



INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA
CESMAG

*ES SUJETA A INSPECCIÓN Y VIGILANCIA POR EL
MINISTERIO DE EDUCACIÓN NACIONAL

DR. DIEGO FERNANDO CORAL
MG. JENNY MERA CÓRDOBA

NANOTECNOLOGÍA Y MEDICINA:

APLICACIÓN DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BÁSICAS

2018

NANOTECNOLOGÍA Y MEDICINA: APLICACIÓN DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Coral, Diego Fernando y Mera, Jenny Alejandra

Nanotecnología y medicina: Aplicación de nanopartículas magnéticas en el tratamiento del cáncer.

-- 1 ed. -- San Juan de Pasto Institución Universitaria CESMAG, 2018.

97 p. : il. color.

Incluye Bibliografía p. 89-97

ISBN 978-958-5504-08-0

DOI: 10.15658/CESMAG18.09010103

1. APLICACIÓN BIOMÉDICA 2. HIPERTEMIA MAGNÉTICA 3. NANOCIENCIA
4. NANOTECNOLOGÍA I. Coral, Diego Fernando II. Martínez Hernández, Diego Orlando, Editor III. Título

CDD 610.28

20. Ed.

CEP - Institución Universitaria Centro de Estudios Superiores María Goretti CESMAG. Biblioteca Remigio Fiore Fortezza.

NANOTECNOLOGÍA Y MEDICINA

Aplicación de nanopartículas magnéticas en el tratamiento del cáncer.

Primera edición, 2018

© Diego Fernando Coral, 2018

© Jenny Alejandra Mera Córdoba, 2018

© Institución Universitaria CESMAG

Editorial Institución Universitaria CESMAG

Carrera 20A # 14-54

Tel: +572 – 7216535 ext: 377 – 218

E-mail: editorial@iucesmag.edu.co

Website: www.iucesmag.edu.co

San Juan de Pasto, Nariño, Colombia

CP: 520003

© Grupo de investigación Materiales funcionales Nanoestructurados

Carrera 20A # 14-54

Tel: +572 – 7216535 ext: 265 y 377

E-mail: dfcoral@iucesmag.edu.co

San Juan de Pasto, Nariño, Colombia

CP: 520003

ISBN: 978-958-5504-08-0

DOI: 10.15658/CESMAG18.09010103

Rector:

Fray Próspero Arciniegas Zaldúa OFM. Cap.

Directora editorial:

Mayerly Zulay Ruiz Torres

Edición:

Diego Martínez Hernández

Edición digital

Hecho en Colombia

Made in Colombia

Diseño de cubierta y diagramación: **Daniel Portilla F ®**

APA:

Coral, D. & Mera, J. (2018). *Nanotecnología y medicina: aplicación de nanopartículas magnéticas en el tratamiento del cáncer*. Pasto, Colombia:

Editorial Institución Universitaria CESMAG. DOI: 10.15658/CESMAG18.09010103

El pensamiento que se expresa en esta obra es responsabilidad exclusiva de los autores y no compromete la ideología de la Institución Universitaria CESMAG.

Se permite la citación del texto nombrando la fuente.



INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA
CESMAG

*ES SUJETA A INSPECCIÓN Y VIGILANCIA POR EL
MINISTERIO DE EDUCACIÓN NACIONAL



EDITORIAL

Institución Universitaria CESMAG

AUTOR:

Doctor en Física de la Universidad Nacional de La Plata-Argentina (2015),
Magister en Ciencias: Física de la Universidad Nacional de Colombia (2010) e
Ingeniero Físico de la Universidad Nacional de Colombia (2007).

Investigador Postdoctoral en el Instituto de Física de La Plata-Argentina CO-
NICET-UNLP (2015-2017).

Docente Investigador adscrito a la Vicerrectoría de Investigaciones de la Ins-
titución Universitaria CESMAG, Pasto-Colombia.

Director del Grupo de Investigación en Materiales Funcionales Nanoestruc-
turados, I.U. CESMAG, Pasto-Colombia.

Diego Fernando Coral



AUTORA:

Magister en Desarrollo Sostenible y Medio Ambiente de la Universidad de Manizales (2015) y Química de la Universidad de Nariño (2003).

Investigadora Grupo de Investigación en Materiales Cerámicos, Universidad de Nariño (2003-2015)

Docente Investigador adscrita a la Vicerrectoría de Investigaciones de la Institución Universitaria CESMAG, Pasto-Colombia.

Investigadora del Grupo de Investigación en Materiales Funcionales Nanoestructurados, I.U. CESMAG, Pasto-Colombia.

Jenny Alejandra Mera Córdoba



— AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su agradecimiento a:

Fray Próspero Arciniegas Zaldúa, Rector de la Institución Universitaria CESMAG, a la Mg. María Eugenia Córdoba Vicerrectora de Investigaciones de la Institución Universitaria CESMAG y Juan Carlos Nandar Asesor de Funciones Sustantivas de la Institución Universitaria CESMAG (Pasto-Colombia), por promover y apoyar la labor investigativa a nivel Institucional.

Al MSc. Carlos Córdoba Barahona, Director del Grupo de Investigación en Materiales de la Universidad de Nariño por su valiosa colaboración.

Al MSc. Germán Chaves Jurado, Director de la Sección de Laboratorios de la Universidad de Nariño por la gestión y apoyo en el préstamo de los equipos de los Laboratorios Especializados de la Universidad de Nariño.

Al Dr. Andrés Rosales Rivera, Dra. Posidia Pineda Gómez e Ing. Fís. Natalia Mutis, del Laboratorio de Magnetismo y Materiales Avanzados de la Universidad Nacional de Colombia (Manizales-Colombia) por su colaboración en los ensayos de calorimetría y termogravimetría.

A la Dra. Marcela Fernández van Raap, del Instituto de Física de La Plata CONICET-UNLP (La Plata-Argentina) por su colaboración con los laboratorios de radiofrecuencia y microscopía de fuerza atómica.

A la Dra. Patricia Setton y la genetista Paula Soto del Instituto de Química y Físico-Química Biológicas CONICET-UBA (Buenos Aires-Argentina) por su colaboración con los ensayos de citotoxicidad.

CONTENIDO

	Pág		Pág
INDICE DE FIGURAS	7	4.1	26
		Proceso de magnetización.	
INDICE DE TABLAS	10	4.2	28
		Energía de anisotropía y tiempos de relajación magnética	
PRESENTACIÓN	11	4.3	31
>		Magnetización dinámica y velocidad específica de absorción de potencia.	
CAPITULO I:	12	>	
INTRODUCCIÓN		CAPÍTULO V:	33
>		MÉTODOS DE SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS	
CAPITULO II:	15	5.1.	34
¿POR QUÉ INVESTIGAR SOBRE HIPERTERMIA MAGNÉTICA?		Métodos de Síntesis	
2.1	16	5.1.1 Métodos físicos.	34
Nanotecnología y la medicina.		5.1.1.1 Molienda mecánica.	34
2.2	18	5.1.1.2 Condensación de gas inerte.	35
Terapia por Hipertermia Magnética y Nanopartículas de Óxidos de Hierro.		5.1.2 Métodos químicos.	35
>		5.1.2.1 Co- precipitación química.	35
CAPITULO III:	21	5.1.2.2 Descomposición térmica a altas temperaturas.	37
CUANDO HABLAMOS DE "NANO", ¿DE QUÉ HABLAMOS?		5.1.2.3 Método sol-gel.	39
3.1.	22	5.1.2.4. Microemulsión.	40
Conceptos y aplicaciones médicas.		5.1.2.5 Síntesis hidrotermal.	41
>		5.1.2.6 Pirolisis láser.	41
CAPÍTULO IV:	25	5.2	42
PROPIEDADES MAGNÉTICAS DE LAS NANOPARTÍCULAS		Técnicas de caracterización de nanopartículas magnéticas.	
		5.2.1 Difracción de Rayos X (DRX).	42
		5.2.2 Microscopía de Fuerza Atómica (AFM).	42
		5.2.5. Análisis Termogravimétrico (TGA).	43

	Pág
>	
CAPÍTULO VI:	44
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	
6.1.	
Síntesis de Nanopartículas de Óxidos de Hierro por co-precipitación	45
6.2.	
Técnicas de caracterización físico-química	49
6.3.	
Medidas de citotoxicidad en la línea celular cancerígena B16 (melanoma murino)	50
>	
CAPITULO VII:	51
EFEECTO DE LA TEMPERATURA DE SÍNTESIS EN LAS PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE LAS NPM	
7.1.	52
Estructura cristalina, composición y tamaño de partícula.	
7.2.	56
Estabilidad térmica y calor específico.	
7.3.	60
Propiedades magnéticas I: Respuesta a campos estáticos.	
7.4.	63
Propiedades magnéticas II: Respuesta a campos de radiofrecuencia.	
>	
CAPÍTULO VIII:	67
EFEECTO DE LA CAPA SURFACTANTE EN LAS PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE LAS NPM	

	Pág
8.1.	68
Propiedades Físico-Químicas	
8.2.	74
Respuesta magnética a campos estáticos y dinámicos.	
8.3.	78
Efecto citotóxico de las nanopartículas magnéticas.	
>	
CAPÍTULO IX:	80
MODELADO FÍSICO DE LOS RESULTADOS	
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	88
BIBLIOGRAFÍA	89

INDICE DE FIGURAS

>

FIGURA 1. 1.

FOTOGRAFÍA DE RICHARD FEYNMAN EN 1965, TOMADA ANTES DE RECIBIR EL PREMIO NOBEL, QUE REPOSA, EN LA REAL ACADEMIA SUECA DE LAS CIENCIAS. POR: THE NOBEL PRIZE ORGANIZATION, (1965), THE NOBEL PRIZE IN 1965. RECUPERADO DE [HTTPS://WWW.NOBELPRIZE.ORG/NOBEL_PRIZES/PHYSICS/LAUREATES/1965/](https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1965/)

FIGURA 2. 1.

NÚMERO DE ARTÍCULOS RELACIONADOS CON HIPERTERMIA Y NANOMEDICINA PUBLICADOS (A) ENTRE LOS AÑOS 2008-2016, (B) Y POR DISCIPLINA. FUENTE (SCOPUS-ELSEVIER, 2017).

FIGURA 2. 2.

ESTRUCTURA CRISTALINA DE LA MAGNETITA Fe_3O_4 . POR M. OKUBE & S. SASAKY (2014), SITE-SPECIFIC ELECTRONIC STRUCTURES OF FERRIMAGNETIC Fe_3O_4 MEASURED BY RESONANT X-RAY MAGNETIC SCATTERING, P. 1390.

FIGURA 3. 1.

ESCALA DE TAMAÑO DE DIFERENTES OBJETOS Y SISTEMAS. POR M. ANNUNZIATO (2016), NANOMEDICINA. RECUPERADO DE [HTTP://ASOVENAC.ORG/ASOVENAC-2/-NANOMEDICINA/](http://asovenac.org/asovenac-2/-nanomedicina/).

Pág

13

17

19

22

FIGURA 3. 2.

CAMBIO DE COLORACIÓN EN SUSPENSIONES ACUOSAS DE NANOPARTÍCULAS CON RELACIÓN AL TAMAÑO DE PARTÍCULA. POR D.F. CORAL Y J.E. MERA (2016), NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS: UNA NUEVA OPCIÓN PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER, P. 202

FIGURA 4. 1.

PROCESO DE MAGNETIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS, CUANDO EL CAMPO ES NULO ($H = 0$) LOS MOMENTOS MAGNÉTICOS ESTÁN ALEATORIAMENTE ORIENTADOS Y LA MAGNETIZACIÓN ES NULA.

FIGURA 4. 2.

ESQUEMA DE UNA NANOPARTÍCULA CON UN MOMENTO MAGNÉTICO (μ) INMERSA EN UN CAMPO MAGNÉTICO (H). EL VECTOR MOMENTO MAGNÉTICO FORMA UN ÁNGULO θ CON LA DIRECCIÓN DE H .

FIGURA 4. 3.

MODELO DE BARRERA DE ENERGÍA PARA: (A). UNA PARTÍCULA EN AUSENCIA DE CAMPO MAGNÉTICO. (B). UNA PARTÍCULA INMERSA EN UN CAMPO MAGNÉTICO H . POR D. CORAL Y J. MERA, (2017), P. 229

FIGURA 5. 1.

DIAGRAMA ESQUEMÁTICO DEL PROCESO DE MOLIENDA MECÁNICA PARA LA OBTENCIÓN DE NANOPARTÍCULAS. POR L. CORNEJO (2015). MÉTODOS DE SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS. RECUPERADO DE: [HTTP://NUEVASTECNOLOGIASY MATERIALES.COM/METODOS-DE-SINTE-SIS-DE-LAS-NANO-PARTICULAS/](http://nuevastecnologiasymateriales.com/metodos-de-sintesis-de-las-nano-particulas/)

24

26

27

29

34

FIGURA 5. 2.

DIAGRAMA DE LA SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE MAGNETITA POR EL MÉTODO DE CO-PRECIPITACIÓN

FIGURA 5. 3.

ESQUEMA DE LA SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE MAGNETITA POR DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA A ALTAS TEMPERATURAS. ADAPTADO DE POR E, UMUT (2013). SURFACE MODIFICATION OF NANOPARTICLES USED IN BIOMEDICAL APPLICATIONS, P. 191.

FIGURA 5. 4.

ESQUEMA DE LA SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE MAGNETITA POR SOL-GEL. ADAPTADO DE R, GUPTA Y A, KUMAR. (2008). BIOACTIVE MATERIALS FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS USING SOL-GEL TECHNOLOGY. P. 034005-2.

FIGURA 5. 5.

SÍNTESIS DE NPM POR MICROEMULSIÓN. POR A. CAMACHO, ET AL. (2015). COPPER: SYNTHESIS TECHNIQUES IN NANOSCALE AND POWERFUL APPLICATION AS AN ANTIMICROBIAL AGENT, P. 5.

FIGURA 5. 6.

ESQUEMA DE SÍNTESIS HIDROTHERMAL DE NPM. ADAPTADO DE B. NAGESWARA ET AL., (2015). RAPID MICROWAVE ASSISTED HYDROTHERMAL SYNTHESIS OF POROUS α - Fe_2O_3 NANOSTRUCTURES AS STABLE AND HIGH CAPACITY NEGATIVE ELECTRODE FOR LITHIUM AND SODIUM ION BATTERIES, P. 34763

36

38

39

40

41

<p>></p> <p>FIGURA 6. 1. FOTOGRAFÍAS DEL PROCESO DE SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDOS DE HIERRO.</p> <p>FIGURA 6. 2. FOTOGRAFÍAS DE LAS SUSPENSIONES COLOIDALES OBTENIDAS.</p> <p>FIGURA 7. 1. ESPECTRO DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X PARA LAS MUESTRAS SINTETIZADAS A TEMPERATURA AMBIENTE (MTR), 40°C, 60°C Y 80°C.</p> <p>FIGURA 7. 2. (A) ESTRUCTURA CRISTALINA DE LA MAGNETITA. (B) LÍNEAS DE DIFRACCIÓN PARA EL GRUPO FD3M QUE SE ESPERAN OBTENER PARA NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS DE ÓXIDOS DE HIERRO Y SU RESPECTIVA INDEXACIÓN. ADAPTADO DE A, JAIN ET AL (2013), COMMNETARY: THE MATERIALS PROJECTO: A MATERIALS GENOME APPROACH TO ACCELEAING MATERIALS INNOVATION. P. 011002</p> <p>FIGURA 7. 3. IMÁGENES DE MICROSCOPIA DE FUERZA ATÓMICA (AFM) PARA LAS MUESTRAS (A). MTR, (B). M40, (C). M60 Y (D). M80. INSET: DISTRIBUCIONES DE ALTURAS CON AJUSTE LOGNORMAL.</p>	<p>Pág</p> <p>47</p> <p>48</p> <p>52</p> <p>54</p> <p>55</p>	<p>FIGURA 7. 4. (A) TERMOGRAMAS TGA DE DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA (M VS. T). (B) RAPIDEZ DE PÉRDIDA DE MASA (DM/DT)</p> <p>FIGURA 7. 5. (A) CURVAS DE TGA Y DM/DT PARA LA MUESTRA MTR. (B) CURVAS DE TGA PARA LAS MUESTRAS M40, M60 Y M80 ENTRE 100 Y 800 °C.</p> <p>FIGURA 7. 6. CURVAS DE MAGNETIZACIÓN (M) COMO FUNCIÓN DEL CAMPO APLICADO (H). LAS LÍNEAS CONTINUAS REPRESENTAN EL MEJOR AJUSTE DE LOS DATOS USANDO LA ECUACIÓN (17)</p> <p>FIGURA 7. 7. CURVA DE CALENTAMIENTO PARA EL COLOIDE MTR A 100 KHZ VARIANDO LA AMPLITUD DE CAMPO APLICADO (H0).</p> <p>FIGURA 7. 8. DETERMINACIÓN DEL CALOR ESPECÍFICO EN FUNCIÓN DE LA TEMPERATURA PARA LAS MUESTRAS MTR, M60 Y M80 MEDIDAS CON DSC.</p> <p>FIGURA 7. 9. (A). SAR COMO FUNCIÓN DEL CUADRADO DEL CAMPO APLICADO (H0) MEDIDAS A F = 100 KHZ. (B). SAR VS H02 PARA AMPLITUDES DE CAMPO BAJAS DONDE SE OBSERVA LA LINEALIDAD ENTRE LOS DOS PARÁMETROS.</p>	<p>57</p> <p>59</p> <p>61</p> <p>63</p> <p>64</p> <p>65</p>	<p>FIGURA 7. 10. SAR COMO FUNCIÓN DE LA MAGNETIZACIÓN DE SATURACIÓN Y EL VOLUMEN DE PARTÍCULA, MEDIDA A 100 KHZ Y 10 KA/M.</p> <p>FIGURA 8. 1. FOTOGRAFÍAS DE LAS MUESTRAS (A) MCIT Y MPEG, (B). ESTABILIDAD DE LAS MUESTRAS. (C). RESPUESTA DE LA MUESTRA MCIT A CAMPOS MAGNÉTICOS ESTÁTICOS.</p> <p>FIGURA 8.2. DIFRACTOGRAMAS DE RAYOS X PARA LAS MUESTRAS MCIT Y MPEG.</p> <p>FIGURA 8. 3. IMÁGENES DE AFM PARA LA MUESTRA MCIT.</p> <p>FIGURA 8. 4. TERMOGRAMAS DE DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA MEDIDAS POR TGA PARA LAS MUESTRAS MCIT Y MPEG.</p> <p>FIGURA 8.5. CURVAS DE MAGNETIZACIÓN D.C. OBTENIDAS CON VSM.</p> <p>FIGURA 8. 6. DISIPACIÓN DE CALOR EN FUNCIÓN DE LA AMPLITUD CAMPO APLICADO (H0) Y FRECUENCIA CONSTANTE (100 KHZ). LAS LÍNEAS CONTINUAS REPRESENTAN AJUSTES LINEALES A LOS DATOS PARA BAJOS VALORES DE H0.</p>	<p>66</p> <p>69</p> <p>70</p> <p>71</p> <p>73</p> <p>75</p> <p>77</p>
--	--	--	---	---	---

<p>></p> <p>FIGURA 8. 7. FOTOGRAFÍA DE UN CULTIVO DE CÉLULAS B16 (MELANOMA MURINO).</p> <p>FIGURA 8. 8. MEDIDAS DE CITOTOXICIDAD POR MTT.</p> <p>FIGURA 9. 1. SAR VS H₀ PARA F = 100 KHZ. LOS DATOS EXPERIMENTALES SE PRESENTAN CON SÍMBOLOS, MIENTRAS QUE EL AJUSTE DE LA ECUACIÓN (13) SE OBSERVA COMO LÍNEAS CONTINUAS.</p> <p>FIGURA 9. 2. (A). EFECTO DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA EN LA CONSTANTE DE ANISOTROPÍA MAGNÉTICA DETERMINADA EXPERIMENTALMENTE (KEFF) Y TEÓRICAMENTE USANDO LA ECUACIÓN (19). (B). VARIACIÓN DE LA CONSTANTE DE ANISOTROPÍA MAGNÉTICA EN FUNCIÓN DE LA DENSIDAD DE ENERGÍA DIPOLAR MAGNÉTICA.</p> <p>FIGURA 9. 3. SAR EN FUNCIÓN DE LA ENERGÍA DIPOLAR MAGNÉTICA (ED) PARA H₀ = 10 Y 53 KA/M Y F = 100 KHZ. (A) PARA LAS MUESTRAS SINTETIZADAS EN FUNCIÓN DE LA TEMPERATURA Y (B) PARA LAS MUESTRAS SEGÚN SU RECUBRIMIENTO SUPERFICIAL.</p>	<p>Pág</p> <p>78</p> <p>79</p> <p>81</p> <p>83</p> <p>85</p>	<p>FIGURA 9. 4. (A). DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA (G(R)) Y FACTOR DE FRECUENCIA CALCULADO PARA LAS MUESTRAS M60, MCIT Y MPEG, TENIENDO EN CUENTA LA INTERACCIÓN DIPOLAR. (B). ENERGÍA DIPOLAR (EDIP), ENERGÍA DE ANISOTROPÍA (EMC) Y ENERGÍA TOTAL (ETOT = EMC +EDIP), Y FACTOR DE FRECUENCIA NORMALIZADO (X'') PARA LA MUESTRA MPEG EN FUNCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA.</p> <p>FIGURA 9. 5. SAR EN FUNCIÓN DE LA ENERGÍA DIPOLAR MAGNÉTICA (EDIP) PARA LA MUESTRA M60.</p>	<p>86</p> <p>87</p>
--	--	--	---------------------

INDICE DE TABLAS

>

TABLA 6. 1.
CONDICIONES DE SÍNTESIS DE LAS NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDOS DE HIERRO

TABLA 7. 1.
FASES CRISTALINAS ENCONTRADAS EN LAS MUESTRAS ANALIZADAS POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X.

TABLA 7. 2.
RADIO DE PARTÍCULA DETERMINADO POR AFM PARA LAS NPM SINTETIZADAS A DIFERENTES TEMPERATURAS.

TABLA 7. 3.
PORCENTAJES DE DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA (ΔM) PARA LAS TRES FASES ENCONTRADAS, PORCENTAJE RESIDUAL DESPUÉS DE 800°C Y CONCENTRACIÓN DETERMINADA A PARTIR DEL RESIDUO ([X]TGA) Y POR EL MÉTODO FERROVER ([X]).

TABLA 7. 4.
PROPIEDADES MAGNÉTICAS DE LAS NPM: MOMENTO MAGNÉTICO MEDIO ($\langle \mu \rangle$) EN UNIDADES DE MAGNETONES DE BOHR (μ_B), MAGNETIZACIÓN DE SATURACIÓN (M_S), RADIO MEDIO MAGNÉTICO ($\langle R_{MAG} \rangle$), RADIO MEDIO TOTAL ($\langle R_{TOT} \rangle$), ESPESOR DE LA CAPA FRUSTRADA MAGNÉTICAMENTE (Δ) Y SUSCEPTIBILIDAD ADIMENSIONAL A ALTOS CAMPOS (XH).

Pág

TABLA 8.1. 1
CONDICIONES DE SÍNTESIS DE LAS NANOPARTÍCULAS Y RADIO DE PARTÍCULA DETERMINADO POR MICROSCOPIA DE FUERZA ATÓMICA (AFM).

45
TABLA 8.2. 1
RADIO DE PARTÍCULA (RAFM) DETERMINADO POR MICROSCOPIA DE FUERZA ATÓMICA (AFM) PARA LAS MUESTRAS MCIT, MPEG Y M60.

53
TABLA 8. 3. 1
PORCENTAJES DE DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA MEDIDAS POR TGA PARA LAS MUESTRAS M60, MCIT Y MPEG.

1
TABLA 8. 4. 1
PROPIEDADES MAGNÉTICAS DE LAS NPM RECUBIERTAS CON ÁCIDO CÍTRICO, CITRATO DE SODIO Y PEG, SINTETIZADAS A 60°C.

PRESENTACIÓN |

En este libro se presenta a la comunidad en general, los resultados obtenidos durante la ejecución y desarrollo del proyecto de investigación titulado "Síntesis y caracterización de nanopartículas magnéticas de óxidos de hierro con aplicaciones en el tratamiento del cáncer" financiado por la Institución Universitaria CESMAG. En este documento se analiza como las propiedades de las nanopartículas influyen directamente en la capacidad que estas tienen en el tratamiento de hipertermia y como la nanotecnología ofrece una alternativa para el tratamiento del cáncer, sin usar sustancias químicas y radioactivas de alta nocividad.

El documento consta de nueve capítulos, organizados de la siguiente manera: en el primer capítulo se presenta la introducción al tema de la investigación y la importancia de la nanotecnología en aplicaciones biomédicas; en el segundo capítulo se presentan los principales aspectos que motivaron la investigación, mientras que en el tercer capítulo se hace una recopilación de los antecedentes y el estado del arte de la temática a tratar para continuar con el capítulo cuarto y quinto, en los cuales se desarrolla el marco teórico, haciendo énfasis en las propiedades magnéticas de las nanopartículas y en los procedimientos de síntesis y técnicas de caracterización.

Se continúa con el planteamiento metodológico de la investigación en el sexto capítulo, en donde se presenta la descripción del procedimiento de síntesis y los métodos para la determinación de las propiedades fisicoquímicas de las nanopartículas sintetizadas. En los capítulos séptimo y octavo se presentan los resultados obtenidos al evaluar el efecto de la temperatura de síntesis y de las diferentes capas surfactantes en la estructura cristalina, tamaño de partícula, composición, estabilidad térmica, propiedades magnéticas y el efecto citotóxico de las NPM.

Se finaliza la sección de resultados con el capítulo noveno, en el cual se realiza un modelado físico de los resultados obtenidos para que los mismos puedan ser explicados por los modelos físicos teóricos aceptados. Finalmente se presentan las conclusiones recopiladas después del análisis de los resultados obtenidos en función del objetivo propuesto.



INTRODUCCIÓN |





Figura 1. 1.

Fotografía de Richard Feynman en 1965, tomada antes de recibir el premio Nobel, que reposa, en la Real Academia Sueca de las Ciencias. Por: The Nobel Prize Organization, (1965), The Nobel Prize in 1965. Recuperado de https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1965/

Se dice popularmente que el primer impulsor de la nanociencia es el físico estadounidense Richard Feynman ganador del Premio Nobel en 1965 (Figura 1. 1), quien, durante la reunión en 1959 de la American Physical Society, ofreció una conferencia titulada "There is plenty of room at the bottom", (traducido al español: "Hay mucho espacio al fondo"), en cuál expuso los pilares de lo que más tarde se conocería como nanotecnología (Feynman, 1960). Aquello que en su momento no era nada más que un sueño y un reto a los científicos de la época y los que vendrían, hoy, casi 60 años después, los científicos, vemos al pasado y le damos gracias por esas palabras, su mensaje ha trascendido el pasar de los años y hoy podemos decir misión cumplida. La nanotecnología se ha convertido en una herramienta del quehacer científico, brindando nuevos y fabulosos retos, a nosotros, los científicos que hemos decidido convertirla en nuestro día a día.

Cuando se habla de nanociencia y nanotecnología se hace referencia al estudio y aplicación de sistemas extremadamente pequeños que pueden ser encontrados en todos los campos de las ciencias (Binns, 2010). El uso de materiales a escala nanométrica ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$) para diferentes aplicaciones ha sido ampliamente estudiado a nivel mundial; recientemente existe un creciente interés en la aplicación de ese tipo de materiales en la medicina, especialmente en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer (Grossman & McNeil, 2012).

Uno de los tratamientos del cáncer más promisorios y actualmente investigado es la terapia por hipertermia magnética (HM) usando nanopartículas magnéticas (NPM) de óxidos de hierro, (Dutz & Hergt, 2014). En este tratamiento, las nanopartículas son utilizadas como pequeños calefactores de las células tumorales, así, cuando la temperatura celular llega a los 40°C se activa el proceso apoptótico de muerte celular (muerte natural) y si se alcanzan temperaturas por encima de los 50°C se activa el proceso necrótico de muerte celular (muerte inducida, puede causar infla-

mación, dolor e infección) (Hilger & Kaiser, 2011), (Nielsen, Horsman, & Overgaard, 2001), (Hilger, et al., 2002).

En la HM, las NPM son internalizadas por las células mediante procesos de endocitosis y las mismas se agrupan en endosomas o liposomas. Una vez las NPM se encuentren dentro de la célula, se aplica un campo de radiofrecuencia (RF) para aumentar la temperatura y causar la muerte celular. Estos campos son similares a los campos utilizados durante la obtención de imágenes por resonancia magnética nuclear (MagForce, 2015). El éxito de la terapia está en optimizar las propiedades de las NPM desde los procesos de síntesis, en especial las propiedades relacionadas con su capacidad para transformar energía magnética en energía térmica, tal como se ha formulado teóricamente por diversos autores (Rosensweig, 2002), (Landi, 2014).

El presente libro se enfoca en el desarrollo de un material nanoparticulado y biocompatible con propiedades fisicoquímicas que puedan ser aprovechadas en el tratamiento por hipertermia magnética. Se presenta un proceso químico de síntesis de NPM de óxidos de hierro que permite obtener óxidos de hierro que producen una mayor disipación de calor, cuando son sometidos a campos de radiofrecuencia (RF). El interés principal de estudio radica en la posibilidad de controlar las propiedades físicas y químicas de las NPM que sean útiles para el tratamiento y diagnóstico varios tipos de cáncer tal como se ha propuesto en varios estudios alrededor del mundo (Golovin, Klyachko, Majouga, Sokolsky, & Kabanov, 2017), (de Sousa, et al., 2013), (Weinstein, et al., 2010), (Gupta & Gupta, 2005). Esto solo es posible si las NPM son biocompatibles, estables en soluciones de pH neutro y son superficialmente funcionalizables.

Es así como la eficacia de las NPM en el tratamiento de HM, queda reducida al estudio de las propiedades que modifiquen el tiempo de respuesta a cambios en el estímulo (campo RF), comúnmente llamado tiempo de

relajación magnética. Los mecanismos de relajación magnética han sido estudiados ampliamente desde 1949 a partir del trabajo de Néel donde se define al tiempo de relajación como el tiempo en el cual el momento magnético de la partícula se encuentra en una posición de mínima energía. La energía necesaria para pasar de una posición a otra de menor energía está determinada por el tamaño de la NPM y de su constante de anisotropía magnética. (Néel, 1949). Además de las propiedades de las NPM, el tiempo de relajación puede verse modificado por las condiciones del entorno como la viscosidad del medio o la presencia de interacciones dipolares. La modificación del tiempo de relajación debido a la viscosidad del medio, introdujo un nuevo mecanismo de relajación magnética relacionado con la capacidad de rotación de las NPM en un medio viscoso (Brown, 1963).

Debido a que las NPM dentro de las células son sometidas a una agregación durante el proceso de internalización por fagocitosis, la influencia de las interacciones dipolares en el tiempo de relajación de las NPM ha tomado un nuevo interés. El efecto de las interacciones es aumentar el tiempo de relajación (Dorman, Bessais, & Fiorani, 1998) lo cual puede producir un aumento o una disminución de la capacidad de absorber energía de las NPM, favoreciendo, o no, sus aplicabilidad en tratamientos de HM (Landi, 2014).

Los óxidos de hierro, tales como la magnetita (Fe_3O_4) y la maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) son los únicos materiales, que cumplen con las condiciones anteriormente nombradas, y están aprobados por la US-FDA (siglas de United States Food and Drug Administration Agency) para su aplicación en tratamientos médicos en humanos (US-FDA, 2011). Estos materiales tienen propiedades anfóteras, lo cual permite su funcionalización superficial mediante procesos químicos ampliamente utilizados tales como descomposición a alta temperatura a partir de un precursor inorgánico (Sun, et al., 2004) o co-precipitación a partir de sales de hierro (Gaihe, Myung, Douk, & Hak, 2009), (de Sousa, et al., 2013).

Su uso para el calentamiento de tumores fue propuesto por primera vez en 1957 utilizando partículas micrométricas de magnetita (Gilchrist, et al., 1957). Esta idea fue posteriormente retomada en 1996 momento en el que se comienzan a definir las bases experimentales y teóricas, para el establecimiento de la hipertermia magnética (HM) como terapia para el tratamiento de tumores cancerígenos (Jordan, et al., 1996).

En Colombia se han realizado algunos estudios teóricos (Mazo Zuluaga, Mejía-López, & Restrepo, 2008) donde se analiza, a partir de simulaciones Montecarlo, el efecto de la energía de anisotropía de superficie sobre las propiedades magnéticas de NPM de Fe_3O_4 . Estudios de la respuesta inmunológica de diferentes nanomateriales también han sido objeto de estudio (Santa & López Osorio, 2013) donde se presenta una revisión de los principales aspectos del diseño de nano-transportadores poliméricos para la liberación controlada de medicamentos, de vital importancia para la hora de realizar recubrimientos biocompatibles. Actualmente se ha trabajado mucho en mejorar los procesos de síntesis de NPM (Mera, Mera, Cordoba, Paredes, & Morán, 2013), (Martín, T; Ortega, D; Montoya, P; Arnache, O; Calderón, J, 2014), y en determinar correctamente las propiedades magnéticas de los materiales obtenidos (López, et al., 2014), (Mejía Lopez, Mazo Zuluaga, López Moreno, Duque, & Romero, 2014).

Los resultados aquí presentados brindan nueva información sobre la influencia de las propiedades de las NPM en la disipación de calor y además se contribuye con nuevos y mejorados procedimientos de síntesis que permitan la optimización tanto de recursos o insumos como de las propiedades del producto final. Esta investigación se enmarca en un campo actualmente abierto, por lo cual nuestros resultados son de utilidad, no solo para los científicos colombianos, si no para los científicos a nivel mundial.



¿ POR QUÉ INVESTIGAR SOBRE HIPERTERMIA MAGNÉTICA ?



2.1 Nanotecnología y la medicina.

Históricamente, las formas más efectivas para tratar el cáncer se basan en el uso de fármacos y altas dosis de radiación que no discriminan las células sanas de las cancerígenas y dejan secuelas permanentes en las personas que son sometidas a estos tratamientos. Con el desarrollo de la nanomedicina, se han diseñado nuevos métodos de terapia y diagnóstico de baja nocividad, la mayoría de estos procedimientos se basan en el uso de las propiedades físicas de algunos materiales y del mismo cuerpo humano; es así como nuevos retos han surgido en el momento de comprender el funcionamiento de estas terapias (Grossman & McNeil, 2012), ya que las mismas requieren un tratamiento multidisciplinar mucho más amplio.

Tal es el caso de la hipertermia magnética en la cual se utilizan nanopartículas magnéticas (NPM) que son internalizadas por las células vía endocitosis (Jordan, Scholz, Wust, Fähling, & Felix, 1999). Al someter estas células a un campo magnético de radiofrecuencia las NPM liberan energía en forma de calor aumentando la temperatura y matando a las células. (Pankhurst, Connolly, Jones, & Dobson, 2003), (Giard, et al., 1973).

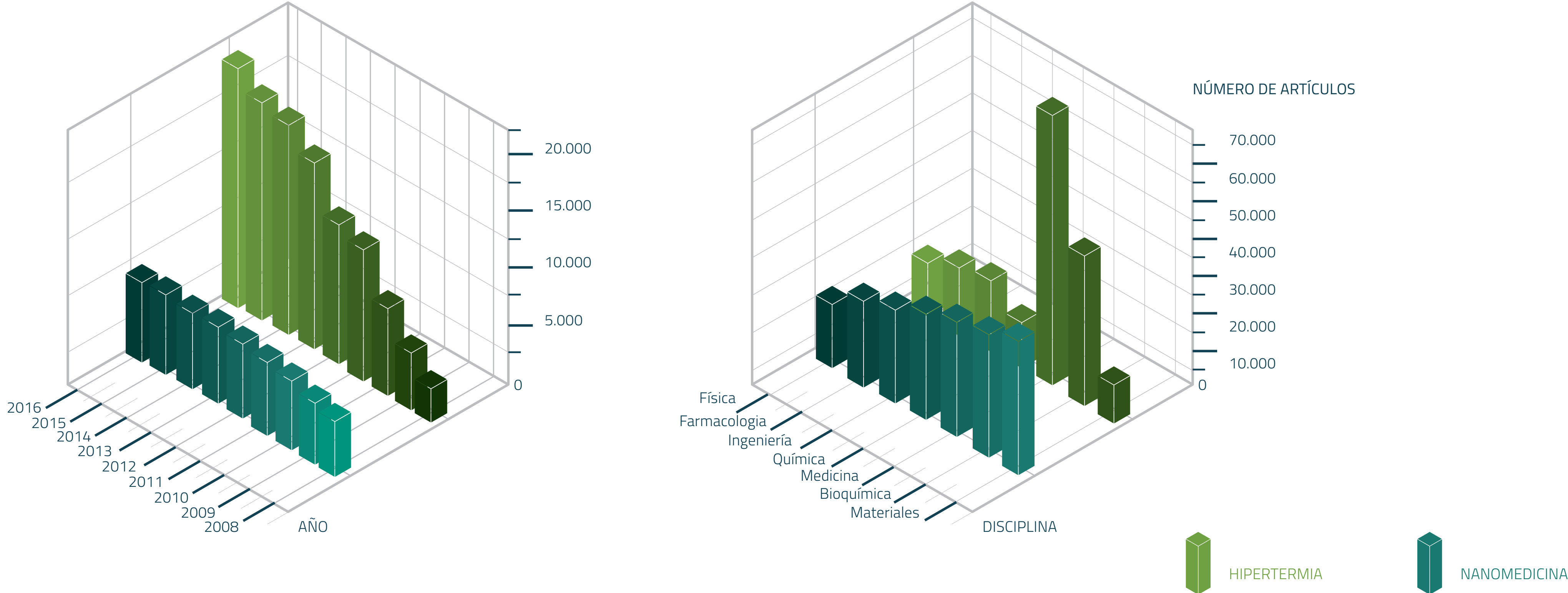
En la Figura 2. 1, se presenta una relación de número de artículos científicos publicados en los cuales las palabras nanomedicina e hipertermia se encuentra en su interior (Scopus-Elsevier, 2017). Es importante resaltar el crecimiento del número de artículos publicados entre los años 2008 y 2016, pero más importante aún es el carácter multidisciplinar de las investigaciones, teniendo un máximo de publicaciones en el área de Ciencias de los Materiales para la nanomedicina y de publicaciones en Medicina para hipertermia, lo cual indica que aún se realiza investigación básica en nanomedicina, tratando de encontrar nuevos materiales y nuevas aplicaciones de los ya existentes como la hipertermia que ya está pasando a formar parte de la ciencia aplicada, con estudios basados en la respuesta del cuerpo humano a estas terapias.

Desde el punto de vista de las ciencias de los materiales y la física, la propiedad o parámetro de mérito que permite determinar la cantidad de calor entregado por las NPM al medio, y por lo tanto determina su uso en HM, es la velocidad específica de absorción de potencia (SAR). El SAR depende de las propiedades físicas de las NPM como la magnetización de saturación, constante de anisotropía y tamaño, de las propiedades del medio como la viscosidad, de las propiedades del campo aplicado (amplitud y frecuencia) y de las interacción química entre las NPM y el medio (Rosensweig, 2002), (Coral, et al., 2014). Indistintamente, también se acostumbra a utilizar SLP acrónimo inglés para velocidad específica de liberación de potencia (Soetaert, Kandala, Bakuzis, & Ivkov, 2017).

Aunque existen aplicaciones clínicas exitosas en cuanto al uso de NPM para tratar diversos tipos de cáncer (MagForce, 2015) aún no existe un consenso sobre cómo se produce calor en sistemas nanoparticulados agregados, similares a los que se encuentran en los endosomas celulares (de Sousa, et al., 2013), (Salas, et al., 2014), (de Sousa, et al., 2016). En este sentido, es necesario el estudio sistemático de las diferentes propiedades de las NPM como forma, tamaño y magnetización de saturación las cuales influyen directamente en el SAR de las mismas.

Figura 2. 1.

Número de artículos relacionados con hipertermia y nanomedicina publicados (a) entre los años 2008-2016, (b) y por disciplina. Fuente (Scopus-Elsevier, 2017).



2.2

Terapia por Hipertermia Magnética y Nanopartículas de Oxidos de Hierro.

Como ya se dijo antes, el uso de partículas magnéticas para el tratamiento del cáncer, ha sido de interés desde 1957 (Gilchrist, et al., 1957). A partir de este momento, los temas de investigación que se han abordado han buscado explicar la naturaleza de los mecanismos que permiten la transducción de energía magnética a energía térmica. Mundialmente, se han utilizado NPM de magnetita como transductores de energía, aprovechando su baja toxicidad y la posibilidad de controlar las propiedades físicas y químicas de estas, mediante su síntesis (de Sousa, et al., 2013).

La magnetita (Fe_3O_4) es un óxido de hierro cuya estructura cristalina se conoce como espinela invertida donde los cationes Fe^{2+} ocupan únicamente posiciones octaédricas mientras que los iones Fe^{3+} se distribuyen entre las posiciones

tetraédricas y octaédricas como se muestra en la Figura 2. 2.

Las propiedades magnéticas de la magnetita se conocen desde la antigua Grecia (su nombre proviene de la ciudad griega de Magnesia). En su estado natural, en bloque, el magnetismo de este material, es producido por la interacción de dominios magnéticos formados en su interior. De esta forma, cuando todos los momentos magnéticos de los dominios están orientados en la misma dirección se obtiene un material ferromagnético (O'Handley, 2000).

A medida que se reduce el tamaño del material, la organización estructural de los átomos de Fe y O tiende a mantenerse, este gasto energético se ve compensado por la liberación de las paredes de dominio, cuando se llega al tamaño nanométrico estas paredes desaparecen y se obtiene un material ferromagnético monodominio (Papaefthymioua, 2009). El carácter monodominio de las NPM de magnetita es su principal característica y permite su aplicación en tratamientos de hipertermia magnética.

Para permitir su estabilización en medios líquidos, se necesita que la superficie de las NPM sea funcionalizada químicamente, esto se logra adhiriendo un ácido orgánico a la superficie que deje expuesta una carga eléctrica para lograr así una estabilización electrostática o estérica (Barbeta, Jardim, Kiyohara, Effenberger, & Rossi, 2010). Para aplicaciones biomédicas se necesita que este recubrimiento sea biocompatible, por lo cual compuestos orgánicos como el ácido cítrico o biopolímeros como el quitosano han sido utilizados comúnmente (de Sousa, et al., 2013), (Coral, et al., 2014). Una vez funcionalizadas y estabilizadas, las NPM pueden re-suspenderse en un medio líquido, originando una suspensión coloidal conocida como ferrofluido.

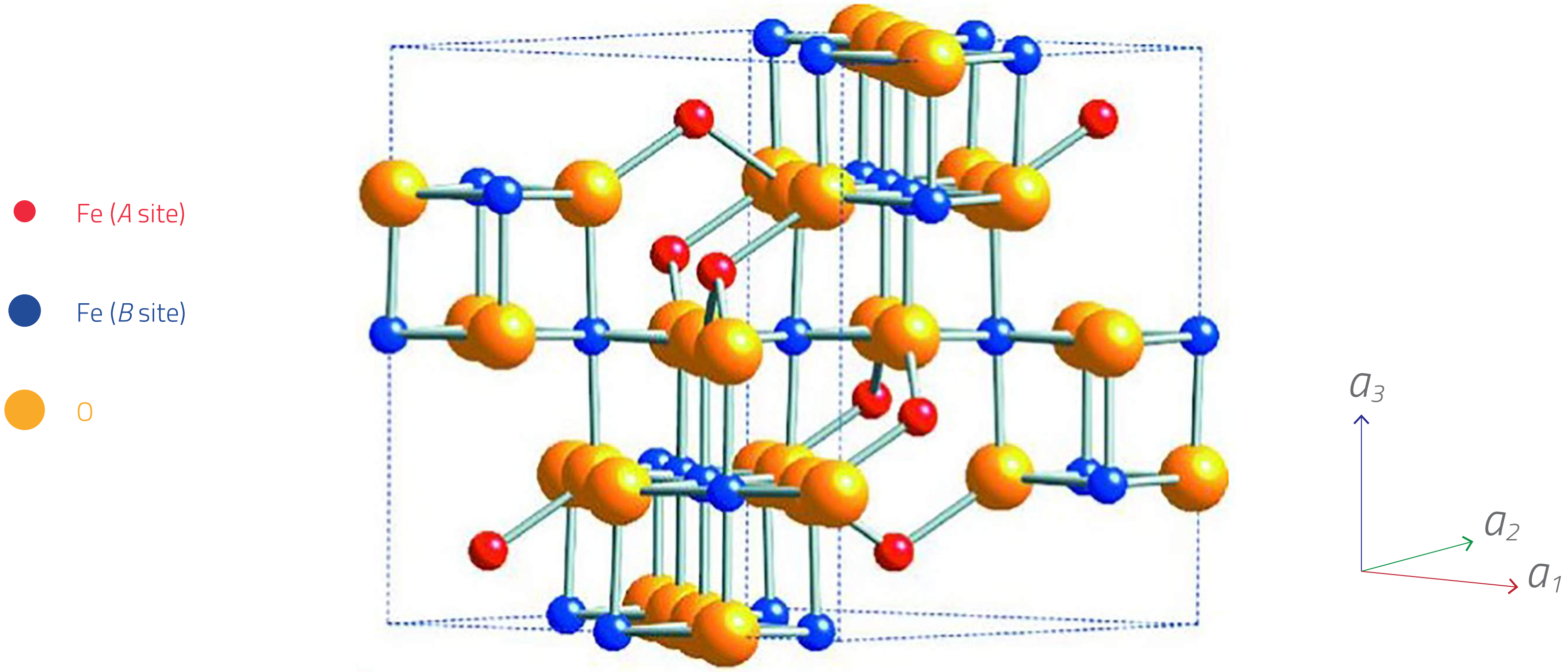
Debido a las interacciones térmicas entre la fase líquida y la fase sólida del coloide, se espera que, en ausencia de campo magnético, el ferrofluido tenga respuesta magnética nula debido a que los momentos magnéticos de cada NPM están orientados aleatoriamente. Al aplicar un campo magnético externo, los momentos magnéticos se alinean en la

dirección de la aplicación, generando una pequeña respuesta magnética la cual toma un máximo cuando la intensidad del campo es tal que ha alineado todos los momentos magnéticos. Cuando el campo externo es retirado, se espera que la magnetización del ferrofluido vuelva a cero. El comportamiento previamente descrito, es igual al comportamiento magnético descrito por un material paramagnético (Passos Guimaraes, 2009). En los materiales paramagnéticos la respuesta magnética es provocada por momentos magnéticos atómicos, mientras que en las suspensiones coloidales la respuesta es provocada por el momento magnético de cada partícula (~ 10^4 veces un momento magnético atómico), este comportamiento se conoce como superparamagnetismo (Bean & Livingston, 1959).

En este punto, es importante aclarar que el carácter superparamagnético de una suspensión coloidal, está íntimamente ligado con el tiempo de observación de la técnica utilizada para estudiar el coloide, es decir, las técnicas de medidas magnéticas utilizan un tiempo de muestreo en el cual obtienen un valor promedio de la propiedad magnética que se desea determinar (usualmente el momento magnético), si este tiempo es muy largo, las oscilaciones térmicas producen que los momentos se vean aleatoriamente direccionados por lo cual la lectura del instrumento será nula; por el contrario, si el tiempo de medida es menor que el tiempo en el cual la dirección de los momentos cambia debido a las interacciones térmicas, el instrumento reportará una magnitud diferente de cero.

Figura 2. 2.

Estructura cristalina de la magnetita Fe₃O₄. Por M. Okube & S. Sasaki (2014), Site-specific electronic structures of ferrimagnetic Fe₃O₄ measured by resonant X-ray magnetic scattering, p. 1390.



Este tiempo en el cual cada momento magnético cambia de dirección se conoce como tiempo de relajación magnética. Este tiempo está relacionado con el carácter cristalino de las NPM (energía de anisotropía magnética), de su tamaño, del medio donde se encuentran (tamaño hidrodinámico y viscosidad del medio) y de la temperatura a la cual se realiza la medida. De esta forma, cada NPM tiene dos opciones para cambiar la dirección de su momento magnético: reorganizar su estructura para cambiar la dirección (mecanismo de Néel) o girar completamente (mecanismo de Brown). Cada mecanismo tiene un tiempo característico, y no pueden presentarse simultáneamente para una misma partícula, por lo cual el mecanismo con mayor probabilidad de ocurrencia es aquel que tiene el menor tiempo de relajación (Spaldin, 2011).

El tiempo de relajación, también puede definirse como el tiempo en el cual existe la probabilidad de que el momento de una NPM supere una barrera de energía y cambie de dirección entre dos configuraciones de mínima energía. Este modelo, donde cada NPM puede estar en una de dos posiciones de mínima energía se conoce como modelo de doble pozo (Stoner & Wohlfarth, 1948). Esta barrera de energía puede modificar su altura si existen otro tipo de interacciones entre partículas, especialmente se estudia el efecto de las interacciones dipolares en la altura de esta barrera. Diferentes modelos teóricos se han elaborado para tratar este problema (Dorman, Bessais, & Fiorani, 1998), (Landi, 2014), (Tan, Carrey, & Respaud, 2014). Las interacciones dipolares actúan aumentando la barrera de energía y por lo tanto el tiempo de relajación, por lo cual su control es vital para mejorar las propiedades de las NPM (Coral D. F., 2015).

El parámetro de mérito usado para cuantificar la cantidad de energía magnética transformada en calor se conoce como velocidad específica absorción de potencia (SAR). El SAR es proporcional al área encerrada por el ciclo de magnetización multiplicada por el número de veces que se recorre el ciclo (frecuencia del campo externo) (Rosensweig, 2002).

La optimización del SAR de una suspensión coloidal se logra optimizando el tiempo de relajación de las partículas que lo componen. De esta forma, se obtiene un mayor SAR cuando las NPM utilizan el mecanismo de relajación de Brown, esto se logra aumentando el tamaño de las partículas y ha sido demostrado inmovilizando las NPM en agar, observando que el SAR obtenido de las NPM en estado coloidal es mayor que el SAR obtenido de las mismas NPM inmovilizadas (Salas, et al., 2014).

El mecanismo de relajación de Néel es susceptible a un cambio en el entorno energético de las partículas, de esta forma, el tiempo de relajación de Néel aumenta cuando aumentan las de interacciones magnéticas (Dorman, Bessais, & Fiorani, 1998). El efecto de las interacciones magnéticas en el SAR es un campo de discusión en la actualidad puesto que no hay consenso sobre su verdadero efecto, mientras que existen reportes donde se demuestra experimentalmente que al aumentar las interacciones dipolares el SAR aumenta, también hay un igual número de reportes donde se observa que exactamente lo contrario (Jeun M., et al., 2010), (Urtizberea, Natividad, Arizaga, Castro, & Mediano, 2010), (De la Presa, y otros, 2015), (Hugounenq, et al., 2012).

Aunque estudios teóricos han demostrado que cuando la intensidad de las interacciones dipolares aumenta levemente, iniciando desde un sistema no interactuante, el SAR aumenta con las interacciones, pero cuando el sistema es altamente interactuante el sistema se comporta como un sistema ferrimagnético y el SAR disminuye a medida que se aumentan las interacciones (Landi, 2014). Sintetizar una suspensión coloidal magnética en la cual se pueda sintonizar las interacciones magnéticas para modular así el SAR es el reto de las investigaciones actuales desarrolladas en este ámbito de la física.

Varios conceptos abordados en esta sección serán explicados con mayor profundidad en el capítulo siguiente.



CUANDO
HABLAMOS DE "NANO",
**¿DE QUÉ
HABLAMOS?** |

3.1

Conceptos y aplicaciones médicas.

Se puede decir que la nanotecnología, es el proceso de manipulación de la materia a nivel nanométrico, un nanómetro (nm) es la mil millonésima parte de un metro; para tener un contexto más claro, un ser humano tiene una altura promedio de 1.7×10^9 nm (1.7 m), una hormiga de jardín tiene un largo de 3×10^6 nm, una célula sanguínea mide alrededor de 5.000 nm, el virus H1N1 mide entre 80 y 120 nm, mientras que una cadena de ADN mide apenas 3 nm.

Es sabido que tanto el ADN como los virus son moléculas, es decir arreglos de unos cuantos átomos; el tamaño del átomo de carbono (del cual está compuesta toda la materia orgánica) es de 0.07 nm, por lo tanto en el espacio ocupado por una molécula de ADN caben casi 43 átomos de carbono, es acá, en esta escala, donde trabaja la nanotecnología, es decir, materiales formados por unos cuantos átomos (Coral & Mera Córdoba, 2016). Un ejemplo gráfico, similar al anterior, se presenta en la Figura 3. 1 (Annunziato, 2016).

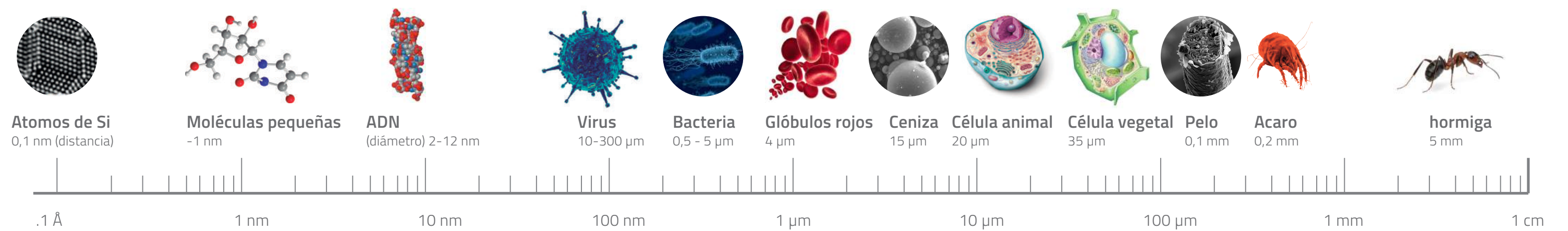


Figura 3. 1.

Escala de tamaño de diferentes objetos y sistemas. Por M. Annunziato (2016), Nanomedicina. Recuperado de <http://asovenac.org/asovenac-2/nanomedicina/>.

Es sabido que tanto el ADN como los virus son moléculas, es decir arreglos de unos cuantos átomos; el tamaño del átomo de carbono (del cual está compuesta toda la materia orgánica) es de 0.07 nm, por lo tanto en el espacio ocupado por una molécula de ADN caben casi 43 átomos de carbono, es acá, en esta escala, donde trabaja la nanotecnología, es decir, materiales formados por unos cuantos átomos (Coral & Mera Córdoba, 2016). Un ejemplo gráfico, similar al anterior, se presenta en la Figura 3. 1 (Annunziato, 2016).

Un material se considera "nano", si alguna de sus tres dimensiones corresponde a la escala nanométrica, de esta forma, los materiales pueden ser hilos o tubos, placas o películas y partículas. Las propiedades de los materiales nanométricos son diferentes a su contraparte a gran escala, un ejemplo de esto, es la refracción de luz por parte de nanopartículas de oro, si bien es conocido el color amarillo de los lingotes de oro, cuando este elemento se manipula a nivel "nano" y se suspende en agua, la coloración que tome la suspensión, dependerá del tamaño de las partículas. Tal como se observa en la Figura 3. 2 (Park, 2012), a medida que el tamaño de la partícula aumenta, el color de la suspensión pasa del rojo hacia el violeta, esto es importante puesto que, dependiendo del tamaño, las nanopartículas pueden absorber (y emitir) solo ciertos tipos de energía electromagnética (Coral & Mera Córdoba, 2016). Esto nos indica que si modificamos levemente las propiedades de la materia en la nanoescala, es posible encontrar aplicaciones que no podrían llevarse a cabo en la escala macroscópica.

Por otro lado, la nanotecnología también ha encontrado un gran campo de aplicación en la medicina, la disminución del tamaño de los materiales y el desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico o terapia, han ayudado a este apogeo de la nanotecnología.

Entre las aplicaciones de los materiales nanométricos, hay un gran interés en la fabricación de implantes con un reducido impacto en el organismo, esto es, que sean cada vez más biocompatibles. De esta forma, nanocristales de fosfato de calcio son usados para favorecer la integración de implantes dentales en el tejido óseo (Navarro, Ginebra, & Planell, 2003), nanofibras de poli(ácido glicólico) pueden entrelazarse para fabricar matrices extracelulares que favorezcan la regeneración de tejidos (Trejo Caballero, 2016), y nanotubos de carbono son utilizados como electrodos para medir la información eléctrica de una neurona a la vez (Mazzatenta, et al., 2003).

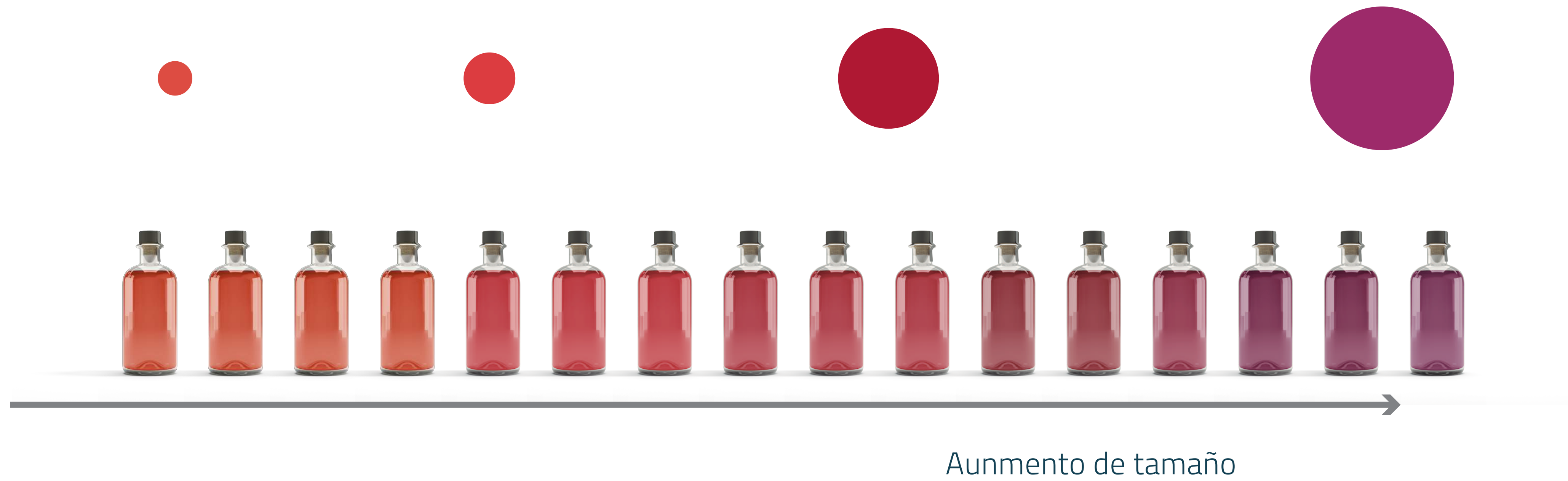
Igualmente, se ha desarrollado una importante línea de investigación en la entrega localizada de medicamentos, comúnmente llamada drug delivery. Este procedimiento consiste en utilizar un nanomaterial como transportador de las moléculas que componen un medicamento, o como válvula que regule el paso del mismo a cierta célula, tejido u órgano (Mohammed, 2016). Para esto, se han desarrollado nanopartículas, las cuales son modificadas superficialmente, con alguna molécula que permita la adherencia, por medio de interacciones electrostáticas (entre cargas eléctricas), de las moléculas del medicamento que se desea administrar. Estas partículas pueden inyectarse en el torrente sanguíneo del paciente y llevarlo hasta las células que necesiten el medicamento.

Otro campo actual de investigación es el tratamiento y diagnóstico del cáncer. Las propiedades ópticas, eléctricas y magnéticas de nanomateriales se aprovechan para desarrollar nuevas terapias que conlleven a tratamientos menos invasivos y dañinos al organismo como lo son la radioterapia y la quimioterapia. Los tratamientos comunes para tratar el cáncer, utilizan fármacos antineoplásicos y terapias de radiación que además de eliminar las células cancerígenas, también afectan a las células sanas, provocando un leve envenenamiento por radiación que se refleja, por ejemplo, en la caída del cabello de las personas sometidas a estos tratamientos.

En vista de esto, se ha desarrollado, una terapia que aprovecha la capacidad de las nanopartículas para absorber energía de campos electromagnéticos y liberarlos en forma de calor, y que debido al tamaño de estas partículas, este calor puede liberarse en forma controlada dentro de las células cancerígenas, incrementando su temperatura y produciendo la muerte de las mismas (Hergt, Dutz, Muller, & Zeisberger, 2006). Esta terapia se conoce como hipertermia magnética intracelular (HMI).

Figura 3. 2.

Cambio de coloración en suspensiones acuosas de nanopartículas con relación al tamaño de partícula. Por D.F. Coral y J.E. Mera (2016), Nanopartículas magnéticas: Una nueva opción para el tratamiento del cáncer, p. 202



IV

CAPITULO

PROPIEDADES MAGNÉTICAS DE LAS NANOPARTÍCULAS |



4.1

Proceso de magnetización.

La magnetización (M) de un material se puede definir como la suma vectorial de todos los momentos magnéticos que contienen sus átomos, o los momentos magnéticos de cada partícula, en el caso de una suspensión coloidal de nanopartículas magnéticas.

En ausencia de un campo magnético aplicado ($H = 0$) desde el exterior, un sistema de N nanopartículas magnéticas tendrá una magnetización neta igual a cero debido a que las fluctuaciones térmicas producen que cada momento magnético esté aleatoriamente orientado, promediando un valor nulo de magnetización. Al aplicar un pequeño campo se inducirá la alineación del momento magnético de algunas partículas en la misma dirección del campo, la alineación finaliza cuando H es lo suficientemente grande para orientar todos los momentos magnéticos alcanzando la magnetización de saturación del sistema (M_s). Lo anterior se esquematiza en la Figura 4. 1. El campo al cual se alcanza M_s se conoce como campo de saturación.

El proceso físico entre el estado no magnetizado al estado magnetizado está relacionado con la energía que el campo magnético otorga a la nanopartícula, la cual está definida por el efecto Zeeman, el cual dice que la energía de un momento magnético inmerso en un campo es igual al producto escalar entre esas dos magnitudes, tal como se presenta en la ecuación (1).

(1)

$$E_m = -\vec{\mu} \cdot \vec{B} = -\mu \mu_0 H \cos \theta$$

Donde $\mu_0 = 4\pi \times 10^{-7} \text{ Wb/A.m}$ es una constante conocida como *permeabilidad magnética del vacío*, $\vec{B} = \mu_0 H$ es el campo de inducción magnética y θ es el ángulo formado por los vectores $\vec{\mu}$ y \vec{B} tal como se representa en la Figura 4. 2.

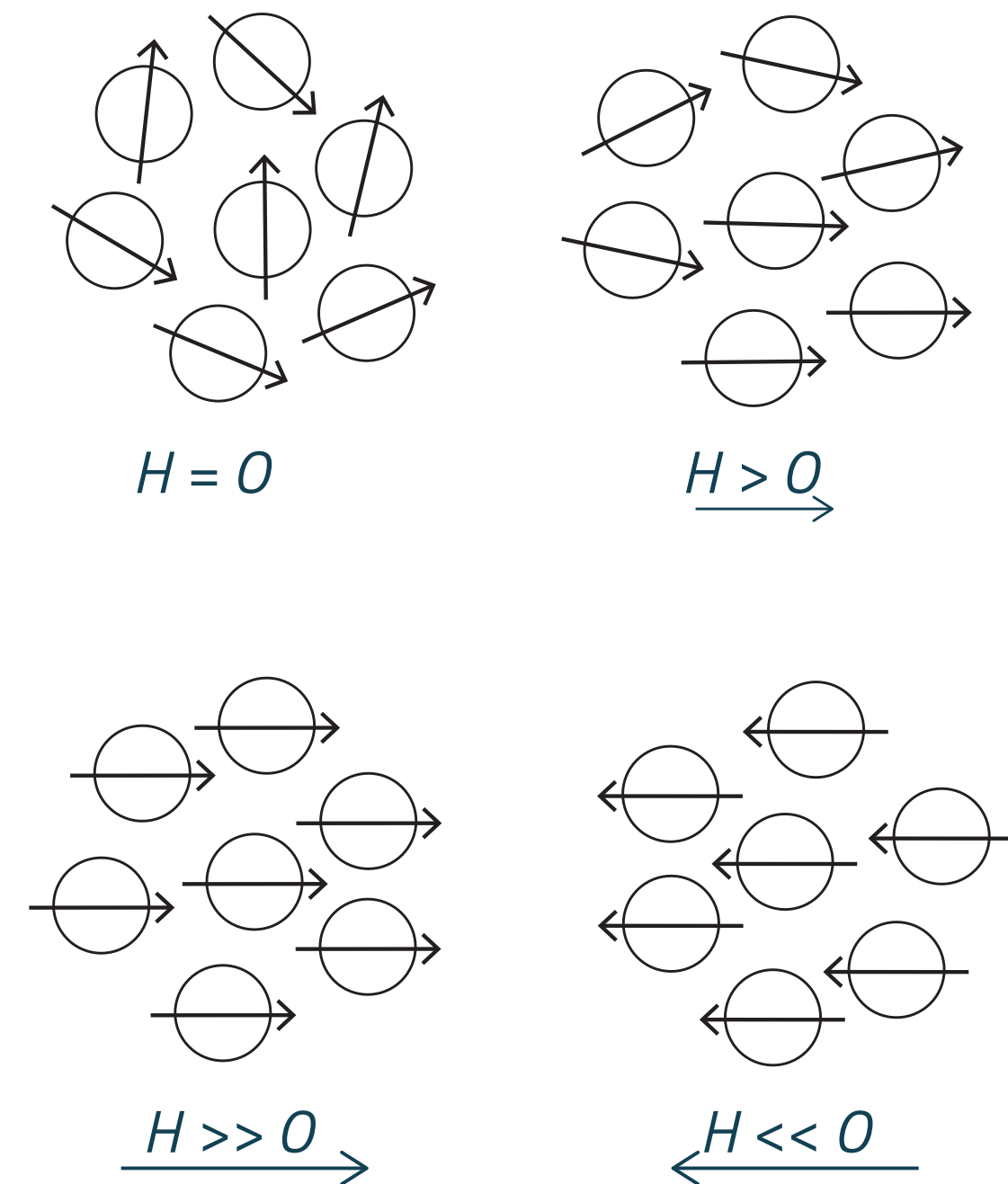


Figura 4. 1.

Proceso de magnetización de nanopartículas, cuando el campo es nulo ($H = 0$) los momentos magnéticos están aleatoriamente orientados y la magnetización es nula.

Fuente: Los autores

Cuando se aumenta un poco el campo magnético, algunos momentos comienzan a orientarse en la dirección del campo y la orientación es total cuando H es muy grande. Si se invierte la dirección de aplicación de H , se invierte el sentido de la magnetización.

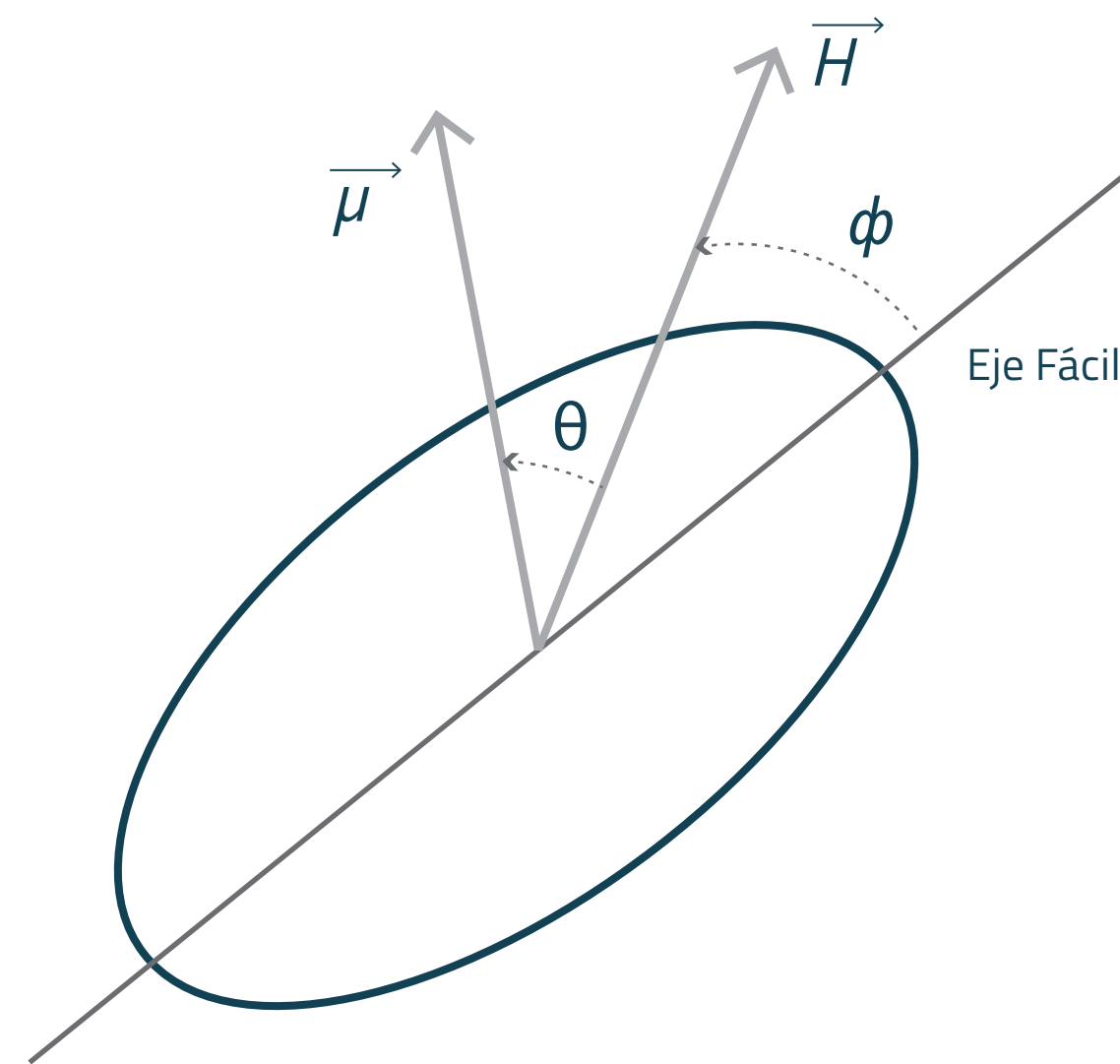


Figura 4. 2.

Esquema de una nanopartícula con un momento magnético (μ) inmersa en un campo magnético (H). El vector momento magnético forma un ángulo θ con la dirección de H .

Fuente: Los autores

Cada momento magnético contribuye una cantidad $\mu \cos \theta$ a la magnetización M paralela al campo magnético. Si se consideran N partículas idénticas la magnetización de todo el sistema será:

$$M = N \langle \mu \rangle$$

De forma que la magnetización en función del campo aplicado sigue una ecuación de la forma expresada en la ecuación (2) y se conoce como función de Langevin.

(2)

$$M = N\mu \left[\coth \left(\frac{\mu\mu_0 H}{k_B T} \right) - \frac{k_B T}{\mu\mu_0 H} \right] = N\mu L(\xi)$$

Según la teoría de respuesta lineal a bajas intensidades de campo magnético se cumple la relación $M = \chi_0 H$ donde χ_0 es la susceptibilidad magnética, la cual se puede escribir de la forma expresada en la ecuación (3)

(3)

$$\chi_0 = \frac{N\mu^2 \mu_0}{3k_B T}$$

4.2

Energía de anisotropía y tiempos de relajación magnética

Usualmente, las propiedades de las NPM no son completamente isotrópicas, existen contribuciones anisótropas asociadas con la forma y esfuerzos internos que pueden deformar localmente la estructura cristalina (Stoner & Wohlfarth, 1948). Si la partícula tiene anisotropía uniaxial (partículas alargadas por ejemplo) se genera un eje fácil de magnetización o eje de anisotropía a lo largo de la misma, tal como se puede observar en la Figura 4. 2.

De esta forma, se necesita una cantidad de energía adicional, a la energía Zeeman ecuación (1) para orientar su momento magnético en la dirección del campo aplicado. Esta energía adicional se conoce como energía de anisotropía magnetocristalina y depende del volumen V de la NPM, del ángulo formado entre el campo aplicado y la dirección del momento magnético y de la constante de anisotropía magnetocristalina (K_{mc}) tal como se presenta en la ecuación (4).

(4)

$$E_k = K_{mc} V \sin^2 \theta$$

Si $H=0$, se tiene que la energía de la NPM está determinada por el ángulo formado entre el momento magnético y el eje de anisotropía tal como lo predice la ecuación (4) y se representa en la Figura 4. 3(a). El modelo predice dos estados de mínima energía separados por una barrera de potencial igual a ΔE . De esta forma, los momentos magnéticos que están en el estado 1 deben adquirir una energía igual a ΔE cuya magnitud está dada por (5):

(5)

$$\Delta E = K_{mc} V$$

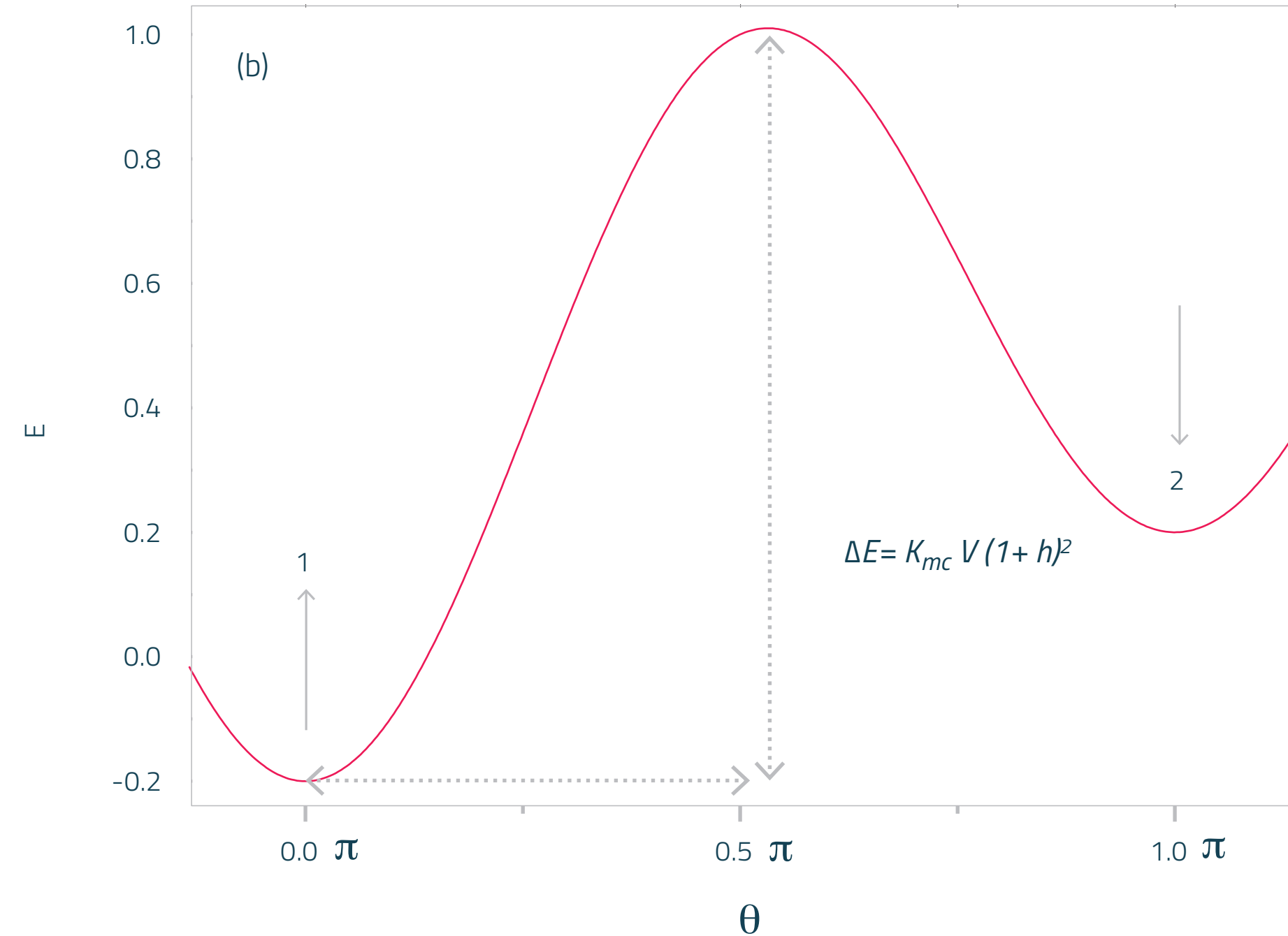
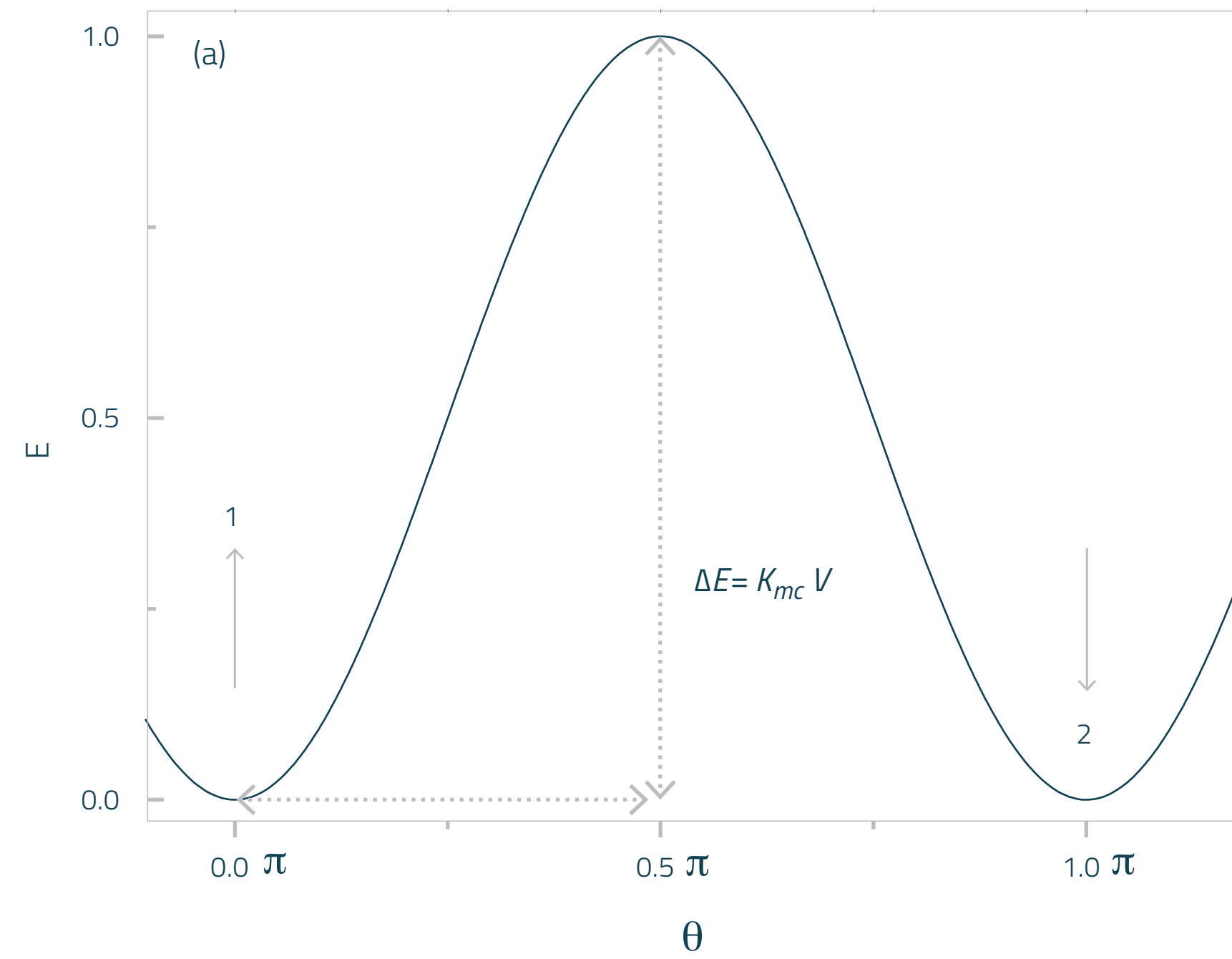


Figura 4. 3.

Modelo de barrera de energía para: (a). Una partícula en ausencia de campo magnético. (b). Una partícula inmersa en un campo magnético H . Por D. Coral y J. Mera, (2017), p. 229

>

Cuando se aplica un pequeño campo magnético ($H \neq 0$) la altura de la barrera se modifica tal como se observa en la Figura 4. 3(b), y la cantidad de energía que debe adquirir una partícula para superar la barrera es:

$$(6) \quad \Delta E = K_{mc} V (1+h)^2$$

Donde $h = \frac{\mu\mu_0 H}{2K_m V}$ se conoce como campo reducido.

Como se dijo anteriormente, el momento magnético de la partícula se mantiene en uno de los dos pozos por un tiempo (τ). Este tiempo está dado por la ecuación (7) y se conoce como tiempo de relajación de Néel.

$$(7) \quad \tau_N = \tau_0 e^{\Delta E/k_B T}$$

En la ecuación (7), τ_0 se conoce como el tiempo característico ($\sim 10^{-10}$ s).

Por otro lado, cuando $T \rightarrow 0$, el tiempo τ es muy grande ($\tau \rightarrow \infty$), por lo cual la energía necesaria para magnetizar el sistema debe ser otorgada por la aplicación de un campo externo. El campo necesario para que esto ocurra se conoce como campo de anisotropía (H_K) y está determinado por la ecuación (8).

$$(8) \quad H_K = \frac{2K_{mc}}{M_S}$$

De esta forma, la energía de la barrera para $T = 0$ K es:

$$\Delta E = \frac{(2K_{mc} V - \mu\mu_0 H_K)^2}{4K_{mc} V}$$

Si se aumenta levemente la temperatura, se activan procesos térmicos que disminuyen la barrera de energía y el campo coercitivo disminuye desde su valor H_k hasta cero de la forma descrita por la ecuación (9).

$$(9) \quad H_c = H_k \left(1 - \left(\frac{k_B}{K_{mc} V} \ln \left(\frac{\tau}{\tau_0} \right) T \right)^{1/2} \right)$$

La temperatura a la cual el campo coercitivo toma un valor nulo se conoce como temperatura de bloqueo descrita en la ecuación (10).

$$(10) \quad T_B = \frac{k_B}{K_{mc} V} \ln \left(\frac{\tau_m}{\tau_0} \right)$$

4.3

Magnetización dinámica y velocidad específica de absorción de potencia.

>

1

El conjunto de los números complejos está compuesto por aquellos números $z = x \pm iy$ que tienen una parte real (x) y una parte imaginaria (iy), siendo la parte imaginaria un número real (y) multiplicado por $i = \sqrt{-1}$.

Cuando las NPM están inmersas en un campo magnético alterno, la magnetización de cada partícula puede representarse como una cantidad compleja¹, de esta forma la susceptibilidad magnética puede representarse como un vector en el plano complejo cuya componente real (χ') representa la respuesta en fase de la magnetización con respecto al campo aplicado, mientras que la componente imaginaria (χ'') representa la componente fuera de fase de la magnetización. La componente en fase está relacionada con los procesos físicos reversibles y la componente fuera de fase está relacionada con los procesos disipativos de energía (Spaldin, 2011).

De esta forma, la componente fuera de fase de la susceptibilidad magnética determina la cantidad de energía que se transformará en calor. Esta componente está en función de la frecuencia angular de oscilación del campo alterno (ω) y del tiempo de relajación de las NPM y tiene un máximo cuando $\omega\tau = 1$, es decir cuando el tiempo de relajación es igual al periodo del campo magnético (Coral D. F., 2015). Determinando el tiempo de relajación de las partículas (conociendo las propiedades que sobre el influyen) es posible sintonizar el campo magnético tal que la disipación de energía sea máxima. Para partículas de tamaño nanométrico los valores de $1/\tau$ están en el orden de los kHz, rango perteneciente a la radiofrecuencia (RF).

En 2002 el científico estadounidense Ronald Rosensweig publicó un artículo donde exponía de forma teórica como se relacionan los procesos de magnetización dinámica con la capacidad de las NPM de liberar energía en forma de calor (Rosensweig, 2002). En este trabajo se parte de dos paradigmas importantes en la física: el principio de conservación de la energía y la teoría de respuesta lineal de la magnetización. Algunos detalles se exponen a continuación:

Según el principio de conservación, la energía interna de las NPM es igual a la energía calórica más el trabajo magnético hecho sobre el sistema. Si el proceso se realiza bajo condiciones adiabáticas (no hay flujo de calor desde o hacia el sistema) el principio de conservación de la energía puede escribirse como se expresa en la ecuación (11). Esta ecuación se puede interpretar desde un punto de vista matemático de la siguiente forma: la energía absorbida por las NPM es igual al área encerrada en un ciclo de magnetización.

$$(11) \\ dU = \vec{H} \cdot d\vec{B}$$

Donde $B = \mu_0 (H + M)$. De esta forma, entre mayor área tenga un ciclo de magnetización mayor será la energía que se puede transformar en calor y por ende mayor será la temperatura que se alcance. La propiedad física que da una idea del área de este ciclo es el campo coercitivo (H_c). A mayor H_c , mayor energía interna almacenada.

Sí una nanopartícula de volumen V y magnetización M está inmersa en un campo magnético variable en el tiempo de la forma se tiene:

$$H(t) = H_0 e^{i\omega t}$$



La NPM responde con una magnetización variable a igual frecuencia angular que el campo aplicado. Si el campo es pequeño en comparación con su campo de anisotropía (H_k) se puede aplicar la teoría de respuesta lineal, que dice que la magnetización de la NPM es directamente proporcional a la amplitud del campo aplicado tal como se presenta en la ecuación (12).

$$(12)$$

$$\vec{M}(t) = \chi \vec{H}(t)$$

Donde χ es la susceptibilidad magnética y puede expresarse como $\chi = \chi' - i\chi''$ y la magnetización² como $M(t) = \text{Re}[\chi H_0 e^{i\omega t}] = H_0 (\chi' \cos \omega t + \chi'' \sin \omega t)$ y por lo tanto la energía interna de la NPM es:

$$\Delta U = -\mu_0 \oint \vec{M} \cdot d\vec{H} = 2\mu_0 H_0^2 \chi'' \int_0^{2\pi/\omega} \sin^2(\omega t) dt$$

Así la velocidad específica de absorción SAR por sus siglas en inglés (Specific Absorption Rate) es f veces el cambio en la energía interna ΔU , siendo f la frecuencia del campo magnético

$$SAR = \mu_0 \pi \chi'' f H_0^2$$

Escribiendo la susceptibilidad de la forma propuesta por Dormann, Bessais y Fiorani (Dormann, Bessais, & Fiorani, 1998), con el resultado determinado en la ecuación (3):

$$\chi'' = \frac{N\mu^2 \mu_0}{3k_B T} \frac{\omega\tau}{1+(\omega\tau)^2}$$

Además si consideramos que el tamaño de las NPM sigue una distribución estadística de diámetros $g(d)$, donde d es el diámetro de las partículas, se puede escribir una expresión mucho más general para el SAR dada por la ecuación (13)

$$(13)$$

$$SAR = \frac{\mu_0^2 M_S^2 H_0^2}{6k_B T \rho_{NP}} \int_0^\infty V \frac{\omega^2 \tau(d)}{(1+(\omega\tau(d))^2)^2} g(d) dd$$

Como ya se mencionó anteriormente, el tiempo de relajación depende del mecanismo de relajación magnética. En la sección anterior se habló al respecto del mecanismo de relajación de Néel, pero existe un segundo mecanismo de orientación del momento magnético, el cual está relacionado con el giro de la partícula. Este mecanismo se conoce como relajación de Brown (Brown, 1963) y tiene un tiempo característico τ_B y está descrito por la ecuación (14).

$$(14)$$

$$\tau_B = \frac{3\eta V_H}{k_B T}$$

Donde η es la viscosidad de la fase dispersante y V_H es el volumen hidrodinámico. Como primera aproximación, para una partícula de radio r y volumen V con una capa surfactante de espesor δ , el volumen hidrodinámico es igual al volumen de una partícula de radio $r+\delta$. Un cálculo más preciso debe considerar el arrastre que genera la rotación de la partícula en un medio viscoso (Coral, et al., 2016).

Si se asume independencia entre los mecanismos de relajación, el tiempo de relajación total es:

$$(15)$$

$$\tau = \left(\frac{1}{\tau_N} + \frac{1}{\tau_B} \right)^{-1}$$

Con las ecuación (13) y (15) es posible predecir la cantidad de disipación de calor de las NPM (Fernández van Raap, et al., 2017).



MÉTODOS DE SÍNTESIS Y
CARACTERIZACIÓN DE
NANOPARTÍCULAS
MAGNÉTICAS |



En este capítulo se presenta una revisión de los procedimientos de síntesis de NPM de óxidos de hierro así como las ventajas y desventajas de estos métodos para la obtención de partículas de buena calidad cristalina, tamaño nanométrico, forma y biocompatibilidad condiciones primordiales en aplicaciones biomédicas.

Debido a que las propiedades magnéticas de este tipo de compuestos no sólo dependen de la composición química y el tamaño, sino también de la estructura cristalina y la presencia de defectos estructurales (Hao, et al., 2010), (Corredor & Echeverría, 2007), en este apartado se hace una descripción de los métodos de caracterización principalmente usados.

5.1 Métodos de Síntesis

Para sintetizar NPM se puede considerar tanto métodos físicos como químicos. Los métodos físicos consisten en la subdivisión de los materiales en volumen, y los químicos en el crecimiento del material a partir de precursores moleculares (Behrens, et al., 2009).

5.1.1. Métodos físicos

5.1.1.1. Molienda mecánica.

La síntesis de NPM por molienda mecánica ha sido ampliamente usada, ya que no involucra el uso de reactivos o disolventes muy contaminantes y el equipamiento no es muy costoso. Una representación esquemática de este proceso se puede observar en la Figura 5. 1.

El método consiste en colocar una mezcla de los polvos precursores junto con una o varias bolas en un recipiente fabricado con ágata (esto con el fin de prevenir la contaminación por la molienda). Posteriormente el recipiente se somete a agitación, haciendo que el polvo de las partículas quede atrapado entre las bolas que chocan entre sí, logrando la trituration de estos materiales.

La energía del proceso hace que produzca una aleación o una reacción química en estado sólido o bien se consigue la reducción del tamaño de la partícula, lo cual depende del comportamiento mecánico de los componentes en polvo, de sus fases de equilibrio y de las tensiones inducidas por la molienda (Tsuzuki & McCormick, 2004).

A pesar de que la molienda mecánica tiene algunas limitaciones en cuanto a la obtención de nanoestructuras con tamaños de partículas inferiores a 10 nm, tiene una enorme ventaja cuando se considera la posibilidad de la obtención de nuevos sistemas magnéticos nanocristalinos de poca aglomeración, distribución de tamaño uniforme, buena estructura cristalina y uniformidad morfológica (Hernando, Crespo, & García, 2005).

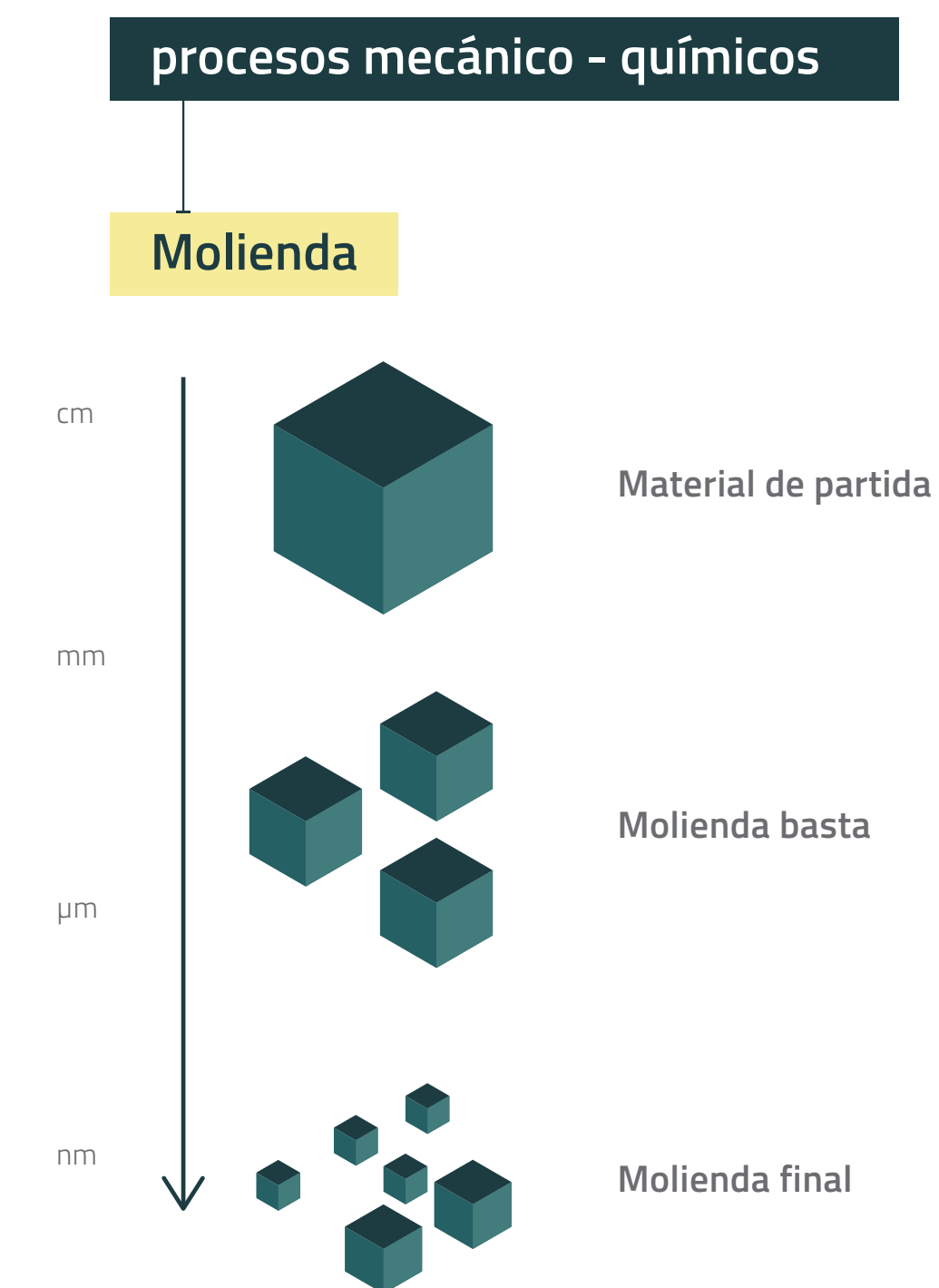


Figura 5. 1.

Diagrama esquemático del proceso de molienda mecánica para la obtención de nanopartículas. Por L, Cornejo (2015). Métodos de Síntesis de Nanopartículas. Recuperado de: <http://nuevastecnologiasymateriales.com/metodos-de-sintesis-de-las-nano-particulas/>

5.1.1.2.

Condensación de gas inerte.

Este método permite la preparación de NPM magnéticas de Fe, cobalto (Co) y níquel (Ni). Este método consiste en la condensación de un vapor sobresaturado del material, creado previamente por la evaporación del metal o por pulverización del metal con el bombardeo de iones de argón. Dentro de este gas sobresaturado, los núcleos de las partículas se forman por nucleación homogénea.

Generalmente las NPM sintetizadas de esta forma son altamente monodispersas, no sufren oxidación debido al vacío usado durante su síntesis, sin embargo la cantidad de nanopartículas obtenidas con este método es usualmente bajo (Reiss & Hütten, 2011).

5.1.2.

Métodos químicos

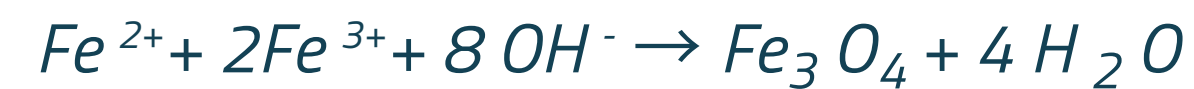
5.1.2.1.

Co-precipitación química.

La co-precipitación química se constituye como uno de los procedimientos más simples y eficientes químicamente para la obtención de nanopartículas magnéticas. El esquema de la síntesis de NPM por esta técnica se muestra en la Figura 5. 2.

Este método consiste en la adición de una disolución de sales de Fe^{2+} y de Fe^{3+} , ya sea en forma de cloruros, sulfatos, nitratos y percloratos disueltos en agua (Massart, 1981). Los hidróxidos de los metales formados se precipitan con la adición de una solución básica como hidróxido de sodio e hidróxido de amonio. Posteriormente los hidróxidos del metal son lavados para eliminar las sales de cloruros o nitratos solubles del medio. La reacción química que se lleva a cabo para la formación de Fe_3O_4 es la siguiente:

(16)



La termodinámica de esta reacción, indica que la completa precipitación de Fe_3O_4 se consigue a un pH entre 8 y 14, con un relación estequiométrica de 2:1 (Fe^{3+} / Fe^{2+}) en atmósfera de nitrógeno para evitar la oxidación del hierro (Del Rio Clar, 2013). Como la magnetita es muy inestable y sensible a la oxidación, la presencia de oxígeno la convierte en maghemita ($\gamma Fe_2 O_3$), según la siguiente reacción:

(17)



Es importante tener en cuenta que la oxidación con el aire además de provocar la transformación de la magnetita en maghemita, también transfiere varios electrones o iones dependiendo del pH, por lo que en condiciones ácidas y anaeróbicas, la superficie de los iones Fe^{2+} formará complejos hexa-aqua mientras que en condiciones básicas, la oxidación de la magnetita producirá reacciones redox en la superficie de ésta. (Del Rio Clar, 2013)

Entre las ventajas de este procedimiento se destacan la obtención de gran cantidad de nanopartículas, simplicidad y bajo costo. Sin embargo el control del tamaño de distribución es bajo ya que depende directamente de factores cinéticos que controlan el tamaño del cristal. La adición de agentes complejantes como los polímeros superficiales (dextrano y alcohol polivinílico) y de aniones orgánicos quelantes (ácido oleico) durante la formación de la magnetita puede ayudar a controlar el tamaño de partícula (Laurent, et al., 2008). Así mismo, el ajuste de parámetros como el pH de reacción, velocidad de agitación, temperatura, fuerza iónica, naturaleza de las sales y el coeficiente de concentración Fe^{2+} / Fe^{3+} permiten controlar la forma y tamaño de las nanopartículas (Lee, Smith, & Heitscha, 2007).

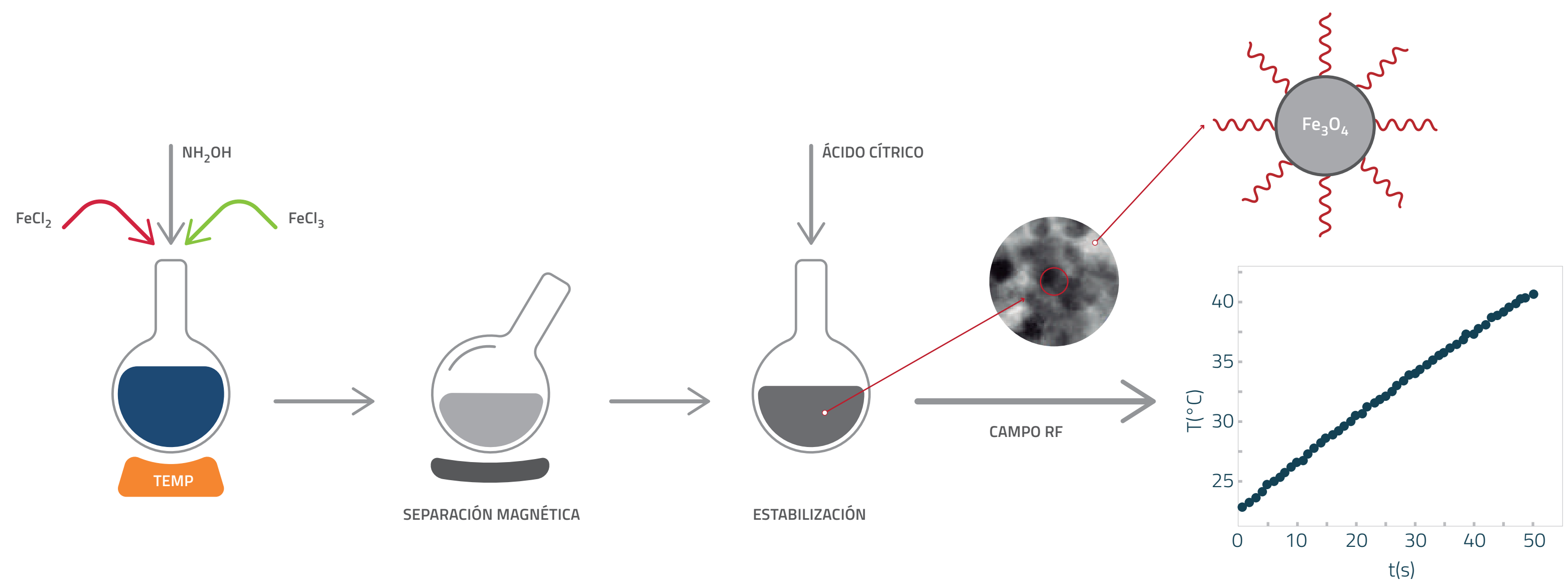


Figura 5. 2.

Diagrama de la síntesis de nanopartículas de magnetita por el método de co-precipitación.

Fuente: Los autores

5.1.2.2.

Descomposición térmica a altas temperaturas.

Este método está basado en una reacción a altas temperaturas empleando como precursores orgánicos acetilacetato de *Fe (III)* ($Fe(acac)_3$), acetilacetato de *Fe (II)* ($Fe(acac)_2$), pentacarbonilo de hierro ($Fe(CO)_5$) y oleato de hierro $Fe(ole)_3$. $Fe(acac)_3$, (Sun, et al., 2004), (Yang, et al., 2005) disueltos en solventes como el bencil-eter, fenil-eter, octadeceno o triocetil-amina y en presencia de dodecanodiol, oleilamina o ácido oleico como surfactantes. La elección del disolvente de la reacción, el precursor de hierro, la relación Fe: surfactante, la concentración inicial de los reactivos, la temperatura de estabilización de la reacción son factores primordiales para controlar la naturaleza de las partículas, su distribución, la forma de las nanopartículas y el tamaño (Hyeon, Lee, Park, & Chung, 2001). Una representación esquemática de este método se detalla en la Figura 5. 3.

Con respecto a la forma de las nanopartículas, esta depende principalmente de la concentración de las especies precursoras, si la concentración es baja, el crecimiento es controlado termodinámicamente y la forma de las partículas tiende a ser esférica para minimizar su energía superficial (Hyeon, Lee, Park, & Chung, 2001). Por otro lado, si la concentración es alta, el crecimiento de las partículas es controlado cinéticamente y las especies precursoras se unen preferentemente a las caras cristalinas con mayor energía superficial dando lugar a partículas con formas diferentes a la esférica tales como cubos o tetraedros (Jana, Chen, & Peng, 2004).

Los surfactantes tienen la capacidad de formar una esfera dinámica de coordinación en la superficie de las partículas durante el crecimiento ya que se adsorben y se desorben continuamente (Murray, Sun, Gaschler, Doyle, & Betley, 2001) produciendo nanopartículas con una mezcla de formas de triángulos, esferas y diamantes. Si se llegara aumentar la proporción del surfactante por ejemplo de dodecilaminada se producen nanopartículas de forma hexagonal (Jana, Chen, & Peng, 2004), (Cheon,

Kang, Min Lee, Lee, & Yoon, 2004). El tamaño por otro lado se ve influenciado por el efecto del precursor, del disolvente y surfactante obteniéndose nanopartículas de 4 nm a 20 nm respectivamente (Yang, et al., 2005), (Sun, et al., 2004).

La influencia en la variación de cada uno de los parámetros de la síntesis conduce a proponer un mecanismo de reacción en el que se generan especies precursoras posibles como el complejo $Fe(\text{surfactante})_x$, el cual se descompone entre los 210-250 °C formando los núcleos. Desde el momento que tiene lugar la nucleación hasta el final de la reacción (calentamiento hasta el punto de ebullición del disolvente y posterior reflujo) tendría lugar el crecimiento. El hecho de que se alcancen elevadas temperaturas hace que se obtengan partículas muy cristalinas ya que los átomos poseen la suficiente energía para ordenarse dentro de la nanopartícula (Hyeon, Lee, Park, & Chung, 2001).

Una de las desventajas de este método es la presencia de ácido oleico, u otro compuesto orgánico no polar, en la superficie, lo cual confiere un carácter hidrófobo a las partículas, haciendo necesario una segunda etapa de transferencia a medio acuoso. Para aplicaciones biomédicas, se necesita conservar la biocompatibilidad de las partículas, por lo cual, a las NPM obtenidas por este método, se les realiza un proceso químico conocido como intercambio superficial de ligando. En este procedimiento, se remueve la capa de orgánica no polar y es reemplazada por una molécula polar que permita su re-suspensión en medios acuosos. Usualmente, se utilizan ácidos orgánicos con grupos carboxilos libres como el ácido cítrico que permitan la estabilización electrostática de las NPM (Adumeau, Delville, & Mornet, 2018).

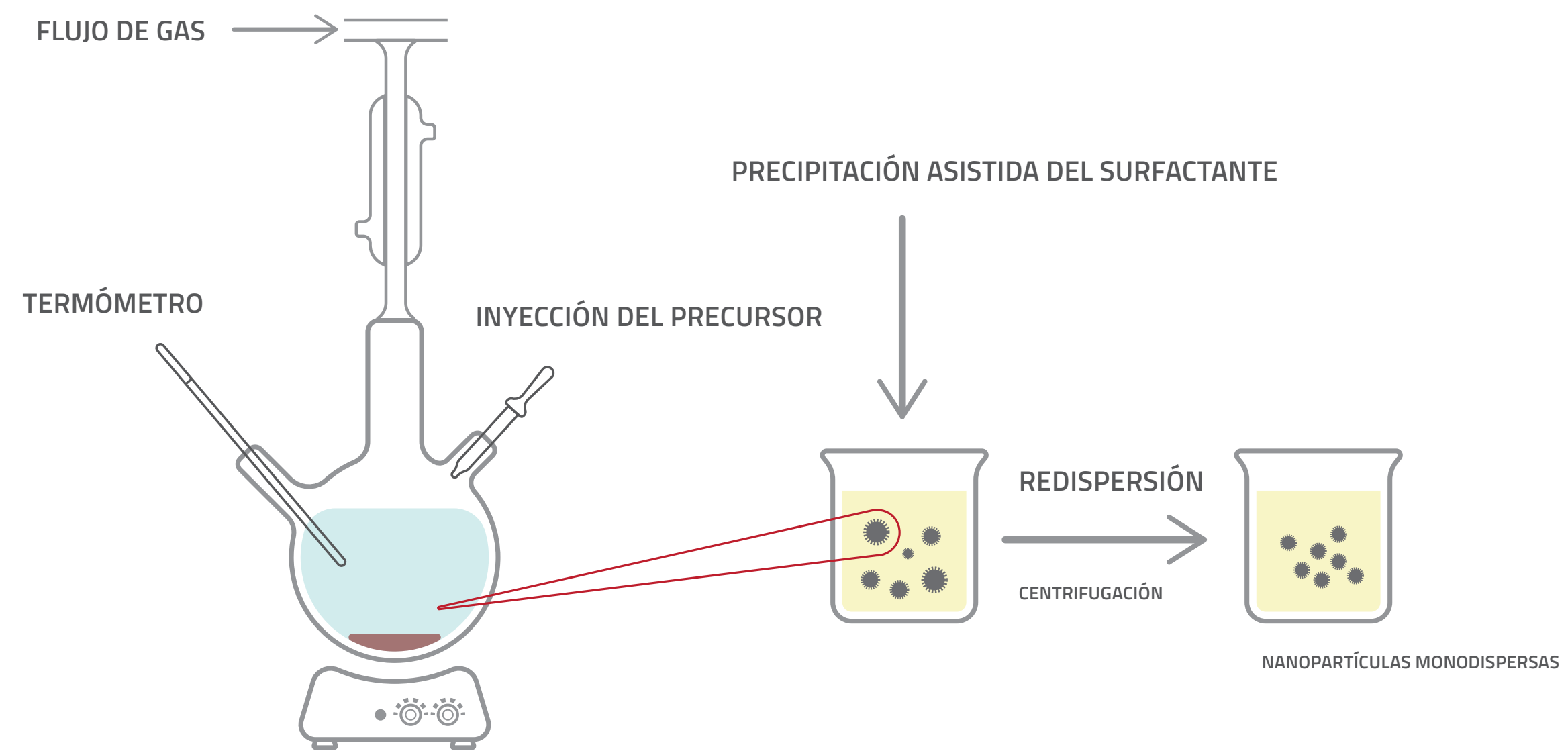


Figura 5. 3.

Esquema de la síntesis de nanopartículas de magnetita por descomposición térmica a altas temperaturas. Adaptado de Por E, Umut (2013). Surface Modification of Nanoparticles Used in Biomedical Applications, p. 191.



5.1.2.3. Método sol-gel.

El método sol-gel consiste en la hidroxilación y condensación de las moléculas precursoras en solución, formando un "sol" de partículas de tamaño nanométrico. Posteriormente el "sol" es secado ya sea por extracción con un solvente o mediante una reacción química con el fin de conseguir sistemas tridimensionales de óxidos metálicos (Hasany, Ahmed, Rajan, & Rehman, 2012). El método se esquematiza en la Figura 5. 4.

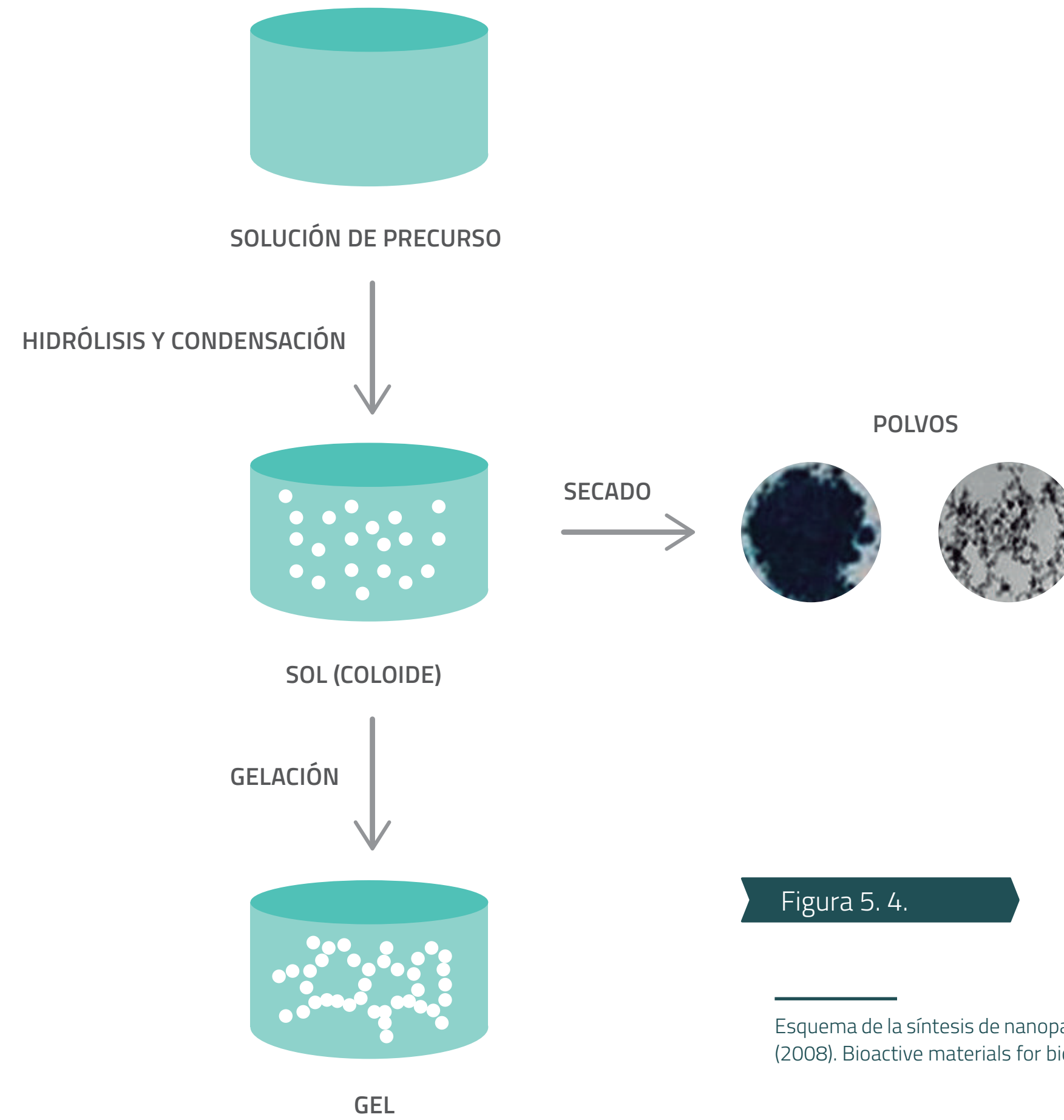


Figura 5. 4.

Esquema de la síntesis de nanopartículas de magnetita por sol-gel. Adaptado de R, Gupta y A, Kumar. (2008). Bioactive materials for biomedical applications using sol-gel technology. p. 034005-2.

En este tipo de reacciones generalmente se usa agua como solvente, o los precursores pueden hidrolizarse por un ácido o una base. La catálisis alcalina induce a la formación de un gel coloidal, mientras que la catálisis ácida produce un gel polimérico. Es importante resaltar que la naturaleza y concentración de los precursores, el solvente, el pH, la temperatura y la agitación son parámetros que influyen en la hidrólisis, condensación, crecimiento, estructura y propiedades del gel (Hasany, Ahmed, Rajan, & Rehman, 2012).

Entre las ventajas del método sol gel, se destacan la síntesis de nanopartículas a temperaturas bajas, con alto grado de pureza y homogeneidad en comparación a los métodos tradicionales así como también la posibilidad de fabricación de fibras, películas delgadas, polvos policristalinos y aerogeles con propiedades controladas. Por otro lado, como principales desventajas se consideran los altos costos del proceso, debido a los precios elevados de los precursores y la limitación de generar producción a gran escala. (Palacio, 2004).

5.1.2.4. Microemulsión.

En la Figura 5. 5 se muestra el proceso de síntesis de NPM por microemulsión. Este método consiste en seleccionar una dispersión isotrópica de dos fases inmiscibles termodinámicamente estable formada por agua y un disolvente orgánico, en presencia de un surfactante. En la interfase entre el agua y la fase orgánica las moléculas de surfactante forman una monocapa, en el que las cabezas hidrofílicas de las estructuras del surfactante quedan disueltas en la fase acuosa y las estructuras hidrofóbicas en la fase hidrófoba (Salinas, 2014).

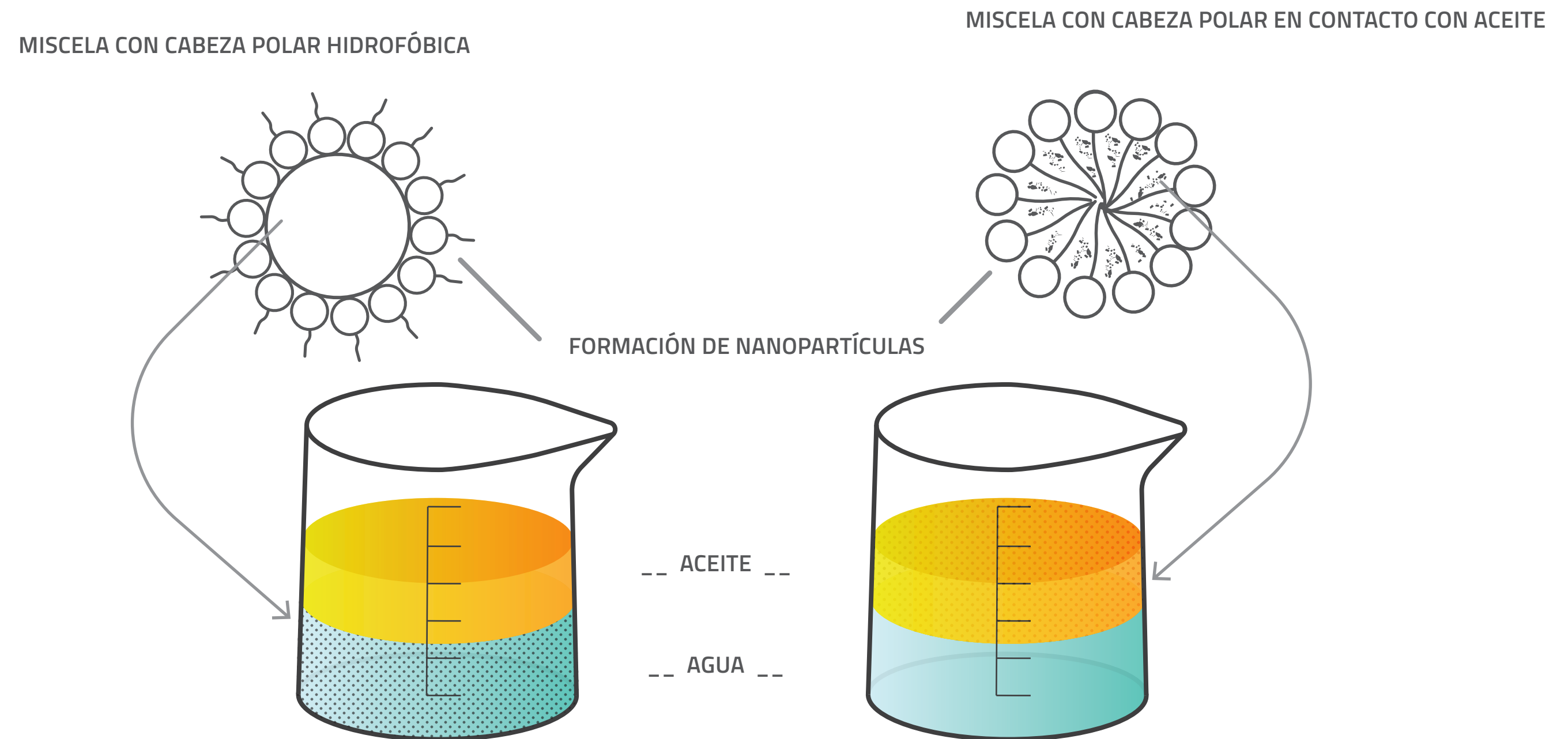


Figura 5. 5.

Síntesis de NPM por microemulsión. Por A. Camacho, et al. (2015). Copper: Synthesis Techniques in Nanoscale and Powerful Application as an Antimicrobial Agent, p. 5.

5.1.2.5. Síntesis hidrotermal.

La síntesis hidrotermal tiene como fundamento la cristalización de compuestos en disolución acuosa a temperaturas elevadas, usualmente en el rango de los 130 a 250°C y a elevadas presiones (Daou, 2006). Este método permite generar NPM de gran homogeneidad, y de diversas morfologías inusuales como nanocubos y partículas elípticas (Wang, 2007). El proceso se detalla en la Figura 5. 6.

El agua, en estas condiciones de temperatura y presión experimenta una disociación (H_3O^+ , OH^-) mayor que a presiones ordinarias, es decir que el agua además de su carácter anfótero se comportará a la vez como un ácido y una base bastante fuertes, con capacidad de realizar ataques ácido-base mucho más agresivos. Durante el proceso es posible la adición de distintas especies conocidas como mineralizadores, que pueden ser básicos (carbonatos, hidróxidos) ácidos (nitríco, clorhídrico, sales amónicas) oxidantes o reductores que potenciarán la capacidad de disolución del agua en una u otra dirección (Zanella, 2012).

5.1.2.6. Pirolisis láser.

Este método consiste en el calentamiento y vaporización de una mezcla precursores con un láser, lo cual permite la descomposición de estos e iniciar la nucleación de las partículas en la zona de reacción. Las partículas volatilizadas son transportadas a un filtro mediante un gas inerte. La pirolisis Laser permite obtener nanopartículas homogéneas de diferente grado de cristalinidad y de forma esférica (Zanella, 2012).

Como desventaja del método se destaca la formación de NPM menos cristalinas y más pequeñas en comparación a las obtenidas por los otros métodos debido a un proceso de nucleación demasiado rápido y también a que los gases transportadores empujan a las partículas fuera del canal de reacción por lo que estas no pueden entrar en una etapa de crecimiento o cristalización (Costo, et al., 2012).

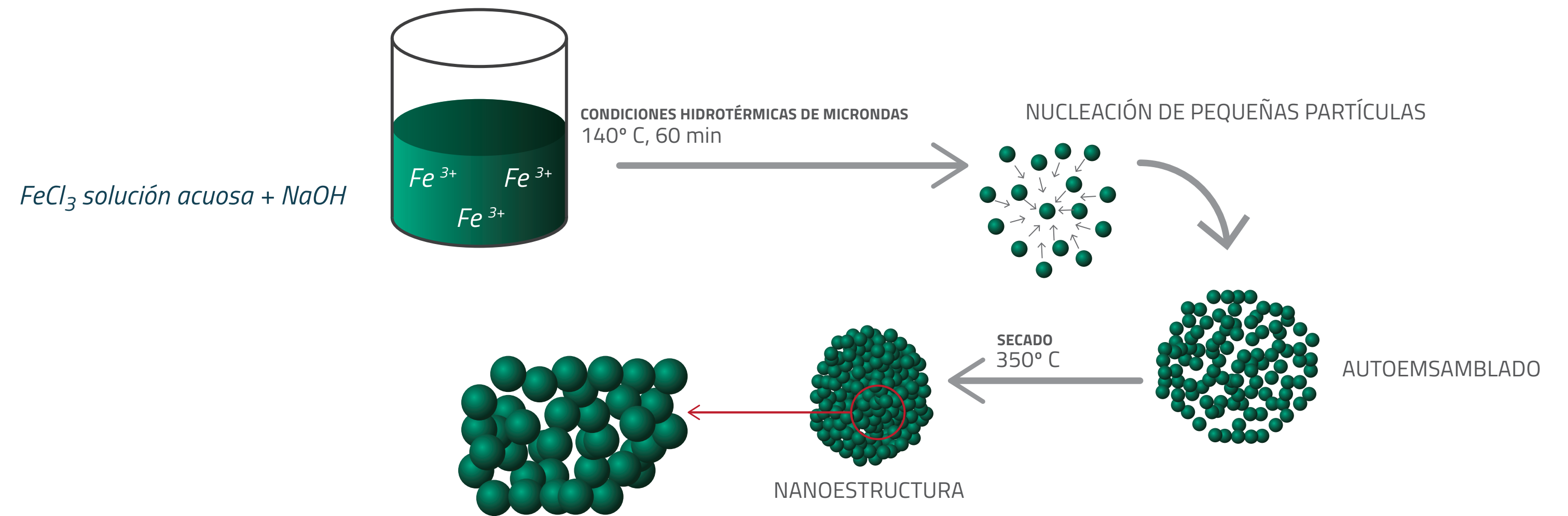


Figura 5. 6.

Esquema de síntesis hidrotermal de NPM. Adaptado de B. Nageswara et al., (2015). *Rapid microwave assisted hydrothermal synthesis of porous α -Fe₂O₃ nanostructures as stable and high capacity negative electrode for lithium and sodium ion batteries*, p, 34763

5.2

Técnicas de caracterización de nanopartículas magnéticas.

Las NPM sintetizadas se pueden caracterizar por diversas técnicas entre las que se destacan la Difracción de Rayos X (DRX), la Microscopía de Fuerza Atómica (AFM), la Microscopía electrónica de Transmisión (TEM) y la microscopía electrónica de barrido (SEM). Estos métodos permiten dar a conocer el tamaño y la dispersión o estructura de los átomos que se aglomeran formando dichos materiales. Así mismo, por Análisis Termogravimétrico (TGA) se puede conocer la estabilidad térmica de las nanopartículas y por el método colorimétrico FerroVer la concentración de hierro total.

5.2.1.

Difracción de Rayos X (DRX).

Esta es una técnica experimental que permite conocer la estructura cristalina de sólidos, identificar materiales desconocidos, así como determinar la orientación de monocristales, defectos cristalinos, entre otros. En la técnica de difracción de rayos X, la muestra se irradia con rayos X, a cierto ángulo de incidencia (θ_i) con respecto al plano de la muestra. Estos rayos X son difractados por la muestra en dirección del ángulo de difracción (θ_r). Los rayos X difractados por la muestra forman un patrón de interferencia, cuyos sitios de interferencia constructiva (θ) están determinados por la ley de Bragg y dependen del espaciamiento atómico del material y de la longitud de onda (λ) de la radiación incidente. De esta forma es posible determinar la composición química de las muestras, mediante la comparación del patrón de difracción obtenido con los patrones ya conocidos de compuestos (Henriquez, et al., 2008).

5.2.2.

Microscopía de Fuerza Atómica (AFM).

La técnica de AFM provee imágenes tridimensionales (3D) de la superficie del material con resolución nanométrica. Esta técnica implica el uso de un microscopio capaz de medir la fuerza a través de la deflexión que surge en la interacción entre la superficie de la muestra y una punta afilada por medio de un sistema retroalimentado que determina la posición vertical Z de la punta en función de las coordenadas X, Y en la que se encuentra analizando, de manera que se forma una imagen tridimensional de la superficie de la muestra. Esta puede ser procesada, visualizada y analizada en un sistema informático (Carabias, et al., 2006). Por presentar una alta resolución lateral, se convierte en una técnica ideal para la caracterización de superficies micro y nanoestructuradas (Fernández van Raap, et al., 2016)

5.2.3.

Microscopía electrónica de transmisión (TEM).

Esta técnica tiene como fundamento la interacción de un haz de electrones suficientemente acelerados a través de una muestra generando un difractograma, que mediante lentes magnéticas puede transformarse en una imagen con distintas intensidades de gris que se corresponden ya sea a los electrones difractados (imágenes de campo oscuro) o a partir de los electrones directos que han atravesado la muestra sin interacción (imágenes de campo claro/brillante). Hay que tener en cuenta el espesor de la muestra y de las condiciones de focalización. En este sentido, la imagen proporcionada por TEM ofrece información sobre la estructura de la muestra, sea cristalina o amorfa (Williams & Carter, 2009).

5.2.4.

Microscopia electrónica de barrido (SEM).

Este método se realiza con un microscopio electrónico de barrido (SEM), instrumento que ofrece un variado rango de informaciones que proceden de la superficie de una muestra. Se fundamenta en el principio de la microscopia óptica en la que un haz luz se sustituye por un haz de electrones. El proceso consiste en hacer un barrido de un haz de electrones sobre la muestra generalmente recubierta con una capa fina de oro o carbón (salvo que esta sea conductora) para proporcionarle propiedades conductoras. La intensidad de los electrones secundarios emitidos por las diferentes partes de la muestra generan una imagen de alta resolución de la superficie, de ahí que esta técnica es muy útil para estudiar la morfología de los cristalitos (Ipohorski & Bozzano, 2013).

5.2.5.

Análisis Termogravimétrico (TGA).

Esta técnica mide la cantidad y rapidez del cambio en peso de una muestra en función de la temperatura y/o del tiempo en una atmósfera controlada. De manera general, permite realizar medidas para determinar la composición de los materiales y predecir su estabilidad a temperaturas de hasta 1500 °C. Esta técnica puede, por tanto, caracterizar materiales que presentan pérdida o ganancia de peso debido a la descomposición, oxidación o deshidratación .

VI

CAPITULO

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN



La investigación realizada es del tipo exploratorio, descriptivo, correlacional y explicativo (Quijano Vodniza, 2009). Exploratorio porque se buscaron las mejores condiciones de síntesis para optimizar las propiedades físicas de las NPM; descriptivo porque se determinaron las propiedades físicas que influyen en la disipación de calor de las NPM; correlacional porque se generaron modelos teóricos que permitieron determinar el SAR producido por un grupo de NPM en suspensión coloidal a partir de la previa determinación de las propiedades de las NPM y explicativo puesto que se explicó porque las NPM disipan calor cuando se someten a un campo de radiofrecuencia y se estableció si estas se pueden utilizar en el tratamiento de hipertermia magnética.

6.1 Síntesis de Nanopartículas de Óxidos de Hierro por co - precipitación

A partir de un exhaustivo estudio de la literatura existente sobre los materiales y estado físico de los mismos que son aplicables en hipertermia magnética, se eligieron los óxidos de hierro como la magnetita (Fe_3O_4) y la maghemita ($\gamma-Fe_2O_3$), lo cuales, como ya se dijo en la introducción, son los que cumplen con las condiciones para usarse en seres humanos y están aprobados por la US-FDA (siglas de United States Food and Drug Administration Agency), esto en miras a establecer esta terapia que aún está en desarrollo en un tratamiento eficaz para el cáncer (US-FDA, 2011). De igual forma se estudió la funcionalización de la superficie, probando tres diferentes sustancias surfactantes: ácido cítrico, citrato de sodio y poli etilenglicol (PEG) y sales de hierro como precursores (Gaihre, Myung, Douk, & Hak, 2009), (de Sousa, et al., 2013).

Para hacer un estudio sistemático y obtener nanopartículas diferenciadas, se realizó la síntesis a diferentes temperaturas, manteniendo constantes l.

Tabla 6. 1.

MUESTRA	T _s (°C)	CAPA SURFACTANTE
MRT	20	Ácido cítrico
M40	40	Ácido cítrico
M60	60	Ácido cítrico
M80	80	Ácido cítrico
MCit	60	Citrato de sodio
MPEG	60	PEG

Condiciones de síntesis de las nanopartículas de óxidos de hierro.

Para la síntesis, 2.751 g de $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ se diluyeron en 50 ml de agua destilada y se mezclaron con 1.060 g de $FeCl_3 \cdot 4H_2O$ previamente disueltos en 50 ml de agua. Esta mezcla se llevó a agitación y se homogenizó a la temperatura de síntesis deseada (columna Ts en la Tabla 6. 1) en presencia de atmósfera de nitrógeno para evitar que un exceso de oxígeno provoque la oxidación de la muestra de Fe_3O_4 a FeO .

Una vez alcanzada la temperatura deseada, los hidróxidos de los metales se precipitaron con la adición de 3 ml de NH_4OH al 25% gota a gota (1 gota/s), bajo agitación hasta que la suspensión se tornó de color negro, indicando que la formación de las nanopartículas fue exitosa. Esta mezcla se dejó reaccionar por 30 minutos. Posteriormente se agregó por goteo (1 gota/s) 75 ml más de NH_4OH al 25% y se mantuvo en agitación por 30 minutos más, tiempo en el cuál las NPM entraron en una fase de crecimiento y cristalización.

Terminada la reacción, se dejó enfriar la mezcla y se realizó una separación magnética de las NPM desechando el sobrenadante. La solución de NPM separadas tiene aproximadamente un pH de 10.5 debido al medio básico en el cual fueron sintetizadas y a la carga superficial de las mismas. Algunas fotografías del proceso se muestran en la Figura 6. 1.

Todas las nanopartículas se suspendieron en agua destilada para formar una suspensión coloidal magnética (Figura 6.2) observándose que las NPM recubiertas con ácido cítrico son mucho más estables en suspensión que las muestras recubiertas por PEG o por NaCit, siendo estas últimas las menos estables en suspensión acuosa.

Para recubrir las NPM con una capa surfactante de ácido cítrico, se preparó una solución de ácido cítrico de concentración 0.2 g/ml y la cual fue adicionada a la solución básica de nanopartículas magnéticas hasta alcanzar un pH de 4.5 y 5; el volumen agregado de la solución de ácido cítrico dependerá de la cantidad de nanopartículas obtenidas. Luego, la mezcla se dejó reaccionar por 90 minutos a 60°C. El pH después de transcurrido este tiempo es cercano al valor de neutralidad (pH = 7).

Para el recubrimiento de las NPM con la capa surfactante de citrato de sodio, inicialmente se preparó una solución de citrato de sodio de 0.5 g/ml. Previamente a la adición del citrato de sodio, la suspensión alcalina de NPM fue lavada con agua destilada varias veces para eliminar residuos básicos en la suspensión. Una vez lavadas las NPM, se adicionó el volumen necesario de solución de citrato de sodio para obtener 0.3 moles de citrato por cada mol de hierro elemental en la suspensión. La mezcla fue sometida a un baño de ultrasonido a 50°C durante 30 minutos.

Por otro lado, para las nanopartículas recubiertas con polietilenglicol (PEG), se tomaron 5 g de PEG (6000) y se diluyeron en 12.5 ml de agua destilada para obtener una solución al 40% (p/v). Previo lavado con agua destilada de las NPM para eliminar residuos básicos en la suspensión, la solución de PEG se adicionó a las nanopartículas y el pegado del PEG a la superficie de las NPM se realizó en un baño de ultrasonido a 50°C por 30 minutos.

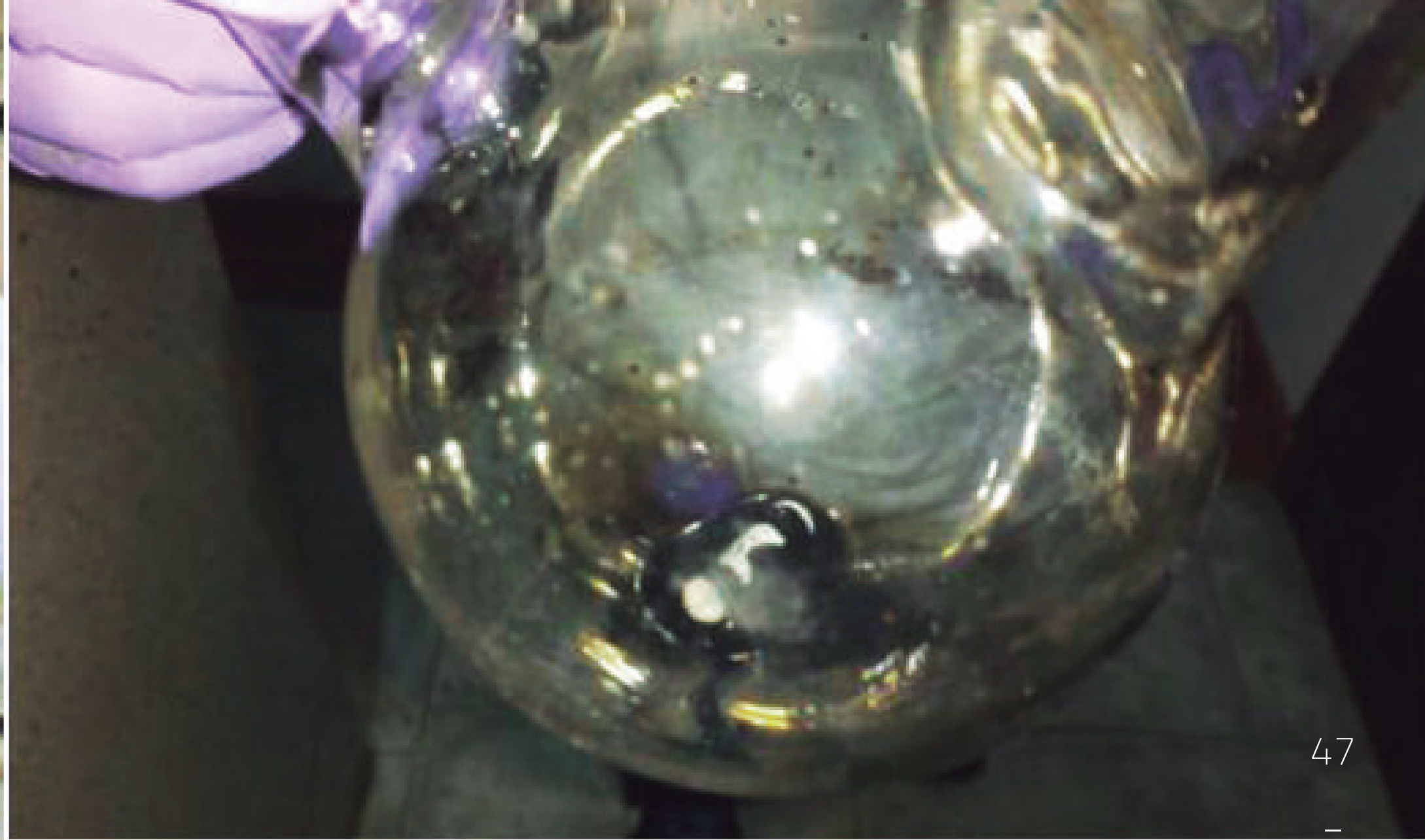
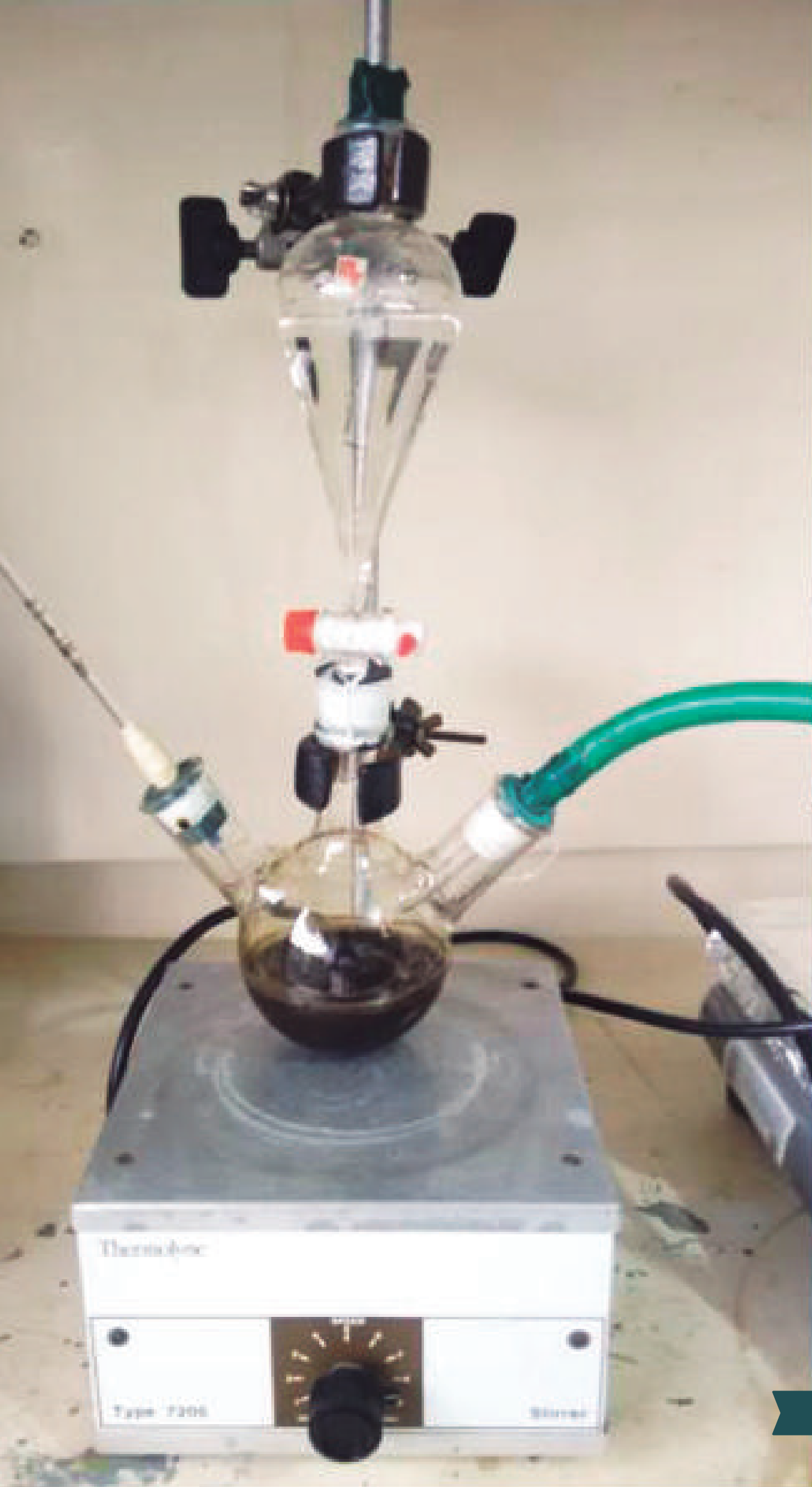


Figura 6. 1.

Fotografías del proceso de síntesis de nanopartículas de óxidos de hierro.

Fuente: Los autores



Figura 6. 2.

Fotografías de las suspensiones coloidales obtenidas.

Fuente: Los autores.

6.2

Técnicas de caracterización físico-química

Las NPM sintetizadas se caracterizaron por difracción de rayos X (XRD), con el fin de determinar la composición y estructura cristalina. Para obtener el patrón de difracción, una alícuota de 1 ml de cada coloide se agregó a un porta muestra tipo *zero-background* especial para medir muestras líquidas. Se utilizó un difractómetro marca BRUKER modelo D8 ADVANCE con Geometría DaVinci, con un potencial acelerador de 40 kV y una corriente de 40 mA. La muestra fue sometida a la radiación Cu-K α 1 ($\lambda = 0.154046$ nm) y se tomaron datos entre 3.5 y 70° (2θ) con un muestreo de 0.01526° cada 4 s.

Para realizar las mediciones por AFM cada uno de los coloides se diluyó hasta una concentración de 1/104 a partir de la muestra original. Para garantizar la observación de partículas individuales, las NPM se fijaron en una superficie limpia de mica moscovita grado V-1, secando una gota del coloide a 45°C durante 12 horas. La observación se realizó a temperatura ambiente en atmósfera de aire utilizando el método estándar de semi-contacto en un microscopio NT-MDT Solver Pro el cual está equipado con una punta de silicio APPNANO-ACTA utilizada para imágenes de alta resolución. El cantiléver rectangular tiene una constante de fuerza de 40 N/m, frecuencia de resonancia de 281.8 kHz y una punta de 6 nm de radio de curvatura.

El hierro total se cuantifica por el método 8008 (Método FerroVer) para aguas, aguas residuales y aguas marinas (0 a 3.00 mg/l) aprobado por la USEPA (Agencia para la protección del ambiente de EE.UU.) (Hach, 2000). Consiste en el uso del reactivo para hierro FerroVer que contiene 1,10-fenantrolina combinado con un agente reductor para convertir todas las formas más resistentes de hierro presente en la muestra a hierro ferroso (Hach, 2000). Para la determinación de hierro total las suspensiones de NPM son previamente sometidas a digestión ácida, posteriormente se adiciona el reactivo FerroVer hasta la aparición de una coloración naranja. La mezcla se dejó reaccionar por 30 minutos y se midieron las concentraciones de hierro a una longitud de onda de 510 nm

Los análisis de termogravimetría se realizaron en una TGA-Q500 de TA Instruments, previamente calibrado usando el punto de desmagnetización de níquel con 99.99% de pureza. Los ensayos se realizaron en presencia de nitrógeno grado 5.0 analítico con un flujo de 60 ml/min en el horno. Se utilizó un rango de temperatura entre 30 y 800°C con una velocidad de calentamiento constante de 5°C/min. La precisión del equipo en temperatura es de $\pm 0.1^\circ\text{C}$ y en masa es de $\pm 0.01\%$ con una sensibilidad de 0.1 μg .

Por otro lado, las propiedades magnéticas de los coloides fueron estudiadas con técnicas de magnetometría usando campos estáticos y campos dinámicos. La técnica se basa en la respuesta del momento magnético de las NPM ante un estímulo generado por campos magnéticos. Si esta respuesta colectiva, sigue el comportamiento establecido por la ecuación (2), se dice que el sistema tiene un comportamiento superparamagnético. Para determinar el momento magnético de las NPM y su magnetización de saturación se utilizó un magnetómetro de muestra vibrante (VSM) LakeShore 7404, con un campo magnético máximo de 1.9 kOe. Alícuotas de 50 μL de cada suspensión coloidal previamente encapsulada en plástico termo contraíble de 0.5 cm de diámetro se midieron a temperatura ambiente en variaciones de campo magnético de ± 1.9 kOe.

Los resultados fueron analizados utilizando la ecuación (2), con la cual fue posible determinar una distribución de tamaños magnéticos, información útil para realizar un estimado del tamaño de partícula de cada muestra.

La calidad de las NPM para aplicaciones en hipertermia magnética se determinó por medio de la capacidad que tienen estas de absorber energía de un campo magnético RF y disiparla en forma de calor. El parámetro que cuantifica esta capacidad es el SAR. Como se expresó en la ecuación (13), el SAR depende tanto de parámetros del campo, como la amplitud y la frecuencia, de los parámetros del medio como la viscosidad y de los parámetros de las partículas como su tamaño y propiedades magnéticas.

Teniendo en cuenta lo anterior, se midió el aumento de temperatura de la suspensión coloidal en función del tiempo cuando se aplicaron campos magnéticos de radiofrecuencia de diferentes amplitudes (H_0) y de frecuencias entre los 100 y 260 kHz. El aumento de la temperatura se esperó que sea lineal, dentro de condiciones cuasi-adiabáticas, motivo por el cual, desde la primera ley de la termodinámica se puede demostrar que el SAR se puede calcular a partir del aumento de temperatura tal como se expresa en la ecuación (16):

$$SAR = \frac{\rho_{agua} ((1 - \phi) C_{agua} + \phi C_{Fe_3O_4})}{[x]} \frac{dT}{dt} \quad (18)$$

Donde ϕ es la fracción entre volumen de nanopartículas y volumen de agua, C_{agua} y $C_{Fe_3O_4}$ son la capacidad específica volumétrica del agua y de la magnetita respectivamente, $[x]$ es la concentración de la suspensión coloidal y dT/dt es la pendiente de la curva de calentamiento.

Estos resultados son comparados con los que se obtiene usando la ecuación (13) y las propiedades físicas obtenidas con esta metodología de caracterización.

Para el análisis estadístico de los datos se realizaron varias mediciones de cada punto, con el fin de determinar así un valor medio y una incertidumbre de cada propiedad determinada por medio de mediciones indirectas. En el caso de las medidas indirectas se realizó un análisis estadístico usando la técnica de propagación de errores. Si la medida indirecta implica el uso de algún modelo matemático, se procede al ajuste de dicho modelo a los datos experimentales y el error estará determinado por el coeficiente de correlación.

6.3

Medidas de citotoxicidad en la línea celular cancerígena B16 (melanoma murino)

Finalmente, para la verificación de muerte celular por contacto de las NPM, se usó la línea celular B16 cultivadas in vitro, correspondiente a células tumorales de melanoma murino (ratones). Para medir la supervivencia y proliferación de las células cuando se ponen en contacto con las NPM se aplicó el ensayo conocido como MTT (Mosmann, 1983). Este ensayo se fundamenta en la reducción metabólica del MTT (3-(4,5-di-

metiltiazol-2-ilo)- 2,5-difeniltetrazol) por la encima mitocondrial succinato deshidrogenasa a formazan (compuesto de color azul) determinando de esta manera, la funcionalidad mitocondrial y la viabilidad de las células tratadas. El número de células vivas es directamente proporcional a la cantidad de formazan, su cuantificación se hace por medio de la absorción de luz a una longitud de onda de 570 nm.

Para ello el MTT se disolvió en solución buffer de fosfato (PBS) a 5 mg/ml y se filtró para eliminar algún residuo insoluble. Posteriormente la solución de MTT/PBS se agregó a cada cultivo y se cultivaron las células por 24 horas aproximadamente. Transcurrido este tiempo se adicionó a cada cultivo las NPM en la concentración deseada, para esta investigación se

usaron dos concentraciones: 116 y 250 $\mu\text{gFe/ml}$ de medio de cultivo, y se dejó incubar por 17 horas. Seguidamente se lavó todos los cultivos, por lo menos 3 veces, y se añadió a cada uno medio de cultivo fresco junto con 10 μl de la solución stock de MTT. Luego cada cultivo se incubó por 2 horas aproximadamente hasta la formación de los cristales violetas.

Una vez formados los cristales, se adicionó a todos los cultivos 100 μl de la solución de isopropanol-HCl 0.04N y se incubó por 15 minutos. Luego se midió en el lector de placas de Elisa a una longitud de onda de 595 nm.



VII

CAPITULO

EFFECTO DE LA TEMPERATURA DE
SÍNTESIS EN LAS PROPIEDADES
FISICOQUÍMICAS
DE LAS NPM |

En orden de determinar el efecto de la temperatura en las propiedades de las NPM sintetizadas por el método de co-precipitación química, 4 diferentes muestras fueron sintetizadas a 20°C, 40°C, 60°C y 80°C. En este capítulo se presenta la caracterización física y química de las NPM y la determinación de las propiedades de interés para aplicaciones biomédicas.

7.1

Estructura cristalina, composición y tamaño de partícula.

Mediante la técnica de difracción rayos X se determinaron las fases cristalinas presentes en cada suspensión coloidal. Los difractogramas para las muestras de NPM sintetizadas a las diferentes temperaturas y con ácido cítrico como capa surfactante se presentan en la Figura 7. 1, en la figura se observan los principales picos de difracción obtenidos para cada muestra y su indexación con los planos de difracción correspondientes. Estas fases fueron identificadas con la base de datos PDF -2 del International Centre for Diffraction Data (ICDD) por parte del Laboratorio de Rayos X de la Universidad Industrial de Santander (Colombia).

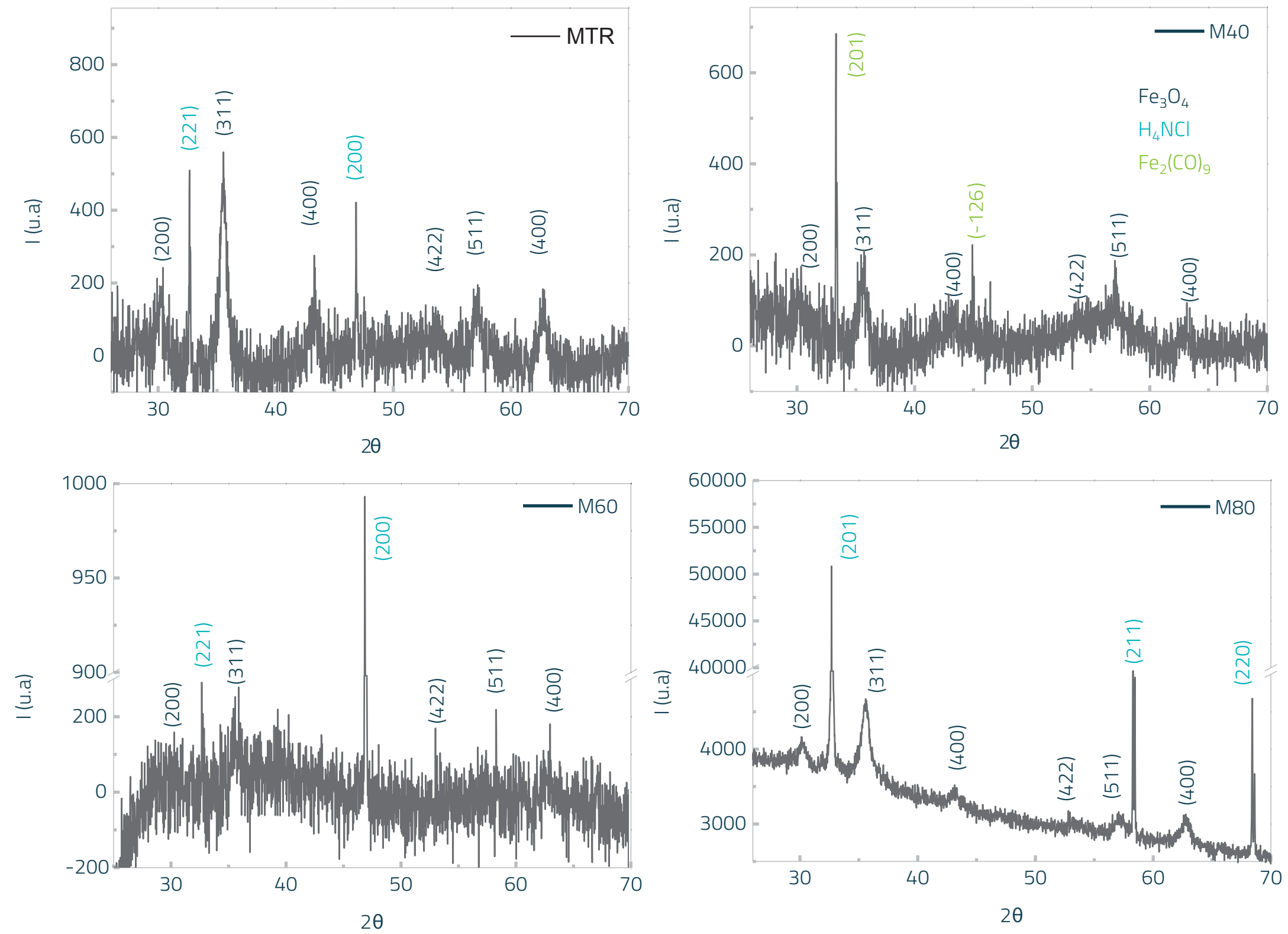


Figura 7. 1.

Espectro de difracción de rayos X para las muestras sintetizadas a temperatura ambiente (MTR), 40°C, 60°C y 80°C.

Fuente: Los autores.

En la Tabla 7. 1 se muestran las fases cristalinas determinadas por DRX para las cuatro NPM sintetizadas, encontrándose en todas las muestras Fe_3O_4 y $\gamma-Fe_2O_3$ como fase principal, resultado esperado debido al proceso de síntesis utilizado. Sin embargo se identificaron algunos compuestos intermedios resultantes de la síntesis, que si bien no afectan a las propiedades magnéticas de las NPM, pueden tener incidencia en la bio-compatibilidad de las mismas. Estos compuestos pueden eliminarse realizando lavados sucesivos. Los óxidos de hierro tales como Fe_3O_4 y $\gamma-Fe_2O_3$ fueron indexados con las difracciones del grupo espacial $fd-3m$, mientras que para $\alpha-Fe_2O_3$ y $\beta-Fe_2O_3$ se usaron las difracciones del grupo espacial $R-3c$ y $la3$ respectivamente.

Óxidos de hierro, como la magnetita y la maghemita, tienen una estructura cristalina conocida como espinela cúbica invertida (grupo Fd3m) correspondiente a compuestos de la forma $A^{2+}B_2^{3+}O_2^{-4}$ (Fleet, 1986). Una representación gráfica de la magnetita con este tipo de estructura, los parámetros de red y los ángulos de la red cúbica se presentan en la Figura 7. 2(a). Así mismo, en la Figura 7. 2(b) se muestran las principales líneas de difracción de rayos X que se esperan obtener para la espinela cúbica. Las líneas más intensas están indexadas con los planos cristalinos correspondientes, los cuales son concordantes con las muestras obtenidas en esta investigación.

Tabla 7. 1.

MUESTRA	FASES
MRT	Fe_3O_4 , $\gamma-Fe_2O_3$, NH_4Cl
M40	Fe_3O_4 , $\alpha-Fe_2O_3$, $Fe_2(CO)_9$
M60	Fe_3O_4 , $\beta-Fe_2O_3$, $Fe_2O(OH)_3(NO_3)(H_2O)$
M80	Fe_3O_4 , $\gamma-Fe_2O_3$, NH_4Cl

Fases cristalinas encontradas en las muestras analizadas por difracción de rayos X.



(a)

HM: P 1

$a = 8.533 \text{ \AA}$

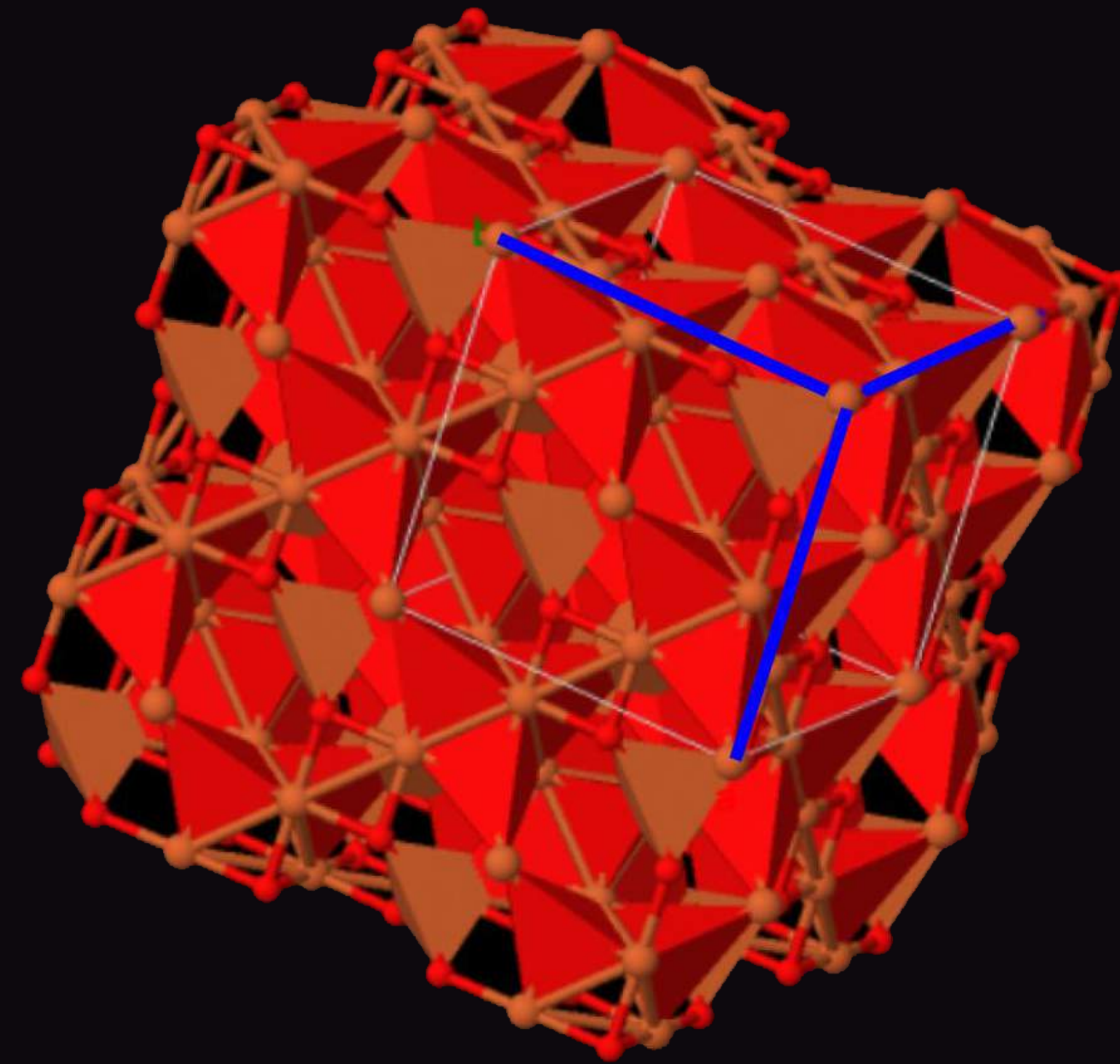
$b = 8.533 \text{ \AA}$

$c = 8.533 \text{ \AA}$

$\alpha = 90.000^\circ$

$\beta = 90.000^\circ$

$\gamma = 90.000^\circ$



(b)

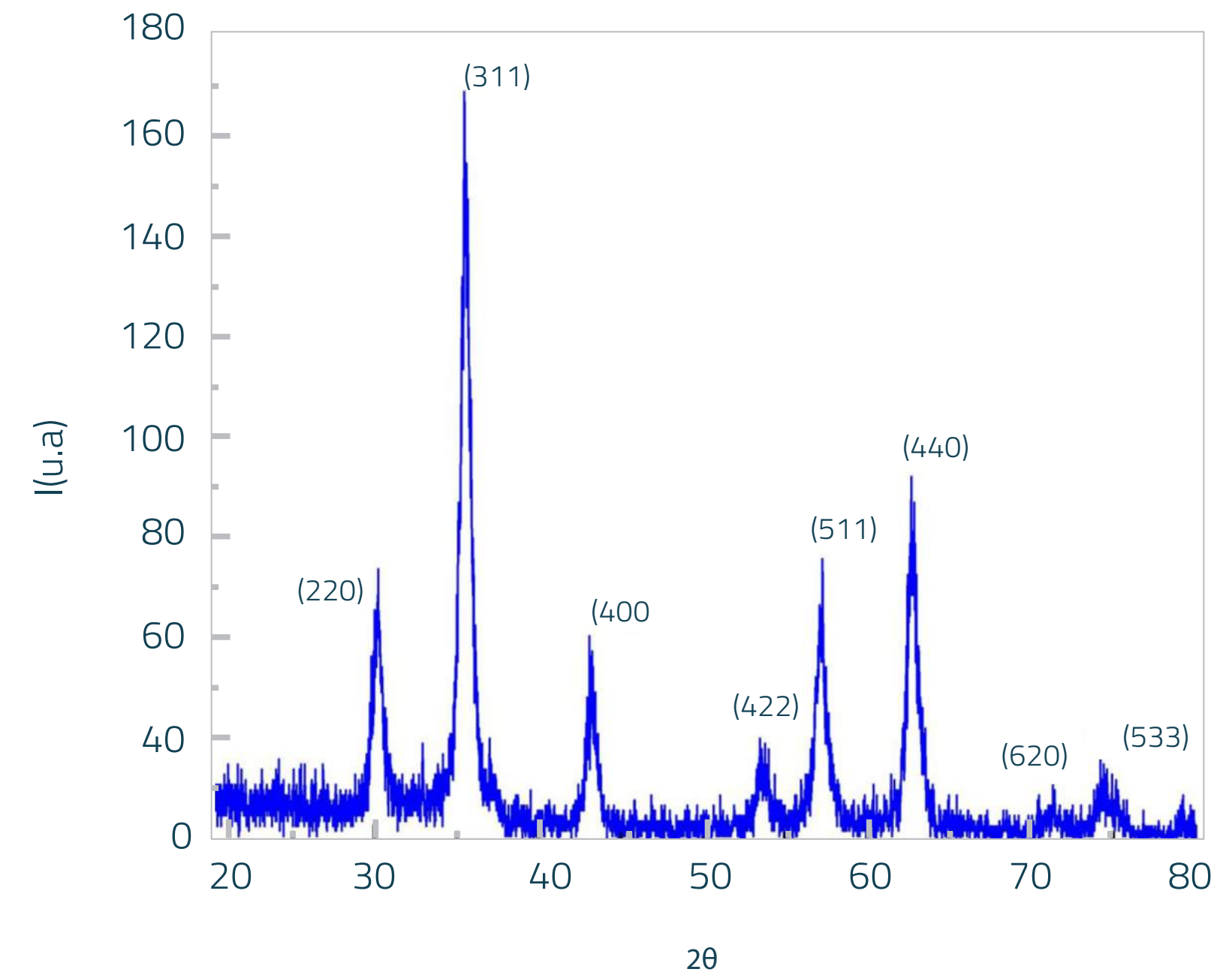


Figura 7. 2.

(a) Estructura cristalina de la magnetita. (b) Líneas de difracción para el grupo $Fd\bar{3}m$ que se esperan obtener para nanopartículas magnéticas de óxidos de hierro y su respectiva indexación. Adaptado de A, Jain et al (2013), *Commnetary: The Materials Project: A Materials Genome Approach to Accelerating Materials Innovation*. P. 011002

Para determinar el tamaño de partícula, se utilizó la técnica de microscopía de fuerza atómica (AFM). Las imágenes tomadas con esta técnica se presentan en la Figura 7. 3. El color blanco que se observan en las imágenes de AFM corresponde a las nanopartículas preparadas. La altura medida está relacionada con el tamaño de partícula o agregado. La distribución de alturas obtenida para cada muestra, refleja que hay un solo máximo ubicado entre 2 y 10 nm de altura.

En principio, esto indica que las NPM recubiertas con ácido cítrico no se encuentran agregadas, puesto que este es el tamaño de partícula esperado para este tipo de síntesis (de Sousa, et al., 2013), (Mascolo, Pei, & Ring, 2013), (Riaz, Bashi, & Naseem, 2014), (Chen, Chiang, & Chen, 2012).

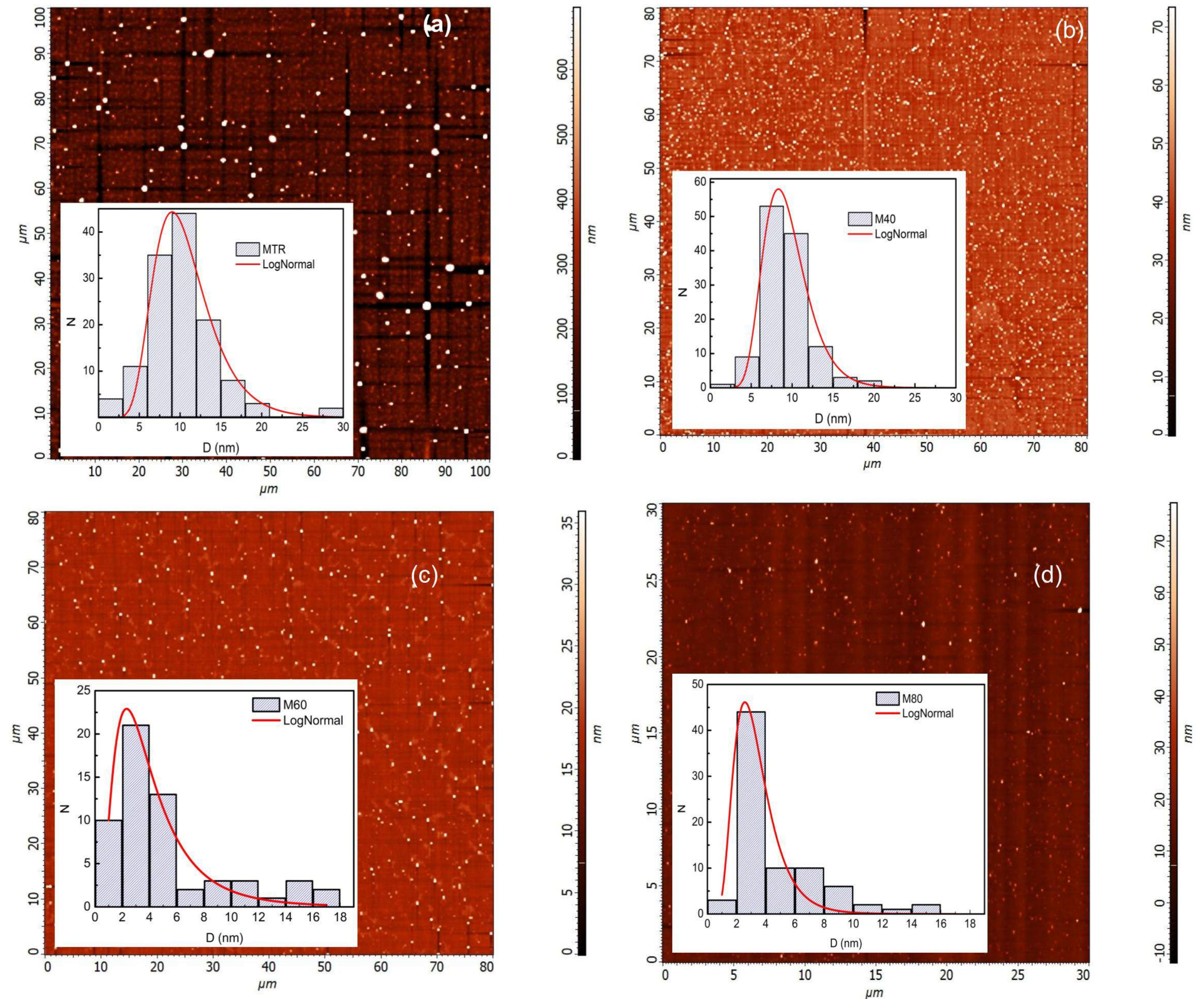


Figura 7. 3.

Imágenes de microscopía de fuerza atómica (AFM) para las muestras (a). MTR, (b). M40, (c). M60 y (d). M80. Inset: Distribuciones de alturas con ajuste LogNormal.

Fuente: Los autores.

Los radios medios de las nanopartículas magnéticas determinados por AFM se muestran en la Tabla 7. 2. Los resultados indican que a medida que se aumenta la temperatura de síntesis, el tamaño de partícula disminuye tal como se ha reportado para este tipo métodos (Petcharoen & Siritivat, 2012), (Nishio, et al., 2007), (Santoyo Salazar, et al., 2011). El efecto contrario ocurre en las NPM sintetizadas por descomposición térmica, en donde el tamaño de partícula aumenta con el aumento de temperatura. Cabe resaltar que la descomposición térmica se realiza a temperaturas mayores a 200°C (Barbeta, Jardim, Kiyohara, Effenberger, & Rossi, 2010), (Fernández van Raap, et al., 2012), (Orozco Henao, et al., 2016).

7.2 Estabilidad térmica y calor específico.

Una vez determinada la composición de las NPM, se procedió a estudiar su estabilidad térmica en suspensión acuosa por la técnica de termogravimetría (TGA). Con esta técnica, fue posible analizar la temperatura de descomposición de los compuestos que forman la suspensión coloidal: la fase dispersa formada por el núcleo de óxido de hierro y su capa surfactante y la fase dispersante, que en todos los casos fue agua.

Al aumentar la temperatura, los diferentes componentes de la suspensión acuosa comienzan a evaporarse (agua), o descomponerse (ácido cítrico), quedando los materiales cuyo punto de ebullición sobrepasa los 800°C, en este caso, los óxidos de hierro.

Tabla 7. 2.

MUESTRA	T _s (°C)	Capa surfactante	<r _{AFM} > (nm)
MRT	20	Ácido cítrico	5.7±3.0
M40	40	Ácido cítrico	4.7±1.9
M60	60	Ácido cítrico	2.5±1.5
M80	80	Ácido cítrico	1.6±0.7

Radio de partícula determinado por AFM para las NPM sintetizadas a diferentes temperaturas.

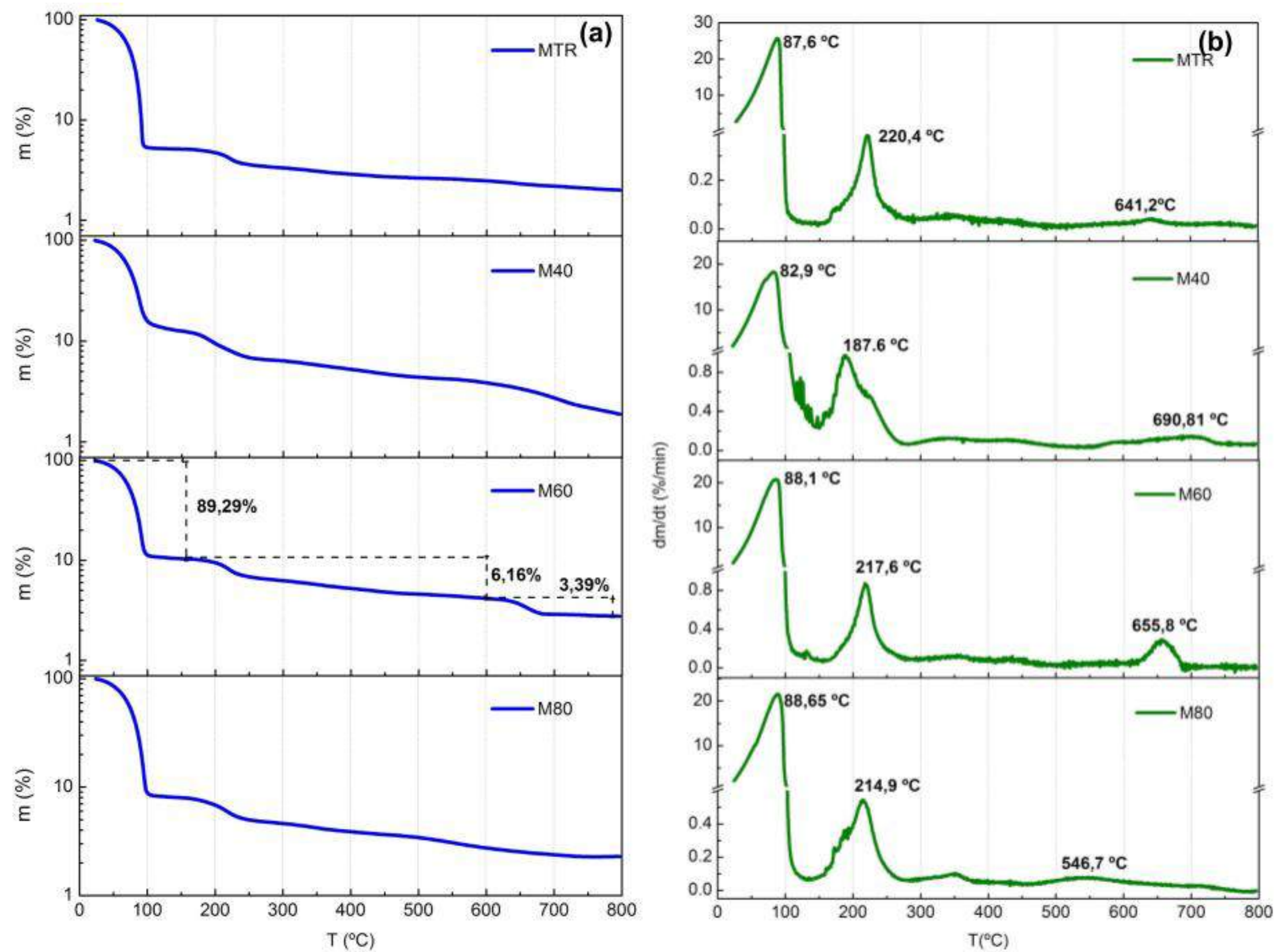


Figura 7. 4.

(a) Termogramas TGA de descomposición térmica (m vs. T). (b) Rapidez de pérdida de masa (dm/dt)

Fuente: Los Autores

En la Figura 7. 4(a) se observan las curvas de descomposición termogravimétrica para los coloides estudiados. En todas las muestras de NPM se observa una gran disminución del porcentaje de masa (m) (87 y 94%), a temperaturas entre los 80 y 100 °C como resultado de la evaporación del agua.

Una segunda pérdida de masa asociada a la descomposición del ácido cítrico se observa entre los 100 y 500 °C, que constituye entre el 2 y 8 % de la muestra. La asociación de esta pérdida de masa en este rango de temperaturas, con el ácido cítrico ha sido confirmada por otras investigaciones, tales como de Sousa, et al, (2013), Shan, et al, (2007), Urquijo Morales, et al, (2014), Kale, et al., (2011) entre otros.

Existe una tercera descomposición entre los 550 y 690 °C que puede deberse a una deshidratación de los grupos -OH fuertemente ligados al núcleo sólido de la NPM tal como lo expresaron Jalil, et al., (2017).

Los porcentajes detallados de cada descomposición así como el porcentaje residual a 800 °C se presentan en la Tabla 7. 3, y en la Figura 7. 4 (b) se muestran las curvas de rapidez de pérdida de masa (dm/dt) cuyos máximos corresponden con la temperatura media de la evaporación o descomposición. A partir del porcentaje de residuo a los 800 °C se calculó la concentración de cada muestra, suponiendo que a 800 °C solo queda el núcleo de magnetita. Los resultados se relacionan con las concentraciones determinadas por el método colorimétrico FerroVer. Las diferencias pueden atribuirse a la exactitud y precisión de los métodos y a los volúmenes usados en los mismos, mientras que en TGA se usan 10 µl de coloide, en colorimetría se usan 3 ml.

Tabla 7. 3.

MUESTRA	Δm_1	Δm_2	Δm_3	Residuo (%)	[x] TGA $\text{mg}_{\text{Fe}}/\text{ml}$	[x] ($\text{mg}_{\text{Fe}}/\text{ml}$)
MRT	94.9	2.6	0.5	2.0	15.0	13.0
M40	86.9	8.5	2.0	1.9	13.7	11.1
M60	89.3	6.2	3.4	1.1	20.0	18.3
M80	92.1	4.5	1.1	2.3	16.6	17.7

Porcentajes de descomposición térmica (Δm) para las tres fases encontradas, porcentaje residual después de 800°C y concentración determinada a partir del residuo ([x]TGA) y por el método FerroVer ([x]).



En la Figura 7. 5(a), se presenta un acercamiento de la curva de TGA para la muestra MTR, en donde se puede observar una cuarta de descomposición alrededor de los 343 °C, esta fase no coincide para lo reportado para la descomposición en dos fases del ácido cítrico que se da alrededor de los 250°C (de Sousa, et al., 2013), pero si podría estar asociada con las descomposición de hidróxidos de hierro residuales que se formaron durante el procedimiento de síntesis de las NPM, tal como se concluyó en la investigación de Shan, et al., (2007). La presencia de estos hidróxidos fue comprobada por el análisis de XRD, donde se observó la presencia de componentes intermedios resultado de la síntesis química de las NPM. Este comportamiento es observado para todas las muestras tal como se muestra en la Figura 7. 5 (b).

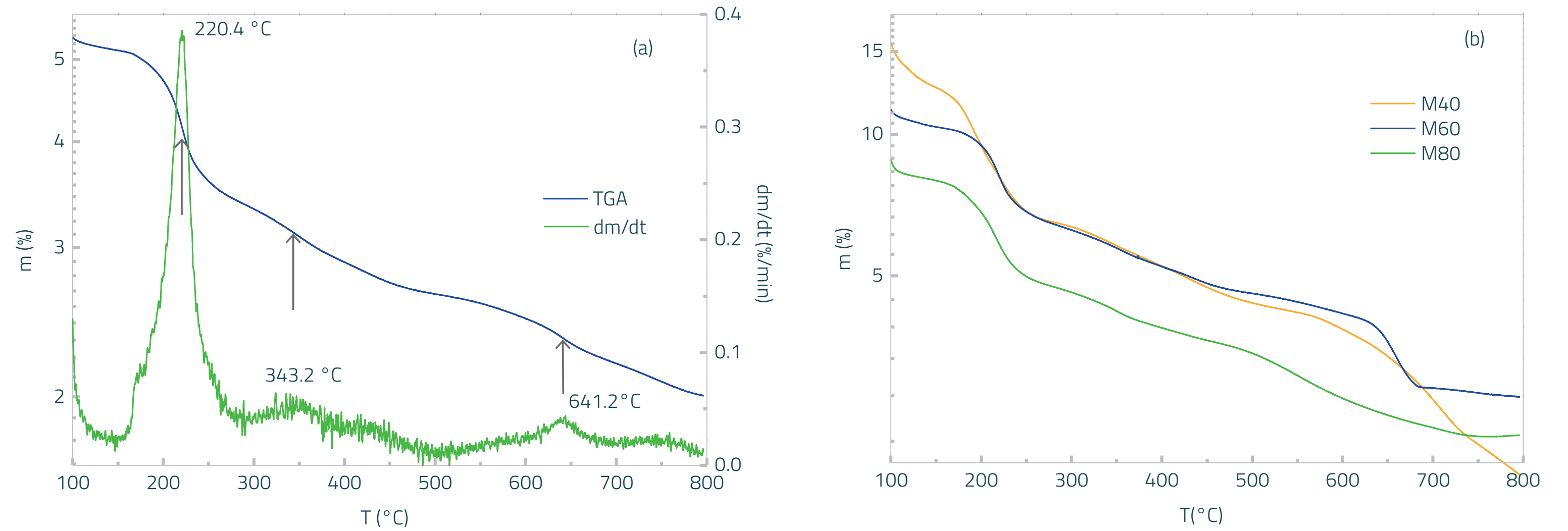


Figura 7. 5.

(a) Curvas de TGA y dm/dt para la muestra MTR. (b) Curvas de TGA para las muestras M40, M60 y M80 entre 100 y 800 °C.

Fuente: Los autores.

7.3

Propiedades magnéticas I: Respuesta a campos estáticos.

Para determinar la respuesta magnética estática (d.c.) de las muestras, se realizaron medidas de magnetización como función del campo magnético aplicado. Las curvas medidas se presentan en la Figura 7. 6. Para todas las muestras, se observa una curva cerrada, sin histéresis, y una componente lineal para campos altos. Esta componente está relacionada con fases paramagnéticas en los coloides.

A partir de estas curvas se calcula la magnetización de saturación (M_S), momento magnético medio de la partícula ($\langle \mu \rangle$), radio magnético (r_{mag}) y radio total de la partícula (r_{tot}) modificando la ecuación (2) para tener en cuenta la polidispersidad de momentos magnéticos y la componente paramagnética a altos campos (χH) de la siguiente forma:

$$(19)$$
$$M = N \int_0^\infty \mu \left[\coth\left(\frac{\mu \mu_0 H}{k_B T}\right) - \frac{k_B T}{\mu \mu_0 H} \right] = g(\mu) d\mu + \chi_H H$$

Donde

$$g(\mu) = \frac{1}{\mu \sigma \sqrt{2\pi}} e^{-\ln^2(\mu/\mu_m)/2\sigma^2}$$

es la distribución LogNormal de momentos magnéticos con mediana en μ_m y ancho σ .

Así la ecuación (17) se ajustó a los datos experimentales con N , μ_m , σ , y χH como parámetros de ajuste, siendo N el número de momentos magnéticos. El mejor ajuste obtenido se puede observar como una línea continua en la Figura 7. 6 y en la Tabla 7. 4 se presenta el valor de los parámetros obtenidos, siendo $M_S = N \langle \mu \rangle$ y $\langle \mu \rangle = \mu_m e^{\sigma^2/2}$ para una distribución LogNormal.

Para todos los casos, la magnetización de saturación obtenida es mucho menor a la reportada para el hierro *bulk* (217 emu/gFe) (Crangle & Goodman, 1971), esto puede asociarse con la existencia de una fase no cristalina en la nanopartícula. Esta fase se conforma en la superficie de la NPM y está asociada a la pérdida de continuidad, y se conoce como capa muerta o magnéticamente frustrada (Coral, et al., 2014). De esta forma, conociendo la magnetización de saturación esperada y la magnetización de saturación medida es posible determinar el radio magnético y el radio total de la partícula, cuyos valores se observan en la Tabla 7. 4.

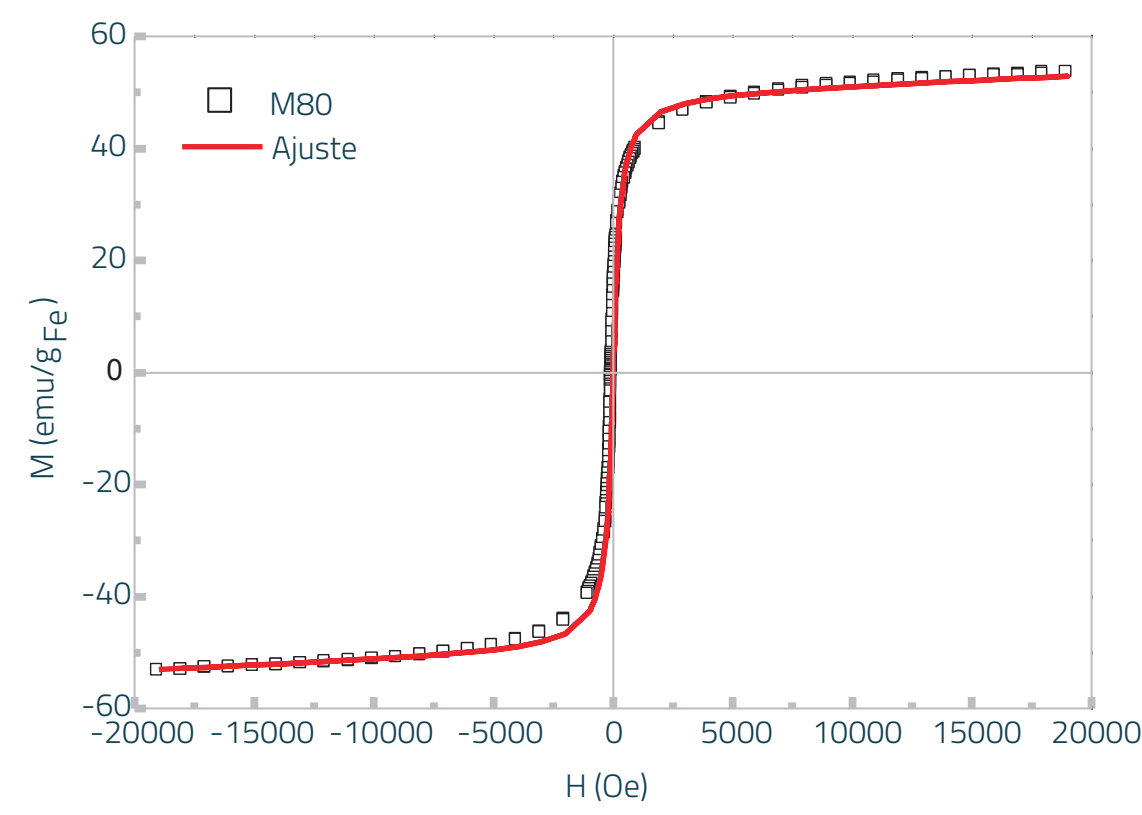
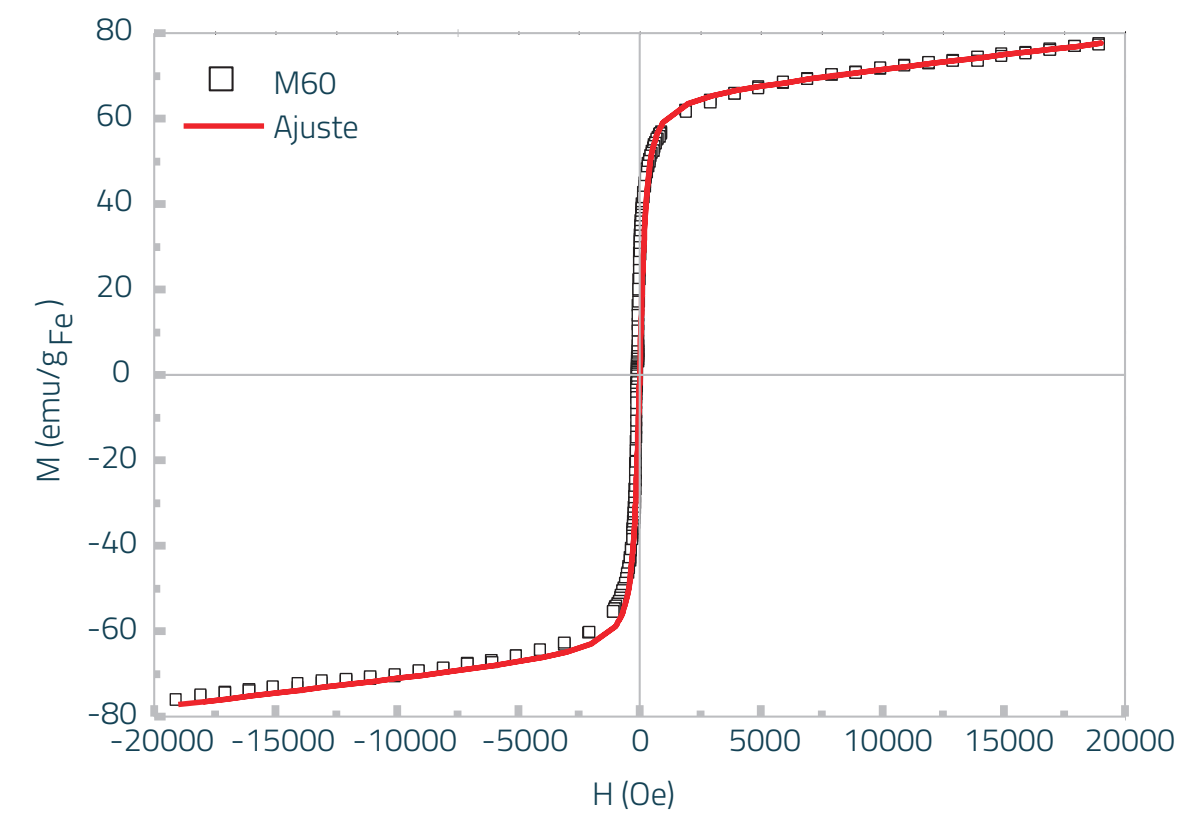
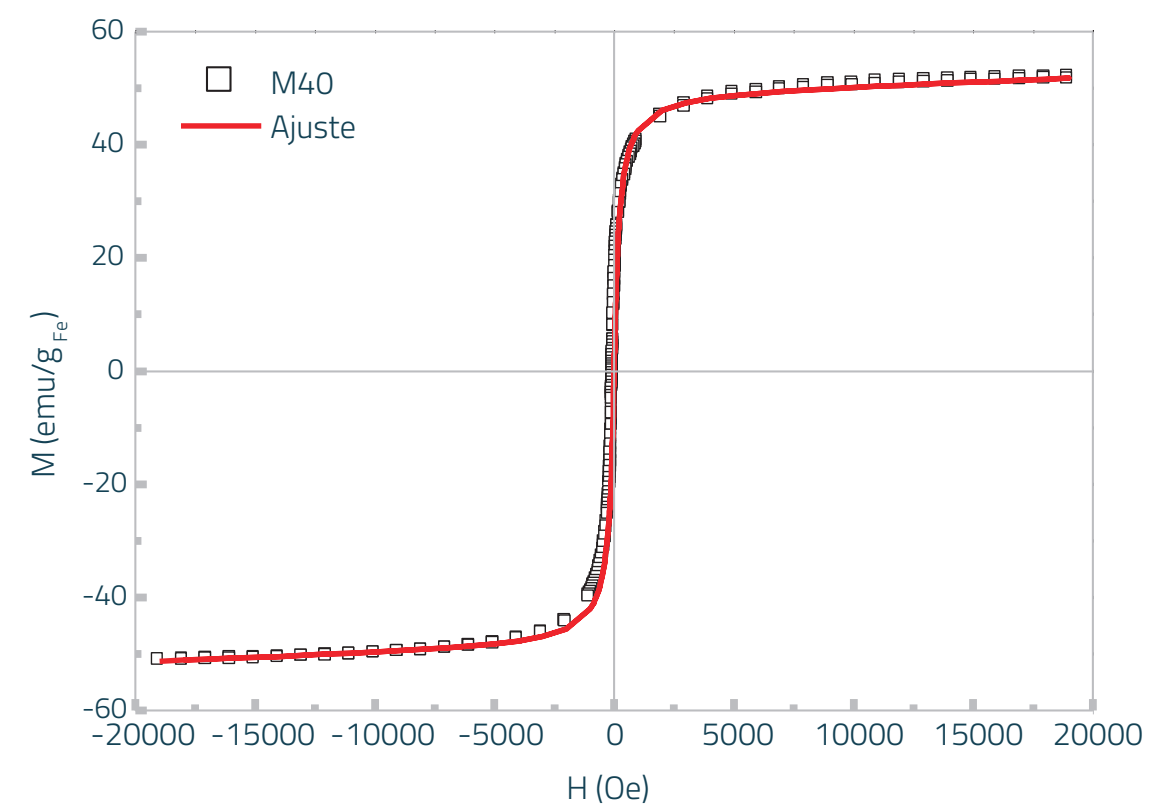
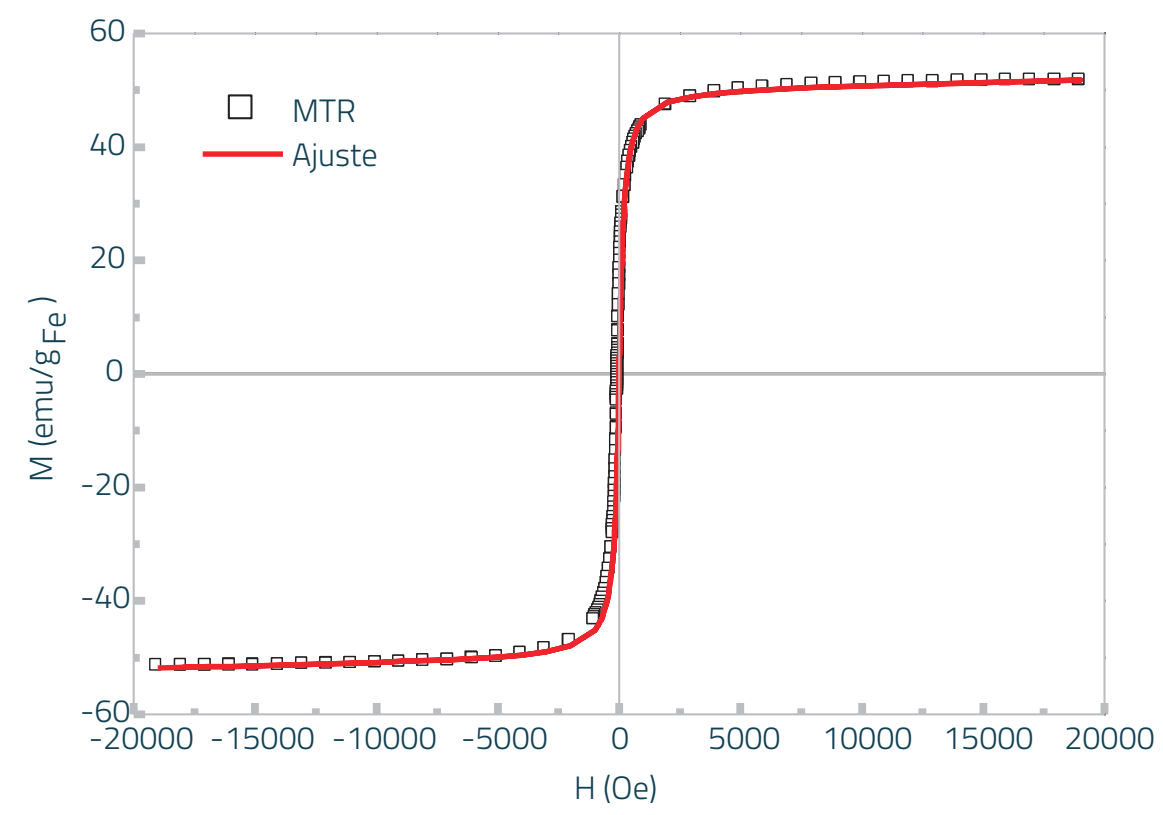


Figura 7. 6.

Curvas de magnetización (M) como función del campo aplicado (H). Las líneas continuas representan el mejor ajuste de los datos usando la ecuación (17)

Fuente: Los autores.

Tabla 7. 4.

MUESTRA	$\langle \mu \rangle$ (μ_B)	M_S (emu/gFe)	$\langle r_{mag} \rangle$ (nm)	$\langle r_{tot} \rangle$ (nm)	δ (nm)	χ_H	$\langle r_{AFM} \rangle$ (nm)
MRT	40530±258	50.5±0.3	3.5±0.8	5.8±1.4	2.3	0.022	5.7±3.0
M40	29786±495	49.9±0.8	3.1±0.9	5.1±1.5	2.0	0.033	4.7±1.9
M60	31178±226	50.1±0.3	3.4±0.2	5.6±0.3	2.2	0.056	2.5±1.5
M80	28500±459	50.2±0.8	3.2±0.7	5.2±1.1	2.0	0.062	1.6±0.7

Propiedades magnéticas de las NPM: Momento magnético medio ($\langle \mu \rangle$) en unidades de magnetones de Bohr (μ_B), magnetización de saturación (M_S), radio medio magnético ($\langle r_{mag} \rangle$), radio medio total ($\langle r_{tot} \rangle$), espesor de la capa frustrada magnéticamente (δ) y susceptibilidad adimensional a altos campos (χ_H).

El radio magnético se define como el núcleo de óxido de hierro cristalino que responde magnéticamente, de tal forma que el momento magnético medido experimentalmente, corresponda a la magnetización de saturación del material en *bulk*, mientras que el radio total se puede entender como el radio de una partícula cuyo momento magnético es proporcional a la magnetización de saturación determinada experimentalmente. Con esto, se espera que el radio total sea mayor que el radio magnético, la diferencia entre estas dos cantidades corresponde al espesor (δ) de la capa magnéticamente frustrada o capa muerta.

7.4

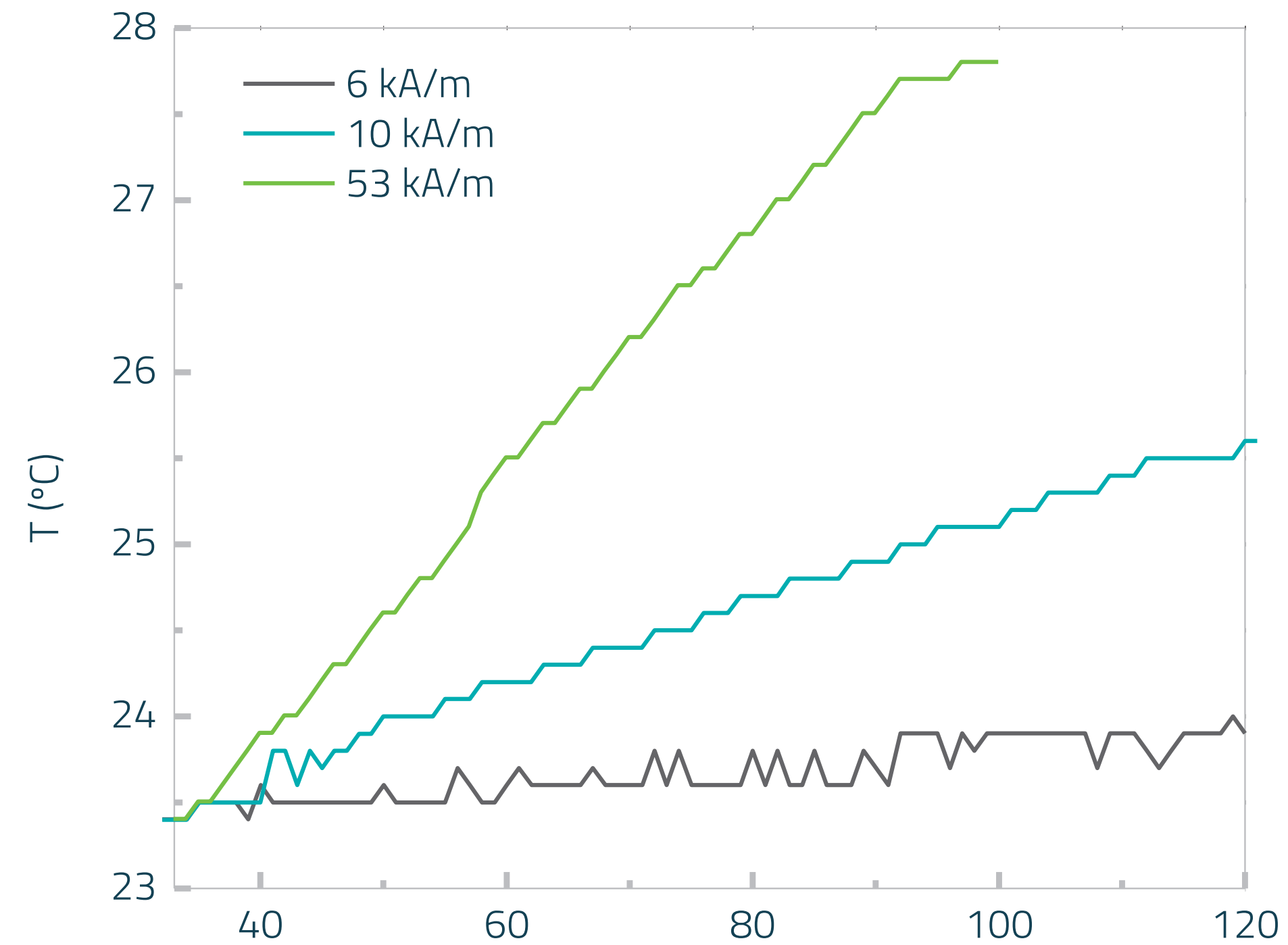
Propiedades magnéticas II: Respuesta a campos de radiofrecuencia

Como se dijo en las secciones anteriores, si una nanopartícula magnética se somete a un campo electromagnético de radiofrecuencia (RF), el retraso causado en la respuesta del momento magnético en relación a la frecuencia del campo RF produce la liberación de energía en forma de calor. Esta energía térmica se puede medir como un aumento de temperatura del medio en el cual se encuentra inmersa la NPM.

Figura 7. 7.

Curva de calentamiento para el coloide MTR a 100 kHz variando la amplitud de campo aplicado (H₀).

Fuente: Los autores.



En la Figura 7. 7, se presenta la curva de calentamiento medida para la muestra MTR a 100 kHz de frecuencia y para tres amplitudes de campo ($H_0 = 6, 10$ y 53 kA/m). La potencia específica disipada por las nanopartículas o SAR se calculó a partir de estas curvas de calentamiento y la ecuación (16), Donde dT/dt es la pendiente de la curva presentada en la Figura 7. 7.

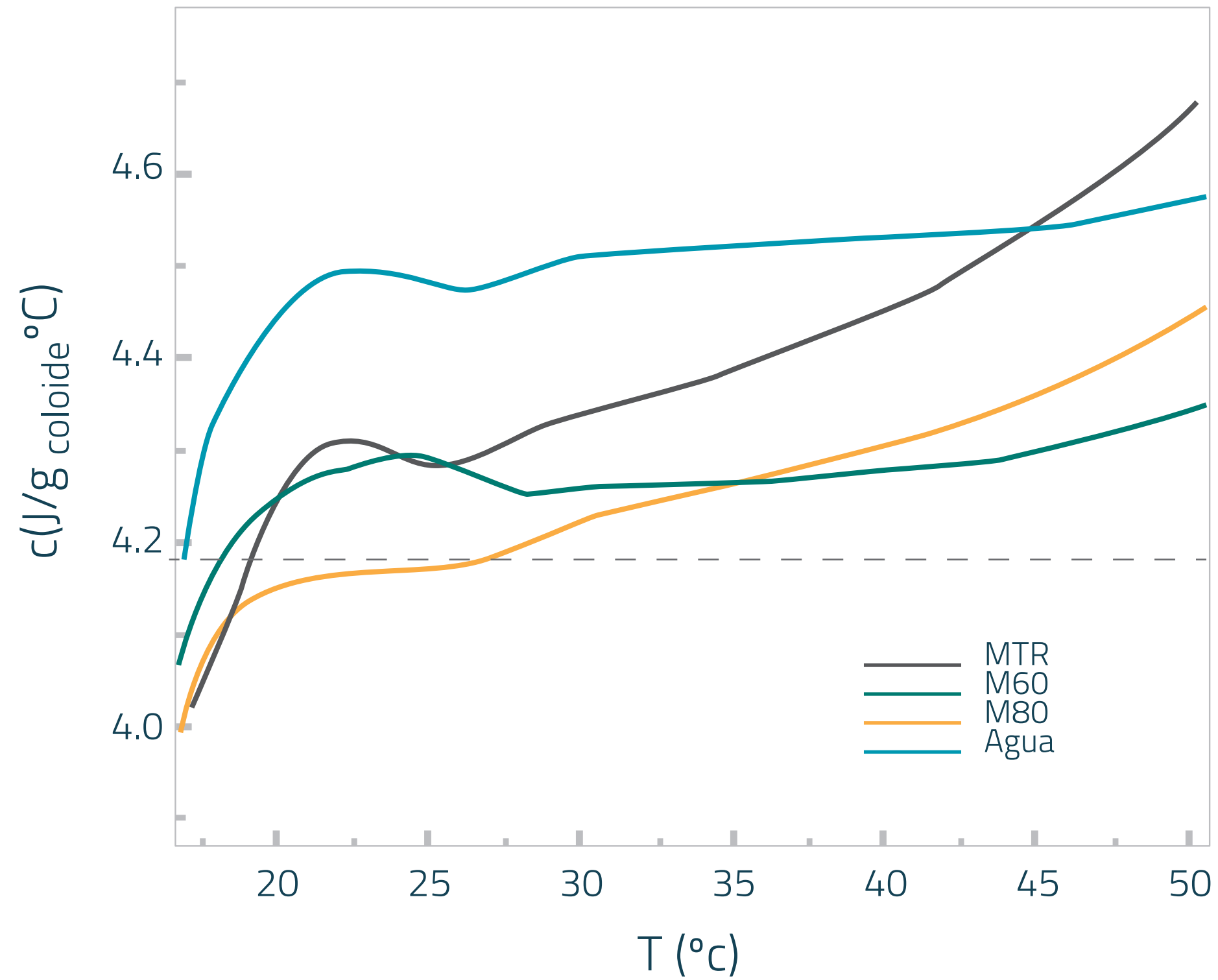
$$SAR = \frac{\rho_{agua} ((1 - \phi) C_{agua} + \phi C_{Fe_3 O_4})}{[x]} \frac{dT}{dt}$$

Para determinar la capacidad calorífica (C) del coloide se realizaron medidas de calorimetría diferencial de barrido entre 17 y 50°C a $5^\circ\text{C}/\text{min}$ (velocidad de calentamiento que es del mismo orden de la pendiente dT/dt), los resultados se presentan en la Figura 7. 8.

Figura 7. 8.

Determinación del calor específico en función de la temperatura para las muestras MTR, M60 y M80 medidas con DSC.

Fuente: Los autores.



En la Figura 7. 8, se observa el aumento de la capacidad calorífica con la temperatura, la línea punteada representa el valor de $C = 4.186 \text{ J/g}^\circ\text{C}$, usualmente utilizado para determinar el SAR, este valor corresponde al valor tabulado para el agua a 25°C . Los valores de C medidos en este rango de temperaturas presentan una variación entre el 4 y el 12% con respecto al valor tabulado y menos del 3% en el rango de temperaturas presentado en la Figura 7. 7. De esta forma, podemos decir que el calor específico del coloide, compuesto por nanopartículas de magnética recubiertas por ácido cítrico, es igual al calor específico del agua tabulado con un rango de error del 3%.

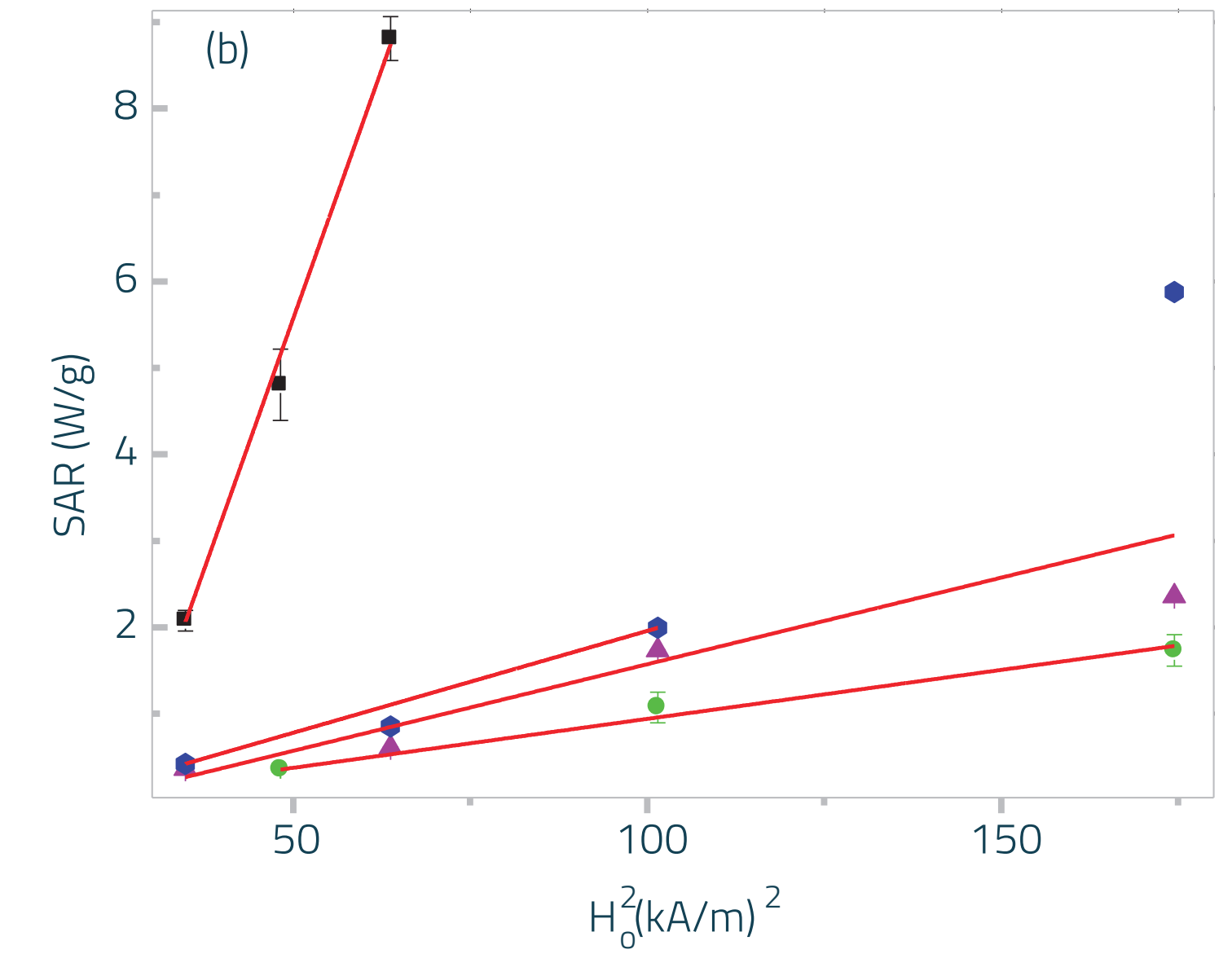
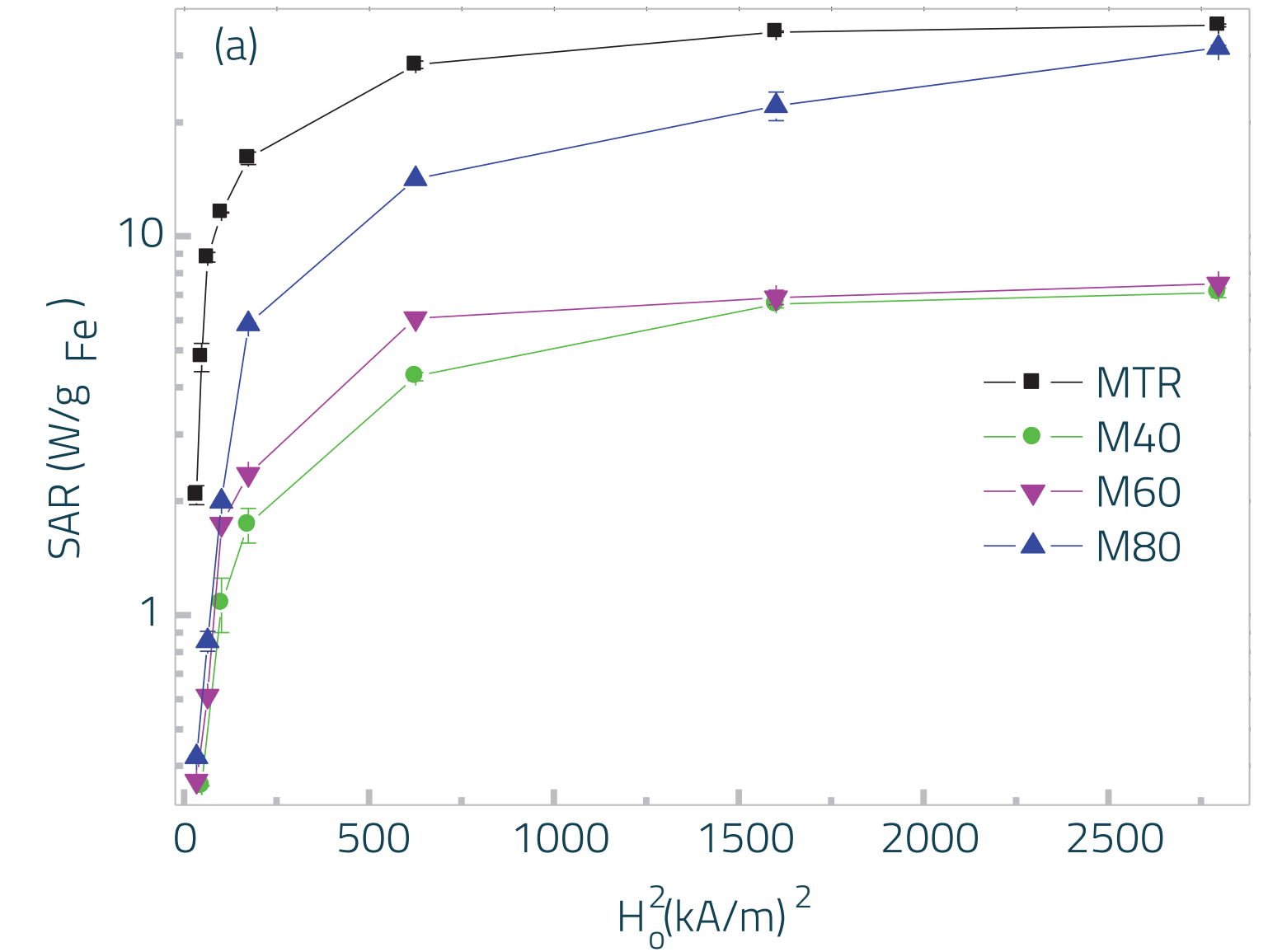
Así podemos reescribir la ecuación la ecuación (16) de la siguiente forma:

$$(20) \quad SAR = \frac{\rho_{\text{agua}} C_{\text{agua}}}{[x]} \frac{dT}{dt}$$

Figura 7. 9.

(a). SAR como función del cuadrado del campo aplicado (H_0) medidas a $f = 100 \text{ kHz}$. (b). SAR vs H_0^2 para amplitudes de campo bajas donde se observa la linealidad entre los dos parámetros.

Fuente: Los autores.



En la Figura 7. 9, se presentan las medidas de SAR como función del cuadrado del campo aplicado (H_0^2) para frecuencia constante de 100 kHz. En la Figura 7. 9 (a) se observa un rápido incremento del SAR, para después estabilizarse a campos altos. Este resultado es acorde con el comportamiento esperado en el ciclo de magnetización. A campos bajos, se mantiene la validez de la teoría de respuesta lineal y la magnetización aumenta linealmente a medida que aumenta el campo y así mismo el área del ciclo de magnetización, cuando H_0 alcanza valores iguales o mayores al campo de saturación, la magnetización y el área del ciclo encuentran su valor máximo, y no es posible aumentar más el SAR. Por otro lado, en la Figura 7. 9 (b), se observa un acercamiento del SAR vs H_0^2 para bajos valores de H_0 . Acá se puede observar el comportamiento lineal (línea continua) de los datos según lo predicho por la ecuación (13).

Un aumento del SAR es observado cuando la magnetización de saturación y el tamaño de partícula, datos consignados en la Tabla 7. 4, aumentan. Este comportamiento es claramente evidenciado en la Figura 7. 10. En la misma figura, se observa en el recuadro interno, el SAR como función del producto $M_s^2 V^2$, donde el comportamiento de los datos puede ser ajustado a una recta, como lo predice la ecuación (13); cabe resaltar en este punto, que el tiempo de relajación de la partícula, que depende del tamaño de la misma, no se tiene en cuenta, en esta linealidad, razón por la cual no se espera un ajuste perfecto de los datos.

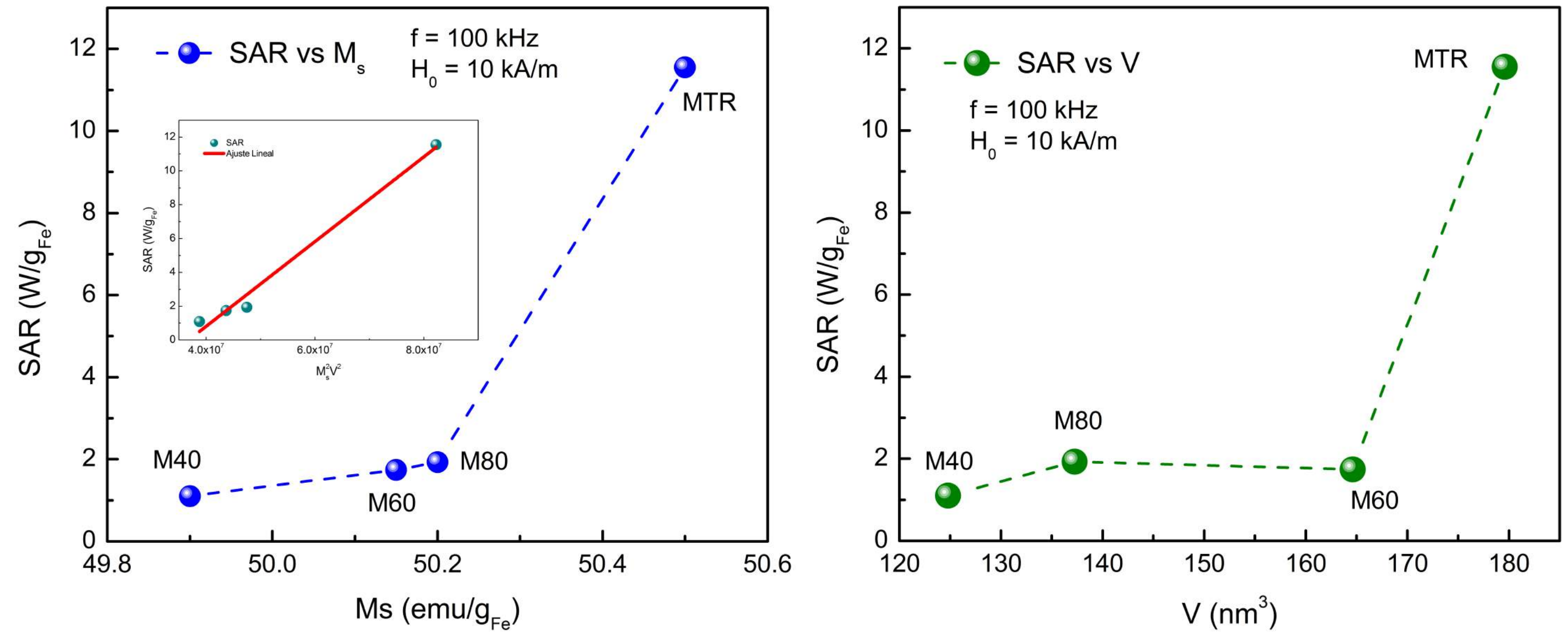


Figura 7. 10.

SAR como función de la magnetización de saturación y el volumen de partícula, medida a 100 kHz y 10 kA/m.

Fuente: Los Autores.

VIII

CAPITULO

EFFECTO DE LA CAPA SURFACTANTE
EN LAS PROPIEDADES
**FISICOQUÍMICAS DE
LAS NPM** |

Con la finalidad de determinar la influencia de la capa surfactante en las propiedades físico-químicas de las NPM de óxidos de hierro, se realizaron dos síntesis adicionales a 60°C. Se utilizó esta temperatura puesto que según los resultados obtenidos en el capítulo anterior, las muestra sintetizada a 60°C presentó una menor dispersión en el tamaño de partícula, es decir para esta temperatura la relación de radio medio y la desviación estándar es de 1.7, en comparación con 1.9 para la muestra MTR, 2.5 para la muestra M40 y 2.3 para la muestra M80.

Se conservó el mismo protocolo de síntesis, pero al final se realizó la modificación de la superficie con citrato de sodio (NaCit) y con poli-etilenglicol (PEG). Las muestras se nombraron como MCit y MPEG respectivamente, las propiedades de estas NPM son comparadas con las propiedades de la muestra M60, la cual está recubierta superficialmente con ácido cítrico.

8.1. Propiedades Físico-Químicas

De igual forma, se observa una tonalidad rojiza para las NPM con PEG, indicando una posible oxidación de las mismas, que podría tener dos orígenes: la interacción de los grupos hidroxilos del PEG con el hierro de las nanopartículas, o la ausencia de recubrimiento en una fracción de NPM. Las partículas sin recubrir son más propensas a la oxidación al contacto con el ambiente.

Tal como se observa en la Figura 8. 1(b) la muestra MPEG es posible que esté conformada por dos fracciones, una fracción que decanta y se observa en la parte superior de la foto, y una fase suspendida; efecto que no se ob-

serva para la muestra MCit. Esta decantación podría indicar que no todas las NPM están recubiertas por PEG, aunque también podría ser señal de la formación de agregados, de mayor masa, que decantan gravitacionalmente.

Así mismo, se puede observar en la Figura 8. 1(c), como las NPM de la muestra MCit son atraídas por un imán permanente de 1 Tesla, indicando la buena respuesta magnética de las NPM. Cabe destacar que la totalidad de las NPM son atraídas por el imán, dejando la fase líquida totalmente separada de la fase sólida.

Algunos datos de la síntesis, así como las concentraciones de las suspensiones coloidales, determinadas con el método FerroVer se presentan en la Tabla 8.1.

Tabla 8.1. Condiciones de síntesis de las nanopartículas y radio de partícula determinado por microscopía de fuerza atómica (AFM).

Condiciones de síntesis de las nanopartículas y radio de partícula determinado por microscopía de fuerza atómica (AFM).

Tabla 8. 1.

MUESTRA	Ts (°C) (%)	Capa surfactante	[x] mg _{Fe} /ml
MCit	60	Citrato de Sodio	20.2
MPEGO	60	PEG	19.0
M60	60	Ácido Cítrico	18.3



Figura 8. 1.

Fotografías de las muestras (a) MCit y MPE, (b). Estabilidad de las muestras. (c). Respuesta de la muestra MCit a campos magnéticos estáticos.

Fuente: Los autores.

Las concentraciones de hierro total en las suspensiones coloidales de MCit y MPEG son similares a la obtenida en la muestra recubierta con ácido cítrico y sintetizada a 60 ° C. Así mismo, estas concentraciones son cercanas al valor estequiométrico que corresponde a 16 mgFe/ml. Las diferencias pueden atribuirse a errores sistemáticos en el proceso de síntesis.

La estructura cristalina, determinada por difracción de rayos X, muestra la formación de óxidos de hierro, y puesto que los picos pudieron ser indexados con las difracciones esperadas para la espinela cúbica invertida, fue posible determinar que la composición química corresponde a Fe_3O_4 o $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$. Los difractogramas con su correspondiente indexación se presentan en la Figura 8.2.

Del análisis de los difractogramas también fue posible identificar la presencia de NaCl en la muestra MCit y de $\text{Fe}(\text{OH})_3$ en la muestra MPEG. La formación de NaCl es posible debido a que el ion Na del citrato de sodio puede reaccionar con algún residuo de Cl proveniente de los precursores; mientras que el $\text{Fe}(\text{OH})_3$ además de ser una fase intermedia de la síntesis por co-precipitación en base acuosa, también podría indicar la forma como el PEG se une a la nanopartícula de óxido de hierro.

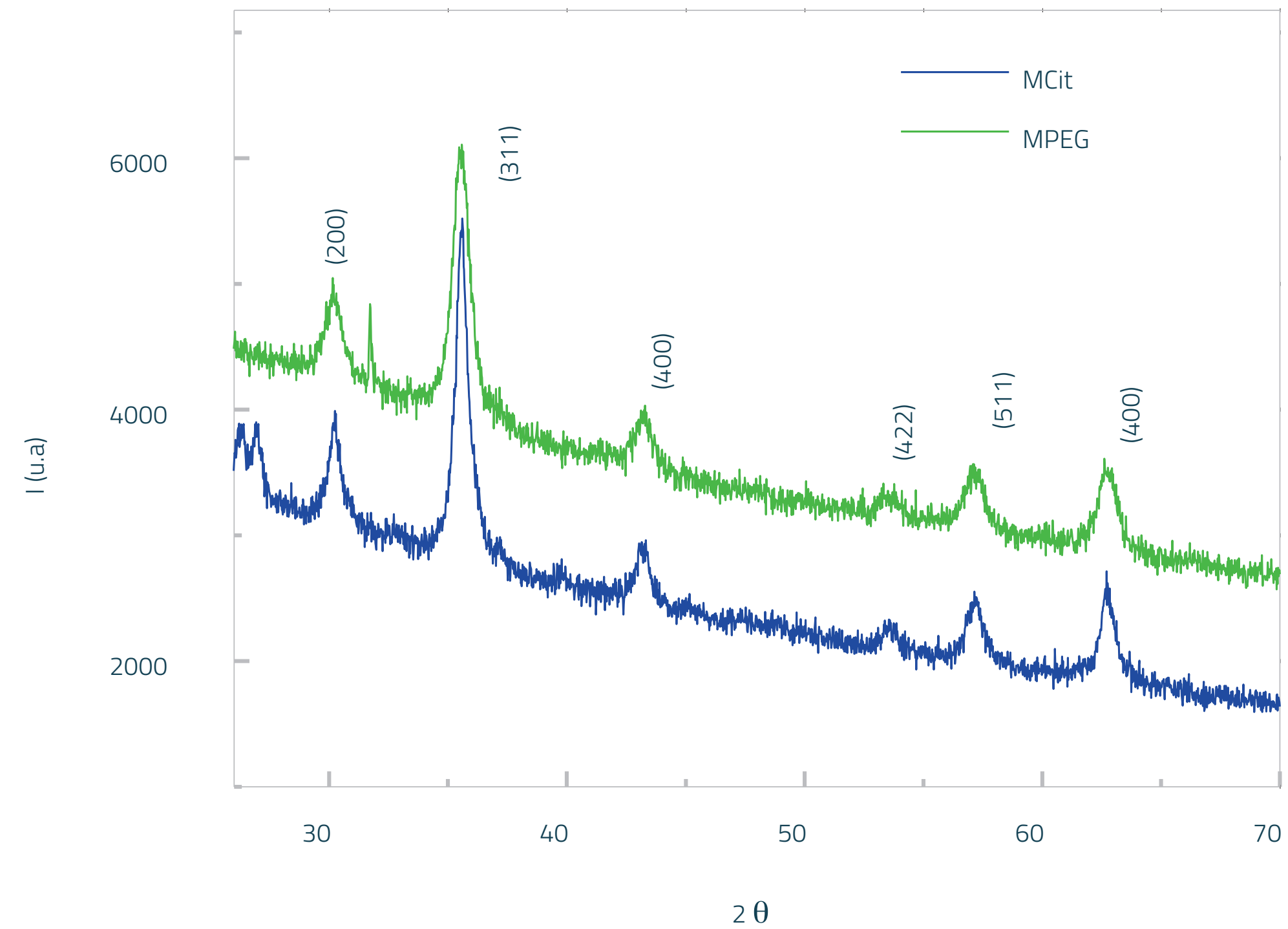


Figura 8. 2.

Difractogramas de rayos X para las muestras MCit y MPEG.

Fuente: Los autores.

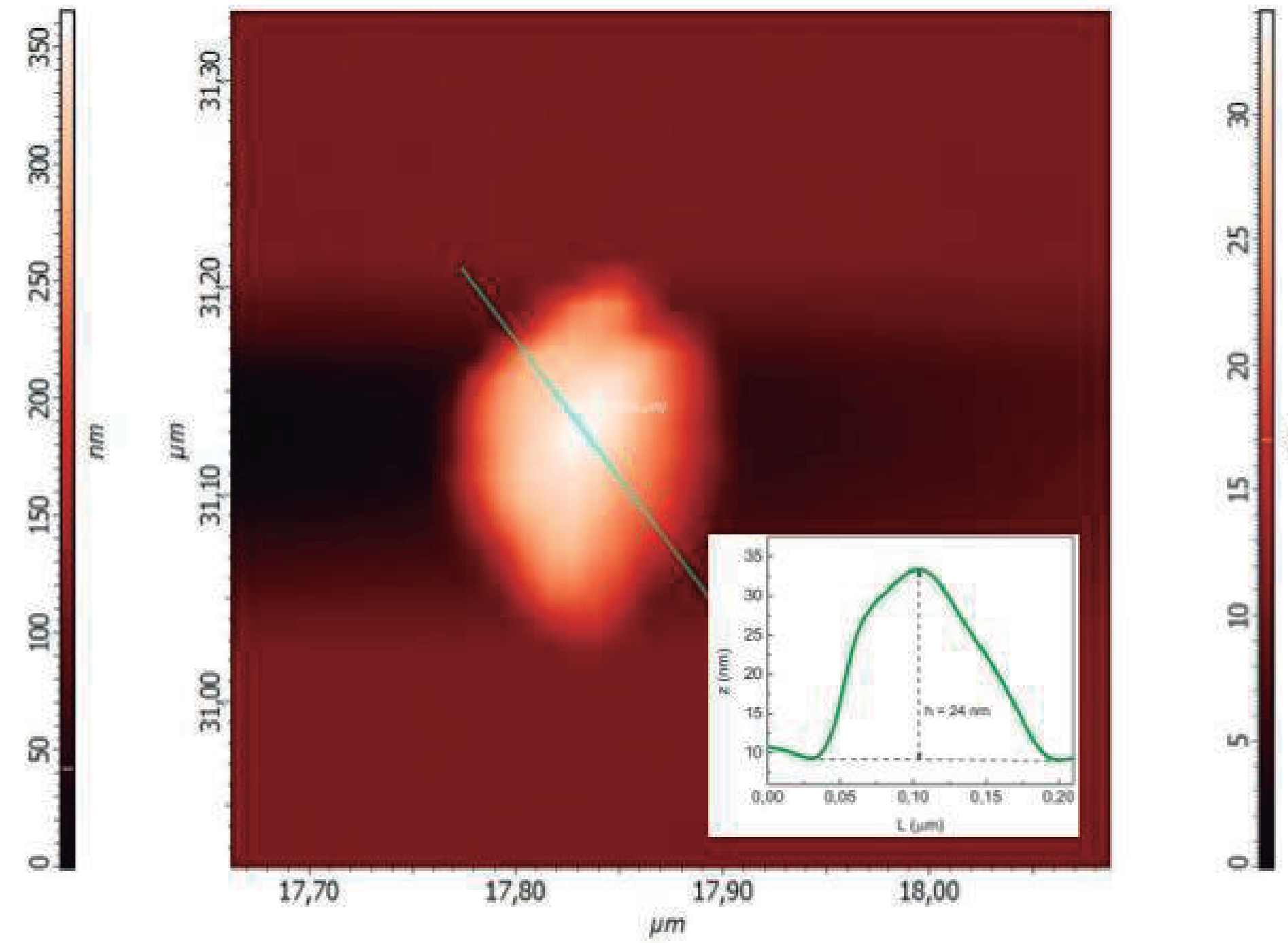
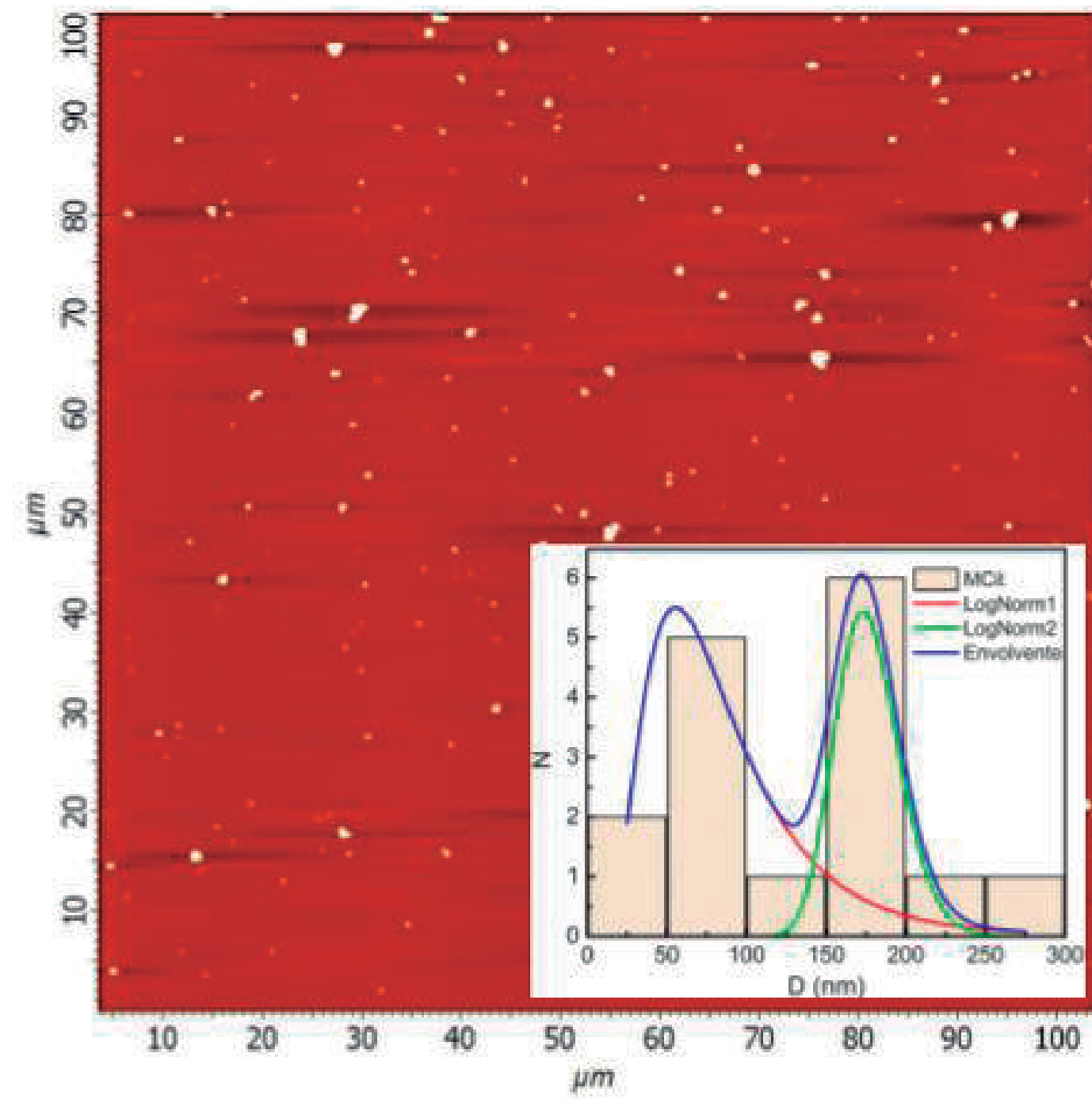


Figura 8. 3.

Imágenes de AFM para la muestra MCit.

Fuente: Los autores.

Tabla 8. 2.

MUESTRA	Ts (°C) (%)	Capa surfactante	[x] mg _{Fe} /ml
MCit	60	Citrato de Sodio	65±35
MPEGO	60	PEG	75±35
M60	60	Ácido Cítrico	2.5±1.5

Radio de partícula (rAFM) determinado por microscopía de fuerza atómica (AFM) para las muestras MCit, MPEG y M60.

El radio medio de partícula determinado por AFM se presenta en la Tabla 8.2 para las muestras MCit y MPEG y para comparación también se presenta el resultado obtenido para la muestra M60. Los datos permiten afirmar que las muestras MCit y MPEG presentan un tamaño de partícula mucho más grande que la muestra M60o cítrico. Con AFM también se pudo determinar que para la muestra MCit existe una distribución bimodal de tamaños de partículas, tal como se presenta en el histograma de la Figura 8. 3, el cuál fue ajustado con una doble función LogNormal, la primera centrada en 75 nm y la segunda centrada en 175 nm.

Cabe resaltar que las NPM recubiertas con NaCit y PEG tienden a formar agregados de NPM, uno de estos agregados se puede observar en la Figura 8. 3(b). Esto indica que el MCit o el PEG no son buenos estabilizantes de las NPM lo cual se refleja en el escaso comportamiento magnético y en la decantación del solido que se muestra en las fotografías de la Figura 8. 1.

La descomposición térmica de las muestras MCit y MPEG, presentada en la Figura 8. 4, evidencia que la descomposición de las muestras se realiza en dos fases, la primera a los 100°C debida a la evaporación de agua y la segunda alrededor de los 300°C y 400°C para MCit y MPEG respectivamente, correspondiente a la descomposición del citrato de sodio y del poli etilenglicol. Para la muestra MPEG se observa una doble descomposición de la fase orgánica, la primera a 400 °C y la segunda entre 500°C y 600°C, medidas de descomponían térmica de poli etilenglicol puro evidencias que estas pérdidas de masa están relacionadas con el comportamiento de descomposición térmica de este material, tal como se observa en el inset de la Figura 8. 4.

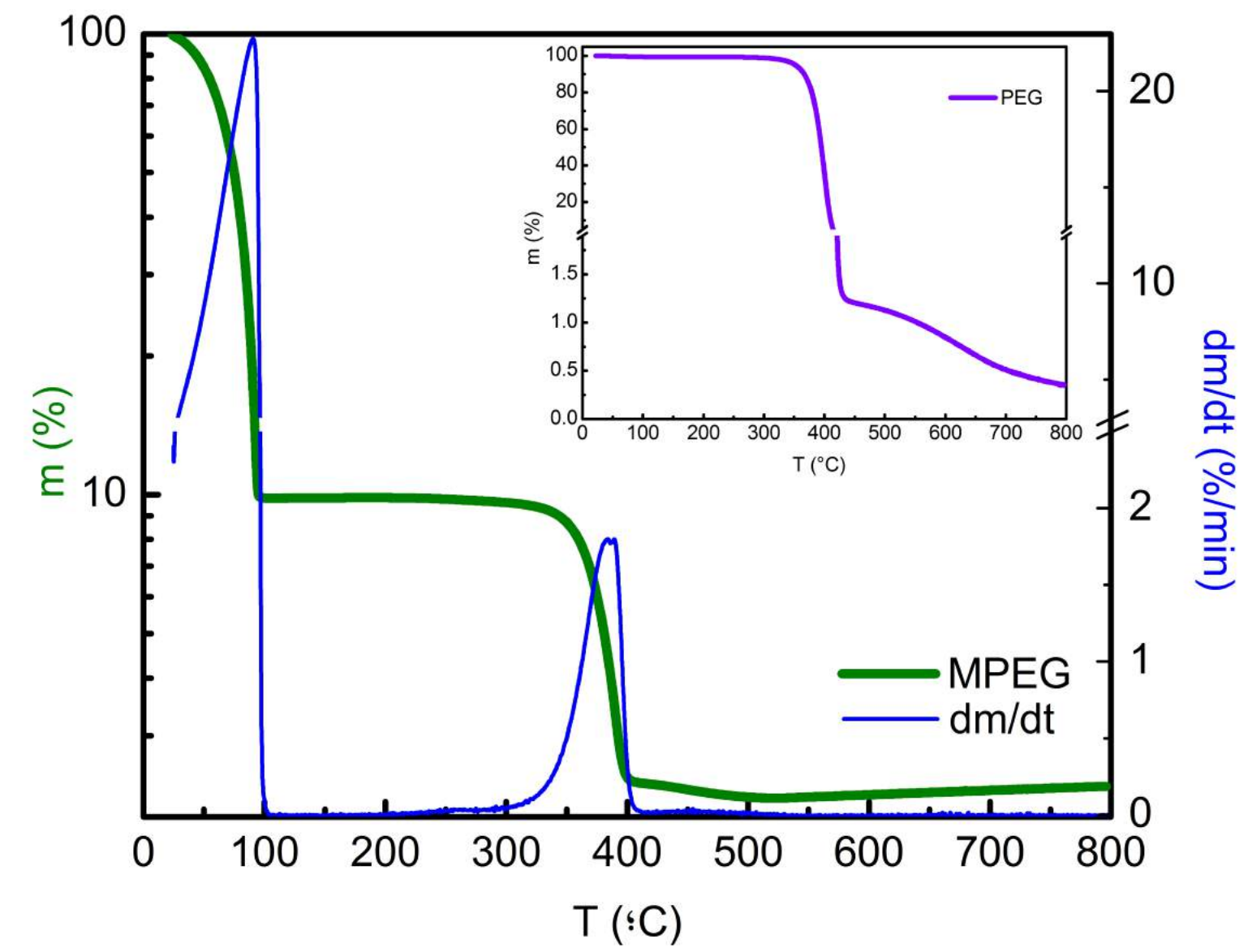
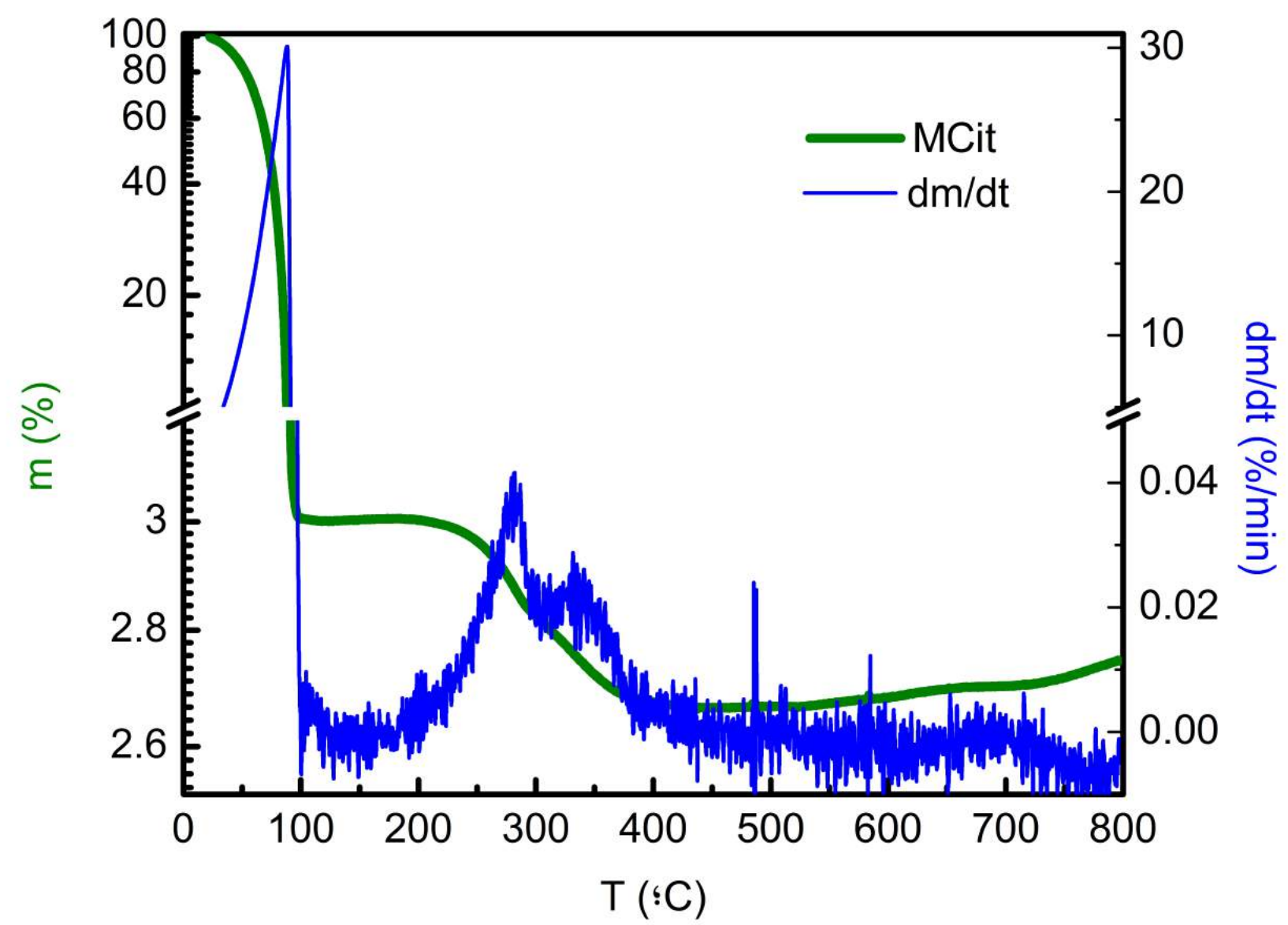


Figura 8. 4.

Termogramas de descomposición térmica medidas por TGA para las muestras MCit y MPEG.

Fuente: Los autores.

Los porcentajes de pérdida de masa se presentan en la Tabla 8. 3. Para las dos muestras se observa un aumento de masa después de los 500°C, esto puede estar relacionado con procesos de oxidación del núcleo magnético al estar expuesto a la atmósfera después de perder su capa superficial.

8.2.

Respuesta magnética a campos estáticos y dinámicos.

Una vez establecidas las propiedades químicas, morfológicas y térmicas de las NPM, se procedió a determinar las propiedades magnéticas de las muestras MCit y MPEG. Las curvas de magnetización en función del campo aplicado se presentan en la Figura 8.5. Estas curvas de magnetización también pudieron ser ajustadas en su totalidad con una ecuación de Langevin, corroborando el comportamiento superparamagnético de la suspensión coloidal. Los parámetros resultados del ajuste se muestran en la Tabla 8. 4.

Se observa que tanto el momento magnético medio, como la magnetización de saturación son menores que los valores obtenidos para la muestra M60, lo cual indica que la interacción entre el recubrimiento y el núcleo de óxido de hierro, produce una desorganización superficial de la estructura de la magnetita, lo cual es visible en el menor valor del radio magnético y total obtenido a partir del ajuste de la ecuación de Langevin a los datos experimentales, para las muestra MCit y MPEG en comparación con la muestra M60. Este comportamiento también ha sido observado por otros autores en NPM recubiertas con ácido oleico (Mahdavi, et al., 2013), NPM recubiertas con oro, metoxi-PEG y almidón (Mikhaylova, et al., 2004).

Tabla 8. 3.

MUESTRA	$\Delta m1$ (%)	$\Delta m2$ (%)	$\Delta m3$ (%)	Residuo (%)	[x]TGA mg _{Fe} /ml
M60	89.3	6.2	3.4	1.1	20.0
MCit	96.9	0.3	-	2.7	26.7
MPEG	90.1	7.5	0.2	2.2	23.3

Porcentajes de descomposición térmica medidas por TGA para las muestras M60, MCit y MPEG.

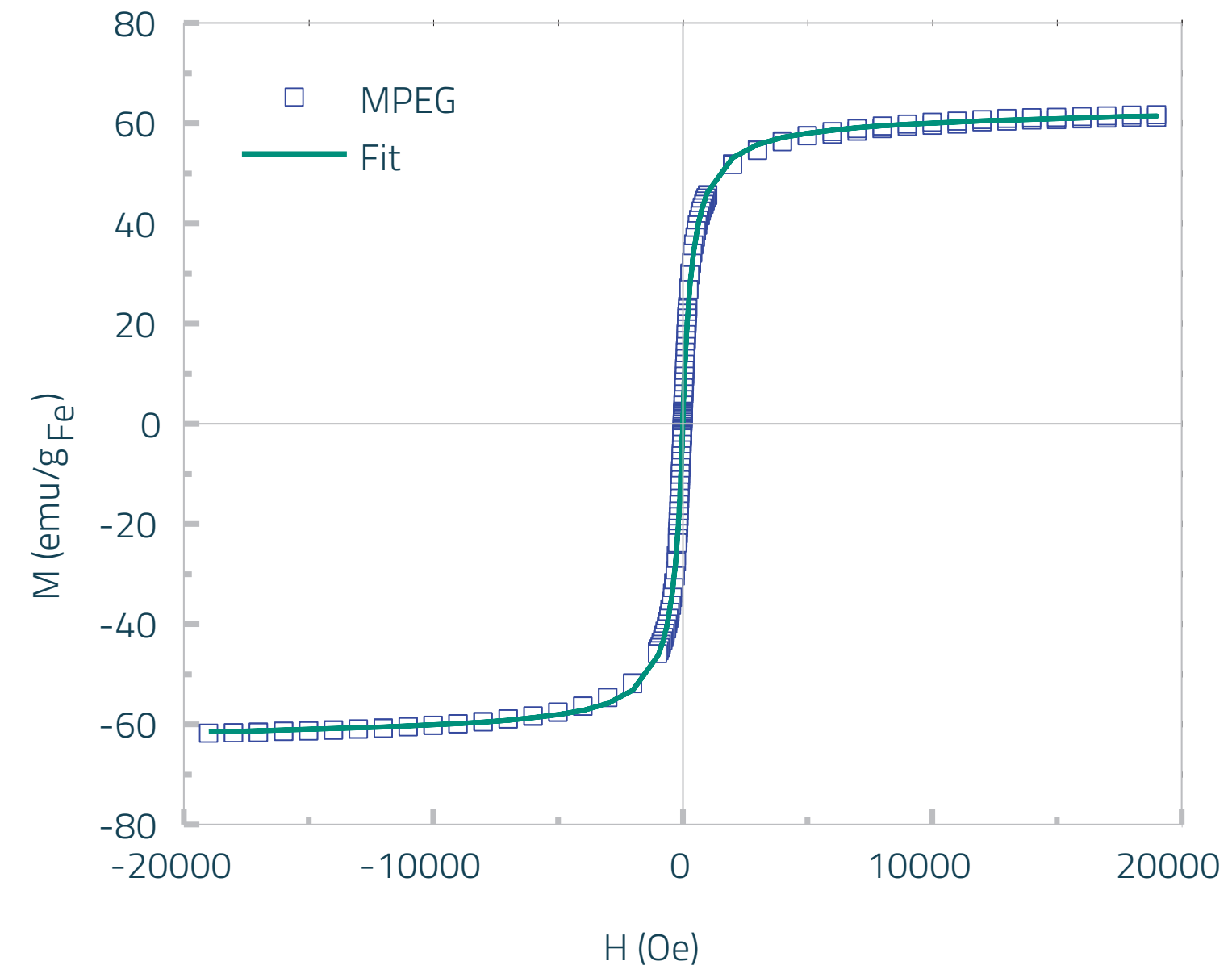
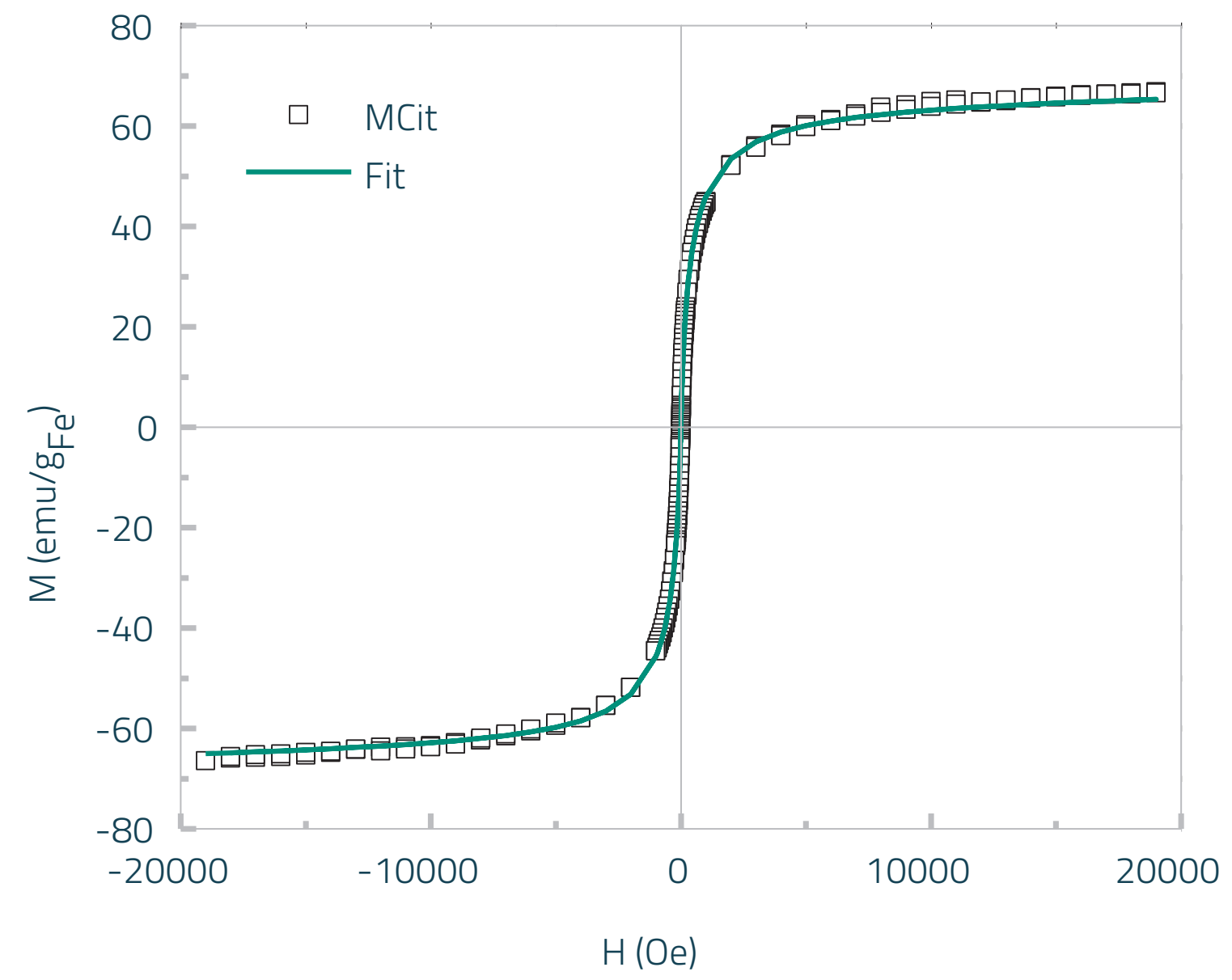


Figura 8. 5.

Curvas de magnetización d.c. obtenidas con VSM.

Fuente: Los autores.



Tabla 8. 4.

MUESTRA	$\langle \mu \rangle$ (μ_B)	M_s (emu/g $_{Fe}$)	$\langle r_{mag} \rangle$ (nm)	$\langle r_{tot} \rangle$ (nm)	δ (nm)	χ_H	$\langle r_{AFM} \rangle$ (nm)
M60	31178 \pm 226	50.1 \pm 0.3	3.7 \pm 0.2	6.0 \pm 0.3	2.3	0.056	2.5 \pm 1.5
MCit	9855 \pm 67	64.9 \pm 0.4	2.0 \pm 0.8	2.9 \pm 1.1	0.9	0.062	65 \pm 35
MPEG	16725 \pm 135	60.9 \pm 0.5	2.6 \pm 0.7	3.9 \pm 0.9	1.3	0.045	75 \pm 35

Propiedades magnéticas de las NPM recubiertas con ácido cítrico, citrato de sodio y PEG, sintetizadas a 60°C.

En la Figura 8. 6 se presenta el comportamiento de la disipación de calor bajo campos de radiofrecuencia de 100 kHz, en función de la amplitud del campo. Los resultados son similares a los ya observados en la Figura 7. 9.

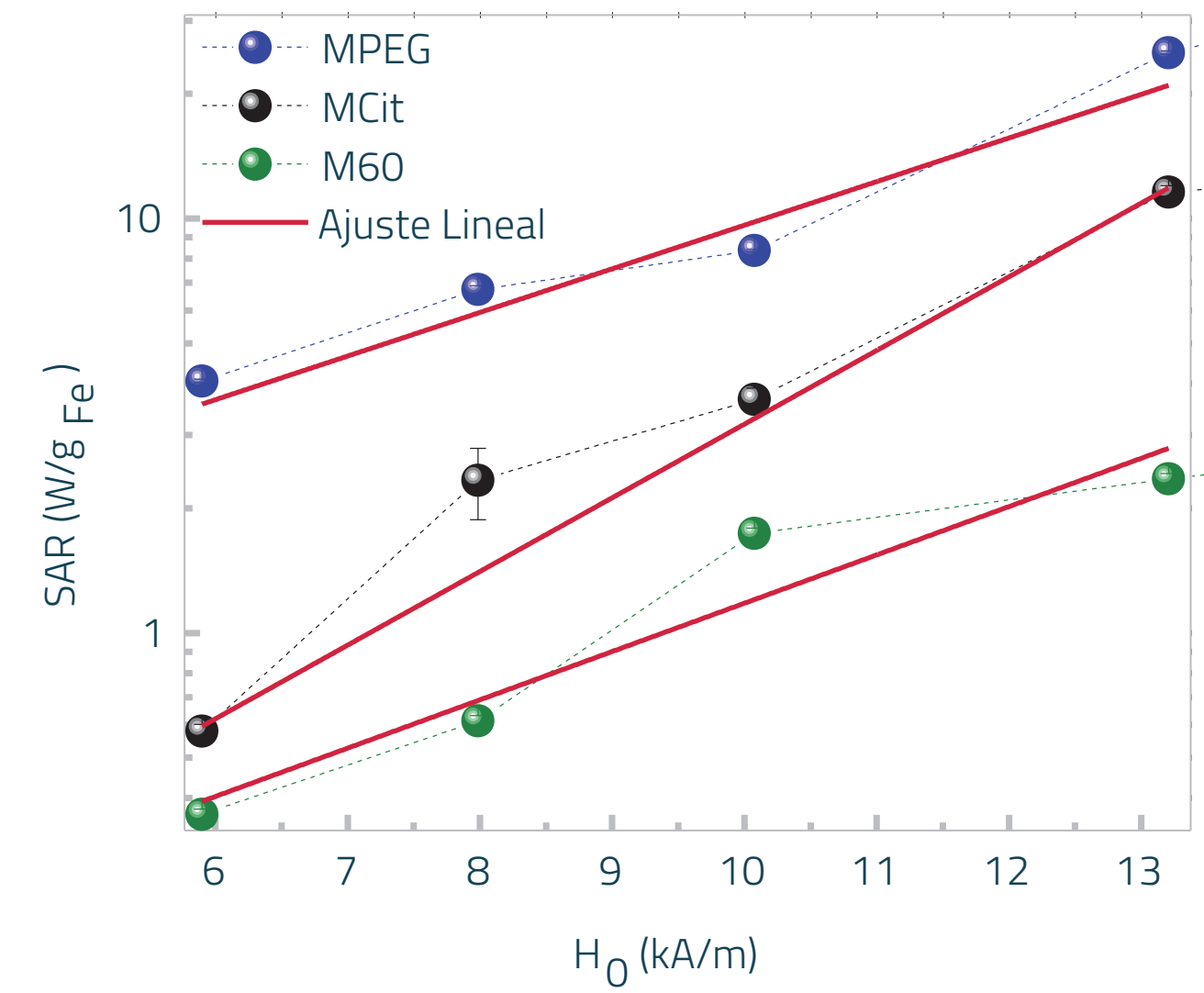
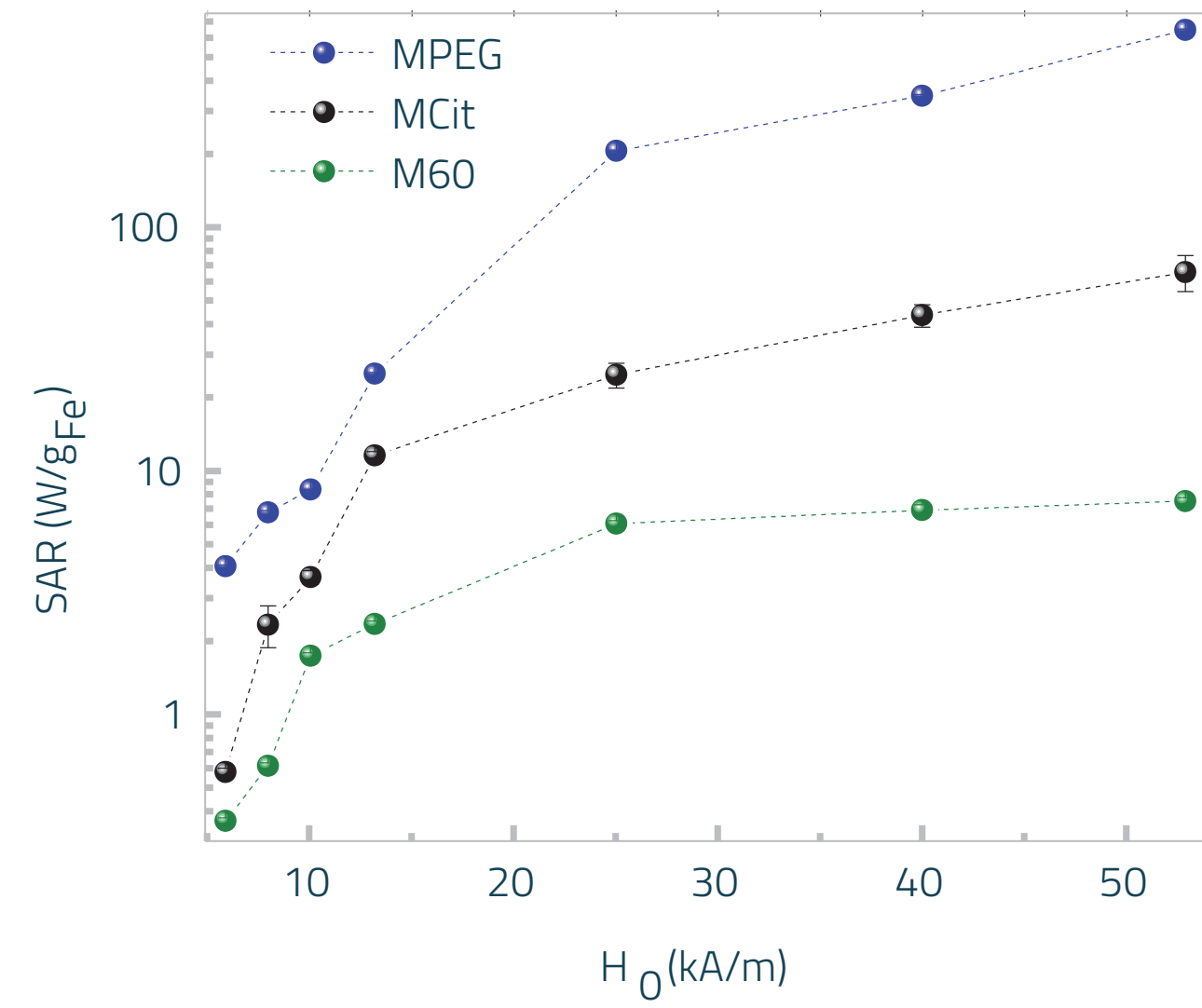


Figura 8. 6.

Disipación de calor en función de la amplitud campo aplicado (H₀) y frecuencia constante (100 kHz). Las líneas continuas representan ajustes lineales a los datos para bajos valores de H₀.

Fuente: Los Autores.

Se observa una mayor disipación de calor (SAR) para la muestra MPEG y MCit en relación con la disipación de calor medida para la muestra M60. Uno de los factores que puede favorecer la disipación de calor es la agregación, esto ha sido verificado por Coral, et al., (2016), estudiando NPM recubiertas con ácido di-mercaptosuccínico, donde se observó que si se aumenta la agregación también lo hace el SAR de la muestra, ya que un cambio en la agregación modifica el tiempo de relajación de la partículas por medio de un cambio en la interacción magnética dipolar entre partículas.

En el caso de nuestra investigación, el aumento del SAR para las muestras MCit y MPEG en comparación con la muestra M60 no podría asociarse con una diferencia de tamaño de partícula, puesto que la síntesis fue realizada a la misma temperatura, esperando obtener el mismo tamaño de partícula. Las imágenes de AFM evidencian que las muestras MCit y MPEG se encuentran en un estado de agregación mayor que la muestra M60, esta agregación, sería en principio, la responsable del aumento del SAR de estas dos muestras en comparación con la muestra no agregada (M60).

8.3.

Efecto citotóxico de las nanopartículas magnéticas

Con el objetivo de aplicar estas NPM en el tratamiento de hipertermia magnética, es necesario, como siguiente paso de la investigación, determinar la citotoxicidad de las mismas, es decir determinar el grado de toxicidad de las NPM al estar en contacto con un cultivo celular.

Para esto se utilizaron las NPM sintetizadas a 60°C y recubiertas con ácido cítrico (M60), citrato de sodio (NaCit) y polietilenglicol (PEG), las cuales se pusieron en contacto con un cultivo de células B16, correspondientes a un melanoma murino (de ratón) que se usan como modelos de laboratorio en estudios de cáncer de piel en humanos. Una foto del cultivo de la línea celular B16 se puede observar en la Figura 8. 7.

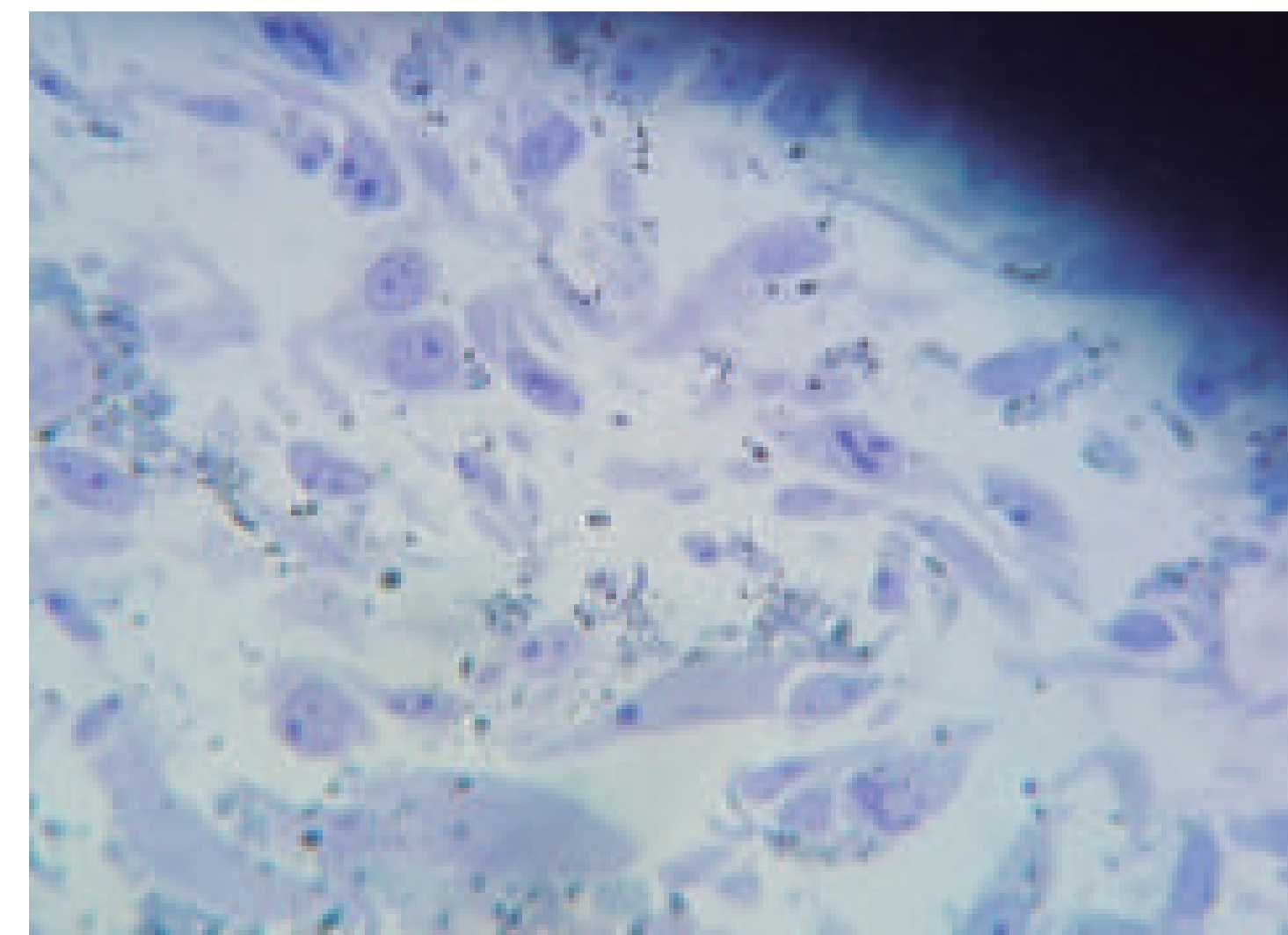


Figura 8. 7.

Fotografía de un cultivo de células B16 (melanoma murino).

Fuente: Los Autores.

Los resultados de citotoxicidad presentados en la Figura 8. 8, indican que después de 22 horas de incubación, la viabilidad de células se reduce a la mitad en los cultivos con presencia de las muestras M60, MCit y MPEG. Para una concentración de contacto de 116 $\mu\text{gFe/ml}$, no se observaron variaciones en la viabilidad de los cultivos por lo cual no hay influencia de la capa superficial de la NPM en la viabilidad de las células a esta concentración de contacto. Por el contrario, para la concentración de 250 $\mu\text{gFe/ml}$ sí se observó una influencia del recubrimiento superficial en la viabilidad de las células, aumentando su valor de 44 % para la muestra M60 hasta 51 y 52 % para las muestras MCit y MPEG respectivamente.

Para altas concentraciones de NPM, el recubrimiento con PEG es menos tóxico para las células, esto, con el hecho de que las NPM recubiertas con PEG tienen una mayor disipación de calor bajo campos RF, hacen de estas partículas con este tipo de recubrimientos unos buenos candidatos para el tratamiento del cáncer por hipertermia magnética.

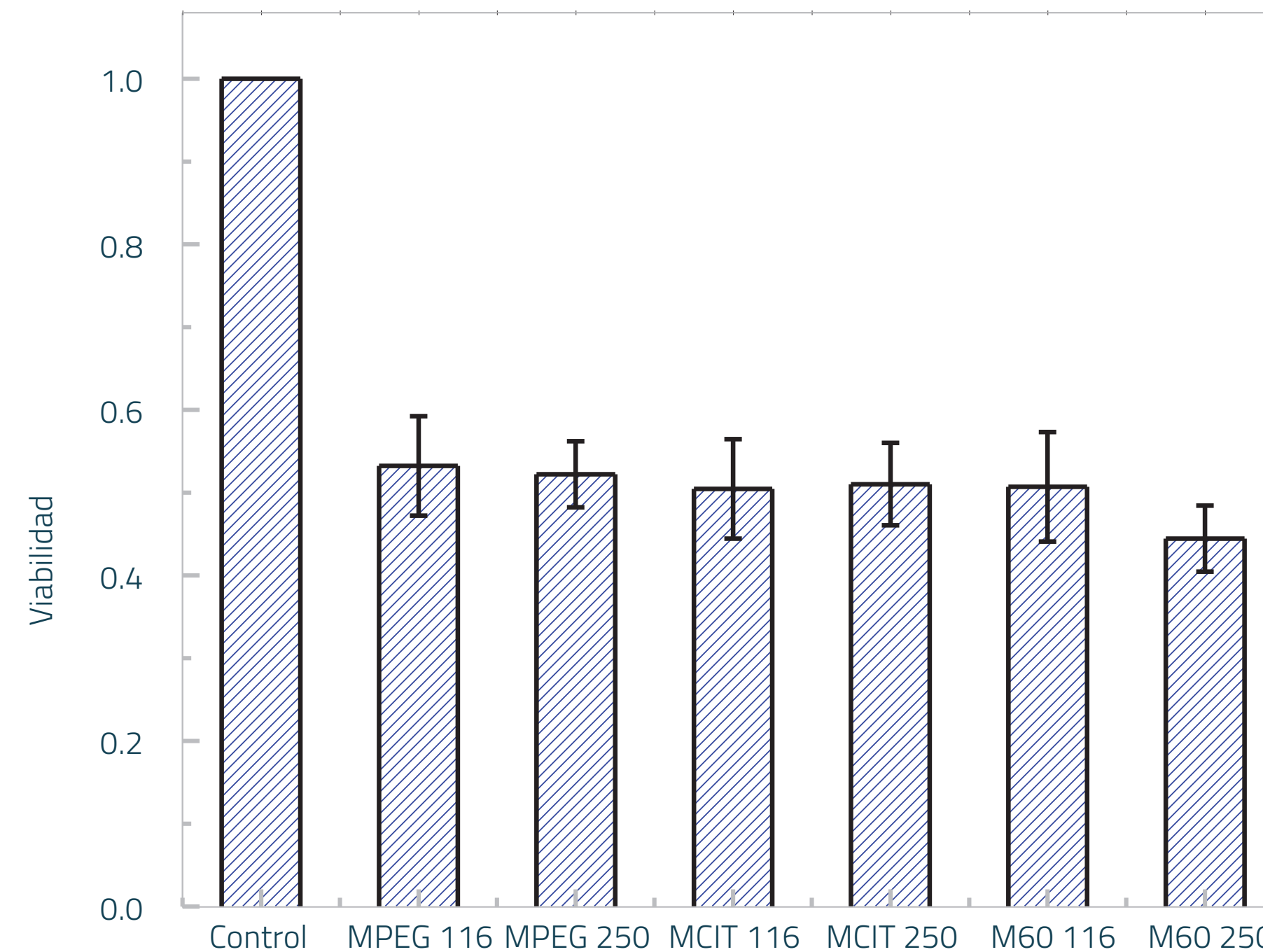


Figura 8. 8.

Medidas de citotoxicidad por MTT.

Fuente: Los Autores.

IX

CAPITULO

MODELADO FÍSICO DE LOS RESULTADOS |

Un mayor entendimiento sobre las diferencias en la disipación de calor de las NPM presentadas en los capítulos anteriores, se puede lograr determinando la constante de anisotropía efectiva (K_{eff}) de las NPM, ya que este parámetro es directamente proporcional a la energía de la barrera que deben superar el momento magnético de la partícula para orientarse en la dirección del campo, además, es posible determinar el tiempo de relajación de la partícula y por lo tanto su mecanismo de relajación magnética.

Para esto, se utilizaron los datos experimentales que se obtuvieron con las diferentes técnicas de caracterización, tales como magnetización de saturación y distribución de tamaño de partícula, las cuales fueron reemplazadas en la ecuación (13) con $f = 100$ kHz, y seguidamente fue ajustada a los datos experimentales de SAR vs. H_0 con K_{eff} como único parámetro de ajuste. El mejor ajuste obtenido se puede observar como líneas continuas en la Figura 9. 1, el valor obtenido de K_{eff} y el error (e) determinado como la diferencia entre el valor medido del SAR y el valor obtenido con el ajuste se presenta en la Tabla 9. 1.

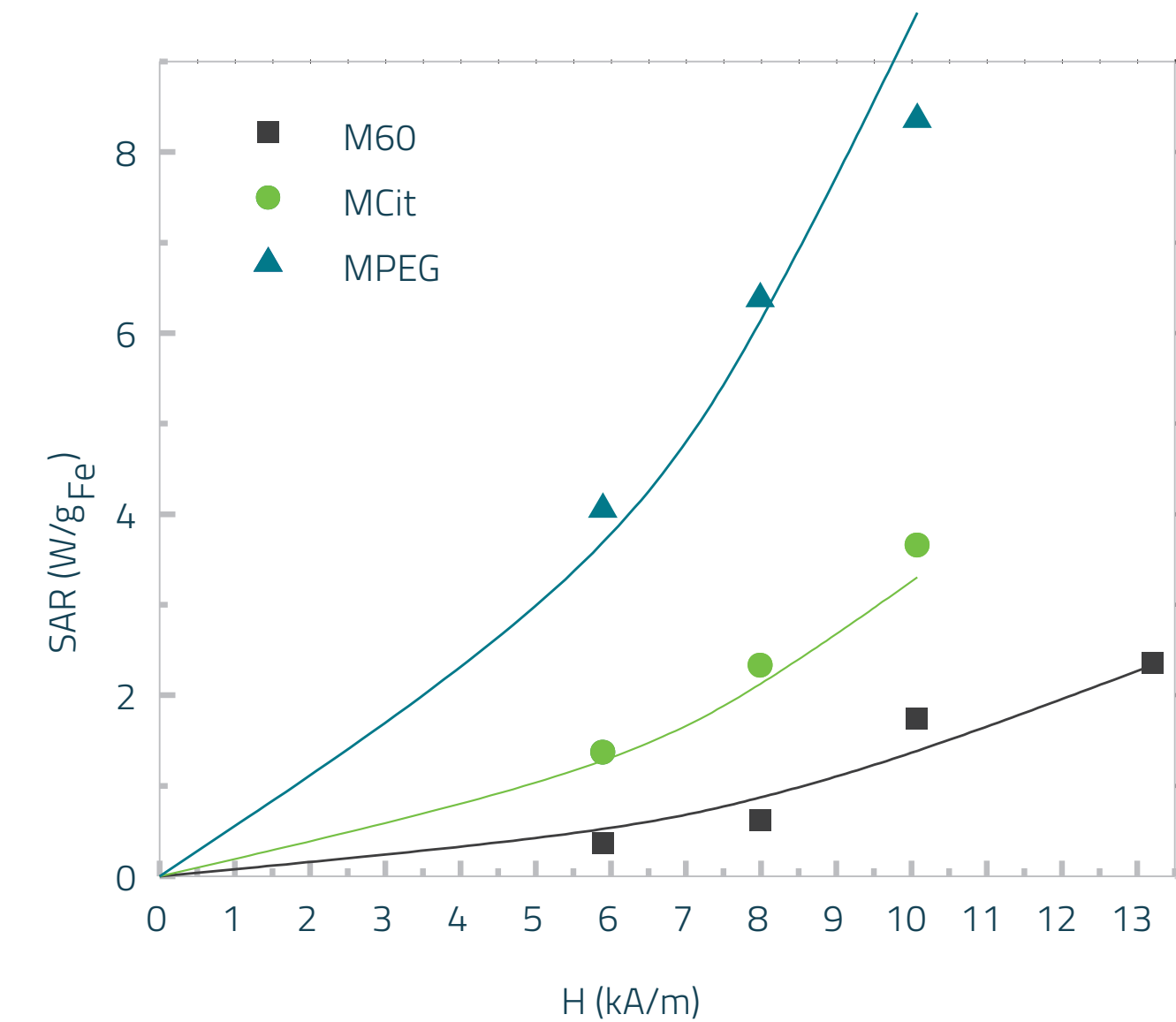
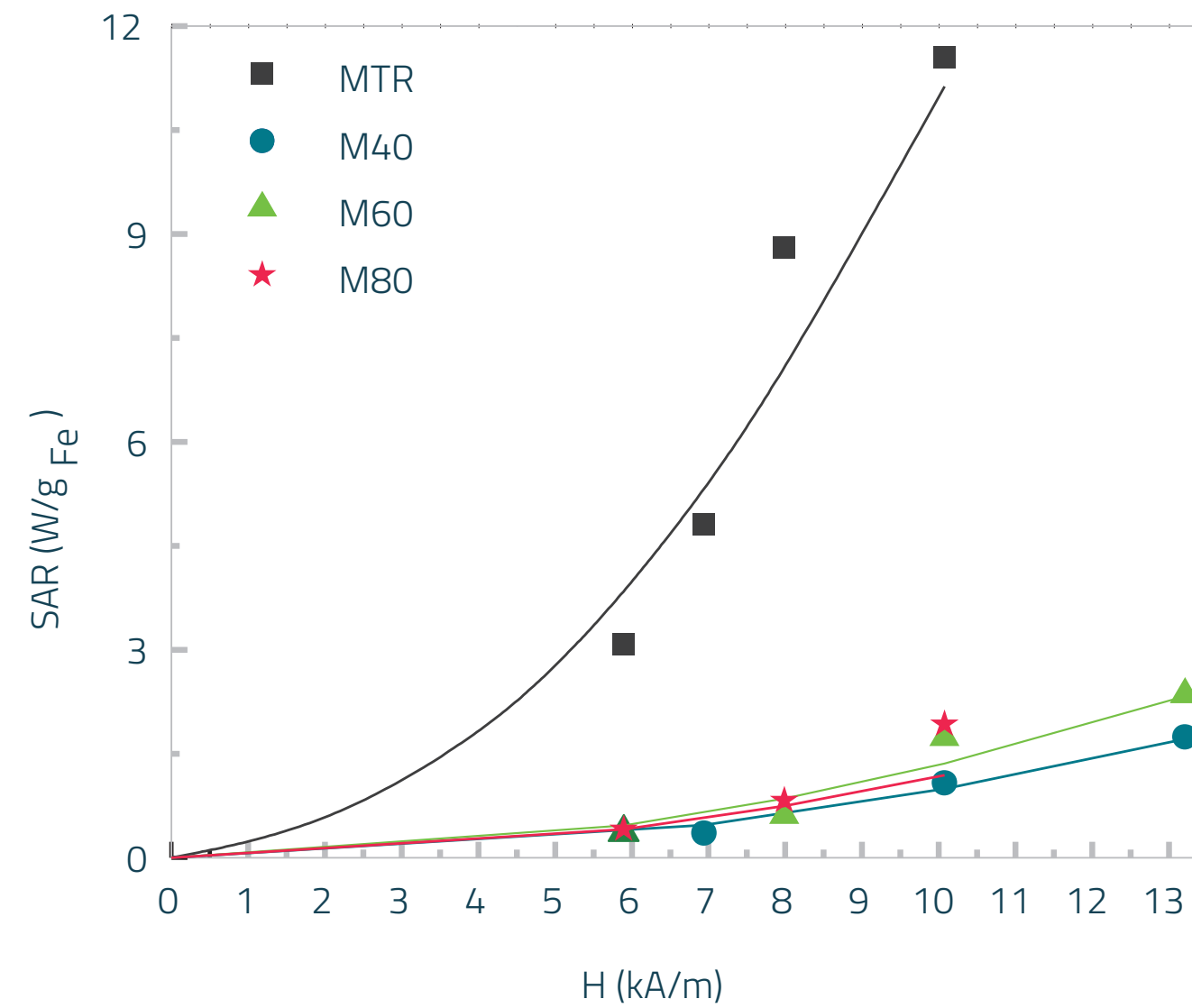


Figura 9. 1.

SAR vs H_0 para $f = 100$ kHz. Los datos experimentales se presentan con símbolos, mientras que el ajuste de la ecuación (13) se observa como líneas continuas.

Fuente: Los autores.

Tabla 9. 1.

MUESTRA	$\langle r_{AFM} \rangle$ (nm)	K_{eff} (kJ/m ³)	τ_N (ns)	τ_B (μ s)	error (W/g _{Fe})	E_{dip} (eV)
MRT	5.7±3.0	14.48±0.01	1.50	1.3	± 0.006	-0.321
M40	4.7±1.9	19.86±0.01	0.80	0.9	±0.002	-0.175
M60	2.5±1.5	25.8±0.1	0.14	0.3	±0.015	-0.027
M80	1.6±0.7	25.91±0.01	0.17	0.2	±0.020	-0.007
MCit	65±35	24.35±0.05	0.14	675	±0.013	-0.045
MPEG	57±35	21.85±0.05	0.14	1200	±0.003	-0.039

Constante de anisotropía efectiva (K_{eff}) obtenida a partir del ajuste de la ecuación (13) a los datos experimentales de SAR vs HO en la zona de respuesta lineal y su respectivo error. E_{dip} es la energía de interacción dipolar y τ_N , τ_B son los tiempos de relajación de Néel y de Brown respectivamente.

Una vez obtenido el valor de la constante de anisotropía es posible determinar el tiempo de relajación de Néel (τ_N) el cual también tiene en cuenta la contribución de las interacciones dipolares.

Los valores de K_{eff} obtenidos para las muestras de esta investigación son los esperados para NPM del tamaño reportado y son del mismo orden de magnitud de los valores de la constante de anisotropía reportados por otros autores para NPM de tamaños similares (Rosensweig, 2002), (Coral, et al., 2016) (Fernández van Raap, et al., 2017) y además reproducen con gran precisión los valores encontrados experimentalmente.

Los valores de K_{eff} aumentan a medida que el tamaño de partícula disminuye, este comportamiento se atribuye al aumento de la contribución de la constante de anisotropía superficial (K_s) a la anisotropía total de la partícula (Gilmore, et al., 2005), de forma que la constante de anisotropía como función del tamaño de partícula para NPM de magnetita puede modelarse según la siguiente ecuación:

$$(21) \quad K_e = K_V + \frac{12}{r} K_s \tanh\left(\frac{r}{2\lambda}\right)$$

Donde $K_V = 24 \text{ kJ/m}^3$ es la constante de anisotropía volumétrica para el hierro (Goya & Morales, 2004), $K_s = 2.03 \times 10^{-5} \text{ J/m}^2$ es la constante de anisotropía superficial de la magnetita, r es el radio de la partícula y $\lambda = 4.12 \times 10^{-9} \text{ nm}$ es un parámetro de escala (Gilmore, et al., 2005). En la Figura 9. 2(a) se presenta una simulación del comportamiento de la constante de anisotropía en función del radio de la partícula y se comparan con los valores de K_{eff} listados en la Tabla 9. 1.

Los resultados de la simulación indican el comportamiento decreciente de la constante de anisotropía en función del radio de la partícula, comportamiento que también se observa en los datos experimentales. Si bien, los datos experimentales no concuerdan numéricamente con los datos de la simulación, estos últimos son del mismo orden de magnitud. Lo anterior permite confirmar el éxito del modelado de los datos experimentales de SAR usando la ecuación (13) propuesta por Rosensweig.

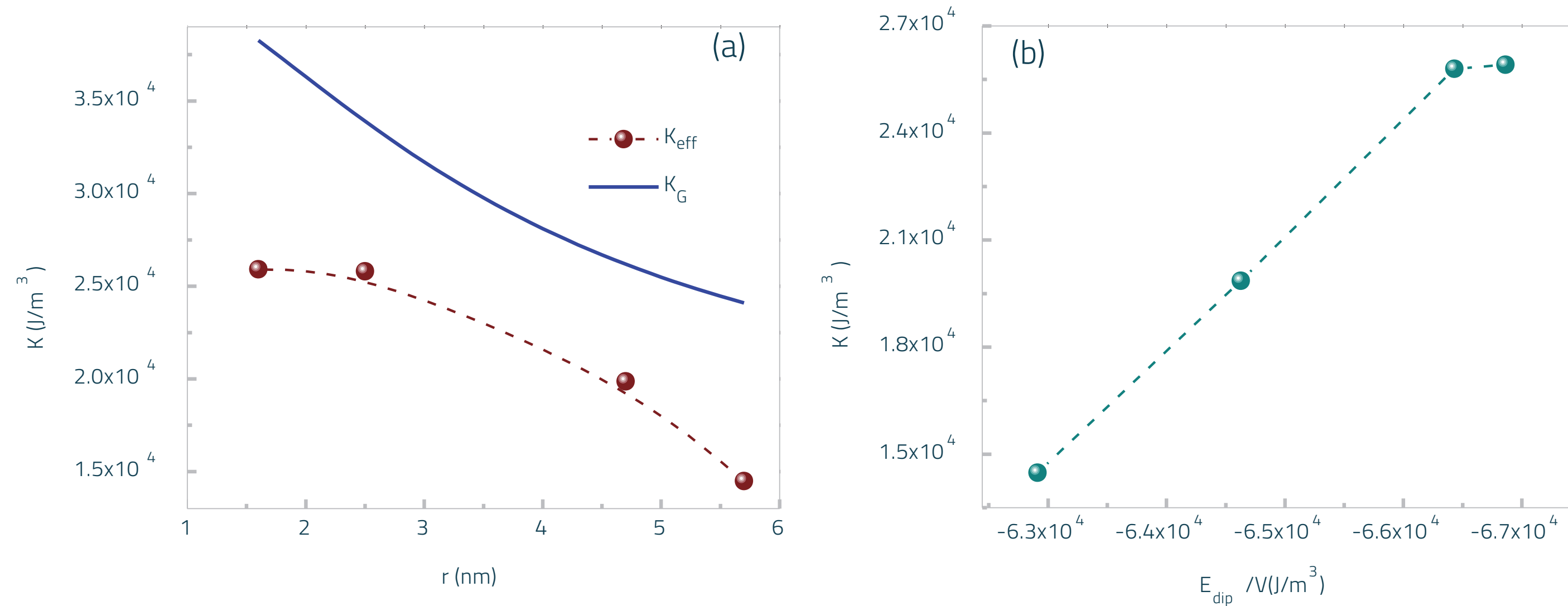


Figura 9. 2.

(a). Efecto del tamaño de partícula en la constante de anisotropía magnética determinada experimentalmente (K_{eff}) y teóricamente usando la ecuación (19). (b). Variación de la constante de anisotropía magnética en función de la densidad de energía dipolar magnética.

Fuente: Los autores.

Una segunda explicación de los datos presentados en la Tabla 9. 1 se puede dar a partir de la energía de interacción dipolar magnética (E_{dip}) entre partículas, la cual, para dos partículas magnéticas de momentos magnéticos $\vec{\mu}_k$ y $\vec{\mu}_j$ está dada por:

$$(22)$$

$$E_{dip} = \frac{\mu_0}{4\pi} \left(\frac{\vec{\mu}_k \cdot \vec{\mu}_j}{|\vec{r}_{kj}|^3} - 3 \frac{(\vec{\mu}_k \cdot \vec{r}_{kj})(\vec{\mu}_j \cdot \vec{r}_{kj})}{|\vec{r}_{kj}|^5} \right)$$

Donde, \vec{r}_{kj} es la distancia a la cual están separados los momentos magnéticos. La anterior ecuación indica que a medida que la distancia entre partículas disminuye y el momento magnético aumenta la energía de interacción dipolar aumenta. Sí las partículas están en contacto con sus momentos magnéticos alineados de la forma "cabeza-cola" la ecuación (20) puede escribirse como³.

$$(23)$$

$$E_{dip} = - \frac{\mu_0 M_s^2 V^2}{4\pi r^3}$$

>

3

El signo menos en la ecuación (21) indica que el sistema se encuentra en su estado de menor energía.

4

Cabe resaltar que según la ecuación (21), al referirse a "energía dipolar más grande" se hace referencia a que la energía es cada vez más "negativa". Una interpretación más clara se puede obtener si se toma el valor absoluto de la energía.

Donde M_s es la magnetización volumétrica de la NPM, V es su volumen y r su radio. En la suspensión coloidal, la formación de agregados es posible, por lo tanto en este estado, se espera que la energía dipolar entre dos partículas se maximice y su valor esté dado por la ecuación (21). Los valores así calculados se presentan en la Tabla 9. 1. Dicho esto, tal como se observa en la Figura 9. 2(a), la constante de anisotropía aumenta a medida que aumenta la energía dipolar magnética, lo cual es acorde a lo predicho en el modelo de Dormann-Bessais-Fiorani (Dorman, Bessais, & Fiorani, 1998) donde la constante de anisotropía se puede modelar según la ecuación (22):

(24)

$$K_{eff} = K + \mu_0 M_s^2 b_1 n_1$$

Donde K es la constante de anisotropía de la NPM, b_1 es un término proporcional a la energía dipolar magnética y n_1 es el número de primeros vecinos de una partícula. Según este modelo, entre mayor es el valor absoluto de la energía de interacción dipolar⁴, mayor es K_{eff} , tal como lo demuestran nuestros resultados experimentales. Cabe aclarar que la cantidad $\mu_0 M_s^2 b_1 n_1$ debe tener unidades de densidad de energía, por lo cual, los datos de la Figura 9. 2(b) se han graficado en función de E_{dip}/V .

Para las muestras MCit y MPEG se consideró que el tamaño de partícula es igual al tamaño de partícula de la muestra M60, puesto que fueron sintetizadas bajo las mismas condiciones. Mientras que las imágenes de microscopía AFM muestran que las NPM de la muestra M60 están en estado diluido, las NPM de las muestras MCit y MPEG se presentan en un estado agregado, como ya se dijo antes, la agregación maximiza la energía dipolar entre partículas, lo cual se ve reflejado en una mayor energía dipolar para las muestras MCit y MPEG. Por otro lado, la agregación también aumenta la magnetización de saturación de la muestra, motivo por el cual el valor de SAR para las muestras MCit y MPEG es mayor que para las otras muestras.

Cómo es de esperarse, el modelo de Rosensweig solo es válido para bajos campos, ya que se espera que el sistema de NPM responda según la teoría de respuesta lineal, y mientras que según la ecuación (13), el SAR aumenta indefinidamente con H_0 los datos experimentales presentados en la Figura 7. 7 y la Figura 8. 6, muestran que el SAR tiende a un valor de saturación, que como se explicó en su momento, corresponde a campos cercanos al campo de saturación magnética, el cual provoca el área máxima del ciclo de magnetización, y por lo tanto limita la energía electromagnética que el sistema puede convertir en calor.

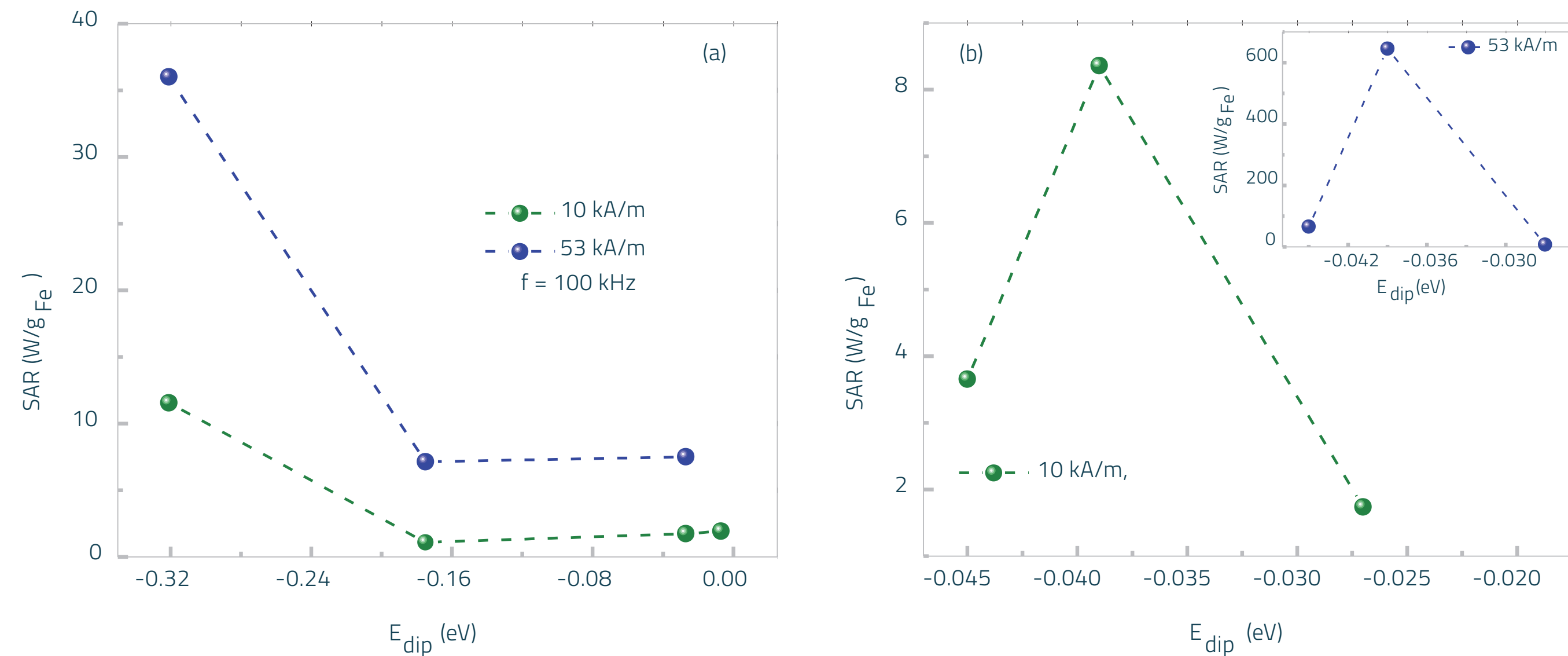


Figura 9. 3.

SAR en función de la energía dipolar magnética (E_d) para $H_0 = 10$ y 53 kA/m y $f = 100$ kHz. (a) Para las muestras sintetizadas en función de la temperatura y (b) para las muestras según su recubrimiento superficial.

Fuente: Los autores.

En la Figura 9. 3 se presenta el SAR como función de la energía dipolar magnética. Para las NPM sintetizadas a diferentes temperaturas (Figura 9. 3 (a)) se puede observar que el SAR aumenta a medida que la energía dipolar aumenta (más "negativa"), este comportamiento se mantiene tanto para campos bajos (10 kA/m) como para campos altos (53 kA/m) a una misma frecuencia de 100 kHz.

Cómo se dijo anteriormente, un aumento en la energía dipolar magnética involucra un aumento en la constante de anisotropía magnética, y a su vez, el tiempo de relajación de las NPM aumenta según la ecuación (7). Un cambio en el tiempo de relajación provoca un cambio en el factor de resonancia dado la susceptibilidad fuera de fase χ'' , o factor de frecuencia. En la Figura 9. 4(a), se grafica el factor de frecuencia en función del tamaño de partícula teniendo en cuenta la interacción dipolar para las muestras M60, MCit y MPEG. En la misma se observa que, para la muestra con mayor interacción dipolar, la convolución entre el factor de frecuencia y la distribución de tamaños $g(r)$ es mayor, así como el SAR es proporcional al área encerrada $\int_0^\infty \frac{\omega^2 \tau}{(1+(\omega\tau)^2)} g(r) dr$ se espera que a mayor superposición mayor es el SAR (Coral, et al., 2014), tal como lo demuestran los resultados experimentales.

Una característica para resaltar, en la Figura 9. 4(a), es el doble pico para el factor de frecuencia, si bien, este resultado no es esperado para partículas no interactuantes, en la Figura 9. 4(b) se puede observar la variación de la energía total de la barrera (E_{tot}) y como, el primer pico del factor de frecuencia observado en la Figura 9. 4(a) corresponde con el cambio de dependencia de la energía total con la energía dipolar (E_{dip}) y la energía de anisotropía (E_{mc}). De esta forma, se puede decir que existe un rango de energías para el cual, la energía dipolar magnética gobierna sobre la energía de anisotropía y otro rango para el cual la energía de anisotropía gobierna sobre la energía dipolar, provocando un doble pico de resonancia, el segundo pico se observa cuando la energía de anisotropía gobierna sobre la energía dipolar.

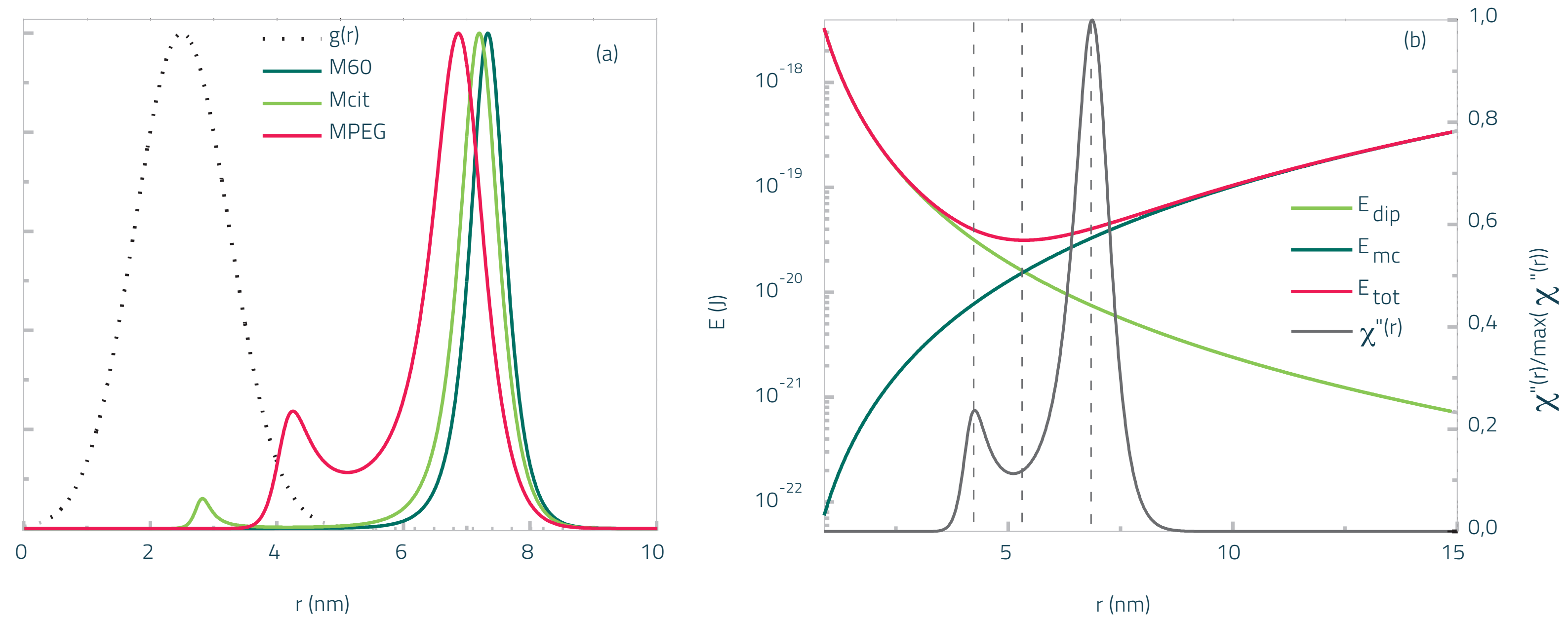


Figura 9. 4.

(a). Distribución de tamaño de partícula ($g(r)$) y factor de frecuencia calculado para las muestras M60, MCit y MPEG, teniendo en cuenta la interacción dipolar. (b). Energía dipolar (E_{dip}), energía de anisotropía (E_{mc}) y energía total ($E_{tot} = E_{mc} + E_{dip}$), y factor de frecuencia normalizado (χ'') para la muestra MPEG en función del tamaño de partícula.

Fuente: Los autores.

En la Figura 9. 5, se presenta una simulación del SAR, con $f = 100$ kHz y $H_0 = 10$ kA/m, en función de la energía dipolar magnética para la muestra M60, usando la ecuación (22) considerando el segundo término de esta ecuación como E_{dip}/V , y resolviendo la ecuación (13). En esta figura se observa un pico, causado cuando la modificación del tiempo de relajación de las partículas, modificado por las interacciones dipolares, es igual al inverso de la frecuencia angular $\omega=2\pi f$, siendo f la frecuencia del campo aplicado.

Este resultado, es similar al reportado en la Figura 9. 3 (a), y ha sido predicho teóricamente y comprobado experimentalmente por otros autores (Landi, 2014), (Conde-Leboran, et al., 2015), (Coral, et al., 2016).

De esta forma, los resultados reportados en esta investigación tienen su sustento en las leyes físicas que rigen la disipación de calor de sistemas magnéticos nanoparticulados.

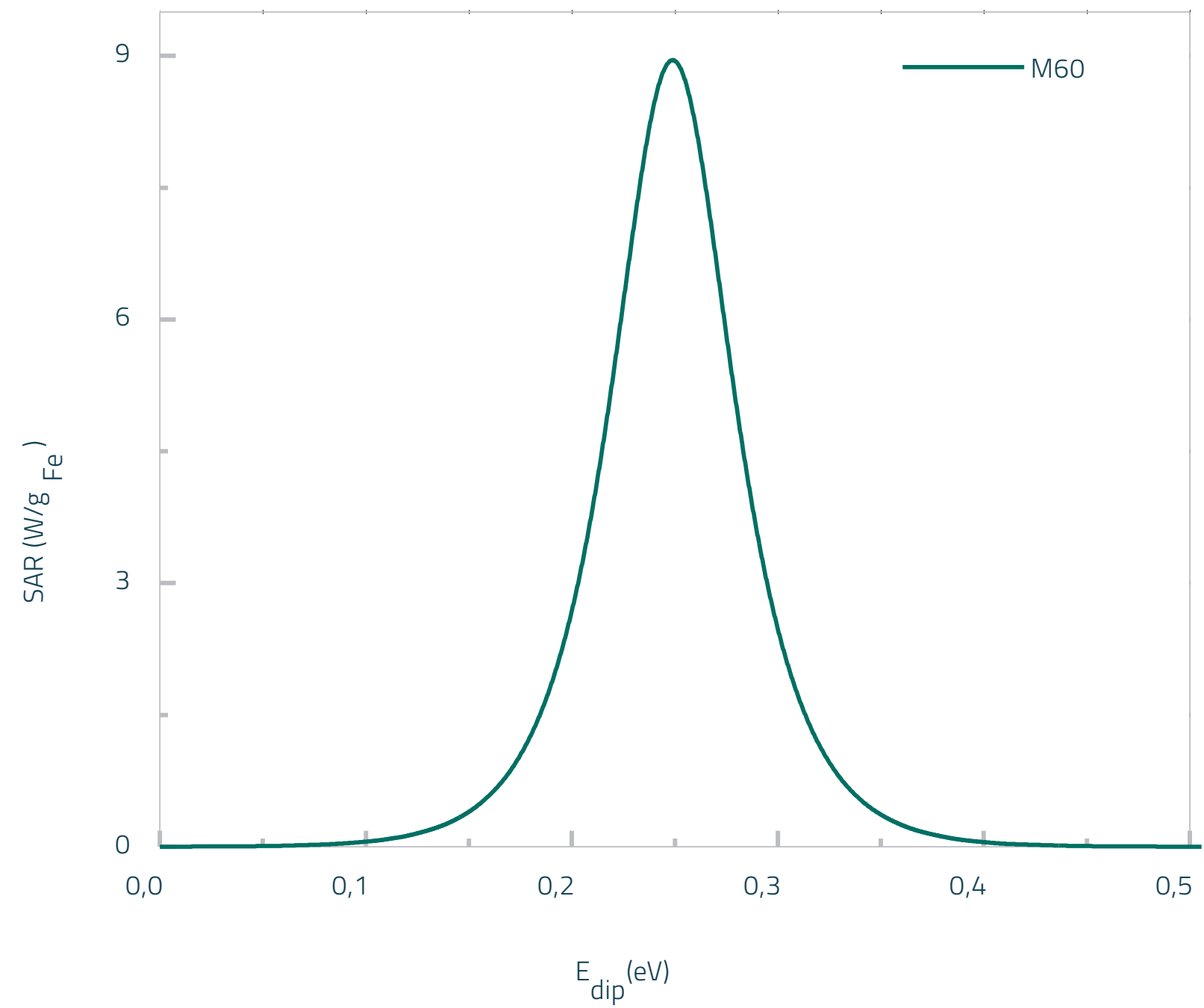


Figura 9. 5.

SAR en función de la energía dipolar magnética (E_{dip}) para la muestra M60.

Fuente: Los autores.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El uso de materiales a nivel nanométrico ha permitido que se alcancen nuevas aplicaciones como las relacionadas con el tratamiento y diagnóstico (teragnóstico) de enfermedades como el cáncer que no son posibles cuando se utiliza el material a una escala macrométrica.

Es así como, los óxidos de hierro (magnetita y maghemita) han encontrado cabida como materiales útiles en teragnóstico. Sus propiedades magnéticas y de biocompatibilidad las hacen perfectas para esta aplicación, siendo las propiedades de mayor importancia: el tamaño de partícula y su magnetización.

Las propiedades de las nanopartículas pueden modificarse desde los procesos de síntesis. En esta investigación se llevó a cabo la síntesis por co-precipitación química en medio acuoso, produciendo nanopartículas magnéticas biocompatibles. Variando la temperatura de la síntesis, se pudo obtener cuatro sistemas de partículas cada uno de diferente tamaño medio de partícula. Estas nanopartículas fueron recubiertas superficialmente con ácido cítrico para permitir su re suspensión en medio acuoso y formar suspensiones coloidales magnéticas.

La caracterización físico química de las NPM permitió comprobar que las NPM están compuestas por óxidos de hierro, tales como la magnetita (Fe_3O_4) y maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$). Debido a la similitud en la estructura cristalina de estos dos óxidos, no fue posible determinar con exactitud cuál de los dos óxidos es la fase mayoritaria, motivo por el cual se determinó químicamente la concentración de hierro total en suspensión, valores que se usaron para normalizar los resultados específicos experimentales.

A partir de las medidas de descomposición térmica se logró determinar el porcentaje de capa surfactante o recubrimiento de las nanopartículas, y por la temperatura a la cual esta fase se descompone se logró corroborar su naturaleza química. Estos resultados permitieron determinar que las suspensiones coloidales está compuestas en promedio en un 90% de agua, 3% de óxidos de hierro y el 7% restante corresponde a la capa surfactante.

Se observó una correlación entre el tamaño medio de partícula, y la magnetización de saturación de las nanopartículas, si bien, los valores obtenidos para la magnetización son menores que los reportados para los óxidos de hierro macrométricos; son del orden de los reportados para el material nanométrico con similar tamaño de partícula.

Al someter estos materiales a campos electromagnéticos de radiofrecuencia se observó que los sistemas con mayor tamaño de partícula y mayor magnetización de saturación logran una mejor transformación de energía electromagnética a energía térmica, resultando en una mayor disipación de calor, medida a partir del SAR.

Una vez determinado el efecto del tamaño de partícula en la disipación de calor, se procedió a determinar el efecto de la capa surfactante, para lo cual se sintetizaron nanopartículas de óxidos de hierro por co-precipitación a 60°C y fueron recubiertas superficialmente por ácido cítrico, citrato de sodio (NaCit) y poli etilenglicol (PEG). Con respecto a la estabilidad de las nanopartículas recubiertas en suspensión, las recubiertas con ácido

cítrico mostraron ser más estables en suspensión acuosa, que las recubiertas con NaCit. Para las partículas recubiertas PEG se observó una fase estable y una fase decantada, que podría estar relacionada con la formación de agregados dentro de una partícula de PEG. Lo anterior fue confirmado con medidas de microscopía AFM donde se observó un tamaño de partícula mayor para las partículas recubiertas con NaCit y PEG.

La agregación de las partículas recubiertas con NaCit y PEG favoreció la magnetización de saturación de la suspensión coloidal y por lo tanto aumentó el SAR de la suspensión, logrando un aumento de 3 W/gFe para la muestra con ácido cítrico hasta 500 W/gFe para la muestra con PEG. Debido a su diferente modificación superficial, estas partículas fueron usadas para determinar la citotoxicidad por contacto en células cancerígenas (melanoma murino). Los resultados demuestran que las nanopartículas recubiertas por PEG presentan una menor citotoxicidad que las recubiertas con NaCit y ácido cítrico.

La baja toxicidad y su mayor SAR hacen de las nanopartículas de óxidos de hierro recubiertas con PEG, las mejores candidatas en hipertermia magnética para una aplicación médica como lo es el tratamiento del cáncer.

El modelamiento físico de los resultados obtenidos, permitió determinar una clara correlación entre la constante de anisotropía magnética y la energía dipolar entre las partículas, así a mayor energía dipolar, mayor el valor de la constante de anisotropía magnética y mayor el SAR obtenido bajo las mismas condiciones de amplitud y frecuencia del campo de radiofrecuencia.

Los resultados acá reportados, son validados por la teoría de respuesta lineal de la magnetización como función del campo aplicado y pueden ser reproducidos teóricamente, usando los modelos actualmente propuestos y los datos experimentales obtenidos a partir de la caracterización físico-química.

BIBLIOGRAFÍA

>

Adumeau, L., Delville, M. H., & Mornet, S. (2018). Main Challenges about Surface Biofunctionalization for the In Vivo Targeting of Magnetic Nanoparticles. En N. T. Thanh, *Clinical Applications of Magnetic Nanoparticles: Design to Diagnosis Manufacturing to Medicine* (pág. 77). Nueva York: CRC Press.

Annunziato, M. A. (2016). Nanomedicina. Obtenido de Asociación Venezolana de Nanomedicina Clínica: <http://asovenac.org/asovenac-2/nanomedicina/>

Barbeta, V. B., Jardim, R. F., Kiyohara, P. K., Effenberger, F. B., & Rossi, L. M. (2010). Magnetic properties of Fe₃O₄ nanoparticles coated with oleic and dodecanoic acids. *Journal of Applied Physics*, 107(7), 073913.

Bean, C. P., & Livingston, J. D. (1959). Superparamagnetism. *Journal of Applied Physics*, 30(4), S120-S129.

Behrens, S., Bönnemann, H., Matoussevitch, N., Modrow, H., Kempter, V., Riehemann, W., . . . Hempelmann, R. (2009). Synthesis and Characterization: Synthesis of Magnetic Nanoparticles and Preparation of Magnetic Fluids. In S. Odenbach, *Colloidal Magnetic Fluids. Basics, Development and Application of Ferrofluids* (p. 24). Berlin: Springer.

Binns, C. (2010). Introduction to Nanoscience and Nanotechnology. New Jersey: Wiley.

Brown, W. F. (1963). Thermal Fluctuations of a Single Domain Particle. *Physical Review*, 130(5), 1677-1668.

Camacho, B., Martinez, O., Arenas, M., Garcia, R., Argueta, L., de la Fuente, J., & Acosta, L. (2015). Copper: Synthesis Techniques in Nanoscale and Powerful Application as an Antimicrobial Agent. *Journal of Nanomaterials*, 2015, 415238.

Carabias, I., de la Venta, J., Quesada, A., García, M., Koldziejczyk, L., de la Fuente, J. M., . . . Hernando, A. (2006). AFM Characterization of small metallic nanoparticles. *E-nano Newslette*, 4, 11-14.

Chen, S. W., Chiang, C. L., & Chen, C. L. (2012). The influence of nanoparticle size and external AC magnetic field on heating ability. *Materials Letters*, 67(1), 349-351.

Cheon, J., Kang, N., Min Lee, S., Lee, J., & Yoon, J. a. (2004). Shape Evolution of Single-Crystalline Iron Oxide Nanocrystals. *J. Am. Chem. Soc*, 1950-1951.

Conde-Leboran, I., Baldomir, D., Martinez Boubeta, C., Chubykalo-Fesenko, O., Morales, M. P., Salas, G., . . . Serántes, D. (2015). A Single Picture Explains Diversity of Hyperthermia Response of Magnetic Nanoparticles. *J. Phys. Chem. C*, 119(27), 15698-15706.

Coral, D. F. (2015). Estructuras dipolares magnéticas en suspensiones magnéticas coloidales y su influencia en hipertermia magnética. La Plata, Argentina: SEDICI-UNLP. Retrieved from <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/45751>

Coral, D. F., & Mera Córdoba, J. A. (2016). Nanopartículas Magnéticas: Una nueva opción para el tratamiento del cáncer. *Revista Institucional Tiempos Nuevos*, 21(23), 200-206.

Coral, D. F., & Mera Córdoba, J. A. (2017). Una guía para el estudio de nanopartículas magnéticas de óxidos de hierro con aplicaciones biomédicas. Parte I. *Ingeniería y Ciencia*, 13(25), 229.

Coral, D., Mendoza Zélis, P., de Sousa, M., Muraca, D., Lasalle, V., Nicolás, P., . . . Fernández van Raap, M. (2014). Quasi-static magnetic measurements to predict specific absorption rates in magnetic fluid hyperthermia experiments. *Journal of Applied Physics*, 115, 043907.

Coral, D., Mendoza Zelis, P., Marciello, M., Morales, M., Craievich, A., Sánchez, F., & Fernández van Raap, M. B. (2016). Effect of Nanoclustering and Dipolar Interactions in Heat Generation for Magnetic Hyperthermia. *Langmuir*, 32, 1201-1213.

Cornejo, L. (8 de Septiembre de 2015). Métodos de Síntesis de Nanopartículas. Recuperado el 2018, de <http://nuevatecnologiasymateriales.com/metodos-de-sintesis-de-las-nano-particulas/>

Corredor, J., & Echeverría, F. (2007). Síntesis de óxidos de hierro nanoparticulados. *Scientia et Technica*, 13(36), 993-998.

Costo, R., Bello, V., Robic, C., Port, M., Marco, J., Morales, M. P., & Veintemillas-Verdaguer, S. (2012). Ultrasmall iron oxide nanoparticles for biomedical applications: Improving the colloidal magnetic properties. *Langmuir*, 28(1), 178–185.

Crangle, J., & Goodman, G. M. (1971). The Magnetization of Pure Iron and Nickel. *Proc. R. Soc. London. Ser. A, Math. Phys. Sci.*, 321, 477-491.

Daou, T. J. (2006). Hydrothermal Synthesis of Monodisperse Magnetite. *Chemistry of Materials*, 18, 4399–4404.

De la Presa, P., Luengo, Y., Velasco, V., Morales, M. d., Iglesias, M., Veintemillas-Verdaguer, S., . . . Hernandez, A. (2015). Particle Interactions in Liquid Magnetic Colloids by Zero Field Cooled Measurements: Effects on Heating Efficiency. *Journal of Physical Chemistry C*, 11022-11030.

de Sousa, M., Carrea, A., Mendoza Zélis, P., Muraca, D., Mykhaylyk, O., Sosa, Y., . . . Fernández van Raap, M. (2016). Stress-Induced Gene Expression Sensing Intracellular Heating Triggered by Magnetic Hyperthermia. *The Journal of Physical Chemistry C*, 120(13), 7339–7348.

de Sousa, M., Fernández van Raap, M., Rivas, P., Mendoza Zélis, P., Girardin, P., Pasquevich, G., . . . Sánchez, F. (2013). Stability and Relaxation Mechanisms of Citric Acid Coated Magnetite Nanoparticles for Magnetic Hyperthermia. 117(10), 5436-5445.

Del Rio Clar, M. (2013). Aplicación de nanopartículas magnéticas de hierro. Universidad de las Islas Baleares, Departamento de Química, Islas Baleares.

Dorman, J. L., Bessais, L., & Fiorani, D. (1998). A dynamic Study of Small Interacting Particles: Superparamagnetic Model and Spin-Glass Laws. *Journal of Physics C: Solid State Physics*, 21, 2015-2034.

Dutz, S., & Hergt, R. (2014). Magnetic particle hyperthermia—a promising tumour therapy? 25(45), 452001-1 - 452001-28.

Fernández van Raap, M. B., Coral, D. F., Yu, S., Muñoz, G. A., Sánchez, F. H., & Roig, A. (2017). Anticipating hyperthermic efficiency of magnetic colloids using a semi-empirical model: a tool to help medical decisions. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 19, 7176-7187. doi:10.1039/C6CP08059F

Fernández van Raap, M. B., Mendoza Zélis, P., Coral, D. F., Torres, T. E., Marquina, C., Goya, G., & Sánchez, F. H. (2012). Self organization in oleic acid-coated Co-Fe₂O₄ colloids: A SAXS study. *Journal of Nanoparticle Research*, 14, 1072.

Fernández van Raap, M., Santillán, J. M., Muraca, D., Muñeton Arboleda, D., Mendoza Zélis, P., Coral, D. F., . . . Scaffardi, L. B. (2016). The role of AFM, HRTEM, SAXS and optical spectroscopy in sizing Cu, Ag, Fe and Ni nanoparticles generated by ultrafast laser ablation of solid targets in different liquid media. *Acta Microscopica*, 25(Supp. A), 207-208.

Feynman, R. (1960). There's Plenty of Room at the Bottom. *Engineering and Science*, 23(5), 22-36.

Fleet, M. E. (1986). **The Structure of Magnetite: Symmetry of Cubic Spinels.** *J. Solid State Chem*, 62, 75-82.

Gaihre, B., Myung, S. K., Douk, R. L., & Hak, Y. K. (2009). Gelatin-coated magnetic iron oxide nanoparticles as carrier system: Drug loading and in vitro drug release study. *International Journal of Pharmaceutics*, 365, 180-189.

Giard, D., Aaronson, S., Todaro, G., Arnstein, P., Kersey, J., Dosik, H., & Parks, W. (1973). In vitro Cultivation of Human Tumors: establishment of cell lines derived from a series of solid tumors. *Journal of the National Cancer Institute*, 51(5), 1417-1423.

Gilchrist, R. K., Medal, R., Shorey, W. D., Hanselman, R. C., Parrott, J. C., & Taylor, C. B. (1957). Selective Inductive Heating of Lymph Nodes. *Annals of Surgery, Selective Inductive Heating of Lymph Nodes*, 596-606.

Gilmore, K., Idzerda, Y. U., Klem, M. T., Allen, M., Douglas, T., & Young, M. (2005). Surface contribution to the anisotropy energy of spherical magnetite particles. *JOURNAL OF APPLIED PHYSICS*, 97, 10B301.

Golovin, Y., Klyachko, N., Majouga, A., Sokolsky, M., & Kabanov, A. (2017). Theranostic multimodal potential of magnetic nanoparticles actuated by non-heating low frequency magnetic field in the new-generation nanomedicine. *Journal of Nanoparticle Research*, 19, 63-1 - 63-45.

Goya, G., & Morales, M. P. (2004). Field Dependence of Blocking Temperature in Magnetite Nanoparticles. *Journal of Metastable and Nanocrystalline Materials*, 20, 673-678.

Grossman, J., & McNeil, S. (2012). Nanotechnology in Cancer Medicine. *Physics Today*, 65(8), 38-42.

Gupta, A. K., & Gupta, M. (2005). Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials*, 26, 3995-4021.

Gupta, R., & Kumar, A. (2008). Bioactive Materials for Biomedical Applications Using sol-gel Technology. *Biomedical Materials*, 3, 034005.

Hach. (2000). Manual de Analisis de Agua. Loveland, Colorado, EE.UU.: Hach, Company.

Hao, R., Xing, R., Xu, Z., Hou, Y., Gao, S., & Sun, S. (2010). Synthesis, Functionalization and Biomedical Applications of Multifunctional Magnetic Nanoparticle. *Advanced Material*, 22(25), 2729-2742.

Hasany, S., Ahmed, I., Rajan, J., & Rehman, A. (2012). Systematic Review of the Preparation Techniques of Iron Oxide Magnetic Nanoparticles. *Nanoscience and Nanotechnology*, 2(6), 148-158.

Henriquez, Y., Rivas, L., Domínguez-Quintero, O., Martínez, S., D'Ornelas, L., Krentzien, H., . . . Casanove, M. (2008). Síntesis y caracterización de óxidos de hierro nanoparticulados soportados en PVP y sílice. *Revista de la facultad de ingeniería U.C.V.*, 23(4), 29-35.

Hergt, R., Dutz, S., Muller, R., & Zeisberger, M. (2006). Magnetic particle hyperthermia: nanoparticle magnetism and materials development for cancer therapy. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 18, S2919.

Hernando, A., Crespo, P., & García, M. A. (2005). Metallic Magnetic Nanoparticles. *Scientific World Journal.*, 22(5), 972-1001. doi:10.1100/tsw.2005.121

Hilger, I., & Kaiser, W. (2011). Parameters Influencing the Efficacy of Magnetic Heating of Small Breast Tumors. In A. C., *Nanomedicine – Basic and Clinical Applications in Diagnostics and Therapy: (Vol. 2, pp. 164-176)*. Erlangen, Alemania: Karger: Medical and Scientific Publishers.

Hilger, I., Fruhauf, K., Andra, W., Hiergeist, R., Hergt, R., & Kaiser, W. A. (2002). Heating potential of iron oxides for therapeutic purposes in interventional radiology. *Acad. Radiol.*, 9, 198-202.

Hugounenq, P., Levy, M., Alloyeau, D., Lartigue, L., Dubois, E., Cabuil, V., . . . Bazzi, R. (2012). Iron Oxide Monocrystalline Nanoflowers for Highly Efficient Magnetic Hyperthermia. *Journal of Physical Chemistry C*, 116, 15702-15712.

Hyeon, T., Lee, S., Park, J., & Chung, Y. a. (2001). Synthesis of Highly Crystalline and Monodisperse Magnetite. *J. Am. Chem. Soc.*, 12798-12801.

Ipohorski, M., & Bozzano, P. (2013). Microscopía Electrónica de Barrido en la Caracterización de Materiales. *Ciencia e Investigación*, 63(3), 43-53.

Jain, A., Ping Ong, S., Hautier, G., Chen, W., Davidson Richards, W., Dacek, S., . . . Persson, K. A. (2013). Commentary: The Materials Project: A materials genome approach to accelerating materials innovation. *APL Materials*, 1(1), 011002.

Jalil, W. B., Pentón Madrigal, A., Mello, A., Carneiro, F. A., Soares, R. M., Baptista, L., . . . de Oliveira, L. A. (2017). Low toxicity superparamagnetic magnetite nanoparticles: One-pot facile green synthesis for biological applications. *Materials Science and Engineering: C*, 78(1), 457-466.

Jana, N., Chen, Y., & Peng, X. (2004). Size- and Shape-Controlled Magnetic (Cr, Mn, Fe, Co, Ni) Oxide Nanocrystals via a Simple and General Approach. *Chem. Mater.*, 3931–3935.

Jeun M., B. S., Bae, S., Tomitaka, A., Takemura, Y., Ho Park, K., Ho Paek, S., & Chung, K. W. (2010). Effects of particle dipole interaction on the ac magnetically induced heating characteristics of ferrite nanoparticles for hyperthermia. *Applied Physics Letters*, 95, 08250.

Jordan, A., Scholz, R., Wust, P., Föhling, H., & Felix, R. (1999). Magnetic Fluid Hyperthermia (MFH): Cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 201, 413-419.

Jordan, A., Wust, P., Scholz, R., Tesche, B., Fahling, H., Mitrovics, T., . . . Felix, R. (1996). Cellular uptake of magnetic fluid particles and their effects on human adenocarcinoma cells exposed to AC magnetic fields in vitro. *International Journal of Hyperthermia*, 12(6), 705-722.

Kale, A., Kale, S., Yadav, P., Gholap, H., Pasricha, N., Jog, J. P., . . . Ogale, S. (2011). Magnetite/CdTe magnetic-fluorescent composite nanosystem for magnetic separation and bio-imaging. *Nanotechnology*, 22, 225101-1 - 225101-12.

Landi, G. T. (2014). Role of Dipolar Interaction in Magnetic Hyperthermia. *Physical Review B*, 81, 014403.

Laurent, S., Forge, D., Port, M., Roch, A., Robic, C., & Vander, L. a. (2008). Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Vectorization, Physicochemical Characterizations, and Biological Applications. *Chem. Rev.*, 2064–2110.

Lee, D., Smith, D., & Heitscha, A. a. (2007). Colloidal magnetic nanocrystals: synthesis, properties and applications. *Annual Reports Section "C" (Physical Chemistry)*, 351-402 .

López, J., Gonzales, L. E., Quiñonez, M. F., Gómez, M. E., Porras-Montenegro, N., & Zambrano, J. (2014). Magnetic field role on the structure and optical response of photonic crystals based on ferrofluids containing Co_{0.25}Zn_{0.75}Fe₂O₄ nanoparticles. *Journal of Applied Physics*, 115(19), 193502.

MagForce. (2015). Retrieved from <http://www.magforce.de/en/studien/uebersicht.html>

Mahdavi, M., Ahmad, M. B., Haron, J., Namvar, F., Nadi, B., Zaki Ab Rahman, M., & Amin, J. (2013). Synthesis, Surface Modification and Characterisation of Biocompatible Magnetic Iron Oxide Nanoparticles for Biomedical Applications. *Molecules*, 18(7), 7533-7548.

Martín, T; Ortega, D; Montoya, P; Arnache, O; Calderón, J. (2014). A new contribution to the study of the electrosynthesis of magnetic nanoparticles: the influence of the supporting electrolyte. *Journal of Applied Electrochemistry*, 44(12), 1401-1410.

Mascolo, M. C., Pei, Y., & Ring, T. (2013). Room Temperature Co-Precipitation Synthesis of Magnetite Nanoparticles in a Large pH Window with Different Bases. *Materials*, 6(12), 5549-5567.

Massart, R. (1981). Preparation of aqueous magnetic liquids in alkaline and acidic media. *IEEE Transactions on Magnetics*, 1247 - 1248.

Mazo Zuluaga, J., Mejía-López, J., & Restrepo, J. (2008). Effect of surface anisotropy on the magnetic properties of magnetite nanoparticles: A Heisenberg-Monte Carlo study. *Journal of Applied Physics*, 103(11), 113906.

Mazzatenta, A., Giugliano, M., Campidelli, S., Gambazzi, L., Businaro, L., Markram, H., . . . Ballerini, L. (2003). Interfacing Neurons with Carbon Nanotubes: Electrical Signal Transfer and Synaptic Stimulation in Cultured Brain Circuits. *The Journal of Neuroscience*, 27(26), 6931-6936.

Mejía Lopez, J., Mazo Zuluaga, J., López Moreno, S., Duque, L. F., & Romero, A. H. (2014). Physical properties of quasi-one-dimensional MgO and Fe₃O₄-based nanostructures. *Physical Review B - Condensed Matter and Materials Physics*, 90(3), 035411.

Mera, J., Mera, M., Cordoba, C., Paredes, O., & Morán, O. (2013). La_{0.7} Sr_{0.3} MnO₃ Nanoparticles Synthesized via the (Pechini) Polymeric Precursor Method. *Journal of Superconductivity and Novel Magnetism*, 26(7), 2553-2556.

Mikhaylova, M., Kyung Kim, D., Bobrysheva, N., Osmolowsky, M., Semeno, V., Tsakalakos, T., & Muhammed, M. (2004). Superparamagnetism of Magnetite Nanoparticles: Dependence on Surface Modification. *Langmuir*, 20, 2472–2477.

Mohammed, L. (2016). Polymeric Superparamagnetic Nanoparticles for Drug Delivery Applications. . London, Canada: Electronic Thesis and Dissertation Repository, Western Graduated and Postdoctoral Studies.

Mosmann, T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxic assays. *Journal of Immunological Methods*, 65, 55–63.

Murray, C., Sun, S., Gaschler, W., Doyle, H., & Betley, T. a. (2001). Colloidal synthesis of nanocrystals and nanocrystal superlattices. *Journal of Research and Development*, 47–56.

Nageswara- Rao, B., Ramesh-Kumar, P., Padmaraj, O., Venkateswarlu, M., & Satyanarayana, N. (2015). Rapid microwave assisted hydrothermal synthesis of porous α -Fe₂O₃ nanostructures as stable and high capacity negative electrode for lithium and sodium ion batteries. *RSC Adv*, 5, 34761–34768.

Navarro, M., Ginebra, M. P., & Planell, J. A. (2003). Cellular response to calcium phosphate glasses with controlled solubility. *Journal of Biomedical Materials Research*, 67, 1009–1015.

Néel, L. (1949). Théorie du traînage magnétique des ferromagnétiques en grains fins avec applications aux terres cuites. *Ann. Géophys*, 5, 99–136.

Nielsen, O. S., Horsman, M., & Overgaard, J. J. (2001). A future for hyperthermia in cancer treatment? *European Journal of Cancer*, 37, 1587–1589.

Nishio, K., Ikeda, M., Gokon, N., Tsubouchi, S., Narimatsu, H., Mochizuki, I., . . . Handa, H. (2007). Preparation of size-controlled (30–100 nm) magnetite nanoparticles for biomedical applications. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 310(2), 2408–2410.

Nobel Prize Organization. (1965). The Nobel Prize in Physics 1965. Recuperado el 10 de Mayo de 2018, de Nobel Prize Organization: https://www.nobelprize.org/-nobel_prizes/physics/laureates/1965/

O’Handley , R. C. (2000). Modern Magnetic Materials, Principles and Applications. New York: John Wiley and Sons.

Okube, M., & Sasaki, S. (2014). Site-specific electronic structures of ferrimagnetic Fe₃O₄ measured by resonant X-ray magnetic scattering. *J. Appl. Cryst*, 1387–1394.

Orozco Henao, J., Coral, D. F., Muraca, D., Moscoso Londoño, O., Mendoza Zélis, P., Fernández van Raap, M. B., . . . Knobel, M. (2016). Effects of Nanostructure and Dipolar Interactions on Magnetohyperthermia in Iron Oxide Nanoparticles. *The Journal of Physical Chemistry C*, 120, 12796–12809.

Palacio, L. (2004). Métodos de síntesis de nuevos materiales basados en metales de transición. *Revista Facultad de Ingeniería Universidad de Antioquia*(32), 51–61.

Pankhurst , Q., Connolly, J., Jones, S., & Dobson, J. (2003). Applications of Magnetic Nanoparticles in Biomedicine. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 36, R167–R181.

Papaefthymiou, G. C. (2009). Nanoparticle Magnetism. *Nano Today*, 4, 438–447.

Park, Y. S. (2012). Preparation of Concentrated Colloids of Gold Core–Silica Shell Nanoparticles for Biomedical Applications. En M. Soloviev (Ed.), *Nanoparticles in Biology and Medicine: Methods and Medicine* (pág. 21). Nueva York: Humana Press.

Passos Guimaraes, A. (2009). Magnetismo e Ressonância Magnética em Sólidos. Sao Paulo, Brasil: Editora da Universidade de Sao Paulo.

Petcharoen, K., & Sirivat, A. (2012). Synthesis and characterization of magnetite nanoparticles via the chemical co-precipitation method. *Materials Science and Engineering B*, 177 , 421–427.

Quijano Vodniza, A. J. (2009). Guía de Investigación Cuantitativa. San Juan de Pasto: Editorial IUCESMAG.

Reiss, G., & Hütten, A. (2011). Magnetic Nanoparticles. En K. D. Sattler, *Handbook of Nanophysics: Nanoparticles and Quantum Dots* (págs. 2–2). Nueva York: CRC Press.

Riaz, S., Bashi, M., & Naseem, S. (2014). Iron Oxide Nanoparticles Prepared by Modified Co-Precipitation Method. *IEEE Transactions on Magnetics*, 50(1), 4003304.

Rosensweig, R. (2002). Heating Magnetic Fluid with Alternating Magnetic Field. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 252, 370-374.

Salas, G., Camarero, J., Cabrera, D., Takacs, H., Varela, M., Ludwig, R., . . . Terán, F. J. (2014). Modulation of Magnetic Heating via Dipolar Magnetic Interactions in Monodisperse and Crystalline Iron Oxide Nanoparticles. *The Journal of Physical Chemistry C*, 118, 19985.

Salinas, B. (2014). Síntesis y funcionalización covalente de nanopartículas. Universidad Complutense de Madrid, Departamento de Física Química II. Madrid: Universidad Complutense de Madrid.

Santa, C. F., & López Osorio, B. L. (2013). Materiales poliméricos en nanomedicina: Transporte y Liberación controlada de fármacos. *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, 37, 142.

Santoyo Salazar, J., Pérez, L., de Abril, O., Truong Phuoc, L., Ihiwakrim, D., Vázquez, M., . . . Pourroy, G. (2011). Magnetic Iron Oxide Nanoparticles in 10-40 nm Range: Composition in Terms of Magnetite/Maghemite Ratio and Effect on the Magnetic Properties. *Chemistry of Materials*, 23, 1379-1386.

Scopus-Elsevier. (2017, 03 01). Scopus. Retrieved 03 01, 2017, from www.scopus.com

Shan, Z., Yan, W.-S., Zhang, X., Huang, Q.-M., & Ye, H. (2007). Preparation and characterization of carboxyl-group functionalized superparamagnetic nanoparticles and the potential for bio-applications. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 18(7), 1329-1335.

Soetaert, F., Kandala, S. K., Bakuzis, A., & Ivkov, R. (2017). Experimental Stimulation and Analysis of Variance of the Measured Loss Power of Magnetic Nanoparticles. *Scientific Reports*, 7, 6661.

Spaldin, N. A. (2011). *Magnetic Materials, Fundamentals and Applications*. Cambridge: Cambridge University Press.

Stoner, E. C., & Wohlfarth, E. P. (1948). A Mechanism of Magnetic Hysteresis in Heterogeneous Alloys. *Philosophical Transactions of the Royal Society A*, 240, 599.

Sun, S., Zeng, H., Robinson, D. B., Raoux, S., Rice, P. M., Wang, S. X., & Li, G. (2004). Monodisperse MFe₂O₄ (M = Fe, Co, Mn) nanoparticles. *Journal of American Chemical Society*, 126(1), 273-279.

Tan, R. P., Carrey, J., & Respaud, M. (2014). Magnetic hyperthermia properties of nanoparticles inside lysosomes using kinetic Monte Carlo simulations: Influence of key parameters and dipolar interactions, and evidence of strong spatial variation of heating power. *Physical Review B*, 90, 214421.

Trejo Caballero, M. E. (2016). Electrohilado de nanofibras poliméricas: Andamio a base de Poli (ácido láctico-co-glicólico), Colágeno y Quitosano, para regeneración de piel. Madrid: Editorial Académica Española.

Tsuzuki, T., & McCormick, P. G. (2004). Mechanochemical synthesis of nanoparticles. *Journal of Materials Science*, 39, 5143-5146.

Umut, E. (2013). Surface Modification of Nanoparticles Used in Biomedical Applications. En *World's largest Science, Technology & Medicine Open Access book publisher* (págs. 185-208). Turkey: INTECH.

Urquijo Morales, J. P., Casanova, H., Morales Aramburu, A. L., & Zysler, R. (2014). One Step Synthesis of Magnetic Particles Covered with Casein Surfactant. *Revista EIA*, 11, E47-E59.

Urtizberea, A., Natividad, E., Arizaga, A., Castro, M., & Mediano, A. (2010). Specific absorption rates and magnetic properties of ferrofluids with interaction effects at low concentrations. *Journal of Physical Chemistry C*, 114(11), 4916-4922.

US-FDA. (2011, 06). Reference ID: 2963987. Retrieved from www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022180s006lbl.pdf

Wang, S.-B. M.-L.-H. (2007). Synthesis and Magnetic Properties of. *Journal of Physical Chemistry C*, 111, 3551-3554.

Weinstein, J. S., Varallyay, C. G., Dosa, E., Gahramanov, S., Hamilton, B., Rooney, W. D., . . . Neuwelt, E. A. (2010). Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: diagnostic magnetic resonance imaging and potential therapeutic applications in neurooncology and central nervous system inflammatory pathologies, a review. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 30(1), 15-35.

Williams, D., & Carter, C. B. (2009). *Transmission Electron Microscopy. A textbook for Materials Science.* Nueva York: Springer.

Yang, T., Shen, C., Li, Z., Zhang, H., Xiao, C., Chen, S., . . . Li, J. a. (2005). Highly Ordered Self-Assembly with Large Area of Fe₃O₄ Nanoparticles and the Magnetic Properties. *J. Phys. Chem. B*, 23233–23236.

Zanella, R. (2012). Metodologías para la síntesis de nanopartículas:. *Mundo Nano*, 5(1), 69-81.

NANOTECNOLOGÍA Y MEDICINA:

APLICACIÓN DE
NANOPARTÍCULAS
MAGNÉTICAS
EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

DIEGO FERNANDO CORAL
JENNY ALEJANDRA MERA CÓRDOBA



INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA
CESMAG
*ES SUJETA A INSPECCIÓN Y VIGILANCIA POR EL
MINISTERIO DE EDUCACIÓN NACIONAL


EDITORIAL
Institución Universitaria CESMAG