

UNIVERSIDAD DE SONORA

División de Ciencias Exactas y Naturales

Departamento de Física

*Síntesis y propiedades magnéticas de nanopartículas de Fe_3O_4 y su
aplicación en medicina*



Tesis
Que para obtener el Título de:
Licenciatura en Física

Presenta:

Bianca Paola Meneses Brassea

Director: **Dr. Rogelio Gámez Corrales**

Co-Director: **Dra. Keren Hapuc Gutiérrez Acosta**

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

Con todo mi amor a las personas que a pesar de todo, nunca han dejado de creer en mí.

Por ser el viento bajo mis alas puedo volar más alto que el águila.

Papi y Mami.

Agradecimientos

Primero que nada, quiero agradecer a mi director de tesis, el Dr. Rogelio Gámez Corrales, por su gran apoyo y enseñanzas a lo largo de tantos años, así como su orientación y ayuda en la realización de esta tesis, ya que me permitió aprender mucho más de lo estudiado en este proyecto de tesis.

A la Dra. Keren Hapuc Gutiérrez Acosta por su apoyo y consejo durante muchos años y en la realización de este proyecto de tesis.

A mis profesores de la licenciatura por sus enseñanzas y apoyo a lo largo de mi carrera, en especial a Corella, Rosas, Castellanos, Ezequiel, Roberto Pedro, Armenta, Rigo, Felipe y mi tutor Horacio Munguía, ya que fueron parte muy importante en mi vida y desarrollo profesional y valoro mucho el tiempo compartido dentro y fuera de la universidad y su gran disposición de ayudar, aconsejar y orientar fuera del salón de clases.

A mis amigos Profe, Goyo, Toro, Roldán, Chito, Viry, Mayté, Nadia, Sandra, Yesenia, Clark, Pila, López, Mendivil, Olga y Lupita por su invaluable amistad y por compartir conmigo momentos inolvidables que añoraré por siempre.

A mis amigos Baruch, Tere, Nayid, Hilda, Carolina, Abdel, Guido, Omar, Eduardo, Lucas, Mario, Arturo y Daniel, no sólo por brindarme su amistad incondicional por tantos años, sino por siempre apoyarme, animarme, motivarme, confiar y creer en mí.

A toda mi familia por apoyarme y motivarme a ser una mejor persona cada día, en especial a mis hermanos Alexia y Heriberto.

Al Departamento de Física de la Universidad de Sonora y su cuerpo administrativo por permitirme ser parte de su cuerpo estudiantil y apoyarme durante la licenciatura.

Índice

1. RESUMEN	1
2. ANTECEDENTES	2
COMPORTAMIENTO MAGNÉTICO	3
Inducción magnética de la materia	4
Susceptibilidad y clasificación magnética de materiales	5
Materiales diamagnéticos	6
Materiales paramagnéticos	7
Materiales ferrimagnéticos y ferromagnéticos	9
Materiales superparamagnéticos	13
3. MÉTODOS DE SÍNTESIS	15
Coprecipitación	19
Microemulsión	20
Descomposición Térmica	22
Método Sonoquímico	23
4. TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN	25
Difracción de Rayos X	25
Micropografía Electrónica de Barrido (SEM)	26
Micropografía Electrónica de Transmisión (TEM)	27
5. APLICACIONES	29

Transporte de Fármacos	29
Imagen de Resonancia Magnética	30
Hipertermia magnética para el tratamiento contra el cáncer	31
Técnicas de aplicación de hipertermia	32
Resultados	34
Efecto del recubrimiento de las SPMNPs en las propiedades de hipertermia.	34
Efectos del tamaño de partícula y la forma de las MNPs en las propiedades de la hipertermia.	37
Efectos de la frecuencia y amplitud del campo magnético en las propiedades de la hipertermia	40
6. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	42
7. BIBLIOGRAFÍA	44

1. RESUMEN

En este trabajo se lleva a cabo una revisión bibliográfica a profundidad del estado actual del estudio de nanopartículas magnéticas de óxido de fierro con aplicaciones en liberación de fármacos, detección de cáncer y principalmente en el combate de cáncer por medio de la técnica de hipertermia. Hoy en día las aplicaciones de la nanotecnología en el sector biotecnológico y de la salud, han aumentado considerablemente, principalmente como vectores de conducción y liberación de fármacos en combate contra enfermedades tales como el cáncer, también en detección, la cuales poseen una mayor nitidez y resolución respecto a los métodos tradicionales de tinción. En estas direcciones, las nanopartículas con propiedades magnéticas se han estudiado debido a que poseen características de biocompatibilidad, facilidad de fabricación, entre otras.

En el caso de los materiales ferromagnéticos y ferrimagnéticos, estos presentan un comportamiento magnético muy importante, esto es, al aplicársele un campo magnético externo, los espines se orientan en la dirección de las líneas de campo al interior de los dominios (dominios magnéticos). Sin embargo, al reducir el diámetro de los materiales a nivel nanométrico, el cual podría ser incluso menor al dominio, el comportamiento magnético presentado por los materiales cambia, mostrando un comportamiento superparamagnético. Es este comportamiento el indicado para ser utilizado en aplicaciones biomédicas, como las que se presentan en este trabajo. Estos materiales superparamagnéticos están constituido de un núcleo de óxido de fierro (maghemita, o magnetita) y un recubrimiento o coraza, generalmente orgánica o inorgánica, sobre la cual se puede llevar a cabo la funcionalización de grupos que permitan ligarse con los radicales químicos de las células cancerígenas, permitiendo de esta manera ser empleados en las aplicaciones antes mencionadas.

2. ANTECEDENTES

La nanotecnología se refiere a las técnicas y métodos necesarios para el estudio, diseño y fabricación de nuevos materiales a una escala nanométrica. Las nanoestructuras son similares en tamaño a proteínas, donde 1 nanómetro es la millonésima parte de un milímetro. En la Figura 1 se puede apreciar una escala nanométrica para tener una visión más clara del tamaño de las nanopartículas.

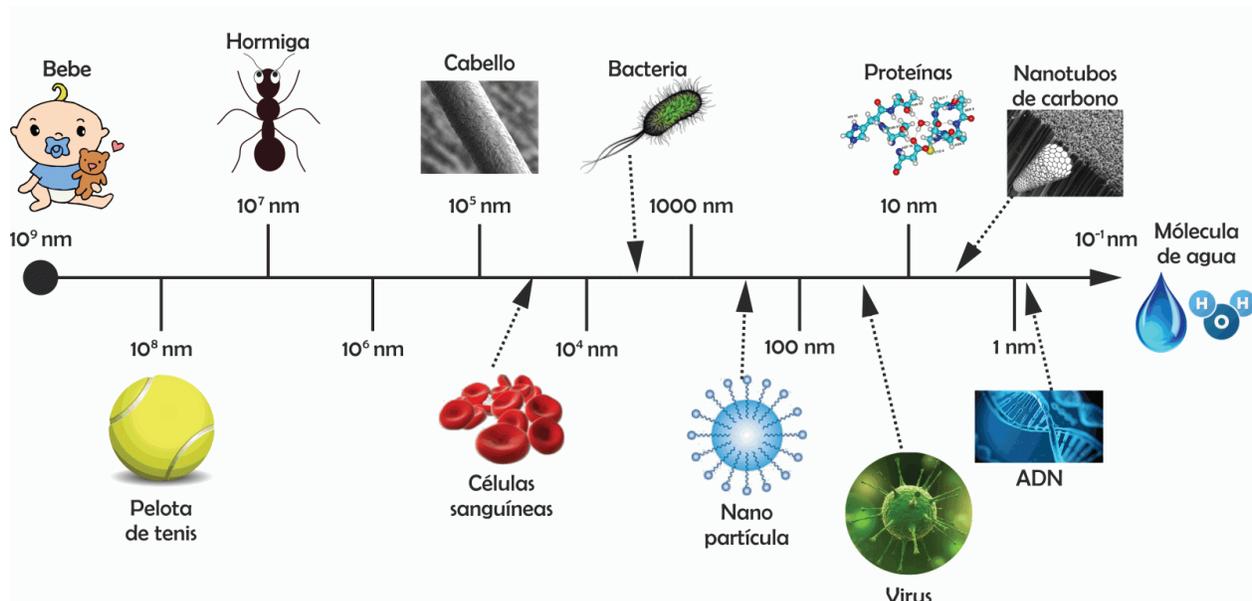


Figura 1 Escala nanométrica[1]

Debido a que poseen una gran variedad de propiedades químicas, físicas, funcionales, etc. [2], con el desarrollo de materiales a escala nanométrica, se alcanzaría una versatilidad enorme en el diseño, que permitan mejorar los métodos y con ello mejoren de manera significativa, la vida diaria de las personas.

Los nanomateriales han sido obtenidos y utilizados a lo largo de la historia de la humanidad, los podemos encontrar en vitrales de iglesias como nanopartículas de oro, en

instrumentos de guerra, como nanotubos o en decoraciones de artículos como la copa de Licurgo[3] , la cual tiene 1600 años de antigüedad.

A partir de la conferencia impartida por Richard P. Feymann (Nobel en Física) en la Real Sociedad Americana de Física, intitulada “*There’s a plenty room at the bottom*” se inició la investigación de nuevos nanomateriales[3]. Un segundo aire, en la investigación de nanomateriales se dio con el descubrimiento de los fullerenos por Harold Kroto, Robert Curl y Richard Smalley en 1988, [3] y posteriormente en 1991 con el descubrimiento de los nanotubos de carbono por Sumio Iijima [4]. Estos avances han permitido un mejor entendimiento a nivel investigación de técnicas experimentales de síntesis y caracterización de nanomateriales, así como de las aplicaciones de los nanomateriales en todas las áreas de las ciencias e ingenierías.

Las nanopartículas (NPs) son partículas ultrafinas con al menos una dimensión en el rango nanométrico (1 a 500 nm). Son extremadamente reactivas, versátiles y fuertes a comparación de las de bulto. Las nanopartículas se clasifican principalmente en un grupo orgánico, como nanotubos de carbono, liposomas y fullerenos, o un grupo inorgánico, como los puntos cuánticos, nanopartículas metálicas y las nanopartículas magnéticas (MNPs por sus siglas en inglés) [5-10]. Estas últimas han ganado gran popularidad debido a su capacidad para funcionalizarse a nivel celular y molecular. Las MNPs han adquirido una mayor importancia debido a que pueden manipularse fácilmente al aplicarles un campo magnético de corriente alterna (ACMF por sus siglas en inglés) y posteriormente emplearse en diversas aplicaciones.

Es de gran importancia brindar una descripción detallada de los principales comportamientos magnéticos que poseen las nanopartículas, por lo que a continuación se llevara a cabo en aras de tener una mejor comprensión de algunos conceptos importantes.

COMPORTAMIENTO MAGNÉTICO

El magnetismo es una propiedad de la materia que surge como consecuencia de la existencia de partículas con masa y carga (por ejemplo, los electrones), que cuando giran, generan un dipolo magnético (regiones donde el magnetismo aparece concentrado)[5]. Es una distribución de momentos magnéticos atómicos, cuya contribución al momento magnético total

de un material dado, puede describirse, desde el punto de vista macroscópico, como una densidad volumétrica de momento magnético, o un momento magnético M por unidad de volumen, llamada magnetización M :

$$M = \frac{dM}{dV} \quad \text{en [A/m]}$$

la cual, puede expresarse también en términos de una cantidad vectorial llamada polarización magnética J , dada por:

$$J = \mu_0 \frac{dM}{dV} = \mu_0 M \quad [\text{en tesla (T) = V}\cdot\text{s/m}^2]$$

donde: $\mu_0 \equiv$ constante de campo magnético = $4\pi \times 10^{-7}$ [V·s/A·m].

Ambas magnitudes, M y J , determinan en cierta medida el grado de alineamiento de los momentos magnéticos elementales en el material.

Inducción magnética en la materia

En una primera aproximación, podemos decir que cuando se coloca un material en un campo magnético \mathbf{H} , el material bajo prueba puede ser atraído por la región intensa del campo ó bien repelido por éste. Esto significa que en el material se induce un campo magnético \mathbf{B} , llamado inducción magnética, el cual interacciona con el campo externo \mathbf{H} . En el caso general, en el que se consideran todas las fuentes posibles de \mathbf{B} , es decir tanto las corrientes como la materia magnetizada, la relación entre la inducción magnética \mathbf{B} en la materia y la intensidad del campo magnético \mathbf{H} , está dada por la siguiente ecuación:

$$\mathbf{B} = \mu_0(\mathbf{H} + \mathbf{M}) = \mu_0\mathbf{H} + \mathbf{J} \quad [\text{en tesla, T=V}\cdot\text{s/m}^2]$$

Esta es una de las relaciones más importantes en el magnetismo de los materiales. En el vacío, tanto \mathbf{M} como \mathbf{J} son cero y la expresión anterior se reduce a la relación que ya conocemos:

$$\mathbf{B} = \mu_0\mathbf{H}.$$

\mathbf{M} (en A/m) y \mathbf{J} (en T) representan, respectivamente, la magnetización y la polarización magnética total inducidas en el material, y son proporcionales al campo magnético \mathbf{H} .

En el caso de los materiales isotrópicos, en los cuales \mathbf{M} y \mathbf{J} son colineales, es decir paralelos, con el campo \mathbf{H} , podemos escribir las relaciones siguientes:

$$M = \chi H \rightarrow \chi = \frac{M}{H} \quad (\text{sin dimensiones})$$

$$J = \chi H \rightarrow \chi = \frac{J}{H} \quad (\text{en Henry/m} = \text{V}\cdot\text{s/A}\cdot\text{m})$$

donde χ es un parámetro característico del material, llamado susceptibilidad magnética, la cual podemos definir como la razón entre la magnetización inducida en el material, o polarización magnética, y la intensidad del campo magnético \mathbf{H} al cual está sujeto dicho material.

La susceptibilidad magnética de un material puede verse como una medida de la facilidad que presenta un material al ser magnetizado por un campo magnético \mathbf{H} dado.

Las expresiones para χ , dadas anteriormente, son conocidas también como susceptibilidad magnética relativa y susceptibilidad magnética absoluta, respectivamente.

Sustituyendo ahora la expresión para \mathbf{M} , dada en la ecuación anterior, en la ecuación para \mathbf{B} , se obtiene la siguiente relación:

$$\mathbf{B} = \mu_0(\mathbf{H} + \mathbf{M}) = \mu_0(1 + \chi)\mathbf{H} \quad \rightarrow \quad \mathbf{B} = \mu\mathbf{H} \quad [\text{tesla, T}]$$

donde $\mu = \mu_0(1 + \chi) \equiv$ permeabilidad magnética absoluta [en $\text{V}\cdot\text{s/A}\cdot\text{m}$]

y $\frac{\mu}{\mu_0} = (1 + \chi) = \mu_r \equiv$ permeabilidad magnética relativa (sin dimensiones)

Susceptibilidad y clasificación magnética de materiales

Los materiales pueden clasificarse magnéticamente, según el valor de su susceptibilidad magnética ($\chi = \mathbf{M} / \mathbf{H}$). Los tipos de comportamiento magnético son diamagnetismo, paramagnetismo, ferromagnetismo y ferrimagnetismo. A continuación, se presentan algunas ideas generales que nos permitirán entender el comportamiento y el mecanismo de los fenómenos que se presentan en estos materiales, basados en el hecho de que las propiedades magnéticas de

los materiales dependen de su estructura electrónica y de los movimientos propios de los electrones: movimiento orbital y de espín.

Materiales Diamagnéticos

Los materiales diamagnéticos son aquellos cuyos átomos presentan orbitales atómicos completos. Sus momentos magnéticos están apareados ya que el giro de los spines se compensa, resultando átomos magnéticamente neutros. Así, la susceptibilidad magnética (propiedad que mide el grado de magnetización ante un campo magnético externo aplicado) de estos materiales será ligeramente negativa, $\chi < 0$, y un campo magnético aplicado sobre ellos se verá repelido[6]. Es decir, los momentos magnéticos se alinean en sentido opuesto al campo magnético aplicado. Al remover el campo magnético, el material vuelve a su estado neutro. Dicho de otra manera, bajo la acción de un campo magnético externo \mathbf{H} , se induce en el material un cambio en el movimiento orbital de sus electrones, de tal manera que los momentos magnéticos asociados a las corrientes así inducidas, producen una magnetización $\neq 0$, muy pequeña. La magnetización inducida es opuesta al campo magnético \mathbf{H} que la produce, dando como resultado que la χ sea negativa.

Cuando el campo \mathbf{H} es nulo, el momento magnético resultante es nulo y por tanto la magnetización es igual a cero. Cuando $H \neq 0$, entonces $M \neq 0$, presentándose un comportamiento lineal entre estas dos magnitudes, el cual es representado en la Figura 2:

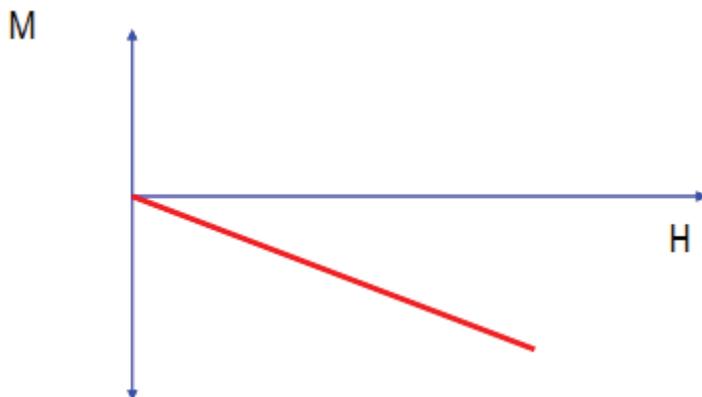


Figura 2 M vs H en materiales diamagnéticos (Figura tomada de la referencia [11])

En la Figura 3 se puede observar el comportamiento magnético de los materiales diamagnéticos.

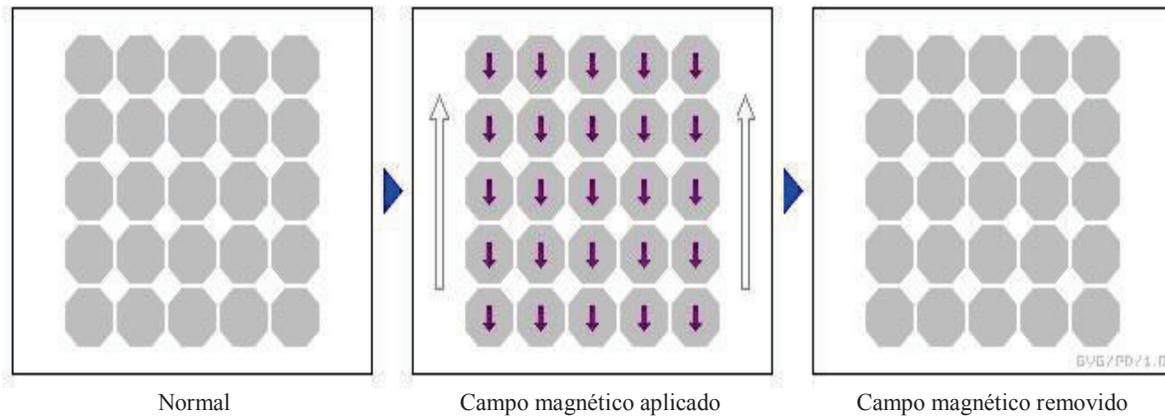


Figura 3 Comportamiento magnético de materiales diamagnéticos [12]

Materiales Paramagnéticos

En los materiales paramagnéticos, los electrones se orientan al aplicar un campo magnético [7]. Esto se debe a que, en presencia del campo magnético, los espines tienden a orientarse en el estado de más baja energía, es decir, en la misma dirección que el campo ($\chi > 0$, $\chi \ll 1$). Cuando el campo magnético se elimina, la agitación térmica fuerza a los espines a orientarse de forma aleatoria, de forma que no hay comportamiento magnético remanente [8, 9]. Es decir, cuando $\mathbf{H} = 0$, todos los momentos magnéticos de los átomos, el momento angular orbital y de spin de los electrones no apareados, se encuentran orientados al azar, debido a que no existe un acoplamiento entre éstos, de tal manera que la magnetización resultante es nula, $\mathbf{M} = 0$. Bajo la acción de un campo magnético externo \mathbf{H} , los momentos magnéticos de los átomos tienden a alinearse en la dirección del campo (ver Figura 4.), resultando así una magnetización $\mathbf{M} \neq 0$. La alineación es favorecida ya que ésta, representa un estado de mínima energía para los electrones.

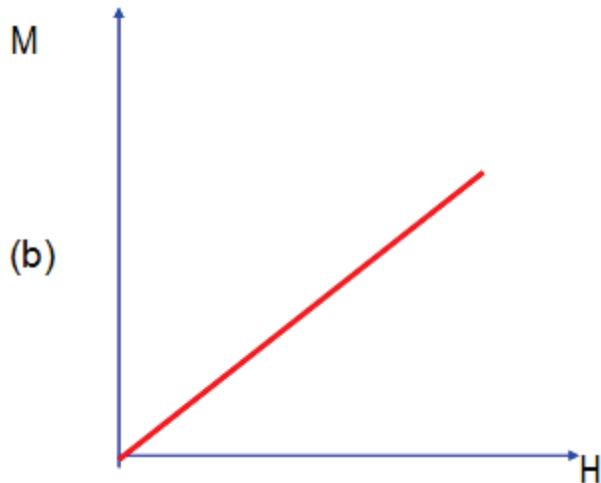


Figura 4 M vs H en materiales paramagnéticos (Figura adaptada de la referencia [11])

En la Figura 5 se puede observar el comportamiento magnético de los materiales paramagnéticos.

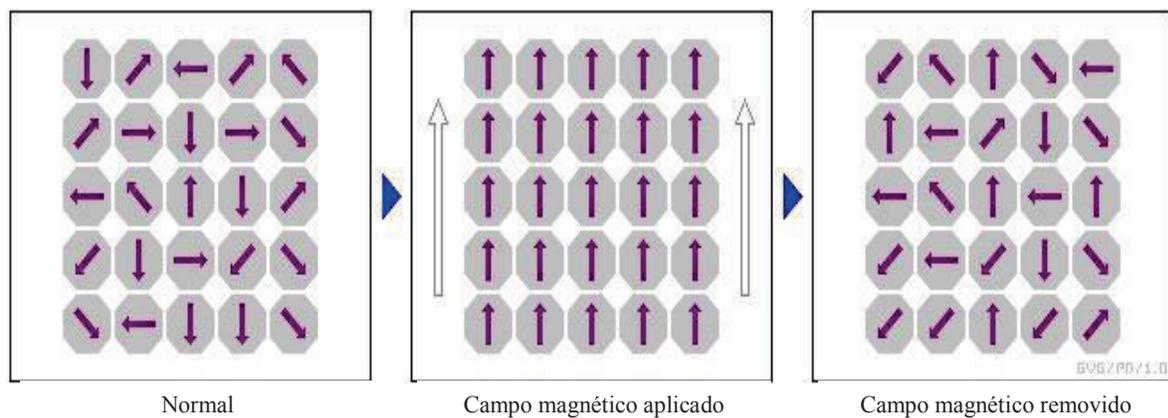


Figura 5 Comportamiento magnético de materiales paramagnéticos (Figura adaptada de la referencia [12]).

La susceptibilidad de los materiales paramagnéticos depende de la temperatura (T). A T ambiente y bajo la acción de un campo magnético \mathbf{H} , la magnetización o polarización del material es relativamente pequeña, ya que existe en la estructura atómica de éste un efecto de agitación térmica que predomina, y que impide un alineamiento completo de los momentos magnéticos. A bajas temperaturas, los efectos de desorden debidos a las oscilaciones térmicas son menores,

dándose así un mayor alineamiento de los momentos magnéticos y por tanto una mayor magnetización.

Materiales ferrimagnético y ferromagnéticos

Los materiales ferrimagnéticos son aquellos en los que se encuentran espines orientados en el mismo sentido al campo y otros se orientan en sentido contrario al mismo. Sin embargo, los momentos magnéticos son de distinta magnitud y por ello el resultado es una magnetización no nula. Los materiales ferromagnéticos también exhiben un fuerte comportamiento magnético al ser sometidos a un campo, y mantienen la magnetización una vez retirado el mismo. Esto se debe a que la estructura cristalina permite una fuerte interacción entre los momentos magnéticos. Los materiales ferromagnéticos se distinguen por presentar una susceptibilidad positiva, 10^3 a 10^{11} veces más grande que la de los otros materiales ($\chi \gg 1$). Entre estos materiales se encuentran por ejemplo el hierro (Fe), el cobalto (Co) y el níquel (Ni), así como la aleación de éstos con otros elementos. Estos materiales son los precursores del magnetismo en la materia y de las aplicaciones potenciales de esta familia de materiales. En la Figura 6 se puede observar el comportamiento magnético de los materiales ferromagnéticos.

Los materiales ferrimagnéticos y ferromagnéticos presentan un comportamiento magnético cooperativo, con el fin de disminuir la energía magnetostática, que es la energía potencial producida por el campo magnético externo. Este comportamiento lleva a que los espines atómicos se alineen paralelamente en “secciones” denominadas dominios magnéticos, que están separados por regiones denominadas paredes de Bloch. Dentro de cada dominio, los espines están alineados paralelamente, pero el sentido de los espines es diferente entre dominios de forma que todos ellos se compensan y el resultado de toda la masa de material es una magnetización nula.

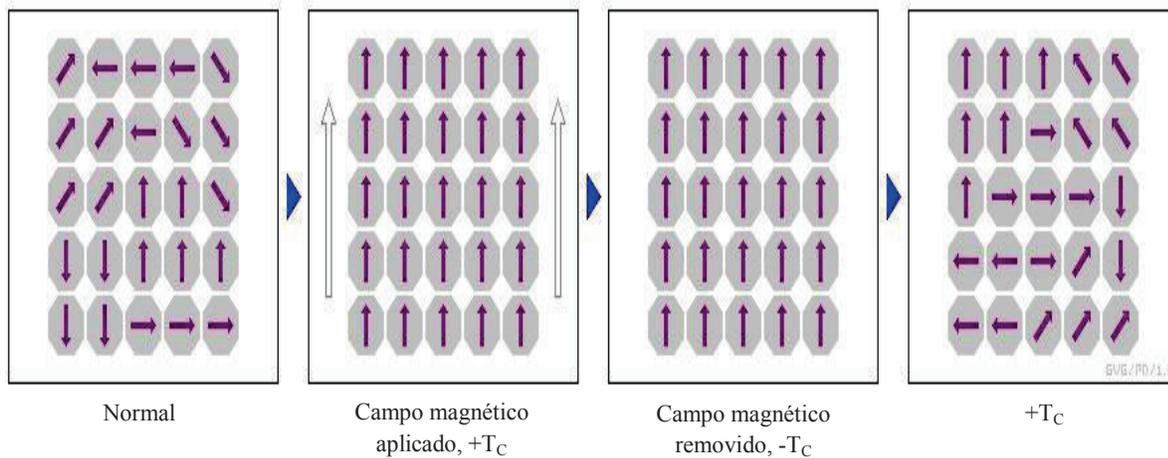


Figura 6 Comportamiento magnético de materiales ferromagnéticos (Figura adaptada de la referencia [12]).

Los dominios cuentan con un tamaño concreto, entre uno y cientos de micrómetros [10]. Si se reduce el tamaño de un material ferro o ferrimagnético hasta alcanzar este tamaño crítico menor que un dominio, se estará generando un sistema monodominio. Este cambio es fundamental, ya que aparece un nuevo comportamiento magnético, el superparamagnetismo.

En la Figura 7 podemos apreciar el ciclo de histéresis de los materiales ferromagnéticos, la cual se describe a continuación:

- Se inicia con una porción del material ferromagnético, cuyo campo magnético neto es nulo ($\mathbf{B}=0$), y poco a poco se aumenta \mathbf{H} . Graficando \mathbf{B} vs \mathbf{H} se obtiene una curva que sale del “origen” y se conoce como curva de primera saturación.
- Una vez alcanzada la magnetización de saturación M_s , si se disminuye \mathbf{H} , \mathbf{B} también disminuye. Es decir, el material comienza a desmagnetizarse, siguiendo un camino distinto al recorrido durante la curva de primera magnetización.
- Como se puede observar en la figura, aun cuando $\mathbf{H}=0$ el material conserva un campo magnético inducido y entonces se dice que el material quedó magnetizado. Si ahora se aplica un campo magnético externo de intensidad $-\mathbf{H}$ (opuesto al anterior), los dominios magnéticos se orientarán en sentido contrario, disminuyendo así la magnetización del material.

- d) Al continuar aumentando $-H$, el material se magnetizará pero con campo contrario al de su primera magnetización. La intensidad del campo magnético es $-B$.
- e) Al aumentar $-H$, aumenta $-B$, hasta llegar a un punto de máxima saturación, donde los dominios están alineados en sentido contrario a como se alinearon en la curva de primera saturación. Se disminuye el valor de $-H$ hasta $-H=0$.
- f) Como se observa, aun cuando $-H=0$ el material conserva un campo magnético inducido. Si ahora se aplica un campo magnético externo de intensidad H (opuesto al anterior), los dominios magnéticos se orientarán en sentido contrario, disminuyendo con ello la magnetización del material.
- g) Al ir aumentando H , $-B$ disminuye hasta llegar a cero. Si se continúa aumentando H , el material se magnetizará. Al aumentar H se llegará hasta el punto en el cual la alineación de los dominios es la máxima posible; es decir, se llega nuevamente a la máxima saturación que se alcanzó en la curva de primera saturación (a), completando así el ciclo de histéresis del material. Específicamente, se le llama histéresis al ciclo que forman todas las curvas excepto la de primera saturación.

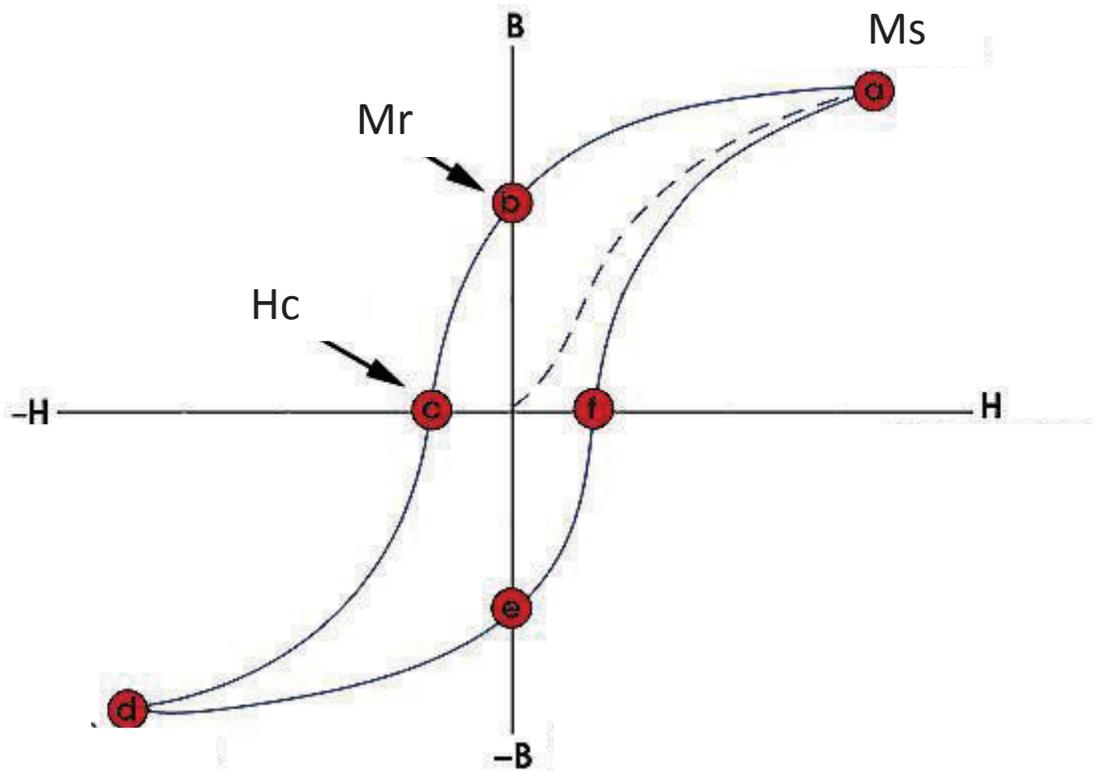


Figura 7 Ciclo de histéresis (Figura adaptada de la referencia [13])

El ciclo de histéresis de un material ferromagnético puede ser “angosto” o “ancho” dependiendo de la composición del material. Los materiales con ciclo de histéresis angosto se les llaman materiales ferromagnéticos suaves y a los que tienen un ciclo de histéresis grueso se les llama materiales ferromagnéticos duros. Los materiales suaves tienen una fuerza coercitiva baja. Esto significa que la magnetización del material puede revertir su dirección sin disipar mucha energía (pérdida de histéresis). Por otra parte, los materiales duros tienen una fuerza coercitiva muy alta, lo que significa que son muy resistentes a desmagnetizarse, como en el caso de los imanes permanentes. En la Figura 8 se presenta el ciclo de histéresis para materiales ferromagnéticos suaves y duros.

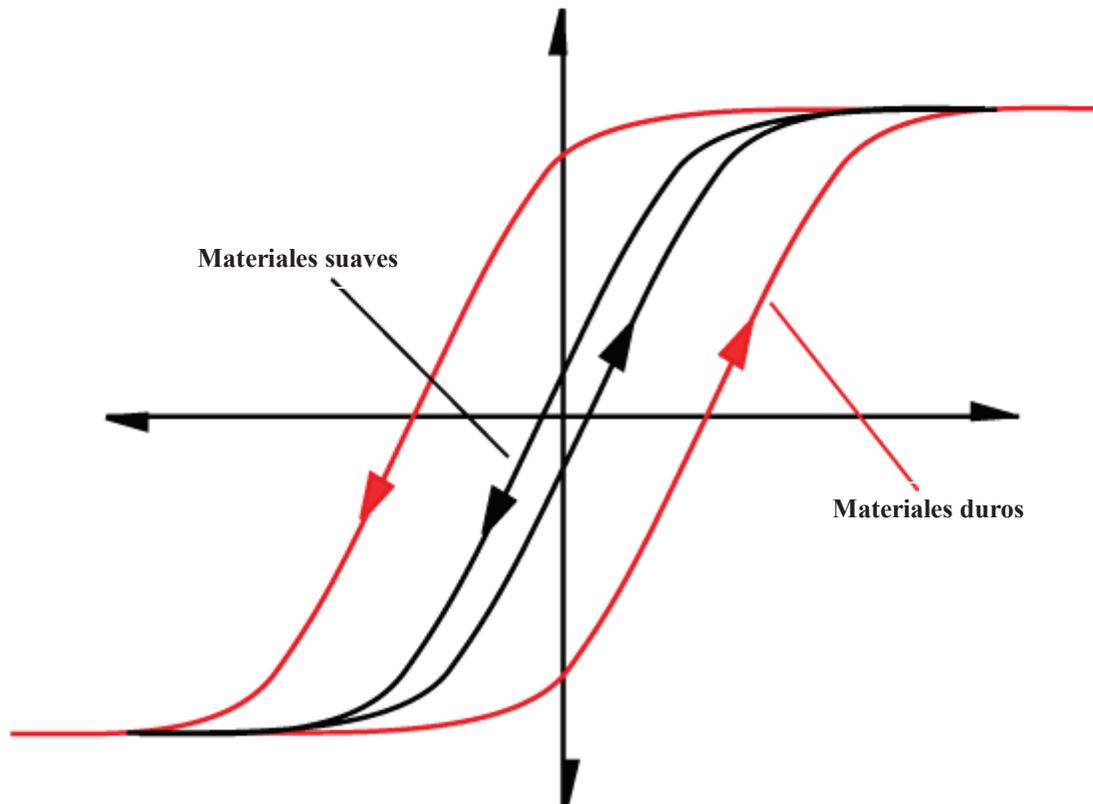


Figura 8 Ciclo de histéresis de materiales ferromagnéticos suaves y duros (Figura adaptada de [14])

Materiales superparamagnéticos

El comportamiento superparamagnético se define por poseer una susceptibilidad magnética elevada, propia de materiales ferro y ferrimagnéticos, pero con la característica de poder voltear los spines de forma aleatoria bajo la influencia de la temperatura (temperatura de Curie, T_C), propia del paramagnetismo. Se denomina temperatura de Curie a la temperatura por encima de la cual un cuerpo ferromagnético pierde su magnetismo, comportándose como un material puramente paramagnético. Esta temperatura característica lleva el nombre del físico francés Pierre Curie, que la descubrió en 1895, quien estableció que la susceptibilidad magnética de las sustancias paramagnéticas depende del inverso de la temperatura, es decir, que las propiedades

magnéticas cambian en función de la temperatura. En todos los ferromagnetos encontró un descenso de la magnetización hasta que la temperatura llegaba a un valor crítico, donde la magnetización se hace igual a cero; por encima de la temperatura de Curie, los ferromagnetos se comportan como sustancias paramagnéticas. La T_C de la magnetita es de 858 K.

Las nanopartículas superparamagnéticas presentan coercividad H_c nula, es decir que el campo magnético necesario que habría que aplicar a las partículas para lograr desmagnetizarlas una vez alcanzada la magnetización de saturación M_s (estado en el que todos los dominios del material están orientados al mismo sentido), es cero.

La consecuencia es que una vez que se retire el campo magnético aplicado no presentan ninguna magnetización. Este hecho es fundamental, ya que implica que las nanopartículas no van a tener actividad magnética hasta que se aplique un campo magnético y que la actividad se eliminará cuando lo haga el campo [8, 9].

En la Figura 9 podemos apreciar el ciclo de histéresis de los materiales superparamagnéticos, así como el de los demás comportamientos magnéticos anteriormente mencionados.

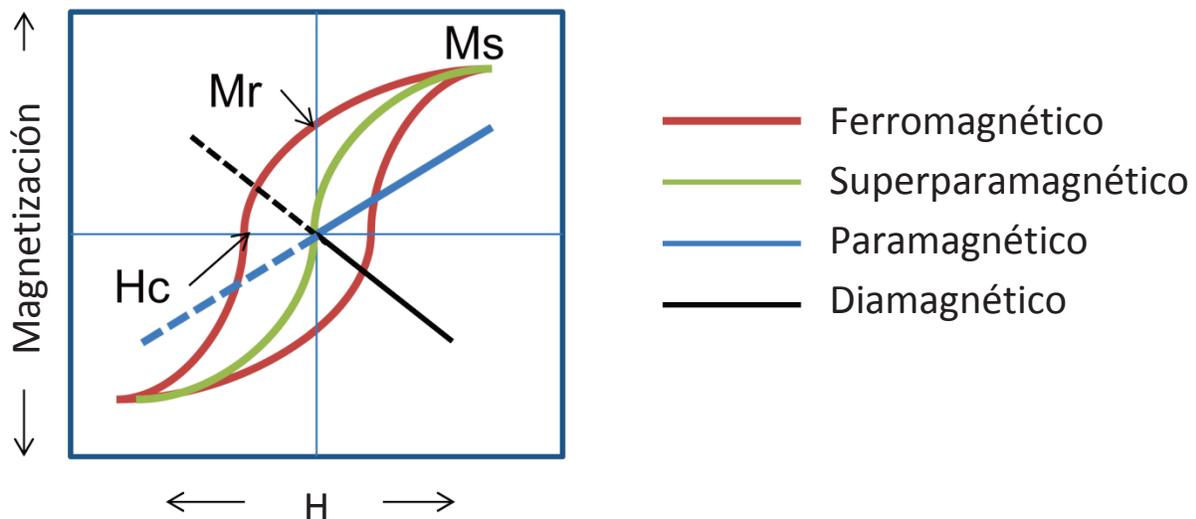
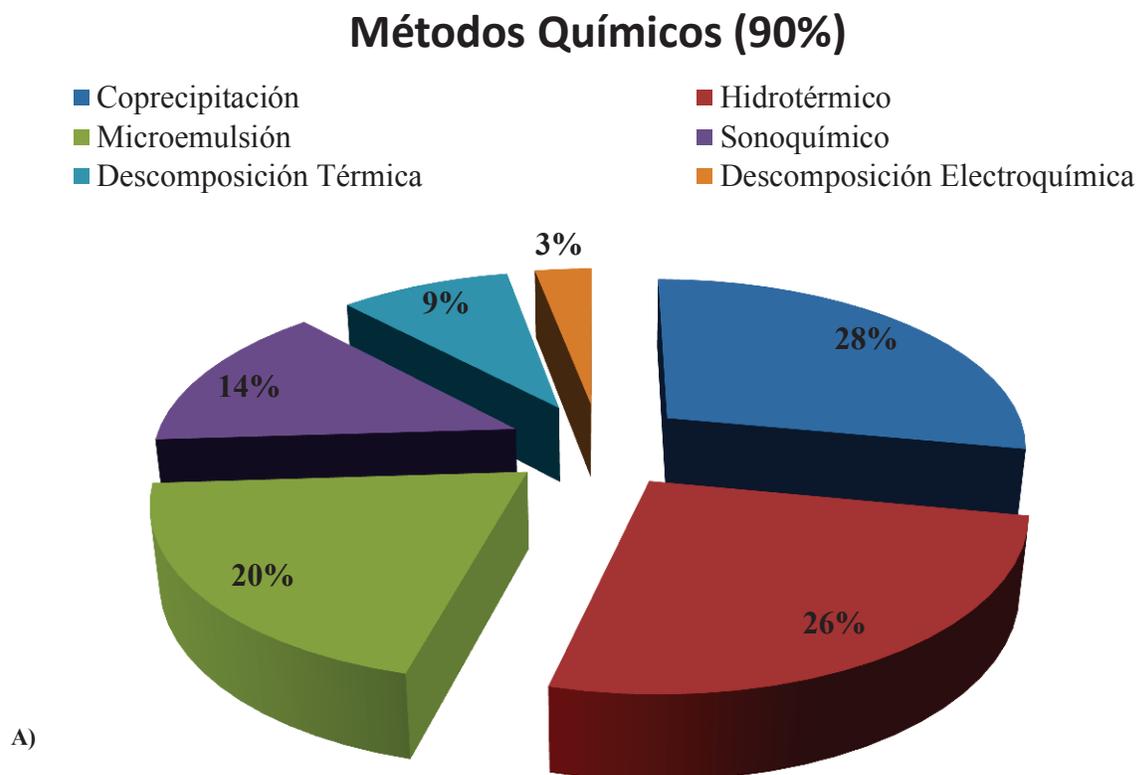


Figura 9 Ciclo de histéresis de los diferentes comportamientos magnéticos[15]

3. MÉTODOS DE SÍNTESIS

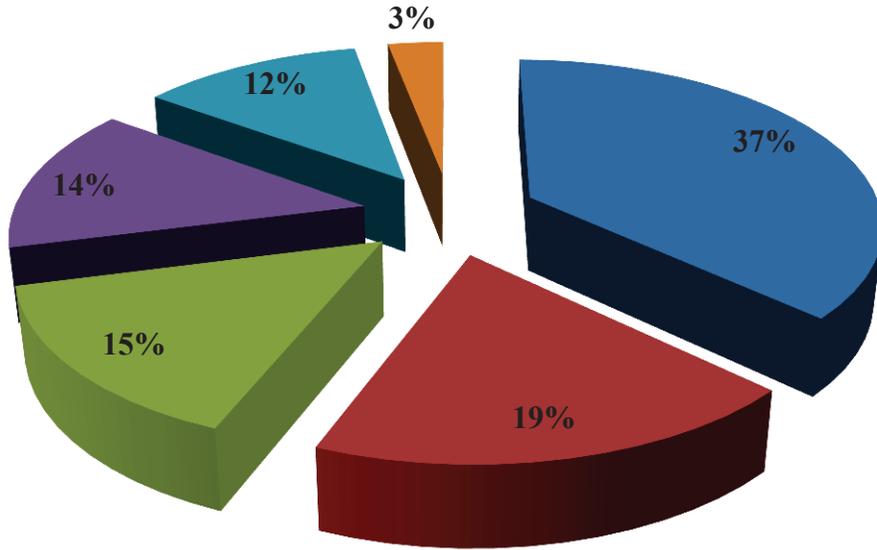
La síntesis y preparación de MNPs constituye uno de los mayores retos para la inclusión de esta tecnología, debido principalmente a los requerimientos del producto final. Existen varias técnicas, que en general surgen de fundamentos sencillos, pero que deben ser ajustadas en todos sus parámetros milimétricamente, ya que determinarán factores clave tales como el tamaño de partícula, la dispersión de tamaños, la forma más o menos esférica, la naturaleza del recubrimiento o su estabilidad en medios acuosos[16].

Las nanopartículas magnéticas de óxido de hierro con la superficie química apropiada se pueden preparar por medio de varios métodos, ya sean químicos, físicos o biológicos [17, 18]. En la Figura 10 podemos apreciar la comparación de estas técnicas de síntesis de las nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas (SPIONs por sus siglas en inglés). En la Tabla 1 tenemos una comparación detallada de las mismas, con el objetivo de facilitar la selección del método que sea más apropiado para los investigadores de este campo.



Métodos Físicos (8%)

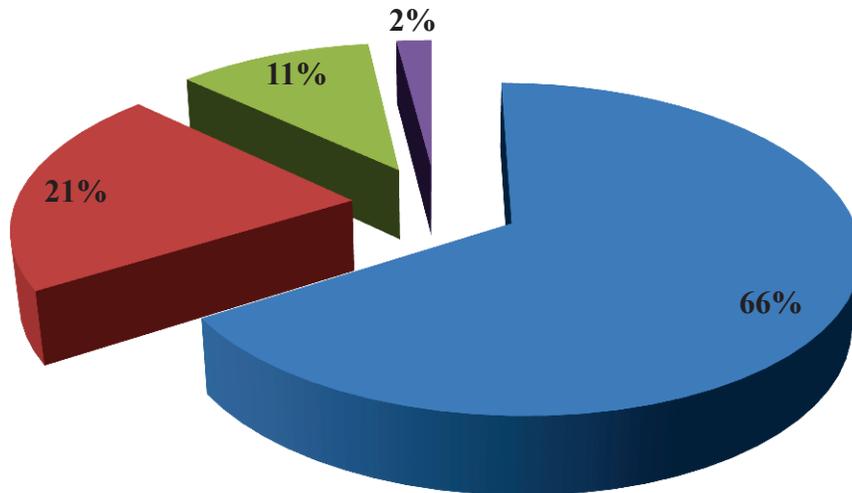
- Aerosol
- Ablación por laser pulsado
- Molienda por bolas de fuerza
- Deposición en fase gaseosa
- Pirólisis inducida por láser
- Litografía por haz de electrones



B)

Métodos Biológicos (2%)

- Mediada por proteína
- Mediada por bacteria
- Mediada por hongos
- Mediada por plantas



C)

Figura 10. Comparación de síntesis de SPIONs por tres diferentes métodos (Figura adaptada de la referencia [19]). Abreviaciones: NPs, nanopartículas. SPIONs, nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro (por sus siglas en inglés).

Tabla 1. Técnicas de síntesis y su comparación con respecto a la morfología del producto, sus ventajas y desventajas.

	Técnicas	Morfología	Ventajas	Desventajas	Referencias
Físicas	Deposición en fase gaseosa	Esferas y esferas irregulares	Fácil de ejecutar	Problemática al controlar el tamaño de la partícula	[20]
	Litografía por haz de electrones	Esferas y barras	Espaciado entre partículas bien controlado	Requiere de máquinas costosas y altamente complejas	[21]
Químicas	Sol-gel	Esferas, esferas irregulares, esferas porosas y no porosas, husos	Relación de aspecto, control preciso de tamaño y estructura interna	Alta permeabilidad, unión débil y baja resistencia al desgaste	[22]
	Oxidación	Pequeñas esferas alargadas irregulares	Distribución de tamaño estrecha y tamaño uniforme	Coloide de ferrita de tamaño pequeño	[23, 24]
	Coprecipitación	Esferas	Simple y efectiva	Inadecuado para la síntesis de una fase estequiométrica precisa de alta pureza	[25, 26]
	Hidrotérmica	Esferas compactas irregulares y alargadas, y numerosas formas	La forma y tamaño de las partículas son fáciles de controlar	Reacción a presión y temperatura altas	[27]
	Inyección de flujo	Barras pequeñas, esferas irregulares, láminas o formas rómbicas	Homogeneidad con mezclado alto con control preciso del procedimiento y buena reproducibilidad	Bajo régimen de flujo laminar en un reactor capilar, requiere mezclado continuo o segmentado de los reactivos	[28]
	Electroquímica	NPs esféricas,	Control sobre el	Irreproducible	[22]

		nanobarras, nanocristales hexagonales y facetas	tamaño de la partícula		
	Aerosol / fase de vapor	Monocristales mesoporosos, partículas pequeñas y cajas octahédricas	Productos de grande escala	Requiere temperaturas muy altas	[29]
	Descomposición sonoquímica	Bipirámides, esferas o barras truncadas	Distribución de tamaño en partículas estrechas	El mecanismo no es bien comprendido	[30]
	Método de fluido supercrítico	Monocristales mesoporosos, nanotubos alargados irregulares	No se involucran solventes orgánicos y se tiene un control eficiente del tamaño de las partículas	Requiere altas temperaturas y presión crítica	[31]
	Uso de nanoreactores	Esferas, NPs huecas y esféricas	Se puede controlar el tamaño de las NPs de manera específica	Condiciones complicadas	[32]
Biológicas	Incubación microbiana	Plaquetas pequeñas, esferas o esferas similares a barras, esferas irregulares	Buena reproducibilidad y escalabilidad, alto rendimiento y bajo costo	Lenta y laboriosa	[33]

Es decir, las nanopartículas pueden ser sintetizadas *vía* física, química o biológica. Los métodos físicos son procedimientos elaborados, los cuales sufren de no tener la habilidad de controlar el tamaño de las partículas a nivel nanométrico. En el caso de los métodos químicos, estos son simples, eficientes y manejables, en los cuales se puede controlar el tamaño, la composición e incluso la forma de las nanopartículas [27]. Además, son utilizados en mayor parte

en comparación con los físicos o biológicos por su producción de bajo costo, alto rendimiento, mayor homogeneidad química y se pueden producir a nivel industrial. Sin embargo, son susceptibles a la toxicidad de varios precursores y la probabilidad de aglomerarse durante o después del proceso de síntesis es grande.

A continuación, describiremos algunos de los métodos de síntesis más utilizados para la obtención de las nanopartículas de óxido de hierro.

Coprecipitación

Debido a su simplicidad y la habilidad de producir nanopartículas magnéticas en masa a nivel industrial, el método de síntesis de co-precipitación es el más común [34]. En esta técnica, la solución inicial de sales de Fe^{2+} y Fe^{3+} es reducida con una solución de alcalina como NaOH y $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Usualmente, la reacción es diseñada con una relación de $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ igual a 1/2 que en ocasiones se varía parcialmente para compensar por la probabilidad de que se oxide [35, 36]. En general, este método se aplica en dos partes: precipitación de hidróxidos de hierro y formación de ferrita de hierro basadas en las siguientes ecuaciones [35]:



De acuerdo a la literatura, a pesar de que las partículas sintetizadas por co-precipitación tienen un grado de cristalinidad mayor a comparación de otros métodos, el tamaño de estas partículas es relativamente más grande con una amplia distribución de tamaño lo cual no es apropiado para utilizarse en muchas bioaplicaciones [35]. Para mejorar estas condiciones, en el diseño experimental se pueden utilizar modelos que sean útiles para controlar los parámetros cinéticos como la temperatura, pH, tasa de mezcla e integración de los materiales iniciales. Por ejemplo, al incrementar la tasa de mezcla se puede llegar a una nucleación más rápida y por ende la formación de partículas más pequeñas [35]. Desde el punto de vista magnético, el método de co-precipitación es el apropiado para bioaplicaciones en el caso donde la distribución del tamaño de las NPs es controlada completamente en un rango estrecho debido a su cristalinidad y,

subsecuentemente, una mayor saturación de magnetización. La Figura 11 ilustra la técnica de co-precipitación.

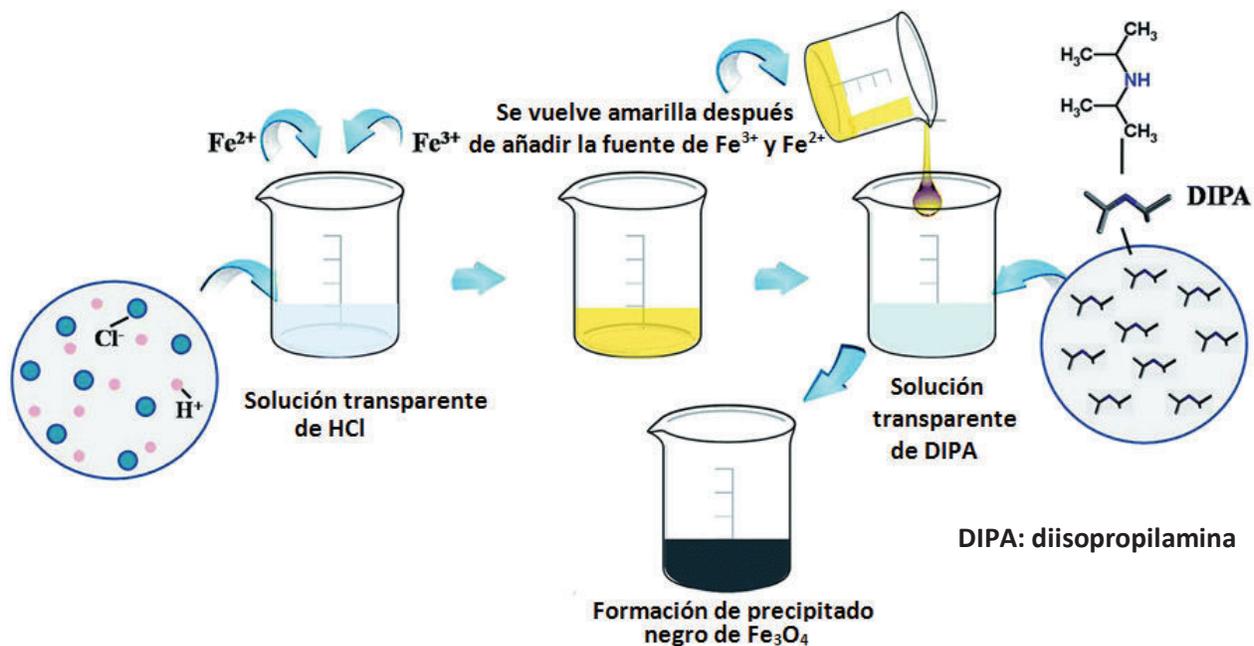


Figura 11 Método de co-precipitación (Figura adaptada de la referencia ([37])).

Microemulsión

Una microemulsión (ME) se define como un sistema de aceite, agua y surfactantes que forman una sola emulsión termodinámicamente estable y ópticamente transparente gracias a la presencia de uno o más tensoactivos con un balance hidrofílica-lipofílica (HLB) adecuado. La microemulsión es el método novedoso para sintetizar diferentes tipos de nanopartículas, tales como materiales orgánicos no metálicos, metálicos y no orgánicos que han despertado mucho interés en los últimos años [38]. Las microemulsiones, especialmente los métodos de micelas inversas (agua en aceite), son las técnicas apropiadas de formación de nanopartículas magnéticas debido a su gran área interfacial, baja tensión interfacial, estabilidad termodinámica de soluciones inmiscibles y propiedades únicas. En estos sistemas, debido al movimiento dinámico y browniano de micelas, pueden colisionar entre sí y conducir al intercambio intermicelular que es el principal mecanismo de las reacciones de síntesis [38].

Además, teniendo en cuenta que las reacciones se llevan a cabo en los nanoreactores llamados micelas, la distribución del tamaño de las partículas puede controlarse en un rango estrecho adecuado. De acuerdo con la literatura, para sintetizar nanopartículas de magnetita por microemulsión, algunos parámetros son impresionantes, como el tipo de precursores, la temperatura y el tiempo de reacción, y especialmente la relación de cantidades de fases agua / aceite / surfactante [38]. De hecho, las relaciones entre estas cantidades se han representado como los diagramas de fase ternarios que pueden ser muy útiles para controlar las propiedades finales como el tamaño, la distribución, la morfología, la cristalinidad y las propiedades magnéticas de partículas cuando se combina con efecto de temperatura [38],[39]. La figura 12 muestra esquemáticamente el diagrama de fase ternario agua / aceite / surfactante [38]. Se ha concluido que aunque el tamaño de las partículas de magnetita es inferior a 16 nm en todos los casos, el tensoactivo catiónico puede conducir a mejores propiedades magnéticas como Ms y Hc para aplicaciones biológicas. La Figura 13 ilustra el método de microemulsión.

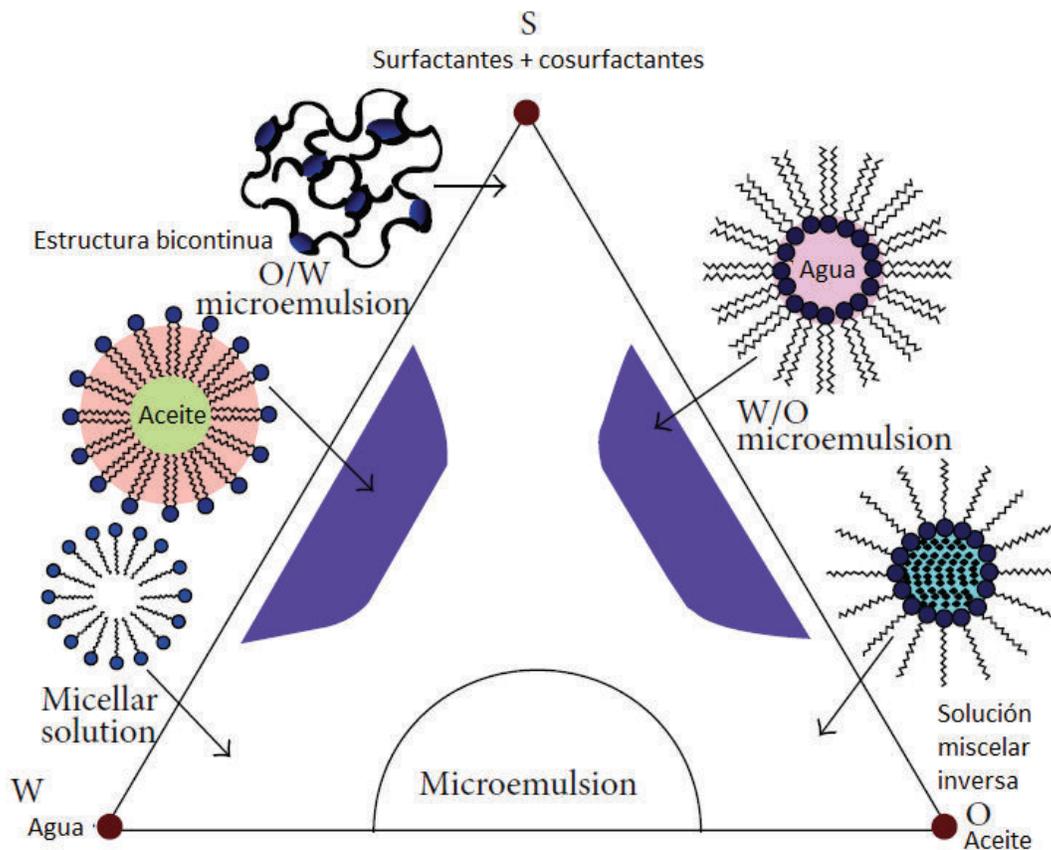


Figura 12 Diagrama de fase ternario teórico de sistemas de microemulsión [38]

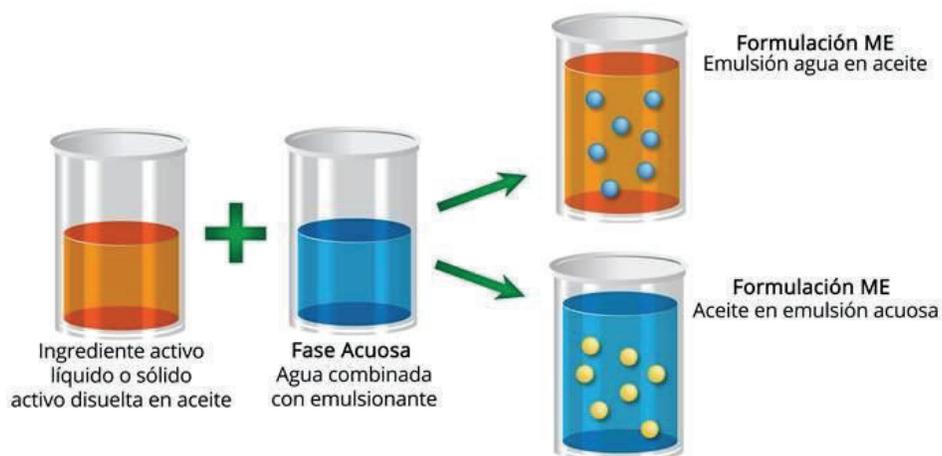


Figura 13 Método de síntesis. Microemulsión[40]

Descomposición Térmica

La descomposición térmica es uno de los métodos de síntesis más efectivos de partículas de magnetita [164]. Las principales ventajas de este método incluyen excelente control de tamaño de partícula con distribución de tamaño estrecho y alta cristalinidad de las producciones [53]. Por consiguiente, las partículas sintetizadas por descomposición térmica son candidatos apropiados para bioaplicaciones como liberación de medicamentos, hipertermia magnética y agentes de contraste MRI. La base de los métodos de descomposición térmica se fundamenta en los pasos de nucleación y crecimiento de partículas de magnetita a partir de materiales iniciales en los procesos de alta temperatura. De acuerdo con la literatura, las propiedades de sintetizar los polvos dependen del tiempo de proceso, la temperatura y la proporción de materiales iniciales, tipo de surfactantes y solventes, y así sucesivamente [41, 42].

El proceso de descomposición térmica incluye dos pasos: el primero es la nucleación de las semillas iniciales por reacción de precursores y el siguiente nivel es la propagación de semillas nucleadas bajo reacción de reflujo a diferentes temperaturas y tiempos [41, 42]. Típicamente, la técnica de descomposición térmica se produce a partir de dos enfoques, incluida la adición de disolventes calientes en un medio de reacción que pueden conducir a la nucleación rápida y el calentamiento de la mezcla de reacción hasta temperaturas de descomposición. En el

último enfoque, debido a la nucleación relativamente lenta, la homogeneidad del tamaño de las partículas y la morfología es menor que la primera. Unas de las principales desventajas de este método son la alta temperatura requerida (hasta 300 ° C) para el proceso de reflujo, complejidad de reacción de larga duración y dependencia de disolventes orgánicos no polares.

En años recientes, se ha hecho un gran esfuerzo en enfocarse en la modificación de este proceso para lograr una mayor estabilidad y mejores propiedades magnéticas de las partículas sintetizadas. Algunos investigadores trabajan con métodos de descomposición térmica sin solventes o con el uso de biosolventes, para así tener mayor biocompatibilidad y menor toxicidad en los precursores. La Figura 14 muestra el método de descomposición térmica.

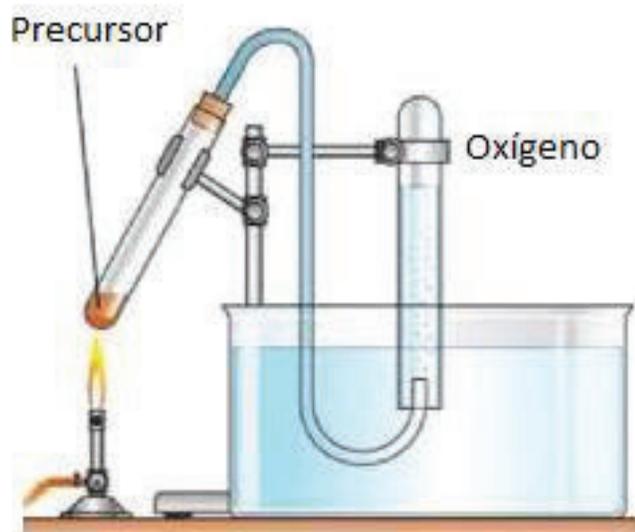


Figura 14 Descomposición térmica[43]

Método Sonoquímico

El método de sonólisis (irradiación sonoquímica o por ultrasonidos) utiliza los efectos químicos del ultrasonido derivado de la cavitación acústica. El ultrasonido de alta intensidad se usa para la producción de estructuras novedosas y proporciona una ruta inusual a materiales conocidos sin grandes temperaturas elevadas, altas presiones o largos tiempos de reacción. Bajo irradiación ultrasónica, las ondas acústicas expansivas y compresivas alternas crean burbujas (es decir, cavidades) y hacen que las burbujas oscilen. Las burbujas oscilantes pueden acumular energía

ultrasónica de manera efectiva mientras crecen hasta cierto tamaño (típicamente decenas de nm). En las condiciones adecuadas, una burbuja puede crecer demasiado y luego colapsar, liberando la energía concentrada almacenada en la burbuja en muy poco tiempo (con una tasa de calentamiento y enfriamiento de $> 10^{10} \text{ K s}^{-1}$). Esta implosión cavitacional es muy localizada y transitoria con una temperatura de 5000 K y una presión de 1000 bar. Por lo tanto, el método de sonolisis se emplea para preparar diversas formas de IONP desnudos y funcionalizados mediante la sonicación de una solución acuosa de ferro o sal ferrosa, y el proceso experimental a menudo se lleva a cabo en condiciones ambientales (generalmente en presencia de aire)[44]. La Figura 15 ilustra el método sonoquímico.

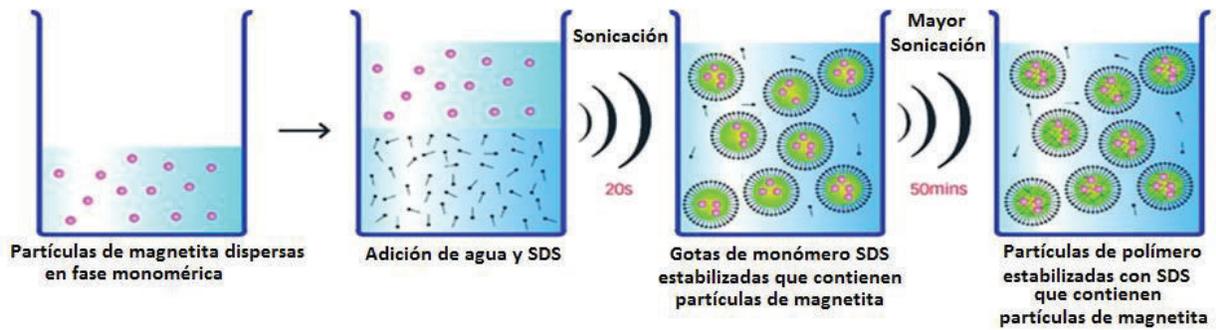


Figura 15 Método sonoquímico [16]

4. TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN

Difracción de Rayos X

La cristalografía de rayos X es una técnica experimental para el estudio y análisis de materiales, basada en el fenómeno de difracción de los rayos X por sólidos en estado cristalino. Los rayos X son difractados por los electrones que rodean los átomos por ser su longitud de onda del mismo orden de magnitud que el radio atómico. El haz de rayos X emergente tras esta interacción contiene información sobre la posición y tipo de átomos encontrados en su camino. Los cristales, gracias a su estructura periódica, dispersan elásticamente los haces de rayos X en ciertas direcciones y los amplifican por interferencia constructiva, originando un patrón de difracción. Existen varios tipos de detectores especiales para observar y medir la intensidad y posición de los rayos X difractados, y su análisis posterior por medios matemáticos permite obtener una representación a escala atómica de los átomos y moléculas del material estudiado. En la Figura 16 observamos Figura 17 observamos el patrón de difracción de rayos X de Fe_3O_4 .



Figura 16 Máquina de difracción de rayos X [45]

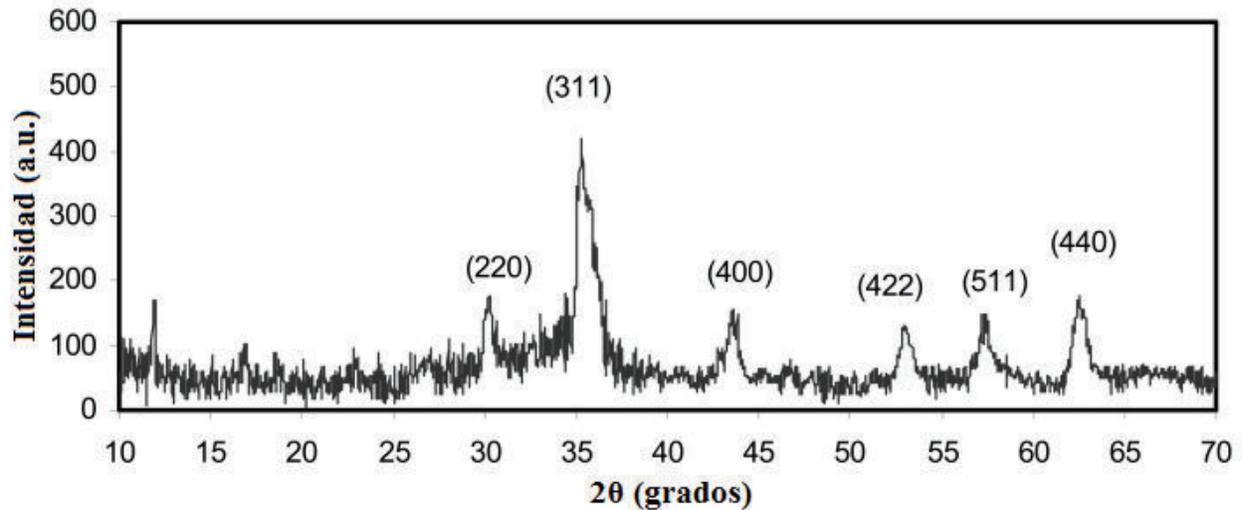


Figura 17 Patrón de difracción de rayos X de Fe_3O_4 [46]

Microscopía Electrónica de Barrido (SEM)

El microscopio electrónico de barrido (SEM por sus siglas en inglés) es una técnica de microscopía electrónica capaz de producir imágenes de alta resolución de la superficie de una muestra utilizando las interacciones electrón-materia. Utiliza un haz de electrones en lugar de un haz de luz para formar una imagen.

Los SEM poseen una gran profundidad de campo, que permite enfocar a la vez gran parte de la muestra. También producen imágenes de alta resolución, de forma que las características más ínfimas de la muestra pueden ser examinadas con gran amplificación. La preparación de las muestras es relativamente fácil ya que la mayoría de los SEM sólo requieren que éstas sean conductoras[47]. Posteriormente, se barre la superficie con electrones acelerados que viajan a través del cañón. Un detector formado por lentes basadas en electroimanes, mide la cantidad e intensidad de los electrones que devuelve la muestra, siendo capaz de mostrar figuras en tres dimensiones mediante imagen digital.

En el microscopio electrónico de barrido es necesario acelerar los electrones en un campo eléctrico, para aprovechar de esta manera su comportamiento ondulatorio, lo cual se lleva a cabo en la columna del microscopio, donde se aceleran mediante una diferencia de potencial que puede

ir desde 50 hasta 30 000 voltios. Los electrones acelerados por un voltaje pequeño se utilizan para muestras muy sensibles, como podrían ser las muestras biológicas sin preparación adicional o muestras muy aislantes. Los voltajes elevados se utilizan para muestras metálicas, ya que éstas en general no sufren daños como las biológicas y de esta manera se aprovecha la menor longitud de onda para tener una mejor resolución. Los electrones acelerados salen del cañón, y se enfocan mediante las lentes condensadora y objetiva, cuya función es reducir la imagen del filamento, de manera que incida en la muestra un haz de electrones lo más pequeño posible (para así tener una mejor resolución). Con las bobinas deflectoras se barre este fino haz de electrones sobre la muestra, punto por punto y línea por línea. Cuando el haz incide sobre la muestra, se producen muchas interacciones entre los electrones del mismo haz y los átomos de la muestra. La Figura 18 muestra una fotografía de un microscopio electrónico de barrido. En la Figura 19 podemos apreciar la imagen obtenida de nanopartículas de Fe_3O_4 por medio de SEM.

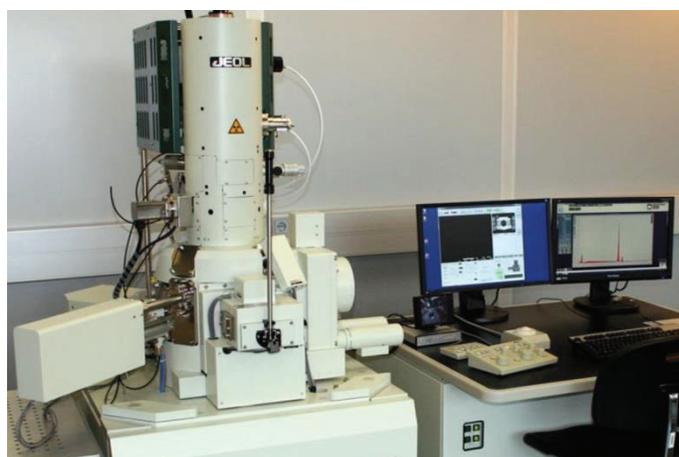


Figura 18 Microscopio electrónico de barrido (SEM) [48]

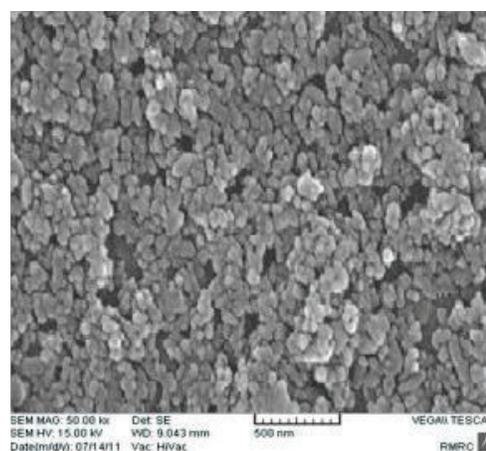


Figura 19 SEM de Fe_3O_4 NPs[49]

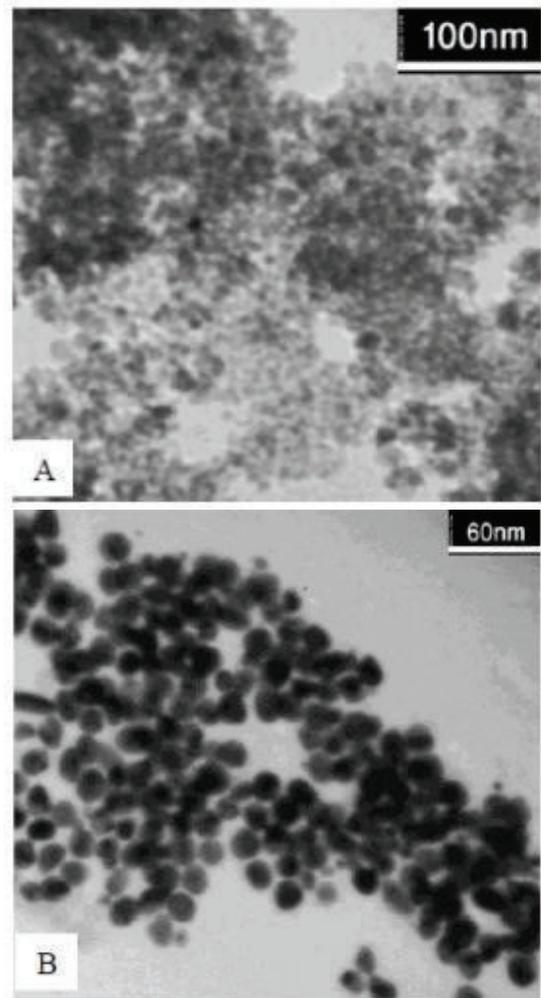
Microscopía de Electrónica de Transmisión (TEM)

El microscopio electrónico de transmisión (TEM) es un instrumento que aprovecha los fenómenos físico-atómicos que se producen cuando un haz de electrones suficientemente acelerado colisiona con una muestra delgada convenientemente preparada. Cuando los electrones colisionan con la muestra, en función de su grosor y del tipo de átomos que la forman, parte de ellos son dispersados selectivamente, es decir, hay una gradación entre los electrones que la atraviesan directamente y los que son totalmente

desviados. Todos ellos son conducidos y modulados por unas lentes para formar una imagen final sobre una CCD que puede tener miles de aumentos con una definición inalcanzable para cualquier otro instrumento. La información que se obtiene es una imagen con distintas intensidades de gris que se corresponden al grado de dispersión de los electrones incidentes. La imagen del TEM tal como se ha descrito ofrece información sobre la estructura de la muestra, tanto si ésta es amorfa o cristalina. Además, si la muestra es cristalina, es decir, hay una estructura de planos periódica, puede ocurrir que varias familias de esos planos cumplan la condición de Bragg y difracten de forma coherente la onda electrónica incidente. Esto da lugar a un diagrama de difracción, que es una imagen de distintos puntos ordenados respecto a un punto central (electrones transmitidos no desviados) que nos aportan información sobre la orientación y estructura del/los cristales presentes [50]. La Figura 20 muestra un microscopio electrónico de transmisión, así como TEM de Fe_3O_4 y de Fe_3O_4 recubierto con Oro y Quitosano.



Figura 20 Microscopio electrónico de transmisión[51], A) TEM de Fe_3O_4 , B) TEM de Fe_3O_4 recubierto con Au-Quitosano [52]



5. APLICACIONES

Las MNPs del tamaño de nanómetros exhiben propiedades intrínsecas y únicas, como alta magnetización de saturación (M_s), biocompatibilidad y menor toxicidad; respecto a esto, se han llevado a cabo algunos adelantos en diversos campos, como las aplicaciones industriales, ambientales, analíticas y biomédicas. En particular, las MNPs han atraído la atención de las aplicaciones biomédicas porque estas partículas tienen facilidad de control, compatibilidad biológica y propiedades fisicoquímicas y magnéticas superiores.

Las aplicaciones biomédicas dependen de las propiedades de las MNPs; tales propiedades, a su vez, se ven afectadas por el tipo de MNPs aplicadas, los métodos de síntesis, la interacción entre las partículas, la distribución del tamaño y la forma de las NPs. Como tal, se debe seleccionar un método de síntesis adecuado para lograr un rendimiento específico (basado en ciertas aplicaciones biomédicas).

Una de las aplicaciones biomédicas más importantes de las MNPs es para el tratamiento del cáncer. Esta enfermedad representa un gran problema de salud pública y se destaca de las demás enfermedades debido a que hasta hoy en día no se ha podido conseguir un tratamiento eficaz que pueda erradicarlo. La relevancia del uso de MNPs radica en que los ferrofluidos son útiles para el transporte de fármacos, la imagen de resonancia magnética y el tratamiento de hipertermia magnética, entre otros.

Transporte de Fármacos

La idea consiste en utilizar nanoestructuras que transporten el fármaco hasta la zona dañada y, solamente cuando han reconocido esta zona, lo liberen como respuesta a un cierto estímulo. Para ello es necesaria la previa encapsulación o desactivación de los fármacos para que no actúen durante su tránsito por el cuerpo, de forma que mantengan intactas sus propiedades fisicoquímicas y que se minimicen los posibles efectos secundarios en otras zonas del cuerpo. Una vez que el fármaco ha llegado a su destino, debe liberarse a una velocidad apropiada para que sea efectivo, lo cual se puede hacer mediante una variación de ciertas condiciones (pH o temperatura)

en la zona dañada, o mediante el control preciso de la velocidad de degradación del material encapsulante [53].

Las nanopartículas magnéticas o ferrofluidos pueden ser utilizados para el transporte de fármacos controlado magnéticamente. Esta tecnología está basada en unir determinados medicamentos anticancerígenos con ferrofluidos que concentran dicho medicamento en un área de interés (tumor) por medio de campos magnéticos [54].

Imagen de Resonancia Magnética

Una imagen por resonancia magnética (MRI por sus siglas en inglés) es una técnica no invasiva que utiliza el fenómeno de la resonancia magnética nuclear para obtener información sobre la estructura y composición del cuerpo a analizar. Esta información es procesada por ordenadores y transformada en imágenes del interior de lo que se ha analizado. Es usada principalmente en medicina para observar alteraciones en los tejidos y detectar cáncer y otras patologías.

Se utilizan campos magnéticos para alinear la magnetización nuclear de (habitualmente) núcleos de hidrógeno del agua en el cuerpo. Estos núcleos resuenan a una frecuencia proporcional al campo magnético ejercido de forma que se puede aplicar un campo de radiofrecuencia (RF) para alterar sistemáticamente el alineamiento de los espines de esa magnetización, causando que los núcleos de hidrógeno produzcan un campo magnético rotacional detectable por el escáner. Esa señal puede ser manipulada con campos magnéticos adicionales y así construir con más información imágenes del cuerpo [55].

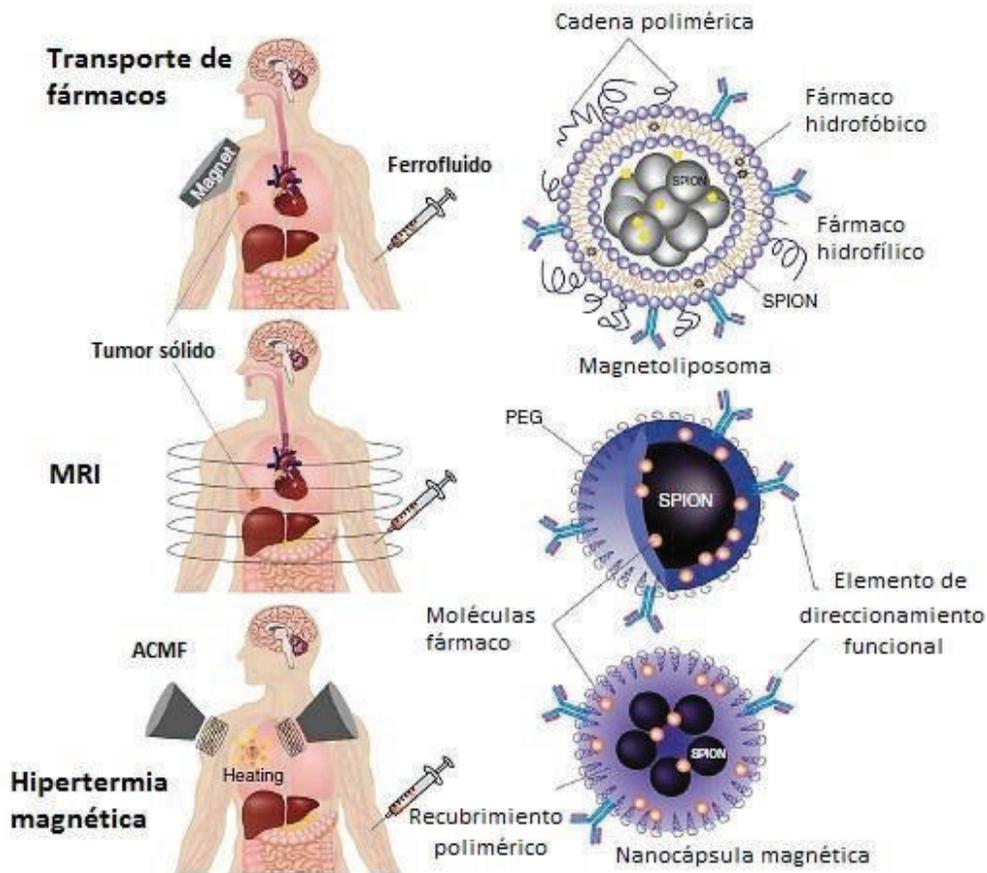


Figura 21 Transporte magnético de fármacos, MRI e hipertermia magnética

Hipertermia magnética para el tratamiento contra el cáncer

La hipertermia es comúnmente definida como una elevación anormal de la temperatura corporal llevada a cabo artificialmente por medio de dispositivos médicos externos. La hipertermia es típicamente utilizada para mitigar o disminuir quistes, inflamación y dolor causado por artritis incrementando el flujo sanguíneo para proveer nutrición a los tejidos afectados y reducir los espasmos musculares. Además, la hipertermia es aplicada en tratamiento contra el cáncer ya que las células cancerígenas son significativamente vulnerables a altas temperaturas a comparación de las células sanas. La sensibilidad de las células cancerígenas a las altas temperaturas o el calor se deriva de la insuficiencia de oxígeno en sus propias células debido al pobre flujo sanguíneo en la región afectada. Las células sanas pueden organizar el flujo sanguíneo sistemáticamente de

manera notable y disipar cualquier calor adicional en el sistema vascular que las rodea por medio de conducción y convección. No obstante, las células cancerígenas demuestran una menor capacidad para promover un sistema vascular y, por ende, el flujo sanguíneo disminuye y se sobrecalienta (a una temperatura superior a 42 °C). Así, la viabilidad de la célula tumoral se reduce considerablemente en el rango de 41 °C a 47 °C, mientras que las células sanas difícilmente se ven afectadas [56].

Técnicas de aplicación de hipertermia

Existe un amplio rango de métodos para la aplicación de hipertermia que podemos clasificar en tres grupos: (I) hipertermia de cuerpo completo, (II) hipertermia por medio de aplicadores inalámbricos e (III) hipertermia por inserción de fuente de calor (WB, WA y HIS respectivamente, por sus siglas en inglés). Cada una de estas técnicas presenta beneficios y usos individuales, por ejemplo, la técnica WB es apropiada para pacientes cuyo cuerpo completo está invadido de cáncer, mientras que WA es mucho más efectivo a comparación de los otros dos métodos ya que se concentra en las regiones afectadas causando menor daño a las células sanas y así evitar cualquier inconveniencia con los pacientes. A continuación describiremos con un poco más de detalle las técnicas de hipertermia anteriormente mencionadas: [57]

(I) Hipertermia WB: Es el principal método de hipertermia. Es normalmente utilizado para tratar cáncer en metástasis y el instrumento utilizado cubre el cuerpo completo del paciente a excepción de la cabeza. Los dispositivos que suelen utilizarse son cámaras térmicas, cobertores de agua caliente, baños de tina con agua caliente y cera. La simplicidad de este método es recomendado para pacientes que tienen un riesgo alto de recaída después de removerles un tumor por medio de cirugía. Sin embargo, puede tener ciertas desventajas ya que un sobrecalentamiento superficial podría causar quemaduras y lesiones térmicas. Otra de las desventajas es que las altas temperaturas en el cuerpo pueden influenciar negativamente a las células sanas ya que pueden causar problemas cardiacos y cambios en el sistema de coagulación intravascular.

(II) Hipertermia WA: Es un método no invasivo que se aplica de manera local o regional. Los aplicadores envían ondas al área objetivo (tumor) y la energía de la onda se transforma en

calor. Suele aplicarse por medio de radiofrecuencias o microondas. Cuando la región afectada se coloca entre dos placas capacitivas cargadas, la grasa alrededor de esa región se calienta superficialmente. En áreas más profundas, la distribución del calor disminuye y pierde homogeneidad y uniformidad. La alta frecuencia de la energía de las microondas hace que las moléculas vibren y la temperatura de esa área se eleve. Las microondas tienen una distribución de temperatura más eficiente que las radiofrecuencias debido a que tienen una mejor convección. Sin embargo, a pesar de que las microondas se consideran como el mejor método para tratar tumores superficiales, tampoco tienen la capacidad de penetrar y afectar tumores profundos.

(III) Hipertermia HIS: En este método de aplicación de hipertermia, las fuentes que producen calor se insertan dentro o alrededor del área afectada por medio de una cirugía, causando complicaciones e incomodidad en el paciente durante y después de la terapia. Es por esto que se le llama método invasivo. [57]

A raíz de estas ventajas y desventajas se busca utilizar un método de hipertermia novedoso y eficaz, y es aquí donde entra la hipertermia magnética (MMHT por sus siglas en inglés).

Las modalidades de MMHT se pueden llevar a cabo por medio de cuatro diferentes estrategias: I) hipertermia de embolización arterial, II) hipertermia de inyección directa, III) hipertermia intracelular y IV) hipertermia de implante intersticial (AEH, DIH, IH e IHH respectivamente, por sus siglas en inglés. Estas estrategias se describen brevemente a continuación:

I) AEH: Es de origen intravascular. La administración del agente magnético se lleva a cabo embolizando arterialmente los vasos sanguíneos de los tumores usando micro o nano-partículas ferromagnéticas (mono o multi dominio).

II) DIH: Es de origen extracelular. Se inyecta una suspensión directamente en las células cancerígenas. Los agentes utilizados son los mismos que en AEH. Ya que es independiente de las vías arteriales, este método puede utilizarse en un amplio rango de tipos de tumores.

III) IH: Es de origen intracelular. Se administra el agente magnético (nanopartículas) por medio de embolización arterial e inyección directa o intravenosa. Brinda la habilidad de tratar células cancerígenas dispersadas y/o en metástasis. Es un método seguro ya que requiere la aplicación de un campo magnético bajo o moderado. Dependiendo de la vía de entrega, tiene las ventajas y desventajas de las terapias AEH y DIH. Se puede mejorar su eficiencia ya que tiene el potencial de enfocarse en las células afectadas en base al tipo de partículas utilizadas. Es considerada la estrategia más óptima.

IV) IHH: Es de origen intersticial y se lleva a cabo implantando directamente semillas ferromagnéticas (termo semillas) o estents (endoprótesis vasculares). Esta técnica se puede utilizar junto con otras modalidades tradicionales para mejorar su eficiencia. La gran mayoría de las células sanas no se ven afectadas ya que las termosemillas se implantan en las células cancerígenas directamente. La duración del tratamiento es reducida debido a que el calentamiento inicial de las semillas es rápido.

Es decir, la hipertermia magnética se lleva a cabo mediante la dispersión de nanopartículas magnéticas en todo el tejido objetivo, aplicando un campo magnético estático externo que induce una magnetización en las nanopartículas y, al aplicar un campo magnético de corriente alterna con una frecuencia suficientemente alta, la magnetización de las partículas es invertida continuamente, lo que se traduce en una conversión de energía magnética a energía térmica. Este calor se libera al tejido enfermo que está rodeado por las nanopartículas. Si la temperatura puede mantenerse por encima del umbral terapéutico de 42°C durante 30 minutos o más, el cáncer se destruye. Este tipo de tratamiento suena atractivo porque asegura que solo el tejido objetivo se calentará [57].

Resultados

El efecto del recubrimiento de las SPMNPs en las propiedades de hipertermia

Las SPMNPs que no están recubiertas tienen la dificultad de mantenerse estables en una suspensión coloidal, además de presentar problemas durante el proceso de síntesis y aplicación de hipertermia por medio de nanofluidos magnéticos (MNGHT por sus siglas en inglés) debido a

que son hidrófobas y tienen una relación área-volumen muy alto. Algunos de estos problemas son la sensibilidad superficial al aire y humedad y la aglomeración y formación de “clústeres” a causa de la atracción entre dipolos, lo que causa un comportamiento similar al de las partículas ferromagnéticas (aparición de H_c y M_r) y, a consecuencia de esto, el tamaño de la partícula crece.

Además de los dos problemas anteriormente mencionados, los cuales se deben resolver antes de aplicar MNFHT, las SPMNPs con biocompatibilidad, biodegradabilidad, estabilidad (en un medio líquido a un pH neutral dependiente del tamaño de la partícula) y la no toxicidad son esenciales en MNFHT. Por ende, la química superficial de las SPMNPs tiene un rol crítico que se puede llevar a cabo mejorando las fuerzas estéricas y repulsivas electrostáticas para impedir la formación de aglomeraciones, así previniendo la oxidación y proveyendo una superficie adecuada para MNFHT. Un ejemplo de esto se puede apreciar en la Figura 22 [57].

El recubrimiento de las partículas es considerado como uno de los requerimientos más importantes en MNFHT para lograr una terapia exitosa, la cual no podría ser lograda usando solamente MNPs que no estén recubiertas por las siguientes razones:

- a) Conservación de las propiedades fisicoquímicas de las SPMNPs
- b) Escudo biocompatible y no tóxico alrededor de las SPMNPs porque su superficie está en contacto directo con la sangre y tejidos.
- c) Creación de moléculas hidrófilas en la superficie para mejorar la dispersión de las SPMNPs (previniendo la aglomeración y controlando el tamaño de la partícula, reduciendo así el riesgo de obstruir los capilares sanguíneos) y la circulación de la sangre (para transportar las SPMNPs al área objetivo).
- d) Reducción de la sensibilidad (al aire y humedad) de la superficie de las SPMNPs y creando superficies más apropiadas para funcionalización y absorción de proteínas.
- e) Prevención de la opsonización de las SPMNPs (actuando como bacterias) por medio del sistema retículo endotelial que causa que se disipen rápidamente en el sistema sanguíneo antes de llegar al área objetivo.

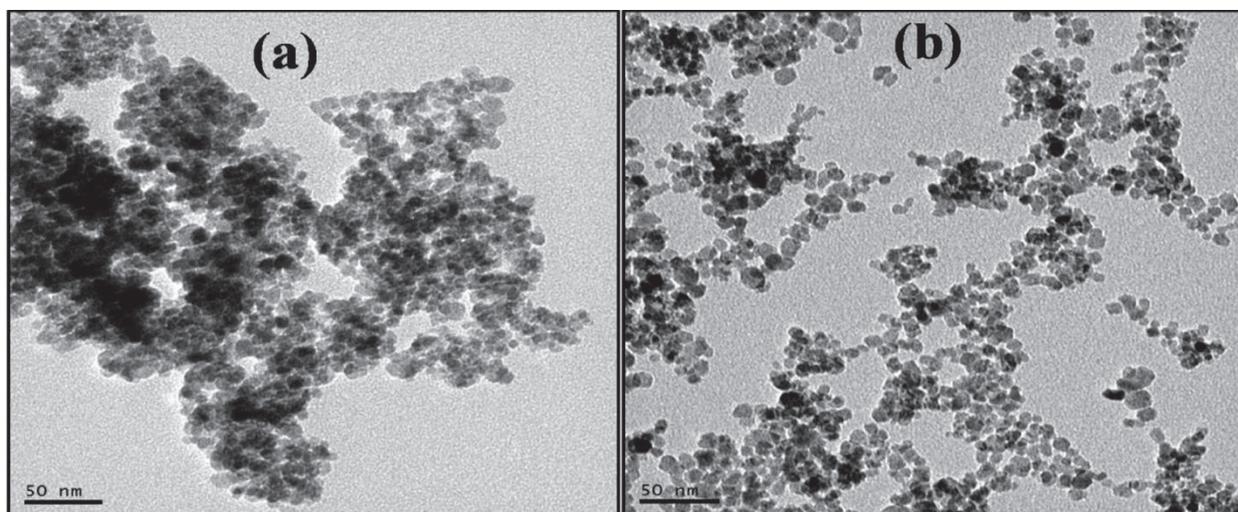


Figura 1 2 Imágenes de TEM de (a) NPs de CoFe_2O_4 no recubiertas y (b) NPs de CoFe_2O_4 recubiertas con OA-PEG (imagen tomada de la referencia ([57])).

El recubrimiento de la superficie de las SPMNPs puede influenciar significativamente en sus propiedades magnéticas y puede formar un material nuevo con propiedades mejoradas (combinación de las partículas y recubrimiento). La gran diferencia entre SPMNPs recubiertas y no recubiertas es el valor de M_s . En este último caso, debido a que la relación superficie-volumen es grande, la fuerza de atracción entre las SPMNPs crece y éstas se agregan, facilitando así la temperatura de bloqueo y reduciendo su magnetización. En el primer caso, se fuerza a la T_B a ocurrir a bajas temperaturas, lo que lleva al aumento de la magnetización y, subsecuentemente, el aumento del SAR [58]. Las SPMNPs recubiertas (con alto SAR) han mostrado tener una mayor capacidad para quemar las células cancerígenas a menor tiempo de haber sido introducidas en el cuerpo humano a menor concentración (dosis).

Se ha aplicado una gran variedad de materiales como recubrimientos de SPMNPs para aplicaciones *in vivo*, como la MNFHT. Estas aplicaciones se pueden clasificar como orgánicas o inorgánicas con sus respectivas subcategorías, como se puede observar en la Figura 23. Los compuestos orgánicos se utilizan para funcionalizar las SPMNPs empleando grupos funcionales reactivos, como grupos hidroxilo, aldehído, amino y carboxilo para posteriores interacciones para mejorar las propiedades. Estos tipos de recubrimientos son capaces de mantener las propiedades magnéticas de estas partículas simultáneamente mientras mantienen las propiedades orgánicas de las mismas, dependiendo también del tipo de estructura del recubrimiento. El recubrimiento

inorgánico hace que la superficie de las SPMNPs se una a ligandos biológicos mientras se mantiene la estabilidad de las partículas para hacer que las SPMNPs se centren específicamente en el objetivo. Además, tales estabilizadores pueden poseer propiedades distintas como alta densidad de electrones, fotoluminiscencia y fuerte absorción óptica para mejorar la eficiencia de los semiconductores. En la Figura 24 podemos apreciar visualmente los tipos de estructuras de los recubrimientos.

Efectos del tamaño de partícula y la forma de las MNPs en las propiedades de la hipertermia

Las variaciones de propiedades magnéticas dependen en gran medida del tamaño y forma de las nanopartículas. Notablemente, un tamaño de partícula pequeño conduce a una alta magnetización, así como a una potencia de calentamiento de alta inducción, mientras que una partícula de tamaño menor a 5 nm causa algunos trastornos en el spin de la superficie de las NPs y, a causa de esto, la magnetización disminuye. Tomando el tamaño óptimo de las partículas [59] en cuenta como un parámetro de ajuste crítico para MNFHT, las MNPs con tamaño de entre $5 < d < 20$ nm afectan significativamente los valores crecientes de M_s y SAR relacionados con el comportamiento de SPM (relajaciones de Néel y Brown). Muller *et al.* [60] reportaron que la curva de histéresis con baja M_r indica que las MNPs están en estado SPM. Ellos compararon las MNPs de un solo dominio con diferentes tamaños de partículas (10.9, 12.6, y 20.9 nm).

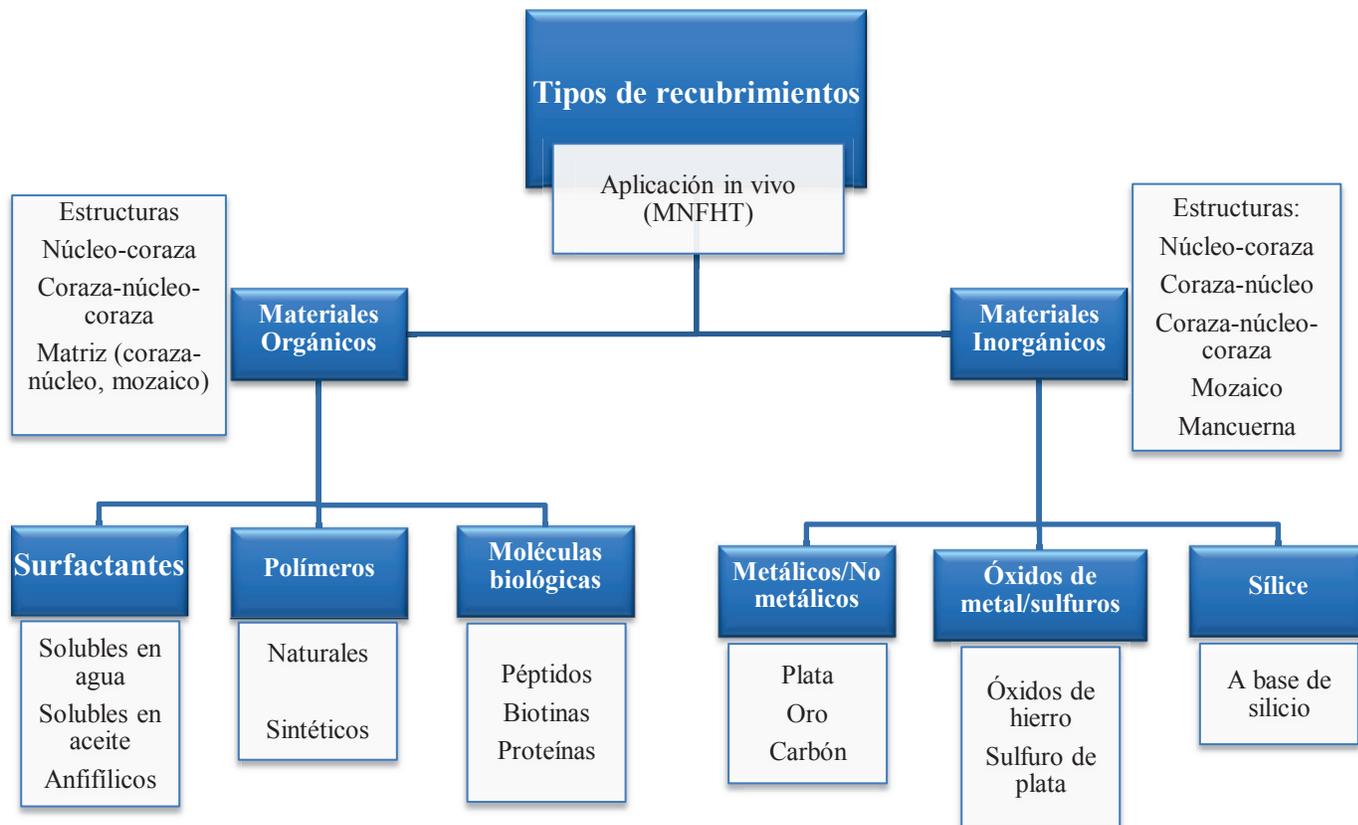


Figura 23 Tipos de recubrimientos para SPMNPs (imagen tomada de la referencia ([57]).

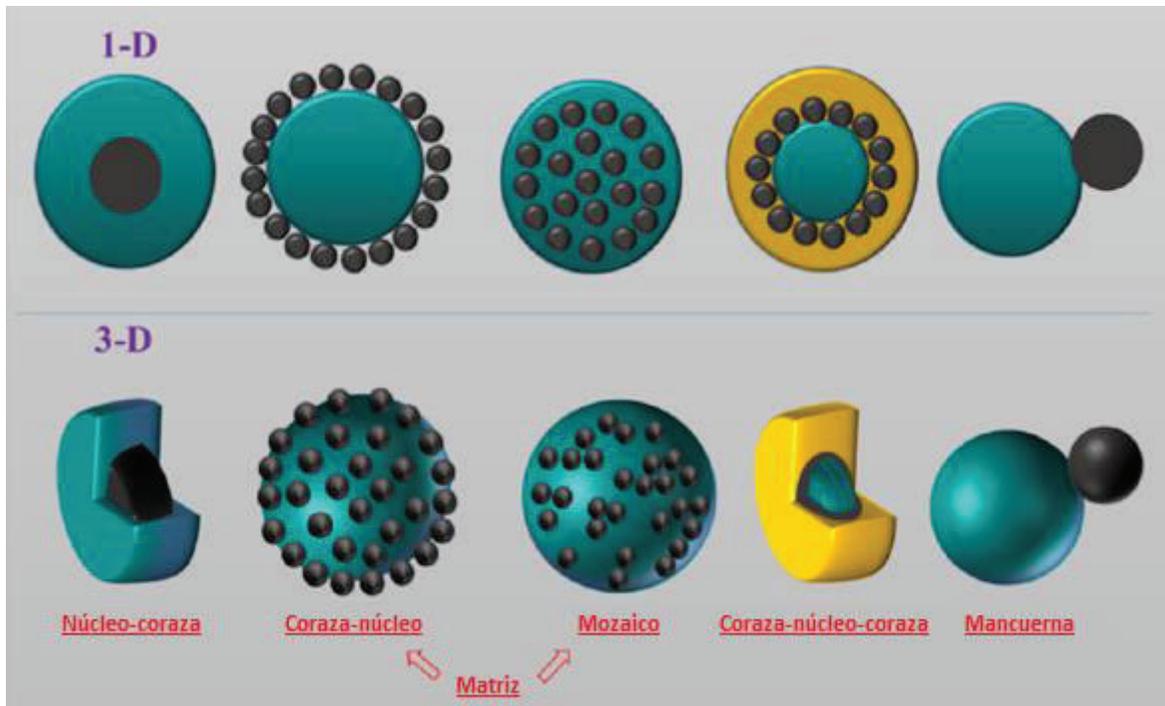


Figura 24 Estructuras de MNPs recubiertas (figura adaptada de la referencia [57])

Aun cuando se incrementa el tamaño de la partícula en mono dominio, la M_s aumentó de 64.9 emu / g a 79.9 emu / g, y H_c and M_r aparecieron gradualmente, lo que implica que el comportamiento magnético está cambiando de SPM a FOM. Además, se dieron cuenta de que la distribución de tamaño general puede influir negativamente en las propiedades magnéticas debido a la orientación estadística de las partículas. Gonzalez-Fernandez *et al.* [61] investigaron el efecto del tamaño de la partícula (variando de 5 nm a 110 nm) en el valor de SAR. Los valores de SAR máximos y mínimos de 137 y 1 W / g pertenecen a 24 y 110 nm, respectivamente. Reportaron que el valor más alto de SAR se ajusta al comportamiento SPM (según lo propuesto por primera vez por Rosensweig [62]; las MNPs eran mono dominio con una distribución de tamaño estrecha). Como el tamaño de la partícula aumentó moderadamente, el valor de SAR disminuyó hasta que se volvió nulo al alcanzar la partícula multidominio (110 nm). Cuando la dispersión de las MNPs cambia de monodisperso a polidisperso, el valor de SAR disminuye debido a la reducción en la distribución homogénea de partículas, que ayuda al aumento de la generación total de calor. Por lo tanto, la distribución del tamaño juega un papel importante en el valor del calentamiento por inducción.

Además, la anisotropía de forma es otro parámetro importante para mejorar las propiedades magnéticas. Mohapatra et al. [63] sintetizó NPs de Fe_3O_4 en forma de barra y esféricas. Aunque ambas MNPs mostraron un comportamiento SPM (H_c y M_r insignificantes), las MNPs en forma de C demostraron una mayor magnetización que su contraparte. Por ejemplo, la M_s de nano barras 50 nm de diámetro fue de 58 emu / g, mientras que la de las NPs esféricas con el mismo material y volumen (igual a 16 nm) era de 83 emu / g. Mencionaron que esta diferencia en la magnetización se relaciona no sólo con el recubrimiento de rotación superficial, sino también con la anisotropía de las nano barras, evitando que se magneticen en direcciones separadas de la magnetización a lo largo de su eje de fácil imanación magnética. En la literatura podemos encontrar estudios realizados donde se ha concluido que las MNPs esféricas de aproximadamente 12 nm de diámetro son consideradas como buenas candidatas para hipertermia magnética ya que alcanzan la temperatura deseada sin causar un sobrecalentamiento. Esto también dependerá del material utilizado.

Efectos de la frecuencia y amplitud del campo magnético en las propiedades de la hipertermia

El aumento y la disminución de la frecuencia y la amplitud de ACMF influyen directamente en el valor de la potencia de calentamiento por inducción. En general, el valor de SAR aumenta al aumentar la frecuencia, pero debe enfocarse en el rango limitado. Para HT, los valores definitivos de los parámetros de ACMF pueden ser efectivos a 500 kHz y 10 kA / m para frecuencia y amplitud, respectivamente. Por lo tanto, de acuerdo con la ley de inducción, la multiplicación de frecuencia, f , y la fuerza del campo magnético, H , no debe ir más allá del valor aceptado de 5×10^9 A / (ms) para evitar los problemas potenciales que produce la existencia de las corrientes de Foucault inducidas para los pacientes cuando se inyecta un nanofluido a sus cuerpos en la presencia de un ACMF [64], [65]. Li et al. [66] supusieron que el tamaño de la partícula depende del valor de SAR, pero encontraron que los parámetros de ACMF desempeñaban papeles inevitables, y los resultados óptimos pertenecían a NPs de Fe_3O_4 con 24 nm de diámetro cuando se exponían a ACMF a 100 KHz y 300.33 Oe. Lahiri *et al.* [67] cubrió NPs esféricas de Fe_3O_4 con fosfato por medio del método de síntesis de coprecipitación y luego determinó los valores de potencia de calentamiento de inducción para MNFHT a través de ACMF con frecuencia de 260

KHz y muy bajas intensidades de 10.30, 9.17, 8.04, 6.53 y 4.52 Oe. Los valores de SAR disminuyeron de 11.1 W / g a 5.3 W / g, y este hallazgo indica que la interacción dipolar y la aglomeración de partículas mejoraron como consecuencia, con la altura de barrera de anisotropía, la susceptibilidad, el ciclo de histéresis y el tiempo de relajación de Néel reducido, los cuales ayudaron a disminuir los valores de SAR. Se determinaron los efectos de las variaciones de intensidad magnética (167.6, 251.4 y 335.2 Oe) en el SAR y T_H de Fe_3O_4 no recubierto y Fe_3O_4 recubierto con CS [68]. A menor amplitud, el SAR y el T_H de las MNPs no recubiertas fueron más altos que los de las recubiertas; sin embargo, al aumentar las intensidades, estos valores aumentaron significativamente a 118 W / g y 66 ° C a altas amplitudes.

6. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

La aplicación de SPMNPs como agentes de calentamiento en MNFHT ha supuesto un avance significativo en los tratamientos del cáncer debido a su alta eficacia para la aplicación in vitro y los posteriores ensayos in vivo. La inyección intravenosa de SPMNPs ayuda a mejorar la efectividad terapéutica a través de una distribución de calor homogénea en un procedimiento seguro. Los parámetros de hipertermia magnética como SAR y T_H actúan críticamente en la eliminación de las células cancerosas sin daño significativo a las células sanas, particularmente el sobrecalentamiento. Por lo tanto, teniendo en cuenta las características y la química de la superficie de las MNP en estado superparamagnético, así como las características de la ACMF, que afectan a SAR y T_H , son notablemente importantes.

Los requisitos de estos factores y parámetros se resumen de la siguiente manera:

- Si la temperatura de Curie de las SPMNP es muy alta, puede ocurrir un sobrecalentamiento entre las células sanas. Por lo tanto, se puede aplicar revestimiento con materiales no magnéticos o sustituir con menos elementos magnetizados para reducir el T_C y luego mantener el T_H en el rango seguro de 42°C a 47°C .
- Aunque el pequeño tamaño de las MNP produce algunos beneficios, como estar en estado superparamagnético, mejor dispersión, distribución de las NPs y calor y prevención de la aglomeración, aumentar el valor de SAR, por debajo del cierto tamaño de partícula (2 nm a 5 nm) de los MNPs causan incapacidad para mostrar sus propiedades correctamente, y luego su funcionalidad disminuye.
- La aplicación de MNPs recubiertas en MNFHT superó a las MNPs no recubiertas debido a las propiedades mejoradas, como la biocompatibilidad, la dispersión homogénea y la T_H moderada. Sin embargo, se debe considerar recubrir una capa delgada para evitar la reducción de los valores de M_s y SAR.
- La frecuencia y la intensidad del ACMF desempeñan un papel decisivo en la potencia de calentamiento por inducción, el tiempo de saturación de las MNPs y la estabilidad en un rango de

hipertermia aceptable. Claramente, las amplitudes muy bajas y muy altas son directamente proporcionales al valor de SAR con T_H insatisfactorio

Obviamente, la eficacia de MNFHT se ha encontrado claramente que depende de la química de la superficie de las MNPs que mediante la aplicación de biopolímeros como estabilizadores para las MNPs de núcleo-capa o mesoporosos se puede aumentar. Mientras tanto, la sustitución de MNP con otras NP con propiedad fototérmica puede mejorar significativamente la destrucción de las células afectadas.

Algunos problemas que se deben resolver son el mejorar la estabilidad y viabilidad de IONPs en condiciones ambientales extremas y síntesis de los materiales a gran escala o escala industrial. El trabajo futuro en esta área debe enfocarse en reducir la toxicidad y degradabilidad de las IONPs estén recubiertas o no y desarrollar u optimizar técnicas de síntesis cada vez más eficientes por medio de las cuales podamos obtener una mayor homogeneidad, dispersión y control de forma y tamaño de las nanopartículas.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. María Gabriela Passaretti, L.A.C.y.A.E.C., <http://revistaconciencia.com/una-mirada-al-universo-nanotecnologico--parte-1-/>. 2017.
2. Lopez-Oyama A.B.; Gomez-Corrales R.; Espinoza Maldonado I.G . *Libro introducción a los nanomateriales*. En prensa Editorial UNISON.
3. Gogotsi Y. et al. *Nanomaterials Handbook*. Taylor and Francis Group. 2006. ISBN 0-8493-2308-8
4. Lei Nia, E.A., *Decomposition of metal carbides as an elementary step of carbon nanotube synthesis*. Carbon 2009 **47**: p. 8.
5. Alonso M, F., *eras , arreto rau o . ísica. éxico [etc.]*, Fondo Educativo Interamericano. 1981.
6. Chamé Fernandez K., *Síntesis y Caracterización de Nanopartículas Magnéticas*, in *Centro de Investigación en Óptica*. 2013.
7. García Jimeno S., *Nanopartículas magnéticas para aplicaciones biomédicas*, in *Facultat de Farmacia*. 2012.
8. t ins P, o., ismondi . *Principios de química*. Buenos Aires édica Panamericana; 2006, *Principios de química*. 2006.
9. ur ano de rcilla , u.a.G., Gracia Nuño, *Física General*. 2003.
10. Vallet-Regi M, Arcos Navarrete D., *Magnetic Nanoceramics for Biomedical Applications*. 2nd ed. 2016: RSC Nanoscience & Nanotechnology.
11. Alatorre, M.A.E.y.M., *Medición de Susceptibilidad Magnética X de Materiales*. 2005, CENAM: CENAM.
12. Weeks, J., *Magnetic Behavior of Materials*. 2008. <http://www.madsci.org/posts/archives/2008-08/1219953614.Ph.r.html>
13. Ramos, J., *¿Qué curva es? ¿Cuál es su utilidad?* 2016. <http://www.sectorelectricidad.com/11611/que-curva-es-cual-es-su-utilidad/>
14. Johnson, J., *Hydraulic-Electric Analogies, Part 5: Current and Electrical Fields*. 2014, *Hydraulics and Pneumatics*. <http://www.hydraulicspneumatics.com/other-technologies/hydraulic-electric-analogies-part-5-current-and-electrical-fields>
15. Kolhatkar, A., et al., *Tuning the Magnetic Properties of Nanoparticles*. International Journal of Molecular Sciences, 2013. **14**(8): p. 15977.

16. Wu Z., Yu T., Jiang C., Kim W., *Recent progress on magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, surface functional strategies and biomedical applications*. Science and Technology of Advanced Materials, 2015. **16**(2): p. 023501.
17. Huber DL., *Synthesis, properties, and applications of iron nanoparticles*. US National Library of Medicine National Institutes of Health, 2005. 1(5):482–501.
18. S. F. Hasany, I.A., Rajan J, A. Rehman, *Systematic Review of the Preparation Techniques of Iron Oxide Magnetic Nanoparticles*. Scientific & Academic Publishing, 2012. **2**: p. 148-158.
19. Attarad A., Hira Z., Muhammad Z., Ihsan H., Abdul R., Joham S., Altaf H., *Synthesis, characterization, applications, and challenges of iron oxide nanoparticles*. Nanotechnology, Science and Applications, 2016. **9**: p. 49-67.
20. Cuenya, B.R., *Synthesis and catalytic properties of metal nanoparticles: Size, shape, support, composition, and oxidation state effects*. Thin Solid Films, 2010. **518**(12): p. 3127-3150.
21. Akbarzadeh, A., M. Samiei, and S. Davaran, *Magnetic nanoparticles: preparation, physical properties, and applications in biomedicine*. Nanoscale Research Letters, 2012. **7**(1): p. 144-144.
22. Sophie Laurent, D.F., Marc Port, Alain Roch, Caroline Robic, Luce Vander Elst and Robert N. Muller, *Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Vectorization, Physicochemical Characterizations, and Biological Applications*. Chemical Reviews, 2008. **108**: p. 2064–2110.
23. Soenen S., Brisson A., De Cuyper M, *Addressing the problem of cationic lipid-mediated toxicity: the magnetoliposome model*. Biomaterials, 2009. **22**: p. 691-701.
24. Woo K., Hong J., Choi S., Lee H., Ahn J., Kim C., Sang W., *Easy Synthesis and Magnetic Properties of Iron Oxide Nanoparticles*. Chemistry of Materials, 2004. **16**(14): p. 2814-2818.
25. Sun, F.Z., J. Wang, W. Xu, Q. Zhang, , *Fe₃O₄ Magnetic Nanoparticles Synthesis from Tailings by Ultrasonic Chemical Co-precipitation*, S. Wu, A. . book, 2011. **65**: p. 1882-1884.
26. ElBayoumi T., Torchillin V., Weissig V., *Liposomes: Methods and Protocols*,. Pharmaceutical Nanocarriers, 2010. **1**.
27. Wei W., Quanguo H., Changzhong J., *Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis and Surface Functionalization Strategies*. Nanoscale Res Lett. , 2008. **3**: p. 397–415.
28. Salazar-Alvarez, G., M. Muhammed, and A.A. Zagorodni, *Novel flow injection synthesis of iron oxide nanoparticles with narrow size distribution*. Chemical Engineering Science, 2006. **61**(14): p. 4625-4633.
29. Ling D., Hyeon T., *Chemical design of biocompatible iron oxide nanoparticles for medical applications*. US National Library of Medicine National Institutes of Health, 2013. **9**: p. 1450-66.

30. Unsoy G., Yalcin S., Khodadust R., Gündüz G., Gunduz U., *Synthesis optimization and characterization of chitosan-coated iron oxide nanoparticles produced for biomedical applications*. **14**. 2012.
31. Campos, E., Villela, B., S., Pinto, D., Irineu, S., Mattos, E., Lazzarini, R., *Synthesis, Characterization and Applications of Iron Oxide Nanoparticles - a Short Review*. 2015. **7**: p. 267-276.
32. Thorek D., Chen A., Czupryna J., Tsourkas A., *Superparamagnetic iron oxide nanoparticle probes for molecular imaging*. *Ann Biomedical Engineering*, 2006. **34**: p. 23-38.
33. Narayanan K., Sakthivel N., *Biological synthesis of metal nanoparticles by microbes*. *Advanced Colloid Interface Science*. , 2010. **156**: p. 1-3.
34. Rui H., Ruijun X., Zhichuan X., Yanglong H., Song G., Shouheng S., *Synthesis, Functionalization, and Biomedical Applications of Multifunctional Magnetic Nanoparticles*. *Advanced Materials*, 2010. **22**: p. 2729–2742.
35. Auzans, E., Zins, D., Blums, E., Massart, R., *Synthesis and properties of Mn-Zn ferrite ferrofluids*. *Journal of Materials Science*. 1999. **34**: p. 1253-1260.
37. Tarafdar, J. and T. Adhikari, *Nanotechnology in Soil Science*. 2015. 775-807.
38. Malik, M.A., M.Y. Wani, and M.A. Hashim, *Microemulsion method: A novel route to synthesize organic and inorganic nanomaterials: 1st Nano Update*. *Arabian Journal of Chemistry*, 2012. **5**(4): p. 397-417.
39. J. Vidal-Vidal, J.R., and M. A. López-Quintela, *Synthesis of monodisperse maghemite nanoparticles by the microemulsion method*. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2006. **288**(1-3): p. 184.
40. Croda Crop Care, *Método de síntesis por microemulsión*. <https://www.crodacropcare.com/es-mx/products-and-applications/microemulsion>
41. Pedro T., María P., Sabino V., Teresita G., Carlos J., *The preparation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine*. *J. Phys. D: Appl. Phys.*, 2003. **36**.
42. Roca, A.G., et al., *Structural and magnetic properties of uniform magnetite nanoparticles prepared by high temperature decomposition of organic precursors*. *Nanotechnology*, 2006. **17**: p. 6.
43. Pura Química, *Algunos métodos de descomposición*. 2011. <http://blogdequimica4.blogspot.com/2011/05/sustancias-simples-y-compuestas.html>
44. Abu Mukh-Qasem, R. and A. Gedanken, *Sonochemical synthesis of stable hydrosol of Fe₃O₄ nanoparticles*. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2005. **284**(2): p. 489-494.

45. Australian Microscopy and Microanalysis Research Facility, *X-ray diffraction machine*. 2014. <http://www.ammrf.org.au/myscope/xrd/background/>
46. Loh K., Loh, Kee Shyuan, Yook L., Musa A., Aziz S., Ishak Z., *Use of Fe₃O₄ Nanoparticles for Enhancement of Biosensor Response to the Herbicide 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid*. **8**. 2008.
47. Welsch U., Sobota J., *Histología* 2008. Editorial Médica Panamericana. ISBN 9788498351781
48. Heinz Duelli, *Rasterelektronenmikroskopie Mikrotechnik*. 2017, FH Vorarlberg University of Applied Sciences. <https://www.fhv.at/forschung/mikrotechnik/unsere-forschungsschwerpunkte/analytik/rasterelektronenmikroskopie/>
49. Akbarzadeh A., Samiei M., Woo S., Anzaby M., Hanifehpour Y., Tayefi H., Davaran S., *Synthesis, characterization and in vitro studies of doxorubicin-loaded magnetic nanoparticles grafted to smart copolymers on A549 lung cancer cell line*. 2012. **10**. 46.
50. Universitat Politècnica de València. *Microscopía Electrónica de Transmisión*. 2012; Available from: <http://www.upv.es/entidades/SME/info/753329normalc.html>.
51. Direct Industry, *MICROSCOPIO ELECTRÓNICO DE TRANSMISIÓN / BIOMÉDICO / MULTIUSOS / DE RESOLUCIÓN ULTRA ALTA*. 2018: Direct Industry. <http://www.directindustry.es/prod/jeol/product-20754-1664568.html>
52. Salehizadeh H., Hekmatian E., Sadeghi M., Kennedy K., *Synthesis and characterization of core-shell Fe₃O₄-gold-chitosan nanostructure*. 2012. **10**. 3.
53. Tessy López, *Nanomedicina Catalítica: Ciencia y Cáncer*. 2013. ISBN 978-607-7781-59-2
54. Tibbals, H., *Medical Nanotechnology and Nanomedicine*. 2010. Editorial CRC Press. ISBN 9781439808740
55. Squire, L., Novelline, R. , *Squire's fundamentals of radiology*. 5th ed. 1997: Cambridge: Harvard University Press.
56. Jordan A., Scholz R., Wust P., Fähling H., Roland F., *Magnetic fluid hyperthermia (MFH): Cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles*. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 1999. **201**(1): p. 413-419.
57. Hedayatnasab, Z., F. Abnisa, and W. Daud, *Review on magnetic nanoparticles for magnetic nanofluid hyperthermia application*. **123**. 2017.
58. Gupta, A., M. Gupta, *Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications*. *Biomaterials*, 2005. **26**(18): p. 3995-4021.
59. Yunok O., Nohyun L., Hyun K., Junghwan O., *In vitro study on apoptotic cell death by effective magnetic hyperthermia with chitosan-coated MnFe₂O₄*. *Nanotechnology*, 2016. **27**(11): p. 115101.

60. Müller, R., Dutz, S. Neeb, A., Cato, A., Zeisberger, M., *Magnetic heating effect of nanoparticles with different sizes and size distributions*. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2013. **328**: p. 80-85.
61. Gonzalez M., Torres, T., Andrés M., Costo, R., de la Presa, P., Serna, C. , Morales, M., Marquina, C., Ibarra, M., Goya, G., *Magnetic nanoparticles for power absorption: Optimizing size, shape and magnetic properties*. Journal of Solid State Chemistry, 2009. **182**(10): p. 2779-2784.
62. Rosensweig, R., *Heating magnetic fluid with alternating magnetic field*. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2002. **252**: p. 370-374.
63. Mohapatra, J., Mitra, A., Tyagi, H., Bahadur, D., Aslam, M., *Iron oxide nanorods as high-performance magnetic resonance imaging contrast agents*. Nanoscale, 2015. **7**(20): p. 9174-9184.
64. Rudolf, H., Silvio, D., Robert, M., Matthias, Z., *Magnetic particle hyperthermia: nanoparticle magnetism and materials development for cancer therapy*. Journal of Physics: Condensed Matter, 2006. **18**(38): p. S2919.
65. Çelik, Ö., M.M. Can, and T. Firat, *Size dependent heating ability of CoFe₂O₄ nanoparticles in AC magnetic field for magnetic nanofluid hyperthermia*. Journal of Nanoparticle Research, 2014. **16**(3): p. 2321.
66. Z. Li, X. Yin, Z. Zhang, Z. He, H. Wang, *A Novel Adaptive Partitioning Method for Wide Area Protection*. in *2011 Asia-Pacific Power and Energy Engineering Conference*. 2011.
67. Lahiri, B.B., T. Muthukumaran, and J. Philip, *Magnetic hyperthermia in phosphate coated iron oxide nanofluids*. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2016. **407**: p. 101-113.
68. Shete, P. B., Patil, R. M., Thorat, N. D., Prasad, A., Ningthoujam, R. S., Ghosh, S. J., Pawar, S. H., *Magnetic chitosan nanocomposite for hyperthermia therapy application: Preparation, characterization and in vitro experiments*. Applied Surface Science, 2014. **288**: p. 149-157.