, es poden administrar de moltes maneres (oralment, a través de la pell o músculs...), toxicitat baixa, augmenten eficàcia del medicament administrat... Quant als seus desavantatges, els esfingosomes són cars i tenen una reduïda eficàcia d'encapsulació. [61, p. 10], [61, p. 6]

8.2.2.8 Quatsomes

Els *quatsomes* són nanovesícules lipídiques molt recents (presentades per primer cop l'any 2013) fetes amb surfactants iònics, sobretot compostos d'amonis quaternaris (CTAB o bromur d'hexadeciltrimetilamoni, CPC o clorur de cetilpiridini, MKC o clorur de miristalconi...) i colesterol (o derivats d'esterols similars).

Fins al moment, la combinació de quatsomes més estudiada ha estat la de CTAB i colesterol. Mentre que el CTAB en contacte amb l'aigua forma micel·les d'1 nm aproximadament, el colesterol forma cristalls de més d'1 µm. Però quan aquestes dues substàncies es barregen juntes amb una proporció 1:1 en un medi aquós s'agrupen formant una unitat

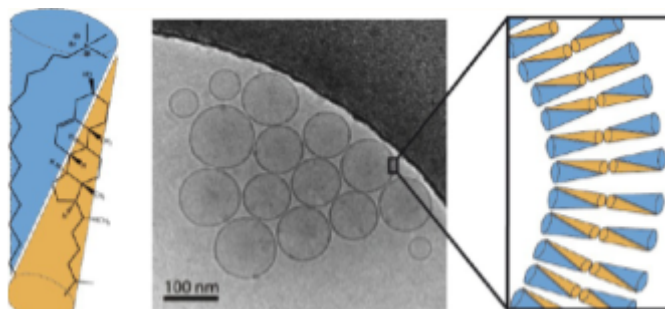


Figura 23. Synthon de colesterol i CTAB. Font: [dx.doi.org/10.1021/la4003803](https://doi.org/10.1021/la4003803)

anomenada *synthon*, la qual es pot observar en la figura 22. Els *synthons*, al seu torn, actuen com fosfolípids o altres tipus de lípids que formen una bicapa.

És possible que l'asimetria dels *synthons*, la qual afecta la curvatura de les nanovesícules, sigui en part responsable per l'elevada estabilitat dels *quatsomes*. Aquests són termodinàmicament estables²⁷ i, consegüentment, poden mantenir-se estables en mida i morfologia durant anys [70, p. 1] A més a més, presenten una gran homogeneïtat de mida (nanomètrica), lamel·laritat (són unilamel·lars), distribució de mida i forma.

²⁷ **Estabilitat termodinàmica:** S'assoleix quan un sistema està en el seu estat d'energia mínima o d'equilibri químic amb l'entorn. [69]

Aquesta última no es veu alterada per l'augment de temperatura o amb la dilució dels *quatsomes*.

A banda de la seva estabilitat i homogeneïtat els *quatsomes* presenten l'avantatge de fabricar-se amb materials econòmics, encara que en alguns casos la seva toxicitat pugui fer-los inviablès com a sistema d'administració de fàrmacs a dins el cos. Així mateix, requereixen més estudis per entendre del tot el seu mecanisme d'unió. [61, p. 7], [71]

Tipus de nanovesícula lipídica	Composició química	Mida i lamel·laritat	Estabilitat
Liposomes	Fosfolípids + colesterol	- Micromètrics i nanomètrics - Unilamel·lars i multilamel·lars	A curt termini (uns mesos)
<i>Niosomes</i>	Surfactants no-iònics + colesterol	- Micromètrics i nanomètrics - Unilamel·lars i multilamel·lars	A curt termini (uns mesos)
Virosomes	Fosfolípids + proteïnes víriques	- Micromètrics i nanomètrics - Unilamel·lars i multilamel·lars	A curt termini (uns mesos)
<i>Transfersomes</i>	Fosfolípids + surfactants	- Micromètrics i nanomètrics - Unilamel·lars i multilamel·lars	A curt termini (uns mesos)
<i>Ethosomes</i>	Fosfolípids + alcohols	- Micromètrics i nanomètrics - Unilamel·lars i multilamel·lars	A curt termini (uns mesos)
<i>Ufasomes</i>	Àcids grassos + surfactants	- Micromètrics i nanomètrics - Unilamel·lars i multilamel·lars	A curt termini (uns mesos)
Esfingosomes	Esfingolípids + colesterol	- Micromètrics i nanomètrics - Unilamel·lars i multilamel·lars	A llarg termini (molts mesos)
<i>Quatsomes</i>	Surfactants iònics + colesterol	- Nanomètrics - Unilamel·lars	A llarg termini (uns anys)

Figura 22. Característiques dels diferents tipus de nanovesícules lipídiques segons la seva composició química. Font:10.1039/c6cs00409a

8.3 Mètodes de producció

Les característiques que defineixen les nanovesícules lipídiques (mida, morfologia, lamel·laritat i eficiència d'encapsulació de fàrmacs) i determinen els seus possibles usos, depenen de dos factors: la seva composició i el seu mètode de síntesi. Freqüentment, els mètodes de producció se solen dividir en mètodes convencionals i mètodes nous o no convencionals.

A continuació s'exposen els avantatges, desavantatges i els exemples més representatius de cada tipus. Cal dir, però, que la gran majoria són tècniques referides a la producció de liposomes, a causa de la seva prevalença fins al moment, encara que també es poden utilitzar per fabricar nanovesícules lipídiques no liposòmiques. [61, p. 7] Tanmateix, cal dir que les nanovesícules lipídiques només poden sintetitzar-se amb mètodes *bottom-up*, ja que es formen per l'autoassemblatge dels seus components.

8.3.1 Mètodes convencionals

Els mètodes convencionals consisteixen en la formació d'una dispersió col·loidal de nanovesícules lipídiques en un medi aquós (normalment s'aconsegueixen vesícules unilamel·lars gegants, vesícules unilamel·lars grans i vesícules multilamel·lars) i el seu posterior tractament diversos passos que aconseguen nanovesícules unilamel·lars amb la morfologia i mida desitjada:

- **Sonicació:** Tractament de la mostra amb ultrasons. [3]
- **Extrusió:** En aquest procés la dispersió de nanovesícules lipídiques és forçada a passar per un filtre de membrana de porus reduïts a alta pressió, la qual cosa provoca la ruptura i reagrupament dels seus components. [72, p. 7]
- **Homogeneïtzació a alta pressió:** La mostra s'injecta a alta pressió en un homogeneïtzador, en el qual les nanovesícules es reordenen gràcies a fenòmens de tallament, turbulència o formació de cavitats (cavitació). [73, p. 28]

Encara que els mètodes convencionals siguin fàcils a dur a terme i relativament econòmics, presenten molts desavantatges que deriven en la necessitat d'utilitzar nous mètodes de producció: difícil ampliació industrial pels lents processos i les substàncies requerides, condicions (alta temperatura, pressió o força mecànica) que poden malmetre nanovesícules lipídiques amb biomolècules enllaçades, difícil control de

l'autoassemblatge de les nanovesícules (resulta en una alta polidispersitat) i els dissolvents orgànics, tòxics i, per tant, no ecològics emprats. [61, p. 7], [67, p. 20]

Alguns mètodes convencionals per la fabricació de NVLs són:

- **Evaporació en fase inversa:** Primer, els lípids es dissolen en un dissolvent orgànic, el qual s'evapora a una baixa pressió i forma una capa fina de lípids. Es torna a dissoldre en un dissolvent orgànic i se li afegeix una fase aquosa, la qual cosa farà que es formin micel·les invertides. Finalment, es torna a evaporar el dissolvent i es forma una dispersió de vesícules lipídiques en aigua. [61, p. 8]
- **Hidratació amb pel·lícula fina:** És el mètode original de síntesi de liposomes. Es comença dissolvent els lípids en un dissolvent orgànic. Aquest és posteriorment evaporat, la qual cosa forma una fina capa lipídica seca. Per acabar, la capa es rehidrata amb una dissolució amortidora²⁸ aquosa i s'agita a una determinada temperatura. El producte són vesícules multilamel·lars que requereixen altres passos per passar a nanovesícules unilamel·lars o vesícula unilamel·lars grans. [74, p. 5]
- **Eliminació de detergent:** Aquest mètode es basa en la preparació de micel·les fetes amb detergents (surfactants) i la posterior eliminació d'aquestes (amb l'afegiment d'una fase líquida) per la formació de vesícules lipídiques. Normalment, es formen vesícules unilamel·lars grans o liposomes d'aquesta manera. [61, p. 9], [75, p. 2]

8.3.2 Mètodes no convencionals

Els mètodes no convencionals no tenen moltes de les limitacions dels convencionals, ja que són més sostenibles, no requereixen tants passos per a produir nanovesícules unilamel·lars o vesícules unilamel·lars grans, generen mostres més uniformes... Però, d'altra banda, requereixen un equip especial que incrementa el seu cost. Poden classificar-se en mètodes basats en fluids²⁹ comprimits o altres mètodes no convencionals; els quals s'expliquen a continuació.

²⁸ **Dissolució amortidora:** Dissolució el pH de la qual es modifica poc amb l'addició d'àcids o bases.

²⁹ **Fluid:** Estat de matèria que no pot resistir esforços de cisallament i les seves partícules tenen una força de cohesió reduïda. Els líquids i gasos són fluids. [3]

8.3.2.1 Mètodes basats en fluids comprimits

Els mètodes basats en fluids comprimits, els quals també reben el nom de tècniques de gas dens, es caracteritzen per la utilització de substàncies en la regió al voltant del seu punt crític. Han guanyat importància en els darrers anys perquè tenen un alt rendiment pel que fa a crear mostres de nanovesícules lipídiques homogènies i d'alta qualitat, presenten una fàcil i potencial industrialització i són processos més ecològics que els convencionals.

Un fluid comprimit és aquell fluid que en condicions normals de temperatura i pressió és un gas, però que en augmentar aquestes magnituds fins a acostar-se o superar els valors crítics passa a ser un líquid o fluid supercrític respectivament. Al seu torn, un fluid supercrític destaca per posseir propietats intermèdies entre líquids i gasos i trobar-se, per tant, en un estat híbrid i unificat d'aquestes dues fases. Per exemple, la seva viscositat³⁰ i difusivitat

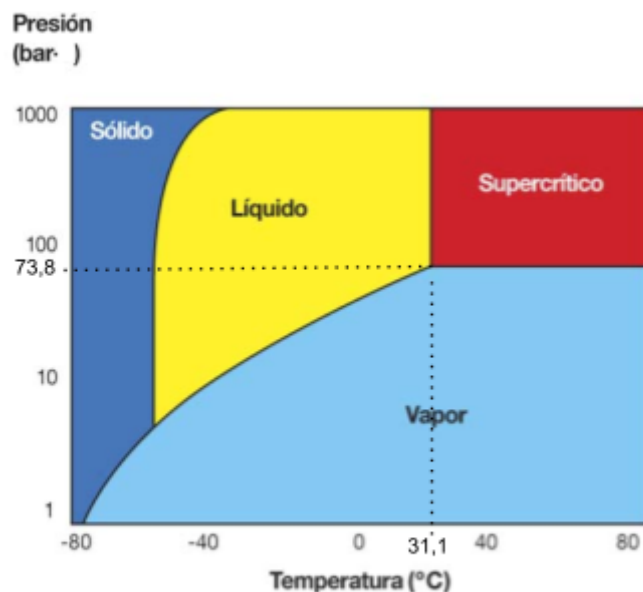


Figura 24. Diagrama de fases del diòxid de carboni.
Font: <https://0grados.com/punto-triple-las-propiedades-termicas-del-co2/>

s'assembla més a la d'un gas, mentre que el seu poder de solvatació³¹ i densitat s'acosta a la d'un líquid. A la figura 24 es veu el diagrama de fases del diòxid de carboni pur en el qual es pot veure el seu punt crític. [67, p. 21] Els fluids supercrítics són el tipus de fluid comprimit més utilitzat.

El poder dissolvent d'un fluid comprimit depèn de la seva densitat, la qual es modifica amb canvis de temperatura i pressió. Així mateix, una variació de pressió o una pertorbació mecànica es propaga de manera homogènia i ràpida a través un material. Per aquesta raó, els mètodes de fluids comprimits, els quals utilitzen aquest tipus de

³⁰ **Viscositat:** Resistència d'un fluid a moure's a conseqüència dels xocs entre les seves partícules i les forces intermoleculares. [3]

³¹ **Solvatació:** És la interacció mitjançant forces intermolecular dèbils (ió-dipol, dipol-dipol, Van der Waals) d'un dissolvent polar amb els ions o molècules del solut. [3]

variació per a induir la formació de nanovesícules lipídiques, són més efectius que els convencionals, els quals fan servir variacions de composició o temperatura que donen mostres menys uniformes.[61, p. 9], [67, p. 22]

El fluid comprimit més usat és el diòxid de carboni (CO₂) supercrític, el qual és econòmic, no tòxic, no inflamable, no corrosiu, no contaminant, fàcilment recuperable un cop utilitzat i té valors crítics accessibles (31,1°C per la temperatura i 73,8 bar de pressió). Així mateix, permet produir nanovesícules lipídiques amb un sol pas i en condicions estèrils, cosa que els mètodes convencionals no aconseguen. [75, p. 5]

8.3.2.1.1 Els primers mètodes de fluids comprimits

Els mètodes més antics per a la fabricació de liposomes amb tecnologies de fluids comprimits inclouen:

- **Mètodes d'injecció de fluid supercrític i mètode de descompressió:** Van ser descrits per primer cop el 1994. El mètode d'injecció de fluid supercrític consisteix a injectar amb una vàlvula d'injecció una mescla de lípids, cosolvent (substància afegida a la mescla de dues o més d'altres que són immiscibles³² per possibilitar la seva mescla [76]) orgànic i fluids comprimits en una dissolució aquosa. D'altra banda, el mètode de descompressió és igual que l'anterior, però incloent la dissolució aquosa dins la vàlvula, amb la qual es descomprimeix la mescla, però sense injectar-se en res. La velocitat de despressurització i la mida de la vàlvula són factors que permeten controlar la mida dels liposomes produïts.

El mètode d'injecció, al contrari que el de descompressió, no aplica forces de tall a les mostres i, per tant, és millor per treballar amb molècules làbils. Respecte a l'estabilitat col·loidal, una propietat important a tenir en compte, els liposomes produïts amb aquestes tècniques són estables fins a sis mesos (inadequat per la indústria farmacèutica³³). A més a més, els dos mètodes permeten l'encapsulació de medicaments hidrofòbics i hidrofílics. [61, p. 10], [75, p. 5]

- **Mètode liposòmic de fluid supercrític:** En aquest mètode, desenvolupat l'any 1994 i similar al mètode d'injecció es dissolen colesterol i fosfolípids en CO₂

³² **Immiscible:** Adjectiu que vol dir: incapaç de mesclar-se o barrejar-se. [4]

³³ Els requisits perquè els liposomes siguin un sistema d'administració de medicaments inclouen que l'estabilitat col·loidal ha de ser superior a dotze mesos. [61, p. 10]

supercrític a 60°C i 250 bar amb 5-7% d'etanol com a cosolvent i es recirculen els dos últims components perquè els lípids es dissolguin del tot. Seguidament, aquesta dissolució s'injecta dins un medi aquós (amb el component hidrofílic que es vulgui encapsular si es busca fer un sistema d'administració de fàrmacs). Amb aquest procediment s'han aconseguit fer nanovesícules unilamel·lars petites (20-50 nm) amb una petita fracció de nanovesícules multilamel·lars i amb una eficiència d'encapsulació del 15% (representa un desavantatge perquè és menor que la que s'obté amb els mètodes convencionals). [75, p. 6] Comparat amb el mètode d'injecció requereix menys cosolvent però una pressió major. [61, p. 10]

- **Procés d'evaporació en fase inversa supercrítica:** El següent mètode, desenvolupat l'any 2001, és, tal com indica el seu nom, similar al mètode convencional d'evaporació en fase inversa. Consisteix en combinar els lípids, cosolvent orgànic i fluid comprimit en un compartiment a una temperatura determinada i afegir-hi lentament una solució aquosa. Després, es redueix la pressió alliberant fluid comprimit i, com a resultat, es formen els liposomes en el compartiment. A més a més, la tècnica s'assembla al mètode de descompressió (però en aquest cas la despressurització es fa alliberant gas i no amb una vàlvula) i es pot comparar al mètode liposòmic de fluid supercrític (requereix menys CO₂ que aquest, però és més complex). Vesícules unilamel·lars grans (200-1000 nm) s'han pogut produït amb aquest procés. [61, p. 11], [75, p. 6]

8.3.2.1.2 Un exemple concret: metodologia DELOS-SUSP

Molts altres mètodes de fluids comprimits han estat desenvolupats al llarg dels anys, sobretot millorant aquells explicats en l'apartat anterior. Alguns exemples són el procés d'evaporació en fase inversa supercrítica millorat, mètode de nanosoma de fosfolípids de superfluids, procés de precipitat supercrític antisolvent, procés de precipitat i expansió ràpida de dissolucions supercrítiques...

Un mètode, però, que destaca per ser el primer desenvolupat i utilitzat per crear nanovesícules lipídiques no liposòmiques, és el mètode DELOS-SUSP. El seu nom és un acrònim que prové de la seva descripció en anglès, la qual traduïda significa: «Despressurització d'una dissolució-suspensió orgànica que s'ha expandit». La seva primera menció és troba en l'article de Cano-Sarabia et al. l'any 2008 [77]. Aquesta

tècnica però, està basada en una altra patentada pel grup de recerca Nanomol de l'Institut de Ciència de Materials de Barcelona l'any 2000 (és el mètode DELOS, és a dir, la despressurització d'una solució orgànica que s'ha expandit).

De manera resumida, el mètode DELOS-SUSP consisteix a mesclar els components de la membrana de les nanovesícules que es busquen i les substàncies bioactives³⁴ hidrofòbiques en un dissolvent orgànic (per exemple, l'etanol) i abocar-ho dins un recipient metàl·lic d'alta pressió. A continuació cal assegurar-se que el recipient que es trobi en les condicions de treball (35°C i 100 bar) després de pressuritzar-lo afegint-hi CO₂ supercrític. Les nanovesícules lípidiques es formen quan es despressuritza aquesta dissolució en una dissolució aquosa que pot contenir més substàncies bioactives o surfactant solubles en aigua emprant nitrogen (N₂) com a "èmbol" i per mantenir la pressió constant. Una representació d'aquest procés es pot veure a la figura 25.

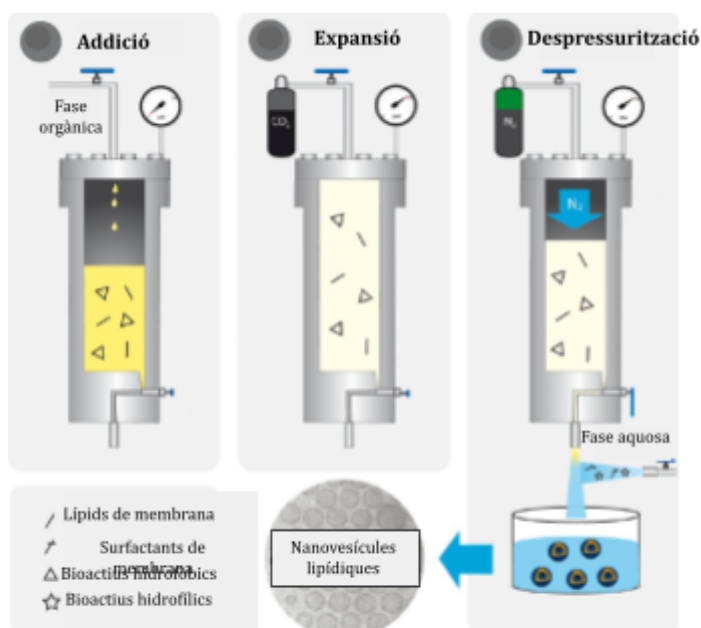


Figura 25. Representació del mètode DELOS-SUSP.
Font: <https://doi.org/10.1021/nl4017072>

La tècnica DELOS-SUSP requereix condicions més assolibles que en altres mètodes de fluids comprimits i permet obtenir nanovesícules unilamelars amb una gran homogeneïtat de mida, morfològica i lamel·laritat. Cal destacar també que la despressurització s'aconsegueix amb una vàlvula i no una vàlvula d'injecció (per la qual cosa és més fàcil) i que el CO₂ és la substància que actua com a cosolvent en aquest

cas i, mitjançant la seva evaporació durant la despressurització, redueix la temperatura de manera molt homogènia, cosa que podria explicar l'homogeneïtat abans comentada. [61, p. 11], [78, p. 3]

³⁴**Substància bioactiva:** Substància que té un efecte biològic, en aquest cas podrien ser els medicaments a encapsular.

8.3.2.2 Altres mètodes no convencionals

La microfluídica és una ciència i un conjunt de tecnologies que permeten un precís control i manipulació de fluids i interfícies (superfície compartida per dos sistemes [4]) de fluids en l'escala micromètrica (1-1000 μm). En els xips microfluídics, els corrents de fluid es poden fusionar i formar una interfície definida amb un flux laminar³⁵, la qual cosa fa possible fer mescles ràpides i ajustables i proporciona plataformes experimentals d'alt rendiment.

Així doncs, és una tecnologia que pot servir per aplicacions en la síntesi química, anàlisi biològica o sintetitzar nanopartícules amb una elevada homogeneïtat de mida. També es pot emprar per fabricar liposomes amb una mida nanomètrica, o fins i tot micromètrica, controlant-ne l'autoassemblatge amb variacions en la velocitat dels corrents de fluids i la composició i concentració de lípids.

Un mètode concret basat en aquesta ciència és la tècnica centrada en microfluídica hidrodinàmica³⁶, la qual consisteix a injectar un flux d'aigua en un canal d'uns 500 μm de diàmetre i un altre flux de la dissolució de lípids en un dissolvent orgànic de manera perpendicular al primer, mesclant-los. La fase orgànica es dilueix i els lípids formen nanovesícules lipídiques. Aquest tipus de mètode presenta l'inconvenient de ser de difícil industrialització. [61, p. 14], [79, p. 4-5]

D'altra banda, en els darrers anys s'han proposat i desenvolupat mètodes que usen nanomotlles basats en àcid desoxiribonucleic (ADN) per crear dispersions gairebé del tot monodisperses i amb mida controlada de nanovesícules. [61, p. 14] Un exemple d'aquesta metodologia és l'exposat en l'article de Yang et al., en el qual fan ús "d'origami" d'ADN per plegar ADN amb una sola cadena amb l'ajuda de cadenes curtes d'ADN (fan una funció de "grapes") i l'hi addicionen molècules lipídiques a la superfície interior. A continuació afegeixen una solució amb més lípids i surfactants perquè s'hi formin les nanovesícules. Finalment, la mostra es dialitza (separa per velocitat de difusió a través

³⁵ **Flux laminar:** Flux en el qual les partícules es mouen ordenadament i amb una trajectòria recta, plana i paral·lela respecte a l'eix del flux. [3]

³⁶ **Hidrodinàmica:** Part de dinàmica que estudia els moviments de líquids. [4]

d'una membrana [4]) i se sotmet a centrifugació per obtenir el producte final, en aquest cas nanovesícules unilamel·lars i homogènies de 29, 46, 60 i 94 nm compostes de diferents lípids. [80, p. 1-2]

Un últim procediment no convencional per la producció de nanovesícules lipídiques és el mètode de liofilització, això és, congelar ràpidament la mostra a temperatures baixes i deshidratar-la al buit. [4] La tècnica es basa a dissoldre les substàncies hidrofíliques (fàrmacs) en aigua i les hidrofòbiques (lípid i fàrmacs) en un dissolvent orgànic i formar una emulsió. Seguidament, aquesta es liofilitza i la pols seca aconseguida es mescla amb aigua; d'aquesta manera es formen les nanovesícules lipídiques.

8.4 Aplicacions en la nanomedicina

Quan es parla de nanovesícules lipídiques és inevitable referir-se a les seves aplicacions en el camp de la nanomedicina. Al seu torn, la Fundació Europea de la Ciència defineix nanomedicina com: «la ciència i la tecnologia de diagnosticar, tractar i prevenir malalties i lesions traumàtiques, d'alleujar el dolor i de preservar i millorar la salut humana, utilitzant eines moleculars i coneixements moleculars del cos humà». [81, p. 11]

Les nanovesícules lipídiques destaquen en la nanomedicina per la seva utilització com a sistemes d'administració de medicaments deguda la seva alta biocompatibilitat, biodegradabilitat, possibilitat de funcionalització i la seva mida. En general, les nanovesícules permeten administrar fàrmacs al lloc específic on ha de fer efecte, disminuint així les pèrdues, millorant l'efectivitat i reduint els efectes secundaris d'aquests.

Quant a la seva mida, destaquen les nanovesícules al voltant dels 100 nm perquè són prou grans per evitar la seva eliminació ràpida a través dels ronyons i prou petites per minimitzar la seva absorció pels glòbuls blancs del nostre sistema immunitari. D'aquesta manera, tenen un temps de circulació major en el nostre cos i una major probabilitat d'arribar al lloc que cal. D'altra banda, respecte a la lamel·laritat, es prefereixen les nanovesícules unilamel·lars perquè permeten una millor funcionalització de la membrana i, com a resultat, un alliberament més homogeni dels medicaments. [61, p. 1-3]

Diversos fàrmacs encapsulats en nanovesícules, en la seva gran majoria liposomes, han arribat al mercat o es troben en fase de proves clíniques. Un exemple és la primera nanomedicina comercialitzada, amb el nom de Doxil/Caelyx, la qual conté el medicament doxorubicin antitumoral que s'empra per tractar el càncer de mama i càncer d'ovari, disminuint la mida del tumor, endarrerint el seu creixement i augmentant la supervivència de les persones afectades. Aquest fàrmac es troba encapsulat en liposomes i està disponible des de l'any 1995. [61, p. 15], [82] Un altre fàrmac liposomal utilitzat pel tractament de càncer pulmonar, de mama, renal, leucèmia, entre altres, és el Lipoplatin, el qual són liposomes que contenen el medicament Cisplatin. [83]

A part dels liposomes, també s'ha pogut comercialitzar vacunes fetes amb virosomes. Un exemple és una vacuna per l'Hepatitis A (afecció vírica que pot causar febre, nàusees, coloració groguenca d'ulls i pell i, en casos extrems, la mort) amb el nom comercial d'Epaxal i feta amb els virus debilitats d'aquesta. Una sola dosi proporciona una protecció contra el virus del 88-97% al cap de dues setmanes. [84, p. 1]

Altrament, molts sistemes d'administració de fàrmacs basats en nanovesícules lipídiques s'estan desenvolupant, com és el cas dels fets amb *niosomes*. Aquests mostren un gran potencial per fer-se servir per administrar medicaments contra la síndrome de la immunodeficiència adquirida (SIDA), malalties pulmonars, inflamació, infeccions bacterianes... [85] En concret, es pot mencionar un estudi en el qual es mostra que un gel d'ús tòpic elaborat amb *niosomes* és prometedor. Els *niosomes* contenen Aceclofenac, un fàrmac antiinflamatori emprat per tractar l'artritis. [86, p. 1]

Finalment, cal mencionar els *quatsomes* i les seves aplicacions en la nanomedicina, tant com a sistema d'administració de fàrmacs o molècules biològiques com a mètode per observar processos biològics en temps real de manera no invasiva. Un exemple del primer cas és un estudi en el qual s'han elaborat *quatsomes* per administrar microARN³⁷ per tractar diverses afeccions com és el neuroblastoma (càncer que afecta un tipus de teixit nerviós). Quant a la utilització de *quatsomes* per observar processos biològics, cal

³⁷ **MicroARN:** És ARN (àcid ribonucleic) de mida micromètrica. Són eines terapèutiques prometedores perquè regulen múltiples gens, entre altres. [87, p. 1]

destacar un article en el qual desenvolupen *quatsomes* fluorescents que contenen colorants lipofílics com el DiI, el DiR i el DiD . [88, p. 1]

Per més informació sobre les nombroses aplicacions de les nanovesícules com a sistemes d'administració de medicaments es recomana la lectura dels articles [61], [65], [66], [85], [89].

8.5 Perspectives futures

Les nanovesícules lipídiques han demostrat tenir un potencial molt gran per aplicacions en la nanomedicina, sobretot com a sistemes d'administració de fàrmacs. Tot i que alguns ja han arribat al mercat molts altres estan en desenvolupament, per la qual cosa, en un futur no molt llunyà és probable que aquestes nanovesícules s'imposin en la indústria farmacèutica.

De moment, però, l'estudi de nanovesícules lipídiques és molt limitat (excepte en els liposomes) i es requereix més investigació per entendre les característiques i possibilitats que ofereix cada tipus de nanovesícules. Així mateix, la funcionalització de nanovesícules amplia el seu rang d'aplicacions i presenta innumerables opcions, la qual cosa permetrà alliberar tota mena de medicaments de manera molt més precisa.

Per acabar, cal dir que la majoria de nanovesícules lipídiques comercialitzades es fabriquen amb mètodes convencionals, els quals presenten molts desavantatges (vegeu apartat 5.3.1) i, per tant, és probable que lentament es faci una transició cap als mètodes no convencionals.

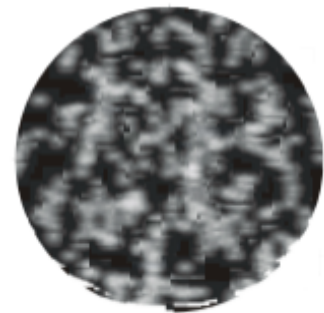
9. PART EXPERIMENTAL

Els *quatsomes* són un tipus de nanovesícules lipídiques desenvolupades recentment de les quals es coneix la seva extraordinària estabilitat termodinàmica (vegeu apartat 8.2.2.8). Tot i això, les seves aplicacions i limitacions encara s'estan explorant. Per aquesta raó, a part d'alguns articles que estudien els quatsomes i que han afirmat la seva estabilitat en diferents temperatures i després de diluir-los, hi ha escasses dades respecte als factors que influeixen la seva estabilitat i característiques com la seva mida.

9.1 Fonament teòric del Zetasizer Nano ZS

El Zetasizer Nano ZS és l'aparell que s'ha emprat per analitzar la mida i distribució de mida de les mostres obtingudes. Però de quina manera ho fa? Tot i que utilitza la tècnica de dispersió dinàmica de la llum (vegeu apartat 6.3) es necessita més informació i fonament teòric per entendre els gràfics i resultats que s'aconsegueixen utilitzant aquest tipus de màquina.

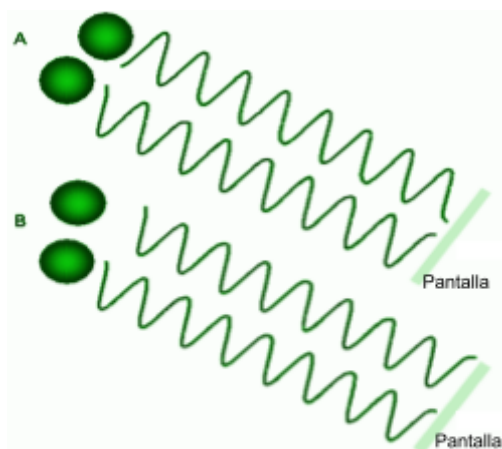
Primerament, cal recordar que en la tècnica de dispersió dinàmica de la llum s'irradia la mostra amb un làser i es mesura la variació de la intensitat de dispersió de les nanopartícules respecte al temps. Tal com es veu en la imatge 1, quan es duu a terme aquesta tècnica apareix en una pantalla un patró de taques constantment canviant (pel moviment brownià de les nanopartícules) corresponent a les variacions d'intensitat de dispersió. Més concretament, les parts fosques corresponen a dispersions que es cancel·len entre si i les clares a les dispersions iguals que es "sumen", tal com es veu en la imatge 2.



Imatge 1. Patró de taques obtingut amb dispersió dinàmica de la llum. Font: Zetasizer Nano User Manual (Man0485-1.1)

En el Zetasizer Nano ZS es col·loca un detector a un angle de 173° del làser incident, per a mesurar les fluctuacions d'intensitats de les dispersions amb aquest angle, amb la qual cosa és suficient per obtenir la funció de correlació amb càlculs matemàtics a partir del patró de taques. L'angle del detector fa que la dispersió mesurada sigui una

retrodispersió, en la qual la direcció del làser coincideix amb la de la dispersió de les nanopartícules.



Imatge 2. Dispersions que es cancel·len (A) i dispersions que se sumen (B). Font: <https://www.malvernpanalytical.com/en/learn/knowledge-center/technical-notes/tn101104dynamiclightscatteringintroduction>

Quant a la funció de correlació, aquesta s'obté amb un component de l'aparell anomenat *digital correlator*, el qual mesura la semblança entre dos senyals d'intensitat d'una part del patró de taques en un període de temps. Si es compara el senyal d'intensitat en un temps determinat amb els posteriors la seva semblança disminuirà fins a arribar a 0, la qual cosa ocorre en uns microsegons.

A partir d'aquesta funció de correlació i emprant la relació entre mida i velocitat del moviment de les partícules (equació de Stokes-Einstein) el programa informàtic del Zetasizer és capaç de donar un correlograma, el qual mostra la variació de la correlació amb el temps, i una distribució de mides de la mostra segons la variació de la intensitat relativa.

Tota la informació del fonament teòric de l'aparell s'ha extret del Zetasizer User Nano Manual (Mano485-1.1). [90, p. 215-219]

9.2 Experiment 1

9.2.1 Objectius d'experiment 1

Aquest experiment té dues parts amb un objectiu per cadascuna. L'objectiu de la primera part és estudiar l'efecte que té en la mida d'uns *quatsomes* (elaborats amb colesterol i CTAB) la variació de temperatura. El segon objectiu és estudiar l'efecte que té en la mida dels mateixos *quatsomes* l'agitació a diferents velocitats amb un vòrtex estant els *quatsomes* a diferents temperatures.

Més concretament, per fer l'estudi de l'efecte de l'agitació o variació de temperatura en la mida dels *quatsomes* es compararan els valors de l'índex de la Z-mitjana entre les dades de les condicions inicials i finals, s'observaran fluctuacions en la distribució de mides de

les mostres i s'identificaran precipitats o agregats i canvis en aquests. Els mètodes d'estudi i anàlisi de les dades es detallen en l'apartat 9.2.5.

9.2.2 Disseny de l'experiment 1

Per obtenir les dades necessàries per complir els objectius es va realitzar un disseny experimental amb el qual, primer de tot, es van definir les següents variables:

- **Variable independent:** La mida (i els paràmetres que la defineixen) dels *quatsomes* de la mostra.
- **Variables dependents:** D'una banda, la temperatura a la qual es troba la mostra i, d'una altra, la velocitat d'agitació del vòrtex.
- **Variables de control:** Composició i elaboració de la mostra de *quatsomes* emprada, temps d'agitació amb el vòrtex (en la segona part de l'experiment), condicions de pressió atmosfèriques i procediment i tècnica de mesura de la mida.

Seguidament, es van definir les temperatures de les diferents mostres tant per la primera com segona part de l'experiment, les quals són $4\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$, temperatura de l'ambient ($22\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$) i $40\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$. Tanmateix, per la segona part es va decidir el temps d'agitació amb el vòrtex, 1 minut, i les velocitats d'agitació, les quals són la mínima (200 rpm) i màxima (2500 rpm) de l'aparell. Finalment, es va decidir la realització d'una repetició completa de la segona part de l'experiment per a minimitzar els errors.

9.2.3 Materials

- Micropipeta d'1 ml (1000 μ l) i micropipeta de 10 ml
- Puntetes per les micropipetes
- Etiquetes adhesives i bolígraf
- Mostra de *quatsomes* elaborada anteriorment (vegeu protocol d'elaboració de la mostra de *quatsomes* en annex 2)
- 3 vials de vidre de 6 ml amb tap.
- Vòrtex
- Zetasizer Nano ZS + ordinador amb Zetasizer *software* + cubetes del Zetasizer
- Guants, bata de laboratori i ulleres de protecció*

- Pistola d'aire comprimit
- Bany tèrmic i nevera
- 12 tubs Eppendorf d'1,5 ml
- Cronòmetre

* Les ulleres són necessàries en el laboratori que he estat perquè es treballa amb pressions elevades (no en aquest experiment).

9.2.4 Procediment

1. Preparar material necessari

2. Netejar els vials amb la pistola d'aire comprimit i etiquetar-los amb les etiquetes i un bolígraf. 1

3. Amb l'ajuda d'una micropipeta de 10 ml s'aboquen 5 ml de la mostra inicial de quatsomes en tres vials de vidre i es deixa un dins una nevera a uns 4 °C, un altre a temperatura ambient (uns 22 °C) i un altre en el bany termostàtic configurat perquè mantingui una temperatura d'uns 40 °C.

4. Passades unes hores es fan les mesures de la mida de cada vial amb el Zetasizer Nano ZS (vegeu annex 3 per explicació més detallada de la realització d'una mesura amb el Zetasizer Nano ZS).

5. Emprant una micropipeta d'1 ml s'aboca 1 ml d'una mostra en un tub Eppendorf i es tanca aquest.

6. S'agita el tub a 200 rpm (velocitat mínima) en un vòrtex durant 1 minut.

7. Seguidament, s'aboca el contingut del tub en una cubeta del Zetasizer Nano ZS i fer una mesura de la mida de la mostra amb l'aparell. Per assegurar-se que no quedin gotes de mostra dins el tub es pot utilitzar la micropipeta d'1 ml.

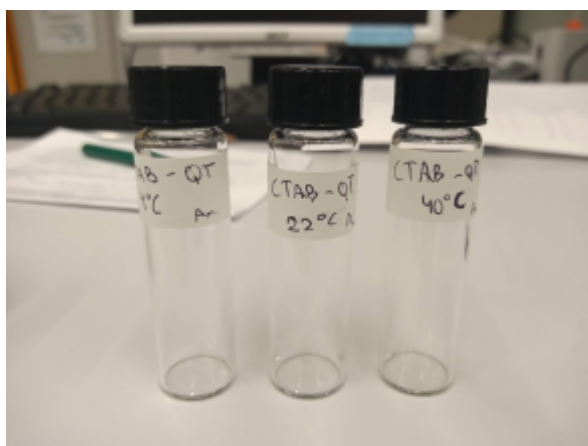
8. Repetir passos 4,5 i 6 per la mateixa mostra però canviant la velocitat d'agitació del vòrtex a 2500 rpm (la màxima de l'aparell).

9. Repetir els passos 4,5,6 i 7 dos cops per cada mostra de quatsomes a una temperatura diferent. D'aquesta manera es realitza la repetició de l'experiment.

Per acabar, a continuació es mostren algunes imatges del procediment experimental:



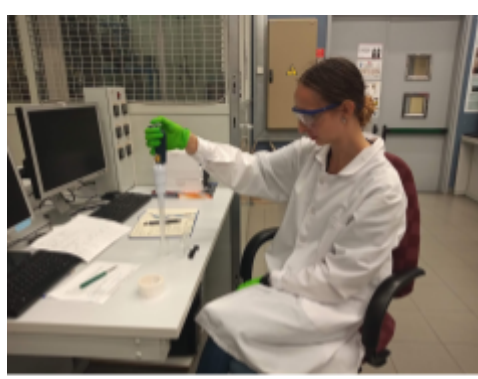
Imatge 3. Jo netejant un vial amb la pistola d'aire comprimit



Imatge 4. Vials de vidre etiquetats.



Imatge 5. Vials de vidre etiquetats.



Imatge 6. Jo realitzant el pas 3 del procediment experimental.



Imatge 7. Agitació amb vòrtex d'una mostra.

9.2.5 Mètodes d'anàlisi de resultats d'experiment 1

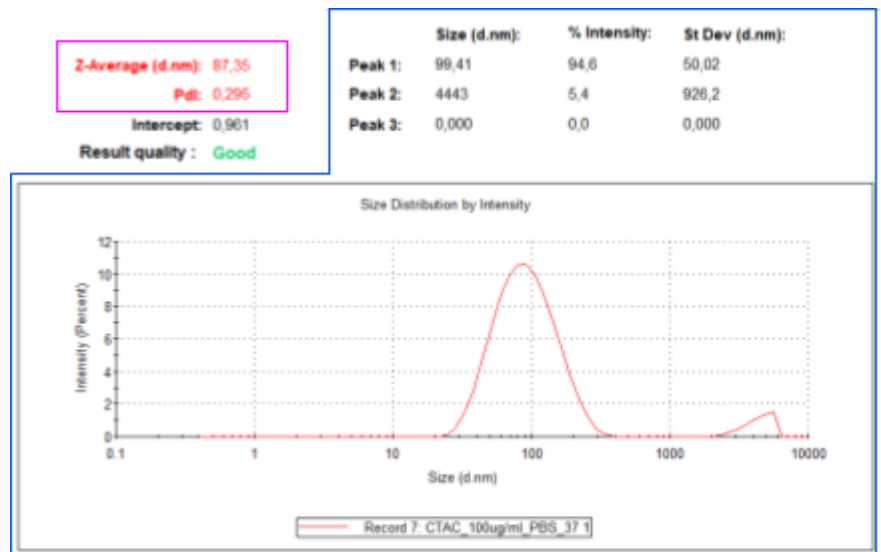
En primer lloc, és important destacar que les dades obtingudes es poden classificar en dos tipus: dades de l'anàlisi de Cumulants i les dades de l'anàlisi de distribució de mides (vegeu imatge 8). D'una banda, en l'anàlisi de Cumulants es troba l'índex de polidispersitat o PDI (vegeu apartat 6.3) i la Z-mitjana, la qual és la mitjana del diàmetre (i, per tant, mida) de les nanopartícules de la mostra tenint en compte la intensitat de la dispersió de llum relativa, sent relativa perquè si se sumen totes el resultat serà 100%.

Per aquest experiment s'ha decidit només estudiar les variacions dels valors de Z-mitjana, ja que el PDI és una mesura de la distribució de mides, la qual es pot veure millor en l'anàlisi de distribució de mides. Així mateix, cal mencionar que el valor de la Z-mitjana també depèn de la distribució, encara que no es pot veure a simple vista, i en especial de la presència d'agregats o partícules més grans. Per analitzar les dades de la

Z-mitjana s'han realitzat gràfics que comparen els seus valors entre les mesures inicials i les mesures finals respecte a les variables estudiades en cada part. El gràfic mostra en l'eix d'abscisses la temperatura en °C i en l'eix d'ordenades la Z-mitjana en nanòmetres.

D'altra banda, les dades de l'anàlisi de distribució de mides es donen en forma d'un gràfic que mostra la distribució de mides de la mostra (l'eix d'abscisses és la mida en nanòmetres) en enfront de la intensitat relativa de dispersió de les nanopartícules (l'eix d'ordenades és el percentatge relatiu d'intensitat). Aquests gràfics possibiliten veure l'homogeneïtat de la mostra en detall i identificar diferents poblacions amb mides diferents observant la quantitat de pics o "muntanyes" que apareixen. Les diferents poblacions, al seu torn, indiquen la possible presència d'agregats o precipitats i els canvis de les característiques poblacions mostren variacions d'aquests possibles agregats o precipitats.

Per l'elaboració dels gràfics dels dos tipus d'anàlisi s'han utilitzat les mitjanes de les dades de les tres mesures que elabora el Zetasizer Nano ZS per cada mostra. Les mitjanes s'han aconseguit seleccionant les tres mesures en el Zetasizer *software*, clicant el botó dret del ratolí i seleccionant l'opció que crea una mitjana dels resultats. En la segona part de l'experiment 1 també s'han fet les mitjanes de les primeres dades i de les dades de la repetició de l'experiment.



Imatge 8. Anàlisi de Cumulants (quadre rosa) i anàlisi de distribució de mides (quadre blau fosc).

Tanmateix, per generar un gràfic de la distribució de mides d'una o més mostres només cal seleccionar les mostres desitjades i clicar a una pestanya que diu *Intensity PSD* en el

Zetsizer *software*. També cal assenyalar que a part del gràfic també es genera una taula que indica les característiques de cada població.

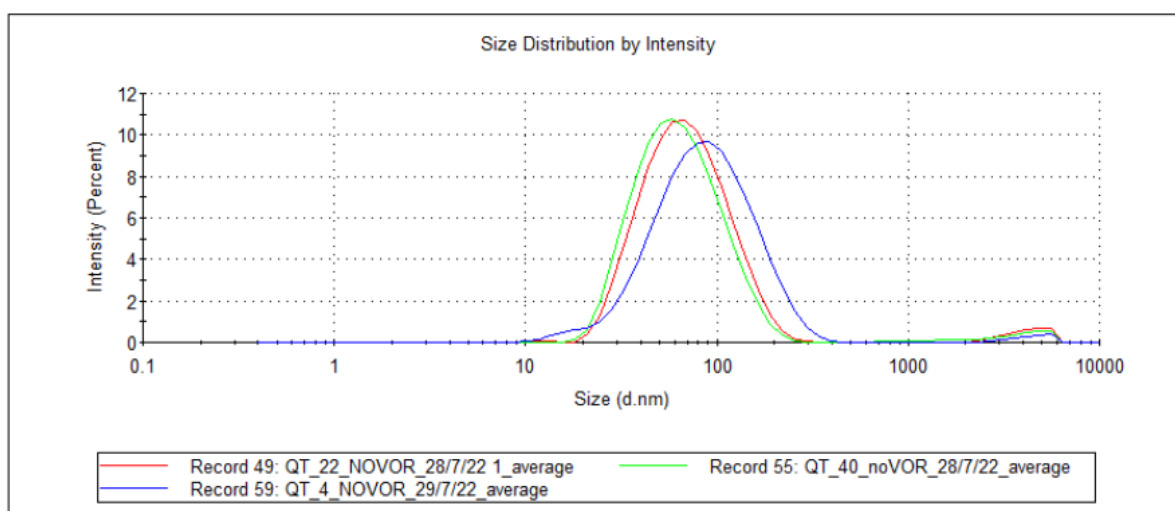
Així doncs, per analitzar les dades obtingudes s'ha fet una anàlisi quantitativa dels valors de Z-mitjana i de les distribucions de mida centrada en la identificació de precipitats o agregats i en la valoració de l'homogeneïtat de les mostres.

9.2.6 Resultats i discussió dels resultats de l'experiment 1

9.2.6.1 Part 1: Variació de temperatura

Anàlisi de la distribució de mides

Gràfic 1: Distribució de mides a diferents temperatures



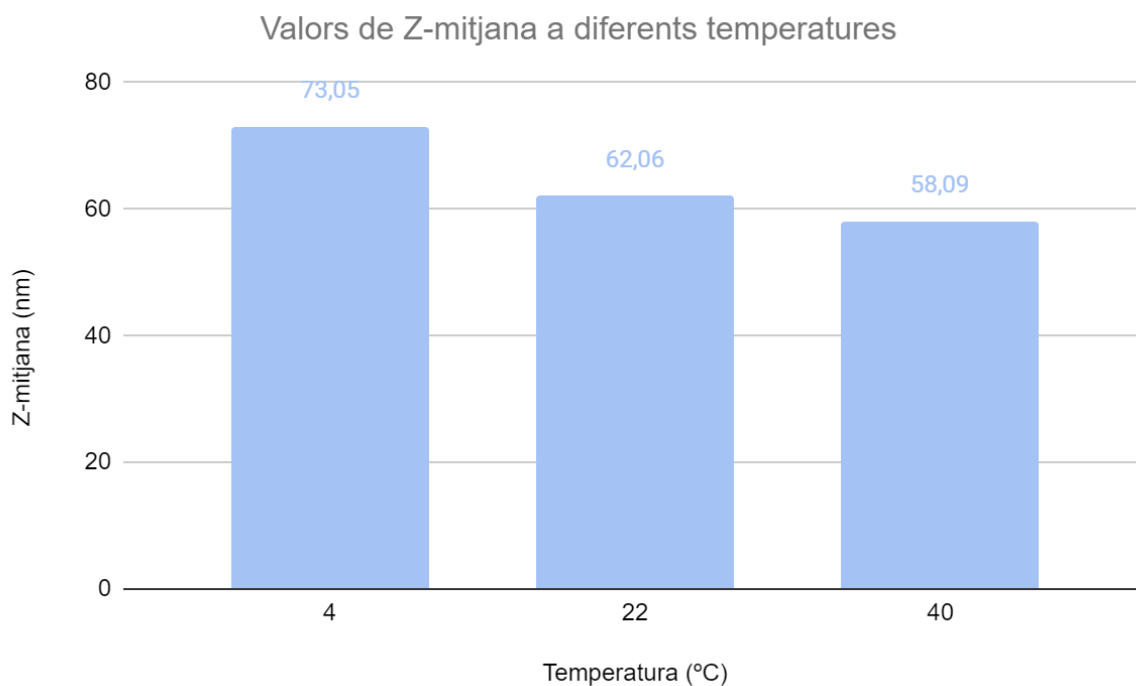
NOVOR 40	Size (d.nm):	% Intensity:	NO VOR. 22	Size (d.nm):	% Intensity:	NO VOR. 4	Size (d.nm):	% Intensity:
Peak 1:	69,22	96,7	Peak 1:	75,46	96,7	Peak 1:	97,16	98,6
Peak 2:	3511	3,3	Peak 2:	4224	3,1	Peak 2:	4467	1,4
Peak 3:	0,000	0,0	Peak 3:	12,20	0,2	Peak 3:	0,000	0,0

En aquest gràfic es pot veure la distribució de mides respecte al percentatge relatiu de la intensitat de llum dispersada d'una mostra de *quatsomes* a diferents temperatures. S'observa que la mostra a 4 °C presenta una forma diferenciada respecte a les altres, amb un pic en un valor superior i una distribució lleugerament menys homogènia perquè els pendents de la corba són menors.

Així mateix, cal notar que segons les taules associades al gràfic en totes les mostres hi ha més d'una població, la qual cosa indica la possible presència d'un agregat en la mostra inicial. No obstant això, mentre que la intensitat de dispersió de la llum de la segona població és pràcticament igual a 40 °C i 22 °C, en la mostra a 4 °C la intensitat és aproximadament la meitat de les altres, la qual cosa indica que el possible agregat és diferent.

Anàlisi de la Z-mitjana

Gràfic 2: Valors de Z-mitjana a diferents temperatures

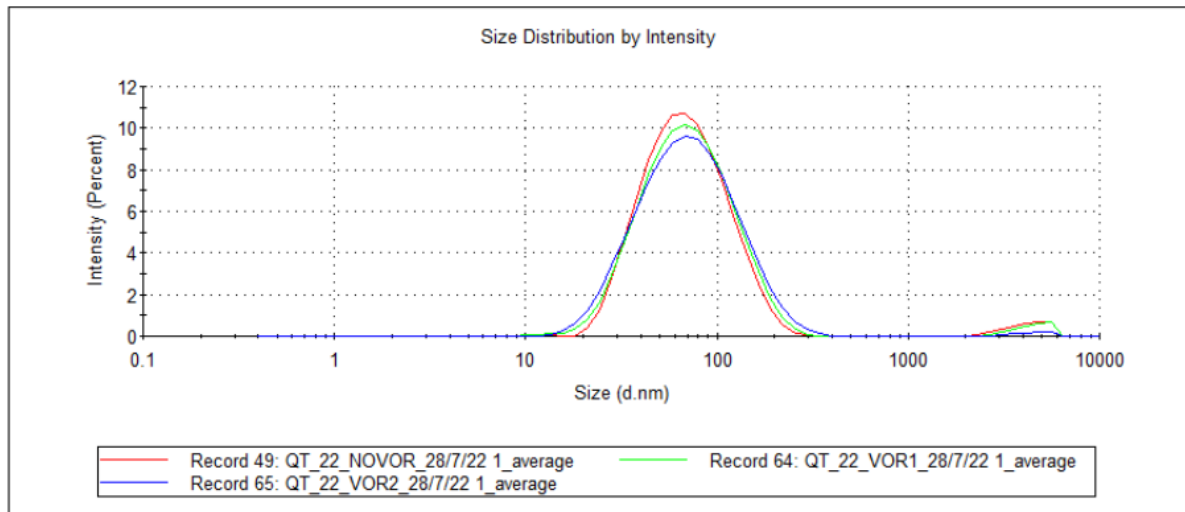


Aquest gràfic mostra el valor de la Z-mitjana d'una mostra de *quatsomes* a tres temperatures diferents. Es veu clarament que el valor més gran correspon a la mostra que es troba a 4 °C i el menor a la mostra a 40 °C. Tot i això, mentre que la diferència entre els valors de la Z-mitjana de la mostra a 40 °C i a 22 °C és de 4,51 nm la diferència entre els valors de la mostra a 22 °C i 40 °C és de 10,99 nm. Així doncs, s'observa una lleugera tendència d'augment de la Z-mitjana amb la disminució de la temperatura i, sobretot, un creixement important del valor quan la mostra es troba a 4 °C.

9.2.6.2 Part 2: Agitació amb vòrtex

Anàlisi de la distribució de mides

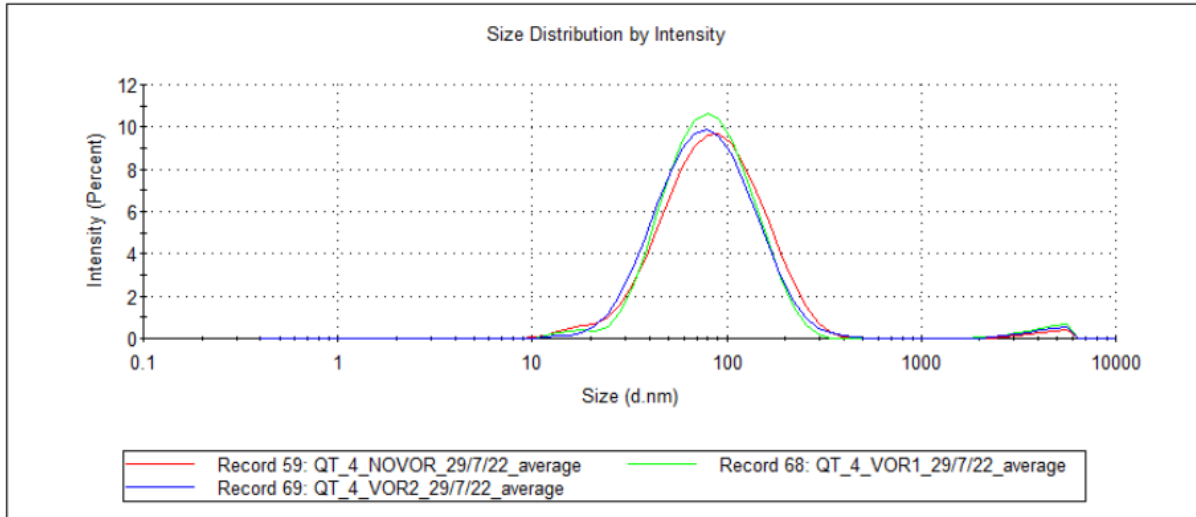
Gràfic 3: Distribució de mides abans i després d'agitació a 22 °C



VOR.1 22	Size (d.nm):	% Intensity:	NO VOR. 22	Size (d.nm):	% Intensity:	VOR. 2 22	Size (d.nm):	% Intensity:
Peak 1:	78,14	97,6	Peak 1:	75,46	96,7	Peak 1:	81,00	99,2
Peak 2:	4455	2,4	Peak 2:	4224	3,1	Peak 2:	4494	0,8
Peak 3:	0,000	0,0	Peak 3:	12,20	0,2	Peak 3:	0,000	0,0

En aquest gràfic es pot veure la distribució de mides respecte al percentatge relatiu de la intensitat de llum dispersada d'una mostra de *quatsomes* a 22 °C abans de ser agitada amb un vòrtex i després de l'agitació a la velocitat mínima (200 rpm) i màxima (2500 rpm) de l'aparell. En general no hi ha cap variació notable de la distribució de mides en les tres condicions, ja que la forma de les distribucions és molt similar. Tot i això, s'observa, segons les taules associades al gràfic, que la mida en la qual es troba el pic principal augmenta lleugerament amb la velocitat d'agitació. A més a més, es pot veure que la segona població de la mostra agitada a més velocitat té un percentatge d'intensitat menor a la resta.

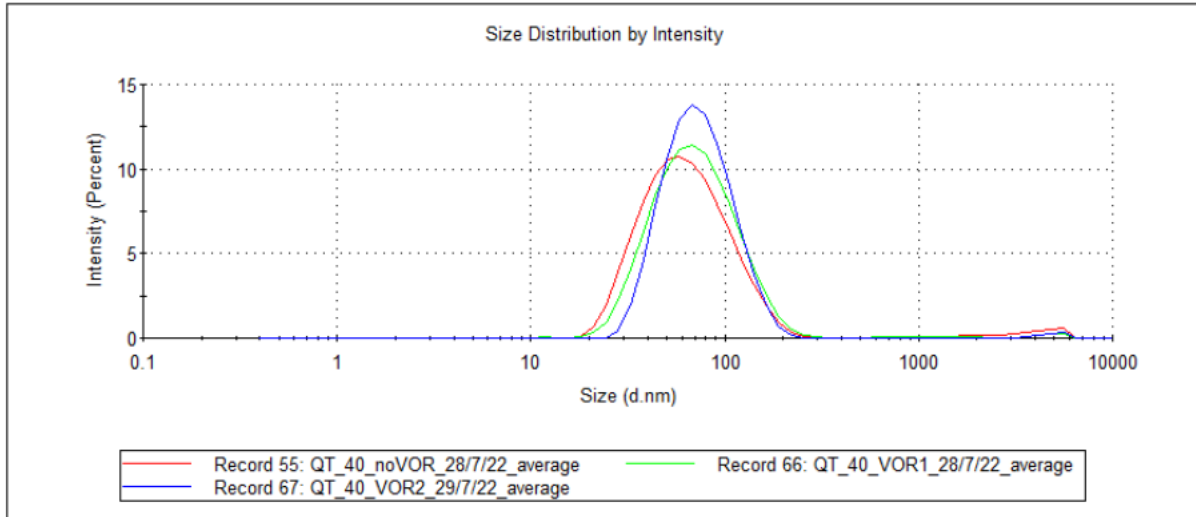
Gràfic 4: Distribució de mides abans i després d'agitació a 4 °C



NO VOR. 4	Size (d.nm):	% Intensity:	VOR. 1 4	Size (d.nm):	% Intensity:	VOR. 2 4	Size (d.nm):	% Intensity:
Peak 1:	97,16	98,6	Peak 1:	90,11	95,8	Peak 1:	90,21	97,9
Peak 2:	4467	1,4	Peak 2:	4305	2,6	Peak 2:	4350	2,1
Peak 3:	0,000	0,0	Peak 3:	16,78	1,5	Peak 3:	0,000	0,0

En aquest gràfic es pot veure la distribució de mides respecte al percentatge relatiu de la intensitat de llum dispersada d'una mostra de *quatsomes* a 4 °C abans de ser agitada amb un vòrtex i després de l'agitació a la velocitat mínima (200 rpm) i màxima (2500 rpm) de l'aparell. Primerament, s'observa que la fluctuació de la distribució de mides entre les mostres en les diferents condicions és mínima. En segon lloc, cal destacar que, segons les taules associades al gràfic, la mostra agitada a menor velocitat presenta tres poblacions significatives i no dues com la resta. Finalment, també es pot dir que el percentatge d'intensitat és major en les mostres que han estat agitadaes tot i que no és un augment important (aproximadament és d'1 %).

Gràfic 5: Distribució de mides abans i després d'agitació a 40 °C

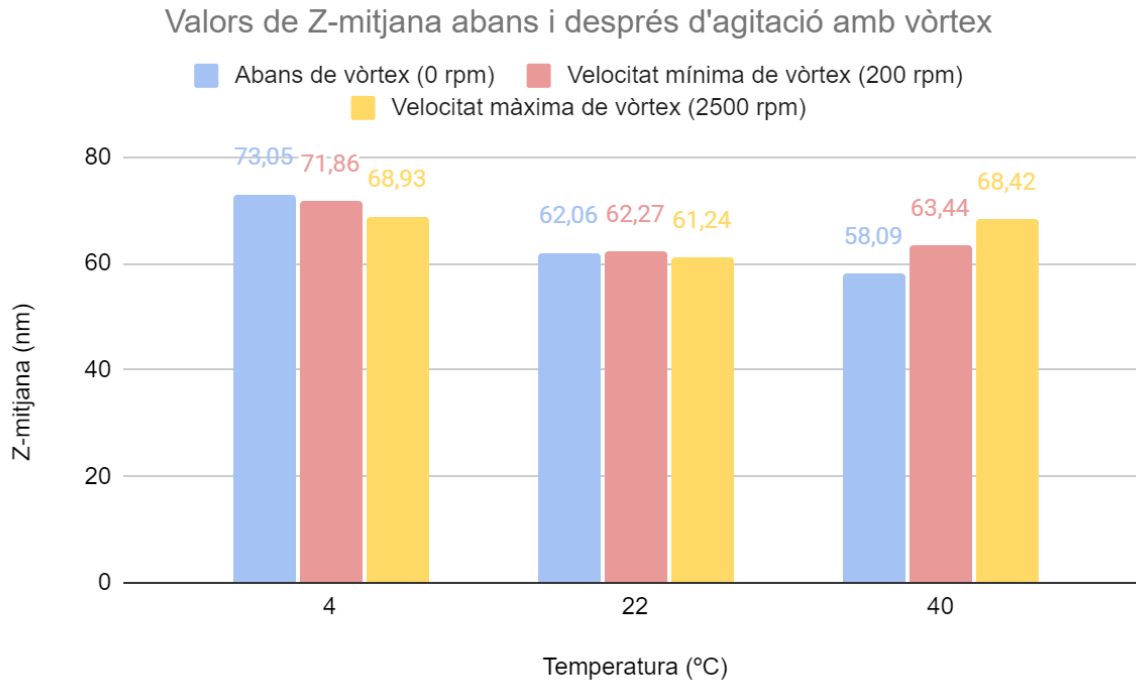


NOVOR 40	Size (d.nm):	% Intensity:	VOR. 1 40	Size (d.nm):	% Intensity:	VOR. 2 40	Size (d.nm):	% Intensity:
Peak 1:	69,22	96,7	Peak 1:	76,59	98,3	Peak 1:	77,52	99,1
Peak 2:	3511	3,3	Peak 2:	4668	0,8	Peak 2:	4771	0,9
Peak 3:	0,000	0,0	Peak 3:	1164	0,7	Peak 3:	0,000	0,0

En aquest gràfic es pot veure la distribució de mides respecte al percentatge relatiu de la intensitat de llum dispersada d'una mostra de *quatsomes* a 40 °C abans de ser agitada amb un vòrtex i després de l'agitació a la velocitat mínima (200 rpm) i màxima (2500 rpm) de l'aparell. En aquest cas s'observa una variació important de la distribució de mides en la mostra agitada a 2500 rpm, ja que els pendents de la corba són menors. D'altra banda, segons les taules associades al gràfic, en la mostra agitada a 200 rpm hi ha tres poblacions i no dues i es veu com en les mostres agitades la segona població té un percentatge d'intensitat més de tres cops menor al de la mostra no agitada.

Anàlisi de la Z-mitjana

Gràfic 6: Valors de Z-mitjana abans i després d'agitació amb vòrtex



Aquest gràfic mostra els valors de la Z-mitjana d'una mostra de quatsomes a 40 °C, 22 °C i 4 °C abans de l'agitació amb vòrtex, després de l'agitació a la velocitat mínima del vòrtex (200 rpm) i després de l'agitació a velocitat màxima del vòrtex (2500 rpm). Quant a la mostra a 40 °C, es veu que la Z-mitjana augmenta amb la velocitat de l'agitació aplicada i la diferència del valor inicial amb el de després de l'agitació més veloç és de 10,33 nm. En la mostra a 4 °C, contràriament a la de major temperatura, la Z-mitjana disminueix amb l'agitació, tot i que la variació entre el valor inicial i final és de només 4,12 nm. D'altra banda, en la mostra a temperatura ambient no hi ha cap fluctuació notable del valor de la Z-mitjana.

9.2.7 Conclusions d'experiment 1

Primerament, és important dir que com que l'experiment s'ha dividit en dues parts, cadascuna amb un objectiu diferent, les conclusions de l'experiment també s'escindiran. Així mateix, respecte als objectius definits abans de dur a terme l'experimentació, es considera que aquests s'han assolit tant en la primera com segona part. Això vol dir que en la primera part s'ha aconseguit estudiar la influència de la temperatura en la mida

d'una mostra de quatsomes i en la segona s'ha pogut estudiar l'efecte que té en la mida de les mostres l'agitació d'aquestes amb un vòrtex a diferents velocitats.

En segon lloc, pel que fa a la primera part experimental, només la temperatura de 4 °C ha afectat la mostra de quatsomes. Més concretament, l'homogeneïtat de la mostra a 4 °C és el menor (els pendents de la seva corba de distribució són els més petits) i la segona població present en totes les mostres (això és, un possible agregat o precipitat) és diferent en la mostra a la temperatura més baixa perquè el seu percentatge d'intensitat de llum dispersada és aproximadament la meitat del de les altres mostres. A més a més, la Z-mitjana és la més gran a 4 °C.

Quant a la segona part de l'experiment, l'agitació amb el vòrtex només ha tingut un impacte en la mida de la mostra a 40 °C, sobretot quan s'ha agitat a la màxima velocitat de l'aparell (2500 rpm). L'efecte de l'agitació ha resultat en un augment en la Z-mitjana directament proporcional a l'augment de la velocitat d'agitació, una homogeneïtat més elevada després de l'agitació a 2500 rpm i uns possibles precipitats diferents en les mostres agitades (tenen un percentatge d'intensitat menor al de la mostra no agitada). Tot i que l'agitació ha impactat majoritàriament la mida de la mostra a 40 °C s'observa que els percentatges d'intensitat de les segones poblacions són diferent en totes les mostres agitades comparades amb les no agitades.

En conclusió, es pot dir que mentre que la temperatura menor (4 °C) és la que més ha afectat la mida de les mostres abans de l'agitació només la mostra a 40 °C ha variat després d'aquesta, sobretot després d'agitar-se a la velocitat màxima. Més concretament, l'agitació ha afectat el possible precipitat de la mostra a 40 °C i ha augmentat l'homogeneïtat de la seva distribució i la variació de temperatura ha canviat el precipitat i reduït l'homogeneïtat de la mostra a 4 °C. Així doncs, la mostra de quatsomes és en general molt estable, ja que la seva mida gairebé no canvia amb un augment de temperatura o una agitació a 4 °C i 22 °C amb el vòrtex fins i tot a la velocitat màxima de l'aparell.

9.3 Experiment 2

9.3.1 Objectius d'experiment 2

Aquest experiment, similarment al primer, també s'ha dividit en dues parts amb objectius diferenciats. L'objectiu principal de la primera part és comparar les mides de quatsomes elaborats amb cinc surfactants distints (MKC, CPC, ST, CTAC i CTAB). La comparació es realitzarà seguint els mètodes descrits en l'apartat 9.3.5.

El segon objectiu, corresponent a la segona part, és estudiar l'efecte que té en la mida de cadascun del tipus de *quatsomes* estudiats (elaborats amb colesterol i cinc surfactants diferents) la disminució de la concentració de *quatsomes* en dos medis distints mitjançant la dilució. Per estudiar les variacions en la mida s'empraran els mètodes descrits en els objectius del primer experiment i detallats en l'apartat 9.2.5.

9.3.2 Disseny de l'experiment 2

En primer lloc, cal dir que el disseny de l'experiment 2 no ha estat elaborat per mi, sinó pel David Piña Muñoz (el meu supervisor a l'Institut de Ciència de Materials) i Lúdia Ferrer-Tasies (investigadors de l'Institut de Ciència de Materials), en col·laboració amb altres investigadors. L'experiment, en el procediment del qual he participat, forma d'un projecte del grup de recerca NANOMOL.

En segon lloc, en l'experiment intervenen les següents variables:

- **Variable independent:** La mida (i els paràmetres que la defineixen) dels cinc tipus de *quatsomes*.
- **Variables dependents:** Per la primera part la variable dependent és el surfactant emprat per la fabricació dels *quatsomes* i per la segona part ho és la concentració de les mostres i el medi de dilució.
- **Variables de control:** Temperatura dels quatsomes en tot el procés ($37\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$), temps dels vials en la incubadora (mínim d'una hora), les condicions de pressió atmosfèriques, procediment i tècnica de mesura de la mida de cada mostra i volums de cada dilució (10 ml per la primera i 5 ml per la segona i tercera).

9.3.3 Materials

- Micropipeta d'1 ml (1000 µl) i micropipeta de 10 ml
- Puntetes per les dues pipetes
- Etiquetes adhesives i bolígraf
- Mostres de quatsomes elaborats amb cinc surfactants diferents
- Medis de dilució: aigua amb 10,7 % d'etanol i medi PBS (vegeu annex 5 per detalls dels medis)
- 18 vials de vidre amb tap de 10 ml i 9 vials de vidre amb tap de 6 ml.
- Incubadora amb agitació orbital i gradeta
- Vòrtex
- Zetasizer Nano ZS + ordinador amb Zetasizer *software* + cubetes del Zetasizer
- Guants, bata de laboratori i ulleres de protecció*
- Pistola d'aire comprimit

* Les ulleres són necessàries en el laboratori que he estat perquè es treballa amb pressions elevades (no en aquest experiment).

9.3.4 Procediment

9.3.4.1 Càlculs inicials

Surfactant de mostra	Dilució 100 µg quatsomes/ml de medi		Dilució 20 µg quatsomes/ml de medi		Dilució 2 µg quatsomes/ml de medi	
	Volum inicial de mostra (µl)	Volum de medi (ml)	Volum dilució 100 µg/ml (ml)	Volum de medi (ml)	Volum dilució 20 µg/ml (ml)	Volum de medi (ml)
CTAB	375	9,62	1	4	0,5	4,5
CTAC	427	9,57	1	4	0,5	4,5
CPC	403	9,59	1	4	0,5	4,5
ST	322	9,67	1	4	0,5	4,5
MKC	372	9,62	1	4	0,5	4,5

Per obtenir les dades mostrades en aquesta taula i, per tant, els volums de mostra i medi necessaris per a dur a terme les dilucions, cal fer càlculs. Aquests, al seu torn, s'han de fer tenint en compte que el volum final de la primera dilució és de 10 ml i el de la segona i tercera de 5 ml. També cal dir que els volums inicials de mostra s'han obtingut a partir de les concentracions de surfactant inicials de cada mostra (vegeu annex 4).

Un cop se sap el volum inicial de cada mostra i medi (el volum del medi en cada cas és el volum que falta per arribar al volum final de dilució que es vol) cal esbrinar quin volum de la dilució resultant és necessari per a la segona dilució:

1. La concentració de la primera dilució és de 100 µg quatsomes/ml dilució, i, com que el volum de la dilució és de 10 ml la massa de quatsomes que caldrà és:

$$100 \frac{\mu\text{g quatsomes}}{\text{ml dilució}} \cdot 10 \text{ ml dilució} = 1000 \mu\text{g quatsomes}.$$

2. En la segona dilució, la concentració desitjada és de 20 µg quatsomes/ml dilució, per la qual cosa la massa de quatsomes necessària per a un volum final de 5 ml és de:

$$5 \text{ ml dilució} \cdot \frac{20 \mu\text{g quatsomes}}{\text{ml dilució}} = 100 \mu\text{g quatsomes}.$$

Aquesta quantitat s'aconsegueix si s'agafa un ml de la primera dilució, ja que per cada ml d'aquesta hi ha 100 µg de quatsomes.

3. Finalment, com que la concentració que es vol per la tercera dilució és de 2 µg quatsomes/ml dilució, la massa de quatsomes necessària per a 5 ml de dilució és:

$$5 \text{ ml dilució} \cdot \frac{2 \mu\text{g quatsomes}}{\text{ml dilució}} = 10 \mu\text{g quatsomes}.$$

Aquesta massa s'aconsegueix si s'agafa 0,5 ml de la segona dilució, ja que per cada ml d'aquesta hi ha 20 µg de quatsomes i la quantitat necessària és la meitat de 20.

9.3.4.2 Procediment experimental

- 1.** Preparar tot el material necessari i netejar cada vial amb la pistola d'aire comprimit.
- 2.** Fer mesures de la mida de les cinc mostres inicials de quatsomes amb el Zetasizer Nano ZS a 37 °C.
- 3.** Etiquetar tots els vials amb etiquetes i bolígraf. Els vials de 10 ml seran per la primera i segona dilució, i els de 5 ml per la tercera dilució.
- 4.** Emprant la micropipeta d'1 ml s'aboca el volum inicial de cada mostra en el vial corresponent.

5. Utilitzant la micropipeta de 10 ml s'aboca el volum inicial de cada medi en el vial corresponent (cal recordar que hi ha dos medis diferents i, per tant, aquest pas es repetirà un cop).

6. Un cop s'ha abocat el volum inicial de medi i de mostra en un vial, es tanca aquest amb el seu tap i s'homogeneïtza la dilució agitant 10 segons en el vòrtex. Això es repeteix per cada vial.

7. Després d'agitar el vial amb el vòrtex es col·loca cada vial en una gradeta dins una incubadora amb agitació orbital on romandrà durant una hora com a mínim a 37 °C i a sobre d'una plataforma amb un constant moviment circular (sobre la qual es troba la gradeta).

8. Un cop preparades i incubades totes les dilucions i vials cal fer les mesures de mida amb el Zetasizer Nano ZS de cada mostra per separat. És important que mentre es fa la mesura d'una mostra la resta romangui en la incubadora.

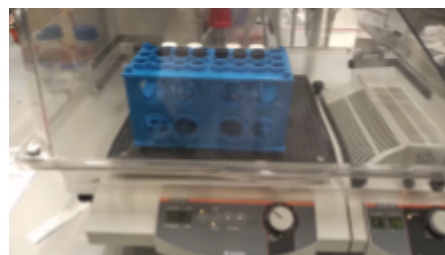
Finalment, a continuació es poden observar algunes imatges del procediment experimental:



Imatge 9. Mostres de quatsomes inicials



Imatge 10. Vials de vidre etiquetats.



Imatge 11. Gradeta amb mostres dins la incubadora.

9.3.5 Resultats i discussió dels resultats l'experiment 2

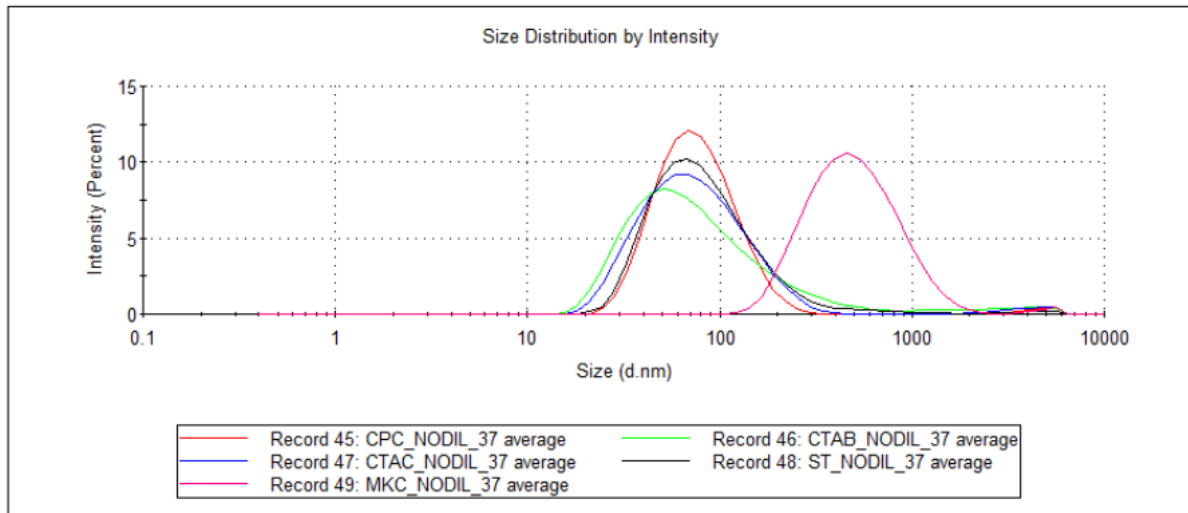
Per analitzar i comparar les variacions en els paràmetres relacionats amb la mida en les dues parts de l'experiment s'ha seguit la metodologia descrita en l'apartat 9.2.5 modificant només les variables respecte a les quals s'estudien les variacions i les quals s'expliquen en el disseny experimental de l'experiment 2.

9.3.5.1 Part 1: Diferents tipus de surfactants

Anàlisi de la distribució de mides

En aquest cas s'inclou la mostra de *quatsomes* elaborats amb MKC perquè el seu medi original és PBS, el qual és l'únic en el qual són estables.

Gràfic 7: Distribució de mides de cinc mostres de quatsomes fets amb cinc surfactants diferents



NODIL CPC			NODIL CTAB		
Size (d.nm):	% Intensity:		Size (d.nm):	% Intensity:	
Peak 1:	81,58	98,5	Peak 1:	97,57	95,7
Peak 2:	4563	1,5	Peak 2:	2978	4,3
Peak 3:	0,000	0,0	Peak 3:	0,000	0,0

NODIL CTAC		NODIL MKC		NODIL ST	
Size (d.nm):	% Intensity:	Size (d.nm):	% Intensity:	Size (d.nm):	% Intensity:
Peak 1:	83,61	97,7	Peak 1:	552,2	99,0
Peak 2:	4066	2,3	Peak 2:	4920	1,0
Peak 3:	0,000	0,0	Peak 3:	0,000	0,0

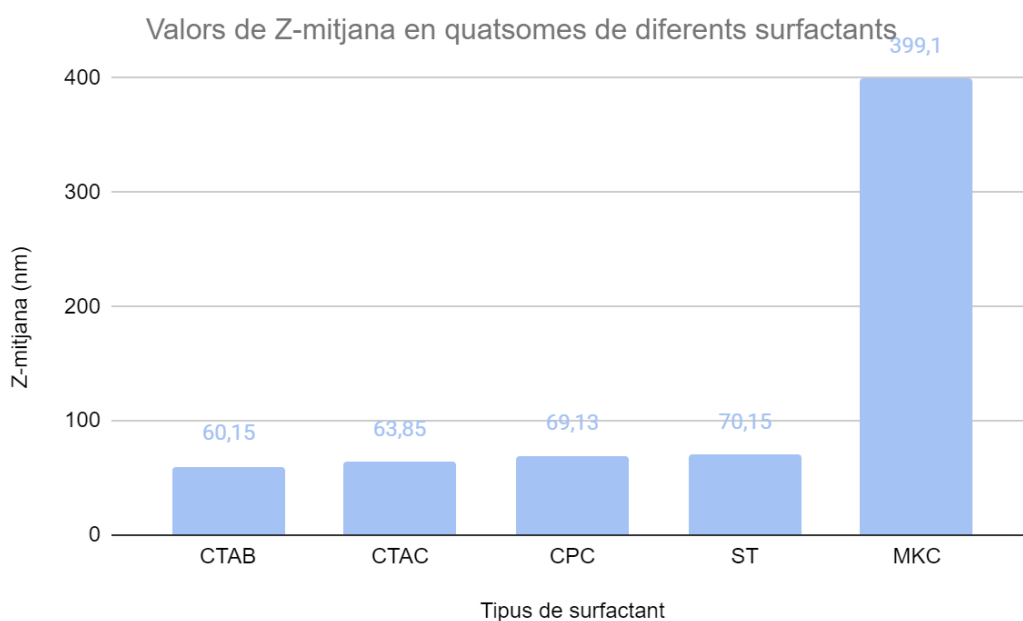
En aquest gràfic es pot veure la distribució de mides respecte al percentatge relatiu de la intensitat de llum dispersada de cinc mostres de *quatsomes* elaborats amb cinc surfactants diferents (CTAB, CTAC, CPC, ST i MKC). Primerament, s'observa que la distribució de mides de la mostra amb MKC varia significativament de la resta perquè la corba es troba molt més avançada, la qual cosa significa que els *quatsomes* de la mostra són majors en mida a la resta.

En segon lloc, és notable l'elevada l'homogeneïtat de la mostra amb CPC comparada amb la resta a causa dels majors pendents de la seva corba. Quant a l'homogeneïtat de la resta de mostres segueixen aquest ordre de menor a major: mostra amb CTAB, mostra amb CTAC, mostra amb ST i mostra amb MKC.

Finalment, tenint em comptes les dades de les taules associades al gràfic, totes les mostres tenen dues poblacions, encara que destaca la de la mostra amb CTAB per tenir un alt percentatge d'intensitat de llum dispersada.

Anàlisi de la Z-mitjana

Gràfic 8: Valors de Z-mitjana de cinc mostres de quatsomes fets amb cinc surfactants diferents

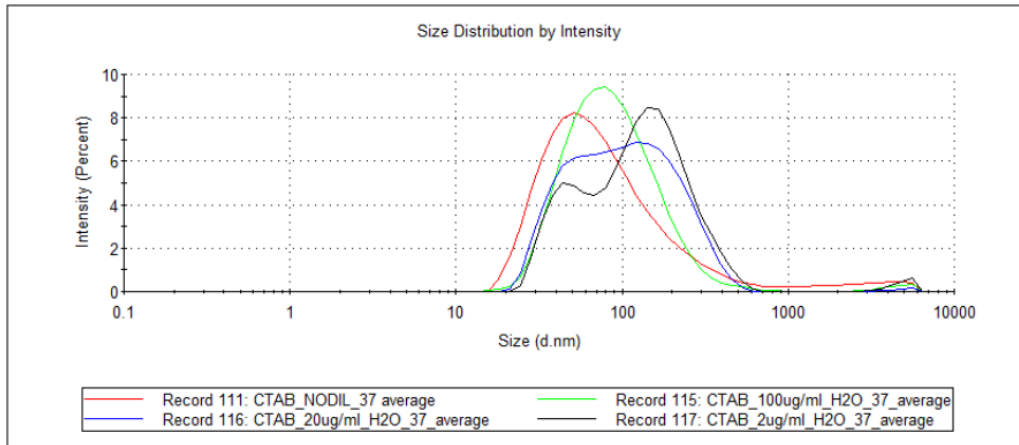


Aquest gràfic mostra els valors de la Z-mitjana de cinc mostres de *quatsomes* elaborades amb cinc tipus de surfactants diferents (CTAB, CTAC, CPC, ST i MKC). En primer lloc, es veu com la Z-mitjana de la mostra de *quatsomes* fets amb MKC és molt major a la de la resta. Més concretament, la diferència entre la Z-mitjana de la mostra amb MKC i la següent més gran (la que conté ST) és de 328,95 nm. En segon lloc, la diferència entre les Z-mitjanes de la resta de mostres no és molt elevada, sent la més gran la diferència entre la mostra de *quatsomes* fets amb CTAB i ST, la qual és de 10 nm.

9.3.5.2 Part 2.1: Dilucions en medi aquós

Anàlisi de la distribució de mides

Gràfic 9: Distribució de mides de mostra de quatsomes fets amb CTAB abans i després de dilucions en medi aquós



NODIL CTAB			DIL CTAB 100		
Size (d.nm):	% Intensity:		Size (d.nm):	% Intensity:	
Peak 1: 97,57	95,7		Peak 1: 101,1	98,9	
Peak 2: 2978	4,3		Peak 2: 4507	1,1	
Peak 3: 0,000	0,0		Peak 3: 0,000	0,0	

DIL CTAB 20			DIL CTAB 2		
Size (d.nm):	% Intensity:		Size (d.nm):	% Intensity:	
Peak 1: 125,0	99,6		Peak 1: 173,8	71,5	
Peak 2: 4828	0,4		Peak 2: 47,98	27,1	
Peak 3: 0,000	0,0		Peak 3: 4834	1,4	

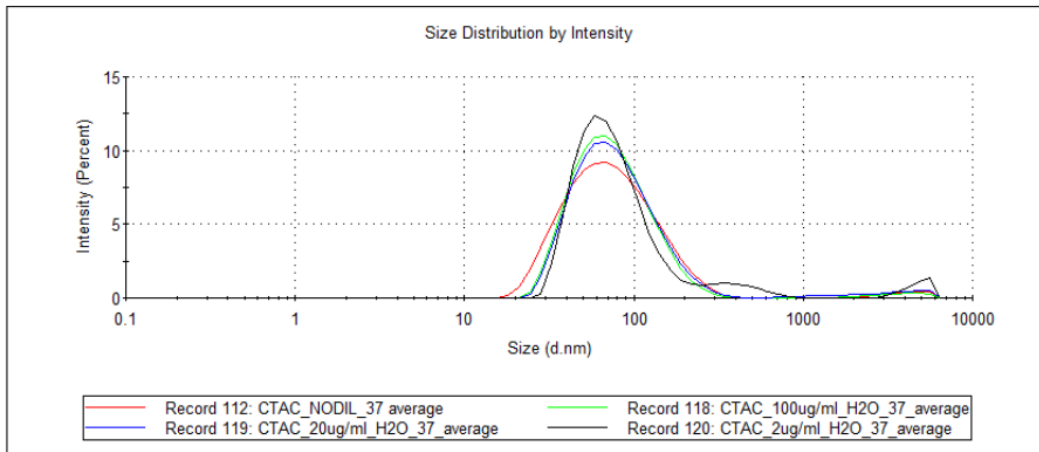
En aquest gràfic es pot veure la distribució de mides respecte al percentatge relatiu de la intensitat de llum dispersada d'una mostra de *quatsomes* fets amb CTAB abans de la dilució i després de tres dilucions en un medi aquós (H₂O + 10% EtOH) que han resultat en tres mostres amb concentracions diferents (100 µg/ml, 20 µg/ml i 2 µg/ml).

En primer lloc, s'observa que la dilució té un impacte significatiu en la distribució de mides de la mostra. La variació més gran es dona en la mostra amb menor concentració, en la qual no hi ha una sola corba ni un sol pic (més concretament, es veu com el percentatge d'intensitat augmenta i disminueix i torna a augmentar). D'altra banda, en la mostra amb una concentració de 20 µg/ml té una corba amb un pic irregular i una petita vall en mig d'aquest la qual en la mostra amb la concentració més petita s'acaba convertint en una altra corba. Pel que fa a la resta de distribucions destaca l'homogeneïtat de la mostra amb una concentració de 100 µg/ml, major a la de la mostra inicial i a les mostres comentades anteriorment.

En segon lloc, quant a les dades de les taules associades al gràfic, s'observa que la mostra amb dues corbes té tres poblacions, dues amb percentatges d'intensitat molt

elevats en comparació a les altres mostres. Tanmateix, la segona població de les mostres de la primera (100 µg/ml) i segona dilució (20 µg/ml) tenen un percentatge d'intensitat menor al de la mostra sense diluir, la qual cosa també passa amb la tercera població de la mostra de menor concentració (si es compara amb l'inicial).

Gràfic 10: Distribució de mides de mostra de quatsomes fets amb CTAC abans i després de dilucions en medi aquós



NODIL CTAC			DIL CTAC 100		
	Size (d.nm):	% Intensity:		Size (d.nm):	% Intensity:
Peak 1:	83,61	97,7	Peak 1:	81,74	97,9
Peak 2:	4066	2,3	Peak 2:	3693	2,1
Peak 3:	0,000	0,0	Peak 3:	0,000	0,0

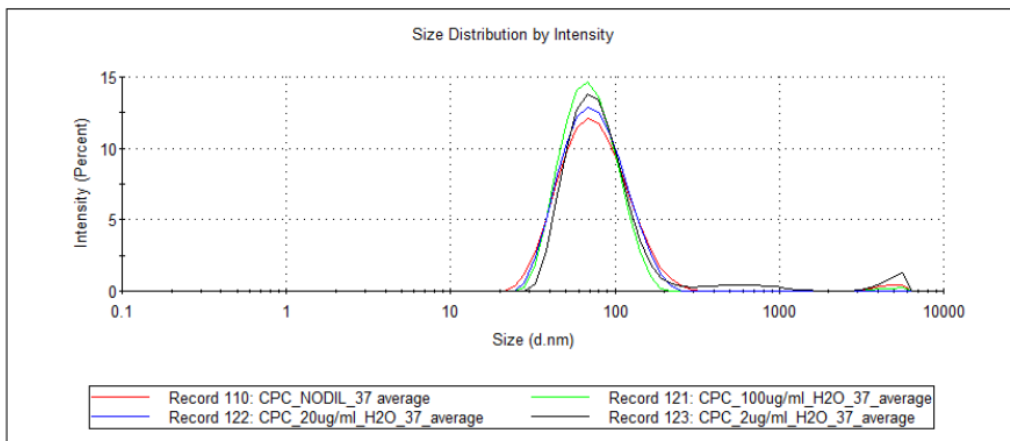
DIL CTAC 20			DIL CTAC 2		
	Size (d.nm):	% Intensity:		Size (d.nm):	% Intensity:
Peak 1:	84,92	96,0	Peak 1:	77,56	90,3
Peak 2:	3166	4,0	Peak 2:	406,3	6,0
Peak 3:	0,000	0,0	Peak 3:	4735	3,7

En aquest gràfic es pot veure la distribució de mides respecte al percentatge relatiu de la intensitat de llum dispersada d'una mostra de *quatsomes* fets amb CTAC abans de la dilució i després de tres dilucions en un medi aquós (H₂O + 10% EtOH) que han resultat en tres mostres amb concentracions diferents (100 µg/ml, 20 µg/ml i 2 µg/ml).

Quant a les distribucions de mides, s'observa una variació molt petita en totes les condicions, encara que la mostra de menor concentració destaca per tenir una corba principal amb l'homogeneïtat més gran i una petita corba secundària (segona població) i avançada, la qual la resta de mostres no posseeixen. Tanmateix, la mostra inicial té l'homogeneïtat més reduïda.

D'altra banda, segons les dades de les taules associades al gràfic, la mostra de la tercera dilució (2 µg/ml) té tres poblacions significatives i la mostra de la segona dilució (20 µg/ml) té una segona població amb un percentatge d'intensitat de la llum dispersada més elevat que les de la mostra de la primera dilució (100 µg/ml) i la mostra sense diluir. El mateix passa amb la tercera població de la mostra de menor concentració (equivalent a les segones poblacions de la resta de mostres).

Gràfic 11: Distribució de mides de mostra de quatsomes fets amb CPC abans i després de dilucions en medi aquós



NODIL CPC		DIL CPC 100	
Size (d.nm):	% Intensity:	Size (d.nm):	% Intensity:
Peak 1: 81,58	98,5	Peak 1: 73,96	99,3
Peak 2: 4563	1,5	Peak 2: 4614	0,7
Peak 3: 0,000	0,0	Peak 3: 0,000	0,0

DIL CPC 20		DIL CPC 2	
Size (d.nm):	% Intensity:	Size (d.nm):	% Intensity:
Peak 1: 79,78	100,0	Peak 1: 81,85	93,2
Peak 2: 0,000	0,0	Peak 2: 648,4	3,8
Peak 3: 0,000	0,0	Peak 3: 4877	3,0

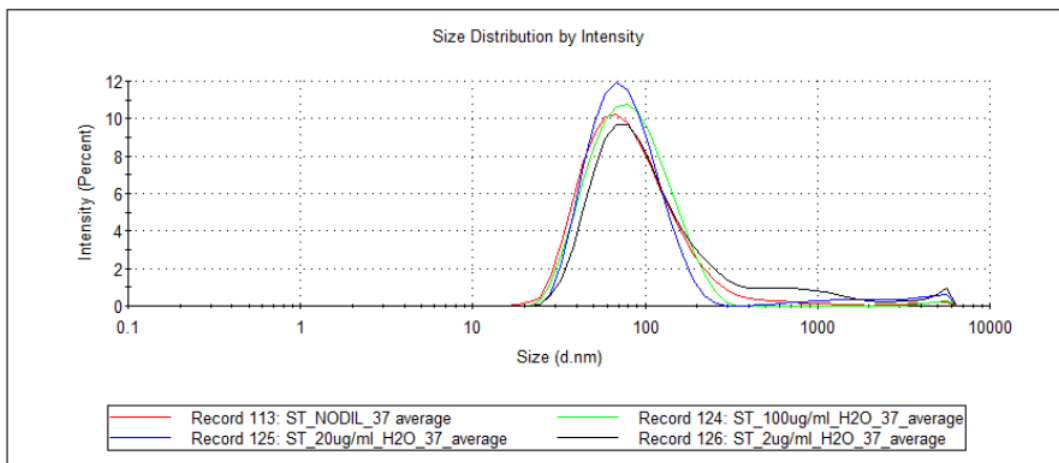
En aquest gràfic es pot veure la distribució de mides respecte al percentatge relatiu de la intensitat de llum dispersada d'una mostra de *quatsomes* fets amb CPC abans de la dilució i després de tres dilucions en un medi aquós (H₂O + 10% EtOH) que han resultat en tres mostres amb concentracions diferents (100 µg/ml, 20 µg/ml i 2 µg/ml).

D'una banda, la fluctuació de les distribucions de mides en les diferents mostres és mínima, tant en la seva posició com homogeneïtat. No obstant això, la mostra amb la

concentració més baixa té una corba molt petita i avançada en comparació a la corba principal (és la seva segona població).

D'altra banda, segons les dades de les taules associades al gràfic, la mostra amb la menor concentració té tres poblacions diferenciades, la de la segona dilució (20 µg/ml) destaca per tenir només una població i la resta tenen dues. A més, la segona població de la mostra sense diluir té un percentatge d'intensitat major al de la mostra amb una concentració de 100 µg/ml.

Gràfic 12: Distribució de mides de mostra de quatsomes fets amb ST abans i després de dilucions en medi aquós



NODIL ST	Size (d.nm):	% Intensity:	DIL ST 100	Size (d.nm):	% Intensity:
Peak 1:	102,5	99,2	Peak 1:	89,54	99,3
Peak 2:	4135	0,8	Peak 2:	4760	0,7
Peak 3:	0,000	0,0	Peak 3:	0,000	0,0

DIL ST 20	Size (d.nm):	% Intensity:	DIL ST 2	Size (d.nm):	% Intensity:
Peak 1:	80,87	94,0	Peak 1:	108,3	89,2
Peak 2:	1501	3,2	Peak 2:	980,8	8,2
Peak 3:	4197	2,7	Peak 3:	4529	2,6

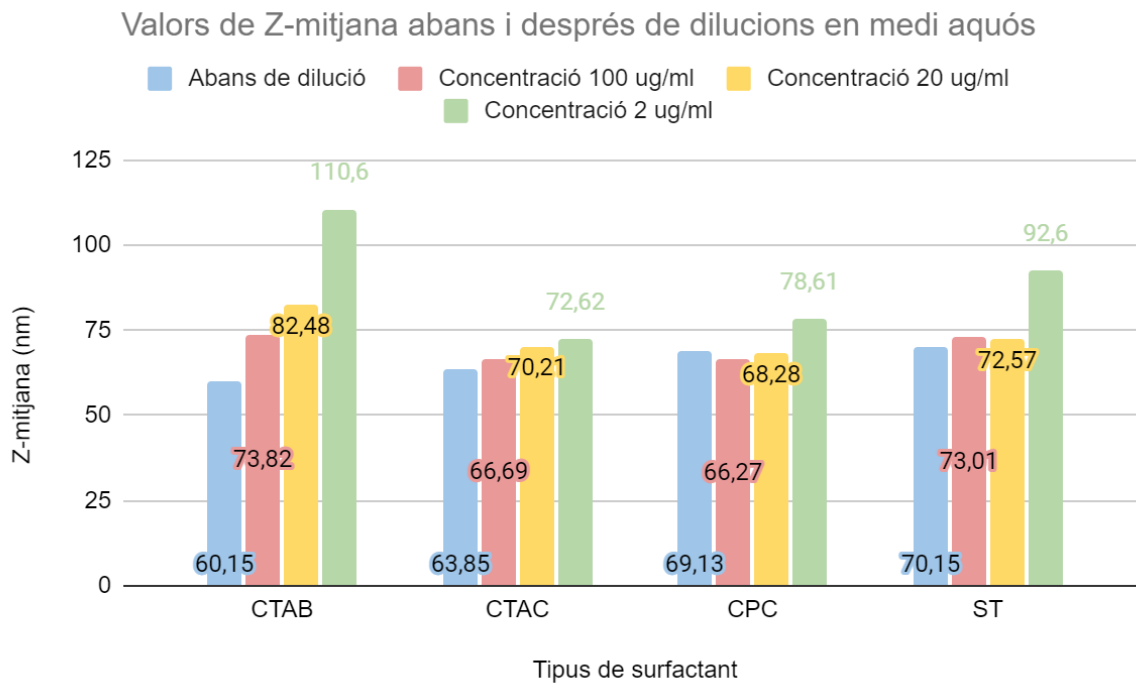
En aquest gràfic es pot veure la distribució de mides respecte al percentatge relatiu de la intensitat de llum dispersada d'una mostra de quatsomes fets amb ST abans de la dilució i després de tres dilucions en un medi aquós (H₂O + 10% EtOH) que han resultat en tres mostres amb concentracions diferents (100 µg/ml, 20 µg/ml i 2 µg/ml).

En primer lloc, les distribucions de mides de les mostres són molt similars entre si, sent les majors diferències l'homogeneïtat elevada de la mostra amb una concentració de 20 µg/ml i les corbes secundàries (segones poblacions) d'aquesta mostra i la mostra amb la menor concentració, la qual té una corba secundària més significativa.

En segon lloc, tenint en compte les dades de les taules associades al gràfic, les mostres amb les dues concentracions més reduïdes tenen tres poblacions mentre que la mostra sense diluir i la de la primera dilució (100 µg/ml) tenen dues molt similars entre si.

Anàlisi de la Z-mitjana

Gràfic 13: Valors de Z-mitjana abans i després de dilucions en medi aquós



Aquest gràfic mostra els valors de la Z-mitjana de quatre mostres de *quatsomes* elaborades amb quatre tipus de surfactants diferents (CTAB, CTAC, CPC i ST) abans de diluir-se i després diluir-se assolint tres concentracions de *quatsomes* diferents (100 µg/ml, 20 µg/ml i 2 µg/ml) en un medi aquós (H₂O + 10% EtOH). S'observa que la mostra de *quatsomes* fets amb CTAB és la que ha experimentat una variació de Z-mitjana més pronunciada amb la dilució. Més concretament, la Z-mitjana té una tendència d'augment amb un creixement més alt en la mostra amb una concentració de 2 µg/ml. En

particular, la diferència entre la Z-mitjana inicial (abans de dilució) i la final (després de la tercera dilució) és de 50,45 nm.

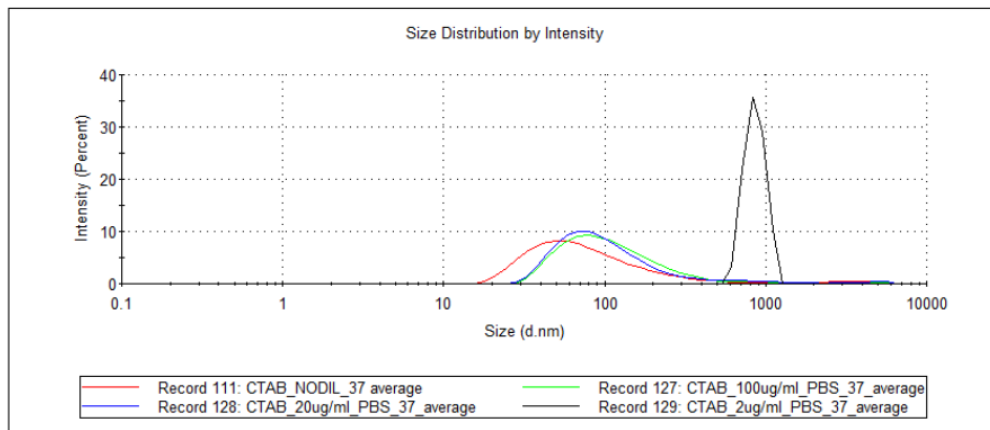
Quant a la resta de mostres, es veu que la dilució augmenta la Z-mitjana. Una excepció és la de les mostres amb concentració de 100 µg/ml i 20 µg/ml dels quatsomes fets amb ST, en les quals la Z-mitjana és major en la primera concentració. No obstant això, la diferència entre la Z-mitjana inicial i final és la segona més gran i és de 22,45 nm. Una altra excepció és la de les tres primeres mostres dels *quatsomes* elaborats amb CPC, la Z-mitjana de les quals no augmenta amb la dilució.

Tanmateix, en les quatre mostres de quatsomes diferents el valor més alt de la Z-mitjana correspon al de la dilució major (2 µg/ml).

9.3.5.3 Part 2.2: Dilucions en medi PBS

Anàlisi de la distribució de mides

Gràfic 14: Distribució de mides de mostra de quatsomes fets amb CTAB abans i després de dilucions en medi PBS



NODIL CTAB	Size (d.nm):	% Intensity:	DIL CTAB 100	Size (d.nm):	% Intensity:
Peak 1:	97,57	95,7	Peak 1:	141,7	98,7
Peak 2:	2978	4,3	Peak 2:	4329	1,3
Peak 3:	0,000	0,0	Peak 3:	0,000	0,0

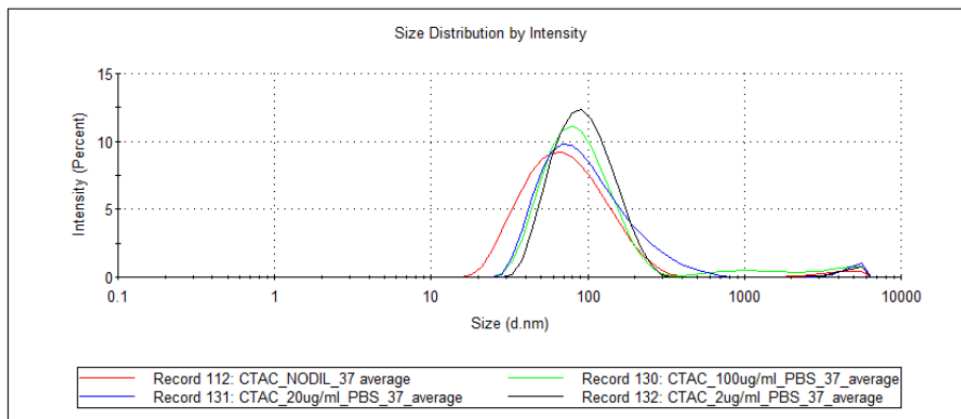
DIL CTAB 20	Size (d.nm):	% Intensity:	DIL CTAB 2	Size (d.nm):	% Intensity:
Peak 1:	141,7	98,2	Peak 1:	860,7	100,0
Peak 2:	4291	1,8	Peak 2:	0,000	0,0
Peak 3:	0,000	0,0	Peak 3:	0,000	0,0

En aquest gràfic es pot veure la distribució de mides respecte al percentatge relatiu de la intensitat de llum dispersada d'una mostra de *quatsomes* fets amb CTAB abans de la dilució i després de tres dilucions en el medi PBS que han resultat en tres mostres amb concentracions diferents (100 µg/ml, 20 µg/ml i 2 µg/ml).

D'una banda, és evident la gran variació en la distribució de mides de la mostra amb una concentració de mida. Aquesta no només té una homogeneïtat molt elevada en comparació amb la resta, sinó que també es troba més avançada que les altres mostres. En les altres mostres, destaca la seva baixa homogeneïtat i l'avançament de les corbes de les mostres diluïdes en comparació amb la mostra sense diluir.

D'altra banda, segons les dades de les taules associades al gràfic, la mostra amb la concentració menor té només una població i no dues com la resta. A més a més, les mostres de la primera (100 µg/ml) i segona (20 µg/ml) dilució tenen una segona població amb percentatges d'intensitat menors als de la mostra sense diluir.

Gràfic 15: Distribució de mides de mostra de quatsomes fets amb CTAC abans i després de dilucions en medi PBS



NODIL CTAC		DIL CTAC 100	
Size (d.nm):	% Intensity:	Size (d.nm):	% Intensity:
Peak 1: 83,61	97,7	Peak 1: 93,16	91,4
Peak 2: 4066	2,3	Peak 2: 1207	4,6
Peak 3: 0,000	0,0	Peak 3: 4029	4,0

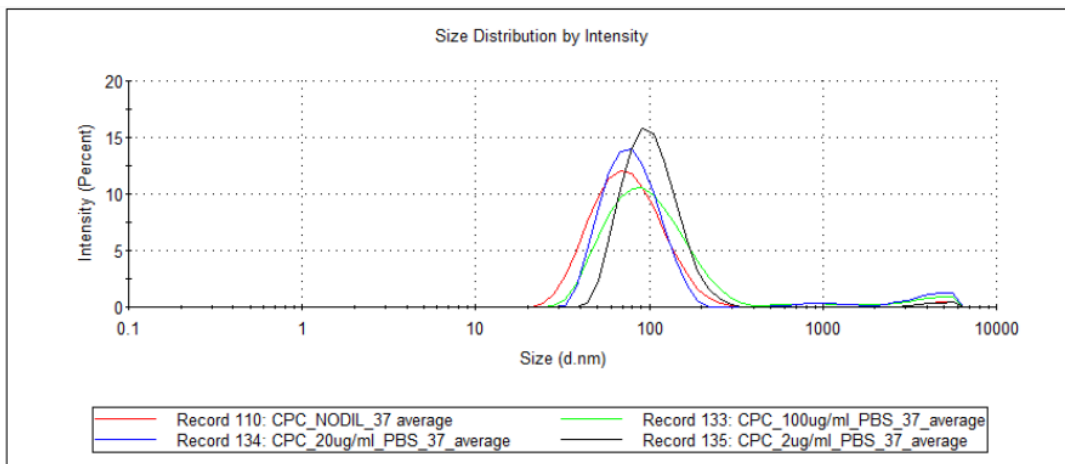
DIL CTAC 20		DIL CTAC 2	
Size (d.nm):	% Intensity:	Size (d.nm):	% Intensity:
Peak 1: 114,5	97,5	Peak 1: 101,2	97,8
Peak 2: 4835	2,5	Peak 2: 4619	2,2
Peak 3: 0,000	0,0	Peak 3: 0,000	0,0

En aquest gràfic es pot veure la distribució de mides respecte al percentatge relatiu de la intensitat de llum dispersada d'una mostra de *quatsomes* fets amb CTAC abans de la dilució i després de tres dilucions en el medi PBS que han resultat en tres mostres amb concentracions diferents (100 µg/ml, 20 µg/ml i 2 µg/ml).

Primerament, s'observa que l'homogeneïtat de les mostres diluïdes és major a la de la mostra sense diluir i les posicions de les seves corbes principals estan lleugerament més avançades. Així mateix, la mostra de la primera dilució (100 µg/ml) té una corba secundària (segona població) en una posició més avançada que la principal molt poc significativa.

En segon lloc, tenint en compte les dades de les taules associades al gràfic, només destaca la mostra amb una concentració de 100 µg/ml, la qual té tres poblacions.

Gràfic 16: Distribució de mides de mostra de quatsomes fets amb CPC abans i després de dilucions en medi PBS



NODIL CPC	Size (d.nm):	% Intensity:	DIL CPC 100	Size (d.nm):	% Intensity:
Peak 1:	81,58	98,5	Peak 1:	105,0	92,9
Peak 2:	4563	1,5	Peak 2:	3951	4,8
Peak 3:	0,000	0,0	Peak 3:	985,3	2,3

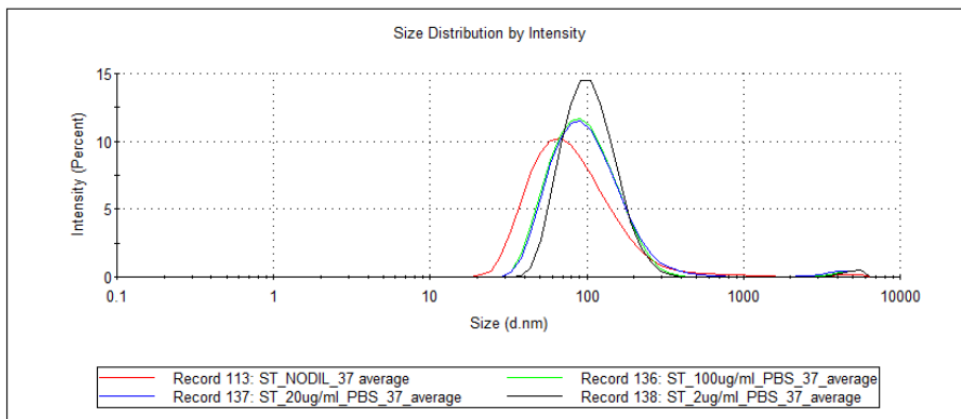
DIL CPC 20	Size (d.nm):	% Intensity:	DIL CPC 2	Size (d.nm):	% Intensity:
Peak 1:	82,45	91,9	Peak 1:	106,6	98,5
Peak 2:	4123	6,0	Peak 2:	4471	1,5
Peak 3:	1016	2,0	Peak 3:	0,000	0,0

En aquest gràfic es pot veure la distribució de mides respecte al percentatge relatiu de la intensitat de llum dispersada d'una mostra de *quatsomes* fets amb CPC abans de la dilució i després de tres dilucions en el medi PBS que han resultat en tres mostres amb concentracions diferents (100 µg/ml, 20 µg/ml i 2 µg/ml).

Quant a les distribucions de mida, s'observa que tot i haver-hi diferències en l'homogeneïtat de les mostres, aquesta no té una relació directa amb les concentracions d'aquestes. Tanmateix, es pot dir que l'homogeneïtat més gran correspon a la mostra de menor concentració i l'homogeneïtat més gran a la mostra de la primera dilució (100 µg/ml).

D'altra banda, respecte a les dades de les taules associades al gràfic, destaca el fet que les mostres amb una concentració de 100 µg/ml i 20 µg/ml tenen tres poblacions i no dos com la resta. Així mateix, les segones poblacions de la mostra inicial i final són excepcionalment similars.

Gràfic 17: Distribució de mides de mostra de quatsomes fets amb ST abans i després de dilucions en medi PBS



NODIL ST	Size (d.nm):	% Intensity:	DIL ST 100	Size (d.nm):	% Intensity:
Peak 1:	102,5	99,2	Peak 1:	104,6	98,4
Peak 2:	4135	0,8	Peak 2:	4612	1,6
Peak 3:	0,000	0,0	Peak 3:	0,000	0,0

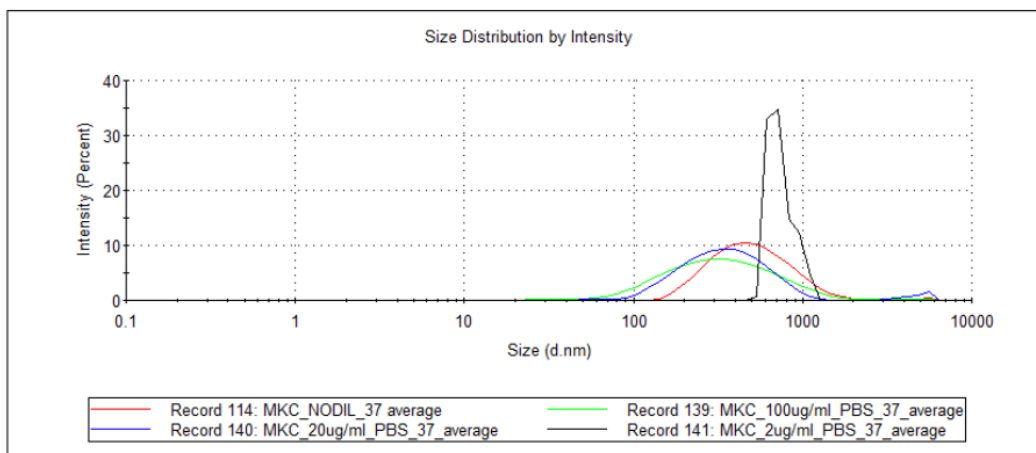
DIL ST 20	Size (d.nm):	% Intensity:	DIL ST 2	Size (d.nm):	% Intensity:
Peak 1:	111,8	97,9	Peak 1:	110,4	98,7
Peak 2:	4288	2,1	Peak 2:	4828	1,3
Peak 3:	0,000	0,0	Peak 3:	0,000	0,0

En aquest gràfic es pot veure la distribució de mides respecte al percentatge relatiu de la intensitat de llum dispersada d'una mostra de *quatsomes* fets amb ST abans de la dilució i després de tres dilucions en el medi PBS que han resultat en tres mostres amb concentracions diferents (100 µg/ml, 20 µg/ml i 2 µg/ml).

En primer lloc, s'observa que les distribucions de mides difereixen; l'homogeneïtat més elevada la té la mostra amb la menor concentració, seguida de la resta de mostres diluïdes, les quals tenen una forma molt semblant. Així mateix, la mostra sense diluir no està tan avançada com la resta i té l'homogeneïtat més reduïda.

En segon lloc, segons les dades de les taules associades al gràfic, totes les mostres tenen només dues poblacions, encara que els percentatges d'intensitat de llum dispersada de les segones poblacions són més elevats en les mostres diluïdes.

Gràfic 18: Distribució de mides de mostra de quatsomes fets amb MKC abans i després de dilucions en medi PBS



NODIL MKC	Size (d.nm):	% Intensity:	DIL MKC 100	Size (d.nm):	% Intensity
Peak 1:	552,2	99,0	Peak 1:	411,5	98,6
Peak 2:	4920	1,0	Peak 2:	4353	1,2
Peak 3:	0,000	0,0	Peak 3:	9,730	0,2

DIL MKC 20	Size (d.nm):	% Intensity:	DIL MKC 2	Size (d.nm):	% Intensity:
Peak 1:	383,2	94,9	Peak 1:	743,4	100,0
Peak 2:	4768	3,8	Peak 2:	0,000	0,0
Peak 3:	62,23	1,3	Peak 3:	0,000	0,0

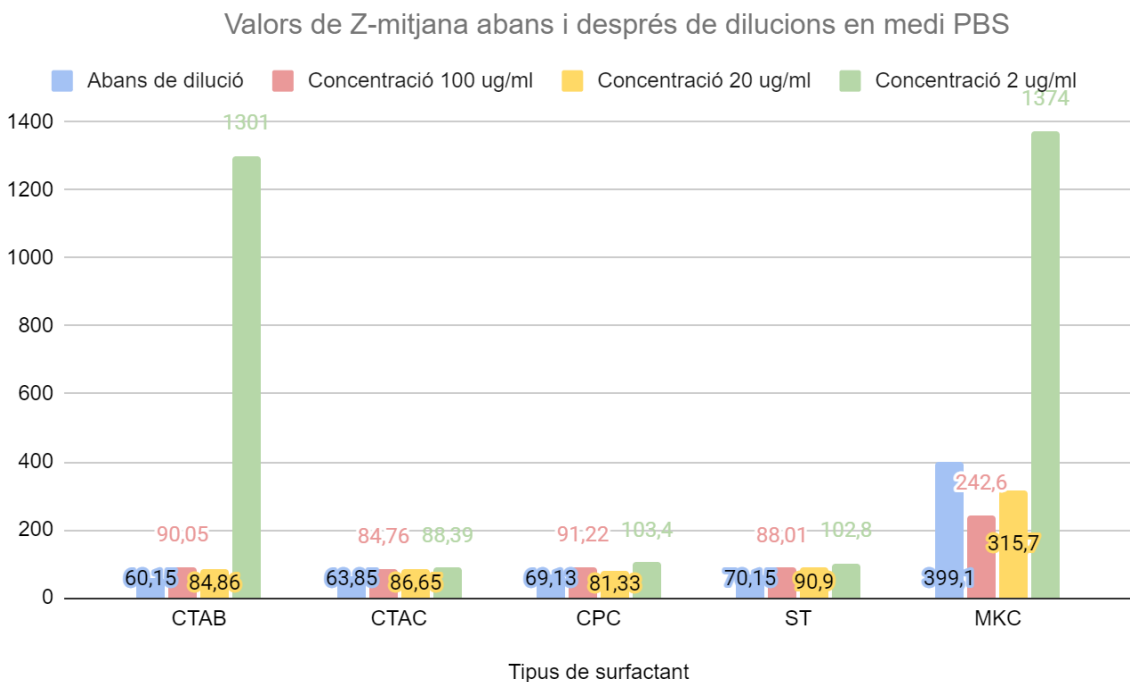
En aquest gràfic es pot veure la distribució de mides respecte al percentatge relatiu de la intensitat de llum dispersada d'una mostra de *quatsomes* fets amb MKC abans de la dilució i després de tres dilucions en el medi PBS que han resultat en tres mostres amb concentracions diferents (100 µg/ml, 20 µg/ml i 2 µg/ml).

D'una banda, és evident la fluctuació en la posició i forma de la distribució de mides de la mostra amb menor concentració, la qual està molt més avançada i té una homogeneïtat molt més elevada. La resta de mostres diluïdes només destaquen per estar menys avançades que la mostra sense diluir.

D'altra banda, tenint en compte les dades de les taules associades al gràfic, les mostres de la primera (100 µg/ml) i segona (20 µg/ml) dilució tenen dues tres poblacions i no dues com la mostra sense diluir. Tanmateix, la mostra amb la menor concentració només té una població.

Anàlisi de la Z-mitjana

Gràfic 19: Valors de Z-mitjana abans i després de dilucions en medi PBS



Aquest gràfic mostra els valors de la Z-mitjana de cinc mostres de *quatsomes* elaborades amb quatre tipus de surfactants diferents (CTAB, CTAC, CPC, ST i MKC) abans de diluir-se

i després diluir-se assolint tres concentracions de *quatsomes* diferents (100 µg/ml, 20 µg/ml i 2 µg/ml) en un medi de PBS. En aquest cas s'inclou la mostra de *quatsomes* elaborats amb MKC perquè el seu medi original és PBS, el qual és l'únic en el qual són estables.

Primerament, és evident que les mostres amb CTAB i MKC amb una concentració de 2 µg/ml han experimentat un augment molt elevat del valor de la seva Z-mitjana amb la dilució. En particular, la diferència entre la Z-mitjana major i menor de la mostra amb CTAB és de 1240,85 nm i de 1131,4 en la mostra amb MKC. A més a més, a part d'aquesta variació de la Z-mitjana entre el valor inicial i final la resta de valors no té cap tendència d'augment o disminució.

En segon lloc, en les mostres de *quatsomes* fets amb CTAC, CPC i ST la Z-mitjana tendeix a augmentar amb la disminució de la concentració, tot i que no hi ha cap fluctuació tan dràstica com en les mostres amb CTAB i MKC. Més concretament, la variació entre el valor més gran i més petit de la Z-mitjana es dona en la mostra amb CPC i és de 34,27 nm.

Per tant, s'observa que efectuant les dilucions en el medi PBS s'observen canvis en la Z-mitjana de les cinc mostres. Tanmateix, en totes aquestes el valor més alt de la Z-mitjana correspon al de la dilució major (2 µg/ml).

9.3.6 Conclusions d'experiment 2

Abans de tot, cal dir que arran de la divisió de l'experiment en dues parts amb objectius diferenciats les conclusions també es dividiran en dos. També es pot dir que s'han complert els objectius establerts tant per la primera com per la segona part de l'experiment. Aquests, al seu torn, consistien a comparar les mides de cinc mostres de *quatsomes* fets amb cinc surfactants diferents (CTAB, CTAC, CPC, ST i MKC) per la primera part i, per la segona part, estudiar l'efecte de la disminució de la concentració de *quatsomes* de les cinc mostres en la mida d'aquestes.

Respecte a la primera part de l'experiment, cal dir que la mostra de *quatsomes* fets amb MKC és la que té una variació més gran en la seva mida. En primer lloc, això implica que

la seva Z-mitjana és molt més alta que la resta, sent la diferència entre aquesta i la següent més alta de 328,95 nm. De fet, es poden considerar els quatsomes de MKC vesícules i no nanovesícules. En segon lloc, la variació en la mida també es nota en la posició de la seva corba principal en la distribució de mides, molt més avançada en comparació amb la resta. Per acabar, cal dir que la mostra amb CPC és la més homogènia, ja que els pendents de la seva corba són majors, i que la segona població de la mostra amb CTAB (és a dir, el possible precipitat) és diferent de la resta de mostres (les quals també tenen una segona població) perquè el seu percentatge d'intensitat és el més elevat.

Quant a la segona part de l'experiment, la conclusió principal és que les dilucions han tingut un efecte més pronunciat en la mostra amb CTAB, tant en el medi aquós com en el medi PBS, i en la mostra amb MKC, en el medi PBS. En aquest últim medi i quan la concentració és la menor (2 µg/ml) les distribucions de mides de les mostres amb MKC i CTAB per aquesta concentració estan molt avançades comparades amb les corbes de les mostres amb CTAB i MKC amb altres concentracions. Tanmateix, l'homogeneïtat de les mostres a la menor concentració és molt més elevada que en la resta de concentracions i els seus valors de la Z-mitjana són molt més grans que la resta (tant la de la mostra amb CTAB com la de la mostra amb MKC és d'uns 1300 nm).

En el medi aquós i després de la dilució final (2 µg/ml) la mostra amb CTAB té dues corbes diferenciades. A més, en la mostra amb CTAB amb la menor concentració, la Z-mitjana és la més elevada en comparació amb les mostres amb altres surfactants. Així mateix, totes les mostres amb CTAB diluïdes tenen un possible precipitat, amb un pic situat en una mida més gran que la corba principal, que té un percentatge d'intensitat més petit que el de la mostra sense diluir.

Pel que fa a les mostres amb altres surfactants en el medi aquós, les mostres de quatsomes fets amb CTAC i ST, després de la segona i tercera dilució, presenten unes terceres poblacions (possibles precipitats) amb un percentatge d'intensitat major al de les segones poblacions de la mostra sense diluir i la mostra de la primera dilució. Així doncs, la dilució ha afectat els seus possibles agregats. Una altra afirmació que permeten fer les dades és que totes les mostres amb surfactants diferents i la menor concentració

tenen tres poblacions i, per tant, la dilució contribueix a la formació de precipitats o agregats.

En el medi PBS, una de les mostres més afectades (la mostra amb CTAB) té les segones poblacions de la primera (100 µg/ml) i segona (20 µg/ml) dilució amb uns percentatges d'intensitat menors als de la mostra sense diluir. Conseqüentment, la dilució ha provocat canvis en el possible agregat.

En la mostra amb CTAC les dilucions han causat una homogeneïtat més elevada de totes les mostres diluïdes en comparació amb la no diluïda i un augment de la Z-mitjana amb la disminució de la concentració tant en el medi aquós com en el medi PBS. En la mostra amb CPC les característiques de la distribució de mides i la Z-mitjana no es veuen gairebé afectades per la dilució, sobretot en el medi aquós, i no tenen una relació directa (no es compleix que un paràmetre varia com major és la dilució). En canvi, en la mostra amb ST en el medi PBS la Z-mitjana augmenta amb la dilució i les mostres de la segona (20 µg/ml) i tercera (2 µg/ml) dilució tenen segones poblacions amb un percentatge d'intensitat major al de la mostra sense diluir, tant en el medi aquós com en el medi PBS. A més a més, cal dir que en totes les mostres de *quatsomes* fets amb diferents surfactants el valor més alt de la Z-mitjana correspon al de la tercera dilució (2 µg/ml) en els dos medis.

En resum, es pot dir, d'una banda, que la mostra amb MKC és la que més diferència té en la seva mida comparada amb mostres amb altres surfactants. D'altra banda, la disminució de la concentració de les mostres amb dilucions té un efecte en la mida de les mostres, sobretot en les que contenen CTAB (en els dos medis) i MKC (en medi PBS). No obstant això, en totes les mostres el valor més alt de la Z-mitjana és el de la mostra de concentració menor, per la qual cosa es pot dir que la dilució provoca un augment d'aquest valor (segurament per la formació d'agregats). Tanmateix, en el medi aquós, la tercera dilució ha provocat un augment en l'homogeneïtat de totes les mostres. Així doncs, la mida dels *quatsomes* és menys estable després de la dilució de les mostres amb MKC i CTAB, la qual cosa s'hauria de tenir en compte per la seva manipulació en experiments i estudis posteriors.

10. CONCLUSIONS

En primer lloc, cal dir que considero que he complert tots els objectius establerts a l'inici d'aquest treball tant pel que fa a la part teòrica com l'experimental. En la part teòrica crec que he aconseguit donar una visió global i de manera didàctica i divulgativa dels temes estudiats. Així mateix, he après moltes coses dels nanomaterials, nanopartícules i nanovesícules lipídiques que m'han donat la certesa de què els nanomaterials són molt importants actualment i segurament ho seran més en un futur. En la part experimental certament he comprovat quin efecte en la mida de les mostres de quatsomes tenen la variació de temperatura, l'agitació amb vòrtex, el tipus de surfactant i les dilucions.

En segon lloc, les conclusions que puc extreure després de la recerca bibliogràfica i l'estudi teòric són que la gran diversitat d'aplicacions dels nanomaterials els atorguen una gran importància, que la síntesi i la caracterització són parts crítiques i complexes per estudiar la possible utilitat d'un tipus de nanomaterial o nanopartícula en un àmbit i que les nanovesícules lipídiques són un tipus de nanopartícules molt poc explorat i que requereix molta investigació però amb molt de potencial dins l'àmbit de la nanomedicina.

Quant a les conclusions de la part experimental, aquestes són diferents en cada experiment. L'experiment 1 permet afirmar que la mostra de *quatsomes* estudiada té una mida bastant estable, ja que només es veu afectada a 4 °C abans de l'agitació i a 40 °C després de l'agitació a 2500 rpm amb el vòrtex. D'altra banda, de l'experiment 2 es dedueix la mida dels quatsomes fets amb MKC com a surfactant és diferent de la resta per la primera part de l'experiment. Per la segona part, es pot dir que la dilució té un efecte més o menys pronunciat en la majoria de les mostres amb surfactants diferents, sobretot quan es fa en el medi PBS. A més, la Z-mitjana de totes les mostres amb la menor concentració és la més alta comparada amb altres concentracions, cosa que apunta al fet que les dilucions propicien la formació de precipitats o agregats. Així mateix, les mostres més afectades són les que contenen CTAB i MKC, sobretot després de fer-se la tercera dilució. En general, s'haurien de tenir en compte els efectes que tenen les variables estudiades en la mida de les mostres de quatsomes per estudis posteriors on aquestes variables tinguin algun paper rellevant.

Les dificultats més importants que he experimentat durant l'elaboració de la part teòrica són la barrera lingüística, ja que quasi tota la informació està en anglès i algunes explicacions científiques han estat molt difícils de comprendre, la complexitat del tema en general i la terminologia confusa, com per exemple la utilització indistinta en molts articles dels termes «nanomaterials» i «nanopartícules».

Finalment, les dificultats a les quals m'he enfrontat en la part experimental de manera global són la definició del mètode d'anàlisi i els paràmetres de la mida de les mostres a tenir en compte en aquest i l'explicació de tot de manera simplificada. En l'experiment 1 l'adversitat més gran ha estat elaborar un disseny experimental complet de manera autònoma i en l'experiment 2 extreure les conclusions a causa de la gran quantitat de gràfics que s'han estudiat.

11. VALORACIONS PERSONALS

En general, estic satisfeta amb el treball de recerca final sobretot per la quantitat d'esforç que hi he posat i la quantitat de coses interessants que he après i espero haver transmès bé a qualsevol lector. Així mateix, sento que aquest treball ha estat el més difícil que he fet per les dificultats mencionades en les conclusions com és la complexitat del tema o l'elecció del mètode d'anàlisi per la part experimental.

Tanmateix, la meva estada en l'Institut de Ciència de Materials m'ha semblat una experiència única i enriquidora i, juntament amb la realització del treball de recerca, m'ha ajudat a decidir-me per una carrera futura científica. Treballar en un laboratori de debò m'ha permès adonar-me de les possibilitats d'investigació que ofereix un tema que pot semblar molt concret (en aquest cas els *quatsomes*) i de la constància i la part més tediosa del treball experimental, ja que s'han de fer moltes repeticions d'un mateix procediment que potser al final no permeten fer cap descobriment.

Pel que fa a les coses a millorar en el treball, en la part teòrica considero que algunes explicacions podrien ser millors i que potser s'hauria d'haver escollit un tema més específic per a reduir la complexitat d'aquest per molt que signifiqui una reducció de la quantitat de coses apreses.

Finalment, considero que en la part pràctica es podria millorar la simplicitat de l'anàlisi i conclusions i algun aspecte del mètode d'anàlisi emprat. A més a més, es podrien haver fet més repeticions en els dos experiments per a minimitzar els errors i estudiar rangs més amplis de les variables dependents (més varietat de temperatures i temps i velocitat d'agitació en el primer experiment i un rang més ampli de concentracions en el segon). En futurs experiments similars crec que s'hauria d'estudiar com afecten les variables dependents escollides en altres paràmetres de l'estabilitat de quatsomes com pot ser el potencial Z.

12. AGRAÏMENTS

En primer lloc, agraeixo la inestimable ajuda de la meva tutora, la Marta, per resoldre'm tots els dubtes de la millor manera possible, per fer possible que em seleccionessin per al programa Joves i Ciència i per tenir fe en el meu treball des del principi fins al final. Moltes gràcies per tot! També voldria donar les gràcies a tots els professors que han respost a les meves preguntes i que m'han ajudat a millorar la qualitat del treball.

En segon lloc, vull agrair a la Fundació Catalunya la Pedrera per proporcionar-me l'experiència en l'Institut de Ciència de Materials que va impulsar el treball. Tanmateix, vull dir moltes gràcies al David Piña Muñoz per ser el millor supervisor que una persona podria desitjar; gràcies per les explicacions, la paciència i per introduir-me al món dels *quatsomes*. També agraeixo a la Nora Ventosa i la resta d'investigadors o treballadors de l'ICMAB per les coses ensenyades.

Finalment, dono les gràcies als meus amics per tot el suport que m'han donat i a la meva família per suportar-me a mi i els meus nervis durant tot el procés, sense perdre l'esperança que tot sortiria bé.

13. ANNEX 1: LÍPIDS I SURFACTANTS

LÍPIDS

Què és un lípid?

Els lípids constitueixen un grup molt heterogeni de substàncies que comparteix dues característiques: són insolubles en aigua i altres dissolvents polars i són solubles en dissolvents orgànics. Així doncs, no tenen cap grup funcional distintiu. La seva composició bàsica és carboni i hidrogen, encara que també poden contenir nitrogen, fòsfor, oxigen, sofre...

Els àcids grassos

Els àcids grassos són molècules formades per una llarga cadena hidrocarbonada del tipus lineal (o alifàtica) i amb un nombre parell de carbonis. Tenen un grup carboxil, també anomenat grup àcid (COOH-) al seu extrem. En general es poden dividir en dues categories:

- **Àcids grassos saturats:** Els carbonis d'aquest tipus d'àcid gras, els quals solen ser entre 12 i 20, estableixen només enllaços covalents simples entre si. Això afavoreix que aquests àcids grassos formin ponts d'hidrogen o estableixen enllaços de Van der Waals entre ells. Tanmateix, aquesta possibilitat d'enllaçar-se els atorga un punt de fusió més gran que els insaturats i, per aquesta raó, són sòlids a temperatura ambient. Un exemple és l'àcid palmític, amb la fórmula: $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{COOH}$.
- **Àcids grassos insaturats:** Tenen un o més enllaços covalents dobles entre els seus carbonis i, com a conseqüència, posseeixen colzes (canvis de direcció on hi ha els dobles enllaços) que dificulten la formació de ponts d'hidrogen o enllaços de Van der Waals. Així mateix, a temperatura ambient són líquids pels seus baixos punts de fusió. Un exemple d'àcid gras insaturat és l'àcid oleic, trobat en l'oli d'oliva i amb la següent fórmula: $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$.

També és important destacar dues reaccions químiques en les quals intervenen els àcids grassos i, a vegades, altres tipus de lípids:

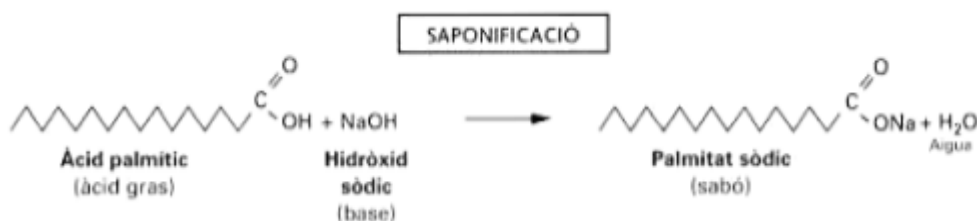
- **Reacció d'esterificació:** És la reacció d'un grup alcohol (-OH) amb un àcid gras, la qual dona un èster i aigua. És important perquè la majoria de lípids són èsters.



Imatge 1. Reacció d'esterificació. Font:

<https://bachilleratoenlinea.com/educar/mod/lesson/view.php?id=4775&lang=en>

- **Saponificació:** És la reacció d'un àcid gras amb una base forta com l'hidròxid de potassi (KOH) o l'hidròxid de sodi (NaOH). Els productes són una sal d'àcid gras (sabó) i aigua. La ionització dels grups -COOK i -COONa dels sabons, la qual es dona més que en els grups àcids (-COOH), és la raó que els sabons puguin formar dispersions col·loïdals en medis insolubles.



Imatge 2. Reacció d'esterificació. Font:

https://educaciodigital.cat/iesb7/moodle/pluginfile.php/321402/mod_resource/content/1/L%C3%ADpids.pdf

Finalment, cal destacar la naturalesa amfipàtica dels àcids grassos. Aquests tenen una regió apolar i hidròfoba (la cadena hidrocarbonada) i una regió polar i hidròfila (extrem carboxílic). Gràcies a aquesta propietat els sabons formen micel·les en aigua (o altres dissolvents apolars) col·locant-se amb la part hidròfila en contacta amb l'aigua i la hidròfoba a dins. També són amfipàtics alguns lípids insaponificables.

Classificació

Els lípids es classifiquen en dos grans: els lípids saponificables, els quals tenen àcids grassos en la seva composició molecular i enllaços èster (-COOR-) que els permeten fer la saponificació i els lípids insaponificables, sense àcids grassos i enllaços èster en la seva composició.

Lípids saponificables

Els principals tipus de lípids saponificables són:

- **Acilglicèrids:** Es formen per l'esterificació d'un, dos o tres àcids grassos amb un glicerol (alcohol amb tres grups -OH). Segons el nombre d'àcids grassos que els componen són monoacilglicèrids (un àcid gras), diacilglicèrids (dos àcids grassos) o triacilglicèrids (tres àcids grassos).
- **Cèrids o ceres:** S'obtenen de l'esterificació d'un àcid gras de cadena llarga (14 a 36 carbonis) amb un alcohol de cadena llarga també (14 a 30 carbonis). Són apolars i completament insolubles en dissolvents apolars.
- **Fosfolípids:** Els fosfolípids són molècules amfipàtiques que poden ser de dos tipus. El primer són els fosfoglicèrids, els quals són èsters formats per dos àcids grassos, un glicerol, un alcohol (generalment amb grup amino (-NH₂)) i un àcid fosfòric (H₃PO₄). Alguns exemples són la fosfatidiletanolamina, la fosfatidilcolina i la fosfatidilserina. El segon tipus són els fosfoesfingolípids, uns èsters amb comportament amfipàtic i compostos per un àcid gras, un aminoalcohol de cadena llarga (esfingosina), un aminoalcohol i un grup fosfat (PO₄³⁻). Un exemple és l'esfingomielina (està en una part de les neurones).
- **Glicoesfingolípids:** Són èsters obtinguts amb la unió d'un àcid gras, una esfingosina i un glúcid³⁸. Dos exemples són els cerebròsids, el glúcid és un monosacàrid³⁹ o oligosacàrid⁴⁰ senzill, o els gangliòsids, el glúcid és un oligosacàrid complex.

Lípids insaponificables

Els lípids insaponificables més importants són:

- **Isoprenoides o terpens:** Són el resultat de la unió de molècules d'isoprè (2-metil-1,3-butandiè) en estructures lineals o cícliques. Abunden en el món vegetal, sent alguns exemples les vitamines A, K i E, pigments vegetals com els carotens, el cautxú i l'esqualè (precursor del colesterol).
- **Esteroides:** Els esteroides deriven dels terpens i contenen en la seva estructura una molècula d'esterà o ciclopentaperhidrofenantrè. Aquest tipus de lípids insaponificables inclouen:

³⁸ **Glúcid:** Biomolècula orgànica formada bàsicament per carboni (C), hidrogen (H) i oxigen (O) en la següent proporció C_nH_{2n}O_n. Sempre tenen un grup carbonil (un carboni que forma un enllaç covalent doble amb l'oxigen). També s'anomenen hidrats de carboni. [9, p. 32]

³⁹ **Monosacàrid:** Unitat constituent dels glúcids, amb fórmula general (CH₂O)_n. [4]

⁴⁰ **Oligosacàrid:** Glúcid format per la unió d'entre 2 i 10 monosacàrids. [4]

- **Esterols:** Es caracteritzen sobretot per tenir un grup alcohol en el carboni 3 i una cadena carbonada alifàtica en el 17. L'exemple més conegut és el colesterol, una molècula amfipàtica que es troba a la membrana plasmàtica (membrana més externa) de les cèl·lules animals i l'estabilitza. Un altre són els àcids biliars, derivats del colesterol, amfipàtics i tensioactius, i la vitamina D.
- **Hormones esteroidals:** Les hormones són missatgers químics que ajuden a regular el metabolisme d'un organisme (les reaccions químiques que es donen en aquest). Les de tipus esteroide es caracteritzen per formar un doble enllaç amb un oxigen al carboni 3. Poden ser hormones suprarenals, com l'aldosterona (regula l'equilibri de sodi i potassi) o el cortisol (relacionada amb l'estrès i reguladora de metabolisme de degradació), i les hormones sexuals, com poden ser la testosterona (hormona sexual masculina) o els estrògens i la progesterona (hormones sexuals femenines).
- **Prostaglandines:** Provenen de l'àcid araquidònic i destaquen per participar en la coagulació de la sang, l'aparició de la febre i estimular receptors de dolor.

Tota la informació s'ha extret de les fonts d'informació [2], [4], [9, p. 50-59], [91].

SURFACTANTS

S'anomena surfactants o tensioactius a les substàncies que disminueixen la tensió superficial (propietat física que es pot definir com el treball necessari per augmentar la superfície d'un líquid per unitat d'àrea) d'un líquid o de la superfície de contacte entre dues fases d'un sistema heterogeni.

Els surfactants són molècules amfipàtiques. D'una banda, tenen una part hidròfoba que pot ser una cadena hidrocarbonada, una cadena d'èter d'alquil, una cadena fluorocarbonada i una cadena de siloxà ($\text{H}_3\text{Si}(-\text{OSiH}_2)_n-\text{OSiH}_3$). D'altra banda, tenen una part hidròfila que defineix el tipus de surfactant:

- **Surfactants no iònics:** La part hidròfila no està carregada elèctricament.
- **Surfactants iònics:** La part hidròfila està carregada.
 - **Surfactants iònics:** La càrrega de la part hidròfila és positiva.

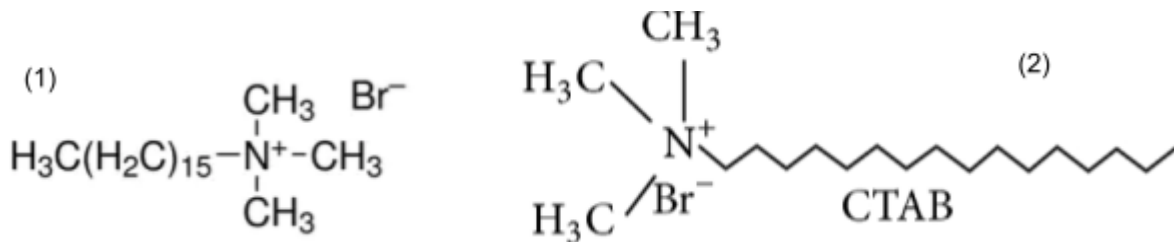
- Surfactants catiónics: La càrrega de la part hidròfila és negativa.
- Surfactants zwitteriònics: La part hidròfila té una part amb càrrega positiva i una amb càrrega negativa.

Els surfactants d'amoni quaternari

Els surfactants d'amoni quaternari són surfactants catiónics i sals d'amoni quaternari que poden utilitzar-se com a tensioactiu. Al seu torn, una sal d'amoni quaternari és una molècula en la qual un nitrogen amb una càrrega positiva, i el qual forma quatre enllaços covalents de carboni-nitrogen, s'uneix amb un anió.

Alguns exemples d'aquest tipus de surfactant, els quals s'han emprat en el segon experiment i són el tipus de surfactant utilitzat per a la fabricació de *quatsomes* són:

- **Bromur d'hexadeciltrimetilamoni**: També conegut com CTAB, es fa servir com a surfactant, detergent i antimicrobià, entre altres. Té la següent estructura i fórmula molecular:

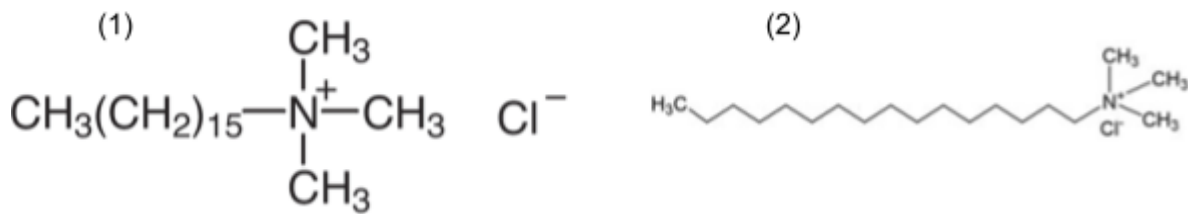


Imatge 3. Fórmula semidesenvolupada de CTAB (1) i estructura molecular de CTAB (2).

Font (1): <https://www.sigmaaldrich.com/ES/es/substance/cetrimoniumbromide3644557090>

Font (2): <https://doi.org/10.1155/2014/863049>

- **Clorur d'hexadeciltrimetilamoni**: Es coneix també com a CTAC s'empra com a surfactant, desinfectant, detergent, en condicionadors de cabell... La seva estructura i fórmula molecular és:

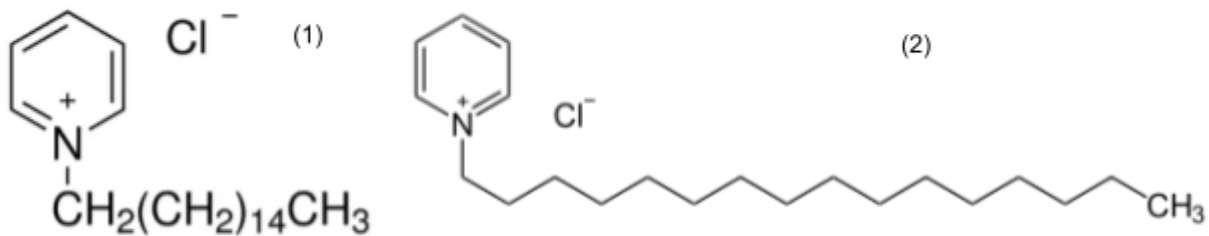


Imatge 4. Fórmula semidesenvolupada de CTAC (1) i estructura molecular de CTAC (2).

Font (1): <https://cymitquimica.com/es/productos/3B-H0082/112-02-7/hexadecyltrimethylammonium-chloride/>

Font (2): <https://www.pharmaffiliates.com/en/112-02-7-hexadecyltrimethylammonium-chloride-pa270019950.html>

- **Clorur d'hexadecilpiridini:** També anomenat CPC es emprat com a medicament antisèptic, tractament de gola o genives i surfactant, entre altres. Té la següent estructura i fórmula molecular:

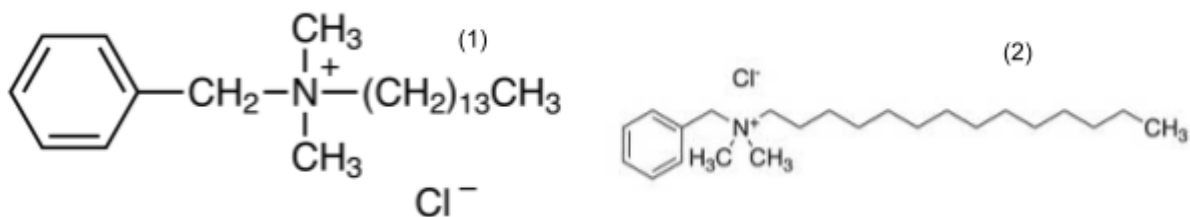


Imatge 5. Fórmula semidesenvolupada de CPC (1) i estructura molecular de CPC (2).

Font (1): <https://www.sigmaaldrich.com/ES/es/product/aldrich/855561>

Font (2): https://en.wikipedia.org/wiki/Cetylpyridinium_chloride

- **Clorur de benzildimetiltetradecilamoni:** També conegut com a MKC s'utilitza com a surfactant, detergent, preservatiu de fusta... La seva estructura i fórmula molecular és:

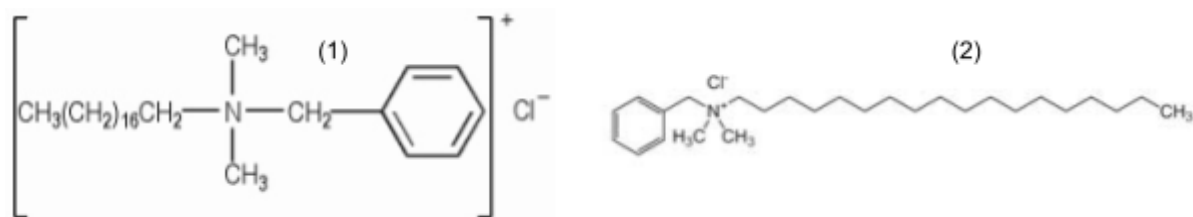


Imatge 6. Fórmula semidesenvolupada de MKC (1) i estructura molecular de MKC (2).

Font (1): <https://cymitquimica.com/es/productos/3B-A0208/139-08-2/benzyltrimethyltetradecylammonium-chloride/>

Font (2): <https://www.pharmaffiliates.com/en/139-08-2-benzyltrimethyltetradecylammonium-chloride-pa2617510.html>

- **Clorur d'estearildimetilbenzilamoni:** També anomenat ST. Aquest compost es fa servir com a surfactant, emulsionant, fungicida, desinfectant... Té la següent estructura i fórmula molecular:



Imatge 7. Fórmula semidesenvolupada de ST (1) i estructura molecular de ST (2).

Font (1): <https://incidecoder.com/ingredients/stearalkonium-chloride>

Font (2): <https://www.pharmaffiliates.com/en/122-19-0-stearalkonium-chloride-pa2617530.html>

Tota la informació sobre els surfactants s'ha extret de les fonts d'informació [92]–[94]

14. ANNEX 2: PROTOCOL D'ELABORACIÓ DE LA MOSTRA DE QUATSOMES AMB COLESTEROL I CTAB EMPRANT LA TÈCNICA DELOS-SUSP

1. PREPARACIÓ DE MOSTRA DE QUATSOMES

Tant les concentracions com les quantitats necessàries de cada component per la preparació de la mostra segueixen un protocol elaborat per investigadors del grup de recerca NANOMOL de l'Institut de Ciència de Materials de Barcelona.

1.1 CÀLCULS INICIALS

Per a poder calcular el volum d'etanol i massa de CTAB necessaris s'ha partit de les dades i requisits següents:

Dades

Massa de colesterol: 58,01 mg

Massa molecular colesterol: 386,65 g/mol

Massa molecular CTAB: 364,48 g/mol

Concentració de dissolució de colesterol i etanol: 20 mg colesterol/ ml d'etanol

Ràtio de mols de CTAB i colesterol: 1:1 (1 mol de CTAB per cada mol de colesterol).

Càlcul de volum d'etanol per dissolució de colesterol en etanol:

$$58,01 \text{ mg colesterol} \cdot \frac{1 \text{ ml etanol}}{20 \text{ mg colesterol}} = 2,9 \text{ ml d'etanol}$$

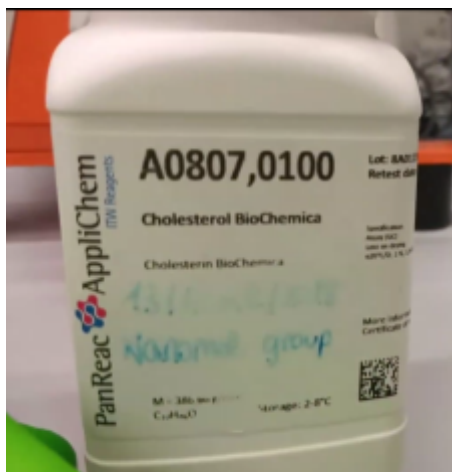
Càlcul de massa de CTAB per la dissolució de CTAB en aigua

$$58,01 \cdot 10^{-3} \text{ g colesterol} \cdot \frac{1 \text{ mol colesterol}}{386,65 \text{ g colesterol}} \cdot \frac{1 \text{ mol CTAB}}{1 \text{ mol colesterol}} \cdot \frac{364,48 \text{ g CTAB}}{1 \text{ mol CTAB}} = 54,67 \text{ mg}$$

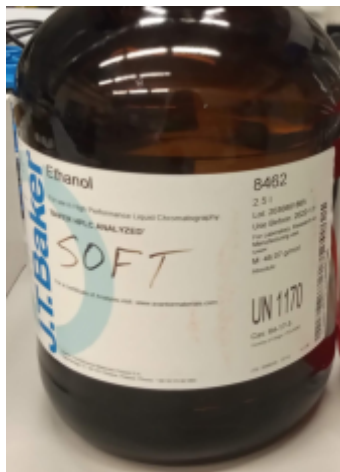
CTAB

1.2 PREPARACIÓ DE MOSTRA PER AL REACTOR: DISSOLUCIÓ DE COLESTEROL I ETANOL

1. Preparar material necessari per a aquesta part: vial de vidre de 6 ml netejat amb pistola d'aire comprimit, tap del vial, espàtula, colesterol, parafilm, etanol, micropipeta de 10 ml, màquina d'ultrasons, bàscula analítica d'alta precisió de laboratori i material de protecció* (guants, bata de laboratori i ulleres de protecció).



Imatge 1. Colesterol



Imatge 2. Etanol



Imatge 3. Balança analítica d'alta precisió

2. Col·locar un vial a sobre la bàscula i tarar-lo. A continuació, emprant l'espàtula pesar 58,01 mg de colesterol i tapar el vial.

3. Utilitzant la micropipeta de 10 ml abocar 2,9 ml d'etanol dins el vial amb colesterol.

4. Tapar el vial i assegurar amb parafilm.

5. Per a dissoldre el colesterol en l'etanol omplir la màquina d'ultrasons amb una mica aigua destil·lada i encendre-la (botó *ON*). Seguidament, configurar el programa de la màquina a 5 min i una temperatura de 35 °C.

6. Col·locar el vial a dins i pitjar el botó perquè comenci (*RUN* en la imatge 4).

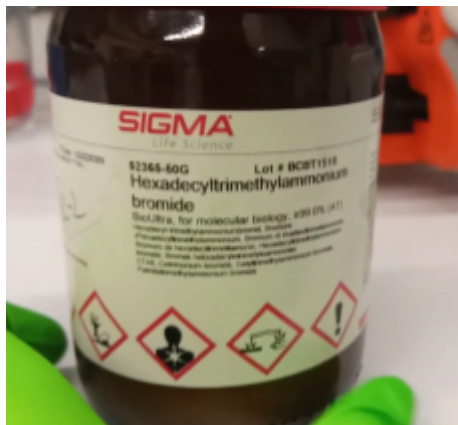


Imatge 4. Màquina d'ultrasons

* El material de protecció és necessari per no contaminar les mostres i també per les condicions del laboratori on s'ha realitzat l'experiment. A més a més, és un material que és comú per tot el procediment de l'experiment.

1.3 PREPARACIÓ DE FASE AQUOSA PER DESPRESSURITZACIÓ: DISSOLUCIÓ AQUOSA DE CTAB

7. Preparar materials necessaris: tros de paper, espàtula, micropipeta de 10 ml, recipient de plàstic gran amb tapa, aigua MilliQ, CTAB, bany tèrmic i balança analítica d'alta precisió.



Imatge 5. CTAB



Imatge 6. Màquina d'ultrasons

8. Col·locar un tros de paper sobre la balança i tarar-lo. Amb l'ajuda de l'espàtula pesar 54,67 mg de CTAB.

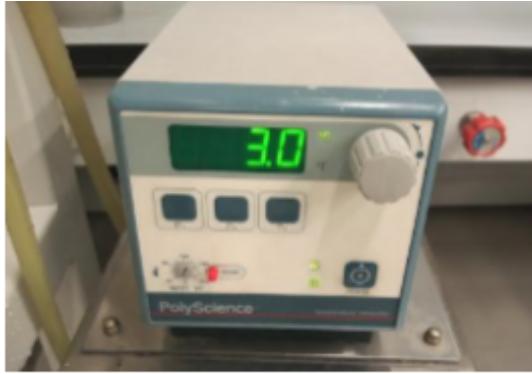
9. Abocar dins de recipient de plàstic gran netejat amb una pipeta de vidre i etanol i després tapar el recipient.

10. Afegir 26 ml d'aigua MilliQ al recipient utilitzant una micropipeta de 10 ml i tapar el recipient amb el tap.

11. Dissoldre CTAB en l'aigua fent servir un bany tèrmic. Per això, cal encendre el bany tèrmic, ajustar a 30 °C la temperatura en el dispositiu de control i un cop la temperatura arribi a la desitjada prémer *Set*.

2. PREPARACIÓ INICIAL DE MATERIALS PER AL DELOS-SUSP

12. Encendre els dos banys termostàtics (bany termostàtic per la xeringa i la bomba per escalfar el reactor), els quals es mostren en les següents imatges:



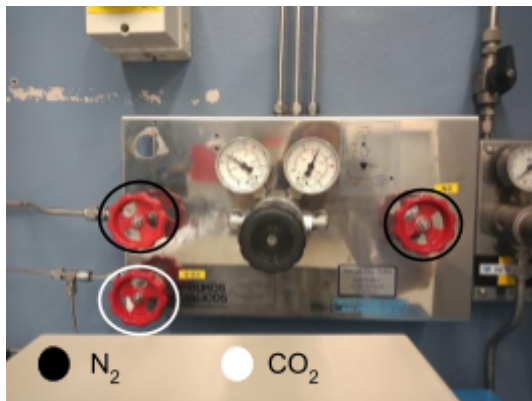
Imatge 7. Bany termostàtic per xeringa ISCO



Imatge 8. Bomba per escalfar reactor

13. Obrir les bombones una bombona de gas de diòxid de carboni i una de nitrogen. Aquestes es troben a l'exterior del laboratori.

14. Tornar al laboratori obrir totes les vàlvules de gasos del panell de control.



Imatge 9. Panell de control interior de gasos



Imatge 10. Dispositiu de control de xeringa ISCO

15. Obrir vàlvula d'interior de campana.

16. Encendre xeringa ISCO amb els dos interruptors i comprovar la seva pressió (115 bar) i volum (emplenar amb CO₂ si el volum no està al màxim, aproximadament 260 ml, pitjant *Refill*).

17. Tancar vàlvula interior per aïllar la xeringa.

18. Pitjar els botons de *constant press + run*, per mantenir la pressió sempre a 115 bar durant tot el procés.

3. COL·LOCACIÓ I NETEJA DEL REACTOR

19. Preparar material necessari: reactor, dues pinces metàl·liques de subjecció, dues claus angleses, camisa de reactor, campana amb vàlvules de control de flux de gasos, etanol i pipeta de vidre amb tetina.



Imatge 11. Xeringa ISCO

20. Subjectar el reactor amb pinces metàl·liques i ajustar amb les dues claus angleses en el punt indicat en la imatge 14.



Imatge 12. pipeta de vidre amb tetina i pot amb etanol.

21. Posar la camisa per sobre del reactor superior amb l'orientació adequada (assenyalada amb fletxes en la camisa).

22. Treure la part inferior del reactor baixant la part amb rodetes (vegeu imatge 14) i subjectar-la amb una pinça perquè no es caigui. Seguidament, tancar-la amb la V1 (vegeu imatge 14)

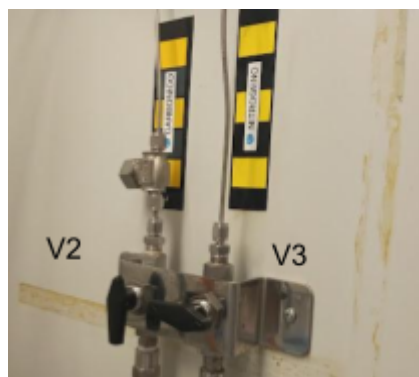
23. Utilitzant una pipeta de vidre i tetina emplenar la part inferior del reactor amb etanol.

24. Tornar a ajuntar el reactor inferior amb el superior (de la mateixa manera que s'ha tret el primer) i baixar la camisa fins al reactor inferior.

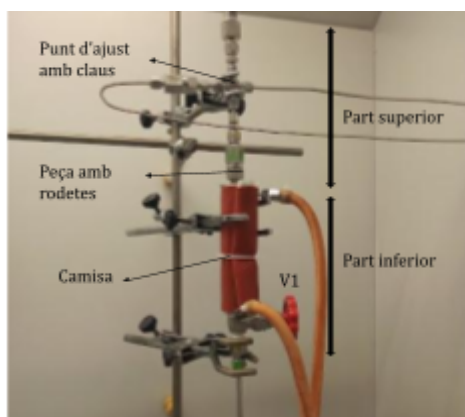
25. Obrir V2 (vàlvula del diòxid de carboni) i esperar aproximadament 5 minuts.

26. Tancar V2 i obrir V3 (la del nitrogen). Agafar recipient de plàstic i col·locar baix reactor. Obrir V1 i buidar tot el reactor fins que només surti nitrogen.

27. Quan la pressió de la ISCO sigui de 0 bar tancar V3.



Imatge 13. Vàlvules de gasos dins de campana.



Imatge 14. Parts del reactor

4. ADDICIÓ DE CO₂ AMB LA MOSTRA

28. Preparar el material necessari: dissolució de colesterol en etanol, dissolució de CTAB en aigua MilliQ i pipeta i tetina de vidre (també calen tots els instruments i parts del reactor mencionades en els passos anteriors).

29. Tornar a establir les mateixes condicions de volum i pressió que les descrites en el pas 16 en la xeringa ISCO.

30. Pujar la camisa del reactor i tornar a treure la part inferior. A continuació, tancar la V1. **31.** Amb pipeta de vidre i tetina afegir la dissolució de colesterol i etanol dins el reactor.

32. Recol·locar el reactor inferior i baixar camisa fins al reactor inferior. Esperar 5 minuts perquè la camisa escalfi lleugerament la mostra.

33. Comprovar que la V1 estigui ben tancada i no hi hagi fugues (mirar si surten bombolles del reactor quan se submergeix aquest en un recipient amb aigua) i obrir la V2 després d'abaixar lleugerament la campana.

34. Esperar una hora comprovant de tant en tant que les condicions siguin estables.

5. DESPRESSURITZACIÓ DE LA MOSTRA

35. Obrir V3. El nitrogen actuarà com a èmbol per la mostra del reactor.

36. Submergir el tub del reactor inferior en el recipient amb la fase aquosa (dissolució de CTAB en aigua MilliQ) i sostenir el recipient fermament durant la resta del procés.

37. Amb l'altre braç obrir molt a poc a poc V1 i deixar sortir la mostra amb un flux constant ajustant la V1 constantment.

38. Quan tota la mostra ha sortit (hi haurà un canvi en el so i es veurà una variació en el flux) esperar fins que la pressió de la xeringa sigui de 0 bar i tancar V3. Seguidament, abocar la mostra del recipient de plàstic a un vial de vidre gran (vegeu imatge X).



Imatge 15. Mostra de quatsomes



Imatge 16. Jo realitzant la despressurització

6. PASSOS FINALS

39. Prémer botó *Stop* a la xeringa ISCO i apagar aquesta i els banys termostàtics.

40. Tancar totes les vàlvules de gasos internes i les bombones de gas exteriors.

15. ANNEX 3: PROTOCOL PER MESURAR LA MIDA D'UNA MOSTRA AMB EL ZETASIZER NANO ZS

1. MATERIALS

- Cubetes estàndard de plàstic del Zetasizer Nano ZS i tapa de les cubetes.
- Micropipeta d'1 ml i puntes per a la micropipeta
- Zetasizer Nano ZS i ordinador amb el Zetasizer *software* connectat a l'aparell
- Pistola d'aire comprimit
- Mostres per mesurar
- Guants, bata de laboratori i ulleres de protecció*.

* Les ulleres són necessàries en el laboratori que he estat perquè es treballa amb pressions elevades (no en aquest experiment).

2. PROCEDIMENT

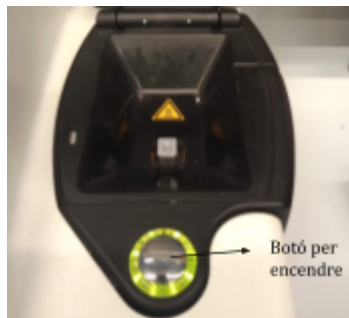
1. Netejar les cubetes amb la pistola d'aire comprimit.
2. Emprant la micropipeta d'1 ml abocar 1 ml de la mostra que es vol mesurar a dins d'una cubeta estàndard del Zetasizer Nano ZS i es tanca la cubeta amb un tap.
3. Seguidament, cal encendre el Zetasizer Nano ZS, aixecar la seva tapa i inserir la cubeta dins el forat corresponent. Després d'això s'ha de tancar la tapa de l'aparell.
4. A continuació, en la pantalla de l'ordinador, amb el Zetasizer Software obert i havent creat un arxiu nou per a les mesures de l'experiment, seleccionar la pestanya de *Measure* i pel tipus de mesura cal clicar a *Manual*.
5. En la pantalla apareixerà una nova pestanya en la qual cal especificar les característiques de la mostra i de la mesura de la mida. En primer lloc cal seleccionar l'opció de *Size* (mida) pel tipus de mesura. En segon lloc, cal nombrar la mostra; el format del nom per als dos experiments és:
Experiment 1: QT_TEMPERATURA_AGITACIÓ AMB VÒRTEX (VOR) VELOCITAT D'AGITACIÓ (1/2).NOMBRE DE REPETICIÓ (1/2)/NO AGITACIÓ AMB VÒRTEX (NOVOR)_DATA DE MESURA Un exemple és: QT_22_VOR1.1_22/7/2022
Experiment 2: SURFACTANT_CONCENTRACIÓ_TEMPERATURA. Exemple: CTAB_100ug/ml_37
6. Seguidament, cal clicar a la pestanya de *Dispersant* i seleccionar el medi de la mostra.

7. A continuació s'ha d'establir la temperatura de la mesura en la pestanya de *Temperature*.
8. Després, és necessari escollir l'opció de *Disposable cuvettes* en la pestanya de *Cell* (aquest és el tipus de cubeta utilitzat en els experiments).
9. Finalment, s'ha de clicar a l'*Ok* situat en la cantonada inferior de la pestanya, la qual cosa iniciarà la mesura. Un cop finalitzada, obrir la tapa del Zetasizer Nano ZS i treure la cubeta.

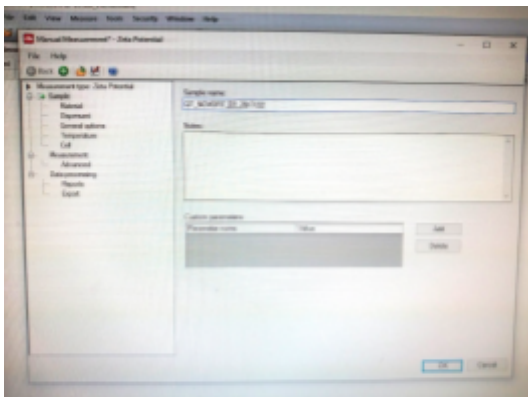
A continuació es mostren unes fotografies d'una mesura:



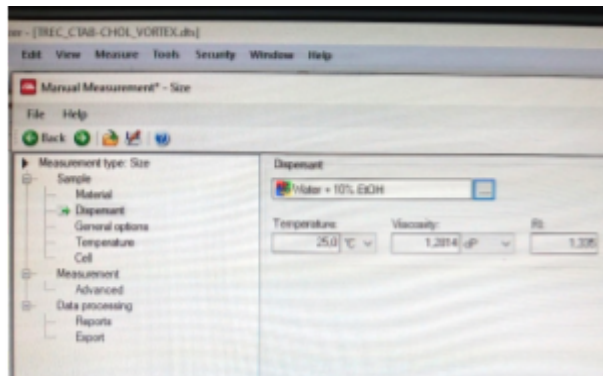
Imatge 1. Zetasizer Nano ZS amb ordinador al costat



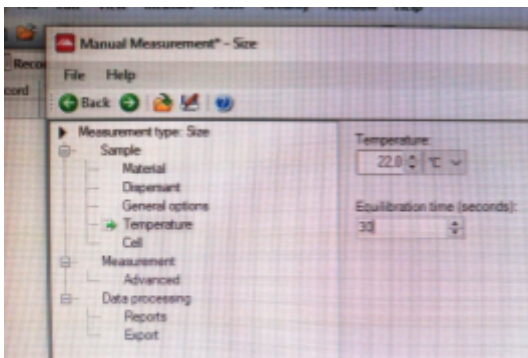
Imatge 2. Interior del Zetasizer Nano ZS



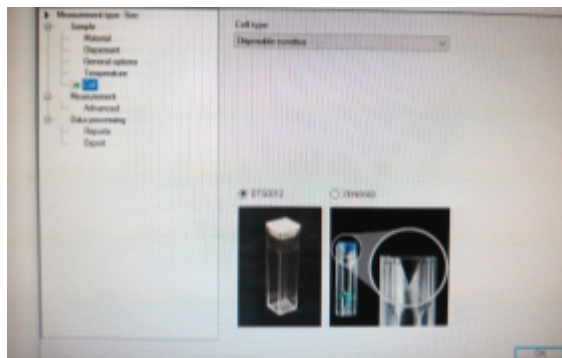
Imatge 3. Pestanya de nom de la mostra. En aquest cas, hi ha hagut un error tant en el format del nom com en el tipus de mesura, tot i que l'apariència de la pestanya és igual si es mesura la mida.



Imatge 4. Pestanya *Dispersant*; en aquest cas el medi és aigua amb 10% d'etanol



Imatge 5. Pestanya *temperature*; en aquest cas la temperatura és de 20 °C.



Imatge 6. Pestanya *Cell* on hi ha marcada la cubeta emprada en els experiments. Tanmateix, a la cantonada inferior es veu l'opció OK que cal clicar per iniciar la mesura.

16. ANNEX 4: CÀLCULS DE VOLUM INICIAL DE CADA MOSTRA PER A L'EXPERIMENT 2

Batch	Composition of nanovesicles	High concentration range (mM)	High concentration range (mg/ml)	Media
Cholesterol:CPC	Cholesterol	7.3	2.82	Water with 10% EtOH (v/v)
	Cetylpyridinium chloride (CPC)	7.3	2.48	
Cholesterol:CTAB	Cholesterol	7.3	2.82	Water with 10% EtOH (v/v)
	Cetrimonium bromide (CTAB)	7.3	2.66	
Cholesterol:CTAC	Cholesterol	7.3	2.82	Water with 10% EtOH (v/v)
	Cetrimonium chloride (CTAC)	7.3	2.34	
Cholesterol:MKC	Cholesterol	7.3	2.82	PBS 100 mM with 10% EtOH (v/v)
	Miristalkonium chloride (MKC)	7.3	2.69	
Cholesterol:ST	Cholesterol	7.3	2.82	Water with 10% EtOH (v/v)
	Stearalkonium chloride (ST)	7.3	3.10	

Els volums inicials que calen per fer les dilucions de l'experiment 2 s'han calculat a partir de les concentracions de surfactants (CPC, CTAB, CTAC, MKC i ST) en mg/ml que es mostren en la taula en la quarta columna. Abans dels càlculs de volum inicial, però, cal tenir en compte que la massa de quatsomes que es necessita per la dilució inicial (amb un volum de 10 ml) és de 1000 µg per cada mostra.

Un cop establerta la massa de surfactant/quatsomes (és equivalent perquè el surfactant es troba en una ràtio equimolar amb el colesterol) que cal es poden calcular els volums inicials de cada mostra de la següent manera:

$$\text{CTAB: } 1000 \mu\text{g CTAB} \cdot \frac{1000 \mu\text{l CTAB}}{2660 \mu\text{g CTAB}} \approx 375 \mu\text{l CTAB}$$

$$\text{CTAC: } 1000 \mu\text{g CTAC} \cdot \frac{1000 \mu\text{l CTAC}}{2340 \mu\text{g CTAC}} \approx 427 \mu\text{l CTAC}$$

$$\text{CPC: } 1000 \mu\text{g CPC} \cdot \frac{1000 \mu\text{l CPC}}{2480 \mu\text{g CPC}} \approx 403 \mu\text{l CPC}$$

$$\text{ST: } 1000 \mu\text{g ST} \cdot \frac{1000 \mu\text{l ST}}{3100 \mu\text{g ST}} \approx 322 \mu\text{l ST}$$

$$\text{MKC: } 1000 \mu\text{g MKC} \cdot \frac{1000 \mu\text{l MKC}}{2690 \mu\text{g MKC}} \approx 372 \mu\text{l MKC}$$

17. ANNEX 5: MÉS DADES I DETALLS DE MATERIALS

Composició dels medis de les dilucions de l'experiment 2

Medi aquós (aigua amb 10,7 % d'etanol): 223,25 ml d'aigua MilliQ + 26,75 ml d'etanol

Medi PBS: 5 ml Kpi + 2,19 g de clorur de sodi + 250 ml d'aigua MilliQ

- **Kpi:** 4.35 g de fosfat de dipotassi + 3,4 g de fosfat de monopotassi + 100 ml d'aigua MilliQ.

Dades de les mesures fetes amb Zetasizer Nano ZS de l'experiment 1

Record	Type	Sample Name	Measurement Date and Time	T °C	Zeta Potential mV	Z-Average d.nm	Pk 1 Mean Int d.nm	Pk 2 Mean Int d.nm	Pk 3 Mean Int d.nm
1	Size	QT_22_NOVOR_28/7/22 1	jueves, 28 de julio de 2022 15:19:02	22.0		61.35	74.51	4307	0.000
2	Size	QT_22_NOVOR_28/7/22 2	jueves, 28 de julio de 2022 15:21:26	22.0		62.24	73.29	4226	12.55
3	Size	QT_22_NOVOR_28/7/22 3	jueves, 28 de julio de 2022 15:23:51	22.0		62.58	78.55	4128	0.000
7	Size	QT_22_VOR1.1_28/7/22 1	jueves, 28 de julio de 2022 15:33:09	22.0		60.25	71.33	4387	0.000
8	Size	QT_22_VOR1.1_28/7/22 1	jueves, 28 de julio de 2022 15:35:23	22.0		62.16	78.99	4687	0.000
9	Size	QT_22_VOR1.1_28/7/22 1	jueves, 28 de julio de 2022 15:37:37	22.0		62.32	81.08	4521	0.000
10	Size	QT_22_VOR2.1_28/7/22 1	jueves, 28 de julio de 2022 15:45:00	22.0		60.20	71.01	4385	0.000
11	Size	QT_22_VOR2.1_28/7/22 2	jueves, 28 de julio de 2022 15:47:13	22.0		60.87	76.91	0.000	0.000
12	Size	QT_22_VOR2.1_28/7/22 3	jueves, 28 de julio de 2022 15:49:27	22.0		61.07	81.87	0.000	0.000
13	Size	QT_22_VOR1.2_28/7/22 1	jueves, 28 de julio de 2022 15:57:25	22.0		62.66	75.59	4382	0.000
14	Size	QT_22_VOR1.2_28/7/22 2	jueves, 28 de julio de 2022 15:59:49	22.0		63.13	79.50	4397	11.51
15	Size	QT_22_VOR1.2_28/7/22 3	jueves, 28 de julio de 2022 16:02:14	22.0		63.08	82.77	4563	0.000
16	Size	QT_22_VOR2.2_28/7/22 1	jueves, 28 de julio de 2022 16:08:21	22.0		60.89	79.88	4775	0.000
17	Size	QT_22_VOR2.2_28/7/22 2	jueves, 28 de julio de 2022 16:10:46	22.0		62.11	87.76	0.000	0.000
18	Size	QT_22_VOR2.2_28/7/22 3	jueves, 28 de julio de 2022 16:13:10	22.0		62.32	88.21	0.000	0.000
19	Size	QT_40_VOR1.1_28/7/22 1	jueves, 28 de julio de 2022 16:22:43	40.0		61.33	79.85	0.000	0.000
20	Size	QT_40_VOR1.1_28/7/22 2	jueves, 28 de julio de 2022 16:24:58	40.0		58.84	73.53	1233	0.000
21	Size	QT_40_VOR1.1_28/7/22 3	jueves, 28 de julio de 2022 16:27:12	40.0		57.97	70.56	4787	12.43
22	Size	QT_40_noVOR_28/7/22 1	jueves, 28 de julio de 2022 16:33:35	40.0		59.09	70.71	4625	0.000
23	Size	QT_40_noVOR_28/7/22 2	jueves, 28 de julio de 2022 16:36:00	40.0		58.36	73.03	4563	0.000
24	Size	QT_40_noVOR_28/7/22 3	jueves, 28 de julio de 2022 16:38:25	40.0		56.81	63.68	2789	0.000
25	Size	QT_40_VOR2.1_29/7/22 1	viernes, 29 de julio de 2022 11:46:03	40.0		70.53	76.06	4782	0.000
26	Size	QT_40_VOR2.1_29/7/22 2	viernes, 29 de julio de 2022 11:48:07	40.0		67.70	80.40	0.000	0.000
27	Size	QT_40_VOR2.1_29/7/22 3	viernes, 29 de julio de 2022 11:50:11	40.0		67.20	78.61	0.000	0.000
28	Size	QT_40_VOR1.2_29/7/22 1	viernes, 29 de julio de 2022 11:55:57	40.0		68.38	82.08	0.000	0.000
29	Size	QT_40_VOR1.2_29/7/22 2	viernes, 29 de julio de 2022 11:58:01	40.0		66.93	77.07	4667	0.000
30	Size	QT_40_VOR1.2_29/7/22 3	viernes, 29 de julio de 2022 12:00:05	40.0		67.15	76.18	4852	0.000
31	Size	QT_40_VOR2.2_29/7/22 1	viernes, 29 de julio de 2022 12:05:07	40.0		69.76	73.83	5288	0.000
32	Size	QT_40_VOR2.2_29/7/22 2	viernes, 29 de julio de 2022 12:07:12	40.0		68.08	80.20	0.000	0.000
33	Size	QT_40_VOR2.2_29/7/22 3	viernes, 29 de julio de 2022 12:09:16	40.0		67.28	75.89	4436	0.000
34	Size	QT_4_NOVOR_29/7/22 1	viernes, 29 de julio de 2022 12:20:26	4.1		69.32	92.24	4816	0.000
35	Size	QT_4_NOVOR_29/7/22 2	viernes, 29 de julio de 2022 12:22:51	4.0		73.89	101.9	4251	0.000
36	Size	QT_4_NOVOR_29/7/22 3	viernes, 29 de julio de 2022 12:25:15	4.0		75.92	99.60	18.88	4432
37	Size	QT_4_VOR1.1_29/7/22 1	viernes, 29 de julio de 2022 12:31:23	4.0		67.57	80.61	4076	0.000
38	Size	QT_4_VOR1.1_29/7/22 2	viernes, 29 de julio de 2022 12:33:38	4.0		73.24	89.43	14.44	4925
39	Size	QT_4_VOR1.1_29/7/22 3	viernes, 29 de julio de 2022 12:35:52	4.0		73.78	88.03	3961	0.000
40	Size	QT_4_VOR2.1_29/7/22 1	viernes, 29 de julio de 2022 12:42:08	4.0		65.20	95.88	0.000	0.000
41	Size	QT_4_VOR2.1_29/7/22 2	viernes, 29 de julio de 2022 12:44:27	4.0		71.68	92.38	5168	0.000
42	Size	QT_4_VOR2.1_29/7/22 3	viernes, 29 de julio de 2022 12:46:41	4.0		72.78	90.79	14.89	4535
43	Size	QT_4_VOR1.2_29/7/22 1	viernes, 29 de julio de 2022 12:52:49	4.0		68.32	82.75	4394	0.000
44	Size	QT_4_VOR1.2_29/7/22 2	viernes, 29 de julio de 2022 12:55:03	4.0		73.43	94.51	17.84	4589
45	Size	QT_4_VOR1.2_29/7/22 3	viernes, 29 de julio de 2022 12:57:18	4.0		74.82	103.8	0.000	0.000
47	Size	QT_4_VOR2.2_29/7/22 2	viernes, 29 de julio de 2022 13:06:09	4.0		71.06	86.29	4454	0.000
49	Size	QT_22_NOVOR_28/7/22 1_average	miércoles, 3 de agosto de 2022 9:48:20	22.0		62.06	75.46	4224	12.20
50	Size	QT_22_VOR1.1_28/7/22 1_average	miércoles, 3 de agosto de 2022 9:48:34	22.0		61.58	77.18	4485	0.000
51	Size	QT_22_VOR2.1_28/7/22 1_average	miércoles, 3 de agosto de 2022 9:48:48	22.0		60.71	76.66	4385	0.000
52	Size	QT_22_VOR1.2_28/7/22 1_average	miércoles, 3 de agosto de 2022 9:48:55	22.0		62.96	79.31	4431	11.60
53	Size	QT_22_VOR2.2_28/7/22_average	miércoles, 3 de agosto de 2022 9:49:09	22.0		61.77	85.31	4775	0.000
54	Size	QT_40_VOR1.1_28/7/22_average	miércoles, 3 de agosto de 2022 9:49:18	40.0		59.38	74.70	1217	4677
55	Size	QT_40_noVOR_28/7/22_average	miércoles, 3 de agosto de 2022 9:49:26	40.0		58.09	69.22	3511	0.000
56	Size	QT_40_VOR2.1_29/7/22_average	miércoles, 3 de agosto de 2022 9:49:38	40.0		68.47	78.37	4782	0.000
57	Size	QT_40_VOR1.2_29/7/22_average	miércoles, 3 de agosto de 2022 9:49:45	40.0		67.49	78.46	4758	0.000
58	Size	QT_40_VOR2.2_29/7/22_average	miércoles, 3 de agosto de 2022 9:49:53	40.0		68.37	76.66	4764	0.000

Descobrint el món de les nanovesícules, nanopartícules i nanomaterial

59 Size	QT_4_NOVOR_29/7/22_average	miércoles, 3 de agosto de 2022 9:50:05	4,1	73,05	97,16	4467	0,000
60 Size	QT_4_VOR1.1_29/7/22_average	miércoles, 3 de agosto de 2022 9:50:12	4,0	71,53	86,01	4207	14,44
61 Size	QT_4_VOR2.1_29/7/22_average	miércoles, 3 de agosto de 2022 9:50:27	4,0	69,89	92,45	4726	0,000
62 Size	QT_4_VOR1.2_29/7/22_average	miércoles, 3 de agosto de 2022 9:50:34	4,0	72,19	92,91	4473	0,000
63 Size	QT_4_VOR2.2_29/7/22_average	miércoles, 3 de agosto de 2022 9:51:07	4,0	67,96	87,93	4208	0,000
64 Size	QT_22_VOR1_28/7/22_1_average	viernes, 9 de diciembre de 2022 15:41:49	22,0	62,27	78,14	4455	0,000
65 Size	QT_22_VOR2_28/7/22_1_average	viernes, 9 de diciembre de 2022 15:42:13	22,0	61,24	81,00	4494	0,000
66 Size	QT_40_VOR1_28/7/22_average	viernes, 9 de diciembre de 2022 15:42:28	40,0	63,44	76,59	4668	1164
67 Size	QT_40_VOR2_29/7/22_average	viernes, 9 de diciembre de 2022 15:42:46	40,0	68,42	77,52	4771	0,000
68 Size	QT_4_VOR1_29/7/22_average	viernes, 9 de diciembre de 2022 15:43:01	4,0	71,86	90,11	4305	16,78
69 Size	QT_4_VOR2_29/7/22_average	viernes, 9 de diciembre de 2022 15:43:11	4,0	68,93	90,21	4350	0,000

Dades de les mesures fetes amb Zetasizer Nano ZS de l'experiment 2

Record	Type	Sample Name	Measurement Date and Time	T °C	Zeta Potential mV	Z-Average d.nm	Pk 1 Mean Int d.nm	Pk 2 Mean Int d.nm	Pk 3 Mean Int d.nm
1	Size	CTAB_100ug/ml_PBS_37 1	martes, 26 de julio de 2022 13:17:55	37,0		94,20	134,6	0,000	0,000
2	Size	CTAB_100ug/ml_PBS_37 2	martes, 26 de julio de 2022 13:19:58	37,0		88,54	111,8	4343	0,000
3	Size	CTAB_100ug/ml_PBS_37 3	martes, 26 de julio de 2022 13:22:02	37,0		87,41	104,1	815,0	0,000
4	Size	CTAB_20ug/ml_PBS_37 1	martes, 26 de julio de 2022 13:27:58	37,0		86,09	99,71	640,1	0,000
5	Size	CTAB_20ug/ml_PBS_37 2	martes, 26 de julio de 2022 13:30:33	37,0		84,53	173,8	3936	0,000
6	Size	CTAB_20ug/ml_PBS_37 3	martes, 26 de julio de 2022 13:33:08	37,0		83,97	104,2	4708	0,000
7	Size	CTAC_100ug/ml_PBS_37 1	martes, 26 de julio de 2022 13:38:15	37,0		87,35	99,41	4443	0,000
8	Size	CTAC_100ug/ml_PBS_37 2	martes, 26 de julio de 2022 13:40:29	37,0		83,96	95,01	3609	0,000
9	Size	CTAC_100ug/ml_PBS_37 3	martes, 26 de julio de 2022 13:42:43	37,0		82,96	84,29	1193	0,000
10	Size	CTAC_20ug/ml_PBS_37 1	martes, 26 de julio de 2022 13:47:55	37,0		89,32	105,6	5108	0,000
11	Size	CTAC_20ug/ml_PBS_37 2	martes, 26 de julio de 2022 13:50:30	37,0		86,27	121,6	4723	0,000
12	Size	CTAC_20ug/ml_PBS_37 3	martes, 26 de julio de 2022 13:53:05	37,0		84,35	116,4	4653	0,000
13	Size	CTAC_2ug/ml_PBS_37 1	martes, 26 de julio de 2022 14:08:47	37,0		88,88	99,30	4681	0,000
14	Size	CTAC_2ug/ml_PBS_37 2	martes, 26 de julio de 2022 14:12:13	37,0		89,34	103,0	4395	0,000
15	Size	CTAC_2ug/ml_PBS_37 3	martes, 26 de julio de 2022 14:15:39	37,0		86,96	101,3	4880	0,000
16	Size	CPC_100ug/ml_PBS_37 1	martes, 26 de julio de 2022 14:21:38	37,0		94,21	103,6	968,4	4272
17	Size	CPC_100ug/ml_PBS_37 2	martes, 26 de julio de 2022 14:23:42	37,0		90,04	105,7	4236	0,000
18	Size	CPC_100ug/ml_PBS_37 3	martes, 26 de julio de 2022 14:25:46	37,0		89,40	104,3	3406	0,000
19	Size	CPC_20ug/ml_PBS_37 1	martes, 26 de julio de 2022 14:30:17	37,0		84,51	83,07	1077	4441
20	Size	CPC_20ug/ml_PBS_37 2	martes, 26 de julio de 2022 14:32:31	37,0		80,22	81,82	4082	0,000
21	Size	CPC_20ug/ml_PBS_37 3	martes, 26 de julio de 2022 14:34:45	37,0		79,26	82,48	4175	0,000
22	Size	CPC_2ug/ml_PBS_37 1	martes, 26 de julio de 2022 14:40:40	37,0		107,4	98,08	0,000	0,000
23	Size	CPC_2ug/ml_PBS_37 2	martes, 26 de julio de 2022 14:43:25	37,0		104,8	114,5	4471	0,000
24	Size	CPC_2ug/ml_PBS_37 3	martes, 26 de julio de 2022 14:46:10	37,0		97,99	107,6	0,000	0,000
25	Size	CTAB_100ug/ml_H2O_37 1	martes, 26 de julio de 2022 15:02:22	37,0		73,14	94,89	4544	0,000
26	Size	CTAB_100ug/ml_H2O_37 2	martes, 26 de julio de 2022 15:04:36	37,0		74,13	94,30	4482	0,000
27	Size	CTAB_100ug/ml_H2O_37 3	martes, 26 de julio de 2022 15:06:50	37,0		74,18	113,9	0,000	0,000
28	Size	CTAB_20ug/ml_H2O_37 1	martes, 26 de julio de 2022 15:12:30	37,0		81,69	118,6	0,000	0,000
29	Size	CTAB_20ug/ml_H2O_37 2	martes, 26 de julio de 2022 15:15:05	37,0		79,92	62,65	198,7	0,000
30	Size	CTAB_20ug/ml_H2O_37 3	martes, 26 de julio de 2022 15:17:40	37,0		85,81	158,3	42,35	4828
31	Size	CTAB_2ug/ml_H2O_37 1	martes, 26 de julio de 2022 15:25:10	37,0		120,9	133,0	48,24	0,000
32	Size	CTAB_2ug/ml_H2O_37 2	martes, 26 de julio de 2022 15:28:25	37,0		104,3	179,9	39,29	4652
33	Size	CTAB_2ug/ml_H2O_37 3	martes, 26 de julio de 2022 15:31:42	37,0		106,6	201,8	52,51	4978
34	Size	CTAC_100ug/ml_H2O_37 1	martes, 26 de julio de 2022 15:37:00	37,0		67,47	78,98	3580	0,000
35	Size	CTAC_100ug/ml_H2O_37 2	martes, 26 de julio de 2022 15:39:04	37,0		66,75	79,27	3800	0,000
36	Size	CTAC_100ug/ml_H2O_37 3	martes, 26 de julio de 2022 15:41:08	37,0		65,85	86,80	0,000	0,000
37	Size	CTAC_20ug/ml_H2O_37 1	martes, 26 de julio de 2022 15:47:40	37,0		73,28	91,19	4303	0,000
38	Size	CTAC_20ug/ml_H2O_37 2	martes, 26 de julio de 2022 15:50:15	37,0		69,18	87,77	4373	0,000
39	Size	CTAC_20ug/ml_H2O_37 3	martes, 26 de julio de 2022 15:52:50	37,0		68,17	75,37	2308	0,000
40	Size	CTAC_2ug/ml_H2O_37 1	martes, 26 de julio de 2022 15:58:33	37,0		76,55	105,3	4824	0,000
41	Size	CTAC_2ug/ml_H2O_37 2	martes, 26 de julio de 2022 16:02:19	37,0		72,16	73,74	402,0	4807
42	Size	CTAC_2ug/ml_H2O_37 3	martes, 26 de julio de 2022 16:06:06	37,0		69,16	72,00	4648	488,2
43	Size	CPC_100ug/ml_H2O_37 1	martes, 26 de julio de 2022 16:10:48	37,0		68,10	73,98	4614	0,000
44	Size	CPC_100ug/ml_H2O_37 2	martes, 26 de julio de 2022 16:12:52	37,0		65,72	75,37	0,000	0,000
45	Size	CPC_100ug/ml_H2O_37 3	martes, 26 de julio de 2022 16:14:56	37,0		65,00	72,53	0,000	0,000
46	Size	CPC_20ug/ml_H2O_37 1	martes, 26 de julio de 2022 17:03:02	37,0		70,83	82,81	0,000	0,000
47	Size	CPC_20ug/ml_H2O_37 2	martes, 26 de julio de 2022 17:05:26	37,0		67,78	78,85	0,000	0,000
48	Size	CPC_20ug/ml_H2O_37 3	martes, 26 de julio de 2022 17:07:51	37,0		66,23	77,68	0,000	0,000
49	Size	CPC_2ug/ml_H2O_37 1	martes, 26 de julio de 2022 17:12:51	37,0		83,62	91,85	648,4	0,000
50	Size	CPC_2ug/ml_H2O_37 2	martes, 26 de julio de 2022 17:15:26	37,0		78,09	79,12	4782	0,000
51	Size	CPC_2ug/ml_H2O_37 3	martes, 26 de julio de 2022 17:18:00	37,0		74,11	75,28	5047	0,000
58	Size	ST_2ug/ml_PBS_37 1	jueves, 28 de julio de 2022 11:48:56	37,0		68,98	67,50	0,000	0,000
59	Size	ST_2ug/ml_PBS_37 2	jueves, 28 de julio de 2022 11:51:41	37,0		68,09	73,58	4881	0,000
60	Size	ST_2ug/ml_PBS_37 3	jueves, 28 de julio de 2022 11:54:27	37,0		66,43	78,65	4491	0,000
61	Size	ST_100ug/ml_PBS_37 1	jueves, 28 de julio de 2022 11:26:39	37,0		89,94	101,9	4619	0,000
62	Size	ST_100ug/ml_PBS_37 2	jueves, 28 de julio de 2022 11:28:44	37,0		88,00	101,4	4604	0,000
63	Size	ST_100ug/ml_PBS_37 3	jueves, 28 de julio de 2022 11:30:48	37,0		86,09	110,4	0,000	0,000
64	Size	ST_100ug/ml_H2O_37 1	jueves, 28 de julio de 2022 12:04:00	37,0		74,89	88,82	4760	0,000
65	Size	ST_100ug/ml_H2O_37 2	jueves, 28 de julio de 2022 12:06:05	37,0		71,88	88,40	0,000	0,000
66	Size	ST_100ug/ml_H2O_37 3	jueves, 28 de julio de 2022 12:08:10	37,0		72,26	91,37	0,000	0,000
67	Size	ST_20ug/ml_PBS_37 1	jueves, 28 de julio de 2022 11:37:51	37,0		91,06	99,86	4197	0,000
68	Size	ST_20ug/ml_PBS_37 2	jueves, 28 de julio de 2022 11:40:06	37,0		92,06	129,4	0,000	0,000
69	Size	ST_20ug/ml_PBS_37 3	jueves, 28 de julio de 2022 11:42:20	37,0		89,58	105,6	4433	0,000

Descobrint el món de les nanovesícules, nanopartícules i nanomaterial

70	Size	ST_2ug/ml_PBS_37 1	jueves, 28 de julio de 2022 11:48:56	37,0	104,5	101,8	0,000	0,000
71	Size	ST_2ug/ml_PBS_37 2	jueves, 28 de julio de 2022 11:51:41	37,0	103,2	111,1	4972	0,000
72	Size	ST_2ug/ml_PBS_37 3	jueves, 28 de julio de 2022 11:54:27	37,0	100,7	118,5	4581	0,000
73	Size	ST_20ug/ml_H2O_37 1	jueves, 28 de julio de 2022 12:53:22	37,0	73,00	79,55	1445	0,000
74	Size	ST_20ug/ml_H2O_37 2	jueves, 28 de julio de 2022 12:55:36	37,0	74,55	85,04	3447	0,000
75	Size	ST_20ug/ml_H2O_37 3	jueves, 28 de julio de 2022 12:57:51	37,0	70,16	78,10	4784	0,000
76	Size	ST_2ug/ml_H2O_37 1	jueves, 28 de julio de 2022 13:07:40	37,0	91,00	101,0	5388	0,000
77	Size	ST_2ug/ml_H2O_37 2	jueves, 28 de julio de 2022 13:13:54	37,0	84,45	79,18	977,0	4766
78	Size	ST_2ug/ml_H2O_37 3	jueves, 28 de julio de 2022 13:20:06	37,0	102,3	178,6	3463	0,000
79	Size	MKC_100ug/ml_PBS_37 1	jueves, 28 de julio de 2022 13:28:00	37,0	243,3	470,2	31,02	9,730
80	Size	MKC_100ug/ml_PBS_37 2	jueves, 28 de julio de 2022 13:30:06	37,0	242,7	379,2	4615	0,000
81	Size	MKC_100ug/ml_PBS_37 3	jueves, 28 de julio de 2022 13:32:10	37,0	241,8	413,0	0,000	0,000
82	Size	MKC_20ug/ml_PBS_37 1	jueves, 28 de julio de 2022 13:42:58	37,0	337,7	398,9	5385	0,000
83	Size	MKC_20ug/ml_PBS_37 2	jueves, 28 de julio de 2022 13:45:14	37,0	310,8	380,0	4940	53,44
84	Size	MKC_20ug/ml_PBS_37 3	jueves, 28 de julio de 2022 13:47:31	37,0	298,7	371,2	4388	70,17
85	Size	MKC_2ug/ml_PBS_37 1	jueves, 28 de julio de 2022 13:56:13	37,0	1528	654,1	0,000	0,000
86	Size	MKC_2ug/ml_PBS_37 2	jueves, 28 de julio de 2022 13:58:40	37,0	1320	678,7	0,000	0,000
87	Size	MKC_2ug/ml_PBS_37 3	jueves, 28 de julio de 2022 14:01:07	37,0	1274	897,4	0,000	0,000
88	Size	CTAB_2ug/ml_PBS_37 1	jueves, 28 de julio de 2022 14:07:23	37,0	1296	898,9	0,000	0,000
89	Size	CTAB_2ug/ml_PBS_37 2	jueves, 28 de julio de 2022 14:09:48	37,0	1318	840,4	0,000	0,000
90	Size	CTAB_2ug/ml_PBS_37 3	jueves, 28 de julio de 2022 14:12:12	37,0	1290	842,8	0,000	0,000
110	Size	CPC_NODIL_37 average	martes, 26 de julio de 2022 10:19:26	37,0	69,13	81,58	4563	0,000
111	Size	CTAB_NODIL_37 average	martes, 26 de julio de 2022 10:28:52	37,0	60,15	97,57	2978	0,000
112	Size	CTAC_NODIL_37 average	martes, 26 de julio de 2022 10:45:46	37,0	63,85	83,61	4066	0,000
113	Size	ST_NODIL_37 average	martes, 26 de julio de 2022 11:00:30	37,0	70,15	102,5	4135	0,000
114	Size	MKC_NODIL_37 average	martes, 26 de julio de 2022 11:26:44	37,0	399,1	552,2	4920	0,000
115	Size	CTAB_100ug/ml_H2O_37_average	viernes, 9 de diciembre de 2022 16:46:37	37,0	73,82	101,1	4507	0,000
116	Size	CTAB_20ug/ml_H2O_37_average	viernes, 9 de diciembre de 2022 16:46:58	37,0	82,48	125,0	4828	0,000
117	Size	CTAB_2ug/ml_H2O_37_average	viernes, 9 de diciembre de 2022 16:47:11	37,0	110,6	173,8	47,98	4834
118	Size	CTAC_100ug/ml_H2O_37_average	viernes, 9 de diciembre de 2022 16:47:25	37,0	66,69	81,74	3693	0,000
119	Size	CTAC_20ug/ml_H2O_37_average	viernes, 9 de diciembre de 2022 16:47:35	37,0	70,21	84,92	3166	0,000
120	Size	CTAC_2ug/ml_H2O_37_average	viernes, 9 de diciembre de 2022 16:47:47	37,0	72,62	77,56	406,3	4735
121	Size	CPC_100ug/ml_H2O_37_average	viernes, 9 de diciembre de 2022 16:48:01	37,0	66,27	73,96	4614	0,000
122	Size	CPC_20ug/ml_H2O_37_average	viernes, 9 de diciembre de 2022 16:48:11	37,0	68,28	79,78	0,000	0,000
123	Size	CPC_2ug/ml_H2O_37_average	viernes, 9 de diciembre de 2022 16:48:22	37,0	78,61	81,85	648,4	4877
124	Size	ST_100ug/ml_H2O_37_average	viernes, 9 de diciembre de 2022 16:48:43	37,0	73,01	89,54	4760	0,000
125	Size	ST_20ug/ml_H2O_37_average	viernes, 9 de diciembre de 2022 16:49:00	37,0	72,57	80,87	1501	4197
126	Size	ST_2ug/ml_H2O_37_average	viernes, 9 de diciembre de 2022 16:49:08	37,0	92,60	108,3	980,8	4529
127	Size	CTAB_100ug/ml_PBS_37_average	viernes, 9 de diciembre de 2022 16:49:25	37,0	90,05	141,7	4329	0,000
128	Size	CTAB_20ug/ml_PBS_37_average	viernes, 9 de diciembre de 2022 16:49:40	37,0	84,86	141,7	4291	0,000
129	Size	CTAB_2ug/ml_PBS_37_average	viernes, 9 de diciembre de 2022 16:51:02	37,0	1301	860,7	0,000	0,000
130	Size	CTAC_100ug/ml_PBS_37_average	viernes, 9 de diciembre de 2022 16:51:13	37,0	84,76	93,16	1207	4029
131	Size	CTAC_20ug/ml_PBS_37_average	viernes, 9 de diciembre de 2022 16:51:22	37,0	86,65	114,5	4835	0,000
132	Size	CTAC_2ug/ml_PBS_37_average	viernes, 9 de diciembre de 2022 16:51:31	37,0	88,39	101,2	4619	0,000
133	Size	CPC_100ug/ml_PBS_37_average	viernes, 9 de diciembre de 2022 16:51:39	37,0	91,22	105,0	3951	985,3
134	Size	CPC_20ug/ml_PBS_37_average	viernes, 9 de diciembre de 2022 16:51:47	37,0	81,33	82,45	4123	1016
135	Size	CPC_2ug/ml_PBS_37_average	viernes, 9 de diciembre de 2022 16:51:59	37,0	103,4	106,6	4471	0,000
136	Size	ST_100ug/ml_PBS_37_average	viernes, 9 de diciembre de 2022 16:52:18	37,0	88,01	104,6	4612	0,000
137	Size	ST_20ug/ml_PBS_37_average	viernes, 9 de diciembre de 2022 16:52:30	37,0	90,90	111,8	4288	0,000
138	Size	ST_2ug/ml_PBS_37_average	viernes, 9 de diciembre de 2022 16:52:40	37,0	102,8	110,4	4828	0,000
139	Size	MKC_100ug/ml_PBS_37_average	viernes, 9 de diciembre de 2022 16:52:55	37,0	242,6	411,5	4353	9,730
140	Size	MKC_20ug/ml_PBS_37_average	viernes, 9 de diciembre de 2022 16:53:03	37,0	315,7	383,2	4768	62,23
141	Size	MKC_2ug/ml_PBS_37_average	viernes, 9 de diciembre de 2022 16:53:11	37,0	1374	743,4	0,000	0,000

18. BIBLIOGRAFIA

Seguint el model de la majoria d'articles científics que s'han emprat per trobar informació i per a facilitar la lectura i comprensió del text s'ha decidit fer les referències textuais i ordenar la bibliografia per ordre d'aparició i no alfabètic.

- [1] «Tema 2. L'àtom i la taula periòdica».
https://mestreacasa.gva.es/c/document_library/get_file?folderId=500017705377&name=DLFE-1267037.pdf (Consulta: 25 novembre 2022)
- [2] «Enciclopèdia.cat». <https://www.enciclopedia.cat/> (Consulta: 25 novembre 2022)
- [3] «TERMCAT | Centre de terminologia de la llengua catalana». <https://www.termcat.cat/ca> (Consulta 3 de desembre 2022).
- [4] «Institut d'Estudis Catalans - Diec2». <https://dlc.iec.cat/> (consulta 22 novembre 2022).
- [5] «Tema 11. Dissolucions». http://stark.udg.es/~emili/docent/termo/teoria/11_diss.pdf (Consulta: 25 novembre 2022)
- [6] «Unitat 6- Lenllaç químic.pdf».
https://educaciodigital.cat/iesreguissol/moodle/pluginfile.php/20421/mod_resource/content/1/Unitat%206-%20Lenlla%C3%A7%20qu%C3%ADmic.pdf (Consulta: 25 novembre 2022)
- [7] «3. Enlace químico».
https://www.alonsoformula.com/QBACH/3_enlace.htm#ENLACE%20I%C3%93NICO (Consulta: 25 novembre 2022).
- [8] «Fase (química)», *Los diccionarios y las enciclopedias sobre el Académico*.
<https://es-academic.com/dic.nsf/eswiki/475598> (Consulta: 25 novembre 2022).
- [9] *BIOLOGÍA SERIE OBSERVA 1 BTX SABER FER*. (2016) Ed: Santillana Grup promotor S.L
- [10] V. Anders, «DECEL - Diccionario Etimológico Castellano en Línea», *Etimologías de Chile - Diccionario que explica el origen de las palabras*. <http://etimologias.dechile.net/> (Consulta: 5 setembre 2022).
- [11] «Nanoparticles types, properties and uses».
https://www.nanowerk.com/what_are_synthetic_nanoparticles.php (Consulta: 5 setembre 2022).
- [12] J. Jeevanandam, A. Barhoum, Y. S. Chan, A. Dufresne, i M. K. Danquah (2018) «Review on nanoparticles and nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations», *Beilstein J Nanotechnol*, vol. 9, p. 1050-1074 doi: 10.3762/bjnano.9.98.
- [13] C. de M. Donegá (2014) *Nanoparticles: Workhorses of Nanoscience*. Ed: Springer
- [14] A. Sengupta i C. K. Sarkar (2015), *Introduction to Nano*. Berlin, Heidelberg. Ed: Springer

doi: 10.1007/978-3-662-47314-6.

- [15] M. Hosokawa, K. Nogi, M. Naito, i T. Yokoyama (2008) *Nanoparticle Technology Handbook* doi: 10.1016/B978-0-444-53122-3.X5001-6.
- [16] «Mecánica cuántica».
https://www.quimica.es/enciclopedia/Mec%C3%A1nica_cu%C3%A1ntica.html (Consulta: 7 setembre 2022).
- [17] N. Baig, I. Kammakam, i W. Falath (2021), «Nanomaterials: a review of synthesis methods, properties, recent progress, and challenges», *Materials Advances*, vol. 2, núm. 6, p. 1821-1871 doi: 10.1039/D0MA00807A.
- [18] «ScienceDirect.com | Science, health and medical journals, full text articles and books.»
<https://www.sciencedirect.com/> (Consulta: 25 novembre 2022).
- [19] C. Buzea i I. Pacheco (2017), «Nanomaterial and Nanoparticle: Origin and Activity», en *Nanoscience and Plant-Soil Systems*, Ed: Springer International Publishing, p. 71-112. doi: 10.1007/978-3-319-46835-8_3.
- [20] P. I. Dolez (2015), «Chapter 1.1 - Nanomaterials Definitions, Classifications, and Applications», en *Nanoengineering* Amsterdam. Ed: Elsevier p. 3-40. doi: 10.1016/B978-0-444-62747-6.00001-4.
- [21] E. Works, «Types of Soil Remediation», *Environmental Works*,
<https://www.environmentalworks.com/types-of-soil-remediation/> (consulta 22 setembre 2022).
- [22] N. Joudeh i D. Linke (2022), «Nanoparticle classification, physicochemical properties, characterization, and applications: a comprehensive review for biologists», *Journal of Nanobiotechnology*, vol. 20, núm. 1, p. 262 doi: 10.1186/s12951-022-01477-8.
- [23] T. A. Saleh (2020) «Nanomaterials: Classification, properties, and environmental toxicities», *Environmental Technology & Innovation*, vol. 20, p. 101067 doi: 10.1016/j.eti.2020.101067.
- [24] «Hybridization of Carbon», *VEDANTU*.
<https://www.vedantu.com/iit-jee/hybridization-of-carbon> (consulta 25 novembre 2022).
- [25] S. K. Tiwari, S. Sahoo, N. Wang, i A. Huczko (2020), «Graphene research and their outputs: Status and prospect», *Journal of Science: Advanced Materials and Devices*, vol. 5, núm. 1, p. 10-29, doi: 10.1016/j.jsamd.2020.01.006.
- [26] «Nanotechnology and Emerging Technologies News from Nanowerk».
<https://www.nanowerk.com/> (Consulta: 23 setembre 2022).
- [27] M. Nasrollahzadeh, S. M. Sajadi, M. Sajjadi, i Z. Issaabadi (2019) «Chapter 1 - An Introduction to Nanotechnology», en *Interface Science and Technology* Ed: Elsevier, vol. 28 p. 1-27. doi: 10.1016/B978-0-12-813586-0.00001-8.
- [28] M. Rizwan, A. Shoukat, A. Ayub, B. Razzaq, i M. B. Tahir (2021) «Chapter 3 - Types and

- classification of nanomaterials», en *Nanomaterials: Synthesis, Characterization, Hazards and Safety* Ed: Elsevier p. 31-54. doi: 10.1016/B978-0-12-823823-3.00001-X.
- [29] «Nanotechnology and Emerging Technologies News from Nanowerk». <https://www.nanowerk.com/> (Consulta: 23 setembre 2022). (REFERÈNCIA REPETIDA DEGUT UN ERROR INFORMÀTIC, ÉS IGUAL A LA 26).
- [30] V. Singh, P. Yadav, i V. Mishra (2020), «Recent Advances on Classification, Properties, Synthesis, and Characterization of Nanomaterials», en *Green Synthesis of Nanomaterials for Bioenergy Applications*, 1a ed. Ed:Wiley, p. 83-97. doi: 10.1002/9781119576785.ch3.
- [31] E. J. Chung, L. Leon, i C. Rinaldi (2019) *Nanoparticles for Biomedical Applications: Fundamental Concepts, Biological Interactions and Clinical Applications* Ed: Elsevier Science <https://books.google.es/books?id=u0WWwwEACAAJ>
- [32] T. A. Saleh i V. K. Gupta (2016), «Synthesis, Classification, and Properties of Nanomaterials», en *Nanomaterial and Polymer Membranes*, Elsevier, p. 83-133. doi: 10.1016/B978-0-12-804703-3.00004-8.
- [33] A. R. Neves i S. Reis (2018), *Nanoparticles in life sciences and biomedicine*
- [34] A. Khosa, S. Reddi, i R. N. Saha (2018), «Nanostructured lipid carriers for site-specific drug delivery», *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 103, p. 598-613doi: 10.1016/j.biopha.2018.04.055.
- [35] I. Ijaz, E. Gilani, A. Nazir, i A. Bukhari (2020) «Detail review on chemical, physical and green synthesis, classification, characterizations and applications of nanoparticles», *Green Chemistry Letters and Reviews*, vol. 13, núm. 3, p. 223-234 doi: 10.1080/17518253.2020.1802517.
- [36] «Formulación de Química Inorgánica y Orgánica, de Carlos Alonso. Nomenclature of Inorganic and Organic Chemistry». <https://www.alonsoformula.com/> (Consulta: 7 octubre 2022).
- [37] «What are quantum dots?» https://www.nanowerk.com/what_are_quantum_dots.php (Consulta: 7 octubre 2022).
- [38] S. M. Rangappa, J. Parameswaranpillai, Y. G. T.G, S. Siengchin, i M. O. Seydibeyoglu (2022), *Nanoparticle-Based Polymer Composites*. Woodhead Publishing.
- [39] «Nanoparticles - what they are, how they are made». https://www.nanowerk.com/how_nanoparticles_are_made.php (Consulta: 7 octubre 2022).
- [40] «Glossary: Bottom up vs Top-down (in the context of nanoparticle formation)». https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/opinions_layman/glossary/abc/bottom-up-top-down.htm (Consulta:7 octubre 2022).
- [41] T. A. Saleh i V. K. Gupta (2016), «Synthesis, Classification, and Properties of Nanomaterials»,

- en *Nanomaterial and Polymer Membranes*, Elsevier p. 83-133. doi: 10.1016/B978-0-12-804703-3.00004-8.
- [42] N. Abid *et al.* (2022), «Synthesis of nanomaterials using various top-down and bottom-up approaches, influencing factors, advantages, and disadvantages: A review», *Advances in Colloid and Interface Science*, vol. 300, p. 102597 doi: 10.1016/j.cis.2021.102597.
- [43] S. S. Su i I. Chang (2018), «Review of Production Routes of Nanomaterials», en *Commercialization of Nanotechnologies—A Case Study Approach* Springer International Publishing p. 15-29. doi: 10.1007/978-3-319-56979-6_2.
- [44] V. Singh, P. Yadav, i V. Mishra (2020), «Recent Advances on Classification, Properties, Synthesis, and Characterization of Nanomaterials», en *Green Synthesis of Nanomaterials for Bioenergy Applications* Wiley p. 83-97. doi: 10.1002/9781119576785.ch3.
- [45] «ScienceDirect.com | Science, health and medical journals, full text articles and books.» <https://www.sciencedirect.com/> (Consulta: 3 desembre 2022).
- [46] J. Alemán *et al.* (2007), «Definitions of Terms Relating to the Structure and Processing of Sols, Gels, Networks, and Inorganic-Organic Hybrid Materials (IUPAC Recommendations 2007)», *Pure and Applied Chemistry - PURE APPL CHEM*, vol. 79, p. 1801-1829 doi: 10.1351/pac200779101801.
- [47] D. Titus, E. James Jebaseelan Samuel, i S. M. Roopan (2009), «Chapter 12 - Nanoparticle characterization techniques», en *Green Synthesis, Characterization and Applications of Nanoparticles* Elsevier p. 303-319. doi: 10.1016/B978-0-08-102579-6.00012-5.
- [48] M. Pande i A. N. Bhaskarwar (2016), *Nanoparticles: Preparation and Characterization*. Momentum Press
- [49] «Difracció d'electrons – UBTERM».
<https://www.ub.edu/ubterm/terme/difraccio-d-electrons/> (Consulta: 14 octubre 2022).
- [50] M. M. Modena, B. Rühle, T. P. Burg, i S. Wuttke, (2019) «Nanoparticle Characterization: What to Measure?», *Advanced Materials*, vol. 31, núm. 32, p. 1901556 doi: 10.1002/adma.201901556.
- [51] «Tip and Cantilever». <https://www.doitpoms.ac.uk/tlplib/afm/cantilever.php> (Consulta: 14 octubre 2022).
- [52] «Coeficiente_de_difusión».
https://www.quimica.es/enciclopedia/Coeficiente_de_difusi%C3%B3n.html (Consulta: 14 octubre 2022).
- [53] «Dynamic Light Scattering in 30 Minutes | Malvern Panalytical».
<https://www.malvernpanalytical.com/en/learn/events-and-training/webinars/w170523dls30minutes> (consulta 8 desembre 2022).
- [54] «An Introduction to Dynamic Light Scattering (DLS) | Malvern Panalytical».

- <https://www.malvernpanalytical.com/en/learn/knowledge-center/technical-notes/tn101104dynamiclightscatteringintroduction> (consulta 10 desembre 2022).
- [55] «Unitat_1_espectroscopia.pdf», *Google Docs*.
https://drive.google.com/file/d/1Wig0GsuUt50o35Yw8BLd_klk8nFlTKcF/view?usp=embed_facebook (Consulta: 15 octubre 2022).
- [56] Q. Abbas (2019), «Understanding the UV-Vis Spectroscopy for Nanoparticles», *Journal of Nanomaterials & Molecular Nanotechnology*,
<https://www.scitechnol.com/abstract/understanding-the-uvvis-spectroscopy-for-nanoparticles-9375.html> (Consulta: 15 octubre 2022).
- [57] M.-T. I. I. all rights reserved, «Espectroscopia ultravioleta-visible: conceptos básicos».
https://www.mt.com/es/es/home/applications/Application_Browse_Laboratory_Analytics/uv-vis-spectroscopy/uvvis-spectroscopy-explained.html (Consulta: 14 octubre 2022).
- [58] A. Sikora *et al.* (2015), «A systematic comparison of different techniques to determine the zeta potential of silica nanoparticles in biological medium», *Anal. Methods*, vol. 7, núm. 23, p. 9835-9843 doi: 10.1039/C5AY02014J.
- [59] T. Tsuzuki, (2009) «Commercial scale production of inorganic nanoparticles», *IJNT*, vol. 6, núm. 5/6, p. 567doi: 10.1504/IJNT.2009.024647.
- [60] «5. What are the uses of nanoparticles in consumer products?»
https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/opinions_layman/en/nanotechnologies/l-3/5-nanoparticles-consumer-products.htm (Consulta: 17 octubre 2022).
- [61] N. Grimaldi *et al.* (2016), «Lipid-based nanovesicles for nanomedicine», *Chem. Soc. Rev.*, vol. 45, núm. 23, p. 6520-6545 doi: 10.1039/C6CS00409A.
- [62] I. Khan, K. Saeed, i I. Khan (2019), «Nanoparticles: Properties, applications and toxicities», *Arabian Journal of Chemistry*, vol. 12, núm. 7, p. 908-931, doi: 10.1016/J.ARABJC.2017.05.011.
- [63] «Nanoparticles: Properties, applications and toxicities | Elsevier Enhanced Reader».
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1878535217300990?token=000BF98B4B9C782BDE0C25DD00D621C78C5AF9196ABC10CBFB95A0D569349290ACD67F6CC4645643D59DABB30BDBD616&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220821160932>
 (Consulta: 21 novembre 2022).
- [64] «5. What are the uses of nanoparticles in consumer products?»
https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/opinions_layman/en/nanotechnologies/l-3/5-nanoparticles-consumer-products.htm (consulta: desembre 2022). (REFERÈNCIA REPETIDA DEGUT A ERROR INFORMÀTIC, ÉS LA MATEIXA QUE LA 60).
- [65] S. Wadhwa, V. Garg, M. Gulati, B. Kapoor, S. K. Singh, i N. Mittal (2019), «Nanovesicles for Nanomedicine: Theory and Practices», en *Pharmaceutical Nanotechnology*, vol. 2000, V.

- Weissig i T. Elbayoumi, Ed. New York, NY: Springer New York p. 1-17. doi: 10.1007/978-1-4939-9516-5_1.
- [66] S. Jain, V. Jain, i S. C. Mahajan, (2014) «Lipid Based Vesicular Drug Delivery Systems», *Advances in Pharmaceutics*, vol. 2014, p. e574673, doi: 10.1155/2014/574673.
- [67] G. Vargas Nadal (2020), «Novel Quatsome nanovesicles, prepared using CO₂, for the development of advanced nanomedicines», Ph.D. Thesis, Universitat de Barcelona. <http://www.tdx.cat/handle/10803/671923>
- [68] D. Mishra, N. Balekar, V. Dhote, i P. Mishra (2017), «Ethosomes: A Novel Carrier for Dermal or Transdermal Drug Delivery». doi: 10.4324/9781315364476-10.
- [69] «Estabilidad_ química».
https://www.quimica.es/enciclopedia/Estabilidad_qu%C3%ADmica.html (Consulta: 22 octubre 2022).
- [70] «Stable nanovesicles formed by intrinsically planar bilayers | Elsevier Enhanced Reader». <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0021979722018756?token=049FA0960E3A92285B485158D2382EAF5D7DCAB16CD5389C1F26C8F402A8D711A97A4DABD2BF8745B827E1DD86EAFDFB&originRegion=eu-west-1&originCreation=20221204195136> (Consulta: 10 novembre 2022).
- [71] L. Ferrer-Tasies *et al.* (2013), «Quatsomes: Vesicles Formed by Self-Assembly of Sterols and Quaternary Ammonium Surfactants», *Langmuir*, vol. 29, núm. 22, p. 6519-6528 doi: 10.1021/la4003803.
- [72] A. Jesorka i O. Orwar (2008), «Liposomes: Technologies and Analytical Applications», *Annual Rev. Anal. Chem.*, vol. 1, núm. 1, p. 801-832 doi: 10.1146/annurev.anchem.1.031207.112747.
- [73] N. Duzgunes, (2003) *Liposomes, Part A*, 1st edition. New York London Toronto Academic Press.
- [74] A. Laouini, C. Jaafar-Maalej, I. BLOUZA, S. Sfar, C. Charcosset, i H. Fessi (2012), «Preparation, Characterization and Applications of Liposomes: State of the Art», *Journal of Colloid Science and Biotechnology*, vol. 1, p. 147-168 doi: 10.1166/jcsb.2012.1020.
- [75] L. A. Meure, N. R. Foster, i F. Dehghani (2008), «Conventional and Dense Gas Techniques for the Production of Liposomes: A Review», *AAPS PharmSciTech*, vol. 9, núm. 3, p. 798, doi: 10.1208/s12249-008-9097-x.
- [76] «What is a Cosolvent? - Definition from Corrosionpedia», *Corrosionpedia*. <http://www.corrosionpedia.com/definition/2060/cosolvent> (Consulta 3 novembre 2022).
- [77] M. Cano-Sarabia, N. Ventosa, S. Sala, C. Patiño, R. Arranz, i J. Veciana (2008), «Preparation of Uniform Rich Cholesterol Unilamellar Nanovesicles Using CO₂-Expanded Solvents», *Langmuir*, vol. 24, núm. 6, p. 2433-2437, doi: 10.1021/la7032109.

- [78] I. Cabrera *et al.* (2013), «Multifunctional Nanovesicle-Bioactive Conjugates Prepared by a One-Step Scalable Method Using CO₂-Expanded Solvents», *Nano Lett.*, vol. 13, núm. 8, p. 3766-3774, doi: 10.1021/nl4017072.
- [79] B. Yu, R. J. Lee, i L. J. Lee (2009), «Microfluidic Methods for Production of Liposomes», en *Methods in Enzymology*, vol. 465, Elsevier, p. 129-141. doi: 10.1016/S0076-6879(09)65007-2.
- [80] Y. Yang *et al.* (2016), «Self-assembly of size-controlled liposomes on DNA nanotemplates», *Nature Chem*, vol. 8, núm. 5, p. 476-483 doi: 10.1038/nchem.2472.
- [81] F. Crick i J. Knäblein (2005), *Modern biopharmaceuticals: design, development and optimization*. Weinheim ; Chichester. Ed: Wiley-VCH
- [82] «PROSPECTO CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL 2 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION». https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/96011001/P_96011001.html (Consulta 5 novembre 2022).
- [83] «Lipoplatin Technology». <http://regulon.com/lipoplatin/technology.php> (Consulta: 5 novembre 2022)
- [84] P. A. Bovier (2008), «Epaxal[®]: a virosomal vaccine to prevent hepatitis A infection», *Expert Review of Vaccines*, vol. 7, núm. 8, p. 1141-1150, doi: 10.1586/14760584.7.8.1141.
- [85] P. L. Yeo, C. L. Lim, S. M. Chye, A. P. Kiong Ling, i R. Y. Koh (2018), «Niosomes: a review of their structure, properties, methods of preparation, and medical applications», *Asian Biomedicine*, vol. 11, núm. 4, p. 301-314 doi: 10.1515/abm-2018-0002.
- [86] D. Fathalla, A. Abdel-Mageed, F. Abdel-Hamid, i M. Ahmed (2014), «In-vitro and In-vivo Evaluation of Niosomal Gel Containing Aceclofenac for Sustained Drug Delivery», *International Journal of Pharmaceutical Sciences Research* doi: 10.15344/2394-1502/2014/105.
- [87] A. Boloix *et al.* (2022), «Engineering pH-Sensitive Stable Nanovesicles for Delivery of MicroRNA Therapeutics», *Small*, vol. 18, núm. 3, p. 2101959 doi: 10.1002/sml.202101959.
- [88] A. Ardizzone *et al.* (2018), «Nanostructuring Lipophilic Dyes in Water Using Stable Vesicles, Quatsomes, as Scaffolds and Their Use as Probes for Bioimaging», *Small*, vol. 14, núm. 16, p. 1703851 doi: 10.1002/sml.201703851.
- [89] B. A. Witika *et al.* (2021), «Vesicular drug delivery for the treatment of topical disorders: current and future perspectives», *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 73, núm. 11, p. 1427-1441, doi: 10.1093/jpp/rgab082.
- [90] «Malvern Zetasizer ZS DLS user manual.pdf».a: <https://www.chem.uci.edu/~dmitryf/manuals/Malvern%20Zetasizer%20ZS%20DLS%20user%20manual.pdf>. (Consulta: 9 desembre 2022).
- [91] «Naturalsom».

<https://blocs.xtec.cat/naturalsom/1r-batx-bio/2-les-molecules-de-la-vida/2-2-els-lipids/>
(Consulta: 18 novembre 2022).

[92] «Surfactantes». <https://biomodel.uah.es/model2/lip/surfactantes.htm> (Consulta: 18 novembre 2022).

[93] PubChem, «PubChem». <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (Consulta: 18 novembre 2022).

[94] «Illustrated Glossary of Organic Chemistry - Quaternary ammonium salt». http://www.chem.ucla.edu/~harding/IGOC/Q/quaternary_ammonium_salt.html
(Consulta: 18 novembre 2022).