

# Una guía para el estudio de nanopartículas magnéticas de óxidos de hierro con aplicaciones biomédicas. Parte I

Diego F. Coral<sup>1</sup> y Jenny A. Mera<sup>2</sup>

Recepción: 01-02-2017 | Aceptación: 15-04-2017 | En línea: 08-05-2017

MSC:00A79 | PACS:61.46.Bc, 75.75.-c, 75.75.-cd, 81.16.Be

doi:10.17230/ingciencia.13.25.10

---

## Resumen

El siguiente artículo corresponde a una revisión teórica y experimental sobre las principales propiedades físicas de un sistema de nanopartículas magnéticas con aplicaciones en el tratamiento del cáncer por hipertermia magnética. Así, se divide el mismo en dos partes: en la primera parte, correspondiente a esta entrega, se realiza una revisión teórica detallada sobre las principales propiedades de las nanopartículas, y las leyes físicas que las rigen, tales como magnetización, interacciones entre partículas y su ordenamiento en suspensiones coloidales. En una segunda entrega, se tratarán temas como la síntesis de nanopartículas, técnicas y modelos de caracterización física y medidas experimentales de disipación de calor bajo campos de radiofrecuencia, y su correlación con los modelos mostrados en este artículo. Se presenta este trabajo como una guía ya que ofrece una serie de pautas importantes para tener en cuenta al momento de realizar una investigación en nanopartículas magnéticas.

**Palabras clave:** Disipación de calor; hipertermia magnética; nanopartículas magnéticas; óxidos de hierro; propiedades.

---

<sup>1</sup> Institución Universitaria CESMAG, [dfcoral@ucesmag.edu.co](mailto:dfcoral@ucesmag.edu.co), <http://orcid.org/0000-0001-7078-2368>, Pasto, Colombia.

<sup>2</sup> Institución Universitaria CESMAG, [gamera@ucesmag.edu.co](mailto:gamera@ucesmag.edu.co), Pasto, Colombia.

---

## A Guide to Study Iron Oxide Magnetic Nanoparticles with Biomedical Applications. Part I

---

### Abstract

In this paper, a theoretical and experimental review of main physical properties of magnetic nanoparticles with application in magnetic hyperthermia is presented. In this way, this work has been divided in two parts: In part I, corresponding with this article, a detailed theoretical review about the particles properties and the physical laws that govern them, such as magnetization, interparticles interactions and structuring in colloidal suspensions is presented. In the Part II, subjects such as nanoparticles synthesis, physical characterization and modeling, experimental determination of heat dissipation under radiofrequency fields, and its correlation with the current models will be presented. This work is intended as a guide because what is expressed therein gives a series of important guidelines to take into account when making a research on magnetic nanoparticles.

**Key words:** Heat dissipation; magnetic hyperthermia; magnetic nanoparticles; iron oxides; properties.

---

## 1 Introducción

Si bien, el estudio de nanopartículas magnéticas (NPM) se ha enfocado en su síntesis y en la optimización de sus propiedades para mejorar elementos magnetoresistivos [1],[2], establecer la spintrónica como nueva tecnología [3], para reemplazar líquidos de enfriamiento en transformadores de potencia eléctricos [4] o para aprovechar su afinidad superficial y usarlas en remediación ambiental, [5], en los últimos años se han abordado estudios sobre las aplicaciones de nanopartículas en medicina para el tratamiento y diagnóstico del cáncer, y han sido las nanopartículas óxidos de hierro (magnetita  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , maghemita  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) las que han tomado gran importancia en este tipo de aplicaciones, ya sea transportando fármacos [6], mejorando la calidad de imágenes médicas de diagnóstico [7], o usándose en procedimientos de teranóstico: usos combinados tanto para terapia, detección y diagnóstico del cáncer [8],[9].

La primera vez que se propuso la utilidad de los óxidos de hierro como agentes terapéuticos contra el cáncer fue en 1957. En este año, Gilchrist [10], propone que los óxidos de hierro pueden ser utilizados como agentes

reductores de células tumorales. En esa investigación se realizó un estudio post-mortem de tejido tumoral y se logró la reducción de la metástasis en el nodo linfático después de inyectarle una dosis de partículas magnéticas de tamaño micrométrico de  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> en suspensión acuosa y someter al tumor a un campo de radiofrecuencia (RF). Si bien, su investigación no prosperó, no fue sino hasta inicios del siglo XXI donde se retomó esta aplicación y se estudió a fondo esta problemática, desde la física, la química y la biología y actualmente la medicina.

La terapia de reducción de tejido tumoral usando NPM y campos RF, se conoce como hipertermia magnética (HM) y se fundamenta en la capacidad de las NPM de absorber energía del campo magnético y transmitirla al medio en forma de calor. La propiedad de las NPM que sirve como parámetro de mérito para determinar cuanta energía electromagnética se transformó en calor se denomina SAR o disipación de calor (SAR por las siglas en inglés de Specific Absorption Rate) [11] y se puede inferir a partir del aumento de temperatura de una suspensión de nanopartículas magnéticas en un campo de radiofrecuencia. A este parámetro también se le suele llamar potencia específica disipada o SLP por sus siglas en inglés.

Actualmente, el tamaño de partícula se ha reducido hasta la nanoescala (diámetros entre 10 y 20 nm) y se busca la optimización de sus propiedades a partir de los procesos de síntesis, en especial las propiedades que afectan de manera directa a su capacidad de transformar la energía magnética en calor tales como tamaño, distribución de tamaño, estructura cristalina, funcionalización superficial y momento magnético y también para encontrar nuevas aplicaciones[12].

Los procesos de generación de calor en las NPM a partir de campos electromagnéticos son bien conocidos, tanto teórica [11],[13],[14] como experimentalmente [15],[16],[17], pero la concordancia entre las observaciones experimentales y las predicciones teóricas no son muy buenas [15],[18],[19]. Esto se debe principalmente a que las NPM están en un entorno altamente interactuante, es decir, una partícula está sometida a interacciones de carácter repulsivo, como la electrostática y la estérica, e interacciones de carácter atractivo, como la de London-van der Waals. Estas interacciones conllevan a la formación de agregados de NPM donde la interacción magnética dipolar se maximiza lo cual causa que la energía interna de cada partícula se modifique y por lo tanto se afecte su SAR [20],[21], estos efec-

tos se visualizan principalmente en la modificación del tiempo de relajación magnética de las partículas [22],[23],[24].

Si bien, el modelado teórico predice comportamientos del SAR en función de las interacciones dipolares, moduladas por la concentración de NPM en la suspensión, que han sido recientemente confirmados experimentalmente [18],[25], obtener a partir de estos modelos el valor numérico del SAR aún es materia pendiente, una forma de resolver este problema es considerando una energía de activación magnética (o energía de barrera) efectiva, determinada a partir de medidas magnéticas bajo campos estáticos (midiendo la coercitividad en función de la temperatura) o bajo campos dinámicos (midiendo la susceptibilidad magnética en función de la temperatura) [23].

Aunque el entendimiento, desde el punto de vista físico sobre como influyen las propiedades de las NPM, y del medio en el cual se encuentran dispersadas, en el SAR, aún no está completo, desde el punto de vista médico ya existe un gran avance en la aplicación de NPM de óxidos de hierro, principalmente magnetita, en el tratamiento del cáncer por hipertermia magnética. El establecimiento de la HM como terapia clínica se debe a que es un tratamiento que no presenta mayores efectos secundarios, tales como los causados por las terapias radiactivas (quimioterapia y radioterapia), se basa en la premisa de que las células cancerígenas tienen una resistencia menor a cambios de temperatura que las células sanas, lo cual hace a la HM una terapia selectiva[26],[27] y que las nanopartículas de óxidos de hierro son fáciles de metabolizar en el hígado [28],[29], además son los únicos materiales aprobados por la agencia estadounidense Food and Drugs Administration para su aplicación en ensayos con humanos [26].

Estas ventajas han llevado a la creación de MagForce en Alemania, una empresa tecnológica dedicada al desarrollo de la nanomedicina, donde se han desarrollado aplicaciones clínicas exitosas de la HM en personas con cáncer de páncreas (7 pacientes), esófago (10 pacientes), próstata (29 pacientes) y glioblastoma multiforme (80 pacientes) [30],[31], además existen reportes fuera de MagForce en los cuales se reporta éxito en el tratamiento por HM de pacientes con neoplasia cérvica intraepitelial [32]. Otra parte de la investigación se ha enfocado en la aplicación de multi-terapias, ya sea para potenciar el efecto de la HM y disminuir los efectos secundarios de los tratamientos radiológicos [33], o para potenciar el efecto y uso de nuevas terapias tales como la terapia fototérmica [34].

Este trabajo presenta un breve marco teórico y experimental, que debe tenerse en cuenta para el estudio y aplicaciones de NPM de óxidos de hierro en el tratamiento de hipertermia magnética. Para ampliar la discusión sobre algunos puntos de importancia, se ha dividido este documento en dos partes, en la primera parte, que corresponde al presente manuscrito, se remarcan las principales propiedades de las NPM que influyen en la disipación de calor, y cuales son las leyes físicas que los gobiernan; en una siguiente entrega de esta revista, se tratarán temas concernientes a los principales procedimientos de síntesis, técnicas de caracterización de NPM, y medidas experimentales de disipación de calor y su modelado con los modelos expuestos en el presente artículo.

## 2 Nanopartículas magnéticas monodominio

Se denomina nanopartícula magnética a aquella entidad física cuyo tamaño se encuentra en la nanoescala y posee un momento magnético neto ( $\mu$ ) cuya magnitud es miles de veces el valor del magneton de Bohr, siendo  $\mu_B = 9.27 \times 10^{-24} \text{ Am}^2$ , la unidad de momento magnético atómico [29],[35]. Las mismas están compuestas por un material que en su estado "*bulk*" puede ser ferro o ferrimagnético. En el caso de la magnetita y la maghemita, presentan un comportamiento ferrimagnético con  $4\mu_B$  por fórmula unidad para la magnetita y  $2.5\mu_B$  para la maghemita, [36].

Un material en *bulk*, está formado por dominios magnéticos, zonas del material en las cuales existe una alineación de los momentos magnéticos atómicos, los mismos se forman para minimizar la energía de magnetostática dentro del material. A medida que se reduce el tamaño del material, la energía necesaria para rotar los espines atómicos del material es mayor que la necesaria para mover la pared de dominio, lo cual provoca un aumento en la coercitividad del material, el cual tiene un máximo cuando se acerca a el valor de la energía de anisotropía magnética, la cual determina la barrera de energía que debe superar un momento magnético para cambiar de dirección[37].

Cuando el tamaño se reduce un poco mas, generalmente por debajo de los 10 nm para NPM de magnetita, la energía de anisotropía domina sobre la energía magnética y las paredes de dominio desaparecen del material y los

momentos magnéticos atómicos están todos alineados en un solo dominio, [38] formando así una nanopartícula magnética monodominio.

El comportamiento magnético colectivo de un grupo de NPM monodominio depende de la temperatura a la cual se encuentre el sistema y de su estado de agregación. Para un sistema compuesto por  $N$  NPM monodominio no interactuantes (no hay efecto de la interacción dipolar magnética) en ausencia de campo magnético, si la energía térmica es mayor a la energía de anisotropía magnética, los momentos magnéticos individuales tienden a orientarse de forma aleatoria. A medida que la energía térmica disminuye y la energía de anisotropía magnética se vuelve dominante, aparece un ordenamiento de los momentos magnéticos y aparece una magnetización diferente de cero cuyo valor aumenta a medida que la temperatura disminuye.

Esta temperatura a la cual se da este cambio se conoce como temperatura de bloqueo ( $T_b$ ), la cual depende del volumen de la partícula ( $V$ ), la constante de anisotropía magnética o densidad de energía de anisotropía ( $K$ ) y de un parámetro externo, el tiempo de medida de la técnica con la cual se está determinando la magnetización del sistema ( $\tau_m$ ). Conocer el tiempo de medida de la técnica usada es de importancia puesto que si el tiempo de relajación de la NPM ( $\tau$ ) es mayor que  $\tau_m$ , el sistema se observará como “desbloqueado”, en el caso contrario, se dice que el sistema esta “bloqueado” puesto que el momento magnético se observa invariante y no hay una variación de su orientación durante un ciclo de medida [39].

Cuando la temperatura se acerca al cero absoluto, el sistema se encuentra totalmente bloqueado y la única forma de superar la barrera de energía es aplicando un campo magnético, cuando la energía de este campo es igual a la energía de la barrera, se produce la orientación del momento magnético en la dirección del campo, esto sucede cuando la intensidad del campo aplicado es igual al campo de anisotropía de la NPM ( $H_k$ ), este modelo se conoce como modelo de Stoner-Wohlfarth [40]. En este caso, la coercitividad del sistema es igual a  $H_k$ , y disminuye a medida que aumenta la temperatura hasta alcanzar un valor nulo cuando se alcanza la temperatura de bloqueo.

Dicho esto, un sistema de NPM monodominio que se encuentra por encima de  $T_b$ , tiene una magnetización nula en ausencia de campo, a medida

que se aumenta la intensidad del campo aplicado, se genera una alineación de los momentos magnéticos en la dirección del campo aplicado, si la intensidad del campo es mucho menor que  $H_k$ , la magnetización del sistema responde de forma lineal con la intensidad del campo aplicado, lo cual se conoce como teoría de respuesta lineal [41]. Cuando el campo es mucho mayor que  $H_k$  todos los momentos magnéticos se alinean con el campo y se obtiene la magnetización de saturación del sistema ( $M_s$ ). Este fenómeno se conoce como superparamagnetismo, puesto que se asemeja al paramagnetismo atómico pero a una escala mucho mayor debido a los valores que toman los momentos magnéticos de las NPM.

Así, el superparamagnetismo se da por una respuesta colectiva de los momentos magnéticos de las partículas, las cuales, en el caso de los óxidos de hierro, presentan una alineación ferrimagnética en su interior, y está determinado por el tiempo de medida de la técnica de caracterización magnética.

A continuación se amplía la discusión sobre algunos de los puntos nombrados anteriormente.

### 3 Energía de anisotropía y mecanismos de relajación magnética

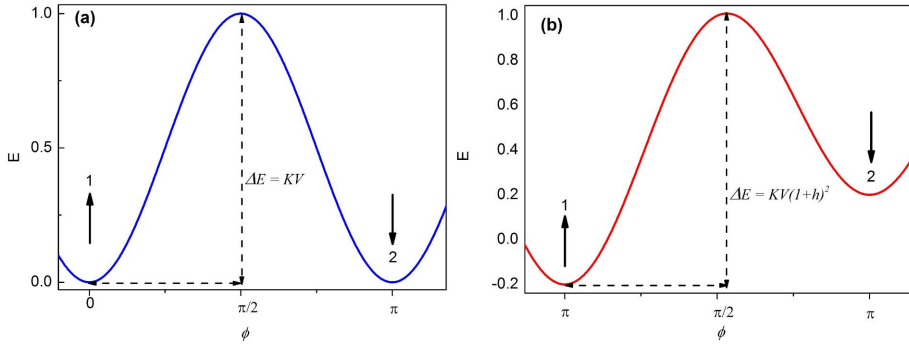
Usualmente, las propiedades de las partículas monodominio no son completamente isotrópicas, contribuciones anisótropas asociadas a la forma, esfuerzos internos o estructura cristalina deben ser consideradas [40],[42]. Si la partícula presenta anisotropía uniaxial se genera un eje fácil de magnetización o eje de anisotropía a lo largo de la misma.

En ausencia de fluctuaciones térmicas, si el momento magnético de la NPM forma un ángulo  $\phi$  con el eje de fácil magnetización, la energía de anisotropía magnetocristalina ( $E_K$ ) de una NPM de volumen  $V$  está dado por la ecuación (1).

$$E_K = KV \text{sen}\phi \quad (1)$$

Donde  $K$  es la constante de anisotropía magnética. El modelo predice

dos estados de mínima energía separados por una barrera de potencial igual a  $\Delta E$  tal como se esquematiza en la Figura 1.



**Figura 1:** Representación esquemática de los niveles de energía de una NPM teniendo en cuenta su energía de anisotropía magnética. (a) En ausencia de campo magnético. (b) En presencia de campo magnético

Los momentos magnéticos que están en el estado 1 deben adquirir una energía igual a  $\Delta E$  para pasar al estado 2. Cuando se aplica un pequeño campo magnético, la altura de la barrera se modifica de forma que  $\Delta E = KV(1+h)^2$ .

donde  $h = \mu_o H / KV$ , es el campo reducido. Como ya se dijo anteriormente, el campo aplicado necesario para superar la barrera de energía se conoce como campo de anisotropía  $H_k$  y está dado por la ecuación (2).

$$H_k = \frac{2K}{M_s} \quad (2)$$

En la ecuación (2),  $M_s = \mu/V$  es la magnetización de saturación de la NPM. De esta forma, la energía de la barrera para  $T = 0K$  es:

$$\Delta E = \frac{(2KV - \mu\mu_o H_k)^2}{4KV} \quad (3)$$

A medida que se aumenta la temperatura, los efectos térmicos tienen lugar y la energía de la barrera cambia debido a las fluctuaciones térmicas



en la dirección del vector  $\mu$ , de esta forma, la variación de la barrera de energía debido a la temperatura está dada por la ecuación (4)

$$\Delta E = k_B T \ln \left( \frac{\tau}{\tau_o} \right) \quad (4)$$

Donde  $\tau$  es el tiempo en el cual la NPM permanece en uno de los estados de menor energía y  $\tau_o$  se conoce como el tiempo característico (aprox.  $10^{-9}$ - $10^{-10}$  s). Si solo se consideran contribuciones de la anisotropía magnética a la barrera de energía, se tiene que el tiempo de relajación es:

$$\tau = \tau_o e^{KV/k_B T} \quad (5)$$

La inversa de a ecuación (5) inversa representa la probabilidad de salto por unidad de tiempo entre un estado y el otro, este proceso se conoce como relajación de Néel y tiene asociado un tiempo de relajación  $\tau_N$ .

Como se dijo anteriormente, para un proceso térmicamente activado, la temperatura para la cual  $\tau = \tau_m$ , se conoce como temperatura de bloqueo  $T_b$ , así que de la ecuación (4) se obtiene que:

$$T_b = \frac{KV}{k_B \ln \left( \frac{\tau_m}{\tau_o} \right)} \quad (6)$$

De esta forma, las ecuaciones (3) y (4), representan las energía de la barrera, siendo el valor determinado por la ecuación (3) el valor máximo de la barrera (para  $T = 0K$ ) y la ecuación (4) determina la variación de la altura de la barrera con la temperatura. Tal como se dijo anteriormente, en el modelo de Stoner-Wohlfarth, la coercitividad tiene su máximo valor ( $H_k$ ) cuando  $T = 0$  y disminuye a medida que aumenta la temperatura, es así como a partir de las ecuaciones (3) y (4) se obtiene un modelo de la variación del campo coercitivo con la temperatura dada por la ecuación (7):

$$H_c = H_k \left( 1 - \left( \frac{T}{T_b} \right)^{1/2} \right) \quad (7)$$

El tiempo de medida  $\tau_m$  depende de la técnica de medida, por lo tanto la  $T_b$  observada varía según la técnica utilizada, así para medidas de susceptibilidad a.c el tiempo de medida es el inverso de la frecuencia que se utiliza para la medida ( $\tau_m = 1/\omega$ ,  $10 \text{ Hz} < \omega < 10000 \text{ Hz}$ ) [24], para la técnica de magnetometría por SQUID  $\tau_m = 100 \text{ s}$  [15], para la técnica de espectroscopía Mossbauer  $\tau_m = 1/f_L$ , donde  $f_L$  es la frecuencia de Larmor ( $f_L = 0.3 \times 10^{-8} \text{ Hz}^{57} \text{ Fe}$ ) [43].

Por otro lado, si la partícula posee un grado de libertad rotacional, la dirección de su momento magnético cambiara dependiendo de las interacciones entre la NPM y el medio en el cual se encuentre, este mecanismo se conoce como relajación de Brown. Si la viscosidad del medio es  $\eta$  y la partícula tiene un volumen hidrodinámico  $V_H$ , el tiempo de relajación de Brown ( $\tau_B$ ) en el cual el momento magnético se encuentra en determinada dirección está dado por la ecuación (8):

$$\tau_B = \frac{3\eta V_H}{k_B T} \quad (8)$$

De esta forma, existen dos mecanismos de relajación, y el mecanismo con el menor tiempo es el dominante, mientras que el tiempo de relajación total está dado por la ecuación (9):

$$\tau = \left( \frac{1}{\tau_N} + \frac{1}{\tau_B} \right)^{-1} \quad (9)$$

#### 4 Influencia de las interacciones dipolares en el tiempo de relajación

En un sistema real, cada nanopartícula está rodeada por otras NPM, las cuales afectan su mecanismo de relajación magnética. Si consideramos la interacción de tipo dipolar magnético, la barrera de energía definida en la Figura 1 se ve afectada de la forma representada en la ecuación (10) por la energía de campo medio ( $\Delta E_{int}$ ) producida por el entorno.

$$\Delta E = KV + \Delta E_{int} \quad (10)$$

En 1988, Dormann, Bessais y Fiorani (DBF) [24] determinaron analíticamente el tiempo de relajación modificado por las interacciones, considerando que la barrera de energía de la  $i$ -ésima partícula se ve afectada por el campo dipolar generado por el momento magnético de la  $j$ -ésima partícula, separadas cierta distancia  $L$  y extendiendo la suma a todas las partículas vecinas ( $n$ ). Así, se propone una constante de anisotropía, de la forma propuesta en la ecuación (11), y un tiempo característico, dado por la ecuación (12), que tienen en cuenta el efecto de las interacciones dipolares.

$$K_{eff} = K + \mu_0 M_s^2 b_1 n_1 \quad (11)$$

$$\tau_o^{eff} = \tau_o e^{-n_1} \quad (12)$$

Donde  $b_1 = V(3 \cos^2 \theta - 1)/L^3$  es un término proporcional a la energía dipolar magnética, siendo  $\theta$  el ángulo formado entre dos momentos magnéticos, y  $n_1$  es el número de primeros vecinos.

A partir del modelo DBS se puede concluir que las interacciones dipolares aumentan la barrera de energía, puesto que la constante de anisotropía aumenta.

Por otro lado, en 2014, Landi [13], considerando un modelo de campo medio, realizó cálculos numéricos para incluir las interacciones dipolares en la ecuación de Fokker-Planck, que describe la evolución temporal del sistema. Para un sistema monodisperso la intensidad de las interacciones dipolares depende de la concentración de NPM en el coloide. Incrementando la concentración desde un estado infinitamente diluido, primero se observan cambios en el tiempo de relajación, relacionados con la barrera de energía, seguidos por la aparición de un grado de orientación de los momentos magnéticos y finalmente un estado ordenado con magnetización no nula incluso en ausencia de campos externos.

De esta forma el modelo propone que la barrera de energía efectiva que está dada por la ecuación (13):

$$\Delta E_{eff} = k_B T \left( \frac{KV}{k_B T} + \gamma \left( \frac{KV}{k_B T} \right)^2 p_2 \right) \quad (13)$$

Donde  $p_2 \sim 0.9$  es el promedio de las proyecciones del momento magnético de la partícula sobre la dirección preferencial de la magnetización dada por el campo dipolar, (promedio del polinomio de Legendre de orden dos) y  $\gamma$  es un parámetro proporcional a la energía de interacción dipolar dado por (14)

$$\gamma = \frac{N}{10} \left( \frac{\langle \mu^2 \rangle \mu_o}{4\pi KV} \right)^2 \left\langle \frac{1}{L^6} \right\rangle \quad (14)$$

Este modelo teórico ha sido recientemente confirmado experimentalmente por diferentes autores [15],[25],[44].

## 5 Procesos de magnetización

Un sistema de NPM no interactuantes tendrá una magnetización nula en ausencia de campo magnético, debido a que las fluctuaciones térmicas producen que cada momento magnético esté aleatoriamente orientado. Al aplicar un pequeño campo  $\vec{H}$  se inducirá la alineación del momento magnético de algunas partículas en la dirección del mismo.

Para una partícula monodominio con momento magnético ( $\vec{\mu}$ ) sobre la cual se aplica un campo magnético externo  $\vec{H}$ , la magnetización  $M$  del sistema paralela al campo magnético [45] será:

$$M = N\mu \left[ \coth \left( \frac{\mu\mu_o H}{k_B T} \right) - \frac{k_B T}{\mu\mu_o H} \right] = N\mu L(\xi) \quad (15)$$

donde  $L(\xi)$  es la función de Langevin cuyo argumento es  $\xi = \mu\mu_o H / k_B T$  y  $\mu_o$  es la permeabilidad del vacío. De acuerdo a la teoría de respuesta lineal, para bajas intensidades de  $H$  se puede escribir  $M = \chi_o H$ , y a partir de la ecuación (14) se puede obtener que:

$$M = \frac{N\mu^2\mu_o}{3k_B T} \quad (16)$$

Para aplicaciones de estas NPM en hipertermia magnética es necesaria la aplicación de un campo magnético a.c en el rango de la radiofrecuencia.

Si este campo es de la forma  $H(t) = H_o e^{i\omega t}$  donde  $\omega = 2\pi f$  siendo  $f$  la frecuencia de oscilación del campo magnético y  $H_o$  es la amplitud del mismo. De esta forma, se tiene para pequeños valores de  $H_o$  la magnetización es

$$M(t) = \text{Re} [\chi H_o e^{i\omega t}] = H_o (\chi' \cos(\omega t) + \chi'' \text{sen}(\omega t)) \quad (17)$$

Puesto que  $\chi = \chi' - i\chi''$ , donde  $\chi'$  es la componente en fase de la susceptibilidad y  $\chi''$  es la componente fuera de fase.  $\chi''$  está retrasada con respecto al campo de excitación, esta componente determina la capacidad de absorber energía y es la única que contribuye al aumento de la energía interna  $\Delta U$  de la partícula [46],[47],[48] y se puede escribir de la siguiente forma:

$$\chi'' = \frac{\chi_o \omega \tau}{1 + (\omega \tau)^2} \quad (18)$$

Siendo  $\tau$  el tiempo de relajación de la NPM.

## 6 Disipación de calor en campos de radiofrecuencia

Una forma de cuantificar la cantidad de energía del campo RF transformada en calor por las NPM, es por medio de la velocidad específica de absorción de potencia (SAR). Esto se puede hacer utilizando la termodinámica y la respuesta de la magnetización de las NPM a campos magnéticos alternos.

El trabajo realizado para magnetizar la nanopartícula es  $dW = \vec{H} \cdot d\vec{B}$  donde  $\vec{B}$  es el vector de inducción magnética. De la primera ley de la termodinámica, considerando un sistema adiabático, el cambio en la energía interna es  $dU = dW$  y se puede escribir como se presenta en la ecuación (19):

$$\Delta U = -\mu_o \oint \vec{M} \cdot d\vec{H} = 2\mu_o H_o^2 \int_0^{2\pi/\omega} \chi'' \text{sen}^2(\omega t) dt \quad (19)$$

Así la cantidad específica de energía que una NPM puede transformar en calor es  $SAR = f \Delta U$ .

Con esto en mente, se puede calcular el  $SAR$  producido por un grupo de NPM con polidispersidad de tamaño definida por una función de distribución  $g_N(r)$  con una única ecuación [49],[50], que tenga en cuenta tanto los parámetros del campo RF como las propiedades magnéticas de las NPM además de las interacciones de tipo dipolar entre las mismas:

$$SAR = \frac{\mu_o^2 M_s^2 \omega H_o^2}{6k_b T \rho} \int_0^\infty \frac{\omega \tau(r) V}{1 + (\omega \tau(r))^2} dr \quad (20)$$

De esta forma, conociendo algunas propiedades de las NPM es posible, usando la ecuación (20) predecir la cantidad de calor disipada por un sistema de NPM.

## 7 Conclusiones

El estudio de nanopartículas magnéticas de óxidos de hierro y la posibilidad de aplicarlas en hipertermia magnética es posible debido a su biocompatibilidad y sus propiedades físicas y químicas que son optimizadas en la nanoescala. Para mejorar la capacidad de transformar la energía electromagnética en energía térmica, es necesario entender desde el punto de vista físico, cuales son las propiedades que están afectando esta capacidad, por lo tanto, y después de una exhaustiva caracterización magnética, y estructural tanto de las partículas individuales como de su comportamiento colectivo, es posible determinar su aplicabilidad en hipertermia magnética. Es así como con una correcta aplicación de los modelos físicos es posible predecir el comportamiento de un sistema de NPM.

En esta primera parte, se han dado ciertas pautas que se deben tener en cuenta para el estudio de nanopartículas magnéticas. Los modelos presentados se pueden utilizar para determinar de forma general las propiedades de las NPM. Su uso en el modelado de la respuesta de las NPM ante un campo de radiofrecuencia es de gran importancia sobre todo cuando se desea aplicar estos sistemas en una terapia oncológica tal como la hipertermia magnética, por lo tanto este tema se tratará en la segunda parte de esta revisión.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a la Institución Universitaria CESMAG, Pasto-Colombia, al Centro de Investigación de Materiales de la Universidad de Nariño, Pasto-Colombia, al Instituto de Física de La Plata (La Plata-Argentina) y a COLCIENCIAS-Colombia.

## Referencias

- [1] L. L. Balcells, J. Fontcuberta, B. Martínez, and X. Obradors, “Magnetic surface effects and low-temperature magnetoresistance in manganese perovskites,” *Journal of Physics: Condensed Matter*, vol. 10, no. 8, p. 1883, 1998. [Online]. Available: <http://stacks.iop.org/0953-8984/10/i=8/a=020> 230
- [2] J. Tang, L. Feng, and J. A. Wiemann, “Negative magnetoresistance of  $\gamma\text{Fe}_2\text{O}_3$  observed in  $\gamma\text{Fe}_2\text{O}_3/\text{Ag}$  granular nanocomposites,” *Applied Physics Letters*, vol. 74, no. 17, pp. 2522–2524, 1999. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1063/1.123899> 230
- [3] I. M. Parveen, V. Asvini, G. Saravanan, K. Ravichandran, and D. KalaiSelvi, “Investigation of ni-doped ceo2 nanoparticles–spintronics application,” *Ionics*, pp. 1–7, 2017. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1007/s11581-016-1937-1> 230
- [4] L. Pislaru-Danescu, G. Telipan, F. D. Stoian, S. Holotescu, and O. M. Marinica, “Nanofluid with colloidal magnetic fe3o4 nanoparticles and its applications in electrical engineering,” in *Nanofluid Heat and Mass Transfer in Engineering Problems*, M. S. Kandelousi, Ed. Rijeka: InTech, 2017, ch. 08. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.5772/65556> 230
- [5] S. Mirshahghassemi, A. D. Ebner, B. Cai, and J. R. Lead, “Application of high gradient magnetic separation for oil remediation using polymer-coated magnetic nanoparticles,” *Separation and Purification Technology*, vol. 179, pp. 328 – 334, 2017. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383586616318974> 230
- [6] X. N. Pham, T. P. Nguyen, T. N. Pham, T. T. N. Tran, and T. V. T. Tran, “Synthesis and characterization of chitosan-coated magnetite nanoparticles and their application in curcumin drug delivery,” *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, vol. 7, no. 4, p. 045010, 2016. [Online]. Available: <http://stacks.iop.org/2043-6262/7/i=4/a=045010> 230

- [7] F. Yazdani, B. Fattahi, and N. Azizi, "Synthesis of functionalized magnetite nanoparticles to use as liver targeting {MRI} contrast agent," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 406, pp. 207 – 211, 2016. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304885316300270> 230
- [8] Y. I. Golovin, N. L. Klyachko, A. G. Majouga, M. Sokolsky, and A. V. Kabanov, "Theranostic multimodal potential of magnetic nanoparticles actuated by non-heating low frequency magnetic field in the new-generation nanomedicine," *Journal of Nanoparticle Research*, vol. 19, no. 2, p. 63, 2017. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1007/s11051-017-3746-5> 230
- [9] V. Zamora-Mora, M. Fernández-Gutiérrez, Álvaro González-Gómez, B. Sanz, J. S. Román, G. F. Goya, R. Hernández, and C. Mijangos, "Chitosan nanoparticles for combined drug delivery and magnetic hyperthermia: From preparation to in vitro studies," *Carbohydrate Polymers*, vol. 157, pp. 361 – 370, 2017. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0144861716311493> 230
- [10] R. Gilchrist, R. Medal, W. Shorey, H. Russel, J. Parrot, and B. Taylor, "Magnetic resonance of ferrite nanoparticles: evidence of surface effects," *Selective Inductive Heating of Lymph Nodes*, vol. 146, no. 4, pp. 596 – 606, 1957. [Online]. Available: [http://journals.lww.com/annalsofsurgery/Citation/1957/10000/Selective\\_Inductive\\_Heating\\_of\\_Lymph\\_Nodes\\_.7.aspx](http://journals.lww.com/annalsofsurgery/Citation/1957/10000/Selective_Inductive_Heating_of_Lymph_Nodes_.7.aspx) 230
- [11] R. Rosensweig, "Heating magnetic fluid with alternating magnetic field," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 252, pp. 370 – 374, 2002, proceedings of the 9th International Conference on Magnetic Fluids. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304885302007060> 231
- [12] S. Dutz, "Are magnetic multicore nanoparticles promising candidates for biomedical applications?" *IEEE Transactions on Magnetism*, vol. 52, no. 9, pp. 1–3, Sept 2016. 231
- [13] G. T. Landi, "Role of dipolar interaction in magnetic hyperthermia," *Phys. Rev. B*, vol. 89, p. 014403, Jan 2014. [Online]. Available: <http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevB.89.014403> 231, 239
- [14] G. Vallejo-Fernandez, O. Whear, A. G. Roca, S. Hussain, J. Timmis, V. Patel, and K. O'Grady, "Mechanisms of hyperthermia in magnetic nanoparticles," *Journal of Physics D: Applied Physics*, vol. 46, no. 31, p. 312001, 2013. [Online]. Available: <http://stacks.iop.org/0022-3727/46/i=31/a=312001> 231
- [15] D. F. Coral, P. M. Zélis, M. E. de Sousa, D. Muraca, V. Lassalle, P. Nicolas, M. L. Ferreira, and M. B. F. van Raap, "Quasi-static



- magnetic measurements to predict specific absorption rates in magnetic fluid hyperthermia experiments,” *Journal of Applied Physics*, vol. 115, no. 4, p. 043907, 2014. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1063/1.4862647> 231, 238, 240
- [16] R. J.-T. y Dora Cortés-Hernández y Héctor Sánchez-Fuentes y Pamela Reyes-Rodríguez y Laura León-Prado, “Nanopartículas magnéticas de zinc y calcio para aplicaciones en hipertermia magnética,” *Revista Facultad de Ingeniería*, vol. 25, no. 42, pp. 89–98, 2016. 231
- [17] J. M. Orozco-Henao, D. F. Coral, D. Muraca, O. Moscoso-Londoño, P. Mendoza Zélis, M. B. Fernandez van Raap, S. K. Sharma, K. R. Pirota, and M. Knobel, “Effects of nanostructure and dipolar interactions on magnetohyperthermia in iron oxide nanoparticles,” *The Journal of Physical Chemistry C*, vol. 120, no. 23, pp. 12 796–12 809, 2016. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jpcc.6b00900> 231
- [18] D. F. Coral, P. Mendoza Zélis, M. Marciello, M. d. P. Morales, A. Craievich, F. H. Sánchez, and M. B. Fernández van Raap, “Effect of nanoclustering and dipolar interactions in heat generation for magnetic hyperthermia,” *Langmuir*, vol. 32, no. 5, pp. 1201–1213, 2016. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.langmuir.5b03559> 231, 232
- [19] T. E. Torres, E. L. Jr., A. Mayoral, A. Ibarra, C. Marquina, M. R. Ibarra, and G. F. Goya, “Validity of the néel-arrhenius model for highly anisotropic coxFe<sub>3</sub>-xo<sub>4</sub> nanoparticles,” *Journal of Applied Physics*, vol. 118, no. 18, p. 183902, 2015. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1063/1.4935146> 231
- [20] M. Bonini, E. Fratini, and P. Baglioni, “{SAXS} study of chain-like structures formed by magnetic nanoparticles,” *Materials Science and Engineering: C*, vol. 27, no. 5-8, pp. 1377 – 1381, 2007, {EMRS} 2006 Symposium A: Current Trends in Nanoscience - from Materials to Applications. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493106003080> 231
- [21] J. J. Benkoski, S. E. Bowles, B. D. Korth, R. L. Jones, J. F. Douglas, A. Karim, and J. Pyun, “Field induced formation of mesoscopic polymer chains from functional ferromagnetic colloids,” *Journal of the American Chemical Society*, vol. 129, no. 19, pp. 6291–6297, 2007, pMID: 17444645. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1021/ja070779d> 231
- [22] S. Amiri and H. Shokrollahi, “The role of cobalt ferrite magnetic nanoparticles in medical science,” *Materials Science and Engineering: C*, vol. 33, no. 1, pp. 1 – 8, 2013. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493112004353> 232

- [23] M. B. Fernandez van Raap, D. F. Coral, S. Yu, G. A. Muñoz, F. H. Sánchez, and A. Roig, “Anticipating hyperthermic efficiency of magnetic colloids using a semi-empirical model: a tool to help medical decisions,” *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 19, pp. 7176–7187, 2017. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1039/C6CP08059F> 232
- [24] J. L. Dormann, L. Bessais, and D. Fiorani, “A dynamic study of small interacting particles: superparamagnetic model and spin-glass laws,” *Journal of Physics C: Solid State Physics*, vol. 21, no. 10, p. 2015, 1988. [Online]. Available: <http://stacks.iop.org/0022-3719/21/i=10/a=019> 232, 238, 239
- [25] I. Conde-Leboran, D. Baldomir, C. Martinez-Boubeta, O. Chubykalo-Fesenko, M. del Puerto Morales, G. Salas, D. Cabrera, J. Camarero, F. J. Teran, and D. Serantes, “A single picture explains diversity of hyperthermia response of magnetic nanoparticles,” *The Journal of Physical Chemistry C*, vol. 119, no. 27, pp. 15 698–15 706, 2015. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jpcc.5b02555> 232, 240
- [26] M. E. de Sousa, M. B. Fernández van Raap, P. C. Rivas, P. Mendoza Zélis, P. Girardin, G. A. Pasquevich, J. L. Alessandrini, D. Muraca, and F. H. Sánchez, “Stability and relaxation mechanisms of citric acid coated magnetite nanoparticles for magnetic hyperthermia,” *The Journal of Physical Chemistry C*, vol. 117, no. 10, pp. 5436–5445, 2013. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1021/jp311556b> 232
- [27] M. E. de Sousa, A. Carrea, P. Mendoza Zélis, D. Muraca, O. Mykhaylyk, Y. E. Sosa, R. G. Goya, F. H. Sánchez, R. A. Dewey, and M. B. Fernández van Raap, “Stress-induced gene expression sensing intracellular heating triggered by magnetic hyperthermia,” *The Journal of Physical Chemistry C*, vol. 120, no. 13, pp. 7339–7348, 2016. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jpcc.5b12330> 232
- [28] E. Okon, D. Pouliquen, P. Okon, Z. Kovaleva, T. Stepanova, S. Lavit, B. Kudryavtsev, and P. Jallet, “Biodegradation of magnetite dextran nanoparticles in the rat. a histologic and biophysical study,” *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, vol. 71, no. 6, pp. 895–903, December 1994. [Online]. Available: <http://europepmc.org/abstract/MED/7807971> 232
- [29] L. Trahms, *Biomedical Applications of Magnetic Nanoparticles*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2009, pp. 1–32. [Online]. Available: [http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-85387-9\\_5](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-85387-9_5) 232, 233
- [30] K. Noriyasu, K. Takeshi, K. Daichi, T. Kaname, I. Keitaro, E. Toshiki, N. Taku, A. Ryosuke, M. Kentaro, O. Atsushi, T. Keiichi, and Y. Takahiro,

- “Safety of regional 8-mhz radiofrequency capacitive hyperthermia combined with magnetic cationic liposomes in patients with castration-resistant prostate cancer: A phase i clinical study,” *Journal of International Translational Medicine*, vol. 4, no. 4, p. 258, 2016. [Online]. Available: [http://www.jitm.hk/EN/abstract/article\\_227.shtml](http://www.jitm.hk/EN/abstract/article_227.shtml) 232
- [31] K. Maier-Hauff, F. Ulrich, D. Nestler, H. Niehoff, P. Wust, B. Thiesen, H. Orawa, V. Budach, and A. Jordan, “Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme,” *Journal of Neuro-Oncology*, vol. 103, no. 2, pp. 317–324, 2011. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-010-0389-0> 232
- [32] K. Koizumi, T. Fujioka, T. Yasuoka, A. Inoue, H. T. K. Uchikura, Y. and Tanaka, M. Mori, M. Koizumi, H. Hashimoto, T. Matsumoto, Y. Matsubara, and K. Matsubara, “Clinical investigation of the safety and efficacy of a cervical intraepithelial neoplasia treatment using a hyperthermia device that uses heat induced by alternating magnetic fields,” *Molecular and Clinical Oncology*, vol. 5, no. 2, p. 310, 2016. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.3892/mco.2016.929> 232
- [33] D. Shieh, C. Yeh, T. LI, and C. HUANG, “Radiofrequency-induced synchronization of in situ hyperthermia and chemotherapy via magnetic-nanoconjugates,” May 31 2016, uS Patent 9,351,941. [Online]. Available: <https://www.google.com/patents/US9351941> 232
- [34] A. Espinosa, R. Di Corato, J. Kolosnjaj-Tabi, P. Flaud, T. Pellegrino, and C. Wilhelm, “Duality of iron oxide nanoparticles in cancer therapy: Amplification of heating efficiency by magnetic hyperthermia and photothermal bimodal treatment,” *ACS Nano*, vol. 10, no. 2, pp. 2436–2446, 2016. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1021/acsnano.5b07249> 232
- [35] C. P. Bean and J. D. Livingston, “Superparamagnetism,” *Journal of Applied Physics*, vol. 30, no. 4, pp. S120–S129, 1959. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1063/1.2185850> 233
- [36] C. J. Serna and M. P. Morales, *Maghemite ( $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>): A Versatile Magnetic Colloidal Material*. Boston, MA: Springer US, 2004, pp. 27–81. [Online]. Available: [http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4419-9122-5\\_2](http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4419-9122-5_2) 233
- [37] G. C. Papaefthymiou, “Nanoparticle magnetism,” *Nano Today*, vol. 4, no. 5, pp. 438 – 447, 2009. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1748013209000929> 233

- [38] F. E. Luborsky, “Development of elongated particle magnets,” *Journal of Applied Physics*, vol. 32, no. 3, pp. S171–S183, 1961. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1063/1.2000392> 234
- [39] I. J. Bruvera, P. M. Zélis, M. P. Calatayud, G. F. Goya, and F. H. Sánchez, “Determination of the blocking temperature of magnetic nanoparticles: The good, the bad, and the ugly,” *Journal of Applied Physics*, vol. 118, no. 18, p. 184304, 2015. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1063/1.4935484> 234
- [40] E. C. Stoner and E. P. Wohlfarth, “A mechanism of magnetic hysteresis in heterogeneous alloys,” *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences*, vol. 240, no. 826, pp. 599–642, 1948. [Online]. Available: <http://www.jstor.org/stable/91421> 234, 235
- [41] J. Jensen and A. Mackintosh, *Rare Earth Magnetism: Structures and Excitations*, ser. Oxford, The International Series of Monographs on Physics. CLARENDON PRESS, Oxford, 1991. [Online]. Available: <http://www.fys.ku.dk/~jjensen/Book/Ebook.pdf> 235
- [42] J. Carrey, B. Mehdaoui, and M. Respaud, “Simple models for dynamic hysteresis loop calculations of magnetic single-domain nanoparticles: Application to magnetic hyperthermia optimization,” *Journal of Applied Physics*, vol. 109, no. 8, p. 083921, 2011. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1063/1.3551582> 235
- [43] P. M. Zélis, G. A. Pasquevich, S. J. Stewart, M. B. F. van Raap, J. Apesteguy, I. J. Bruvera, C. Laborde, B. Pianciola, S. Jacobo, and F. H. Sánchez, “Structural and magnetic study of zinc-doped magnetite nanoparticles and ferrofluids for hyperthermia applications,” *Journal of Physics D: Applied Physics*, vol. 46, no. 12, p. 125006, 2013. [Online]. Available: <http://stacks.iop.org/0022-3727/46/i=12/a=125006> 238
- [44] I. Andreu, E. Natividad, L. Solozábal, and O. Roubeau, “Nano-objects for addressing the control of nanoparticle arrangement and performance in magnetic hyperthermia,” *ACS Nano*, vol. 9, no. 2, pp. 1408–1419, 2015, PMID: 25658023. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1021/nn505781f> 240
- [45] N. Spaldin, *Magnetic Materials: Fundamentals and Device Applications*. Cambridge University Press, 2003. [Online]. Available: <https://books.google.com.sg/books?id=Te0iFV7G7zoC> 240
- [46] S. A. Shah, D. B. Reeves, R. M. Ferguson, J. B. Weaver, and K. M. Krishnan, “Mixed brownian alignment and néel rotations in

- superparamagnetic iron oxide nanoparticle suspensions driven by an ac field,” *Phys. Rev. B*, vol. 92, p. 094438, Sep 2015. [Online]. Available: <http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevB.92.094438> 241
- [47] K. D. Usadel and C. Usadel, “Dynamics of magnetic single domain particles embedded in a viscous liquid,” *Journal of Applied Physics*, vol. 118, no. 23, p. 234303, 2015. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1063/1.4937919> 241
- [48] S. B. Trisnanto and Y. Kitamoto, “Nonlinearity of dynamic magnetization in a superparamagnetic clustered-particle suspension with regard to particle rotatability under oscillatory field,” *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 400, pp. 361 – 364, 2016, proceedings of the 20th International Conference on Magnetism (Barcelona) 5-10 July 2015. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304885315303243> 241
- [49] E. Lima, T. E. Torres, L. M. Rossi, H. R. Rechenberg, T. S. Berquo, A. Ibarra, C. Marquina, M. R. Ibarra, and G. F. Goya, “Size dependence of the magnetic relaxation and specific power absorption in iron oxide nanoparticles,” *Journal of Nanoparticle Research*, vol. 15, no. 5, p. 1654, 2013. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1007/s11051-013-1654-x> 242
- [50] D. Serantes, K. Simeonidis, M. Angelakeris, O. Chubykalo-Fesenko, M. Marciello, M. d. P. Morales, D. Baldomir, and C. Martinez-Boubeta, “Multiplying magnetic hyperthermia response by nanoparticle assembling,” *The Journal of Physical Chemistry C*, vol. 118, no. 11, pp. 5927–5934, 2014. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1021/jp410717m> 242