
*Efecto de las interacciones magnéticas en
la disipación de calor de nanopartículas
compuestas PCL/magnetita*

Una tesis presentada para obtener el grado de

Maestro en Ciencias (Física)

por

Mario Alberto Hernández Guzmán

Asesor: Dr. Roberto Olayo Valles

Departamento de Física

Área de Polímeros

Sinodales:

Dr. Orlando Guzmán López

Dr. Roberto Olayo Valles

Dr. Jaime Santoyo Salazar

Universidad Autónoma Metropolitana, Iztapalapa
CDMX, 2023

A mis padres:

Filomena Guzmán Tavares

y

Mario Hernández Flores

Resumen

En este trabajo se presentan los resultados del estudio de un sistema de nanopartículas compuestas PCL/magnetita que han sido propuestas para ser empleadas en tratamientos por hipertermia magnética. Debido a ello, se hizo especial hincapié en los efectos de las interacciones magnéticas en la disipación de calor.

Diferentes parámetros influyen en el estudio de nanopartículas magnéticas aplicadas a hipertermia magnética, desde las propiedades que exhiben los materiales a nanoescala, hasta las características del medio biológico que se presentan en cada aplicación. Cuantificar la eficiencia del calentamiento de un ferrofluido resulta de especial interés para conocer la eficacia del proceso. La eficiencia depende de diferentes factores: tamaño de partículas, distribución de tamaños, propiedades magnéticas e incluso las interacciones dipolares.

En esta tesis, primero se exponen los antecedentes teóricos que sirven de base para el estudio de las interacciones magnéticas sobre la eficiencia de calentamiento. El punto de partida es la teoría de respuesta lineal para un ferrofluido en presencia de un campo magnético alternante, desarrollada por Rosensweig. Una modificación a esta teoría sirve como propuesta para modelar las interacciones dipolares; dicha extensión es meramente fenomenológica. A partir del desarrollo de la teoría modificada, se obtienen diferentes resultados que relacionan el efecto de las interacciones magnéticas con la potencia disipada por nuestro sistema.

Este trabajo comprende dos enfoques: teórico y experimental. La parte experimental se vio interrumpida debido a la pandemia ocasionada por el virus SARS-CoV-2 en el año 2020 en México, así que se desarrolló un enfoque teórico describiendo el efecto de las interacciones dipolares en la potencia disipada por nuestro sistema de estudio, hasta que se pudo retomar el trabajo experimental en el laboratorio de nuestra unidad en enero del año 2021.

Agradecimientos

Quiero agradecer especialmente a mi asesor de tesis, el Dr. Roberto Olayo Vales, por su apreciable apoyo y aportaciones en este trabajo así como su amplia gama de consejos y sugerencias dadas a lo largo de esta trayectoria. Le agradezco la cantidad de tiempo invertido en las diferentes discusiones que tuvimos, así como las correcciones sugeridas en este trabajo. Cabe mencionar lo agradecido que estoy por brindarme aquellos cursos optativos de excelente calidad, que sin duda, reforzaron mi desarrollo profesional. Así mismo, agradezco el apoyo y tiempo que el Dr. Orlando Guzmán López y el Dr. Jaime Santoyo Salazar dedicaron en la revisión de esta tesis. Todos sus comentarios sirvieron para la mejora de la misma.

Agradezco todo el apoyo brindado por mi familia, que siempre han estado incondicionalmente en las múltiples decisiones que he tomado en mi vida. Sin duda alguna, el apoyo de mis hermanas: Noemi, Blanca, Lizeth, Ebe ha sido primordial en toda mi trayectoria académica.

No podría no mencionar a mis amigos de toda la carrera: Lorenzo Gutiérrez, Luis Enrique Alcázar, Pedro Herrera, José Luis Gálvez por su amistad, apoyo, consejos y motivación a lo largo de nuestra trayectoria académica y personal.

Por último, pero no menos importante, agradecer al Dr. Robert Charles Richard Alexander-Katz y Kauffmann, por la gran motivación que me dio, el ejemplo a seguir de su persona y sus enseñanzas en las materias de Vibraciones y Ondas y Laboratorio de Óptica en nuestra casa de estudios; jamás olvidaré su manera tan peculiar de enseñar física y su preocupación en la formación de cada uno de los estudiantes. Sus pláticas en los pasillos de la universidad, en donde combinada un sinnúmero de temas mostrando sus maravillosos conocimientos, siempre fueron muy emocionantes. En paz descanse.

Índice general

Capítulos	Página
Introducción	1
Nanomagnetismo	7
2.1 Momentos magnéticos	8
2.2 Magnetismo en los materiales	9
2.2.1 Ferromagnéticos	11
2.2.2 Ferrimagnéticos	12
2.3 Teoría Clásica del Paramagnetismo	13
2.4 Anisotropía Magnética	17
2.5 Paredes de Dominio	18
2.6 Partículas Monodominio	19
2.7 Superparamagnetismo	21
2.7.1 Temperatura de Bloqueo	22
2.8 Aplicación biomédica	22
2.9 Relajación Magnética	23
2.10 Comportamiento ante un campo magnético alternante	26
2.10.1 Teoría de Rosensweig	27
Disipación de Calor incluyendo Interacciones Magnéticas	39
3.1 Justificación del modelo (T^*)	40
3.2 Modificación a la función de Langevin	42
3.3 ¿Cómo se determinan los parámetros?	43
3.4 Distribución de momentos	44
3.5 Efecto de las interacciones dipolares en los perfiles del SAR	46
3.5.1 Efecto de la concentración de NPMs	50
Experimental	59
4.1 Métodos de síntesis	59

4.1.1	Síntesis de Nanopartículas Magnéticas	59
4.1.2	Método de Co-precipitación	60
4.2	Síntesis de nanopartículas compuestas (NPCs)	61
4.2.1	Nanoprecipitación	61
4.3	Técnicas de Caracterización	63
4.3.1	Dispersión Dinámica de Luz (DLS)	63
4.3.2	Microscopía Electrónica de Transmisión	64
4.3.3	Análisis Termogravimétrico (TGA)	65
4.4	Procedimientos Experimentales	66
4.4.1	Síntesis de NPMs	66
4.4.2	Síntesis de NPCs	67
4.4.3	Diseño Experimental	67
4.4.4	Resultados DLS	72
4.4.5	TEM	73
4.4.6	TGA	75
4.5	Determinación experimental del SAR	77
4.5.1	Método Calorimétrico	78
4.5.2	Método magnetométrico	79
4.6	Mediciones de SAR experimentales	79
	Conclusiones	88
	Apéndice A	91
	Apéndice B	94

Índice de figuras

1.1	Modelo de nanopartícula compuesta (NPC).	6
2.2	Tipos de orden magnético.	10
2.3	Curva de histéresis en materiales ferromagnéticos comparada con aquellos super- y para- magnéticos.	12
2.4	Esfera unitaria en donde se ilustra el efecto del campo en un momento orbital. Figura reproducida de [1].	15
2.5	Función de Langevin a campos bajos y el comportamiento asintótico de la misma.	16
2.6	Representación de los mecanismos de relajación magnética.	24
2.7	Tiempos de relajación, para NPs de magnetita en agua, en función del tamaño de partículas.	26
2.8	Curva de magnetización típica en materiales ferromagnéticos.	28
2.9	SAR para NPMs monodispersas en función del tamaño en nm. La frecuencia para cada campo es $f = 300$ kHz.	34
2.10	SAR en función de la viscosidad, para NPMs monodispersas con un radio de 5 nm. Para un campo $H_0 = 10$ kA/m.	35
2.11	SAR para un ferrofluido de magnetita polidisperso.	37
2.12	SAR en función de la viscosidad a diferentes σ	37
3.13	Esquema de un par de partículas magnéticas que interactúan entre sí.	41
3.14	Diferencia en el SAR entre distancias grandes y distancias cortas. La curva punteada corresponde a la σ que comúnmente se obtiene en una muestra de NPMs.	47
3.15	SAR en función de la distancia promedio borde a borde entre NPMs. $r_0 = 5$ nm.	48
3.16	SAR en función de la distancia promedio, borde a borde NPMs. $r_0 = 10$ nm.	49
3.17	Modelo de nanopartícula compuesta NPC.	50

3.18	Gráfica de la distancia entre borde y borde de partículas magnéticas en función de la razón masa. Las líneas rojas punteadas muestran el intervalo en el que se encuentran las fracciones masa obtenidas de manera experimental.	53
3.19	SAR en función de la razón masa C_m . (a) Para radios promedio de 5 nm. (b) Para radios promedio de 10 nm.	55
3.20	Potencia disipada por partícula compuesta contra la razón masa C_m . La frecuencia y amplitud del campo son $f = 300$ kHz y $H_0 = 10$ kA/m. Con $r_c = 78$ nm y $r_0 = 5$ nm.	57
3.21	Potencia disipada a diferentes valores de α . En todos los casos la desviación estándar geométrica es de 0.20.	58
4.22	Esquema del proceso de preparación de las nanopartículas compuestas: <i>Nanoprecipitación</i>	62
4.23	Foto del montaje experimental tomada en el laboratorio de polímeros. Agitador mecánico e inyección controlada.	69
4.24	Gráfico que muestra la magnitud del efecto de cada factor que se incluyó en el diseño experimental.	71
4.25	Ajustes a datos de DLS para las diferentes muestras de NPCs.	73
4.26	Imagen de microscopia electrónica de transmisión para partículas magnéticas.	74
4.27	Histograma de tamaños y distribución log-normal normalizada. $\sigma = 0.20$ y $D_0 = 10.7$ nm	75
4.28	Termogramas correspondientes a cada muestra.	77
4.29	Instrumento de calentamiento por inducción con el que se cuenta en el laboratorio de Polímeros T-125.	80
4.30	Modelo de partículas compuestas a diferentes concentraciones de partículas magnéticas.	81
4.31	Gráfica de datos experimentales del aumento de temperatura en función del tiempo. Datos correspondientes a la muestra S2 con un campo de 9.9 kA/m.	82
4.32	Resultados experimentales comparados con los valores teóricos de SAR para las diferentes muestras, en función del campo aplicado.	84
4.33	SAR experimental en función de la razón masa. Serie de datos a diferentes intensidades de campo.	85
4.34	Potencia disipada por NPC en función de la razón masa. Resultados experimentales (izquierda) y datos teóricos (derecha) a diferentes intensidades de campo.	86
35	Datos tomados de [2]. Se gráfica el inverso de la susceptibilidad a campo cero en función de la temperatura. La línea negra indica el ajuste lineal para determinar el valor de γ	96

Lista de Símbolos

I	Corriente eléctrica
A	Área
μ	Momento magnético
r	Radio
e	Carga del electrón
v	Velocidad
h	Constante de Planck
L	Momento angular
μ_B	Magnetón de Bohr
μ_0	Permitividad magnética del vacío
B	Inducción magnética
H	Campo magnético
M	Magnetización
χ	Susceptibilidad magnética
C	Constante de Curie
T	Temperatura absoluta
k_B	Constante de Boltzmann
ξ	Argumento de la función de Langevin
M_s	Magnetización de saturación
σ_w	Densidad de energía de una pared de dominio
J	Integral de intercambio

S	Espín
a	Parámetro de celda unitaria
δ_{dw}	Grosor de una pared de dominio
d_c	Tamaño crítico para partículas monodominio
A	Constante de intercambio
V_m	Volumen de una esfera
τ_0	Tiempo característico de la precesión de Larmor
T_B	Temperatura de bloqueo
H_K	Campo de anisotropía
δ	Grosor del surfactante
V_H	Volumen hidrodinámico
κ	Constante de anisotropía cristalina
τ_N	Tiempo de relajación de Néel
τ_B	Tiempo de relajación Browniano
τ	Tiempo efectivo de relajación para una partícula suspendida en un fluido.
η	Viscosidad del medio
M_d	Magnetización de dominio
ω	Frecuencia angular del campo
P	Potencia
ρ	Densidad
σ	Desviación estándar geométrica
c	Capacidad calorífica
H_c	Campo de coercividad
d_{bl}	Diámetro de partículas bloqueadas
$g()$	Función de distribución
D_τ	Coefficiente de difusión
R_h	Radio hidrodinámico
C_{PCL}	Concentración de policaprolactona
C_m	Razón masa. Cociente de la masa de NPMs y la masa de PCL.
ε_D	Energía dipolar <i>rms</i>

α	Constante modular de interacciones dipolares
ϕ	Fracción volumen
ϕ_m	Fracción masa

Introducción

La nanotecnología, siendo un área de investigación multidisciplinaria en la que se incluyen ingenieros, químicos, físicos y biólogos, ha permitido a los científicos trabajar a nivel molecular y celular produciendo importantes avances en la ciencia y medicina. El uso de nanopartículas (NPs) ofrece grandes ventajas debido a su tamaño y las diferentes propiedades fisicoquímicas que se obtienen con los diversos métodos de preparación. El campo de la nanotecnología busca resolver problemas aprovechando las propiedades físicas de los materiales a escala nanométrica, tales como su comportamiento óptico o magnético. Las propiedades físicas y químicas de los materiales en nanoescala cambian comparadas con aquellas del material en *bulto* (a nivel macroscópico); los nanomateriales presentan una alta razón superficie-volumen comparado con aquellos en bulto y pueden presentar efectos cuánticos debido al confinamiento de los electrones, como aquellos que ocurren en los semiconductores.

Los nanomateriales tienen tamaños similares a moléculas biológicas, por lo que la nanotecnología resulta muy útil cuando de aplicaciones médicas se trata. La nanomedicina, que se refiere al uso de la nanotecnología con fines médicos, ha crecido de manera considerable en las últimas décadas. Este campo busca aprovechar las propiedades y características físicas de los nanomateriales en áreas de aplicación como lo son: el diagnóstico y tratamiento de enfermedades a nivel molecular, aplicaciones de terapia localizada, técnicas de imagenología, liberación controlada de fármacos, y su potencial uso como biomateriales. Por ejemplo, algunos desarrollos en la nanomedicina muestran un gran potencial en la creación de nuevos implantes médicos diseñados para interactuar con el medio biológico, que monitoreen la composición química de la sangre y, de ser necesario, que liberen algún tipo de medicamento [3]. Este tipo de dispositivos pueden ser muy útiles para pacientes que padecen enfermedades como diabetes o SIDA.

Un punto interesante es que la nanotecnología tiene el potencial para superar las desventajas de los métodos convencionales de administración de fármacos,

permitiendo ajustar la farmacocinética de la liberación, disminuyendo los efectos secundarios y, por lo tanto, mejorando la eficiencia. En este ámbito, el área superficial se vuelve un factor importante a tomar en consideración, pues los materiales a escala nano ofrecen una mayor área disponible y la cantidad de fármaco que puede ligarse a los materiales aumenta. Esta y otras propiedades permiten que las NPs sean candidatas potenciales como vehículos acarreadores de medicamento.

Entre las características importantes en el diseño de NPs encontramos la biocompatibilidad, biodisponibilidad (la eficiencia que tiene al momento que llega al medio biológico diana), estabilidad en el entorno fisiológico, compatibilidad con los fármacos que se desean acarrear y la liberación del fármaco una vez llegado al sitio deseado. Todo esto, puede verse afectado por las características fisicoquímicas de las partículas. El tamaño tiene un efecto importante en la habilidad de penetrar los tumores, ya que afecta la dinámica del fluido, además de influir en la interacción entre las partículas y las membranas celulares.

Aún con las diferentes ventajas que podemos obtener, nos encontramos con diversas barreras a superar, y debemos optimizar las características de las NPs para su uso como acarreadores de medicamento. Por ejemplo, el tamaño de los nanomateriales resulta importante debido a que deben superar las barreras biológicas. Partículas de tamaño nanométrico (~ 200 nm) tienen ventaja en el sistema circulatorio, pudiendo transportarse a un sitio en específico y liberar el fármaco [4]. Entre más pequeños, los materiales tienden a evadir mejor al sistema inmunológico, teniendo así un mayor tiempo de circulación.

Entre los retos que los nanomateriales pueden ayudar a superar, se encuentra el hecho de que muchos fármacos, especialmente aquellos usados en quimioterapia, son insolubles en agua. Una propiedad que debe cambiarse si se desea obtener formulaciones estables en el tratamiento de enfermedades como el cáncer. Ante este problema, los fármacos pueden ser incorporados en NPs poliméricas para mejorar la solubilidad en agua. Pero no sólo se mejora esta propiedad, pueden usarse polímeros biocompatibles y así, se mejora el tiempo de vida media en el medio biológico, pues el fármaco va protegido de la degradación metabólica [5].

Uno de los retos más importantes en el desarrollo de acarreadores es que las NPs deben ser estables durante el trayecto hasta el sitio diana (es decir, la zona con la que el nanomaterial tendrá que interactuar para realizar su función) para minimizar la pérdida del agente activo, y además, una vez que llegan al sitio deseado deben perder su estabilidad para liberar su carga. Las primeras generaciones de NPs acarreadoras solo retrasaban el tiempo de liberación pero no aseguraban li-

berarlo en en el sitio deseado. Estudios recientes desarrollan nuevas generaciones de NPs acarreadoras se hacen con materiales que responden a estímulos externos, por esta razón [6].

Existen diferentes tipos de NPs empleadas en aplicaciones biomédicas. Una manera de clasificarlas es en orgánicas e inorgánicas. En el primer grupo se hallan liposomas y partículas poliméricas; mientras que en el segundo encontramos nanopartículas de oro y magnéticas. Cada uno de estos tipos de NPs tienen sus ventajas; los liposomas son estructuras que se forman por el auto-ensamblado de moléculas de naturaleza anfifílica. Estas estructuras permiten acarrear tanto sustancias hidrofílicas como lipofílicas. Los liposomas son estables inicialmente, pero pierden estabilidad una vez que en el cuerpo debido a que la concentración cae por debajo de la concentración micelar crítica, por lo que se utilizan para retrasar la liberación del medicamento. Las partículas poliméricas resultan ser muy eficientes como vehículos de circulación prolongada. Pueden ser obtenidas a partir de fuentes sintéticas o naturales. Una ventaja importante al usar polímeros biodegradables, es que los productos de dedegradación pueden ser eliminados fácilmente del cuerpo a través de sus rutas metabólicas naturales. La policaprolactona (PCL) es un polímero biocompatible y biodegradable, por lo cual se ha utilizado en estudios de encapsulación de fármacos con el propósito de mejorar la biodisponibilidad. Al ser un polímero biodegradable, no requiere ser removido del cuerpo después de su aplicación [7]. Además de que la PCL tiene un punto de fusión, de alrededor de los 60°C [8] que, baja cuando se trata de partículas a escala nano hasta los 40 °C y 45 °C [9], fácil de alcanzar en tratamientos de hipertermia magnética. Razones por las cuales se eligió PCL como candidato entre los poli-ésteres alifáticos de suma importancia en las aplicaciones pensadas para este proyecto.

Entre las NPs inorgánicas, las NPs de oro son de especial interés en el tratamiento del cáncer, debido a su habilidad de afectar y destruir células cancerosas, debido a la respuesta fototérmica que presentan. Uno de los enfoques clásicos en el tratamiento de cáncer es la técnica de hipertermia, en donde se eleva la temperatura, por encima de los 40 °C, la zona del tumor. Cuando un campo de radiofrecuencia es aplicado en NPs de oro, estas disipan calor, convirtiéndolas en potenciales candidatas para la técnica de hipertermia por radiofrecuencia [10]. En principio, el calentamiento sólo afecta el área local que rodea a las NPs, evitando dañar tejidos sanos a los alrededores. Además, se ha demostrado que las células cancerosas son más sensibles los cambios de temperatura que los tejidos sanos. En los métodos convencionales, en los que el tumor se ve expuesto a campos de radiofrecuencia (350 - 500 kHz), sin el uso de NPs de oro, el paciente puede sufrir altos niveles de dolor sufriendo lesiones por las altas temperaturas [11].

Las nanopartículas magnéticas (NPMs) han sido de interés en aplicaciones biomédicas como agentes de contraste; hipertermia y como acarreadores de medicamento. Las NPMs utilizadas en aplicaciones biomédicas son, generalmente, hechas de óxidos de hierro como magnetita y maghemita. La biocompatibilidad de estas NPs ha sido demostrada y su uso ha sido aprobado por agencias regulatorias como la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, como agentes de contraste en resonancia magnética. Características de las NPMs como su distribución de tamaños y su forma, afectan sus propiedades magnéticas. Además de las propiedades que ya poseen, se puede ganar otras más, a través de la funcionalización de su superficie; y de esta manera optimizar su uso en determinadas aplicaciones biomédicas.

El uso de suspensiones coloidales de NPMs evita la necesidad de una cirugía para implantar los dispositivos, puesto que las suspensiones pueden ser inyectadas; además de que gracias a su tamaño, pueden pasar las barreras biológicas y generar el tratamiento térmico que se requiere en la proximidad del sitio de interés sin un mayor daño en células o tejido sano.

La hipertermia magnética es una de las técnicas más prometedoras en el campo de tratamiento del cáncer. Una forma de destruir un tumor es aumentar la temperatura a un nivel que afecte los procesos fisiológicos de la célula induciendo su muerte (apoptosis), una práctica que puede sonar peligrosa; pues resulta difícil hacer esta práctica sin dañar el tejido sano de los alrededores, especialmente si el tumor está muy adentro del cuerpo. Afortunadamente podemos aprovechar el comportamiento de las NPMs ante un campo magnético alternante. Las NPMs son calentadas exponiendo al tumor ante un campo alternante de alta frecuencia, dañando el tejido. Este proceso se conoce como hipertermia magnética. Sin embargo, el desempeño de las NPMs en la disipación, se ve afectado por factores como: el tamaño de las partículas, su forma, la concentración de las mismas en el medio, por supuesto la amplitud y frecuencia del campo aplicado así como las *interacciones magnéticas* entre ellas, esta última variable es el tema fundamental en este trabajo [12, 13, 3].

Se prefiere que las NPMs sean de carácter superparamagnético, esto para evitar aglomeraciones por las interacciones magnéticas. En ausencia de un campo externo, el tiempo que le toma al momento magnético cambiar de dirección estará determinado por la razón entre la energía de anisotropía magnetocristalina y la energía térmica. Un campo magnético aplicado podrá proveer energía suficiente para cambiar la dirección del momento magnético de aquella alineada con el eje

fácil, y el proceso de relajación para llegar a su estado de equilibrio libera energía en forma de calor, lo que conlleva a un calentamiento local.

Una medida de la cantidad de calor disipada en este proceso, es la tasa de absorción específica o SAR (por las siglas en inglés de *Specific Absorption Rate*). Existen dos modelos que usualmente se emplean para describir los ciclos de histéresis de un sistema de NPMs desde el punto de vista teórico: el Modelo de Respuesta Lineal (LRM) [14] y el modelo de Stoner-Wohlfarth (SW) [15]. El primero es más apropiado para NPMs monodominio en el régimen superparamagnético, mientras que el segundo se aplica en partículas monodominio con momentos magnéticos bloqueados.

Diferentes modelos han sido empleados con la finalidad de entender los mecanismos de calentamiento. Rosensweig, desarrolló la teoría de respuesta lineal para explicar el calentamiento de un ferrofluido sujeto a un campo magnético alterno [14]. En esta formulación se asume que las NPs no interactúan entre sí. Este enfoque implica que la concentración de NPMs en la zona de interés, es baja. Sin embargo, este no es necesariamente el caso en las terapias con NPMs ya que típicamente se inyecta una cantidad considerable de NPMs o se formulan de manera que la partícula acarreadora, que puede ser polimérica o liposomal, por ejemplo, contiene varias NPMs en su interior. En estos casos, las interacciones magnéticas no son despreciables y su consideración es importante para entender la cantidad de calor disipada. Una manera de considerarlas en un enfoque teórico, es a través de una modificación de la teoría de respuesta lineal [14], mediante un parámetro fenomenológico propuesto por Allia *et al.* [16].

En esta tesis se explora el efecto de las interacciones magnéticas en la disipación de calor, utilizando un ejemplo específico de formulación de NPMs para liberación de medicamentos: nanopartículas compuestas (NPCs) de policaprolactona (PCL) con NPMs embebidas en el interior (ver [Figura 1.1](#)). Con el método empleado para la síntesis de estas NPCs, se obtiene una suspensión de las mismas en agua. Esto se explicará con mayor detalle en el capítulo Experimental.

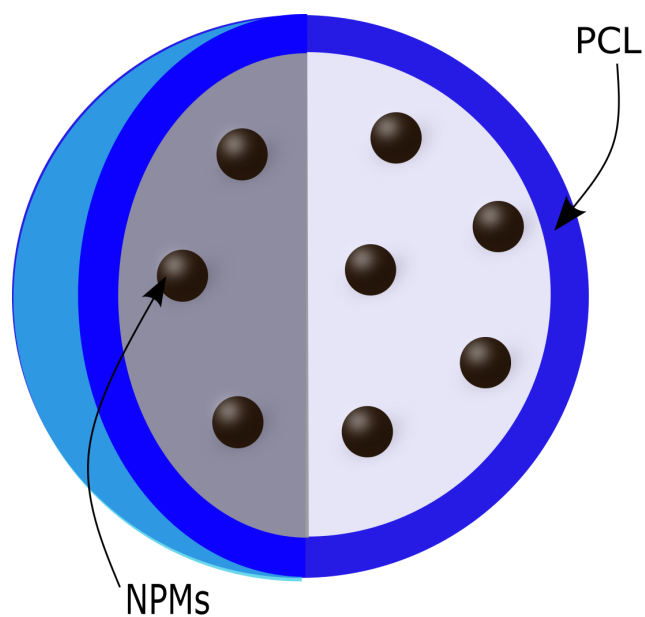


Figura 1.1: Modelo de nanopartícula compuesta (NPC).

La estructura de la tesis es la siguiente: en el capítulo **Nanomagnetismo**, se presenta la revisión de literatura alrededor de los fundamentos de magnetismo que se requirieron a lo largo del desarrollo de la investigación. En este capítulo también se presenta la Teoría de Rosensweig desarrollada, así como las suposiciones en que se basa, mismas que dan lugar al estudio del capítulo de **Interacciones**. El siguiente, Experimental, se discuten las técnicas de síntesis y caracterización de nanopartículas y se presentan los resultados obtenidos del diseño de experimentos así como la caracterización de las muestras sumado a los resultados de SAR experimentales. Finalmente se presenta el capítulo **Conclusiones**. Al final se encuentran un par de apéndices que se requirieron como apoyo al contenido del presente trabajo de tesis.

Nanomagnetismo

La escala nano ($\sim 10^{-9}$ m) es especialmente interesante debido a que define una escala en la cual las propiedades básicas de la materia comienzan a presentar diferencias con aquellas que caracterizan a un material en bulto, también a esta escala, las propiedades comienzan a depender del tamaño del material, hecho distinto al material en bulto. Un material ferromagnético en bulto se caracteriza por contener varios dominios magnéticos, cada uno de los cuales orientados en diferentes direcciones tal que la magnetización del material, en promedio, es cero. En el caso de propiedades magnéticas, un ejemplo del comportamiento del material a nano-escalas es la formación de monodominios; en donde el tamaño es demasiado pequeño para soportar la formación de dominios magnéticos.

Las NPMs ofrecen posibilidades atractivas en el campo de la biomedicina. Se pueden obtener en un rango de tamaños que van desde unos cuantos nanómetros hasta unas decenas de nanómetros, lo que las posiciona en dimensiones similares a las células ($10\text{-}100\ \mu\text{m}$), virus ($20\text{-}450\ \text{nm}$), proteínas ($5\text{-}50\ \text{nm}$); lo que significa que pueden tener una buena interacción con los elementos biológicos de interés, según la aplicación. Además de las ventajas que ofrecen sus propiedades magnéticas, también son importantes su biocompatibilidad, morfología, y distribución de tamaños. En escalas nanométricas se dispone de una alta área superficial lo que ofrece una mayor bio-sensibilidad; capacidad de carga del fármaco que se adhiere a la superficie e incluso una mayor capacidad de filtración desde los vasos sanguíneos hacia el tumor.

Estos materiales, presentan bajos valores de remanencia y coercividad que permiten características monodispersas en soluciones acuosas y en el entorno fisiológico contra la agregación, también presentan una alta magnetización de saturación, lo que permite que respondan fácilmente ante campos magnéticos externos. Para poder comprender los principios básicos detrás del comportamiento magnético de estos materiales, se discutirá a continuación elementos fundamentales del magnetismo en los materiales.

■ 2.1 Momentos magnéticos

Las propiedades magnéticas de los materiales de interés se deben completamente a los electrones de sus átomos, los cuáles cuentan con un momento magnético. Los momentos magnéticos están asociados a cargas en movimiento; también existe una relación entre los momentos magnéticos y el momento angular.

El electrón cuenta con momentos del tipo orbital y de espín que son propiedades intrínsecas de éste, y cada uno tiene un momento magnético asociado; una manera de involucrar a ambos momentos magnéticos en una ecuación es

$$\mu = g \frac{e}{2m_e} p$$

en donde $g = 1$ para el momento orbital y $g = 2$ para el de espín, m_e es la masa del electrón y p corresponde al momento angular $h/2\pi$

$$\mu = \pi r^2 \frac{ev}{2\pi r} = \frac{evr}{2}$$

En un átomo en donde hay diferentes electrones, el momento angular se suma de manera vectorial para dar lugar a un valor resultante que se caracteriza por un número cuántico L . De manera similar ocurre con los espines individuales, en este caso el resultado se describe por el número cuántico S . Finalmente, ambos momentos (angular y de espín) se combinan para dar lugar al momento total que se describe por el número cuántico J . Con ello, es que se describe el momento magnético total de un átomo, generalmente representado por un momento efectivo μ_{eff} dado por la relación

$$\mu_{eff} = g \left(\frac{eh}{4\pi m_e} \sqrt{J(J+1)} \right)$$

Se ha encontrado experimentalmente y teóricamente [18] que el momento magnético debido al espín del electrón es igual a

$$\mu = \frac{eh}{4\pi m_e} = 9.27 \times 10^{-24} \text{ J/T}$$

el momento magnético debido al espín es igual al que se debe al movimiento de la primera órbita de Bohr [1]. Esta cantidad resulta fundamental y se le brinda un símbolo en especial μ_B y se le conoce como *magnetón de Bohr*, que se puede expresar como

$$\begin{aligned}\mu_B &= \frac{\mu_0 e h}{4\pi m} = 1.17 \times 10^{-29} \text{ Wb} \cdot \text{m} \\ &= \frac{e h}{4\pi m} = 9.27 \times 10^{-24} \text{ J/T}\end{aligned}$$

La cantidad μ_B es una unidad natural del momento magnético, de manera que para reportar el momento de diferentes materiales se suele expresar en múltiplos de μ_B .

$$\mu_{eff} = g\sqrt{J(J+1)}\mu_B$$

■ 2.2 Magnetismo en los materiales

El momento magnético de un átomo es la suma vectorial de todas las contribuciones de cada tipo de movimiento de los electrones en su propia órbita. Cada una de estas contribuciones en cada uno de los átomos que conforman a los materiales da lugar a un tipo de material magnético. Se hará referencia a estos materiales macroscópicos como materiales en *bulto*.

Los materiales magnéticos en bulto se pueden clasificar en: diamagnéticos, paramagnéticos, ferromagnéticos, ferrimagnéticos, y anti-ferromagnéticos de acuerdo al arreglo que adopten sus dipolos magnéticos en presencia o en la ausencia (campo cero) de un campo magnético externo.

Cuando un campo magnético de magnitud H se aplica a un material, sus átomos individuales contribuyen a su respuesta ante este campo, el campo de inducción magnética (\vec{B}) es

$$\vec{B} = \mu_0(\vec{H} + \vec{M}) \quad (2.1)$$

en donde μ_0 es la permeabilidad del vacío y \vec{M} es la magnetización. Hasta cierto punto, todos los materiales son magnéticos, cuya respuesta ante un campo depende fuertemente de su estructura atómica y la temperatura. Comúnmente se clasifican, convenientemente, en términos de su susceptibilidad magnética χ , de tal forma que

$$\vec{M} = \chi\vec{H} \quad (2.2)$$

Cuando un material no tiene dipolos magnéticos a campo cero y en presencia de uno, sus dipolos inducidos son muy débiles y además se orientan de tal forma

que la magnetización tiene una dirección opuesta al campo, se dice que el material es *diamagnético*. Si el material tiene sus dipolos orientados aleatoriamente a campo cero, y al aplicarse un campo estos son capaces de orientarse en la misma dirección que el campo, entonces el material es *paramagnético*.

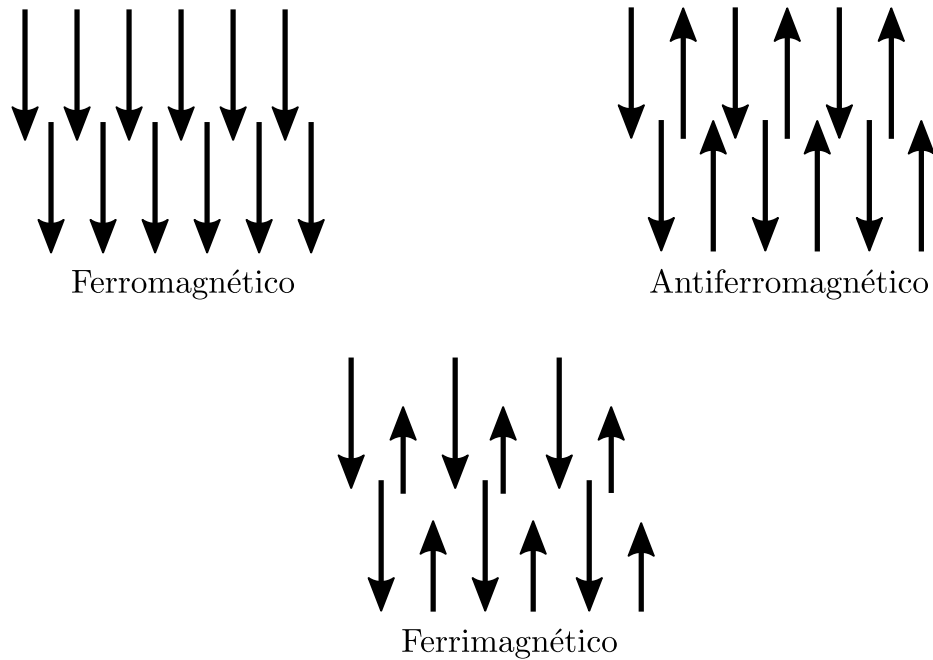


Figura 2.2: Tipos de orden magnético.

Algunos otros materiales, exhiben estados magnéticos de orden y son magnéticos incluso a campo cero. En los materiales *ferromagnéticos*, los dipolos magnéticos se encuentran alineados ya sea a campo cero o en presencia de alguno, manifestando orden de largo alcance [19]. De manera macroscópica, este material presenta un momento magnético permanente.

Por otro lado, en un material *ferrimagnético*, siempre existen dipolos magnéticos más débiles alineados de manera anti-paralela a los dipolos adyacentes. Finalmente, un material *anti-ferromagnético*, los dipolos adyacentes son anti-paralelos a campo cero, y se cancelan entre sí. Básicamente, entre estos tipos de materiales la diferencia radica en el ordenamiento de sus dipolos magnéticos (ver la figura 2.2).

Realmente el progreso principal para entender el ferromagnetismo fue realizado por Pierre Weiss en 1906, con su teoría del campo molecular [20]. Este aspecto es de especial importancia en este trabajo por su relación con el modelo utilizado

para incluir las interacciones magnéticas en nuestro análisis; esto es, pues en el trabajo de Weiss se propone una relación para la susceptibilidad magnética χ que se explica asumiendo que los momentos magnéticos interactúan entre sí, expresando esa interacción como un “campo molecular” $H_m = \gamma M$, con γ el coeficiente molecular de campo [1].

■ 2.2.1 Ferromagnéticos

Los materiales ferromagnéticos tienden a permanecer magnetizados, incluso cuando se ha removido el campo externo, presentando una propiedad importante: forman ciclos de histéresis en sus curvas $M - H$. El valor de magnetización que queda cuando el campo se remueve, se conoce como *remanencia*. Al campo necesario que tendríamos que aplicar para desmagnetizar el material por completo, se le llama *coercividad* (vea la [Figura 2.3](#)). También, tienen una temperatura crítica en donde su propiedad ferromagnética desaparece; la llamada temperatura de Curie, T_C .

Por encima de T_C un ferromagneto se vuelve paramagnético, y su susceptibilidad sigue una ley de Curie-Weiss ([Ecuación 2.4](#)), con un valor de θ aproximadamente igual a T_C , dicha observación la realizó Weiss llevándolo a la suposición de que un campo molecular actúa en un material ferromagnético por debajo y por encima de la temperatura de Curie, y que es este campo tan intenso que puede magnetizar al material hasta su valor de saturación incluso en la ausencia de cualquier campo externo. En cierto sentido, se dice que el material está auto-magnetizado.

A pesar de que podríamos pensar que un material ferromagnético debería tener todos sus momentos apuntando en la misma dirección, un material en bulto no puede tener esta configuración, pues de ser así, tendría una enorme energía magnetostática almacenada. La manera en que un sólido compensa este posible exceso energético es a través de la formación de regiones llamadas dominios magnéticos, o dominios de Weiss. En estas regiones, un gran número de momentos atómicos están acoplados entre sí, orientados en una dirección preferencial, asociada a la anisotropía magnetocristalina. Cuando un material ferromagnético es expuesto a un campo magnético externo, el material se magnetiza. Esto sucede debido a que los momentos magnéticos en cada uno de los dominios se alinean con el campo. Cuando sucede que todos los momentos magnéticos en cada uno de los dominios están totalmente alineados, se dice que el material está magnéticamente saturado (y se le asocia un valor de magnetización de saturación M_s).

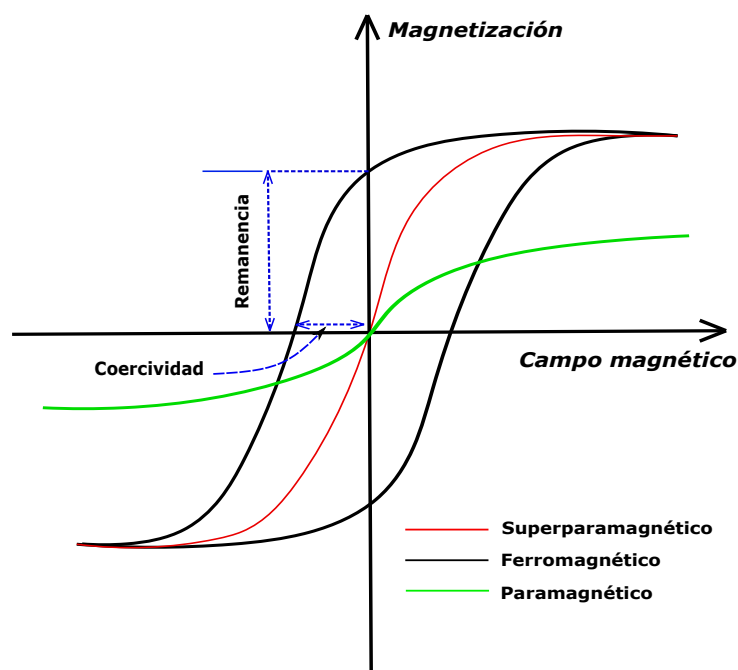


Figura 2.3: Curva de histéresis en materiales ferromagnéticos comparada con aquellos super- y para- magnéticos.

■ 2.2.2 Ferrimagnéticos

Al igual que los materiales ferromagnéticos, los ferri- presentan una magnetización espontánea a temperatura ambiente. Estos también consisten de dominios magnéticos, y exhiben una magnetización de saturación así como ciclos de histéresis. Las sustancias más conocidas que exhiben este comportamiento ferrimagnético son las llamadas *ferritas* que son resultado de una doble oxidación de hierro y algún otro metal. Principalmente se encuentran en dos tipos de estructuras cristalinas: i) cúbica y ii) hexagonal. En el primer grupo podemos encontrar la Cobalto-Ferrita ($\text{CoO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$) y la magnetita (Fe_3O_4) [1].

Generalmente las ferritas tienen la propiedad de ser materiales semiconductores, y debido a ello, estos materiales en presencia de un campo magnético alterno no se inducirán **corrientes de Foucault**. Esto convierte a las ferritas en el mejor material magnético para usarse en aplicaciones de alta frecuencia en donde las pérdidas de calor por corrientes de **corrientes de Foucault** se quieren evitar.

■ 2.3 Teoría Clásica del Paramagnetismo

La susceptibilidad χ es una propiedad que caracteriza a los materiales magnéticos. Gracias a los trabajos de Pierre se sabe que χ es independiente de la temperatura cuando se trata de materiales diamagnéticos, pero Pierre Curie encontró que la susceptibilidad χ en materiales paramagnéticos sigue la ley [18]

$$\chi = \frac{C}{T} \quad (2.3)$$

conocida como la *ley de Curie*; C es la constante de Curie. Esta ley es, de hecho, un caso especial de ley de Curie-Weiss

$$\chi = \frac{C}{T - \theta} \quad (2.4)$$

Sin embargo las mediciones de susceptibilidad de Curie no tenían explicación teórica hasta que en 1905 Langevin desarrolló su teoría del paramagnetismo [1]. En su modelo se asume que en un paramagneto sus átomos tienen el mismo momento magnético neto μ . En ausencia de un campo magnético, los momentos atómicos apuntan de manera aleatoria, tal que en promedio, la magnetización es cero. Por otro lado, cuando un campo magnético es aplicado, hay una tendencia de cada momento magnético en apuntar en la misma dirección que el campo aplicado; si no hay fuerzas que se opongan, estos se alinean completamente de manera paralela al campo, y el material adquiriría un momento magnético neto de saturación en la misma dirección que el campo aplicado. Sin embargo, la agitación térmica de los átomos se opone a esta tendencia y trata de mantener a los momentos atómicos orientados aleatoriamente. El resultado es una alineación parcial en la dirección del campo, y por lo tanto la susceptibilidad es pequeña y positiva. El efecto de incrementar la temperatura es aumentar la aleatoriedad debida a la agitación térmica y por ende la susceptibilidad disminuye. Naturalmente, la teoría del paramagnetismo conduce a la teoría del ferro- y ferrimagnetismo.

Consideremos un volumen de material que contiene n átomos o moléculas, cada uno con momento magnético μ . Sea la dirección de cada momento magnético representada por un vector y dibujemos todos los vectores desde el centro de una esfera de radio unitario. Se requiere encontrar el número dn de momentos inclinados en un ángulo entre θ y $\theta + d\theta$ respecto al campo aplicado H_0 . Primero, en ausencia de campos externos, el número de vectores μ que pasan por una área unitaria de la superficie de la esfera (Figura 2.4) es el mismo en cualquier punto de la superficie de la esfera, y dn es proporcional sólo al área dA , que está dada por $2\pi \sin \theta d\theta$ para una esfera de radio unitario. Cuando un campo externo es aplicado, los vectores

que representan a μ tratan de orientarse en la dirección del campo. Cada momento atómico tiene una energía potencial

$$U_p = -\mu_0\mu H_0 \cos \theta$$

En el estado de equilibrio térmico a temperatura T , la probabilidad de que un átomo tenga una energía U_p es proporcional al factor de Boltzmann $e^{-U_p/k_B T}$. Aunque los electrones dentro de cada átomo o molécula obedecen la estadística de Fermi-Dirac, los momentos de las diferentes moléculas son separables y distinguibles, entonces la estadística de Maxwell-Boltzmann se aplica [18]. El número de momentos entre θ y $\theta + d\theta$ será proporcional ahora a dA multiplicado por el factor de Boltzmann

$$dn' = K dA e^{-U_p/k_B T} = 2\pi K e^{U_p/k_B T} \sin \theta d\theta \quad (2.5)$$

en donde K es un factor de proporcionalidad, determinado de la condición

$$\int_0^\pi dn' = n$$

Sea que $\xi = \frac{\mu_0\mu H_0}{k_B T}$ entonces tenemos que

$$2\pi K \int_0^\pi e^{\xi \cos \theta} \sin \theta d\theta = n \quad (2.6)$$

y la magnetización del material M

$$M = \int_0^\pi \mu \cos \theta dn' \quad (2.7)$$

Al sustituir 2.5 y 2.6 en 2.7 encontramos que

$$\begin{aligned} M &= 2\pi K \mu \int_0^\pi e^{\xi \cos \theta} \sin \theta \cos \theta d\theta \\ &= \frac{n\mu \int_0^\pi e^{\xi \cos \theta} \sin \theta \cos \theta d\theta}{\int_0^\pi e^{\xi \cos \theta} \sin \theta d\theta} \end{aligned}$$

que se puede resolver a partir del cambio de variable $u = \cos \theta$ $du = -\sin \theta d\theta$

$$\begin{aligned} M &= \frac{n\mu \int_1^{-1} u e^{\xi u} du}{\int_1^{-1} e^{\xi u} du} \\ &= n\mu \left(\frac{e^\xi + e^{-\xi}}{e^\xi - e^{-\xi}} - \frac{1}{\xi} \right) \end{aligned}$$

entonces

$$M = n\mu \left(\coth \xi - \frac{1}{\xi} \right) \quad (2.8)$$

El producto $n\mu$ es el valor máximo del momento magnético que un material puede tener, i.e, es el valor de saturación $M_s = n\mu$

$$\frac{M}{M_s} = \coth \xi - \frac{1}{\xi} = L(\xi) \quad (2.9)$$

la ecuación 2.9 es la llamada función de Langevin.

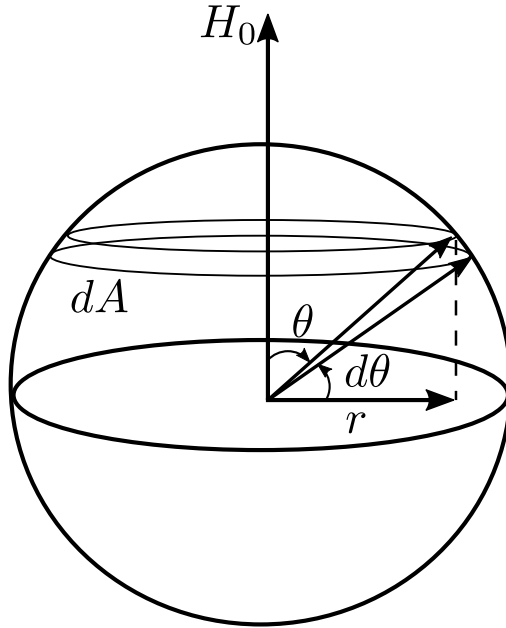


Figura 2.4: Esfera unitaria en donde se ilustra el efecto del campo en un momento orbital. Figura reproducida de [1].

La función de Langevin 2.9 se puede aproximar cuando $\xi \simeq 0$ bajo el desarrollo en serie de potencias

$$L(\xi) = \frac{\xi}{3} - \frac{\xi^3}{45} + \frac{2\xi^5}{945} - \dots \quad (2.10)$$

entonces

$$L(\xi) \sim \frac{\xi}{3} = \frac{\mu_0 \mu H_0}{3k_B T} \quad (2.11)$$

De esta última expresión, podemos notar que la teoría de Langevin también conduce a la ley de Curie. Más aún, de estas expresiones provenientes de la teoría de Langevin podemos señalar un par de puntos importantes. El valor de saturación se alcanza si ξ es suficientemente grande. Ya que campos altos o temperaturas bajas (o ambos casos) son necesarios si la tendencia del campo va a superar el efecto aleatorio de la agitación térmica. Para valores pequeños de ξ , la magnetización M varía linealmente con el campo H_0 . $L(\xi)$ se gráfica en la [Figura 2.5](#). Para valores pequeños de ξ , la función es prácticamente una línea recta con pendiente $1/3$ tal y como se ve en [2.10](#).

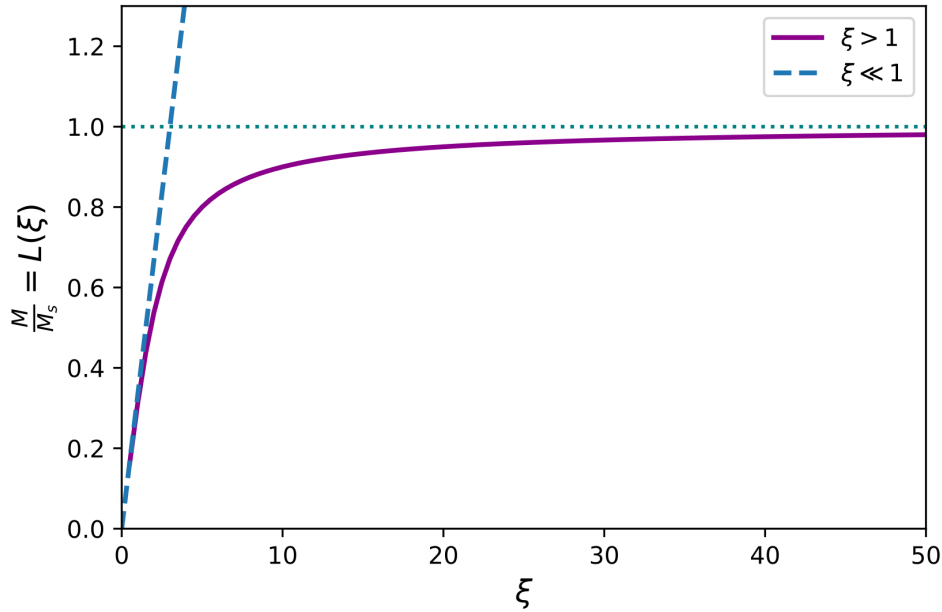


Figura 2.5: Función de Langevin a campos bajos y el comportamiento asintótico de la misma.

Esta teoría del paramagnetismo, supone que los átomos o moléculas individuales (portadores de momentos magnéticos) no interactúan entre sí. Más adelante se discutirá una propuesta para incluir las interacciones a fin de estudiar el modelo principal de este trabajo.

■ 2.4 Anisotropía Magnética

Uno de los factores que afectan fuertemente la forma de las curvas $M - H$, e incluso las curvas de histéresis, es la anisotropía magnética.

Cuando una propiedad física de un material depende de la dirección, se dice que esa propiedad exhibe anisotropía. La magnetización en un material, tiene cierta afinidad por alinearse en una dirección particular, y a esto se le llama anisotropía magnética. Existen diferentes tipos de anisotropía magnética en los materiales ferromagnéticos, entre las cuales se encuentran: anisotropía cristalina, anisotropía de forma, anisotropía de esfuerzo, anisotropía de intercambio [1]. Entre las manifestaciones experimentales de la anisotropía cristalina se encuentra el hecho de que el proceso de magnetización es *fácil* en la dirección de un plano cristalino (digamos $\langle 100 \rangle$) y es *difícil* en la dirección del plano $\langle 111 \rangle$, es decir, que el campo necesario para llevar al material a su valor de saturación es menos intenso en la dirección $\langle 100 \rangle$ que en cualquier otra.

Un material magnético tiene una función de energía que describe exactamente la orientación de equilibrio que la magnetización debería tener bajo diferentes condiciones de campo, esfuerzo, temperatura, y otros parámetros. Existen diferentes formas de aproximar esa función de energía. La mayoría utilizan expansiones en serie, con una base apropiada de funciones. La densidad de energía de anisotropía magneto-cristalina se expresa frecuentemente como una serie de potencias de la forma [18]

$$u_a = \sum_n \kappa_{un} \text{sen}^{2n} \theta \quad (2.12)$$

En donde κ_{un} son constantes que dependen del tipo de material que se esté considerando, a cierta temperatura, expresadas en unidades de la densidad de energía J/m^3 en el Sistema Internacional de unidades (SI). Algunos análisis de curvas magnetización-orientación indican que para la mayoría de los propósitos es suficiente mantener sólo los primeros tres términos [1]

$$u_a = \kappa_{u0} + \kappa_{u1} \text{sen}^2 \theta + \kappa_{u2} \text{sen}^4 \theta + \dots \quad (2.13)$$

Una medida cuantitativa de cuán fuerte es la anisotropía *magneto-cristalina*, es el campo, H_K , necesario para llevar la magnetización a su valor de saturación en la dirección difícil. A este campo se le llama campo de anisotropía. Y se calcula a partir de $H_K = 2\kappa/\mu_0 M_s$. En donde κ es la energía de anisotropía magnetocristalina y depende del material

La expresión para el campo de anisotropía se obtiene al considerar la energía en un dominio magnético. Esta energía se puede considerar al aplicar un campo magnético.

$$U(\theta) = \kappa V \sin^2 \theta - \mu_0 V M_s H_0 \cos \theta \quad (2.14)$$

θ representa al ángulo entre la magnetización y el campo magnético H_0 y V es el volumen del material. Ahora bien, como la magnetización tiende a apuntar en el estado de equilibrio, el campo H_K queda completamente determinado por

$$\frac{\partial U(\theta)}{\partial \theta} = 0$$

ecuación que cuenta con dos soluciones analíticas: $\theta = 0, \pi$

■ 2.5 Paredes de Dominio

Es muy común encontrarse con materiales ferromagnéticos que no siempre exhiben su carácter magnético como quizás podríamos esperar (es decir, que tengan un polo norte y un polo sur). Este carácter desmagnetizado en los materiales, fue descrito por Weiss a través de su explicación acerca de la formación de dominios magnéticos, que son regiones dentro del material que están magnetizadas en diferentes direcciones al azar, de manera que la magnetización promedio del material es cero. Para poder comprender esto, es necesario indicar algunas de las densidades de energía importantes en el desarrollo de esta teoría.

Primero, la energía de intercambio. Esta tiende a mantener a los momentos magnéticos adyacentes paralelos entre sí. Expresa el costo energético de un cambio en la dirección de la magnetización. Por otro lado, la energía magnetostática que surge principalmente de la discontinuidad en la componente normal de la magnetización en una interfaz. La energía de anisotropía magneto-cristalina que describe la preferencia orientacional de la magnetización en ciertas direcciones cristalográficas. Esta energía está relacionada a una función que, para anisotropía uniaxial se expresa como la [Ecuación 2.13](#).

Además, la energía de Zeeman, $u_z = -\mu_0 \mu \cdot H$, es la energía potencial de un momento magnético en presencia de un campo, o bien, para un número de momentos magnéticos, la energía potencial por unidad de volumen es

$$U_{Zeeman} = -M \cdot B$$

Para poder comprender mejor la energía de intercambio, podemos considerar un par de electrones con coordenadas espaciales y de espín $\{r_1, \sigma_1\}$ y $\{r_2, \sigma_2\}$ con

función de onda $\psi(r_1, \sigma_1, r_2, \sigma_2)$. Se sabe que esta función de onda es anti-simétrica con respecto a las coordenadas de los dos electrones, esto implica que al intercambiar las coordenadas, el signo de ψ también cambia. De esta forma se concluye que la función de onda debe ser cero si las coordenadas de ambos electrones son las mismas, este es el principio de exclusión de Pauli. En otras palabras, no hay probabilidad de encontrar a dos electrones con el mismo espín, en el mismo punto en el espacio. Este fenómeno tiende a mantener a los electrones con el mismo espín, alejados, disminuyendo su energía Coulombiana. La energía será menor si los electrones tienen espines alineados de manera paralela. A la diferencia entre la energía del arreglo paralelo entre el anti-paralelo, se le llama energía de intercambio [21].

En respuesta a la energía de intercambio, un material magnético debería estar completamente magnetizado, pero a menos que se haga algún esfuerzo para detenerlo, un material magnético se desmagnetiza para que no genere ningún campo externo. Esto ocurre con el propósito de minimizar la auto-energía de los dipolos atómicos del material. Si estos se alinean en dirección de la fuerza de intercambio, entonces la magnetización genera un campo dentro del material en donde los dipolos se encuentran alineados de manera que tienen una máxima energía magnetostática.

La energía de intercambio y la auto-energía magnetostática compiten entre sí. Como la interacción dipolar es de largo alcance, mientras que la de intercambio sucede con átomos vecinos, existe un compromiso que minimizará la energía relativa al estado totalmente magnetizado. Si el material se organiza en dominios de magnetización opuesta, la auto-energía magnetostática se reduce en relación al estado totalmente magnetizado, de forma que el minimizar la energía magnetostática influye en que el material forme tantos dominios como le sea posible, por supuesto que cada dominio introduce una frontera de espines atómicos alineados de manera opuesta.

La formación de dominios magnéticos tiene un límite de acuerdo con el tamaño a considerarse. Debido a que el enfoque de este trabajo de tesis se orienta a nanopartículas, la escala de tamaños nos conlleva a considerar los efectos que el tamaño tiene en las diversas propiedades, como la formación de partículas monodominio alcanzado un diámetro crítico.

■ 2.6 Partículas Monodominio

El tamaño promedio de un dominio magnético es función de la energía de intercambio, la energía de anisotropía cristalina y la energía dipolar magnética.

Conforme el tamaño de un material magnético se reduce, el número de dominios también. Cuando el volumen cae por debajo de un cierto valor crítico, se vuelve energéticamente desfavorable incluir una pared de dominio única, por lo que el estado de menor energía es aquel que llamamos monodominio. Una manera simple de convencernos de esto es que si la partícula es más pequeña que el tamaño del grosor de una pared de dominio, no puede consistir de dos dominios separados por una pared. Un material magnético por debajo de su tamaño crítico permanecerá permanentemente magnetizado cerca de su magnetización de saturación [21]. El cálculo de este tamaño crítico, en casos específicos, se vuelve una tarea complicada e incierta. Las soluciones suelen terminar en expresiones que dependen de σ_w/M_s^2 , en donde σ_w es la energía de la pared de dominio [18].

Una manera de poder aproximar el tamaño de una partícula monodominio es compararla con el tamaño de una pared de dominio, es decir, si pensamos que eventualmente no se pueden crear más dominios de ese grosor, es natural asumir que a ese tamaño será el valor crítico para la formación de una partícula monodominio. Entonces el diámetro para una partícula con esta característica es comparable con $\delta_{dw} = \pi(A/\kappa)^{1/2}$, en donde A es la constante de intercambio $A = (nJS^2)/a$, n es el número de átomos por celda unitaria, a es la dimensión de la celda, y S es el espín. Estimar valores numéricos de A no suele ser tan sencillo, pues esta es proporcional a J que no es tan fácil de medir. Usualmente se estima como $J \sim 0.3k_B T_C$

Con esto podemos realizar un estimado de A para la magnetita

$$\begin{aligned} A &= \frac{nJS^2}{a} = \frac{(56)0.3(1.38 \times 10^{-23} \text{ J/K})(843 \text{ K}) \left(\frac{1}{2}\right)^2}{8.39 \times 10^{-10} \text{ m}} \\ &= 5.82 \times 10^{-11} \text{ J/m} \end{aligned}$$

Ahora bien, para diámetros $d < \delta_{dw}$ no habría paredes de dominio. Sin embargo, en esta suposición no se ha tomado en cuenta la energía magnetostática, que como ya se discutió, conlleva a la formación de dominios, de modo que no puede ser ignorada. Una mejor aproximación es realizar un balance energético; la energía necesaria para crear una pared de dominio que encierra una partícula esférica de radio r , es $\sigma_w \pi r^2 = 4\pi r^2 (A/\kappa)^{1/2}$ debe exceder la energía magnetostática almacenada

$$\Delta E_{ms} \sim \frac{1}{3} \mu_0 M_s^2 V = \frac{4}{9} \mu_0 M_s^2 \pi r^3 \quad (2.15)$$

y entonces el radio crítico estará determinado por

$$\frac{4}{9}\mu_0 M_s^2 \pi r^3 = 4\pi r^2 (A/\kappa)^{1/2}$$

que conduce al resultado

$$d_c = \frac{18\sqrt{A\kappa}}{\mu_0 M_s^2} \quad (2.16)$$

Para magnetita, el valor estimado es $d_c \sim 83$ nm.

Aún podemos encontrar límites en el tamaño, pues no podemos reducir indefinidamente el tamaño de las partículas magnéticas. Por debajo de un tamaño crítico, la remanencia ya no está fija en la dirección fácil que dicta la anisotropía cristalina ya que la temperatura ambiente será suficientemente intensa para causar un cambio en el momento magnético entre dos estados de equilibrio. Las fluctuaciones térmicas son aleatorias y se cancelan en el sistema, de manera que la magnetización es cero, en promedio.

■ 2.7 Superparamagnetismo

Tal como se discutió en la sección anterior, los materiales magnéticos por debajo de un cierto tamaño crítico se encuentran en un estado de mono-dominio. Estos materiales se ven caracterizados por tener una determinada energía de anisotropía, que a primera aproximación se puede considerar como $E = \kappa V \sin^2 \theta$ en donde κ es la constante de anisotropía, y θ el ángulo entre M_s y el eje fácil. Para que una partícula de volumen V cambie la dirección de su magnetización debe superarse la barrera de energía κV ; cuando estas partículas son suficientemente pequeñas, las fluctuaciones térmicas son las responsables de hacer estos cambios en la dirección, incluso en ausencia de un campo magnético. Ahora, si se aplica un campo magnético externo, los momentos magnéticos tienden a alinearse en la dirección del campo, mientras que la energía térmica tiende a deslinearlos. Este comportamiento es muy similar al de un material paramagnético, pero para partículas por debajo de un segundo tamaño crítico (cuando la coercividad se vuelve cero) el fenómeno tiene una diferencia importante y es que el momento magnético de las partículas ahora es miles de veces mayor que el magnetón de Bohr, conduciendo al fenómeno del *superparamagnetismo*.

Típicamente, las partículas magnéticas entran al rango superparamagnético por debajo de radios del orden de 20 nm. Considerando que las partículas involucradas en nuestro sistema tienen un tamaño promedio de 10 nm, esperamos que cuenten con un comportamiento de este tipo.

■ 2.7.1 Temperatura de Bloqueo

Conforme la temperatura se incrementa en una pieza de material magnético, las fluctuaciones térmicas compiten con la tendencia de los espines a alinearse. Cuando la temperatura se eleva más allá de un cierto valor, T_C llamado temperatura de Curie, se da una transición de fase de segundo orden [12] y el sistema no puede mantener la magnetización espontánea, aunque aún responde como un material paramagnético ante la presencia de un campo externo.

Por otro lado, en partículas magnéticas que presentan superparamagnetismo, se habla de una temperatura de bloqueo T_B , por encima de la cual los spines atómicos se encuentran aleatoriamente direccionados, mientras que por debajo de esta temperatura, hay una cierta alineación neta. Esta se describe por la siguiente ecuación

$$T_B = \frac{\kappa V_M}{k_B \ln(\tau_m/\tau_0)} \quad (2.17)$$

τ_m es el tiempo de medición y τ_0 es el tiempo de decaimiento de la precesión de Larmor del momento magnético [22]. Que de acuerdo con la literatura, se considera una constante del orden de 10^{-9} s [22, 14, 23, 24, 25].

En presencia de un campo magnético alternante, el factor $\ln(\tau_m/\tau_0)$ disminuye, por lo que T_B se encuentra a temperaturas altas. Es por debajo de esta temperatura que la magnetización es estable.

■ 2.8 Aplicación biomédica

Las NPs han sido utilizadas en diferentes aplicaciones biomédicas. Una de las especiales características de las nanopartículas de óxido de hierro es su habilidad para funcionar como mediadores coloidales en la disipación de calor ante un campo magnético alternante. Como se ha mencionado antes, a este procedimiento se le conoce como hipertermia magnética, que ha atraído el interés de la ciencia y tecnología para tratar tumores, ya que posee una alta especificidad de liberación de energía minimizando los efectos invasivos. En este método, las NPMs son liberadas en el tejido para inducir un calentamiento localizado cuando estas se exponen a un campo magnético alternante, conduciendo a un daño térmico concentrado en el tumor. Además de esta aplicación, se han propuesto en el tratamiento combinado de liberación de fármacos junto a la hipertermia magnética.

En cualquier aplicación por hipertermia, la distribución del aumento en la temperatura debido al SAR es de especial interés para determinar la eficacia del

tratamiento. Esta cantidad puede estimarse de manera experimental o teórica.

Uno de los aspectos más importantes para utilizar hipertermia magnética en el tratamiento del cáncer es poder controlar la distribución del calor disipado y con ello los aumentos de temperatura. Sin embargo, existen diferentes puntos a considerar para modelar correctamente el SAR. La forma, el tamaño y las propiedades magnéticas, juegan un papel importante. Es indispensable señalar que las nanopartículas obtenidas en el laboratorio presentan polidispersidad (tienen una distribución de tamaños); será de especial interés, debido a que es un factor en la disipación de calor. No hay que dejar de lado las propiedades termofísicas como: viscosidad, densidad, calor específico, conductividad térmica; mismas que en un estudio *in vitro* resultan ser complicados.

■ 2.9 Relajación Magnética

La dinámica de NPMs se describe, comúnmente, a través de un tiempo de relajación efectivo τ . Éstas están sujetas a continuas fluctuaciones térmicas de cierta amplitud, y cada oscilación tarda determinado tiempo en realizarse.

El tamaño de las NPMs es particularmente importante, ya que los mecanismos de relajación dependen fuertemente del tamaño de partícula. Podemos hallar dos mecanismos dominantes: relajación por movimiento Browniano (relajación Browniana) [26], que se debe al movimiento *per se* de la partícula y la relajación tipo Néel, que corresponde al movimiento del momento magnético de la partícula relativo al eje cristalino. Estos mecanismos se ilustran en la siguiente figura

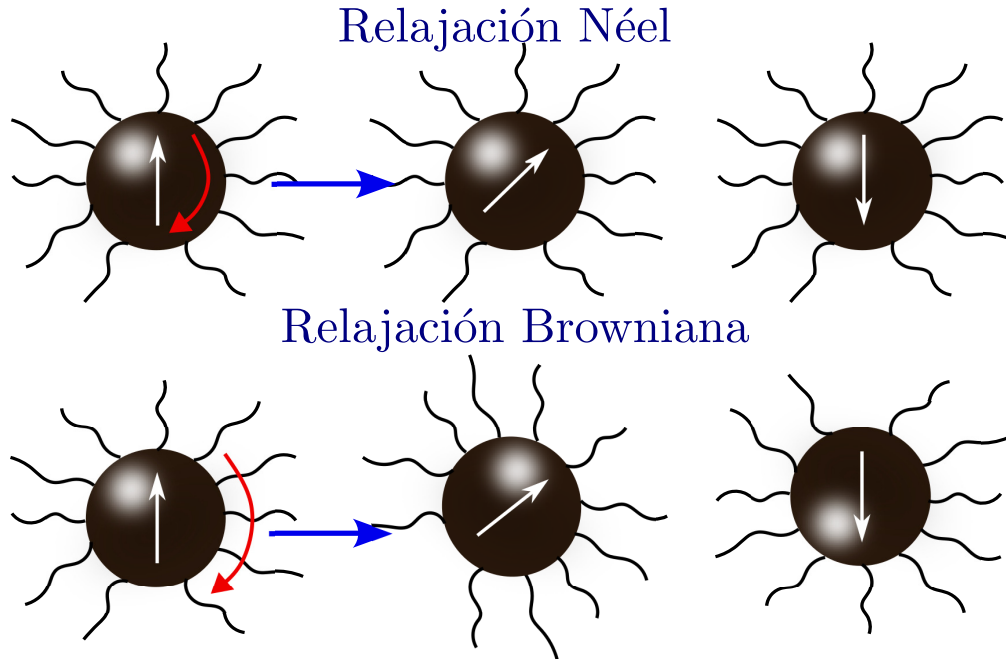


Figura 2.6: Representación de los mecanismos de relajación magnética.

Existen diferentes trabajos en los que se reportan expresiones para los tiempos de relajación: Néel τ_N y Browniano τ_B en función de los parámetros característicos de las NPMs [27, 28]. El tiempo de relajación browniano depende principalmente de la viscosidad del medio, mientras que el tiempo de relajación de Néel depende de la razón entre la energía de anisotropía y la energía térmica.

Cuando la energía de anisotropía es grande en comparación con la energía térmica, la distribución de las orientaciones de la magnetización \vec{M} estará concentrada en dos mínimos situados a lo largo del eje fácil de magnetización, $\theta = 0$ o π . Existen métodos para calcular los tiempos de relajación en este proceso, Brown [26] presenta una expresión para el tiempo de relajación Néel en un campo magnético externo. Considerando que la energía a la cual están sujetas las partículas se expresa como la Ecuación 2.14, es posible conocer el tiempo de relajación de Néel (ver referencia [25]), que se escribe como

$$\tau_N = \frac{\sqrt{\pi}}{2} \tau_0 \frac{\exp \Gamma}{\Gamma^{1/2}} \quad (2.18)$$

en donde $\Gamma = \kappa V_M / k_B T$, $\tau_0 \sim 10^{-9}$ s, κ la constante de anisotropía y V_M es el volumen magnético.

Por otro lado, el tiempo de relajación Browniano se escribe de la forma

$$\tau_B = \frac{3\eta V_H}{k_B T} \quad (2.19)$$

η es la viscosidad del medio y V_H es el volumen hidrodinámico. Éste corresponde al volumen de la partícula considerando la pequeña capa de surfactante δ que se añade comúnmente a la superficie de las NPs. Siendo así

$$V_H = V_M (1 + \delta/r)^3 = \frac{4}{3}\pi(r + \delta)^3$$

$$V_M = \frac{4}{3}\pi r^3$$

Cuando ambos mecanismos contribuyen simultáneamente en el proceso de relajación, se puede escribir un tiempo de relajación efectivo τ (asumiendo a ambos procesos ocurriendo en paralelo) [29]

$$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_B} + \frac{1}{\tau_N} \quad (2.20)$$

Sabiendo que ambos tiempos dependen de propiedades diferentes, es indispensable conocer bajo qué circunstancias uno predomina sobre el otro. A continuación se muestra una gráfica de los tres tiempos de relajación en función del tamaño de las NPMs

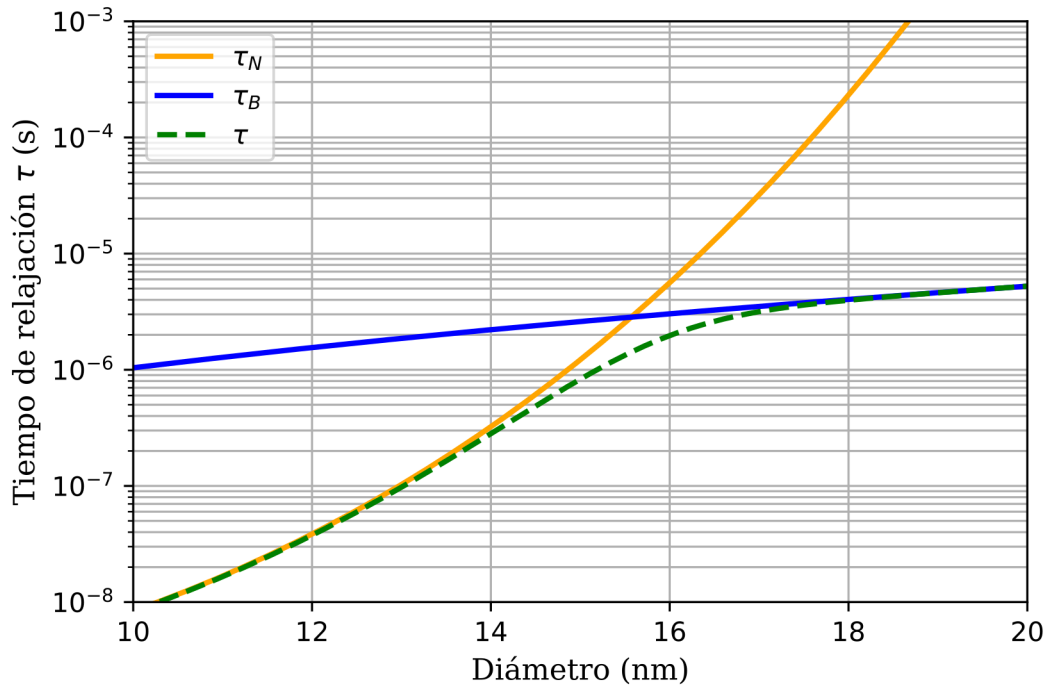


Figura 2.7: Tiempos de relajación, para NPs de magnetita en agua, en función del tamaño de partículas.

En la [Figura 2.7](#) se ilustra la dependencia de τ_B , τ_N , y τ con el tamaño de nanopartículas de magnetita suspendidas en agua cuya viscosidad es $\eta = 1 \times 10^{-3}$ Pas y las constantes de la magnetita $M_d = 446$ kA/m, $\kappa = 23$ kJ/m³. Se puede notar que la constante de tiempo más pequeña domina en el proceso de relajación. Para partículas pequeñas, el tiempo de relajación de Néel es más rápido que el Browniano, y por lo tanto τ_N domina en τ . Por el contrario, para partículas más grandes, el proceso de relajación Browniano es más rápido que el de Néel. Las NPs de magnetita empleadas en este trabajo tienen un diámetro promedio de 10 nm por lo que se espera que el mecanismo de relajación de Néel sea el que predomine.

■ 2.10 Comportamiento ante un campo magnético alternante

En curvas M-H en donde se presenta histéresis, fenómeno que presentan los materiales ferro- o ferrimagnéticos, podemos ver que se requiere cierta energía para superar la barrera energética impuesta por la anisotropía magnetocristalina y

la fijación de las paredes de dominio del material. Esta energía puede ser liberada mediante la aplicación de un campo, y se puede identificar como el área encerrada por la curva de histéresis. Lo que lleva a la idea de que si un campo magnético alternante es aplicado a un material ferro- o ferrimagnético, se puede establecer una situación en la cual hay un flujo constante de energía hacia el material que se transfiere forzosamente en energía térmica. Existe un argumento similar sobre la transferencia de energía para los materiales superparamagnéticos (que es el caso de nuestras NPMs), en donde se requiere de cierta energía para alinear coherentemente los momentos de las partículas para lograr el estado de magnetización de saturación.

Los momentos magnéticos de una muestra de NPMs que es expuesta a un campo magnético tienden a alinearse en dirección del campo dependiendo de la intensidad del campo. Cuando, además, se cambia la polaridad del campo, la dirección de los momentos magnéticos también cambia casi instantáneamente, afectando la intensidad del momento magnético de la muestra. Ahora, si la frecuencia del campo aumenta, los momentos magnéticos de la muestra pueden no cambiar de dirección de manera inmediata, lo cual resulta en un desfase en la respuesta magnética. Esto hace que el momento magnético total oscile creando ciclos de histéresis, sobre todo si se trata de un material magnético con una alta constante de anisotropía.

Las partículas superparamagnéticas cuentan con una escala de tiempo característica para cuando el momento se invierte debido a fluctuaciones térmicas. Para frecuencias típicas en hipertermia magnética (> 100 kHz) el tiempo de medición es entre 1000 y 10000 veces más corto que el tiempo característico. Así que, bajo estas condiciones, el sistema presenta coercividad y remanencia; de ahí que se produzcan ciclos de histéresis.

Estos ciclos de histéresis vienen acompañados de pérdidas de calor debido al trabajo hecho sobre el sistema, mismo que está descrito por la primera ley de la termodinámica.

■ 2.10.1 Teoría de Rosensweig

A continuación se presentan las relaciones para la disipación de calor de partículas superparamagnéticas dispersadas en una solución. Estas relaciones fueron descritas por Rosensweig [14]. En esta teoría no se consideran interacciones entre NPMs. Así que se parte de una sola NPM aislada para el desarrollo de la teoría.

De la primera ley de la termodinámica

$$dU = \delta Q + \delta W \quad (2.21)$$

en donde U es la energía interna, Q el calor añadido y W el trabajo hecho sobre el sistema. Al considerar un proceso adiabático $\delta Q = 0$, la ecuación 2.21 se reduce a

$$dU = \delta W \quad (2.22)$$

que en el caso magnético esto es $\delta W = \vec{H} \cdot d\vec{B}$, de modo que

$$dU = \vec{H} \cdot d\vec{B} \quad (2.23)$$

el carácter vectorial se puede evitar, asumiendo que \vec{H} y \vec{B} son paralelos, obteniendo que

$$dU = HdB \quad (2.24)$$

Ahora, se analiza el cambio en la energía en un ciclo de histéresis, como el que se muestra en la siguiente figura

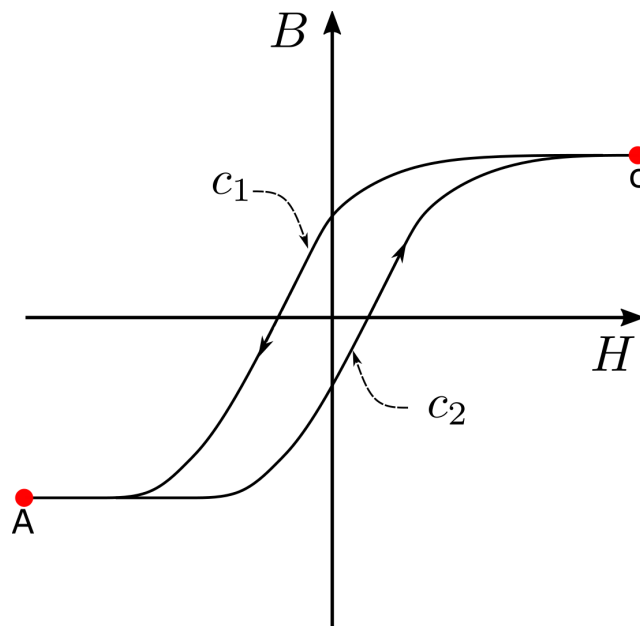


Figura 2.8: Curva de magnetización típica en materiales ferromagnéticos.

Aplicando integración por partes a la ecuación 2.24, y recordando la relación 2.1

con $u = H$ y $dv = dB$; $du = dH$, $v = B$

$$\int dU = \int HdB = BH - \int BdH$$

y sustituyendo 2.1

$$\Delta U = BH - \mu_0 \int HdH - \mu_0 \int MdH$$

Ahora, podemos evaluar a lo largo de todo el ciclo si sumamos el resultado de la integración por la curva superior y el de la curva inferior (ver la figura 2.8), cerrando el ciclo.

$$\Delta U_{c_1} = BH \Big|_C^A - \mu_0 \frac{H^2}{2} \Big|_C^A - \mu_0 \int_{c_1} MdH$$

$$\Delta U_{c_2} = BH \Big|_A^C - \mu_0 \frac{H^2}{2} \Big|_A^C - \mu_0 \int_{c_2} MdH = -BH \Big|_C^A + \mu_0 \frac{H^2}{2} \Big|_C^A - \mu_0 \int_{c_2} MdH$$

Entonces ΔU en todo el ciclo es

$$\Delta U = \Delta U_{c_1} + \Delta U_{c_2}$$

$$\Delta U = -\mu_0 \oint MdH \quad (2.25)$$

Como es de interés en este trabajo, se requiere conocer la potencia disipada (para poder calcular el SAR), para lo que es necesario conocer el efecto en ΔU al considerar un campo magnético de la forma

$$H(t) = H_0 \cos \omega t = \text{Re}[H_0 e^{i\omega t}] \quad (2.26)$$

en donde H_0 es la magnitud del campo aplicado y ω es la frecuencia angular del campo magnético alternante. Por otro lado, la magnetización 2.2 se puede escribir como

$$M(t) = \text{Re}[\chi H_0 e^{i\omega t}] \quad (2.27)$$

donde $\chi = \chi' - i\chi''$ es la susceptibilidad compleja. Veamos qué forma toma $M(t)$

$$\chi H_0 e^{i\omega t} = H_0 (\chi' \cos \omega t + i\chi' \sin \omega t - i\chi'' \cos \omega t + \chi'' \sin \omega t)$$

$$\text{Re}[\chi H_0 e^{i\omega t}] = H_0 (\chi' \cos \omega t + \chi'' \sin \omega t)$$

$$M(t) = H_0(\chi' \cos wt + \chi'' \sen wt) \quad (2.28)$$

Ahora bien, sustituyendo 2.28 en 2.25 y diferenciando la ecuación 2.26 se obtiene lo siguiente

$$dH = -H_0 w \sen wtdt$$

$$\begin{aligned} \Delta U &= -\mu_0 \int_0^{2\pi/w} dt H_0 (\chi' \cos wt + \chi'' \sen wt) (-H_0 w \sen wt) \\ \Delta U &= \mu_0 w H_0^2 \left[\int_0^{2\pi/w} dt (\chi' \cos wt \sen wt) + \int_0^{2\pi/w} dt (\chi'' \sen^2 wt) \right] \end{aligned}$$

La primera integral se anula, mientras que la segunda resulta

$$\int_0^{2\pi/w} \sen^2 wtdt = \frac{\pi}{w}$$

Debido a que la segunda integral no se anula, a χ'' se le conoce como componente de pérdida.

Entonces

$$\Delta U = \mu_0 H_0^2 w \chi'' \frac{\pi}{w} = \mu_0 H_0^2 \chi'' \pi$$

Y para hallar la potencia volumétrica P , basta con multiplicar $f\Delta U$, en donde f es la frecuencia ($f = \omega/2\pi$) del campo magnético alternante. De manera que

$$P = f\Delta U = \mu_0 \pi \chi'' f H_0^2 \quad (2.29)$$

La ecuación 2.29 es la potencia volumétrica disipada. Sin embargo esta debe estar relacionada con los parámetros del material para poder hacer uso de ella.

Relación con los parámetros del material

Existe una ecuación dinámica que describe a la magnetización y su variación en el tiempo, esta es la ecuación de relajación de Shliomis [30]

$$\frac{DM(t)}{Dt} = \omega_p \times M(t) + \frac{1}{\tau} [M_0(t) - M(t)] \quad (2.30)$$

ω_p denota la velocidad angular de espín y τ es el tiempo de relajación efectivo, mismo que se obtiene a partir de la combinación de los tiempos de relajación de

Néel y Browniano. Para un fluido estacionario $\omega_p = 0$, y la ecuación 2.30 en un campo oscilatorio, se reduce a

$$\frac{\partial M(t)}{\partial t} = \frac{1}{\tau} [M_0(t) - M(t)] \quad (2.31)$$

En donde $M_0(t)$ es la magnetización de equilibrio denotada por

$$M_0(t) = \chi_0 H_0 \cos wt = \text{Re}[\chi_0 H_0 e^{iwt}]$$

y χ_0 es la susceptibilidad de equilibrio. También, podemos escribir

$$M(t) = \text{Re}[\chi H_0 e^{iwt}]$$

Usando, únicamente, la representación compleja de $M_0(t)$ y $M(t)$ en la ecuación 2.31, nos encontramos con la siguiente relación

$$\chi H_0 (iw) e^{iwt} = \frac{1}{\tau} [\chi_0 H_0 e^{iwt} - \chi H_0 e^{iwt}]$$

$$iw\chi + \frac{1}{\tau}\chi = \frac{1}{\tau}\chi_0$$

que desarrollando el álgebra

$$\chi \left(iw + \frac{1}{\tau} \right) = \frac{\chi_0}{\tau} \quad (2.32)$$

entonces

$$\begin{aligned} \chi &= \frac{\chi_0}{1 + iw\tau} = \chi' - i\chi'' \\ &= \frac{1 - iw\tau}{1 - iw\tau} \frac{\chi_0}{1 + iw\tau} \\ &= \frac{\chi_0 - iw\tau\chi_0}{1 + (w\tau)^2} \end{aligned}$$

Quedando que

$$\chi' - i\chi'' = \frac{\chi_0 - iw\tau\chi_0}{1 + (w\tau)^2} \quad (2.33)$$

Igualando la parte real e imaginaria

$$\chi' = \frac{\chi_0}{1 + (w\tau)^2} \quad (2.34)$$

$$\chi'' = \frac{w\tau}{1 + (w\tau)^2} \chi_0 \quad (2.35)$$

Usando que $w = 2\pi f$

$$\frac{\chi'}{\chi_0} = \frac{1}{1 + (2\pi f\tau)^2} \quad (2.36)$$

$$\frac{\chi''}{\chi_0} = 2\pi f \frac{\tau}{1 + (2\pi f\tau)^2} \quad (2.37)$$

Por otro lado, tenemos la expresión para el tiempo efectivo 2.20

$$\tau = \frac{\tau_B \tau_N}{\tau_B + \tau_N} \quad (2.38)$$

Entonces, se encuentra que la expresión para la potencia 2.29 se puede escribir como

$$P = \pi \mu_0 \chi_0 H_0^2 f \frac{2\pi f \tau}{1 + (2\pi f \tau)^2} \quad (2.39)$$

La susceptibilidad de equilibrio χ_0 no es constante, en realidad es función de la magnitud del campo aplicado; y se puede obtener su relación a partir de la ecuación de Langevin $L(\xi)$

$$L(\xi) = \frac{M}{M_s} = \coth \xi - \frac{1}{\xi} \quad (2.40)$$

En donde el argumento de la función es

$$\xi = \frac{\mu_0 M_d H_0 V_M}{k_B T}$$

Se ha utilizado el hecho de que las NP de este sistema son superparamagnéticas, *ergo*, también son monodominio, por lo que $\mu = M_d V_M$ Y la magnetización de saturación se puede escribir como $M_s = \phi M_d$, donde ϕ es la fracción volumen de NPMs en la solución y M_d es la magnetización de dominio. La susceptibilidad de equilibrio se escribe como

$$\chi_0 = \chi_i \frac{3}{\xi} \left(\coth \xi - \frac{1}{\xi} \right) \quad (2.41)$$

en donde χ_i es la susceptibilidad inicial, que se obtiene al derivar la función de Langevin y hacer el límite a campos bajos

$$\left(\frac{\partial M}{\partial H}\right)_i = \lim_{H \rightarrow 0} M_s \left[-\frac{\mu_0 M_d V_M}{kT} \frac{1}{\sinh^2(\xi)} + \frac{kT}{\mu_0 M_c V_M H^2} \right] \quad (2.42)$$

$$\chi_i = \left(\frac{\partial M}{\partial H_0}\right)_i = \frac{\mu_0 \phi M_d^2 V_M}{3k_B T} \quad (2.43)$$

Entonces podemos escribir la potencia P como

$$P = \pi \mu_0 \chi_i \frac{3}{\xi} \left(\coth \xi - \frac{1}{\xi} \right) H_0^2 f \frac{2\pi f \tau}{1 + (2\pi f \tau)^2} \quad (2.44)$$

La ecuación 2.44 expresa la densidad de potencia disipada (en unidades de W/m^3) para un ferrofluido de partículas monodispersas, sin embargo, en el laboratorio obtenemos partículas con cierto grado de polidispersidad, para lo cual, las expresiones mostradas anteriormente se ven modificadas por una distribución de tamaños, tema que se discutirá en la siguiente sección.

Cabe señalar que la ecuación 2.44 no presenta unidades comunes del SAR (W/g) que se reportan en la literatura [31, 32, 24]; para poder expresarla en estas unidades, debemos escribir

$$\text{SAR} = \frac{P}{\rho_m} \quad (2.45)$$

Esta expresión nos dice la cantidad de calor disipado por unidad de tiempo por cantidad de material magnético. ρ_m es la densidad de la magnetita. Más adelante en este trabajo, veremos que la cantidad de material magnético influye de manera importante en el comportamiento del SAR.

Algunas de las propiedades de sólidos magnéticos se muestran en la siguiente tabla

Material	Fórmula química	M_d (kA/m)	κ (kJ/K)	Densidad (kg/m^3)
Magnetita	Fe_3O_4	446	23	5180
Maghemita	$\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$	414	4.6	4600
Cobalto ferrita	CoOFe_2O_3	425	180	4907
Ferrita de Bario	$\text{BaO6Fe}_2\text{O}_3$	380	300	5280

Tabla 2.2: Propiedades de algunos materiales magnéticos.

Hemos de reconocer que el análisis presentado hasta este momento, corresponde para un sistema de NPMs monodispersas, es decir, que tienen el mismo tamaño. A continuación se muestran un par de gráficas de SAR para este sistema, que se obtuvieron a partir de la [Ecuación 2.45](#). Para la obtención de las mismas se utilizaron los parámetros típicos de la magnetita (ver [Tabla 2.2](#)) y la viscosidad del agua ($\eta = 1$ mPas)

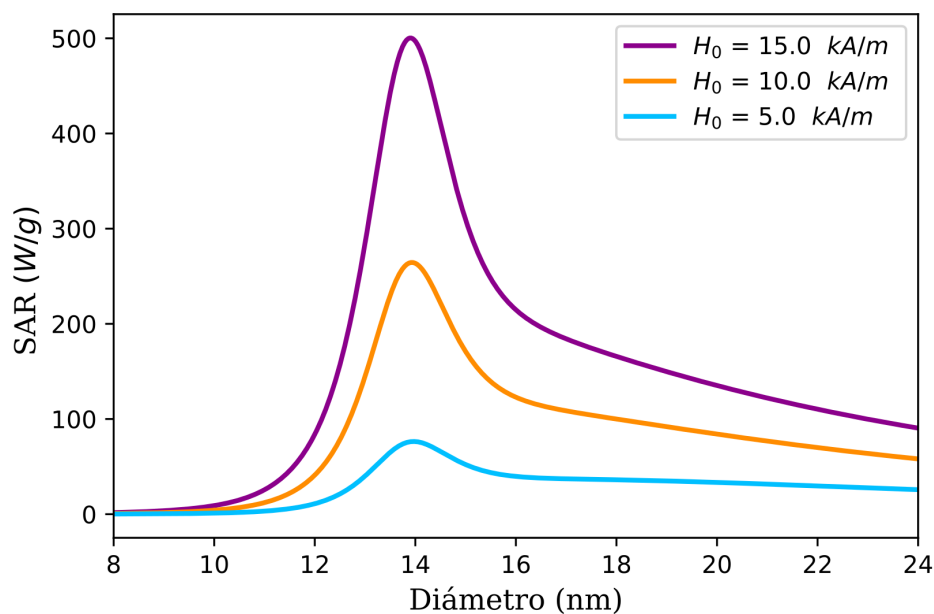


Figura 2.9: SAR para NPMs monodispersas en función del tamaño en nm. La frecuencia para cada campo es $f = 300$ kHz.

En las gráficas se muestra el comportamiento del SAR en función del tamaño de partícula ([Figura 2.9](#)) y de la viscosidad del medio ([Figura 2.10](#)). En la primera, podemos observar que se alcanzan valores significativos en SAR. Existe un valor óptimo en el tamaño de las partículas, para el cual el SAR es máximo, este valor cambia con la intensidad del campo, aunque no es tan drástico. Por otro lado, en la segunda gráfica, vemos que los valores de SAR alcanzados a valores típicos de viscosidad permanecen casi constantes.

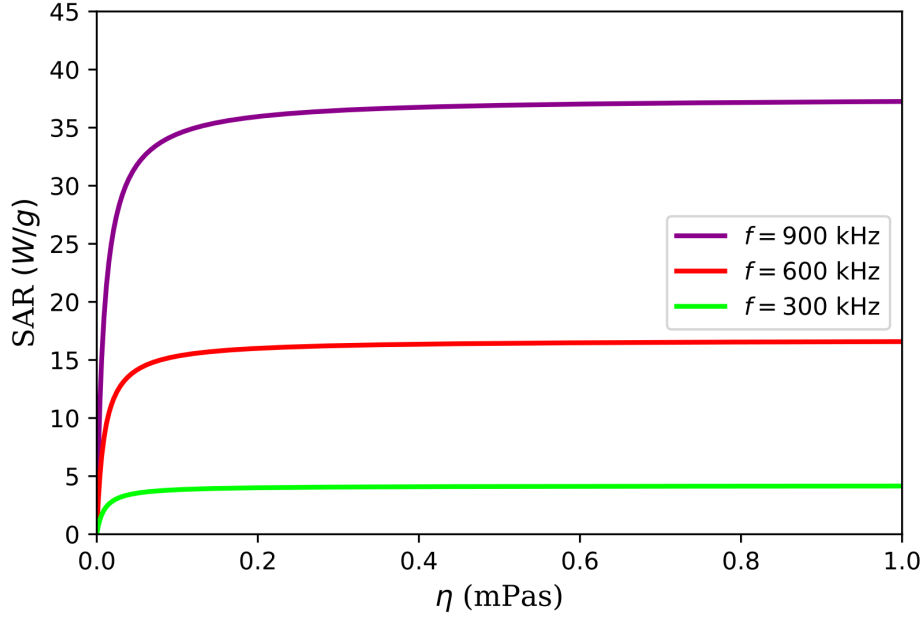


Figura 2.10: SAR en función de la viscosidad, para NPMs monodispersas con un radio de 5 nm. Para un campo $H_0 = 10$ kA/m.

Incluyendo polidispersidad

En la literatura, se suele reportar que una distribución log-normal para el tamaño de las partículas se ajusta de manera razonable a distribuciones de datos experimentales [33].

Se construye realizando un cambio $x \rightarrow \ln r$ en una distribución Gaussiana

$$W(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} e^{-\frac{(x-\langle x \rangle)^2}{2\sigma^2}}$$

Siendo así, $dx \rightarrow \frac{dr}{r}$, $\langle x \rangle \rightarrow \ln r_0$

$$g(r) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma r} \exp\left\{-\frac{[\ln(r/r_0)]^2}{2\sigma^2}\right\} \quad (2.46)$$

$$\int_0^\infty g(r) dr = 1 \quad (2.47)$$

Dada la distribución, podemos hallar varias de sus propiedades. En el Apéndice A se encuentran algunas de estas.

Es importante señalar que en el laboratorio siempre encontramos partículas polidispersas. Los resultados de las técnicas de caracterización siempre arrojan una distribución con cierto ancho. Si las partículas fueran en su totalidad del mismo tamaño, la distribución sería del tipo Delta de Dirac. Esto no pasa, es por ello que en el análisis teórico de esta teoría, debemos incluir la polidispersidad de alguna manera. Debido a que es una distribución de tamaños y la potencia P depende justamente del tamaño de las NPMs, entonces P se puede pesar con dicha distribución a manera de calcular un promedio. Y así, una integración numérica sobre la distribución $g(r)$ lleva la ecuación 2.44 a \bar{P}

$$\bar{P} = \int_0^{\infty} P g(r) dr \quad (2.48)$$

De manera que el SAR ahora se calcula como

$$\text{SAR} = \bar{P}/\rho_m \quad (2.49)$$

Sin embargo, la ecuación 2.49, al sustituir los valores de χ , $g(r)$, P y τ , se vuelve una expresión muy grande, y para fines de este trabajo, fue necesario realizar la integración numérica con ayuda de código computacional.

El campo máximo que se puede aplicar en humanos es de 15 kA/m [3]. En la Figura 2.9 se utilizaron 5, 10 y 15 kA/m a una frecuencia de 300 kHz. A pesar de que se ha mostrado que a valores de campo alto y a altas frecuencias se encuentran mayores magnitudes del SAR, se debe tomar en cuenta el límite biológico, es decir, considerar qué valores son apropiados para aplicar en el cuerpo humano. Se consideran los valores medios ($f = 300$ kHz y $H_0 = 10$ kA/m) según se sugiere en [34].

Al considerar la polidispersidad de las NPMs se obtienen gráficas como las que se muestran a continuación. Esto se realizó graficando la Ecuación 2.49 con ayuda de un código computacional. Típicamente el valor de σ de las NPMs que se obtienen en el laboratorio están ente 0.20 y 0.25.

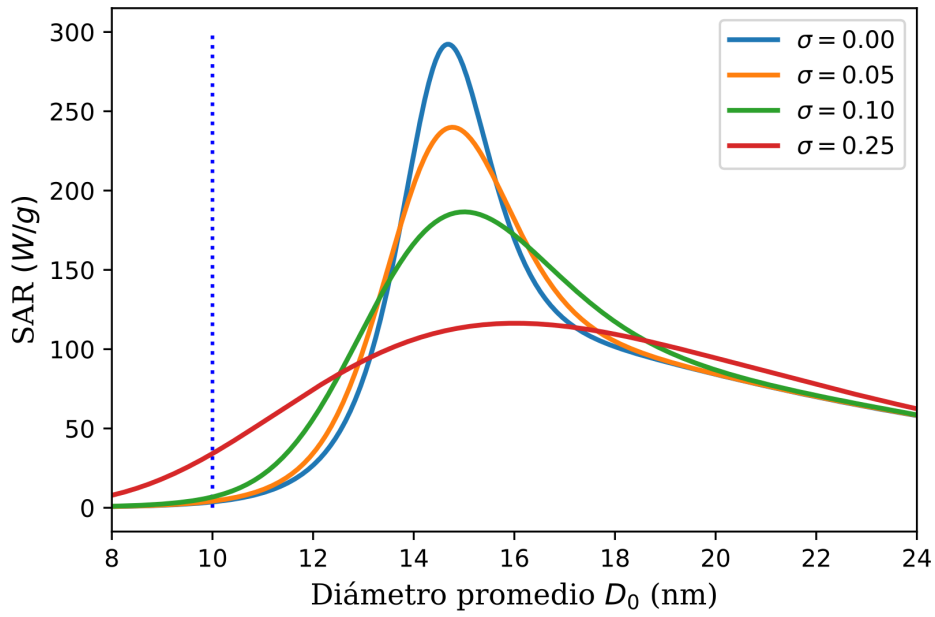


Figura 2.11: SAR para un ferrofluido de magnetita polidisperso.

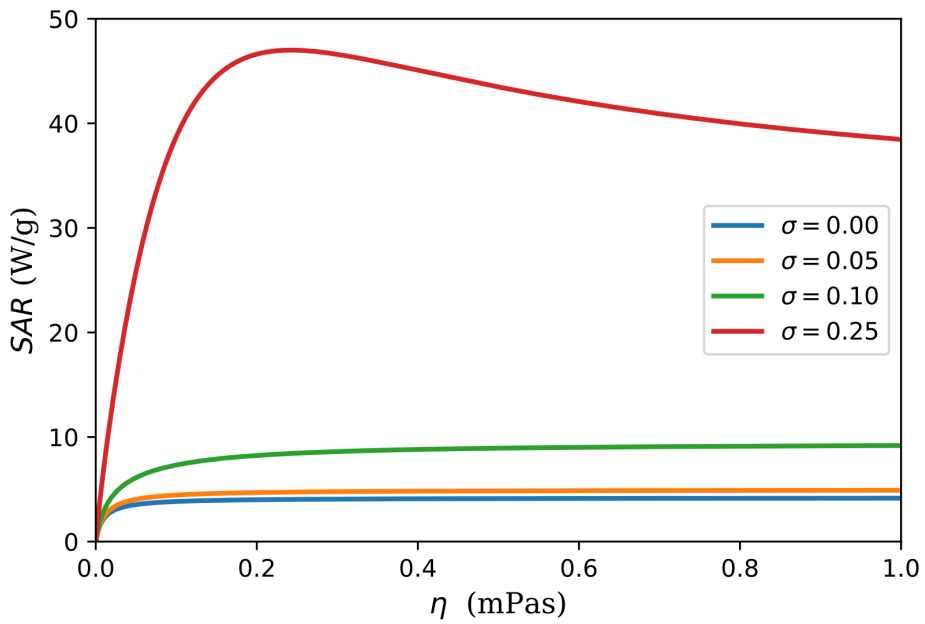


Figura 2.12: SAR en función de la viscosidad a diferentes σ .

Para obtener las gráficas anteriores, se ha considerado diferentes valores de po-

lidispersidad, con los siguientes parámetros $\phi = 1.0$, $f = 300$ kHz y $H_0 = 10$ kA/m, para la [Figura 2.11](#), con las correspondientes constantes para magnetita. La línea punteada azul indica el valor del tamaño de partículas típico que se obtiene en el laboratorio. Y para la [Figura 2.12](#) a una frecuencia $f = 300$ kHz considerando NPMs con un diámetro promedio de 10 nm.

La potencia disipada, y por ende el SAR, depende del tamaño de partículas directamente de las ecuaciones para los tiempos de relajación ([Ecuación 2.18](#) y [Ecuación 2.19](#)). La [Figura 2.11](#) muestra que para cada valor de σ el SAR cambia en magnitud, pero sugiriendo que existe un valor crítico en el tamaño promedio de partículas de tal forma que el SAR es máximo, alrededor de los 15 nm. Aunque este diámetro no es un valor típico de NPMs que obtengamos en el laboratorio de Polímeros, no hay olvidarnos de que no es el único parámetro que interviene. Buscar el tamaño óptimo que los resultados teóricos sugieren, no es una tarea sencilla debido al método de síntesis que se emplea, pues las condiciones de reacción conllevan a tamaños típicos que no caen dentro del tamaño óptimo promedio que se menciona en líneas anteriores. Usar otro método de síntesis podría complicar los procesos. Por ejemplo, en otros procedimientos es complicado eliminar los solventes empleados, y esto es problemático al pensar en una aplicación biomédica.

Por otro lado, en la [Figura 2.12](#) se puede observar que un máximo está presente cuando $\sigma = 0.20$. Cabe aclarar que no es solo para ese valor en el que nos encontramos con un máximo. En realidad, aparece en las demás curvas representadas. Sin embargo, la escala del eje vertical no nos permite visualizarlo. Que un máximo esté presente a un determinado valor de viscosidad es resultado de la competencia entre los dos tipos de relajación. A valores bajos de η la relajación tipo Néel sería aquella que está más presente haciendo que los valores de SAR aumenten, en cuanto la viscosidad se incrementa τ_B también lo hace produciendo una disminución en la respuesta del material y por ende reduciendo el SAR.

Disipación de Calor incluyendo Interacciones Magnéticas

En hipertermia magnética se genera calor de manera localizada cuando NPs magnéticas son expuestas a un campo magnético alternante de alta frecuencia, este resulta ser un método potencial para el tratamiento del cáncer de manera no-invasiva. Se ha hablado que la eficiencia de la generación de calor depende de las propiedades magnéticas de las NPs, tales como la magnetización de saturación M_s , la anisotropía magnética κ , la distribución de tamaños, así como las *interacciones magnéticas*, y por lo tanto la tasa de absorción específica (SAR, por sus siglas en inglés), que mide la eficiencia de la generación de calor, también depende de las propiedades anteriormente mencionadas.

Recordemos que la teoría de Rosensweig para el cálculo de la potencia disipada por un ferrofluido en presencia de un campo magnético alternante, no considera el efecto de las interacciones magnéticas. En nuestro sistema resulta de interés considerar las interacciones dipolares debido al diseño de partículas compuestas; pues en cada muestra se tiene una concentración diferente de nanopartículas magnéticas, lo cual sugiere que la distancia promedio entre partículas dentro de cada partícula de PCL, cambiará y entonces en aquellos casos en donde la concentración sea relativamente alta, la distancia promedio disminuirá ocasionando que el campo dipolar aumente, pues sabemos, de la teoría electromagnética, que el campo va como $\sim 1/d^3$, en donde d es la distancia entre partículas.

Allia *et al.* [16] propusieron un modelo fenomenológico en donde se considera que los momentos de las partículas, interaccionan a través de fuerzas dipolares y aleatorias de largo alcance, cuyo efecto se modela en términos de la temperatura T^* , razón por la cual este modelo suele llamarse “Modelo T^* ”. T^* resulta ser un parámetro fenomenológico con el cual se toma en cuenta las interacciones magnéticas remplazando la temperatura absoluta T por $T + T^*$ definiendo una temperatura aparente T_a .

En este capítulo se hablará de por qué esta propuesta es una idea aceptada para el modelaje de las interacciones, cómo se relacionan los parámetros del modelo con las variables experimentales, y de cómo las interacciones influyen en el cálculo del SAR, a partir de una modificación de la teoría de Rosensweig.

■ 3.1 Justificación del modelo (T^*)

De acuerdo con Kechrakos y Trohidou [35], las interacciones dipolares disminuyen la respuesta magnética, es decir, la susceptibilidad del sistema, así que las curvas $M - H$ se acercan al valor de saturación más lento que aquellas curvas correspondientes a sistemas de partículas que no interactúan.

Existe una propuesta para introducir el efecto de las interacciones magnéticas en la disipación de calor [16], en la cual se define una temperatura aparente $T_a > T$. ¿Pero por qué funciona esta propuesta?

En diferentes temas de magnetismo, el efecto de las interacciones colectivas entre unidades magnéticas, se toma en cuenta mediante una apropiada modificación en el argumento de la función que describe la magnetización del arreglo elementos magnéticos sin interacción, por supuesto se habla de la función de Langevin 2.40.

Usualmente esas teorías involucran un campo efectivo el cual se agrega (o se quita) del campo aplicado. Aunque el comportamiento experimental de sistemas granulares no se describe por una teoría de campo-medio de este tipo. La diferencia principal es que en la mayoría de los casos, las interacciones colectivas introducen un orden magnético adicional (ya sea de largo alcance o local), mientras que en sistemas granulares el campo dipolar local realza el desorden de los momentos magnéticos. Como consecuencia, es más conveniente modelar el efecto de las interacciones magnéticas dipolares modificando la temperatura que aparece en la función de Langevin 2.40. Esta elección se justifica considerando que el campo dipolar aplicado sobre cualquier momento magnético, cambia aleatoriamente en dirección, signo y magnitud a una tasa alta (del orden de 1×10^9 Hz), ocasionando desorden, en forma de una torca al azar que se opone al efecto ordenado del campo magnético externo. En este sentido, el papel del campo dipolar puede parecer como aquel que juega la temperatura y además fortalece su efecto, es decir, el de las fluctuaciones térmicas.

Aquí la temperatura aparente, se escribe simplemente como $T_a = T + T^*$. En donde T^* no es una cantidad arbitraria, sino que está relacionada con la energía

dipolar de todo el sistema. La energía dipolar de una partícula magnética i rodeada por partículas similares j se escribe como

$$E_i = \frac{\mu_0}{4\pi} \sum_{j \neq i} \left(\frac{\vec{\mu}_i \vec{\mu}_j}{r_{ij}^3} - \frac{3(\vec{\mu}_i \cdot \vec{r}_{ij})(\vec{\mu}_j \cdot \vec{r}_{ij})}{r_{ij}^5} \right) \quad (3.50)$$

$\vec{\mu}_i$ y $\vec{\mu}_j$ son los momentos magnéticos de los dipolos i y j respectivamente. Mientras que \vec{r}_{ij} es el vector que conecta a ambos dipolos

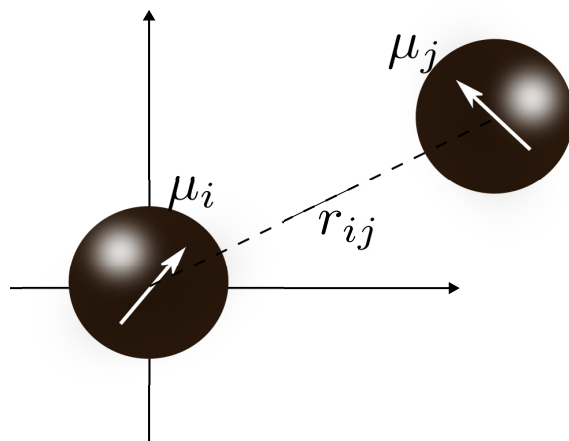


Figura 3.13: Esquema de un par de partículas magnéticas que interactúan entre sí.

Algunos autores [16, 13] sugieren que T^* está relacionada con la energía dipolar raíz cuadrática media (rms) $\langle E_i^2 \rangle^{1/2}$ que de acuerdo con S. Morup (1994) [36] es

$$\langle E_i^2 \rangle^{1/2} \approx \frac{\mu_0}{4\pi} \left[\sum_j \frac{2\mu_i^2 \mu_j^2}{r_{ij}^6} \right]^{1/2} \quad (3.51)$$

Ahora, bajo la suposición de que todos los momentos magnéticos son iguales y que $r_{ij} = da_{ij}$, donde d es la distancia promedio entre partículas, la expresión se puede escribir como

$$\langle E_i^2 \rangle^{1/2} \approx \frac{\mu_0 \mu^2}{4\pi d^3} \left[\sum_j \frac{2}{a_{ij}^6} \right]^{1/2} \sim \alpha \frac{\mu_0 \mu^2}{4\pi d^3}$$

En donde α está relacionada con la distribución espacial de las partículas en el sistema y con la energía dipolar magnética. Entonces el efecto de las interacciones

depende de la distribución real de partículas magnéticas en el espacio y de la correlación entre la distancia promedio que existe entre momentos adyacentes. Diferentes estudios han mostrado resultados experimentales y teórico-computacionales [37, 38, 39] acerca de los efectos de las interacciones en la eficiencia del SAR para aplicaciones de hipertermia magnética y a partir de estos mismos estudios, es que se tomará que μ corresponda a aquel que representa al momento magnético de una NPM cuyo tamaño corresponde al diámetro promedio [40, 41]. En las secciones posteriores se realizará un estudio de este efecto, cuando se considera la teoría de Rosensweig modificada por el parámetro T^* .

■ 3.2 Modificación a la función de Langevin

La magnetización de un sistema superparamagnético (SP) de momentos idénticos de magnitud μ se describe simplemente como

$$M(T) = N\mu L\left(\frac{\mu_0\mu H_0}{k_B T}\right) \quad (3.52)$$

En donde N es el número de momentos por unidad de volumen, y $L(\)$ es la función de Langevin.

Se asume que N y el tamaño de partículas son independientes de la temperatura. Por otro lado, los resultados de simulación sugieren que el efecto de las interacciones dipolares se pueden tomar en cuenta reduciendo el argumento de la función de Langevin [42].

Ahora bien, la temperatura aparente T_a

$$T_a = T + T^* \quad (3.53)$$

está relacionada con la energía dipolar *rms* de la siguiente forma

$$k_B T^* = \varepsilon_D \quad (3.54)$$

con

$$\varepsilon_D = \alpha \frac{\mu_0 \mu^2}{4\pi d^3} \quad (3.55)$$

en donde d es la distancia promedio entre partículas, α es una constante de proporcionalidad derivada de la suma de todas las contribuciones a la energía dipolar [43, 44].

Bajo la condición

$$Nd^3 = 1 \quad ; \quad M_s = N\mu$$

y partiendo de que

$$k_B T^* = \varepsilon_D$$

$$T^* = \frac{\varepsilon_D}{k_B} = \alpha \frac{\mu_0 \mu^2}{4\pi k_B d^3} \quad (3.56)$$

$$\begin{aligned} T^* &= \alpha \frac{N\mu_0 \mu^2}{4\pi k_B N d^3} \\ &= \alpha \frac{N\mu_0 \mu^2}{4\pi k_B} \\ &= \alpha M_s^2 \frac{\mu_0}{4\pi k_B N} \end{aligned}$$

Y ahora, podemos escribir la dependencia de T^*

$$\therefore T^* = \alpha \frac{\mu_0 M_s^2}{4\pi k_B N} \quad (3.57)$$

Y entonces la ecuación 3.52, se escribe como

$$M = N\mu L \left(\frac{\mu_0 \mu H_0}{k_B [T + T^*]} \right) \quad (3.58)$$

No fue posible realizar las mediciones experimentales para obtener los parámetros α y N pues no contamos con el instrumento en el laboratorio para medir la susceptibilidad. Hay datos en la literatura [36, 16, 35] que sirven de referencia, sin embargo, no representan totalmente el sistema que se está estudiando; pues se limitan únicamente a un sistema de NPMs y no a un sistema de NPCs.

■ 3.3 ¿Cómo se determinan los parámetros?

El proceso experimental se enfoca en extraer los valores de μ , N y T^* de un conjunto de datos experimentales. Partiendo de la ecuación de magnetización $M(H)$ hacemos $\chi_i = (\partial M / \partial H)_i$

$$\chi_i = \frac{N\mu_0 \mu^2}{3k_B (T + T^*)} \quad (3.59)$$

La ecuación 3.59 va acorde a la ley de Weiss-Curie para un material anti-ferromagnético (clásico). 3.59 tiene dos variables independientes: N y α (contenida en T^*), las cuales se obtienen graficando el inverso de la susceptibilidad contra T/M_s^2 , de una forma en la que N es la pendiente y α la ordenada al origen de una ley lineal de 3.59

$$\begin{aligned}
\frac{1}{\chi_i} &= \frac{3k_B(T + T^*)}{N\mu_0\mu^2} \\
&= \frac{3k_B T}{N\mu_0\mu^2} + \frac{3k_B T^*}{N\mu_0\mu^2} \\
&= \frac{3k_B N T}{\mu_0 M_s^2} + \frac{3k_B \mu_0 \mu^2 \alpha}{N \mu^2 \mu_0 4\pi k_B d^3} \\
&= \frac{3Nk_B}{\mu_0} \frac{T}{M_s^2} + \frac{3}{4\pi} \alpha \\
\therefore \frac{1}{\chi_i} &= \frac{3Nk_B}{\mu_0} \frac{T}{M_s^2} + \frac{3}{4\pi} \alpha \tag{3.60}
\end{aligned}$$

Por otro lado μ se obtiene de M_s/N y 3.57 de la siguiente manera

$$\begin{aligned}
T^* &= \alpha \frac{\mu_0 M_s^2}{4\pi k_B N} = \alpha \frac{\mu_0 N^2 \mu^2}{4\pi k_B N} \\
&= \alpha \frac{\mu_0 N \mu^2}{4\pi k_B}
\end{aligned}$$

Que al despejar μ de esta última expresión, podemos encontrar

$$\mu = \sqrt{\frac{4\pi}{N\alpha\mu_0} k_B T^*} \tag{3.61}$$

■ 3.4 Distribución de momentos

Considerar una distribución en el tamaño de las NPMs, implica también una distribución en los momentos magnéticos, de modo que se podría tomar en cuenta lo siguiente: se considera que una distribución de momentos de NPMs de momento μ_i ($i = 1, 2, \dots, n$) aparecen con probabilidad p_i [16], entonces

$$M = N \sum_i p_i \mu_i L \left(\frac{\mu_0 \mu_i H}{k_B (T + T^*)} \right) \tag{3.62}$$

en donde $T^* = \alpha \frac{\mu_0 \langle \mu \rangle^2}{4k_B \pi \langle d \rangle^3}$ y $M_s = N \langle \mu \rangle$

También se puede escribir

$$M = N_a \sum_i p_i \mu_{ai} L \left(\frac{\mu_0 \mu_{ai} H}{kT} \right) \quad (3.63)$$

Si p_i es la misma para cada partícula, entonces

$$\begin{aligned} \mu_{ai} &= \frac{1}{1 + \frac{T^*}{T}} \mu_i \\ \langle \mu_a \rangle &= \frac{1}{1 + \frac{T^*}{T}} \langle \mu \rangle \end{aligned}$$

Entonces

$$\chi = \frac{N \mu_0 \sum_i p_i \mu_i^2}{3k_B (T + T^*)} = \frac{N \mu_0 \langle \mu^2 \rangle}{3k_B (T + T^*)}$$

Y se define

$$\hat{\mu} = \frac{\langle \mu^2 \rangle}{\langle \mu \rangle^2} \quad (3.64)$$

De modo que se llega a que

$$\frac{\hat{\mu}}{\chi} = \frac{3k_B N}{\mu_0} \frac{T}{M_s^2} + \frac{3\alpha}{4\pi} \quad (3.65)$$

La ecuación 3.65 es utilizada para obtener N y α y por lo tanto $\langle \mu \rangle$ y T^* . De la ecuación 3.57, se escribe

$$T^* = \frac{\alpha}{4\pi k_B} \mu_0 [M_s^{FM}]^2 \langle v \rangle \quad (3.66)$$

$$\begin{aligned} \langle \mu \rangle &= M_s^{FM} \langle v \rangle \\ \langle d \rangle^3 &= \langle v \rangle / x \end{aligned}$$

$$\langle v \rangle = \int_0^\infty g(r) v = e^{\frac{9}{2}\sigma^2} r_0^3 \quad (3.67)$$

donde $\langle v \rangle$ es el promedio de volumen de partícula, x es la fracción del metal ferromagnético (FM) presente en forma de partículas ($0 \leq x \leq 1$). Si bien, este enfoque no se tomó en el presente trabajo, se expone para futuras investigaciones.

■ 3.5 Efecto de las interacciones dipolares en los perfiles del SAR

Diversos trabajos han mostrado cómo es que las interacciones magnéticas influyen en el SAR, realizando simulaciones numéricas para gratificarlo en función de la frecuencia del campo aplicado [28, 45]

Se ha discutido que, según el modelo T^* , para incluir las interacciones magnéticas en un sistema de nanopartículas de magnetita, el argumento de la función de Langevin se ve modificado por una temperatura aparente $T_a = T + T^*$.

Se ha hecho notar que se consideran las interacciones dipolares introduciendo el parámetro fenomenológico de temperatura T^* , en la función de Langevin 2.40, a su vez que los tiempos de relajación τ_B , τ_N también se ven modificados por una nueva temperatura aparente T_a [46].

Con interacciones	Sin interacciones
$\xi = \frac{\mu_0 M_d H_0 V_m}{k_B (T + T^*)}$	$\xi = \frac{\mu_0 M_d H_0 V_m}{k_B T}$
$\tau_N = \frac{\sqrt{\pi}}{2} \tau_0 \frac{\exp \Gamma^*}{\Gamma^{*1/2}}, \quad \Gamma^* = \frac{\kappa V_m}{k_B (T + T^*)}$	$\tau_N = \frac{\sqrt{\pi}}{2} \tau_0 \frac{\exp \Gamma}{\Gamma^{1/2}}, \quad \Gamma = \frac{\kappa V_m}{k_B T}$
$\tau_B = \frac{3\eta V_h}{k_B (T + T^*)}$	$\tau_B = \frac{3\eta V_h}{k_B T}$

Tal y como se discutió en la sección (3.2) la dependencia de T^* con la distancia entre partículas es $\sim 1/d^3$ (ver 3.56), tener esto en mente resulta importante, pues esta distancia centro a centro entre NPMs también se relaciona con la concentración de NPMs que se encuentran en la muestra. La relación que hay se mostrará en secciones posteriores.

Se han realizado mediciones experimentales por otros autores [47] acerca del tiempo de relajación Néel para cuando no se consideran interacciones magnéticas entre NPMs. Sin embargo, el estudio directo de este tiempo en el caso de cuando sí hay interacciones, no se realizó dentro de este trabajo. Aunque, resultados experimentales que se muestran en [46] concuerdan con lo que la teoría predice,

considerando interacciones, acerca del SAR.

Recordemos que 10 nm es el valor típico obtenido en el laboratorio para el tamaño de NPMs, una pregunta natural es, ¿qué sucede si este tamaño cambia? En la teoría de Rosensweig, aquellas curvas de SAR en función del radio muestran un valor crítico en el tamaño, a la izquierda de este, el comportamiento de las gráficas es diferente comparado con el de las gráficas a la derecha del mismo. Esto apoya el hecho de que el tamaño de las partículas es en efecto un factor muy importante a considerar en toda la aplicación, pues no sólo es este el que determina el límite de aplicación en un entorno biológico, sino también juega un papel muy importante en las propiedades magnéticas y más aún, en la eficiencia de la disipación de calor.

Se ha graficado el comportamiento de la resta de dos valores de SAR: (i) cuando la distancia entre partículas magnéticas es muy grande (SAR_{∞}), para lo cual se ha considerado que las partículas se encuentran separadas por una distancia promedio d igual al diámetro promedio de las partículas de PCL, menos (ii) el SAR cuando la distancia es muy pequeña (SAR_0), en donde la distancia es la mínima posible: $d = 2r_0$. El resultado se muestra a continuación

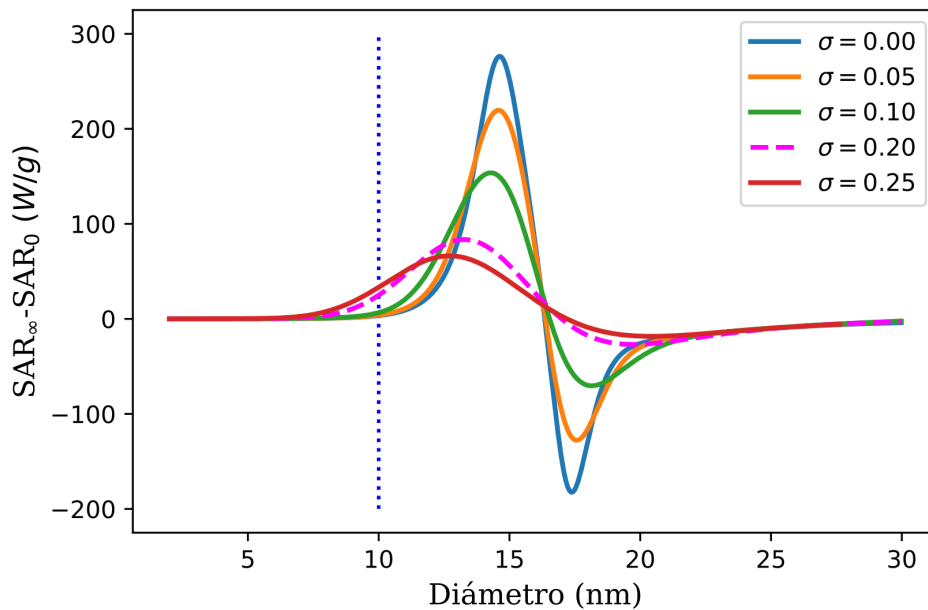


Figura 3.14: Diferencia en el SAR entre distancias grandes y distancias cortas. La curva punteada corresponde a la σ que comúnmente se obtiene en una muestra de NPMs.

La línea azul punteada en la [Figura 3.14](#) indica el tamaño típico de NPMs que obtenemos en el laboratorio. Si vemos el comportamiento en esta región, podemos notar que cuando se tiene mayor polidispersidad, se alcanzan valores de SAR más altos, sin embargo, esto también depende de qué tamaño promedio de NPMs tengamos.

Es interesante observar que existe un tamaño de NPMs en donde los valores de SAR son los mismos, independientemente de si hay interacciones o no. Por encima del tamaño en donde esto ocurre, el SAR con interacciones es más intenso que aquel sin interacciones. Sucediendo después de alrededor de los 18 nm de diámetro.

Ya que no tenemos demasiado control en el tamaño de nuestras NPMs, se ha graficado el SAR, pero en función de la distancia promedio borde-borde entre NPMs. Sabemos que la concentración de NPMs está relacionada con la distancia promedio, por lo tanto, alcanzar muestras donde las partículas estén muy cerca unas de otras o muy alejadas para aumentar o disminuir las interacciones es un parámetro que se puede variar con mayor libertad. Así que, ahora se exhibe el comportamiento del SAR en función de los límites en distancia borde-borde, en las gráficas de la siguiente página.

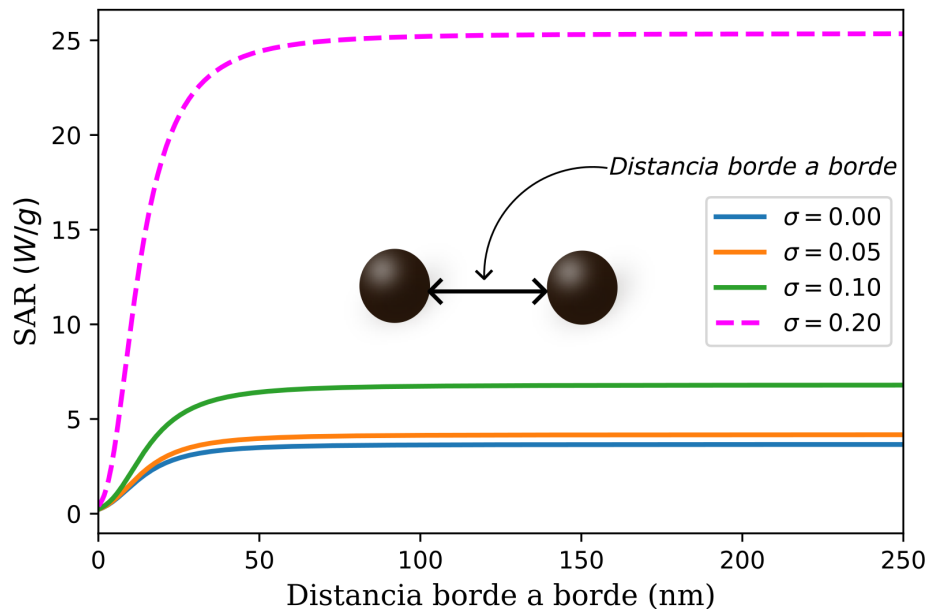


Figura 3.15: SAR en función de la distancia promedio borde a borde entre NPMs. $r_0 = 5$ nm.

En la gráfica (Figura 3.15) se muestra el comportamiento del SAR a diferentes grados de polidispersidad, representados por diferentes valores de σ . Es interesante notar cómo cambia fuertemente la magnitud del SAR cuando se tiene un mayor valor de polidispersidad. Esto puede deberse a que al ser la distribución más ancha, se cuenta con un mayor rango de tamaños de NPMs, algunas de las cuales se encuentran en un tamaño óptimo. Esto nos sugiere que conviene más tener valores grandes de polidispersidad, ventaja importante, ya que en la práctica obtenemos una distribución de NPs con cierto valor de σ diferente de cero, pues jamás obtenemos una suspensión de NPs totalmente monodispersa. En una situación ideal, lo más conveniente sería obtener NPs monodispersas y de un tamaño óptimo que se sugiere en la gráfica representada en la Figura 2.11. Sin embargo, el método que se emplea para la síntesis de NPMs no permite movernos demasiado en el rango de tamaños o polidispersidad.

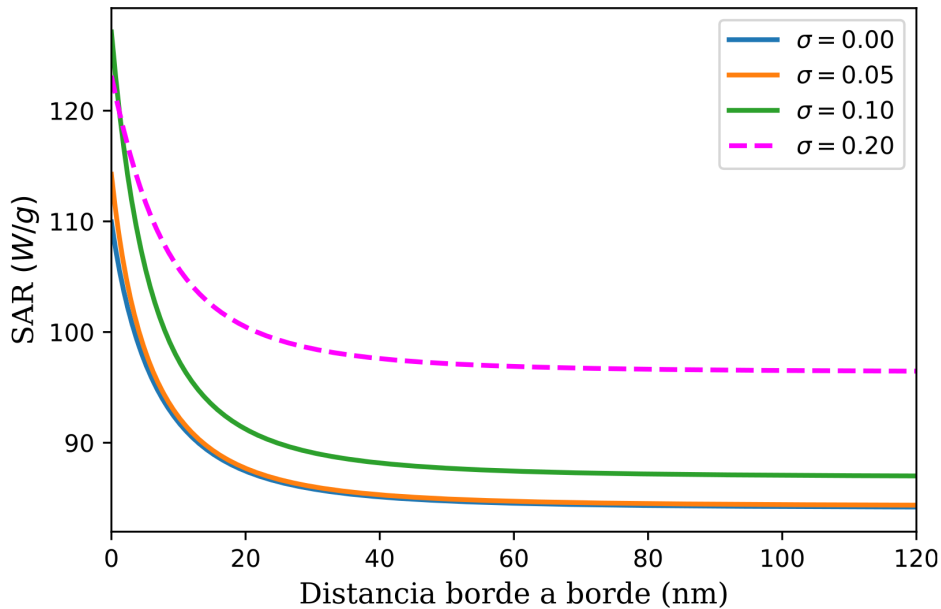


Figura 3.16: SAR en función de la distancia promedio, borde a borde NPMs. $r_0 = 10$ nm.

En la siguiente gráfica (Figura 3.16) podemos observar cómo, considerando ahora un tamaño promedio de 20 nm, el SAR cambia su comportamiento considerablemente. A comparación de lo que se ve en la Figura 3.15, en este caso las interacciones sí que aumentan el valor del SAR. Conforme las interacciones se disminuyen, debido a la separación entre nanopartículas magnéticas el SAR se aproxima a los valores estimados por la teoría de Rosenswig, incluso más rápido

que cuando se tiene $r_0 = 5$ nm.

Por otro lado, los parámetros para obtener estas gráficas fueron: $H_0 = 10$ kA/m, $f = 300$ kHz y las propiedades magnéticas de la magnetita [Tabla 2.2](#); considerando un momento magnético promedio $\mu = 2.24 \times 10^4 \mu_B$ [48] y $\alpha = 3.2$. Estos valores son los mismos que se utilizaron en gráficas que se muestran en subsecciones posteriores. La curva punteada en color magenta corresponde a $\sigma = 0.20$, que es el valor de la desviación estándar geométrica que se encontró del ajuste experimental en los datos del TEM. En principio, este es el comportamiento que se espera en las partículas obtenidas en el laboratorio.

■ 3.5.1 Efecto de la concentración de NPMs

Ahora, un punto de interés es conocer el efecto del SAR en función de la concentración de NPMs. En particular, cuánto calor disipan por partícula compuesta, es decir, la disipación de calor en una nanopartícula compuesta de PCL/magnetita. Para ello consideramos el diagrama siguiente

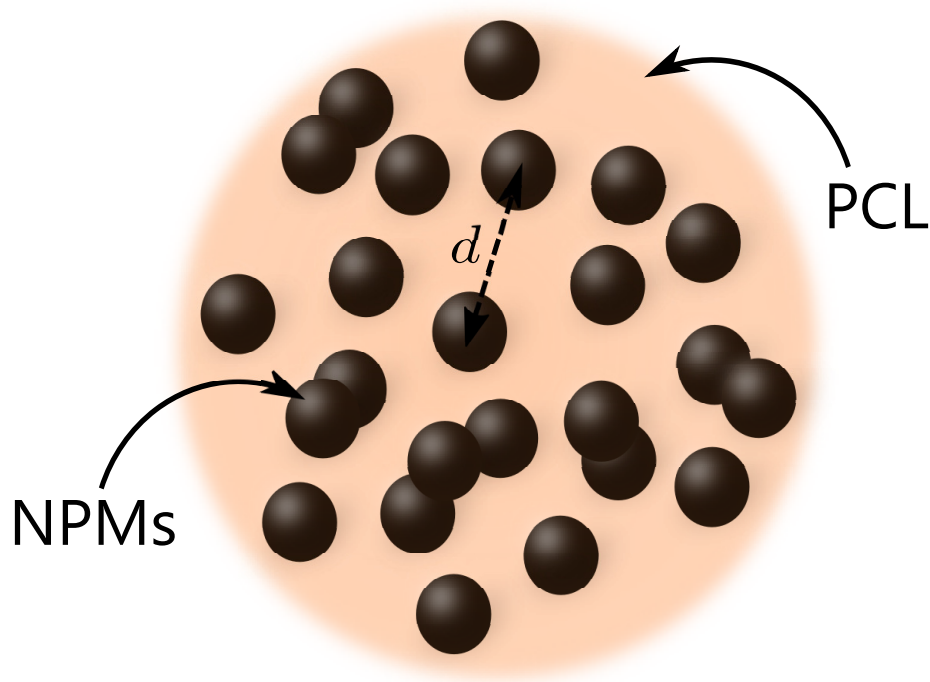


Figura 3.17: Modelo de nanopartícula compuesta NPC.

La figura anterior sirve como medio representativo de la partícula modelo que

se estudia en este trabajo. Al considerar la fracción volumen de una sola NPC $\phi_M = V_M^{Total}/V_c$ en donde V_c representa el volumen la NPC y V_M^{Total} representa el volumen total ocupado por el número (n) de NPMs de radio r contenidas en la NPC de radio r_c .

$$V_M^{Total} = n \frac{4}{3} \pi r^3, \quad V_c = \frac{4}{3} \pi r_c^3$$

$$\phi_M = n \left(\frac{r}{r_c} \right)^3 \quad (3.68)$$

por otro lado, la fracción volumen referente a la cantidad de PCL con respecto a toda la NPC se escribe como

$$\phi_{PCL} = \frac{V_{PCL}}{V_{PCL} + V'_M} = \frac{m_{PCL}/\rho_{PCL}}{m_{PCL}/\rho_{PCL} + m_M/\rho_m} \quad (3.69)$$

en donde V_{PCL} es el volumen de una partícula de PCL, V'_M es el volumen de magnetita que se encuentra dentro de de la partícula de PCL, ρ_i es la densidad y m_i la masa, para $i=m$, PCL (m corresponde a la magnetita). Ahora, si en la ecuación anterior dividimos tanto el numerador como el denominador por la masa total de la muestra m_T , se puede escribir como

$$\phi_{PCL} = \frac{\rho_m \Phi_{PCL}}{\Phi_{PCL} \rho_m + \Phi_m \rho_{PCL}} \quad (3.70)$$

en donde Φ indica la fracción en masa. Además, se sabe que las fracciones ϕ 's cumplen la siguiente relación

$$\phi_m + \phi_{PCL} = 1$$

ó

$$\phi_m = 1 - \phi_{PCL}$$

De donde podemos obtener que

$$n = \left(\frac{r_c}{r} \right)^3 (1 - \phi_{PCL}) \quad (3.71)$$

con dicha ecuación, podemos realizar un estimado del número de NPMs contenidas en una NPC.

Hemos supuesto que la densidad número N de partículas magnéticas dentro de una partícula compuesta, multiplicado por la distancia promedio interpartículas da como resultado 1, es decir,

$$Nd^3 = 1 \quad (3.72)$$

de manera que podemos escribir que la distancia promedio es

$$d = \sqrt[3]{\frac{V_c}{n}} \quad (3.73)$$

en donde $V_c = \frac{4}{3}\pi r_c^3$ y n , es el número de partículas magnéticas, que se puede obtener a partir de 3.71. Entonces

$$\begin{aligned} d &= \left[\frac{4}{3}\pi r_c^3 \left(\frac{r}{r_c}\right)^3 (1 - \phi_{PCL})^{-1} \right]^{1/3} \\ &= \left[\frac{4}{3}\pi \left(\frac{1}{1 - \phi_{PCL}}\right) \right]^{1/3} r \end{aligned} \quad (3.74)$$

Es de interés escribir la distancia d en términos de la fracción masa de NPMs $C_m = m_m/m_{PCL}$, así que conviene escribir 3.70 de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} \phi_{PCL} &= \frac{m_{PCL}/\rho_{PCL}}{m_{PCL}/\rho_{PCL} + m_m/\rho_m} \\ &= \frac{1}{\rho_{PCL}} \frac{1}{\frac{1}{\rho_{PCL}} + \frac{m_m}{m_{PCL}} \frac{1}{\rho_m}} \\ &= \frac{1}{1 + \frac{\rho_{PCL}}{\rho_m} \frac{m_m}{m_{PCL}}} \\ &= \frac{1}{1 + C_m \frac{\rho_{PCL}}{\rho_m}} \end{aligned}$$

Por lo que la ecuación 3.70 se puede escribir en términos de la razón masa ($C_m = \frac{m_m}{m_{PCL}}$) como

$$\phi_{PCL} = \frac{1}{1 + C_m \frac{\rho_{PCL}}{\rho_m}} \quad (3.75)$$

Al sustituir la ecuación anterior 3.75 en la ecuación 3.74 queda

$$d = \left(\frac{4}{3} \pi \frac{1 + C_m \hat{\rho}}{C_m \hat{\rho}} \right)^{1/3} r \quad (3.76)$$

donde se definió que $\hat{\rho} = \frac{\rho_{PCL}}{\rho_m}$. La [Figura 3.18](#) muestra el comportamiento de esta distancia d en función de la fracción masa (se han utilizado los valores de densidad para la PCL y la magnetita, que son: 5180, 5000 kg/m³ respectivamente).

De acuerdo con [Ecuación 3.76](#) la forma de T^* es la siguiente

$$T^*(\alpha, \mu, C_m, V_M) = \alpha \frac{\mu_0 \mu^2}{4\pi k_B} \frac{C_m \hat{\rho}}{V_M (1 + C_m \hat{\rho})} \quad (3.77)$$

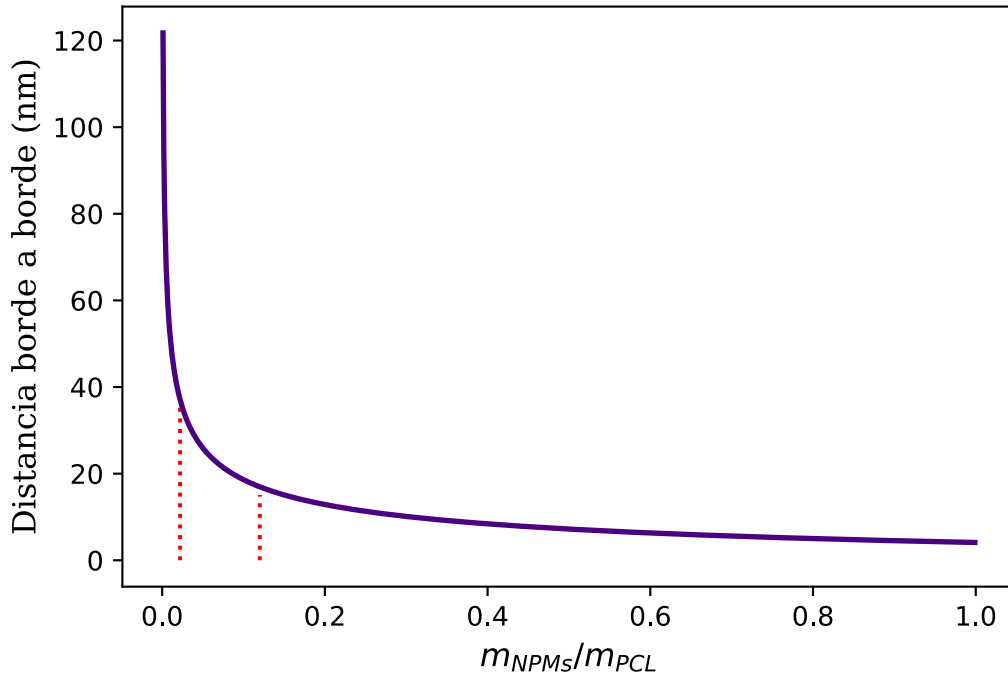
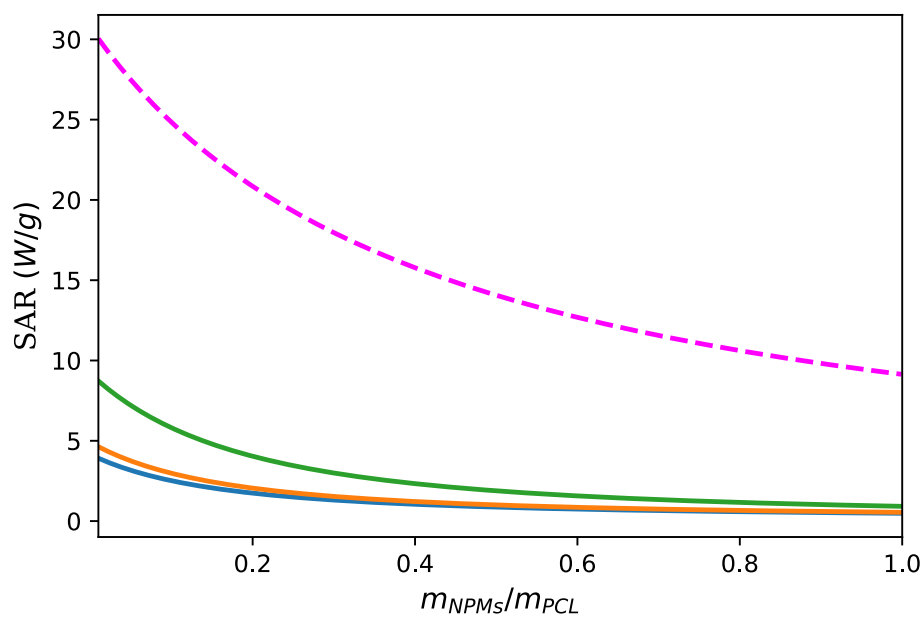


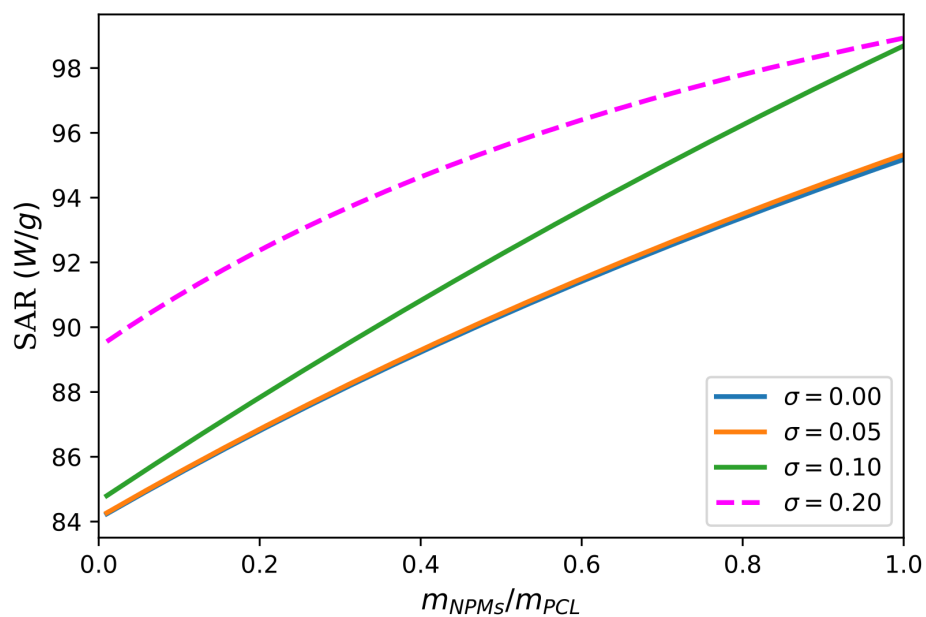
Figura 3.18: Gráfica de la distancia entre borde y borde de partículas magnéticas en función de la razón masa. Las líneas rojas punteadas muestran el intervalo en el que se encuentran las fracciones masa obtenidas de manera experimental.

Claramente no podemos hablar de un valor cero de la fracción masa, sin embargo, este comportamiento cercano a cero, es simplemente eso, un comportamiento asintótico. La interpretación es muy directa, conforme la razón masa aumenta, la distancia se reduce, debido a que cada vez hay más NPMs encerradas por una NP de PCL.

Ahora bien, la expresión para T^* [Ecuación 3.77](#) es la que se utiliza en las expresiones para la potencia ([Ecuación 2.44](#), [Ecuación 2.48](#), [Ecuación 2.49](#)) y se grafica el SAR en función de C_m . Hemos de esperar que el comportamiento, si bien no es similar a la gráfica contra distancia borde a borde, sí que hay una relación, y es que los niveles de SAR que se pueden alcanzar parecen tener el mismo orden en función de σ , es decir, aquellos valores altos en la disipación de calor son alcanzados por aquellas distribuciones que presentan un mayor grado de polidispersidad.



(a)



(b)

Figura 3.19: SAR en función de la razón masa C_m . (a) Para radios promedio de 5 nm. (b) Para radios promedio de 10 nm.

En las gráficas anteriores se compara el comportamiento del SAR en función de la fracción masa entre cantidad de material magnético y PCL a dos diferentes

radios promedio de nanopartículas magnéticas (5 y 10 nm). Observamos comportamientos diferentes para ambos casos. En la primera (Figura 3.19a) a medida que la razón masa aumenta, los valores de SAR disminuyen, indicando que las interacciones magnéticas favorecen la disipación de calor, y en la segunda Figura 3.19b ocurre lo contrario. Esta última observación, en la que partículas de 5 nm aumentan el SAR sí aumentan las interacciones y para NPMs de 10 nm el comportamiento es el contrario, podría explicar por qué hay diferencias en los resultados reportados en la literatura en donde algunos autores mencionan que el SAR se ve afectado, reduciéndolo, por las interacciones dipolares [49], mientras que otros observaron que se favorece por las mismas [50]. Además, en la segunda gráfica se aprecia que existe una relación importante con la polidispersidad, alterando el patrón que es muy claro para cuando $r_0 = 5$ nm.

Esta variación en el comportamiento de las curvas se espera a partir de observar la Figura 3.14, pues vemos que depende de qué valor de r_0 estemos considerando, el SAR se ve favorecido por: las interacciones, la polidispersidad o el radio promedio de las NPMs.

Al considerar el SAR en unidades de (W/g) no debemos olvidar que se habla de un promedio de la disipación de calor y que depende fuertemente de la cantidad de material que se tenga en la suspensión. Dada la atención que se le dio a este trabajo, se presentará ahora el comportamiento del SAR en función de la fracción masa, pero por cada partícula compuesta, esto es de especial interés dados los fines principales, pues pensando en un diseño de NPCs en el que podemos variar la cantidad de NPMs: ¿qué valores son óptimos? Para poder conocer esto se multiplicó el SAR (W/g) por la masa de NPMs que, en promedio, se encuentran dentro de una NPC. Por supuesto que no podemos medir directamente esta masa con un instrumento de forma experimental, pero sí podemos realizar una estimación teórica con base en variables experimentales.

El material del cual están hechas las NPMs es magnetita, entonces basta multiplicar la densidad de la magnetita por el volumen total ocupado por las NPMs

$$m_{NPMs} = \rho_m V_M^{Total} \quad (3.78)$$

Y sabemos que $V_M^{Total} = \frac{4}{3}\pi r^3 n$ con $n = \left(\frac{r_c}{r}\right)^3 (1 - \phi_{PCL})$ tal como lo indica la Ecuación 3.71. Después de realizar un poco de álgebra, se llega a que

$$m_{NPMs} = \frac{4}{3}\pi r_c^3 \rho_m \left(\frac{C_m \hat{\rho}}{1 + C_m \hat{\rho}} \right) \quad (3.79)$$

$$\hat{P} = \text{SAR} \times V_c \left(\frac{C_m \hat{\rho}}{1 + C_m \hat{\rho}} \right) \quad (3.80)$$

Con esta última expresión se pueden obtener gráficas de la potencia disipada en Watts por partícula compuestas. Debemos tener cuidado e identificar que este valor depende fuertemente del tamaño de la partícula compuesta, por lo que las predicciones para nuestras muestras experimentales estarán en función de r_c

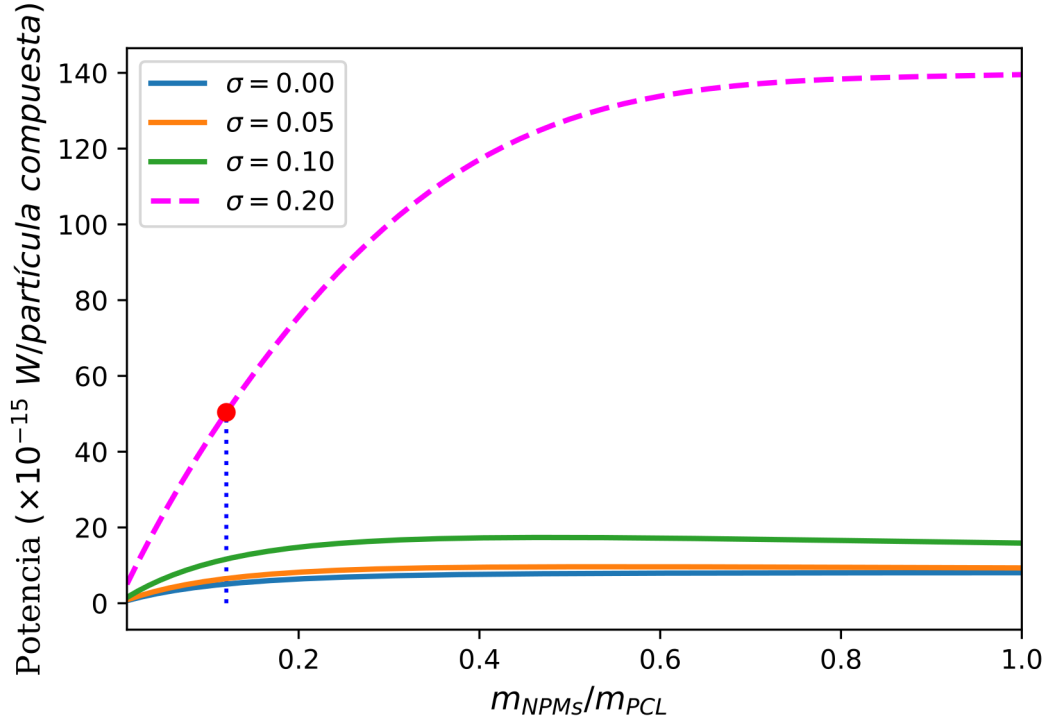


Figura 3.20: Potencia disipada por partícula compuesta contra la razón masa C_m . La frecuencia y amplitud del campo son $f = 300$ kHz y $H_0 = 10$ kA/m. Con $r_c = 78$ nm y $r_0 = 5$ nm.

Nuevamente vemos ese carácter dominante para los valores más grandes de σ ; indicador de que hay ventajas en contar con partículas polidispersas, debido a la presencia de NPMs con un tamaño óptimo de acuerdo con la teoría presentada en el segundo capítulo del presente trabajo. Las curvas presentan un valor límite alcanzado por la potencia disipada. En estas gráficas, la diferencia de la potencia alcanzada por muestras polidispersas es más amplia, cuando observamos aquella curva correspondiente al valor de σ que comúnmente se encuentra en nuestras muestras.

Para obtener los valores que la teoría predice, se deben emplear los parámetros correctos de: el promedio del radio de partículas compuestas y la constante α , pues a pesar de que la gráfica anterior predice un comportamiento de la potencia disipada en función de la razón masa, este puede cambiar de acuerdo a los valores de α y por ende, a qué tan intensas sean las interacciones dipolares. Esto lo podemos observar en la gráfica siguiente

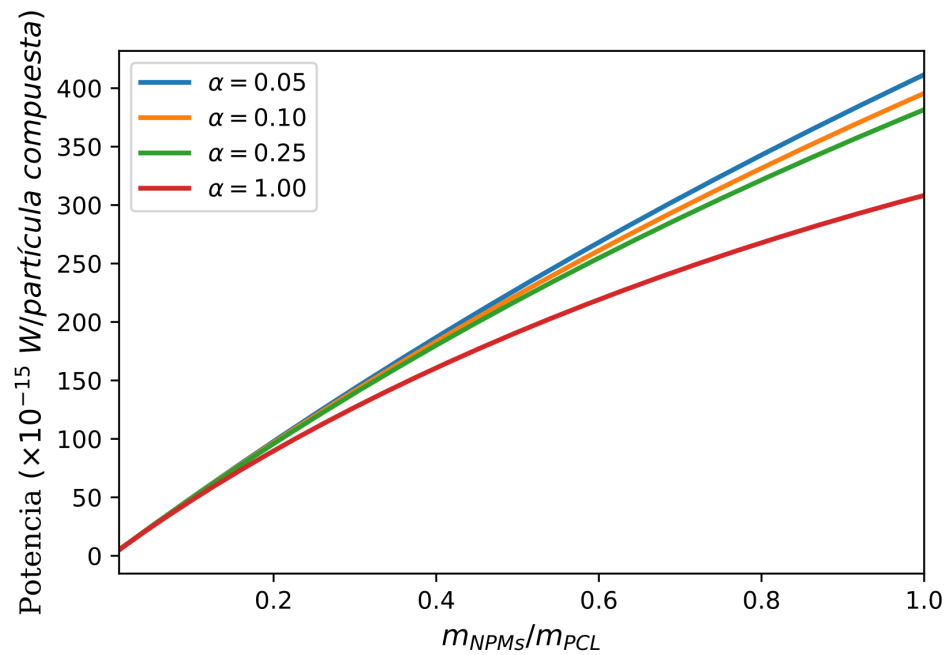


Figura 3.21: Potencia disipada a diferentes valores de α . En todos los casos la desviación estándar geométrica es de 0.20.

Conforme el valor de α aumenta, también lo hace el valor de T^* , de modo que es un indicador de qué tantas interacciones se tienen. En la gráfica anterior se puede observar que el efecto de las interacciones es reducir los valores de la potencia que se pueden alcanzar.

Experimental

■ 4.1 Métodos de síntesis

■ 4.1.1 Síntesis de Nanopartículas Magnéticas

Las NPMs se pueden obtener a través de diferentes rutas, ya sean físicas o químicas. Entre los métodos físicos se encuentran procesos como ablación láser inducida, que brinda NPMs policristalinas con una amplia distribución de tamaños [51]. Diversos métodos de síntesis ofrecen ventajas sobre otros, controlando las condiciones del proceso; entre los parámetros importantes encontramos: composición, tamaño y forma.

En cualquier método de síntesis se encuentra de manera implícita el modelo LaMer [52], que describe principalmente el mecanismo de formación de hidrosoles monodispersos, ampliamente usado para explicar la formación de nanopartículas; en donde se involucran diferentes procesos: nucleación, crecimiento cristalino y maduración de Ostwald [53]. Los primeros dos procesos ocurren de manera separada, sugiriendo que la nucleación ocurre en la etapa temprana de la síntesis.

Entre los métodos más estudiados podemos encontrar: Co-precipitación de sales, descomposición térmica, hidrólisis alcalina en un solvente poliol [54]. Entre los más novedosos que se han descrito dentro de la literatura, se encuentran los de nano-plantilla, en los cuales se elige la geometría de las partículas y se les orienta hacia una distribución estrecha de tamaños. Para ello, se emplean nanoestructuras como *nano-moldes* (comúnmente plantillas orgánicas) [55], aunque también se han utilizado algunas sintéticas como matrices de sílice. En cuanto a las microemulsiones de agua y aceite, el agua se dispersa en forma de microgotas de 1 a 50 nm rodeadas por una capa de moléculas de surfactante en la fase hidrofóbica; dicha microemulsión funciona como un nanoreactor para la formación de nanopartículas magnéticas. Al término de cada reacción, las nanopartículas se pueden recolectar con el uso de solventes como la acetona o el etanol a través de

etapas de centrifugación y lavado.

Algunos cristales pueden ser sintetizados a partir de una solución acuosa. A través de un tratamiento hidrotérmico en una autoclave. La combinación de altas temperaturas, comúnmente 200 °C, y una alta presión de vapor, favorece la maduración de Ostwald, proceso por el cual los cristales pequeños se disuelven en unos más grandes, aumentando así el tamaño y el grado de cristalinidad. Esta técnica se conoce como método hidrotérmico, y se ha descrito en la literatura [56, 57] como un método para sintetizar nanocristales de magnetita y maghemita.

La descomposición térmica de diferentes complejos organometálicos en solventes apolares orgánicos, en presencia de ligandos como ácido oleico, ha sido reportado como una ruta para sintetizar nanocristales con una geometría bien definida. Dichas síntesis se desarrolla a reflujo de solventes con altos puntos de ebullición. Esta técnica se utiliza para obtener partículas con geometrías especiales como poliedros o cubos. Este método fue introducido por Heyon [58].

En el método poliol, los precursores metálicos se añaden a un solvente poliol (diol, triol), usualmente dietilen-glicol, propilen-glicol o etileno, en una reacción de co-precipitación. Se requiere de una pequeña cantidad de agua, así que se puede calentar a reflujo en lugar de usar un recipiente abierto. Tras enfriar a temperatura ambiente, los nanocristales se extraen antes de ser dispersados en agua. Similar al proceso de descomposición térmica, salvo que en este caso las NP tienen una superficie polar y se pueden dispersar en solventes acuosos.

Y finalmente el método de Co-precipitación, que es el cual se empleó en la síntesis de NPMs utilizadas en este trabajo y que se describe con mayor detalle en la siguiente subsección.

■ 4.1.2 Método de Co-precipitación

El método de co-precipitación de sales, también conocido como el método de Massart [59] es usado ampliamente debido a que es una ruta reproducible y conveniente para sintetizar NPMs y obtenerlas directamente de un medio acuoso. Este método se puede extender para producir incluso kilogramos de NP de óxido de hierro; por lo cual, es un método usado por las industrias para producir NP de óxido de hierro comercial [54].

Los precursores usados en este método son cloruros, sulfatos o nitratos férrico (Fe^{3+}) y ferroso (Fe^{2+}), que se disuelven en una solución acuosa. Después, son

“co-precipitados” bajo la adición de una base fuerte (comúnmente se usa NH_4OH o NaOH), de acuerdo a la reacción



La magnetita Fe_3O_4 se sintetiza comúnmente mediante esta técnica. Este método produce partículas alrededor de los 15 nm en diámetro. El tamaño, la forma, la cristalinidad y polidispersidad dependen de las condiciones de la reacción [21]. Las NP de magnetita pueden oxidarse en la solución, convirtiéndose en otro óxido de hierro, la maghemita $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$.

El uso de estabilizadores durante el proceso, se ha encontrado, que es una forma de producir materiales de buena calidad con una distribución de tamaños más estrecha. Por ejemplo, el polivinil alcohol (PVA). Un punto importante a considerar al momento de elegir entre los aditivos orgánicos es fijarnos en su afinidad hidrofílica o lipofílica, ya que esto determina qué tan bien se van a dispersar las NPMs ya sea en solventes orgánicos o acuosos. En el caso de aplicaciones biomédicas, se usan ligandos hidrofílicos para mejorar la dispersión en sistemas acuosos.

■ 4.2 Síntesis de nanopartículas compuestas (NPCs)

■ 4.2.1 Nanoprecipitación

El método de nanoprecipitación fue patentado por Fessi *et al.* (1989) [60]. Desde entonces, la técnica ha sido ampliamente utilizada, principalmente, para encapsular fármacos hidrofóbicos ya sea en nanocapsulas o nanoesferas. Diferentes polímeros han sido utilizados para este fin, especialmente los poliésteres biodegradables como, poli-(ácido láctico) (PLA), poli ácido (láctico-co-glicólico) y la poli(ϵ -caprolactona) (PCL). Las nanocapsulas son formas vesiculares que exhiben una estructura núcleo-corona en donde el fármaco está principalmente confinado en un reservorio o dentro de una cavidad rodeada por una membrana polimérica. Por otro lado, las nanoesferas son una especie de matriz de partículas coloidales en donde el fármaco queda disuelto o dispersado dentro de la matriz polimérica.

La técnica de nanoprecipitación está basada en la deposición interfacial de los polímeros siguiendo el desplazamiento de un solvente semi-polar que sea miscible con agua. Es una técnica reproducible y fácil de desarrollar que se ha usado ampliamente en la síntesis de nanopartículas. Esta técnica tiene diferentes ventajas sobre otros métodos de síntesis, entre las cuales encontramos: simplicidad, buena reproducibilidad, se evita una gran cantidad de solventes tóxicos, se obtienen partículas nanométricas con una estrecha distribución de tamaños y hay un costo

energético bajo.

Para llevar a cabo esta técnica, se requiere de dos fases: la *fase orgánica* y la *fase acuosa*. Estas dos se mezclan a través de algún tipo de agitación (en este trabajo se utilizó un agitador mecánico) durante cierto tiempo. Posteriormente se retira la fase orgánica, evaporando el solvente a temperatura ambiente, obteniendo una suspensión de nanopartículas en agua. Para retirar el agua se someten las suspensiones a la centrifuga y posteriormente a un proceso de liofilización para obtener una muestra de NPCs en polvo.

La fase orgánica consiste básicamente de moléculas de fármacos, polímeros, en ocasiones algún surfactante y por supuesto el solvente orgánico miscible en agua o, una mezcla de solventes; entre los más utilizados se encuentran el etanol, la acetona y el hexano. Algunos autores han empleado THF (Tetrahidrofurano) [61, 62, 63]. En la fase acuosa comúnmente se utiliza sólo agua des-ionizada, aunque algunos excipientes como surfactantes hidrofílicos también se pueden añadir para que se agreguen las partículas [64]

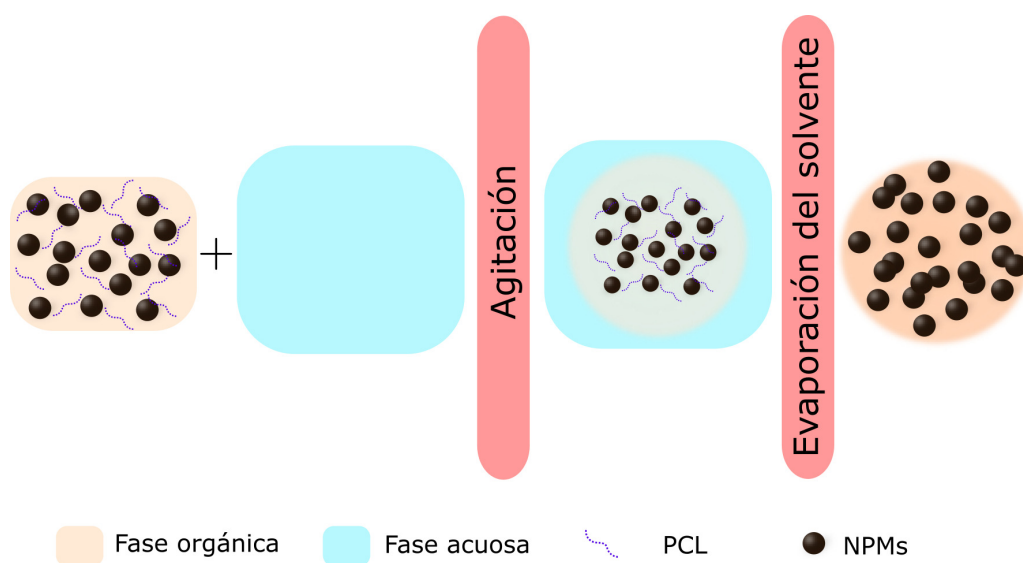


Figura 4.22: Esquema del proceso de preparación de las nanopartículas compuestas: *Nanoprecipitación*.

Esta técnica fue la empleada para obtener las nanopartículas compuestas que se estudiaron en este trabajo. La forma que suelen tener estas partículas es de tipo nanocapsulas, en donde se tiene una matriz polimérica de PCL rodeando a las partículas magnéticas

Técnicas como Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM), Microscopía Electrónica de Barrido (SEM) o Dispersión Dinámica de Luz (DLS) se pueden utilizar para caracterizar las propiedades de tamaño y morfología de las partículas obtenidas.

■ 4.3 Técnicas de Caracterización

■ 4.3.1 Dispersión Dinámica de Luz (DLS)

Cuando un haz monocromático de luz incide en una muestra de macromoléculas, la luz se dispersa en todas las direcciones como función del tamaño y la forma de las macromoléculas. Si las fluctuaciones en la intensidad ¹ de la luz dispersada son analizadas, el coeficiente de difusión D_τ el cual está relacionado al tamaño hidrodinámico de las macromoléculas se puede obtener. En DLS, se mide el movimiento Browniano de las macromoléculas en solución que surge de las múltiples colisiones contra las moléculas del solvente, y relaciona este movimiento al tamaño (y por ende a D_τ) de las partículas. Este movimiento depende del tamaño de las moléculas, así como la temperatura y viscosidad del solvente. Se monitorea el movimiento de las partículas en un lapso de tiempo y así, se puede obtener información del tamaño de las macromoléculas, las partículas grandes se difunden lentamente, lo que se refleja en posiciones similares a diferentes instantes de tiempo, diferente a las partículas más pequeñas, que se mueven más rápido y por lo tanto no toman posiciones similares. Entonces en DLS, cuando un haz de luz incide en la muestra, este se refleja en todas las direcciones y la intensidad de la luz dispersada es recolectada por un detector.

En un experimento de DLS, se mide la intensidad normalizada de la función de correlación temporal $g^{(2)}(q, \tau)$, para cierto q como función del tiempo de correlación τ . Para sistemas ergódicos, $g^{(2)}(q, \tau)$ se puede escribir en términos de la función de campo de correlación, $g^{(1)}(q, \tau)$, a través de la relación de Siegert [65].

$$g^{(2)}(q, \tau) = \frac{\langle I(q, \tau)I(q, t + \tau) \rangle}{\langle I(q, \tau) \rangle^2} = 1 + \beta |g^{(1)}(q, \tau)|^2 \quad (4.81)$$

en donde $\langle I(q, \tau) \rangle$ es el promedio de la intensidad dispersada y $\beta(q) = g^{(2)}(q, \tau = 0) - 1$ define la intercepción, una medida de la razón entre la señal y el ruido, con las contribuciones de la alineación del dispositivo. En el caso de suspensiones coloidales monodispersas, la función de correlación de campo decae exponencialmente

¹Causadas por el movimiento Browniano de las macromoléculas en la solución

con τ , es decir, $g^{(1)}(q, \tau) = \exp(-\gamma\tau)$, con $\gamma = D_\tau q^2$ es la razón de decaimiento. Ahora bien, para suspensiones con grados de polidispersidad, $g^{(1)}(q, \tau)$ no se puede expresar como una simple exponencial, y se debe utilizar una integral sobre la tasa de decaimiento, si se supone dispersión de Rayleigh, se puede escribir esta función como

$$g^{(1)}(q, \tau) = \int_0^\infty d\gamma G(\gamma) \exp(-\gamma\tau) \quad (4.82)$$

en donde $G(\gamma)$ es una función de decaimiento. En el método de CONTIN [66] se discretiza la ecuación anterior como una forma de resolver el problema que se presenta en el método de los cumulantes, en el cual cualquier perturbación pequeña en los datos experimentales puede resultar en un enorme cambio en la distribución de tamaños calculada.

A través de la determinación de D_τ podemos obtener el radio hidrodinámico R_h , que se puede definir como el radio de una esfera 'hipotética' que se difunde a la misma tasa que la partícula que se está investigando, y se puede obtener a través de la ecuación de Stokes-Einstein

$$D_\tau = \frac{k_B T}{6\pi\eta R_h} \quad (4.83)$$

El método más común para el análisis de datos DLS es el de cumulantes, sin embargo este se limita únicamente a distribuciones monomodales. En aquellos métodos no-monomodales no se asume algún tipo de distribución de las propiedades de la difusión, y por ende son más apropiados para sistemas que presentan polidispersidad. El método de CONTIN (*constrained regularization method for inverting data*, por sus siglas en inglés), emplea una técnica estadística no-lineal [66].

■ 4.3.2 Microscopía Electrónica de Transmisión

El microscopio electrónico de transmisión es una herramienta de caracterización microestructural de los materiales en dimensiones micro y nanométricas. Este tipo de microscopios electrónicos tienen la capacidad de revelar a detalle características complejas de las muestras que son inalcanzables con aquellos microscopios convencionales. Básicamente, un TEM está compuesto, primeramente, por una fuente de electrones comúnmente de un filamento de tungsteno en forma de V, en donde se aplica un potencial eléctrico hasta que los electrones de la punta tienen la suficiente energía para escapar; después, un haz de electrones es bombardeado sobre la muestra y diversos procesos se experimentan. Principalmente los electrones son

orientados por una lente que crea una primera imagen gracias a patrones de difracción. En la práctica, los patrones de difracción obtenidos por métodos de rayos X son más cuantitativos que aquellos patrones de difracción de electrones, pero estos últimos tienen una importante ventaja sobre los primeros: los electrones se pueden focalizar fácilmente. La óptica de los microscopios electrónicos puede ser utilizada para crear imágenes a partir de la intensidad de la intensidad de electrones que surgen de la muestra.

En el TEM, un haz monocromático de electrones es acelerado a través de un potencial en un rango de 40 a 100 kV y pasa por un intenso campo magnético que funciona como un lente para poder focalizar el haz de electrones. La resolución de un TEM moderno es de alrededor de los 0.2 nm, que es la separación típica entre dos átomos en un sólido.

■ 4.3.3 Análisis Termogravimétrico (TGA)

El TGA (por sus siglas en inglés Thermogravimetric Analysis) es una de las técnicas de análisis térmico que se utiliza para determinar los cambios en propiedades físicas y químicas de materiales como resultado de un incremento en la temperatura. Este análisis se desarrolla ya sea en función de la temperatura, o en función del tiempo considerando pérdidas de masa de las muestras de interés. Durante un análisis por TGA, fenómenos físicos como transiciones de fase, vaporización, desorción; y químicos como descomposición, deshidratación, etc., pueden ser estudiados.

Para el propósito de este trabajo, el TGA realizado describe una curva del comportamiento del porcentaje en masa como función de la temperatura a una tasa de calentamiento constante. La uniformidad de las curvas en la parte final de la gráfica corresponde a la proporción del material que se descompone a las más altas temperaturas. A estas curvas comúnmente se les conoce con el nombre de termogramas y son estos los que brindan información acerca del comportamiento de descomposición de diferentes tipos de materiales, gracias a ello es posible determinar las proporciones de cada componente que conforman las muestras de interés.

■ 4.4 Procedimientos Experimentales

■ 4.4.1 Síntesis de NPMs

Mediante el método de co-precipitación, se hicieron reaccionar dos sales: FeCl_2 y FeCl_3 . Se midieron 11.8029 g de FeCl_3 y 4.3107 g de FeCl_2 , se colocaron en dos vasos de precipitados cada sal y se agregó 100 ml de agua des-ionizada a cada uno. Ambos vasos se taparon con papel aluminio y se llevaron a baño de ultrasonido durante 10 minutos. Posteriormente se agregaron ambas soluciones en un reactor que se encontraba sobre una parrilla de calentamiento y además con un agitador mecánico a 194 *rpm*. Se monitoreó la temperatura hasta alcanzar los 64.8 °C, y se agregaron 30 ml de hidróxido de amonio, se prepararon 30 ml más, y se fue agregando 10 ml pasados 7 min después de la primera vez que se agregó. La solución quedó con alrededor de 250 ml que se distribuyó en seis tubos de centrífuga en cantidades iguales. Se centrifugaron los seis tubos durante 10 minutos a 1500 *rpm*.

Se pesaron 7.0164 g de ácido oleico y se midieron 82 ml de hexano en donde se disolvió el ácido oleico.

Después de los 10 minutos de centrifugación, se retiró el agua de cada tubo. Se vertieron aproximadamente 15 ml de la solución de ácido oleico con hexano, en cada tubo y se llevaron al vortex para dispersar las partículas (tres tubos durante 2 minutos). Una hora después, se llevaron nuevamente al vortex. Los tubos se dejaron en el área de trabajo una noche completa.

La razón por la cual se añade ácido oleico a la solución, es que este funcionaliza las partículas magnéticas. Las interacciones magnéticas y de van der Waals tienden a causar que las NPMs se aglomeren creando agregados de tamaño micrométrico, una situación indeseada pensando en su futuro como potenciales elementos en aplicaciones biomédicas. Añadiendo ácido oleico a las NPMs, serán estabilizadas debido a las interacciones menos favorables por los enlaces de hidrocarburos en la superficie. Esto nos permite extraer a las NP mediante solventes orgánicos.

A cada tubo se le añadió etanol y se llevaron nuevamente al vortex. Posteriormente se llevaron a la centrífuga a 1500 *rpm* durante 10 minutos, realizando un segundo ciclo a 5000 *rpm* por 10 minutos más, esto último debido a que en el primer ciclo las partículas no se habían sedimentado del todo bien. Se dejó evaporar el etanol a temperatura ambiente, y se prepararon muestras con tolueno dispersando la solución en el vortex. Estas muestras se caracterizaron mediante DLS.

■ 4.4.2 Síntesis de NPCs

Hemos visto que el tamaño en las NPs resulta ser un factor importante desde dos puntos: afecta las propiedades de la partícula y además permite pensar en aplicaciones en un entorno biológico. Así que, pensando en que este trabajo puede continuar más haya de lo descrito en esta tesis, los parámetros que puedan afectar el tamaño resultan de interés.

Lo cierto es, que en un diseño experimental como este, se cuentan con diferentes factores que pueden intervenir en el resultado final de tamaño de partículas. Existe en la literatura [64] resultados de diferentes trabajos que se pueden consultar; sin embargo, en estos se presentan diferencias que no son claras para aplicar en el estudio de nuestro sistema.

Factores como: la concentración y el peso molecular del polímero utilizado, la razón entre la fase acuosa y fase orgánica, la rapidez de inyección de la fase orgánica en la acuosa, la cantidad de surfactante y la rapidez de agitación son algunos de los que afectan el tamaño de las NPs en el método de nanoprecipitación.

El realizar un diseño experimental en donde se consideraran diferentes factores que pudieran intervenir resultó vital, así que se eligieron diferentes factores para realizar nuestro diseño de experimentos e investigar el efecto que cada uno de estos pudiera tener en el tamaño final de nanopartículas compuestas.

■ 4.4.3 Diseño Experimental

Para propósitos de este trabajo, nos interesa que las nanopartículas compuestas sean de un tamaño óptimo para una aplicación biomédica y más aún, que para investigaciones futuras, éstas puedan ser funcionalizadas en su superficie sin temor a aumentar demasiado el radio hidrodinámico. Sin embargo, el número de factores que tenemos a considerar es alto así como las combinaciones entre los factores para realizar un experimento, lo cual sugiere que se tenga que realizar un plan.

Existen diferentes enfoques en los que podemos apoyarnos para realizar un diseño experimental. Por ejemplo, es muy común para muchos ingenieros llevar a cabo el enfoque OFAT (*One factor at a time*), en el que como su nombre lo indica se varía un factor manteniendo al resto fijos; con este enfoque dependemos de nuestra intuición, suerte y experiencia para que el diseño sea exitoso. Además, con este enfoque se requieren más experimentos, lo que implica un gasto mayor en los recursos. Más aún, en un proceso de optimización no podemos estar seguros en qué momento hemos alcanzado un máximo o mínimo con ese enfoque. Optar por

un enfoque estadístico es una mejor idea, pues es lo que nos dice cómo desarrollar un diseño experimental eficiente, en el que tomamos en cuenta aquellas variables que pueden afectar a nuestros resultados y al analizarlos, identificar cuáles son los factores que intervienen más.

Se han identificado cinco factores, representados por una etiqueta A, B, C, D o E, que podrían afectar fuertemente el tamaño de las partículas, y a su vez se eligieron dos niveles (+1 ó -1, en lo que se conoce como valores de código [67]) en los que estos pueden tomar un valor determinado para el diseño experimental, esto se resume en la tabla a continuación

Tabla 4.3: Lista de factores y sus niveles. PCL de 14,000 Mn y 30 ml de THF o acetona.

Etiqueta	Factor	Unidades	Nivel bajo (-1)	Nivel alto (+1)
A	Rapidez de agitación	rpm	265	365
B	m_{MNP}/m_{PCL}	-	0.01	0.2
C	Tipo de solvente	-	THF	Acetona
D = AB	C_{PCL}	mg/ml	1	5
E = AC	Volumen de agua	ml	50	100

Para poder llevar a cabo un diseño experimental completo, deberíamos hacer 2^k experimentos, combinando cada uno de los factores en sus diferentes niveles; en nuestro caso $k = 5$, lo cual nos da un total de 32 experimentos, un número elevado para el tiempo, los materiales e instrumentos disponibles. No tenemos por qué hacer todos esos experimentos, aún podemos realizar un diseño fraccional y obtener buenos resultados para comprender nuestro sistema de estudio. Así que se eligió desarrollar un diseño experimental de resolución III [67, 68]. Para poder realizar esto, se deben organizar los factores elegidos y etiquetarlos de una manera conveniente, de tal forma que al analizar los resultados se pueda relacionar el efecto que tenga cada factor en el tamaño de las NPCs. En la tabla anterior, se ve que se ha asociado una letra de la A a la D a cada uno de los factores. Además vemos que $A = AB$ y que $E = EC$, estas relaciones se conocen como *generadores* en el diseño de experimentos y son de apoyo para reducir la cantidad de experimentos que se requieren hacer para comenzar a caracterizar un sistema. De esta forma se “reduce” la cantidad de factores a considerar y ahora se tiene un diseño experimental con $2^{5-2} = 2^3 = 8$ experimentos por realizar. El número 2 es por la cantidad de generadores que se usaron. El número 3 que queda como potencia es el que le da

el grado de resolución al diseño experimental.

El proceso que se llevó a cabo se resume de acuerdo con lo explicado en secciones anteriores respecto al método de Nanoprecipitación. El montaje experimental se muestra en la siguiente imagen

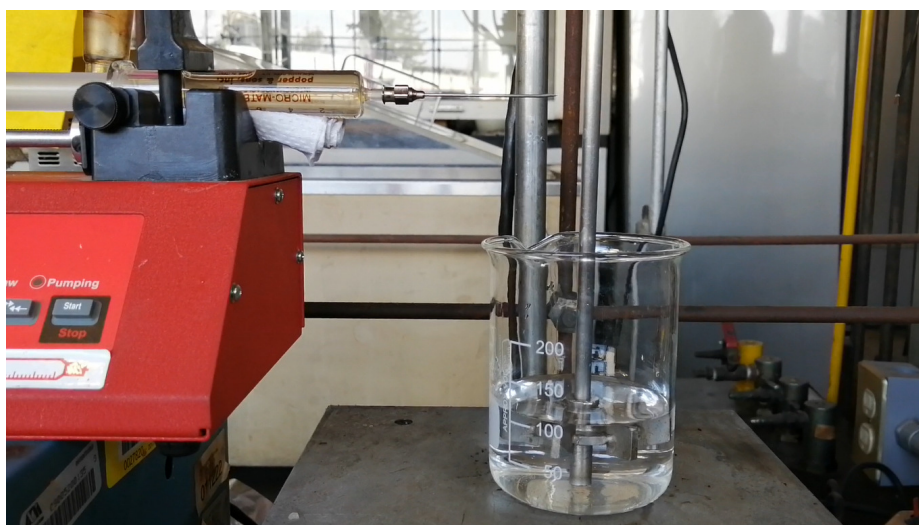


Figura 4.23: Foto del montaje experimental tomada en el laboratorio de polímeros. Agitador mecánico e inyección controlada.

El proceso es simplemente mezclar la fase orgánica en la acuosa. Esto con ayuda de una inyección controlada (2 ml/min) y una agitación mecánica, posteriormente se evapora el solvente orgánico y se procede a obtener una suspensión, centrifugando las muestras. Una vez obtenida la suspensión de partículas, se realizaron análisis de DLS a cada una de las muestras (S1-S8). Los resultados obtenidos sobre los radios característicos de cada muestra se registraron en la tabla a continuación

Tabla 4.4: Tabla de diseño experimental con resultados del tamaño. El radio corresponde al obtenido por el método de cumulantes. Los signos (-) y (+) son unidades de código en el diseño experimental que corresponden a -1 y +1.

Muestra	A	B	C	D=AB	E=AC	Radio (nm)
S1	-	-	-	+	+	102.81
S2	+	-	-	-	-	98.15
S3	-	+	-	-	+	84.88
S4	+	+	-	+	-	100.41
S5	-	-	+	+	-	86.91
S6	+	-	+	-	+	67.09
S7	-	+	+	-	-	71.50
S8	+	+	+	+	+	81.66

Aunque la tabla se muestra en orden estándar, los experimentos se llevaron en orden aleatorio, esto para evitar que el efecto de alguno de los factores principales se confundiera con alguna variable de la cual no se tenga total control en el laboratorio. Para poder conocer qué factores son los más influyentes se puede construir gráfico, que se conoce como *Pareto Plot* [67]. Éste se construyó a partir de los resultados de DLS para el radio de las partículas compuestas, usando RStudio. El software arroja coeficientes que conforman un modelo lineal (Ecuación 4.84) para el radio de las NPCs (\hat{y}); estos coeficientes indican la magnitud del efecto de cada uno de los factores incluidos en el diseño experimental. Este modelo no se exploró con mayor detalle, debido a que solo sirvió de guía para estudiar el efecto de cada uno de los factores considerados

$$\hat{y} = 87.52 - 0.28x_A - 0.59x_B - 8.91x_C + 7.97x_D - 3.91x_E + 1.70x_Bx_C - 0.23x_Cx_D \quad (4.84)$$

x_A , x_B , x_C , x_D , x_E toman valores de código, los coeficientes que los acompañan son los que se utilizan para obtener el *Pareto plot* y tendrían las mismas unidades que la cantidad que se está midiendo, en este caso, el radio de las NPCs en nm. En dicho gráfico (Figura 4.24) se muestra qué tanto afecta al tamaño de las partículas cada uno de los factores incluidos en el Diseño Experimental. Con ello se puede eliminar aquellos que no sean tan relevantes y así reducir el número de factores que debemos incluir en futuros experimentos, sin perder de vista cuál

es el objetivo.

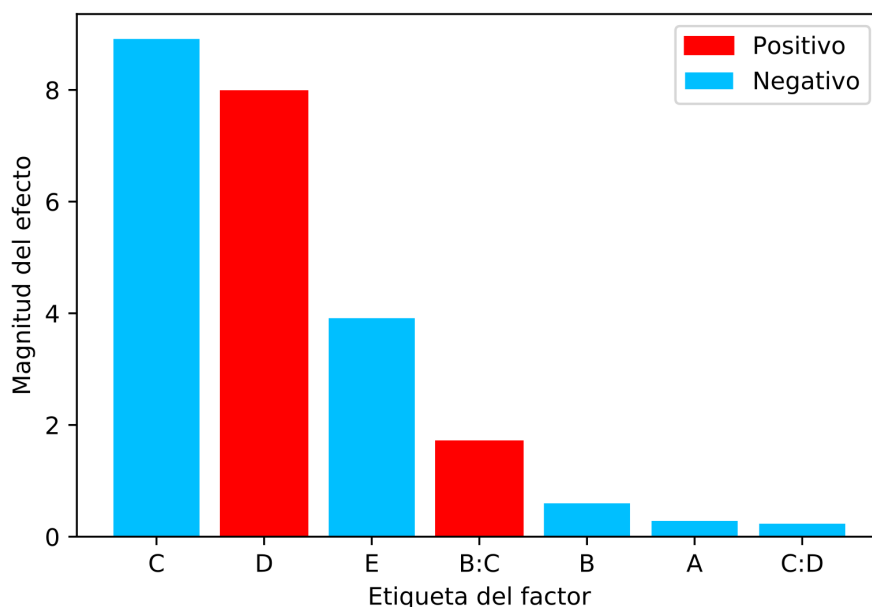


Figura 4.24: Gráfico que muestra la magnitud del efecto de cada factor que se incluyó en el diseño experimental.

Con base en el gráfico anterior, podemos comprender más acerca de nuestro sistema de estudio. Por un lado, notamos que los factores C, D y E son los más influyentes, es decir, el tipo de solvente, la concentración de polímero en la fase orgánica y el volumen de agua tendrían un mayor efecto en el tamaño final de las partículas compuestas. Cabe resaltar que sólo el factor D tiene un efecto positivo, lo que significa que conviene más elegir concentraciones bajas (en unidades de código, aquellos por debajo de -1) para obtener un menor tamaño de partículas. Mientras que C y E tienen un efecto negativo, lo cual sugiere que es mejor usar acetona como solvente orgánico y aumentar el volumen de agua para reducir el tamaño de las partículas. Los factores A y B no tienen un efecto significativo, así que se pueden eliminar del diseño experimental.

Con base en los resultados del diseño experimental, se concluye que es preferible usar acetona en lugar de THF si lo que se desea es obtener partículas más pequeñas, así como usar una mayor cantidad de agua y una concentración de PCL baja.

Posteriormente, siguiendo la idea de investigar el efecto de la concentración (relacionada con las interacciones) de NPMs, se añadió una muestra más: S12. Los valores en código, para obtener esta muestra, son los siguientes

$$x_A = 0, x_B = 0, x_C = +1, x_D = 0, x_E = 0$$

Estos corresponden a los valores reales $A = 315 \text{ rpm}$, $B = 10.5 \%$, $C = \text{Acetona}$, $D = 3 \text{ mg/mL}$ y $E = 75 \text{ mL}$.

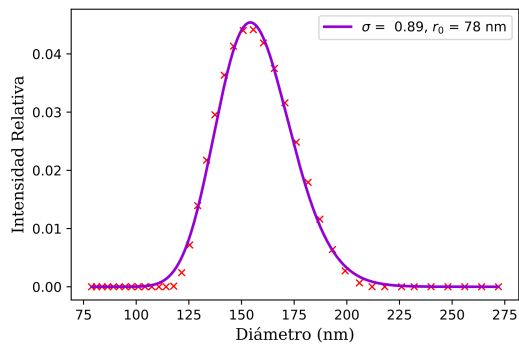
Las muestras que fueron analizadas por TGA y el método de CONTIN en DLS son: S2, S7 y S12. Siendo que cada una de estas cuenta con una concentración de NPMs con una diferencia considerable entre cada una de ellas.

■ 4.4.4 Resultados DLS

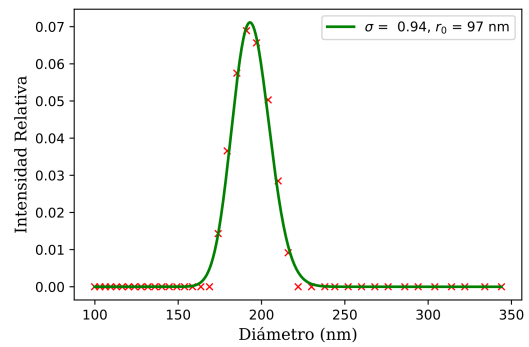
Cada una de las muestras fueron caracterizadas por DLS para conocer la distribución de tamaños. Además de tener una idea del radio de partículas a partir del método de los cumulantes es importante conocer la distribución para realizar la comparación con la teoría, pues es en esta donde se utiliza la distribución log-normal que puede ser obtenida experimentalmente a través del método de CONTIN.

A cada serie de datos se le ajustó una distribución log-normal mediante código computacional y así determinar los parámetros necesarios para comparar con lo que se predice por la teoría. Los valores que se obtienen del ajuste son r_0 y σ , que son característicos de la distribución log-normal.

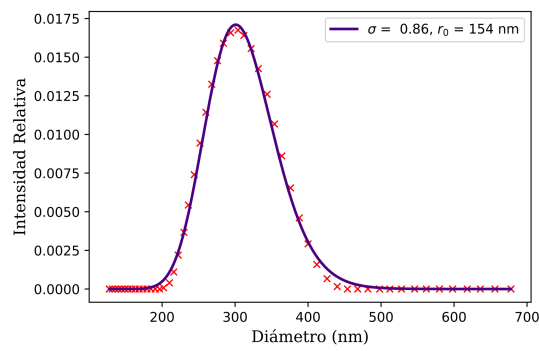
La concentración de PCL es un factor relevante en el tamaño final de las NP compuestas. Mientras la concentración sea más grande, el tamaño aumenta. Esto puede ser debido a que al contar con una mayor cantidad de PCL, la matriz polimérica puede crecer en tamaño, debido a que se tiene una mayor cantidad de material polimérico disponible en el proceso de nucleación. Esto podría ser explicado debido a un incremento en la viscosidad de la fase orgánica, lo que lleva a una tasa de mezclado menos eficiente, dando como resultado partículas más grandes.



(a) S2



(b) S7



(c) S12

Figura 4.25: Ajustes a datos de DLS para las diferentes muestras de NPCs.

■ 4.4.5 TEM

Por otro lado, para obtener resultados sobre el tamaño y el ancho de la distribución de las NPMS, las muestras se prepararon para realizar análisis por TEM. A continuación se muestra una imagen de lo obtenido en esta caracterización

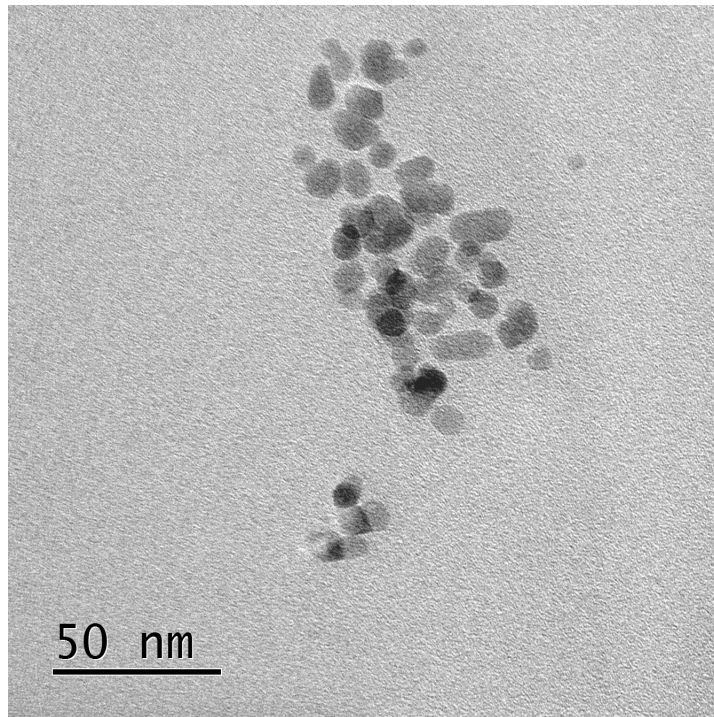


Figura 4.26: Imagen de microscopia electrónica de transmisión para partículas magnéticas.

En esta imagen podemos apreciar no sólo la forma de las NPMs sino también el tamaño. La barra de escala que se aprecia en la imagen sirve de guía para estimar los diámetros. La estimación a través de este método no es un dato que tengamos elegir para futuras aplicaciones, para ello se realiza un análisis estadístico para promediar los diámetros de las partículas.

Con base en los datos experimentales obtenidos mediante TEM se obtuvo el histograma de la distribución de tamaños, también se realizó el ajuste a una función log-normal para estos. La representación gráfica se muestra a continuación

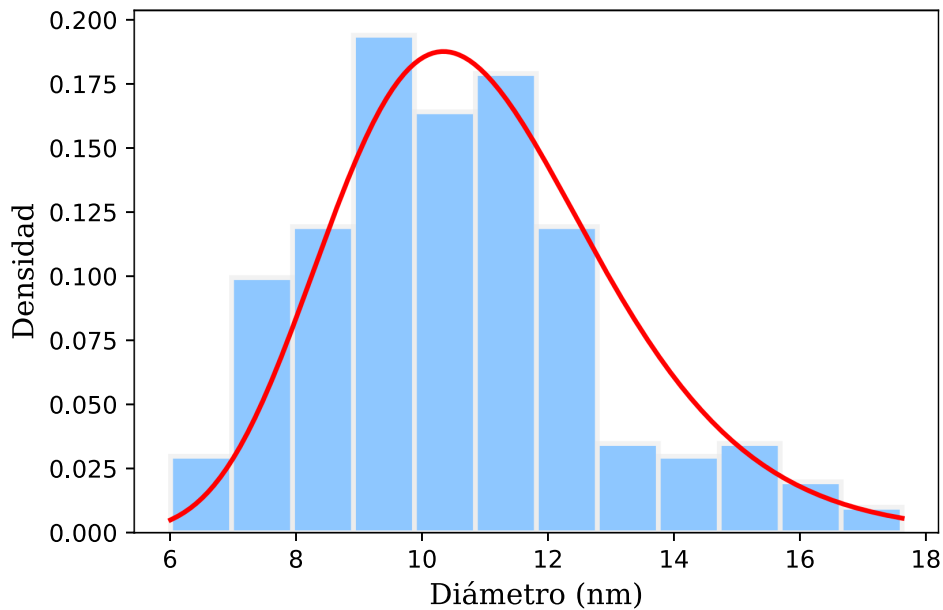


Figura 4.27: Histograma de tamaños y distribución log-normal normalizada. $\sigma = 0.20$ y $D_0 = 10.7$ nm

Una de las ventajas que ofrece TEM para obtener distribución de tamaños, es que debido al tratamiento que se da para preparar las muestras, se evita la formación de agregados. Algo que sucedió en el análisis por DLS.

■ 4.4.6 TGA

Las muestras que se obtuvieron durante la parte experimental del presente trabajo se encontraban en una suspensión de agua, para poder analizarlas por TGA se tuvieron que liofilizar y así obtener una cantidad de las mismas en polvo. Los valores de masa que se usó estaban dentro de los 11 y 13 mg. Una vez hecho esto, las muestras se caracterizaron por TGA para poder determinar la fracción masa ϕ_m en cada muestra. Sin embargo, el valor ϕ_m no es el que aparece explícitamente en el desarrollo experimental mostrado en el capítulo de interacciones sino es la fracción masa $C_m = m_{NPMs}/m_{PCL}$, por lo que se debe conocer una manera de pasar de una a otra, que es la siguiente

$$\phi_m = \frac{m_{NPMs}}{m_{NPMs} + m_{PCL}}$$

donde ϕ_m es la fracción de masas entre la masa que hay de NPMs en una sola NPC. Al realizar algunos pasos de álgebra

$$1 + \frac{m_{PCL}}{m_{NPMs}} = \frac{1}{\phi_m} \rightarrow \frac{m_{NPMs}}{m_{PCL}} = \frac{\phi_m}{1 - \phi_m}$$

Así que la razón masa C_m se puede obtener a partir de

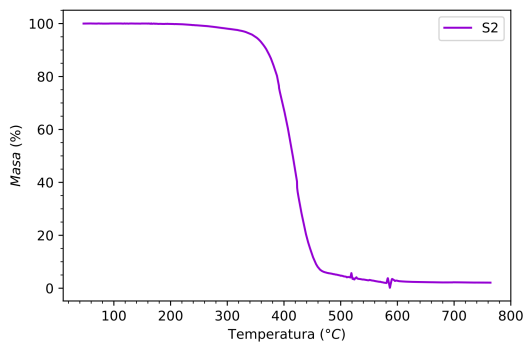
$$C_m = \frac{\phi_m}{1 - \phi_m} \quad (4.85)$$

Con base en los termogramas (Figura 4.28) se obtuvieron los valores de la fracción masa ϕ_m (último valor de la curva) y con esto las razones masa ($\frac{m_{NPMs}}{m_{PCL}}$) para cada una de las muestras. La tabla siguiente resume los resultados experimentales que se tienen hasta el momento

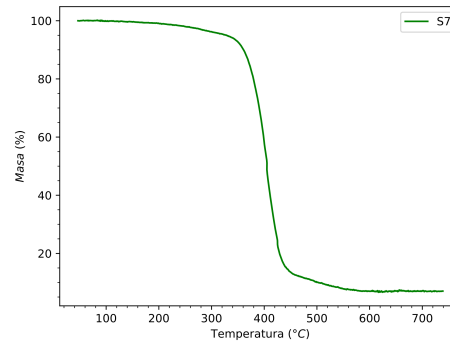
Tabla 4.5: Resultados de DLS y TGA para cada muestra.

Muestra	r_0 (nm)	ϕ_m (%)	C_m
S2	78	2.15	0.022
S7	97	7.16	0.077
S12	154	10.92	0.12

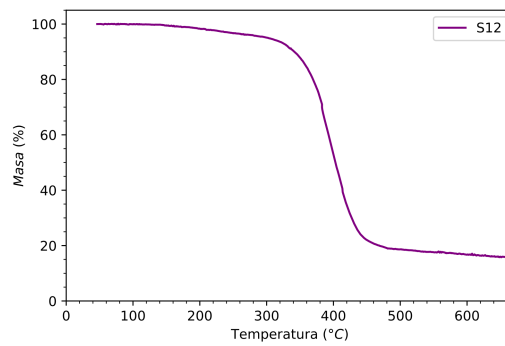
Los valores de la última columna de la tabla anterior serán de utilidad para realizar la predicción del SAR teórico de acuerdo al modelo T^*



(a) B2



(b) S7



(c) S12

Figura 4.28: Termogramas correspondientes a cada muestra.

■ 4.5 Determinación experimental del SAR

El SAR es uno de los parámetros más importantes en el diseño de NPMs que se destinan para el tratamiento de hipertermia magnética. Se define como la potencia absorbida, normalizada por unidad de masa de NPMs, bajo la aplicación de un campo alternante de alta frecuencia. Las unidades del SAR comúnmente son (W/g). Este parámetro resulta crucial para determinar la temperatura que puede alcanzar el tejido durante tratamientos de hipertermia. El efecto deseado, podría no alcanzarse si no se calienta lo suficiente. Se ha discutido previamente la parte teórica del SAR, en la sección de teoría de Rosensweig. En esta sección se discutirán los métodos para medirlo de manera experimental.

■ 4.5.1 Método Calorimétrico

NPMs ubicadas dentro de un campo magnético alternante de alta frecuencia, absorben energía del campo, el cual se transforma en calor. Si este campo es suficientemente intenso, y las pérdidas son despreciables, entonces se eleva la temperatura de la muestra.

Se calcula el SAR mediante la derivada temporal de la temperatura al tiempo $t = 0$

$$\text{SAR} = \frac{M_{\text{muestra}}}{m_{\text{Fe}_3\text{O}_4}} c \left. \frac{dT}{dt} \right|_{t=0} \quad (4.86)$$

en donde c es la capacidad calorífica específica de la muestra, $m_{\text{Fe}_3\text{O}_4}$ es la masa de NPMs presentes en la muestra y M_{muestra} es la masa total, es decir, la cantidad de masa correspondiente a la suspensión de NPCs en agua para las mediciones de calentamiento.

Si la evolución temporal de la temperatura en la muestra se registra, la derivada temporal a $t = 0$ se puede obtener de la pendiente de la curva a tiempos cortos. Básicamente, este es el principio del método calorimétrico. Se debe conocer la función $T(t)$, que como primera aproximación, el sistema se puede considerar completamente adiabático. Y entonces, la evolución temporal de la temperatura queda como

$$T(t) = t \cdot \left. \frac{dT}{dt} \right|_{t=0} + T_0 \quad (4.87)$$

donde t es el tiempo y T_0 es la temperatura inicial (a $t = 0$). La derivada se puede obtener de una regresión lineal. Entonces el experimento se sigue de la siguiente forma: una sonda de temperatura (comúnmente de fibra óptica) se usa junto con un sistema de calentamiento por inducción magnética que consiste en una bobina enfriada por agua que está conectada a un generador de radiofrecuencia de alta potencia. La muestra se coloca en un recipiente asilado térmicamente para evitar la pérdida de calor al medio ambiente durante la medición (condiciones adiabáticas), el aumento en la temperatura se registra durante un periodo de tiempo y la pendiente a $t = 0$ de la curva será dT/dt . Aún con todo esto, alcanzar condiciones adiabáticas para el sistema no es tarea fácil. Para eliminar los procesos de transferencia de calor, condiciones de alto vacío son requeridas así como recipientes adiabáticos, pero esto suele ser costoso y difícil de operar.

Sin embargo, se han utilizado dispositivos no-adiabáticos que muestran una reducción del 21 % en el SAR, lo que los hace una excelente alternativa al método adiabático [69].

■ 4.5.2 Método magnetométrico

En este enfoque se propone medir la magnetización dinámica $M(t)$ de la muestra. Posteriormente, el SAR puede obtenerse de una integral de esta función con respecto al campo aplicado sobre un periodo ($2\pi/f$)

$$\text{SAR} = \frac{f}{c} \mu_0 \oint M(t) \cdot dH_0 \quad (4.88)$$

durante el proceso también se mide el campo aplicado H_0 , de manera que se registra un ciclo de histéresis, y el SAR resulta ser proporcional al área encerrada por dicho ciclo. Ahora bien, para medir $M(t)$ existen diferentes métodos. En el más común de ellos, se hace uso de la ley de inducción de Faraday

$$fem = -\frac{\partial \Phi}{\partial t} \quad (4.89)$$

en donde Φ es el flujo magnético que atraviesa las bobinas. Al medir la corriente inducida en las bobinas, podemos obtener el flujo magnético, el campo de inducción (B) es la suma de la intensidad del campo magnético alternante y la magnetización de la muestra, se determina por

$$B = \mu_0(H_0 + M(t))$$

el voltaje de la señal fem es ocasionada por el campo aplicado y la magnetización de la muestra.

■ 4.6 Mediciones de SAR experimentales

Se realizaron pruebas de calentamiento para tres de las muestras con las que se contaban (S2, S7 y S12). El instrumento con el que contamos (EASYHEAT AMBRELL LI) permite hacer uso del método calorimétrico para determinar los valores de SAR. Este cuenta, básicamente, de tres componentes principales: la fuente de poder, la estación de capacitores y la sonda de temperatura. En la estación de capacitores se conecta la bobina por la cual se hace pasar una corriente de alta frecuencia e induce un campo magnético a lo largo del eje de la bobina. Dentro de esta se coloca el tubo de ensayo que a su vez se encuentra cubierto por un papel aislante rodeado por un serpentín de nylon para prevenir intercambio de calor con los alrededores. Además, por el tubo de nylon se hace pasar un flujo de aire a temperatura ambiente, lo cual ayuda a aislar todavía más a la muestra; lo cual resulta de suma importancia para acercarnos lo más que podamos a un proceso adiabático y poder comparar contra los resultados teóricos.

Parte de lo que se puede ajustar en el instrumento es la corriente eléctrica y la capacitancia dentro de la estación de capacitores. Al ajustar la corriente eléctrica se pueden tener diferentes valores de campo, mientras que el cambiar la capacitancia nos da una frecuencia distinta; estos parámetros fueron los que se ajustaron en el proceso experimental.

Para determinar la magnitud del campo magnético se aplica la siguiente expresión

$$H = \frac{NI}{4} \left(\frac{1}{[L^2 + a^2]^{1/2}} \right) \quad (4.90)$$

en donde I es la corriente eléctrica, N , L y a el número de vueltas, longitud y el diámetro de la bobina, respectivamente. La bobina que se utilizó en nuestros experimentos tiene los siguientes parámetros: $a = 25$ mm, $N = 7$, $L = 43$ mm.

A continuación se muestra una foto del equipo utilizado, con el que se cuenta en el laboratorio

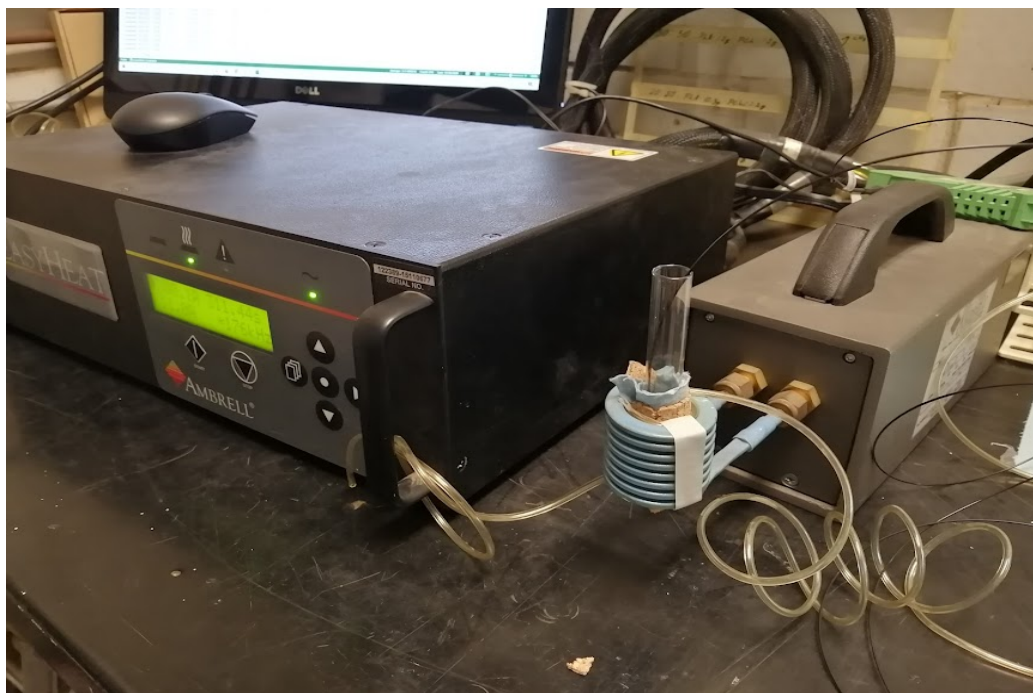


Figura 4.29: Instrumento de calentamiento por inducción con el que se cuenta en el laboratorio de Polímeros T-125.

Como se puede observar, éste se encuentra conectado a una PC la cual cuenta

con el software necesario para registrar la temperatura conforme el tiempo pasa. Así que, se obtiene un perfil de temperatura en función del tiempo, que es justo lo que se puede relacionar con la potencia disipada por cada muestra de nanopartículas compuestas.

Resulta de especial cuidado el realizar los ajustes de la corriente, pues los juegos de capacitores dependen de la corriente que se elija para un correcto funcionamiento. Para ello, es recomendable consultar el manual del fabricante, de lo contrario, pueden obtenerse frecuencias sumamente bajas o sumamente altas que quedarían fuera del régimen de aplicación en el que se está interesado.

Las muestras se eligieron manteniendo la idea de contar con diferentes concentraciones de material magnético y poder realizar una comparación entre ellas y así determinar su efecto en el SAR. De acuerdo con la cantidad de partículas magnéticas que se encuentren encapsuladas, la distancia promedio entre ellas será mayor o menor dando lugar a un valor de T^* diferente.

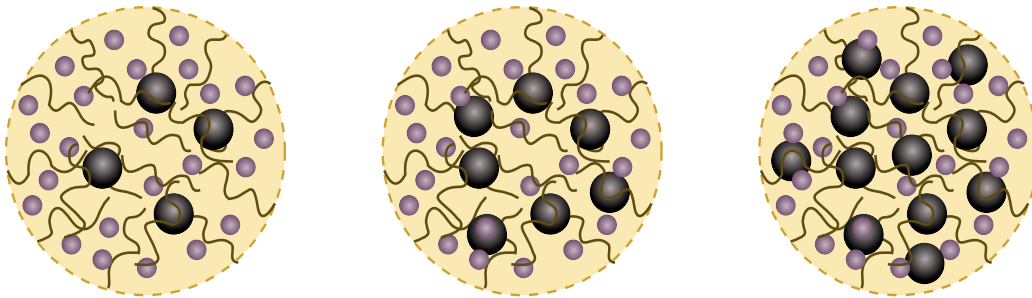


Figura 4.30: Modelo de partículas compuestas a diferentes concentraciones de partículas magnéticas.

Se eligieron tres valores de corriente $I = 70, 90$ y 100 A. Para los cuales se alcanzaron dos valores distintos de frecuencia: para 70 A la frecuencia fue de 343 kHz mientras que para 90 y 100 A fue de 337 kHz. Una diferencia no tan considerable. De acuerdo con [Ecuación 4.90](#) los valores de campo que se usaron en cada medición fueron: $9.9, 12.7$ y 14.01 kA/m.

El tipo de gráficas que se obtuvieron son como la que se muestra a continuación

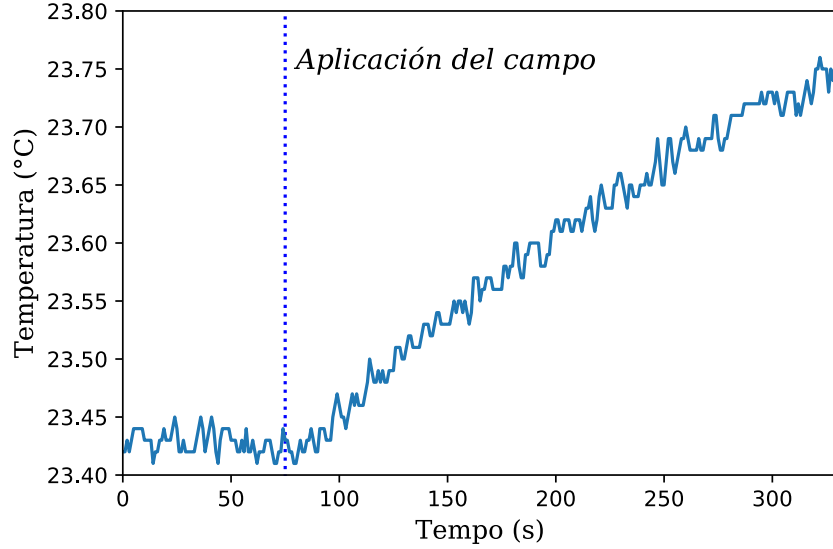


Figura 4.31: Gráfica de datos experimentales del aumento de temperatura en función del tiempo. Datos correspondientes a la muestra S2 con un campo de 9.9 kA/m.

El tiempo en el que se realizaron las mediciones fue de 330 s (a partir de que se aplica el campo externo) por cada muestra. Al tener tres muestras y tres valores de campo disponibles, se realizaron cinco mediciones por cada muestra y valor de campo; teniendo un total de 45 mediciones experimentales (15 por cada muestra). Al tener diferentes resultados, se pudo realizar un promedio en el valor del SAR, así como calcular su respectiva desviación estándar σ_s . De acuerdo con la [Ecuación 4.86](#), se requiere realizar un ajuste lineal a cada perfil de temperatura; pues, es la pendiente de la línea de ajuste la que se relaciona con el SAR, así como la masa de partículas compuestas y NPMs.

Cada una de las muestras se encuentran en agua des-ionizada (aproximadamente 1 ml) así que el valor de c que se utilizó fue 4.184 J/g °C. La masa total de cada muestra, se midió previo a cada experimento, mientras que la masa de partículas magnéticas en cada muestra, se estima a partir de

$$m_{NPMs} = \phi_m * m_{NPCs} \quad (4.91)$$

en donde m_{NPCs} representa la masa de NPCs que se usaron para cada medición. Esta masa fue de 10.2 mg, para S2; de 8.5 mg para S7 y de 11.3 mg para S12.

Los resultados experimentales de SAR, se resumen en la tabla a continuación

Muestra	H (kA/m)	C_m	SAR (W/g)	σ_s (W/g)	α	T^* (K)	SAR* (W/g)
S2	9.90	0.022	67.00	4.91	0.72	3.75	35.68
	12.70		93.98	9.59			53.05
	14.01		141.14	16.33			62.81
S7	9.90	0.077	29.12	2.94	2.49	45.25	32.36
	12.70		45.40	3.22			48.13
	14.01		45.98	9.04			56.97
S12	9.90	0.12	8.92	0.53	3.91	111.60	28.10
	12.70		14.00	0.51			41.79
	14.01		25.06	0.44			49.49

Tabla 4.6: Los valores de SAR* corresponden a aquellos que la teoría predice. σ_s es la desviación estándar de las mediciones. T^* son los valores esperados del parámetro fenomenológico de acuerdo con la [Ecuación 3.77](#).

Uno de los problemas que nos hemos encontrado es hallar el valor adecuado de α que aparece en la expresión para determinar la temperatura T^* [Ecuación 3.57](#). De la literatura, se sabe que este parámetro depende de las contribuciones dipolares de cada momento magnético presente en la cantidad de material magnético [\[35\]](#). Aunque, en principio, este parámetro se puede determinar de mediciones de susceptibilidad en función de la temperatura, esto no se pudo realizar debido a las limitaciones que se tienen en el laboratorio, en cuanto a instrumentación. No obstante, se puede realizar un estimado de este parámetro siguiendo la idea de campo “molecular” de la teoría de Weiss y apoyándonos de datos experimentales reportados en [\[2\]](#). Para ello, se utilizó la expresión siguiente (vea el Apéndice B)

$$\alpha = \frac{\mu\gamma}{M_s r_0^3} \left(\frac{C_m \hat{\rho}}{1 + C_m \hat{\rho}} \right)$$

Tal como se observa en la ecuación anterior, el valor de α depende de la razón masa, por lo tanto, también de la concentración de partículas magnéticas en cada muestra; si ésta aumenta, también el valor de α y con ello el valor de T^* . γ es la constante molecular de campo (adimensional) y tiene una magnitud de 35.38, de acuerdo con los resultados que se muestran en el Apéndice B.

Una manera de determinar qué tan precisa es nuestra estimación es realizando los experimentos de susceptibilidad en función de la temperatura; para cada muestra. Sin embargo, se dejó para un trabajo futuro.

Los datos del SAR (experimental y teórico) mostrados en la [Tabla 4.6](#) se graficaron en función del campo (H_0), para cada muestra. De esta manera se puede comparar la aplicabilidad del modelo teórico.

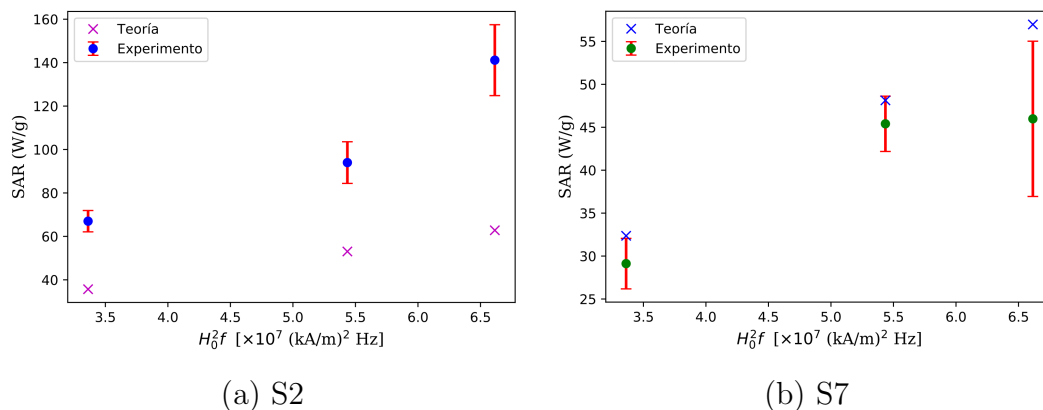
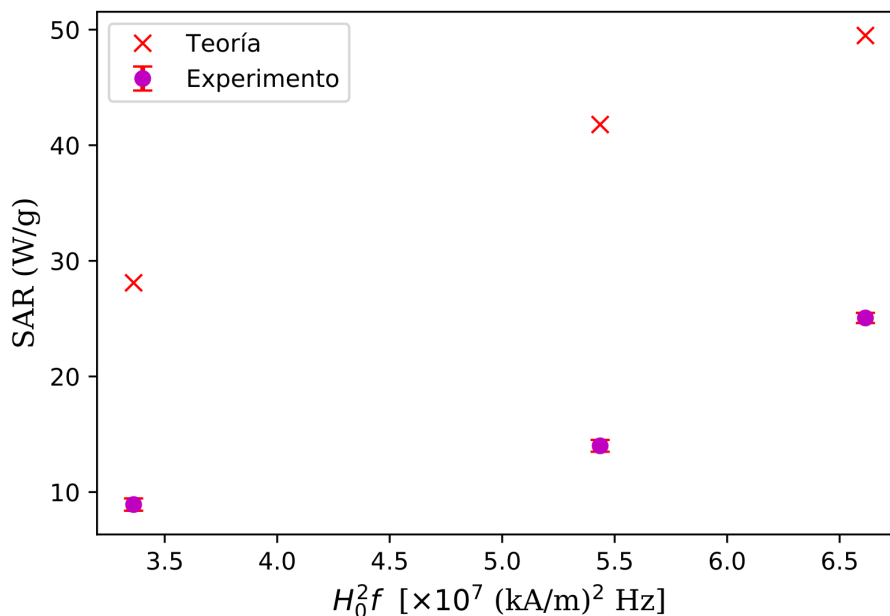


Figura 4.32: Resultados experimentales comparados con los valores teóricos de SAR para las diferentes muestras, en función del campo aplicado.



En las gráficas anteriores se observa que sólo los resultados para la muestra S7 se acercan a lo predicho por la teoría. Mientras que los resultados para las demás muestras se alejan de lo que la teoría predice. Este comportamiento podría estar asociado a la manera en la que se determinó el valor de α , pues recordemos que este valor tendría que ser determinado por mediciones experimentales de susceptibilidad. Además, se observó que las partículas compuestas, después de haber pasada por el proceso de liofilización, no suspenden en agua por completo; en su lugar, las partículas precipitaban después de un tiempo. Esto puede ser un factor que afecte las mediciones de calentamiento.

Por otro lado, el comportamiento del SAR en función de la razón masa C_m , de acuerdo con la teoría desarrollada, sugiere que el SAR disminuye conforme la relación m_{NPMs}/m_{PCL} aumenta. Los resultados experimentales muestran lo siguiente

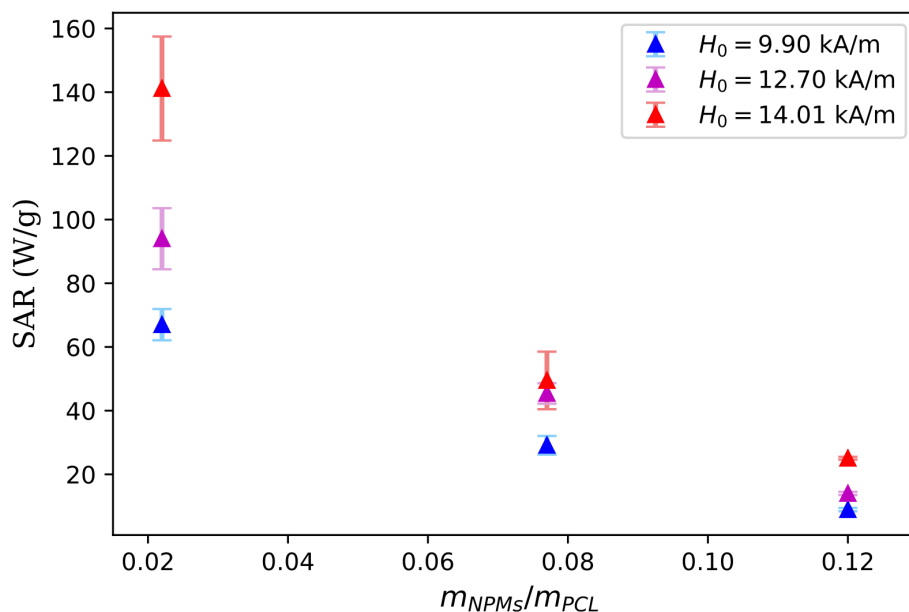


Figura 4.33: SAR experimental en función de la razón masa. Serie de datos a diferentes intensidades de campo.

De acuerdo con la gráfica anterior, los perfiles de SAR muestran el comportamiento predicho por la teoría, en la que, el SAR disminuye con la razón m_{NPMs}/m_{PCL} . Sin embargo, aún se debe investigar sobre el límite de aplicación de la teoría modificada así como mejorar las mediciones experimentales pues las

incertidumbres son demasiado grandes.

En la literatura se han reportado valores diferentes de SAR para muestras de únicamente NPMs, por ejemplo, en [70] se reportan valores entre los 22 y 97 W/g. Y en otro trabajo del 2020 [71], en donde se estudian nanoacreadores de PCL y NPMs (un sistema similar al presentado en este trabajo), se reporta un valor de 55 ± 1 W/g. Ahora bien, hablar de valores de SAR necesarios para una terapia es relativo, pues estos dependen generalmente de las características fisiológicas del tumor que se pretenda atacar. Además, el trabajo presentado es parte de una investigación en la que se pretende que las NPCs sirvan como nanoacreadores de medicamento y en un trabajo futuro, se estudie la liberación de medicamento. Aún con esto, vemos que los valores de SAR alcanzados por la muestras S2 y S7 están dentro del rango de valores que se reportan en la literatura.

Como parte final de este trabajo se realizó una estimación para la potencia disipada por partícula compuesta; para ello se requirió conocer la masa de NPMs que se encuentra dentro de una sola partícula compuesta, un cálculo muy similar al que se realizó en la parte teórica, así que a partir de la Ecuación 3.79, se pudo conocer este dato (en gramos) para posteriormente multiplicarlo por cada valor de SAR experimental (en W/g). Esto se realizó en una gráfica que se muestra a continuación (lado izquierdo), que a su vez se compara con la predicción teórica

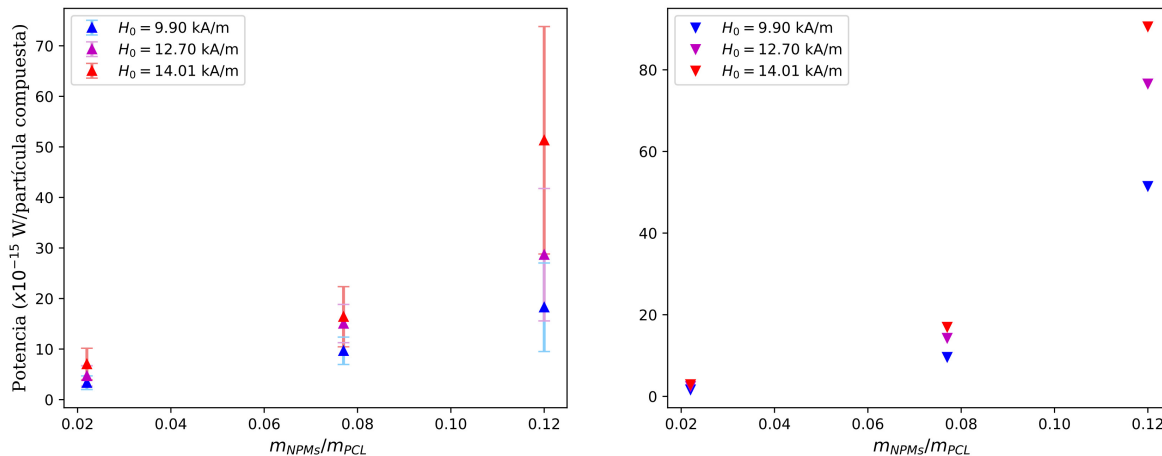


Figura 4.34: Potencia disipada por NPC en función de la razón masa. Resultados experimentales (izquierda) y datos teóricos (derecha) a diferentes intensidades de campo.

En la Figura 4.34 se observa que puntos experimentales siguen el mismo comportamiento que la teoría predice, sin embargo, las incertidumbres resultaron ser

aún más grandes aunque el comportamiento en el aumento de la potencia disipada es similar entre los resultados teóricos y experimentales, al menos en comportamiento.

Conclusiones

En la realización de este trabajo, se pudieron rescatar puntos importantes para el futuro de esta línea de investigación. No sólo en la parte experimental, sino también en los puntos teóricos que se abordaron.

Durante el diseño de experimentos, se encontró que de los cinco factores que se consideraron, sólo tres fueron influyentes en el tamaño de partículas compuestas: la cantidad de agua, el tipo de surfactante y la concentración de PCL. Lo más adecuado es: aumentar la cantidad de agua, usar acetona como solvente orgánico y disminuir la concentración de PCL, si lo que se busca es reducir el tamaño de las partículas compuestas.

La concentración de NPMs no influye en el tamaño promedio de las NPCs; sólo lo hace en la distancia promedio entre NPMs y la cantidad de éstas dentro de una partícula de PCL.

El tamaño de las partículas magnéticas es primordial en el estudio de este tipo de aplicaciones. Se encontró de forma teórica que para partículas del tamaño típico obtenido en el laboratorio, el SAR aumenta conforme la concentración de partículas aumenta, hasta alcanzar un valor constante (que corresponde al valor que la teoría de Rosensweig predice), también se encontró que para alcanzar valores del SAR más altos, conviene tener partículas polidispersas, de acuerdo con la teoría modificada de Rosensweig.

Al considerar la potencia disipada por partícula compuesta, encontramos que su comportamiento es ascendente conforme la razón masa aumenta. Sin embargo, los valores de SAR (W/g) disminuyen con la concentración; lo que sugiere que la cantidad de material magnético debe ser baja respecto a la cantidad de PCL añadida para alcanzar valores más grandes del SAR. Se debe tener cuidado con las cantidades que se añaden, pues se ha observado que en el proceso de nanoprecipitación, buena cantidad de material magnético se pierde, es decir, que no es

encapsulado.

El comportamiento del SAR teórico no fue apoyado totalmente por los resultados experimentales. Sin embargo, se cree que una de las limitantes que podríamos tener, es la exactitud del valor α , pues para determinarlo de manera precisa se requieren de mediciones de susceptibilidad magnética.

Por otro lado, al contar con valores de SAR altos a concentraciones de NPMs bajas, se tiene una ventaja. Pues al contar con un mayor espacio disponible dentro de las partículas poliméricas, éste puede ser destinado para la encapsulación de fármacos como un siguiente paso dentro de esta investigación. Además, en este trabajo se demostró que al cambiar la concentración de las NPMs encapsuladas, se pueden modificar los valores del SAR. Así, cuando se busque alcanzar valores altos de SAR, en lugar de intentar obtener el tamaño óptimo de NPMs que se observa en la Teoría de Respuesta Lineal, se puede cambiar la concentración de NPMs para reducir las interacciones y de esta forma aumentar el SAR. Esto permite usar técnicas de síntesis de NPMs que no requieren de procesos complicados para remover los solventes tóxicos que se emplean y de esta manera, orientar las NPs hacia un uso biomédico. Un trabajo futuro, se podría enfocar hacia el estudio de la liberación de medicamento y determinar si las muestras obtenidas en este trabajo, bajo un estímulo externo por campo magnético, liberan el medicamento.

Por último quisiera discutir acerca de las barras de error que se tienen en los resultados de SAR experimentales. Como se puede observar en las gráficas, las incertidumbres son demasiado altas. Esto se debe principalmente a las mediciones de calentamiento. La cantidad de NPMs en una muestra de NPCs es mucho menor comparada con una suspensión, puramente, de NPMs, esto hace que la respuesta magnética en una suspensión de partículas compuestas disminuya, influyendo en el calentamiento inducido por los campos magnéticos aplicados y esto hace que las mediciones sean más sensibles ante cambios de temperatura externos: principalmente las del medio ambiente. Recordemos que la temperatura es detectada por un “probe” altamente sensible. Si las condiciones de temperatura, dentro del cuarto de laboratorio donde se realizan las mediciones no son estables, esto afecta los resultados sobre todo en aquellas muestras en las que la concentración de NPMs es baja.

Además, sabemos que la PCL es principalmente hidrofóbica así que, una suspensión de partículas de PCL en agua, no cuenta con suficiente estabilidad coloidal. Esto, sumado al hecho de que las partículas de PCL son grandes (~ 200 nm), hace que precipiten en el fondo del tubo de ensayo, incluso después de haberlas llevado al baño ultrasonico, dejando un volumen de agua sin partículas suspendidas, oca-

sionando que el calentamiento se dé principalmente en el fondo.

Esta situación se debe mejorar para disminuir las barras de error, a lo cual se propone se diseñe una cámara que aisle la bobina junto con la muestra para evitar que las corrientes de aire externas afecten las mediciones de temperatura. Otra posible solución a este problema es el funcionalizar la superficie de las NPCs con algún componente que permita que éstas tengan estabilidad coloidal. Otra recomendación es hacer las mediciones con muestras tomadas de aquello que resulta del proceso de nanoprecipitación. Es decir, sin antes liofilizar la muestra, y posteriormente realizar dicho proceso para poder hacer el análisis termogravimétrico.

Apéndice A

Distribución Log-normal

La distribución log-normal es una función de que transforma la distribución de variable dependiente de manera Gaussiana a una escala logarítmica de una variable independiente. Dicha función ha sido utilizada desde hace tiempo para describir distribuciones de tamaños de partículas en aerosol.

Algunas de las características matemáticas que hacen de la distribución log-normal única son: Una distribución que es log-normal en uno de sus momentos, será log-normal en cualquiera de sus momentos con la misma desviación estándar geométrica. La mediana del diámetro de la distribución de cualquier momento es igual al promedio geométrico del diámetro.

La manera de construir una distribución log-normal es partiendo de una distribución Gaussiana

$$W(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} e^{-\frac{(x-\langle x \rangle)^2}{2\sigma^2}} \quad (92)$$

haciendo el siguiente cambio de variable $x \rightarrow \ln r$, $dx \rightarrow \frac{dr}{r}$ y $\langle x \rangle \rightarrow \ln r_0$ entonces la nueva distribución se obtiene de $W(x)dx \rightarrow g(r)$, quedando lo siguiente

$$g(r) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}r} \exp \left[-\frac{(\ln r - \ln r_0)^2}{2\sigma^2} \right] \quad (93)$$

Para calcular el promedio de r ($\langle r \rangle$)

$$\langle r \rangle = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \int_0^\infty \frac{r}{r} \exp \left[-\frac{(\ln r - \ln r_0)^2}{2\sigma^2} \right] dr \quad (94)$$

y para resolver la integral, procedemos a realizar lo siguiente

$$\begin{aligned}
u &= \ln r & du &= \frac{1}{r} \\
e^u &= r & dr &= e^u du
\end{aligned}$$

$$\frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \int_0^\infty e^u \exp \left[-\frac{(u - \ln r_0)^2}{2\sigma^2} \right] du \quad (95)$$

Para resolver la integral anterior, es necesario renombrar la constante $\ln r_0$ y le llamaremos $u_0 = \ln r_0$, entonces el argumento de la función exponencial

$$\begin{aligned}
u - \frac{(u - u_0)^2}{2\sigma^2} &= -\frac{1}{2\sigma^2} [(u - u_0)^2 - 2u\sigma^2] \\
&= -\frac{1}{2\sigma^2} [u^2 - 2uu_0 + u_0^2 - 2\sigma^2 u] \\
&= -\frac{1}{2\sigma^2} (u^2 - 2ub + u_0^2) \\
&= -\frac{1}{2\sigma^2} (u^2 - 2ub + b^2 - b^2) + \frac{u_0^2}{2\sigma^2} \\
&= -\frac{1}{2\sigma^2} (u - b)^2 + \frac{b^2}{2\sigma^2} - \frac{u_0^2}{2\sigma^2}
\end{aligned}$$

De modo que el integrando lo podemos escribir de la manera siguiente

$$\begin{aligned}
&\frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \int_0^\infty \exp \left[-\frac{1}{2\sigma^2} (u - b)^2 + \frac{b^2}{2\sigma^2} - \frac{u_0^2}{2\sigma^2} \right] \\
\langle r \rangle &= \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \int_0^\infty \exp \left[-\frac{1}{2\sigma^2} (u - b)^2 \right] + \frac{b^2}{2\sigma^2} - \frac{u_0^2}{2\sigma^2} \\
&= \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \int_0^\infty \exp \left(\frac{1}{2\sigma^2} (b^2 - u_0^2) \right)
\end{aligned}$$

Pero se ha usado que $b = u_0 + \sigma$, de modo que el argumento de la función exponencial

$$\begin{aligned}
\frac{1}{2\sigma^2}(b^2 - u_0^2) &= \\
&= \frac{1}{2\sigma^2}(u_0^2 + 2\sigma^2 u_0 + \sigma^4 - u_0^2) \\
&= \frac{1}{2\sigma^2}(\sigma^4 + 2\sigma^2 u_0) \\
&= \frac{1}{2}(\sigma^2 + 2u_0) \\
&= \frac{\sigma^2}{2} + u_0
\end{aligned}$$

entonces

$$\langle r \rangle = r_0 e^{\sigma^2/2} \quad (96)$$

Ahora calculemos la moda

$$\begin{aligned}
\frac{dg}{dr} &= c_1 \frac{d}{dr} \left[r^{-1} \exp\left(-\frac{f(r)^2}{2\sigma^2}\right) \right] \\
&= c_1 \left[r^{-1} \frac{d}{dr} \exp\left(-\frac{f(r)^2}{2\sigma^2}\right) + \exp\left(-\frac{f(r)^2}{2\sigma^2}\right) \left(-\frac{1}{r^2}\right) \right] \\
&= c_1 \exp\left(-\frac{f(r)^2}{2\sigma^2}\right) \left[r^{-1} \left(\frac{-2f(r)}{2\sigma^2} \frac{1}{r}\right) - \left(\frac{1}{r^2}\right) \right] \\
&= -\frac{c_1}{r^2} \exp\left(-\frac{f(r)^2}{2\sigma^2}\right) \left(\frac{f(r)}{\sigma^2} + 1\right)
\end{aligned}$$

en donde $c_1 = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma r}$ y $f(r) = \ln r - \ln r_0$. Ahora, al aplicar $\frac{dg}{dr} = 0$

$$\left(\frac{f(r)}{\sigma^2} + 1\right) = 0$$

$$\therefore r_M = r_0 e^{-\sigma^2}$$

Es en esta expresión donde vemos que la moda esta relacionada con la mediana r_0 .

Apéndice B

Susceptibilidad Magnética

Una de las características importantes en los materiales magnéticos es la susceptibilidad χ , que de acuerdo a la ley de Curie-Weiss, materiales ferromagnéticos siguen lo siguiente

$$\chi = \frac{C}{T - T_c} \quad (97)$$

la cual es cierta para valores de $T > T_c$. Sin embargo, cuando se trata de un material antiferromagnético, esta ley se ve ligeramente modificada quedando como

$$\chi = \frac{C}{T + \theta} \quad (98)$$

Lo cual es una ley de Curie-Weiss pero con un valor negativo de θ . De acuerdo con la teoría de Weiss el comportamiento de esta susceptibilidad se puede entender postulando que los momentos magnéticos interactúan entre sí. Esto, de alguna manera, justifica el uso del modelo T*. Esta interacción se puede expresar en términos de un campo interno ficticio conocido como el “campo molecular” H_m que actúa en conjunto con el campo aplicado H [1]. Weiss asumió que este campo es directamente proporcional a la magnetización

$$H_m = \gamma M \quad (99)$$

en donde γ es la constante de campo molecular. Así que el campo total que actúa en el material es $H_t = H + H_m$. De esta manera la susceptibilidad se puede escribir como

$$\chi = \frac{M}{H} = \frac{M}{(H + \gamma M)} = \frac{C}{T}$$

que al resolver para M

$$M = \frac{CH}{T - C\gamma} \quad (100)$$

que al arreglar para obtener χ nos queda

$$\frac{M}{H} = \chi = \frac{C}{T - C\gamma} = \frac{C}{T - \theta} \quad (101)$$

de aquí se puede identificar a $\theta = C\gamma$, de manera que podemos tener otra expresión para T^* y realizar una estimación del parámetro α . Para justificar el signo (+) en la ecuación (93), γ debe ser negativa, lo cual indicaría que el campo aplicado y H_m están en direcciones opuestas. Aunque en la teoría de Allia et al. [16] la razón por la cual se suma la temperatura T^* es porque se asocian las interacciones magnéticas a una disminución de la respuesta magnética del material en cuestión.

La temperatura θ se puede expresar como

$$\begin{aligned} \theta = C\gamma &= \frac{\mu_0 \mu^2 N}{3k_B} \gamma \\ &= \frac{\mu_0 \mu M_s N}{3k_B} \gamma \\ &= \alpha \frac{\mu_0 M_s^2}{4\pi k_B N} \end{aligned}$$

al utilizar que $Nd^3 = 1$ y resolver la ecuación anterior para α nos queda

$$\alpha = \frac{4}{3} \pi \frac{\mu}{M_s d^3} \gamma \quad (102)$$

en donde la distancia al cubo d^3 está en términos de la fracción masa y las densidades de PCL y magnetita. La expresión es la siguiente

$$d^3 = V_m \frac{(1 + C_m \hat{\rho})}{C_m \hat{\rho}}$$

Con todo esto, podemos realizar una estimación del parámetro α si conocemos el valor típico de γ . Para ello, se tomaron los datos del inverso de la susceptibilidad en función de la temperatura tomados de [2].

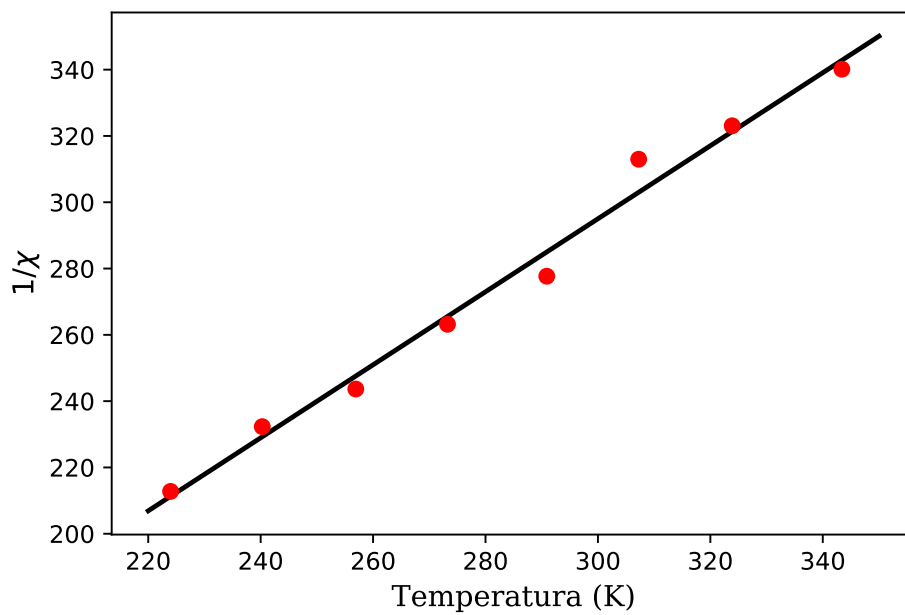


Figura 35: Datos tomados de [2]. Se gráfica el inverso de la susceptibilidad a campo cero en función de la temperatura. La línea negra indica el ajuste lineal para determinar el valor de γ .

Y se encontró que el valor de γ es de -35.38. Con este resultado y la [Ecuación 102](#) se pueden estimar los valores de α según las fracciones masa que se tengan de cada muestra.

Bibliografía

- [1] C. G. Cullity B.D, *Introduction to Magnetic Materials*. WILEY, 2009.
- [2] V. L. Calero-Diaz Del Castillo and C. Rinaldi, “Effect of sample concentration on the determination of the anisotropy constant of magnetic nanoparticles,” *IEEE Trans. Magn.*, vol. 46, no. 3 PART 2, pp. 852–859, 2010.
- [3] C. Bárcena, A. K. Sra, and J. Gao, “Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine,” *Nanoscale Magn. Mater. Appl.*, vol. 167, pp. 591–626, 2009.
- [4] W. Badri, K. Miladi, S. Robin, C. Viennet, Q. A. Nazari, G. Agusti, H. Fessi, and A. Elaissari, “Polycaprolactone Based Nanoparticles Loaded with Indomethacin for Anti-Inflammatory Therapy: From Preparation to Ex Vivo Study,” *Pharm. Res.*, vol. 34, no. 9, pp. 1773–1783, 2017.
- [5] R.-A. M. I. A. P. Rai, Mahendra, “13.3.1 metallic nanoparticles,” pp. 262–263, 2021. [Online]. Available: <https://app.knovel.com/hotlink/khtml/id:kt012ISUN1/nanobiotechnology-in/metallic-nanoparticles>
- [6] K. H. Bae, H. J. Chung, and T. G. Park, “Nanomaterials for cancer therapy and imaging,” *Mol. Cells*, vol. 31, no. 4, pp. 295–302, 2011.
- [7] J. H. Park, M. G. Allen, and M. R. Prausnitz, “Biodegradable polymer micro-needles: Fabrication, mechanics and transdermal drug delivery,” *J. Control. Release*, vol. 104, no. 1, 2005.
- [8] A. L. Ajiboye, V. Trivedi, and J. C. Mitchell, “Preparation of polycaprolactone nanoparticles via supercritical carbon dioxide extraction of emulsions,” 2017.
- [9] A. L. Glover, J. B. Bennett, J. S. Pritchett, S. M. Nikles, D. E. Nikles, J. A. Nikles, and C. S. Brazel, “Magnetic heating of iron oxide nanoparticles and magnetic micelles for cancer therapy,” 2012. [Online]. Available: <http://ieeexplore.ieee.org>.

- [10] I. I. Lungu, A. M. Grumezescu, A. Volceanov, E. Andronesco, A. Baeza, F. Novio, and J. L. Paris, “Nanobiomaterials Used in Cancer Therapy: An Up-To-Date Overview,” 2019.
- [11] K.-L. W. N. L. Friedman, M., Mikityansky, I. and Wood, B. J., “Radiofrequency ablation of cancer.” vol. 5, pp. 427–434, 2004.
- [12] E. C. Abenojar, S. Wickramasinghe, J. Bas-Concepcion, and A. C. S. Samia, “Structural effects on the magnetic hyperthermia properties of iron oxide nanoparticles,” *Prog. Nat. Sci. Mater. Int.*, vol. 26, no. 5, pp. 440–448, 2016. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnsc.2016.09.004>
- [13] F. H. Sánchez, P. Mendoza Zélis, M. L. Arciniegas, G. A. Pasquevich, and M. B. Fernández Van Raap, “Dipolar interaction and demagnetizing effects in magnetic nanoparticle dispersions: Introducing the mean-field interacting superparamagnet model,” *Phys. Rev. B*, vol. 95, p. 134421, 2017.
- [14] R.E. Rosensweig, “Heating magnetic fluid with alternating magnetic field,” *JJournal Magn. Magn. Mater.*, vol. 252, no. 6 I, pp. 370–374, 2002.
- [15] S. E. C. E.P. and Wohlfarth, “A mechanism of magnetic hysteresis in heterogeneous alloys,” *Philos. Trans. R. Soc. London*, vol. 240, no. 826, pp. 599–642, 1948. [Online]. Available: <http://doi.org/10.1098/rsta.1948.0007>
- [16] P. Allia, M. Coisson, P. Tiberto, F. Vinai, M. Knobel, M. A. Novak, and W. C. Nunes, “Granular Cu-Co alloys as interacting superparamagnets.”
- [17] P. Kusch and H. M. Foley, “The Magnetic Moment of the Electron,” *Phys. Rev.*, vol. 74, no. 3, p. 250, aug 1948. [Online]. Available: <https://journals.aps.org/pr/abstract/10.1103/PhysRev.74.250>
- [18] R. C. O’Handley, *Modern Magnetic Materials Principles and Applications*, 2000, vol. 13, no. 4.
- [19] B. Roberta, T. Coradin, and F. Fernand, *Nanomaterials: A Danger or a Promise?* Springer, 2013.
- [20] P. Weiss, “L’hypothèse du champ moléculaire et la propriété ferromagnétique,” *J. Phys. Théorique Appliquée*, vol. 6, no. 1, pp. 661–690, 1907. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1051/jphystap:019070060066100>
- [21] C. Binns, *Frontiers of Nanoscience Nanomagnetism: Fundamentals and Applications*. Elsevier, 2014, vol. 6.

- [22] Y. L. Raïkher and M. I. Shliomis, *The Effective Field Method in the Orientational Kinetics of Magnetic Fluids and Liquid Crystals*, 2007, vol. LXXXVII.
- [23] C. J. Martínez Rivas, M. Tarhini, W. Badri, K. Miladi, H. Greige-Gerges, Q. A. Nazari, S. A. Galindo Rodríguez, R. Á. Román, H. Fessi, and A. Elaisari, “Nanoprecipitation process: From encapsulation to drug delivery,” 2017.
- [24] R. Olayo-Valles and C. Rinaldi, “Modulation of Interparticle Interactions and Specific Absorption Rate in Magnetomicelles through Changes in the Molecular Weight of the Hydrophobic Polymer Block,” 2013.
- [25] W. T. Coffey, *RELAXATION OF SINGLE DOMAIN FERROMAGNETIC PARTICLES List of Major Symbols*, 1993, vol. LXXXIII.
- [26] W. Fuller Brown, “Thermal Fluctuations of a Single-Domain Particle,” *Phys. Rev.*, vol. 130, no. 5, pp. 1677–1686, 1963.
- [27] J. Dieckhoff, D. Eberbeck, M. Schilling, and F. Ludwig, “Magnetic-field dependence of Brownian and Néel relaxation times,” *J. Appl. Phys.*, vol. 119, no. 4, 2016. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1063/1.4940724>
- [28] A. Y. Zubarev, “Magnetic hyperthermia in a system of ferromagnetic particles, frozen in a carrier medium: Effect of interparticle interactions,” 2018.
- [29] M. I. Shliomis and V. I. Stepanov, “Theory of the Dynamic Susceptibility of Magnetic Fluids,” vol. LXXXVII, pp. 1–30, 2007.
- [30] M. I. Shliomis, “Magnetic fluids,” *Soviet Physics Uspekhi*, vol. 17, no. 2, p. 153, feb 1974. [Online]. Available: <https://dx.doi.org/10.1070/PU1974v017n02ABEH004332>
- [31] B. Mehdaoui, A. Meffre, L.-M. Lacroix, J. Carrey, S. Lachaize, M. Respaud, M. Gougeon, and B. Chaudret, “Magnetic anisotropy determination and magnetic hyperthermia properties of small fe nanoparticles in the superparamagnetic regime,” *Journal of Applied Physics*, vol. 107, no. 9, p. 09A324, 2010. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1063/1.3348795>
- [32] N. A. Usov, R. A. Rytov, and V. A. Bautin, “Properties of assembly of superparamagnetic nanoparticles in viscous liquid,” *Scientific Reports* —, vol. 11, 2021.
- [33] R. Chantrell, J. Popplewell, and S. Charles, “Measurements of particle size distribution parameters in ferrofluids,” *IEEE Transactions on Magnetism*, vol. 14, no. 5, pp. 975–977, 1978.

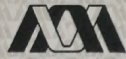
- [34] R. Kappiyoor, M. Liangruksa, R. Ganguly, and I. K. Puri, “The effects of magnetic nanoparticle properties on magnetic fluid hyperthermia,” *J. Appl. Phys*, vol. 108, p. 94702, 2010.
- [35] P. Allia, P. Tiberto, P. Allia, and P. Tiberto, “Dynamic effects of dipolar interactions on the magnetic behavior of magnetite nanoparticles,” *J Nanopart Res*, vol. 13, pp. 7277–7293, 2011.
- [36] S. Morup, “Superparamagnetism and Spin Glass Ordering in Magnetic Nanocomposites,” *Europhys. Lett.*, vol. 28, no. 9, 1994.
- [37] B. Mehdaoui, R. P. Tan, A. Meffre, J. Carrey, S. Lachaize, B. Chaudret, and M. Respaud, “Increase of magnetic hyperthermia efficiency due to dipolar interactions in low-anisotropy magnetic nanoparticles: Theoretical and experimental results,” *Phys. Rev. B*, vol. 87, no. 17, p. 174419, may 2013. [Online]. Available: <https://journals.aps.org/prb/abstract/10.1103/PhysRevB.87.174419>
- [38] C. Haase and U. Nowak, “Role of dipole-dipole interactions for hyperthermia heating of magnetic nanoparticle ensembles,” *Phys. Rev. B*, vol. 85, no. 4, p. 045435, jan 2012. [Online]. Available: <https://journals.aps.org/prb/abstract/10.1103/PhysRevB.85.045435>
- [39] C. Verdes, B. Ruiz-Diaz, S. M. Thompson, R. W. Chantrell, and A. Stancu, “Computational model of the magnetic and transport properties of interacting fine particles,” *Phys. Rev. B*, vol. 65, no. 17, p. 174417, apr 2002. [Online]. Available: <https://journals.aps.org/prb/abstract/10.1103/PhysRevB.65.174417>
- [40] P. Allia, G. Barrera, and P. Tiberto, “Linearized rate-equation approach for double-well systems: Cooling- and temperature-dependent low-field magnetization of magnetic nanoparticles,” *Phys. Rev. B*, vol. 98, p. 134423, Oct 2018. [Online]. Available: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevB.98.134423>
- [41] G. Barrera, P. Allia, and P. Tiberto, “Dipolar interactions among magnetite nanoparticles for magnetic hyperthermia: A rate-equation approach,” *Nanoscale*, vol. 13, pp. 4103–4121, 2 2021.
- [42] 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. 94438, 2015.

- [43] A. H. Morrish and IEEE Magnetics Society., *The physical principles of magnetism*. IEEE Press, 2001.
- [44] C. Kittel, “Theory of the structure of ferromagnetic domains in films and small particles,” *Phys. Rev.*, vol. 70, no. 11-12, pp. 965–971, 1946.
- [45] A. Y. Zubarev, “Magnetic hyperthermia in a system of immobilized magnetically interacting particles,” 2019.
- [46] M. Palihawadana-Arachchige, H. Nemala, V. M. Naik, and R. Naik, “Effect of magnetic dipolar interactions on temperature dependent magnetic hyperthermia in ferrofluids,” *J. Appl. Phys.*, vol. 121, p. 23901, 2017.
- [47] R. J. Tackett, J. Thakur, N. Mosher, E. Perkins-Harbin, R. E. Kumon, L. Wang, C. Rablau, and P. P. Vaishnav, “A method for measuring the néel relaxation time in a frozen ferrofluid,” *Journal of Applied Physics*, vol. 118, no. 6, p. 064701, 2015. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1063/1.4928202>
- [48] A. Pshenichnikov, A. Lebedev, and A. O. Ivanov, “Dynamics of Magnetic Fluids in Crossed DC and AC Magnetic Fields,” *Nanomaterials*, vol. 9, no. 12, dec 2019. [Online]. Available: [/pmc/articles/PMC6956213//pmc/articles/PMC6956213/?report=abstracthttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6956213/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36956213/)
- [49] D. Serantes, D. Baldomir, C. Martinez-Boubeta, K. Simeonidis, M. Angelakeris, E. Natividad, M. Castro, A. Mediano, D. X. Chen, A. Sanchez, L. I. Balcells, and B. Martínez, “Influence of dipolar interactions on hyperthermia properties of ferromagnetic particles,” *Journal of Applied Physics*, vol. 108, 10 2010.
- [50] G. Barrera, P. Allia, and P. Tiberto, “Dipolar interactions among magnetite nanoparticles for magnetic hyperthermia: A rate-equation approach,” *Nanoscale*, vol. 13, pp. 4103–4121, 2 2021.
- [51] H. Kobayashi, P. Chewchinda, and H. Ohtani, “Fabrication of iron oxide nanoparticles using laser ablation in liquids Related content Effects of Laser Energy Density on Silicon Nanoparticles Produced Using Laser Ablation in Liquid,” *J. Phys. Conf. Ser. OPEN ACCESS*.
- [52] C. B. Whitehead and R. G. Finke, “Lamer’s 1950 model of particle formation: a review and critical analysis of its classical nucleation and fluctuation theory basis, of competing models and mechanisms for phase-changes and particle formation, and then of its application to silver halide, semiconductor, metal, and metal-oxide nanoparticles †,” *Cite this: Mater. Adv.*, vol. 2, p. 186, 2021.

- [53] C. J. Gommès, “Ostwald ripening of confined nanoparticles: chemomechanical coupling in nanopores,” *Nanoscale*, vol. 11, no. 15, pp. 7386–7393, apr 2019. [Online]. Available: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2019/nr/c9nr01349k>
<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2019/nr/c9nr01349k>
- [54] E. A. Périgo, G. Hemery, O. Sandre, D. Ortega, E. Garaio, F. Plazaola, and F. J. Teran, “Fundamentals and advances in magnetic hyperthermia,” *Appl. Phys. Rev*, vol. 2, no. 041302, p. 29, 2015. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1063/1.4935688>
- [55] V. T. A. Nguyen, M. Gauthier, and O. Sandre, “Templated Synthesis of Magnetic Nanoparticles through the Self-Assembly of Polymers and Surfactants,” *Nanomater. 2014, Vol. 4, Pages 628-685*, vol. 4, no. 3, pp. 628–685, aug 2014. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/2079-4991/4/3/628/htm>
<https://www.mdpi.com/2079-4991/4/3/628>
- [56] G. Huang, C.-H. Lu, and H.-H. Yang, “Chapter 3 - magnetic nanomaterials for magnetic bioanalysis,” in *Novel Nanomaterials for Biomedical, Environmental and Energy Applications*, ser. Micro and Nano Technologies, X. Wang and X. Chen, Eds. Elsevier, 2019, pp. 89–109. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128144978000035>
- [57] S. Majidi, Z. Sehrig, S. M. Farkhani, M. S. Goloujeh, A. Akbarzadeh, F. Z. Sehrig, and M. S. Goloujeh, “Current methods for synthesis of magnetic nanoparticles,” *Nanomedicine, and Biotechnology*, vol. 44, pp. 722–734, 2016. [Online]. Available: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ianb20>
- [58] . Taeghwan Hyeon, Su Seong Lee, Jongnam Park, , Yunhee Chung, and H. B. Na, “Synthesis of Highly Crystalline and Monodisperse Maghemite Nanocrystallites without a Size-Selection Process,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 123, no. 51, pp. 12 798–12 801, dec 2001. [Online]. Available: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja016812s>
- [59] R. Massart, “Preparation of Aqueous Magnetic Liquids in Alkaline and Acidic Media,” *IEEE Trans. Magn.*, vol. 17, no. 2, pp. 1247–1248, 1981.
- [60] H. Fessi, F. Puisieux, J. P. Devissaguet, N. Ammoury, and S. Benita, “Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement,” *Int. J. Pharm.*, vol. 55, no. 1, 1989.

- [61] L. De Miguel, M. Noiray, G. Surpateanu, B. I. Iorga, and G. Ponchel, "Poly(γ -benzyl-L-glutamate)-PEG-alendronate multivalent nanoparticles for bone targeting," *Int. J. Pharm.*, vol. 460, no. 1-2, pp. 73-82, jan 2014.
- [62] M. T. Peracchia, E. Fattal, D. Desmaële, M. Besnard, J. P. Noël, J. M. Gomis, M. Appel, J. D'Angelo, and P. Couvreur, "Stealth(®) PEGylated polycyanoacrylate nanoparticles for intravenous administration and splenic targeting," *J. Control. Release*, vol. 60, no. 1, 1999.
- [63] K. Kaewprapan, P. Inprakhon, E. Marie, and A. Durand, "Enzymatically degradable nanoparticles of dextran esters as potential drug delivery systems," *Carbohydr. Polym.*, vol. 88, no. 3, 2012.
- [64] G. Vauthier, C.; Ponchel, *Polymer Nanoparticles for Nanomedicines: A Guide for their Design, Preparation and Development*. Springer, 2016.
- [65] S. AJF, "On the fluctuations in signals returned by many in-dependently moving scatterers."
- [66] A. Scotti, W. Liu, J. S. Hyatt, E. S. Herman, H. S. Choi, J. W. Kim, L. A. Lyon, U. Gasser, and A. Fernandez-Nieves, "The CONTIN algorithm and its application to determine the size distribution of microgel suspensions," *J. Chem. Phys.*, vol. 142, no. 23, p. 234905, 2015.
- [67] K. Dunn, "Process improvement using data," 2018.
- [68] G. Box, J. Hunter, and W. Hunter, *Statistics for Experimenters: Design, Innovation, and Discovery*, ser. Wiley Series in Probability and Statistics. Wiley, 2005. [Online]. Available: <https://books.google.com.mx/books?id=oYUpAQAAMAAJ>
- [69] E. Natividad, M. Castro, and A. Mediano, "Accurate measurement of the specific absorption rate using a suitable adiabatic magnetothermal setup," *Appl. Phys. Lett.*, vol. 92, no. 9, p. 093116, mar 2008. [Online]. Available: <https://aip.scitation.org/doi/abs/10.1063/1.2891084>
- [70] L. T. Dat, L. H. Nguyen, N. H. Nam, T. D. Van, L. T. Tam, N. X. Truong, V. Q. Nguyen, P. T. Phong, and P. H. Nam, "Dependence of specific absorption rate on concentration of fe₃o₄ nanoparticles: from the prediction of monte carlo simulations to experimental results," *Journal of Nanoparticle Research*, vol. 24, pp. 1-13, 11 2022. [Online]. Available: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11051-022-05596-z>

- [71] M. Szcze, D. Orsi, N. Łopuszyńska, Łopuszy Łopuszyńska, L. Cristofolini, K. Jasí, W. P. We, F. Albertini, S. Kerë, and K. Szczepanowicz, “Magnetically responsive polycaprolactone nanocarriers for application in the biomedical field: magnetic hyperthermia, magnetic resonance imaging, and magnetic drug delivery †,” 2020.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE EXAMEN DE GRADO

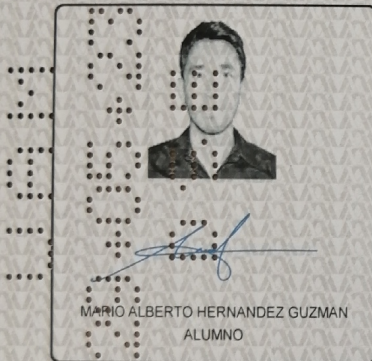
No. 00126

Matricula: 2191802929

Efecto de las interacciones magnéticas en la dispersión de calor de nanopartículas compuestas PCL/magnetita.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 12:00 horas del día 27 del mes de abril del año 2023 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DR. ORLANDO GUZMAN LOPEZ
DR. JAIME SANTOYO SALAZAR
DR. ROBERTO OLAYO VALLES



MARIO ALBERTO HERNANDEZ GUZMAN
ALUMNO

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretario el último, se reunieron para proceder al Examen de Grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

MAESTRO EN CIENCIAS (FISICA)

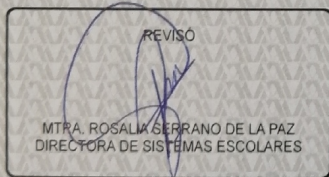
DE: MARIO ALBERTO HERNANDEZ GUZMAN

y de acuerdo con el artículo 78 fracción III del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

APROBAR

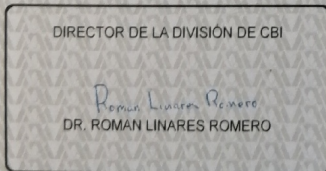
Acto continuo, el presidente del jurado comunicó al interesado el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.

REVISÓ



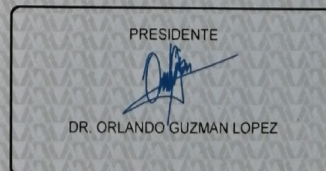
MTRA. ROSALIA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI



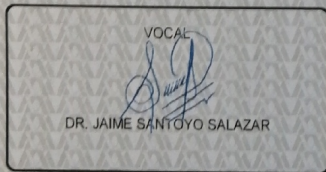
DR. ROMAN LINARES ROMERO

PRESIDENTE



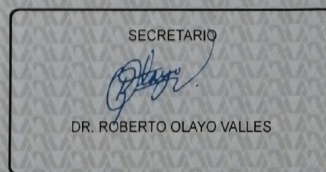
DR. ORLANDO GUZMAN LOPEZ

VOCAL



DR. JAIME SANTOYO SALAZAR

SECRETARIO



DR. ROBERTO OLAYO VALLES