

Diseño y construcción de un sistema de medición de tasa de absorción específica (SAR) para sistemas de nanopartículas magnéticas

Ana María Ospina Duque

Bajo la dirección de:

Dr. Álvaro Andrés Velásquez Torres

y codirección de:

Dr. Abilo Andrés Velásquez Salazar

Grupo de Electromagnetismo Aplicado

Trabajo de investigación presentado para la obtención del título de
Magíster en Física Aplicada

Escuela de Ciencias
Departamento de Ciencias Físicas
Universidad EAFIT
Medellín
2021

*La naturaleza está ahí no solo para ser contemplada,
sino para que se reflexione sobre ella.*

Walter De Maria. Adaptación de entrevista durante
una de sus exposiciones de *land art*.

Agradecimientos

Quisiera agradecer en primer lugar a mi asesor de tesis, Doctor en física, el profesor Álvaro Andrés Velásquez Torres, por brindarme la oportunidad de seguir formándome en la academia y acompañar todo mi proceso durante esta investigación. Su paciencia, sabiduría, orden y amor al conocimiento estuvieron siempre presentes dándole todo el rigor y calidez al proyecto desarrollado. Al Doctor Abilo Andrés Velásquez Salazar y el Ingeniero Físico Simón Emilio Suárez, por formar junto a mí un equipo de trabajo único y siempre dispuesto a ayudar con las metas que nos proponíamos. Quiero enfatizar en la profunda admiración que siento por cada uno de los integrantes de este equipo de trabajo, incluyendo a la Dra. Jeaneth Patricia Urquijo, quien nos apoyó constantemente con todo lo que tenía que ver con las síntesis y caracterizaciones de las muestras. A todo el personal de los Laboratorios de Física por su constante entrega y apoyo en diferentes actividades para la construcción del sistema. A mi familia, amigos y compañeros, por recordarme constantemente la importancia de aprender continuamente y de servir a los demás desde mi área del conocimiento. Finalmente, al Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (Minciencias), entidad que me apoyó con una beca de joven investigadora por un periodo de un año, en el marco de la convocatoria 852 de 2019: Conectando conocimiento, para realizar investigaciones en el uso de nanomateriales en el sector agrícola de los cereales y las hortalizas, y quien apoyó a mi co-tutor el Dr. Ábilo Andrés Velásquez con una beca por un periodo de un año dentro del marco de la convocatoria 848 de estancias postdoctorales.

Resumen

La tasa de absorción específica (SAR: *Specific Absorption Rate*) es una figura de mérito en el área del nanomagnetismo, misma que permite clasificar suspensiones coloidales de nanopartículas magnéticas según su capacidad de disipar la potencia calorífica en respuesta a la aplicación de un campo magnético alterno en la región de radiofrecuencia (RF). Esta clasificación ha sido de interés en los últimos años en áreas como la nanomedicina, donde se puede inducir la apoptosis de células malignas mediante el tratamiento de tumores por medio de hipertermia magnética. En este trabajo se presentan detalles del diseño, modelización matemática, simulación y construcción de las etapas de actuación (generación del campo magnético RF), sensado del campo magnético y la implementación de un transductor para registrar el incremento de la temperatura de las muestras al ser sometidas a un campo magnético. El sistema desarrollado permite alcanzar campos magnéticos alternos hasta 10 mT en el centro del solenoide de actuación, operando en la región de las radiofrecuencias y con un consumo de potencia de alrededor de 100 W. El sistema fue probado con suspensiones de nanopartículas de maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) sintetizadas en el Laboratorio de Instrumentación y Espectroscopía, donde se obtuvieron valores SAR razonables para este tipo de muestras. Los resultados muestran que el sistema tiene un desempeño satisfactorio para medir la magnitud SAR en sistemas de nanopartículas magnéticas para diferentes propósitos.

Abstract

The specific absorption rate (SAR) is a figure of merit in nanomagnetism, because it allows to classify colloidal suspensions of magnetic nanoparticles according to its capacity to dissipate caloric power in response to the application of an alternate magnetic field in the radiofrequency region. This classification is gaining importance nowadays in areas as nanomedicine, where apoptosis of malignant cells can be induced through treatment of tumors by magnetic hyperthermia. In this work we present details of the design, modulation, simulation and construction of the actuation stage (magnetic field generation), sensing and measurement stage of the magnetic field and the implementation of a temperature transducer to register the temperature increase of the nanoparticles samples when they are under the application of a magnetic field. The developed system allows magnetic fields around 10 mT inside the actuation solenoid to be reached, operating with radiofrequencies and with a consumption power less than 100 W. The system was tested with suspensions of maghemite ($\gamma-Fe_2O_3$) nanoparticles synthesized in Universidad EAFIT's Instrumentation and Electroscopy Laboratory, where reasonable SAR values were obtained for these samples. The results show that the system performs satisfactorily the SAR measurements in nanoparticles systems for different purposes.

Contenido

Agradecimientos	II
Resumen	III
Abstract	IV
1 Capítulo 1: Planteamiento del problema	2
1.1 Introducción	2
1.2 Objetivos	4
1.2.1 Objetivo general	4
1.2.2 Objetivos específicos	4
1.3 Justificación	5
1.4 Estructura del documento	7
2 Capítulo 2: Marco teórico	8
2.1 Estado del arte	8
2.1.1 Antecedentes	8
2.1.2 Algunos instrumentos de medición de tasa de absorción específica reportados en la literatura	11
2.2 Fundamentos conceptuales	24
2.2.1 Nanomagnetismo	24
2.2.2 Tasa de absorción específica - SAR	35
2.2.3 Diseño e instrumentación del sistema SAR	46
2.2.4 Eficiencia	54
3 Capítulo 3: Metodología	59

3.1	Bobina de actuación	60
3.1.1	Diseño	60
3.1.2	Simulación	63
3.2	Circuito de control	65
3.2.1	Circuito de potencia	66
3.2.2	Circuito generador de señales	66
3.2.3	Fuentes de alimentación	67
3.2.4	Sensado del campo magnético	70
3.3	Ensamble del sistema	72
4	Capítulo 4: Resultados, análisis y discusión	74
4.1	Mediciones obtenidas del dispositivo	74
4.1.1	Pruebas de aislamiento térmico del dispositivo	74
4.1.2	Pruebas de medición del campo magnético	77
4.2	Medidas SAR con el sistema desarrollado	80
4.2.1	Suspensiones de nanopartículas magnéticas utilizadas para la medida SAR	80
4.2.2	Determinación del contenido de hierro	89
4.2.3	Medidas SAR obtenidas	90
4.3	Discusión	97
5	Capítulo 5: Conclusiones y trabajo futuro	100
5.1	Conclusiones	100
5.2	Trabajo futuro	101
	Anexos	111
A	Anexo 1: productos académicos generados en el proyecto de tesis.	111

Lista de Figuras

Figura 1	a) El uso de hierro caliente para la cauterización del cáncer de mama en el siglo XVII, b) la cauterización de tumores y verrugas en la medicina árabe medieval, c) la caja de autoconducción que emplea corrientes de altas frecuencias para inducir calor. Tomado de [5]	9
Figura 2	Diagrama esquemático de la configuración propuesta por Skumiel <i>et al.</i> [24].	12
Figura 3	Propuesta por Wang <i>et al.</i> La imagen A es una foto. La imagen B es un esquema indicando: 1. Bobina de cobre; 2. Circulación de agua; 3. y 4. Capas exterior e interior de la botella de vidrio; 5. Plataforma de Plexiglass; 6. y 7. Placas de Petri; 8. Células; 9. Incubador; 10. Termopar; 11. Cuello de botella. [25].	13
Figura 4	Montaje realizado por Leoz-Domínguez [26]. En el esquema A se detalla: 1. Sonda de temperatura; 2. Camisa de agua del calorímetro; 3. Zona de vacío; 4. Muestra; 5. Bobina. Las imágenes B y C presentan el sistema sin y con la bobina de actuación.	14
Figura 5	Montaje desarrollado por Mendo <i>et al.</i> [29]. Se observa una vista superior (izquierda) y corte axial (derecha) mostrando la posición de la muestra, su sujetador, y las capas de aislamiento al interior de la bobina de inducción: (a) corcho; (b) aire; (c) sujetador de nylon; (d) muestra en un matraz de vidrio con tapa; (e) transductor de temperatura de fibra óptica.	15
Figura 6	Equipo magneTherm™ de la firma nanoTherics®[32]. El producto básico incluye una fuente de potencia, un generador de onda, un osciloscopio y la etapa calorimétrica.	16
Figura 7	Controlador de la serie D5 producida por nB - nanoScale Biomagnetics ®. Imagen tomada de [34].	18

Figura 8	(a) Bobina tipo solenoide para realizar experimentos de calorimetría. Imagen tomada de [34], (b) Bobina planar tipo panqueque. Se observa la carcasa que la contiene y su conexión al controlador, Imagen tomada de [34] y (c) Bobinas coaxiales cilíndricas, apropiadas para experimentos <i>in vivo</i> . Se observa la carcasa plástica que las contiene y un maniquí de roedor ubicado en el eje de las bobinas. Imagen tomada de [34].	19
Figura 9	Accesorio IR1 - “Thermal Image System”. Se compone de un brazo flexible conectado a una cámara termográfica (encerrado en rojo).Imagen tomada de [36]. .	20
Figura 10	Equipo generador de campos magnéticos alternos que se usa en la terapia “NanoTherm”®[38].	21
Figura 11	Estructura típica de un material que presenta múltiples dominios magnéticos en ausencia de campo magnético externo (A) y dominios magnéticos en presencia de un campo magnético externo orientado en una dirección arbitraria (B). Imagen tomada de [23].	24
Figura 12	Esquema representativo de la interacción de intercambio. La función de onda del espín del electrón debe cumplir con ser antisimétrica, por lo que tiende a separar los electrones con el mismo espín, disminuyendo su energía de Coulomb. Imagen tomada de [42].	27
Figura 13	Esquema de formación de dominios en una barra de un material magnético. (A-C) corresponde a la energía magnetostática que es reducida mediante la formación de dominios con magnetización opuesta. (D) corresponde al material con anisotropía cúbica, en la que los dominios de cierre son formados para reducir el campo externo a cero. Imagen tomada de [41].	29
Figura 14	Estructura de dominios en un cristal de FeSi(100) tomada por un microscopio Kerr. Imagen tomada de [41].	29
Figura 15	Dependencia de la energía de anisotropía con la dirección de magnetización en una nanopartícula con anisotropía uniaxial. Imagen tomada de [39].	31

Figura 16	Decrecimiento del número de dominios con disminución del volumen de la muestra, y por debajo de un valor crítico el balance de energía favorece un solo dominio y una pieza del material magnético permanece completa y permanentemente magnetizada. Imagen tomada de [39].	32
Figura 17	Variación del estado magnético de las nanopartículas magnéticas en función de su tamaño. Los puntos de transición dependen del tipo de material. Imagen adaptada de [40]	33
Figura 18	Evolución de la coercitividad en función del tamaño de la partícula. Imagen adaptada de [40]	33
Figura 19	Magnetización en función del campo magnético externo aplicado para diferentes nanopartículas. (a) Partículas superparamagnéticas y (b) partículas monodominio. Imagen adaptada de [40]	34
Figura 20	Esquema de clasificación de los óxidos de hierro y celda convencional para la estructura de la Magnetita, Fe_3O_4 . Las esferas de color rojo representan los átomos de oxígeno y las esferas de color marrón representan los átomos de hierro. Imagen adaptada de [40, 23].	35
Figura 21	Representación de los mecanismos de relajación de Néel y de Brown. Tomado de [1].	37
Figura 22	Relajación Néel-Browniana para la generación de calor a partir de nanopartículas expuestas a un campo magnético alterno. Tomado de [48].	38
Figura 23	Curva de magnetización M versus campo magnético aplicado H, con comportamiento histerético. Tomado de [2].	40
Figura 24	Bobinas de actuación, donde a) es un prototipo y b) es el modelo final implementado en [60], y c) es el prototipo del sistema acoplado con la bobina usado en [61].	42
Figura 25	Clasificación de materiales magnéticos para hipertermia. Imagen tomada de [64].	43

Figura 26	Volumen resultante del sarcoma en diferentes grupos de ratas, representado en la media de cuatro experimentos independientes. Donde el grupo 1 son las ratas de control, el grupo 2 son las ratas tratadas con la inyección intratumoral de dextran-ferrita, los grupos 3 y 4 son las ratas tratadas con inyección de DF y sometidas a un campo magnético permanente de radiofrecuencias. Imagen tomada de [1].	44
Figura 27	Experimento de calentamiento de tumores en ratones. Donde a) es una radiografía que muestra la posición de los termosensores en la periferia distal y proximal del tumor, b) es la variación de temperatura rectal e intratumoral durante la exposición de 10 ratones con tumores sometidos a un campo magnético de 410 MHz de frecuencia y magnitud 11.06 kOe. Imagen tomada de [66].	45
Figura 28	Radiografía de un ratón con tumor inducido. Donde a) es antes y b) es después del calentamiento por hipertermia magnética del tumor. Imagen tomada de [66].	46
Figura 29	Tratamiento de tumores en ratones con nanopartículas tipo nanoflor de $Fe_{0,6}Mn_{0,4}O$ (fotos superiores) y evolución del tumor en ratones no tratados (fotos inferiores). Tomado de [48].	47
Figura 30	Diagrama del funcionamiento general de un sistema de medición de tasa de absorción específica (SAR) para nanopartículas magnéticas. Se presenta discriminado por etapas.	48
Figura 31	Esquema de un circuito tanque resonante con la capacitancia y la inductancia en paralelo. La señal cuadrada representa el circuito Puente H. [23].	49
Figura 32	Esquema de las conexiones eléctricas típicas entre un Integrado IR2110 y dos MOSFETs. Esquema tomado de [68].	52
Figura 33	Esquema del recorrido de carga de la configuración <i>bootstrap</i> . Esquema tomado de [69].	53
Figura 34	Esquema del recorrido de descarga del capacitor del <i>bootstrap</i> . Esquema tomado de [69].	53

Figura 35	Esquema general del montaje del medidor SAR desarrollado en esta tesis de maestría. El número 1 corresponde al transductor de temperatura de fibra óptica, el 2 al vaso calorimétrico, el 3 al sistema de vacío, el 4 a la muestra, el 5 a la bobina de actuación y el 6 a la conexión del circuito de potencia. Fuente de la imagen: elaboración propia.	59
Figura 36	Bobina con núcleo de aire. D corresponde al diámetro del solenoide, n al número de espiras, d al diámetro del cable y l a la longitud de la bobina.	60
Figura 37	Distribución del flujo de corriente en un conductor cilíndrico, mostrándose en su sección transversal. La profundidad de piel es δ y depende de la frecuencia de la corriente y de las propiedades eléctricas y magnéticas del conductor [71]. . . .	62
Figura 38	Tipos de bobina de actuación que se construyeron en este trabajo de tesis. Ambas bobinas tuvieron adecuaciones en su diseño a lo largo del desarrollo del proyecto.	63
Figura 39	Modelación CAD inicial de la bobina tipo Litz adaptada al vaso calorimétrico.	64
Figura 40	Mapas de densidades de flujo magnético generados por cada bobina a 1 A circulando por cada una en FEMM.	65
Figura 41	Mapas de amplitud de la densidad del campo magnético generado por ambas bobinas a una frecuencia de 300 kHz en el software FEMM.	66
Figura 42	Esquema del circuito conmutador de potencia (Puente H), diseñado en el software CS EAGLE.	67
Figura 43	Esquema del circuito que genera la señal PWM con el integrado SG3525, realizado en el software CS EAGLE.	68
Figura 44	Fuente de alimentación Toellner TOE 8871 – 80 utilizada para alimentar la etapa de actuación del sistema SAR.	68
Figura 45	Fuente <i>BK Precision</i> 1671A utilizada para alimentar el transductor de temperatura de fibra óptica Rugged Monitoring.	69

Figura 46	Fuente Instek SPD 3606 utilizada para alimentar el circuito de control del puente H.	70
Figura 47	Bobina de colección para el sensado del campo magnético generado por la bobina de actuación.	71
Figura 48	Montaje final del sistema de medición SAR desde dos perspectivas diferentes. Ubicado en el Laboratorio de Instrumentación y espectroscopía de la Universidad EAFIT.	72
Figura 49	Curvas experimentales de temperatura para la muestra de control de agua y la bobina de actuación de Litz.	75
Figura 50	Curvas experimentales de temperatura para la muestra de control de agua y la bobina de actuación de tubería de cobre.	75
Figura 51	Simulación de la densidad de flujo magnético generado por la bobina de actuación 2 hecha con tubería de cobre y con 4 espiras. Esta simulación fue realizada en el software FEMM.	77
Figura 52	Temperatura de la bobina de actuación y de la muestra de agua en su interior en función del tiempo. El sistema de refrigeración se encuentra apagado.	78
Figura 53	Temperatura de la bobina de actuación y de la muestra de agua en su interior en función del tiempo. El sistema de refrigeración se encuentra encendido.	79
Figura 54	Datos simulados y experimentales del flujo magnético en función de la distancia longitudinal de las dos bobinas de actuación de tubería de cobre de 6 vueltas, bobina 1, y 4 vueltas, bobina 2.	82
Figura 55	Micrografía FESEM de la suspensión de nanopartículas de maghemita estabilizadas con poliacrilato de sodio.	83
Figura 56	Espectro Mössbauer a 298 K de la muestra de nanopartículas de maghemita estabilizadas con poliacrilato de sodio.	84
Figura 57	Espectro Mössbauer a 298 K de las nanopartículas de magnetita-maghemita estabilizadas con quitosano cuaternario.	85

Figura 58	Curva de magnetización de las nanopartículas de maghemita estabilizadas con poliacrilato de sodio.	87
Figura 59	Curva de magnetización de las nanopartículas de maghemita estabilizadas con quitosano cuaternario.	88
Figura 60	Espectrofotómetro <i>GENESYS</i> TM 150 UV-Vis de la firma <i>Thermo Fisher Scientific</i> con el portador de celdas cerrado (izquierda), y abierto (derecha).	89
Figura 61	Valores SAR en función del campo magnético generado por la bobina de actuación para la suspensión de nanopartículas de magnetita-maghemita estabilizada con poliacrilato de sodio.	94
Figura 62	Pérdida de potencia intrínseca de la suspensión de nanopartículas de maghemita estabilizadas con poliacrilato de sodio.	95
Figura 63	Curva de calentamiento de la muestra de nanopartículas magnéticas estabilizadas con poliacrilato de sodio.	96
Figura 64	Curva de calentamiento de la muestra de nanopartículas magnéticas estabilizadas con quitosano cuaternario	98

Lista de Tablas

Tabla 1	Algunos de los trabajos más relevantes realizados en sistemas biológicos con hipertermia magnética y nanopartículas entre 1999 y 2009.	22
Tabla 2	Algunas publicaciones citadas que reportaron el uso de métodos calorimétricos para obtener la magnitud SAR en diferentes sistemas de nanopartículas magnéticas y a frecuencias específicas. Obtenida de [17].	23
Tabla 3	Algunos materiales magnéticos de uso generalizado. Tabla extraída de [39].	25
Tabla 4	Rol de los términos de energía. Tabla obtenida de [39].	30
Tabla 5	Tabla con los parámetros geométricos de ambas bobinas simuladas en FEMM.	64

Tabla 6	Rangos de voltaje, corriente y potencia que tienen diferentes equipos Toellner de la serie TOE8871. La fuente de alimentación usada en el proyecto fue TOE 8871 – 80. Tabla adaptada de [73].	69
Tabla 7	Algunos de los parámetros más relevantes para la medición del campo magnético mediante la bobina de colección.	71
Tabla 8	Componentes del montaje final del sistema de medición SAR.	73
Tabla 9	Algunos de los parámetros más relevantes de la bobina 1.	80
Tabla 10	Caracterización del campo magnético B generado por la bobina de actuación tipo Litz con respecto a la corriente I variable entregada por la fuente y la fuerza electromotriz ε inducida en la bobina de colección.	80
Tabla 11	Algunos de los parámetros más relevantes de la bobina 2.	81
Tabla 12	Caracterización del campo magnético B generado por la bobina de actuación de tubería de cobre con respecto a la corriente variable I entregada por la fuente de alimentación y la fuerza electromotriz ε inducida en la bobina de colección.	81
Tabla 13	Parámetros Mössbauer de las muestras de nanopartículas estabilizadas con poliacrilato de sodio y quitosano cuaternario. B_{hf} : campo magnético hiperfino, δ : desvío isomérico relativo al $\alpha - Fe$, 2ε y ΔE_Q : corrimiento y desdoblamiento cuadrupolar para sextetos y dobletes, respectivamente, W : anchura de las líneas más internas de cada subespectro, A : área espectral.	86
Tabla 14	Parámetros de las curvas de magnetización de las muestras de nanopartículas de magnetita-maghemita estabilizadas con poliacrilato de sodio y quitosano cuaternario. Donde M_s es la magnetización de saturación, M_r es la magnetización remanente y H_c es el campo magnético coercitivo.	87
Tabla 15	Algunas especificaciones del espectrofotómetro <i>GENESYS™</i> 150 Vis-UV de la firma <i>Thermo Fisher Scientific</i> [76].	90
Tabla 16	Características de masa de las dos muestras.	97

1. Capítulo 1: Planteamiento del problema

1.1. Introducción

La tasa de absorción específica (SAR) es una magnitud fundamental en el campo de la hipertermia a base de nanopartículas magnéticas (magnetohipertermia) [1, 2], que indica la cantidad de calor por unidad de tiempo y por unidad de masa de material magnético (potencia calorífica específica) que estas entregan a un tejido vivo o a su entorno en general, de modo que se eleve la temperatura hasta ocasionar apoptosis en las células cancerígenas [3] o el efecto deseado en otros materiales de interés. Este tipo de procedimiento permite tratar los tumores cancerígenos de manera no invasiva, contrario a otros tratamientos comunes para el cáncer, como la quimioterapia. Esta metodología utiliza suspensiones coloidales de nanopartículas magnéticas para asegurar la unión selectiva de estas al tejido del tumor y así no afectar a los tejidos sanos circundantes. La potencia calorífica que puede disipar una suspensión coloidal de nanopartículas magnéticas depende directamente de los parámetros magnéticos y estructurales de estas, como el tamaño de las nanopartículas, constante de anisotropía magnética (K), susceptibilidad magnética, campo magnético coercitivo (H_C), la magnetización de saturación de las nanopartículas (M_S) y la frecuencia de relajación de estas. Asimismo, estos parámetros son determinados por el tipo de estructura cristalina, la forma y composición química de las nanopartículas [4].

En el presente trabajo se describe el desarrollo de un instrumento que permite medir la tasa de absorción específica en suspensiones coloidales de nanopartículas magnéticas como magnetita (Fe_3O_4), maghemita ($\gamma-Fe_2O_3$) u otros materiales magnéticos de interés, mediante un sistema completo que incluye una bobina de actuación para generar el campo magnético alterno en la región de las radiofrecuencias, donde se sitúa la suspensión coloidal de nanopartículas, una bobina de colección para medir este campo, un vaso calorimétrico para aislar térmicamente la muestra de la etapa de actuación, un transductor de temperatura y un sistema de visualización de la temperatura de la muestra en función del tiempo de aplicación del campo magnético alterno de radiofrecuencias.

El desarrollo de instrumentación para realizar investigación en nanomagnetismo se ve favorecido en países en desarrollo como Colombia gracias a las capacidades que ha venido consolidando el Laboratorio de Instrumentación y Espectroscopia de la Universidad EAFIT en lo que concierne a la construcción de instrumentación científica para la caracterización de propiedades magnéticas, eléctricas y estructurales de materiales, mismos que pueden tener usos en diferentes sectores, como el de la salud y el industrial.

Este tipo de desarrollos involucran un alto presupuesto debido a la especificidad de la instrumentación y tecnología necesarias para llevar a cabo pruebas, mediciones, simulaciones, entre otros. Con base en esto, una de las finalidades del proyecto es que sea construido y ejecutado con los recursos disponibles proporcionados por la Universidad EAFIT para fomentar la investigación y la generación de productos de nuevo conocimiento en la comunidad universitaria.

Adicionalmente, la implementación de un sistema de medición de valores SAR en la Universidad EAFIT complementaría otras técnicas de caracterización y sistemas de instrumentación para medir propiedades magnéticas, estructurales y eléctricas de materiales, incrementando la capacidad investigativa del Grupo de Electromagnetismo Aplicado en el campo de la síntesis y caracterización de materiales de múltiple propósito.

1.2. Objetivos

1.2.1. Objetivo general

Diseñar y construir un sistema de medición de la tasa de absorción específica (SAR) en muestras de nanopartículas magnéticas con posible uso en aplicaciones biomédicas.

1.2.2. Objetivos específicos

- Desarrollar la bobina de actuación de acuerdo con los parámetros de diseño establecidos, para obtener una densidad de flujo magnético en su interior al rededor de 10 mT.
- Diseñar e implementar el circuito de amplificación de potencia en radiofrecuencias con el fin de generar la densidad de flujo magnético esperada empleando una potencia eléctrica razonable.
- Implementar el sistema de refrigeración de la bobina de actuación y el transductor de temperatura para registrar el cambio de temperatura de la muestra.
- Evaluar el desempeño del sistema a través de la medida SAR de suspensiones coloidales de nanopartículas magnéticas de maghemita-magnetita sintetizadas en el Laboratorio de Instrumentación y Espectroscopía.
- Analizar los resultados obtenidos frente a valores de referencia encontrados en la literatura y con otros trabajos con enfoques similares que hayan obtenido este tipo de medidas, que permitan la validación del dispositivo

1.3. Justificación

Debido a los grandes avances que han tenido las técnicas de producción de nanopartículas, donde se puede controlar con gran precisión la distribución de tamaño de partícula, la estructura cristalina, la morfología y la composición química de estas, se ve necesario avanzar en las técnicas de caracterización de estos materiales, buscando viabilizar su uso en diferentes campos de aplicación, entre ellos los sectores salud, industria y academia. El enfoque del presente proyecto está orientado hacia el desarrollo de instrumentación para la medición de la tasa de absorción específica en nanopartículas magnéticas sintetizadas en el laboratorio de Instrumentación y Espectroscopía, o provenientes de otros laboratorios afines interesados en medir esta magnitud, buscando determinar la capacidad de estas partículas para generar calor en tratamientos de hipertermia magnética o en experimentos que lo requieran, bien sea de pequeños tumores cancerígenos o de otras sustancias que requieran calentamiento inducido. Como se ha descrito en secciones anteriores, este tipo de metodologías tienen la ventaja de tratar el tumor o el material de interés de forma no invasiva, debido al calentamiento de los tejidos circundantes del tumor maligno a temperaturas que no afectan de la misma manera a las células sanas.

Por lo anterior, el presente proyecto busca desarrollar un instrumento de buenas prestaciones y costo razonable, que permita realizar mediciones de la tasa de absorción específica en suspensiones coloidales de nanopartículas magnéticas de propósito múltiple. Como se ha especificado en secciones anteriores, el dispositivo consta de diferentes etapas: una bobina de actuación con núcleo de aire, un circuito de amplificación de potencia en radiofrecuencia, un transductor de temperatura de respuesta rápida y poco sensible a interferencia electromagnética, un sensor del campo magnético generado por la bobina de actuación, un sistema de disipación del calor generado por la bobina de actuación y un portamuestras donde se encuentra la suspensión de nanopartículas magnéticas cuya magnitud SAR se desea medir. Por lo tanto, para la ejecución de este proyecto se necesitan conocimientos integrados en instrumentación electrónica, electromagnetismo, biofísica, nanotecnología, entre otras. El sistema por desarrollar se encuentra articulado con los objetivos formativos

de la Maestría en Física Aplicada de la Universidad EAFIT, programa que abarca diversas áreas académicas que apoyan de manera directa la realización del proyecto de tesis.

1.4. Estructura del documento

El presente documento se divide en 6 capítulos, el primer capítulo describe el planteamiento del problema y los aspectos que impulsaron la realización del sistema de medición de la tasa de absorción específica. Se exponen los objetivos planteados al inicio y la organización del documento. En el segundo capítulo se abarca la revisión del estado del arte de la instrumentación de sistemas para la medición SAR que se han venido desarrollando en los últimos años y que se han reportado en la literatura, también se cubren algunos antecedentes históricos del uso del calor y el electromagnetismo para tratar diferentes tipos de enfermedades. Adicionalmente, se detallan los fundamentos conceptuales necesarios para el montaje de este sistema. El tercer capítulo presenta todo el proceso de diseño, simulación y construcción del sistema de medición SAR. El cuarto capítulo contiene las pruebas de validación realizadas, mientras que en el quinto capítulo se presentan los resultados obtenidos y un análisis sobre las mediciones entregadas por el sistema. El sexto capítulo describe las conclusiones del proyecto y plantea un trabajo futuro que permita seguir desarrollando esta investigación. Finalmente, al culminar la lectura del documento se podrán encontrar las referencias bibliográficas utilizadas.

2. Capítulo 2: Marco teórico

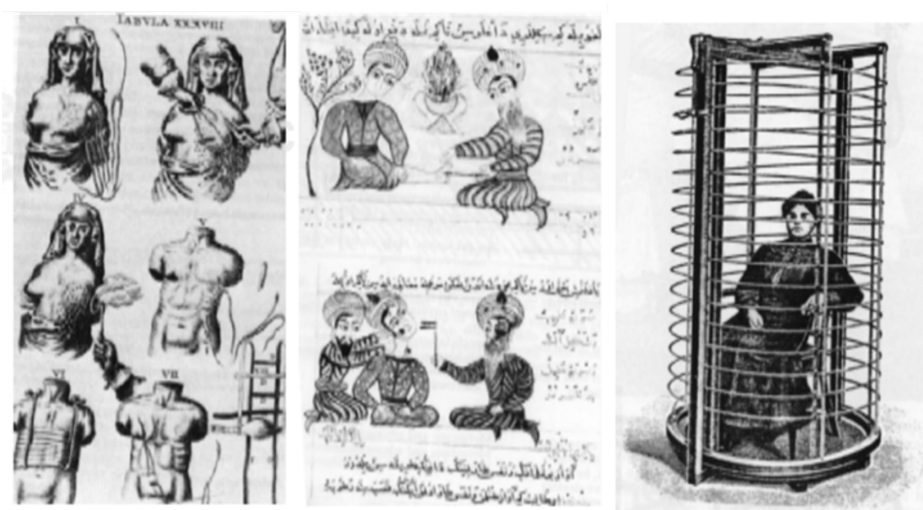
2.1. Estado del arte

2.1.1. Antecedentes

El cáncer es una enfermedad que se ha tratado desde la antigüedad y cuyos tratamientos han variado con el tiempo a medida que se conoce más de esta. Debido a la similitud entre el cangrejo y el tumor mamario estudiado en la antigua Grecia, se nombró a este tipo de tumor como karkínos cuando estaban en etapa temprana y karkinoma cuando estaba en etapa avanzada. Este término se utilizaba para referirse también de forma generalizada a tumores no inflamatorios, inflamaciones severas y úlceras de la piel. Esta expresión evolucionó posteriormente al latín como “cáncer” [5]. Hasta el día de hoy se le considera una de las causas principales de mortalidad en el mundo [6].

En el siglo XIX, con el surgimiento de la anestesia en avances médicos de la época, la cirugía oncológica comienza a desarrollarse y ayuda a mejorar la terapia lograda con medicamentos y dietas. A finales de este siglo se realizaron intervenciones que destacan en la historia como lo son la operación de mama por William Halstedt (1852-1922), la operación de útero por Ernest Wertheim (1864-1920) y la operación de laringe, esófago y estómago por Theodor Billroth (1820-1894) [5, 6].

Iniciando el siglo XIX se presentaron avances de diferentes métodos para tratamientos contra el cáncer, especialmente las técnicas de calentamiento. Los tratamientos con calor ya se empleaban desde el siglo XVII y en diferentes localidades, como Grecia y los países árabes, donde usaban hierro caliente para cauterizar tumores y verrugas, como se ilustra en la figura 1. Durante el siglo XIX se estudia la electro-tecnología, incluyendo aplicaciones médicas con electricidad y magnetismo. A mediados de 1850 Faraday, Gauss, Ampère, entre otros, estudiaron y profundizaron la teoría del electromagnetismo [7], impulsando el desarrollo de aplicaciones terapéuticas con electricidad. D'Arsonval estudió los efectos fisiológicos de corrientes alternas producidas por campos electro-



a)

b)

c)

Figura 1: *a)* El uso de hierro caliente para la cauterización del cáncer de mama en el siglo XVII, *b)* la cauterización de tumores y verrugas en la medicina árabe medieval, *c)* la caja de autoconducción que emplea corrientes de altas frecuencias para inducir calor. Tomado de [5]

magnéticos variables en el tiempo, y eventualmente de campos de alta frecuencia y sus efectos, como lo son la estimulación muscular, cambios de pulso, transpiración y estimulación nerviosa, y evaluó los cambios de estos al variar la frecuencia [8]. Adicionalmente, estudió los efectos de corrientes inducidas vía acoplamiento capacitivo o inductivo. En 1892 encontró que corrientes a frecuencias iguales o mayores a 10 kHz producían una sensación de calentamiento sin las contracciones musculares (dolorosas para el paciente), o consecuencias severas en las que se utilizarían frecuencias más bajas. Este fue el inicio de la hipertermia empleando ondas electromagnéticas [5, 9].

En 1900 Karl Franz Nagelschmidt investigó los efectos del calentamiento y formuló que “al radiar material biológico con campos electromagnéticos, el calentamiento de este surge de la osci-

lación molecular inducida por corrientes de alta frecuencia”, lo que impulsó a los médicos al uso de ondas comprendidas en el espectro de las radiofrecuencias para el calentamiento terapéutico del tejido afectado [1]. Esto llevó al aumento del uso de energía electromagnética, reemplazando las fuentes de calentamiento externo, por su capacidad de penetrar y calentar tejidos subcutáneos debido a las corrientes de altas frecuencias.

En 1928, se emplearon radiaciones electromagnéticas de frecuencias de hasta 100 MHz en la medicina. En 1973 se observó que ondas electromagnéticas con longitudes de onda de unos pocos centímetros podían ser fácilmente focalizadas de modo que la radiación podía ser guiada a través de tubos al vacío. En 1938 se desarrolló en los laboratorios Bell el primer magnetrón [5], el cual es un dispositivo capaz de generar radiación de microondas, con una potencia que variaba entre 2 W y 3 W. Sin embargo, datos experimentales indicaban que se podía lograr un calentamiento profundo sin necesidad de calentar la superficie cutánea. Durante la segunda guerra mundial, en el Instituto Tecnológico de Massachussets se realizaron experimentos que mostraron que la absorción de microondas en el agua a 37.78 °C, operando a una frecuencia de 2450 MHz, era del orden de 7000 veces mayor que la absorción en la frecuencia comúnmente utilizada. Como resultado, en 1946 se determinó una frecuencia de 2450 MHz para fines clínicos, basado en sus resultados terapéuticos [8, 9].

Con el estudio del comportamiento de la materia a escala nanométrica se ha logrado avanzar en diferentes áreas del conocimiento, debido a que las propiedades físicas que se presentan a esta escala difieren de las que posee a nivel macroscópico. Algunos de los casos incluyen el uso de nanopartículas como transportadoras de medicamentos, inmovilizadores de proteínas, marcadores celulares, agentes de contraste para imagen por resonancia magnética y mediadoras para el tratamiento del cáncer por hipertermia magnética [8].

El tratamiento del cáncer por hipertermia magnética busca que las nanopartículas situadas en

las vecindades o dentro del tumor disipen, en forma de calor, la energía que se les suministra mediante la aplicación de un campo magnético alterno en la región de las radiofrecuencias, ya que las temperaturas que alcanzan los sistemas de nanopartículas inducen a las células cancerígenas a la apoptosis o muerte celular programada [2]. Esto debido a que las células cancerígenas presentan un metabolismo acelerado y una deficiencia estructural y fisiológica que hacen que la temperatura soportable antes de la apoptosis sea inferior, unos cuantos grados centígrados, a la que pueden soportar células sanas. Ese aumento de temperatura se debe a la respuesta magnética de las nanopartículas al campo oscilante, el cual alcanza valores entre 42 °C y 48 °C. A simple vista es un método que podría ser efectivo contra todos los tipos de cáncer localizado no metastásico, además de ser mínimamente invasivo, como sí lo son la quimioterapia y la radioterapia [8]. La tabla 1 muestra algunos de los estudios realizados con nanopartículas en hipertermia magnética con aplicaciones biológicas entre los años 1999 y 2009.

2.1.2. Algunos instrumentos de medición de tasa de absorción específica reportados en la literatura

La tabla 2 lista algunos desarrollos reportados en la literatura relativos a la implementación de sistemas para medir la tasa de absorción específica. De igual forma, se presentan algunos desarrollos comerciales relevantes en la industria para nanotecnología y el sector biomédico.

En la actualidad, se pueden encontrar un gran número de aportes de trabajos de investigación en la academia, desde trabajos de pregrado, tesis doctorales, incluso artículos científicos con alto número de citas. Esto indica la diversidad de estrategias para implementar un sistema de medición de SAR para estudios sobre sistemas magnéticos nanoestructurados. A continuación se expone una lista con seis trabajos obtenidos de la revisión bibliográfica realizada. Recopilado de [23].

Desarrollos para aplicaciones de hipertermia magnética

1. *The comparison of magnetic circuits used in magnetic hyperthermia* [24].

En el trabajo desarrollado por Skumiel *et al.* usaron como conductor un solenoide de dos capas en configuración tipo Litz como fuente de campo magnético. El vial para la muestra está envuelto en espuma de poliuretano para proveer aislamiento térmico. Adicionalmente, se usó una tubería con flujo de líquido entre la muestra y los devanados de la bobina, lo que asegura condiciones de temperatura constante. El prototipo está representado en la figura 2.

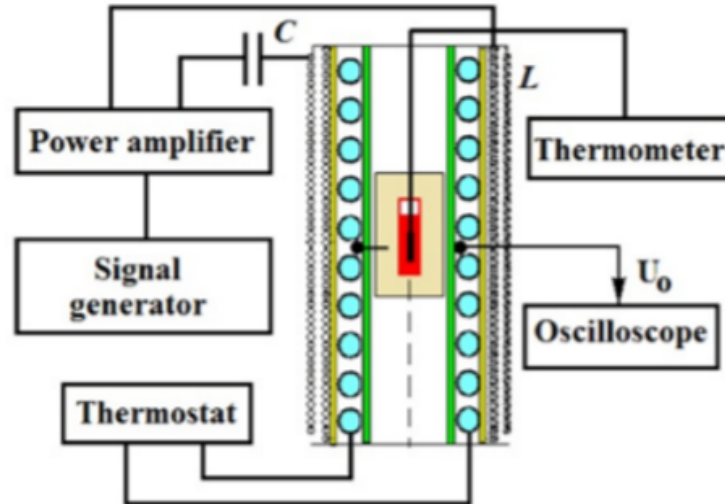


Figura 2: Diagrama esquemático de la configuración propuesta por Skumiel *et al.* [24].

2. *Contribution of a 300 kHz alternating magnetic field on magnetic hyperthermia treatment of HepG2 cells* [25].

En el trabajo realizado por Wang *et al.* usaron una bobina de cobre de conductor sólido, enrollado sobre una botella de vidrio hecha a la medida, la cual posee un circuito de agua refrigerada con control de temperatura, mostrado en la figura 3. En el interior se ubicaban placas de Petri con las muestras junto con la sonda de medición de temperatura.

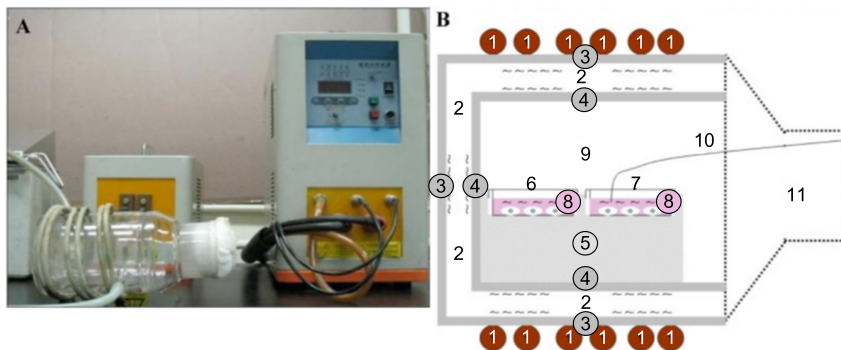


Figura 3: Propuesta por Wang *et al.* La imagen A es una foto. La imagen B es un esquema indicando: 1. Bobina de cobre; 2. Circulación de agua; 3. y 4. Capas exterior e interior de la botella de vidrio; 5. Plataforma de Plexiglass; 6. y 7. Placas de Petri; 8. Células; 9. Incubador; 10. Termopar; 11. Cuello de botella. [25].

3. *Caracterización y mejora de equipo para hipertermia magnética* [26].

En el trabajo desarrollado por Leoz-Domínguez se usó una bobina con cable de cobre en configuración Litz. El calorímetro fue de Borosilicato, formado por: una zona para las muestras en el centro, una camisa de agua a flujo constante para disipar el calor generado en la bobina y una sección de vacío para aislar la zona de muestras. El transductor de temperatura empleado fue de fibra óptica. Este proyecto se muestra en la figura 4.

4. *Diseño y desarrollo de sistemas electrónicos de hipertermia y liberación controlada para aplicaciones bioquímicas y farmacológicas* [27].

En el trabajo desarrollado por Montes-Robles se usó refrigeración líquida para el inductor, empleando un baño de recirculación de agua Isotpm modelo R28. La bobina de actuación está aislada de la etapa de potencia, evitando posibles accidentes en caso de fuga del refrigerante. Para validar la capacidad de aislamiento del inductor frente a la muestra, se comprobó con un experimento de 30 minutos tomando una muestra de control de agua y operando la bobina a la máxima potencia. El resultado fue el incremento de temperatura del agua de 1°C con respecto a la temperatura inicial.

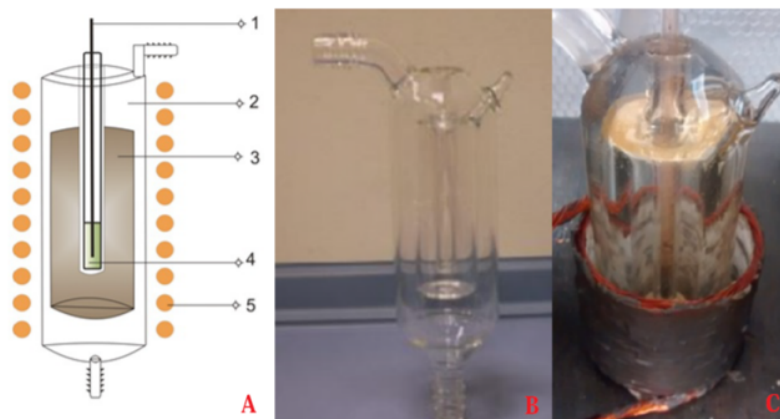


Figura 4: Montaje realizado por Leoz-Domínguez [26]. En el esquema A se detalla: 1. Sonda de temperatura; 2. Camisa de agua del calorímetro; 3. Zona de vacío; 4. Muestra; 5. Bobina. Las imágenes B y C presentan el sistema sin y con la bobina de actuación.

5. *Specifying the ferrofluid parameters important from the viewpoint of magnetic fluid hyperthermia* [28].

En el trabajo desarrollado por Gas y Miaskowski se usó el equipo magneTherm™ de nanoTherics Ltd para realizar los experimentos. Las muestras se depositan en tubos Eppendorf, los cuales se insertan en una espuma de poliestireno para prevenir intercambio de calor entre la muestra y el ambiente. El poliestireno está situado en el centro de la bobina de cobre enfriada por un flujo constante de agua para prevenir el calentamiento de la muestra. Las medidas de temperatura se hicieron con una sonda de fibra óptica OTG-M360.

6. *Hyperthermia studies of ferrite nanoparticles synthesized in the presence of cotton* [29].

En el trabajo desarrollado por Mendo *et al.* se empleó el equipo industrial de inducción magnética Easy Heat de la firma Ambrell como fuente de campo magnético alterno. A pesar de que el equipo enfría la bobina con agua, la superficie de esta llega a temperaturas por encima de 50 ° C. Debido a esto, desarrollaron un sistema de aislamiento térmico para el portamuestras que aísla fuentes externas de calor. La figura 5 muestra el sistema de aislamiento, que constó de varias capas concéntricas entre la muestra y la bobina.

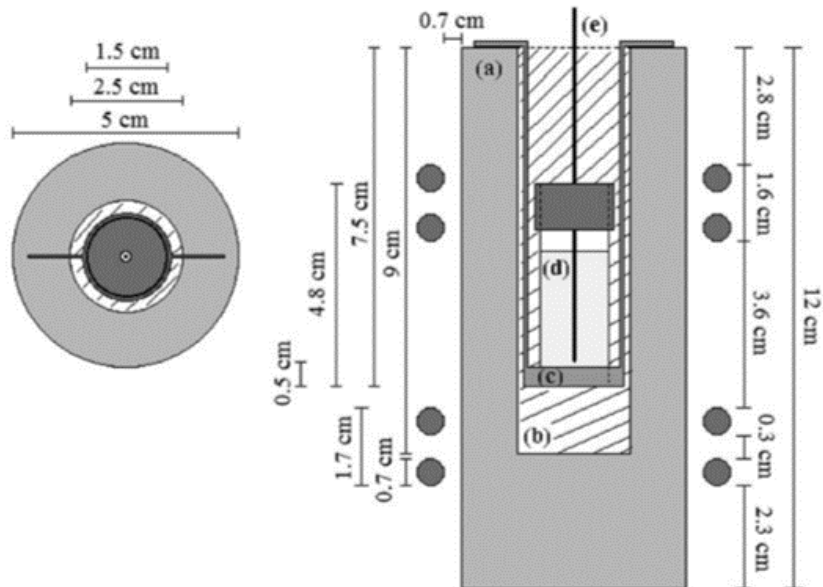


Figura 5: Montaje desarrollado por Mendo *et al.* [29]. Se observa una vista superior (izquierda) y corte axial (derecha) mostrando la posición de la muestra, su sujetador, y las capas de aislamiento al interior de la bobina de inducción: (a) corcho; (b) aire; (c) sujetador de nylon; (d) muestra en un matraz de vidrio con tapa; (e) transductor de temperatura de fibra óptica.

Desarrollos para aplicaciones industriales

A nivel comercial, existen empresas dedicadas a la producción de instrumentación científica dedicada para realizar investigación sobre métodos de medida de tasa de absorción específica para nanopartículas con potencial uso en tratamientos por hipertermia magnética. A continuación se mencionan tres casos particulares de empresas que han demostrado impactar en el mercado con sus desarrollos [23].

1. nanoTherics ®

Esta firma fabrica productos dirigidos al campo de investigación sobre nanopartículas magnéticas y sus diferentes aplicaciones [30]. Dentro de estos productos se resalta el “magneTherm”™

diseñado para aplicaciones de calentamiento de nanopartículas magnéticas, proporcionando un equipo que permite un amplio rango de frecuencias, desde 100 kHz hasta 1 MHz, con amplitudes de campo hasta 20 kA/m (25 mT). La versión base cuenta con una configuración de capacitores-bobina que ofrece 10 frecuencias estándar, y para medir la temperatura incluye un termopar tipo “T”. Sin embargo, ofrecen por separado otras sondas para medición de temperatura, como fibras ópticas. Este producto cubre los experimentos convencionales, desde calorimetría, *in vitro*, *in vivo*, hasta liberación de fármacos, todo en una misma solución comercial que además tiene la posibilidad de expandir el rango de aplicaciones mediante accesorios propios de la marca [31]. La figura 6 muestra una imagen del sistema mencionado.



Figura 6: Equipo magneTherm™ de la firma nanoTherics®[32]. El producto básico incluye una fuente de potencia, un generador de onda, un osciloscopio y la etapa calorimétrica.

2. nanoScale Biomagnetics ®

Es una empresa española de base tecnológica, dedicada a la producción de instrumentación científica y biomédica para hipertermia magnética y otros experimentos basados en el calentamiento magnético de materiales nanoestructurados. Se formó en 2008 como una empresa Spin Off procedente del Instituto de Nanociencia de Aragón (INA) en la Universidad de Zaragoza. Su catálogo de productos abarca desde la producción de los instrumentos científicos para uso dentro de un laboratorio, venta de coloides idealmente diseñados para esta área de

investigación, y software especializado para este tipo de experimentos [33]. El último desarrollo comercial de esta firma se llama “nB D5 Series”TM, el cual es un equipo compacto para aplicar campos magnéticos, realizar mediciones y analizar los resultados. Una de sus características más relevantes es que permite generar campos magnéticos -ajustables por el usuario- de hasta 900 Gauss (90 mT)[34]. Este presenta un concepto modular que le permite ser flexible en cuanto al generador de campos magnéticos, los porta muestras y el método de medición de temperatura. Adicionalmente, ofrece un software especializado para estas aplicaciones llamado “MaNIaC”TM (este permite controlar y programar los experimentos; registrar los datos de las mediciones; y procesar los resultados) [23]. Los componentes principales son:

- Driver: el controlador es el dispositivo principal y conecta las bobinas con los demás componentes y accesorios. Es manejado por el software “MaNIaC”TM, el cual se ejecuta en cualquier computador y se conecta al controlador por el puerto USB. Este permite configurar la operación para frecuencias dentro del rango de trabajo de 100 a 800 kHz. La serie D5 presenta dos tipos de controladores: tipo F y tipo G. El controlador tipo F permite manejar solo una frecuencia por bobina instalada, y el tipo G puede manejar hasta 15 frecuencias por bobina instalada. Estos controladores manejan una potencia de 1500 W [35]. La figura 7 muestra un controlador con una bobina solenoidal instalada y dos capacitores externos conectados.
- Bobinas: el tipo de bobina se escoge dependiendo del tipo de experimento de calentamiento magnético que se va a realizar. La serie D5 presenta 3 familias de bobinas disponibles: solenoide cilíndrico con tubería de cobre (figura 8a como conductor, cuyo máximo de frecuencia de trabajo recomendada es de 800 kHz y está hecha para muestras de ferrofluidos; solenoide planar tipo panqueque (figura 8b), está configurado con múltiples capas de cable tipo Litz, cuya frecuencia máxima de trabajo recomendada es 450 kHz y está diseñada para experimentos *in vitro* (como cultivos celulares); y bobi-



Figura 7: Controlador de la serie D5 producida por nB - nanoScale Biomagnetics ®. Imagen tomada de [34].

nas coaxiales cilíndricas (tipo Helmholtz) (figura 8c), está configurado con múltiples capas de cable tipo Litz, cuya frecuencia máxima de trabajo recomendada es 450 kHz y está diseñada para experimentos *in vivo* (como la aplicación de campos magnéticos a roedores de laboratorio).

- **LASER:** es un sistema fototérmico que usa tecnología láser de infrarrojo cercano (NIR) para estimular nanopartículas por propiedades plasmónicas [36].
- **μ heat:** es un accesorio que permite realizar experimentos *in situ* de calentamiento magnético y realizar observaciones directas utilizando un microscopio óptico. Los tipos de muestras son discos de Petri, y esta expansión permite observar las consecuencias inmediatas de un tratamiento de calentamiento magnético.
- **IR1 “Thermal Image System”:** es un acople para un sistema de cámara termográfica. Esto permite obtener imágenes térmicas, es decir, un mapa espacial de datos en infrarrojo (IR). La figura 9 muestra este instrumento.
- **CAT:** es un accesorio para control de atmósfera y temperatura en muestras de cultivos celulares. Tiene una ventana de infrarrojos que permite la obtención de imágenes

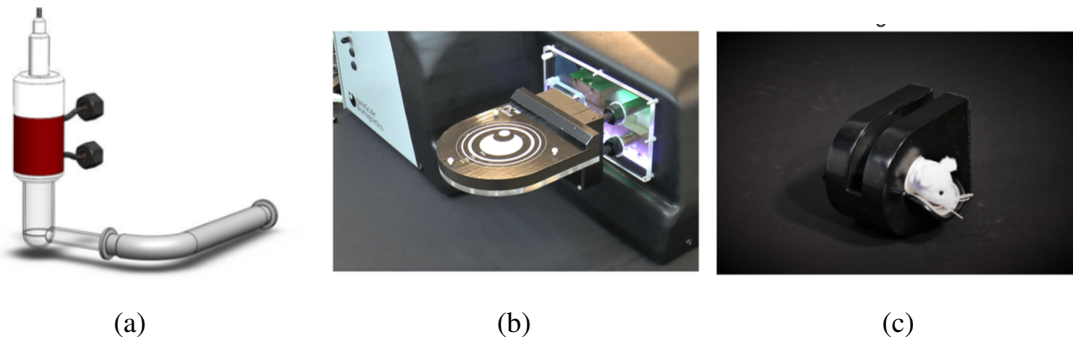


Figura 8: (a) Bobina tipo solenoide para realizar experimentos de calorimetría. Imagen tomada de [34], (b) Bobina planar tipo panqueque. Se observa la carcasa que la contiene y su conexión al controlador, Imagen tomada de [34] y (c) Bobinas coaxiales cilíndricas, apropiadas para experimentos *in vivo*. Se observa la carcasa plástica que las contiene y un maniquí de roedor ubicado en el eje de las bobinas. Imagen tomada de [34].

térmicas. La figura 7 muestra este instrumento.

3. Magforce - the nanomedicine company ®

Es una compañía que trabaja directamente con terapias para el tratamiento del cáncer empleando la hipertermia magnética, es decir, mediante el calentamiento de tumores malignos usando nanopartículas magnéticas de óxidos de hierro sometidas a campos magnéticos alternos. Su terapia “NanoTherm” ®, para el tratamiento focalizado de tumores sólidos, tiene la aprobación de la Unión Europea para el tratamiento de tumores cerebrales. Asimismo, en 2018 la FDA de los Estados Unidos le entregó la aprobación a MagForce para realizar estudios clínicos usando la terapia NanoTherm ® para ablación térmica focalizada de tumores en cáncer de próstata. El ferrofluido empleado en esta terapia es desarrollado y patentado por MagForce [37]. Las partículas tienen un recubrimiento de aminosilano patentado. Este recubrimiento asegura que las nanopartículas permanezcan química y farmacológicamente inertes en el cuerpo humano, además de que el ferrofluido se aglomere en el tejido del tumor,

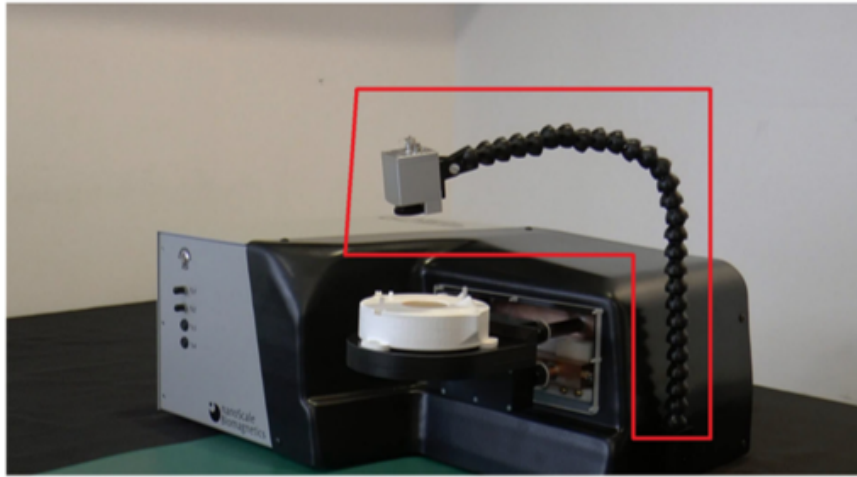


Figura 9: Accesorio IR1 - “Thermal Image System”. Se compone de un brazo flexible conectado a una cámara termográfica (encerrado en rojo).Imagen tomada de [36].

de forma que permanece en el lugar donde fue introducido por un largo tiempo y evita que este penetre el tejido sano circundante. La forma en la que trata a los pacientes es haciéndolos ingresar al dispositivo que activa la terapia. El aplicador “NanoActivator” ® es el nombre del aplicador especialmente diseñado para la generación de campos magnéticos alternos y donde se lleva a cabo la terapia. El campo magnético generado tiene una oscilación en el orden de 100 kHz y no presenta peligro para los humanos. Dicho campo estimula los momentos magnéticos de las partículas, las cuales inducen las temperaturas del tratamiento terapéutico. Al final del tratamiento las células destruidas son evacuadas naturalmente por el organismo. Por otro lado, aunque las partículas son solo inyectadas una sola vez, por regla el tratamiento tiene una duración de una hora mínimo y se repite seis veces. El procedimiento se caracteriza por ser una terapia suave con el paciente. La figura 10 muestra el equipo descrito.



Figura 10: Equipo generador de campos magnéticos alternos que se usa en la terapia “NanoTherm”®[38].

Tabla 1: Algunos de los trabajos más relevantes realizados en sistemas biológicos con hipertermia magnética y nanopartículas entre 1999 y 2009.

Grupo	Año	Partículas usadas	Tipo de experimento	Efecto visto
Jordan A. <i>et al.</i> [3]	1999	Magnetita recubierta con dextrano o aminosilano	<i>in vitro</i>	Eficacia citotóxica
Hilger et al [10]	2001	Nanopartículas de magnetita de diferentes formas, radios y diámetros hidrodinámicos	<i>Ex vivo</i> (tejido de pecho humano) <i>in vivo</i> (tumores en ratones)	Aumento significativo de la temperatura en ambos casos
Hilger et al [11]	2002	Magnetita superparamagnética recubierta	<i>in vivo</i> (tumores en ratones)	Calentamiento heterogéneo del tumor con incremento entre 12°C y 37°C
Ito et al [12]	2003	Nanopartículas de magnetita recubiertas con membrana lipídica administradas con interleucina-2	<i>in vivo</i> (tumores en ratones)	Mejora significativa en la supervivencia de los ratones y el retraso del crecimiento tumoral
Maier-Hauff et al [13]	2007	Óxido de hierro superparamagnético recubierto de aminosilano.	<i>in vivo</i> (tumores cerebrales humanos)	Poca toxicidad después de que los tumores cerebrales se calentaran a 42,4°C-49,5°C y se trataran con radiación terapéutica
DeNardo et al [14]	2007	Partículas de óxido de hierro superparamagnéticas recubiertas con dextrano y PEG, conjugado con anticuerpo quimérico L6. Superparamagnético	<i>in vivo</i> (tumores en ratones)	Retraso significativo del crecimiento tumoral
Kikumori et al [15]	2009	Nanopartículas magnéticas a base de hierro cargadas en liposomas. Liposomas conjugados con anticuerpo Trastuzumab	<i>in vivo</i> (tumores en ratones)	Necrosis tumoral significativa y retraso del crecimiento tumoral
Dennis et al[16]	2009	Nanopartículas ferromagnéticas cubiertas de dextrano	<i>in vivo</i> (tumores en ratones)	Retraso significativo del crecimiento tumoral
Hoopes et al [4]	2009	Nanopartículas ferromagnéticas cubiertas de dextrano	<i>in vivo e in vitro</i> (tumores en ratones)	Retraso significativo del crecimiento tumoral

Tabla 2: Algunas publicaciones citadas que reportaron el uso de métodos calorimétricos para obtener la magnitud SAR en diferentes sistemas de nanopartículas magnéticas y a frecuencias específicas. Obtenida de [17].

Referencia	Transductor de temperatura	Partículas medidas	Frecuencia	Amplitud del campo magnético
[18]	Termopar Pirómetro Fibra óptica	FluidMAG-UC/A	109 kHz	2.51 mT
[19]	Fibra óptica	NPMs de Maghemita Diámetro 11.1 nm y 19.0 nm	111 kHz 333 kHz 628 kHz	2.8 - 15.6 mT 2.8 - 8.5 mT 1.4 - 4.3 mT
[20]	Cámara IR Fibra óptica	NPMs de óxido de hierro superparamagnéticas (SPIONs) Diámetro 21.7 nm	110 kHz 535 kHz	18.0 mT 12.5 mT
[21]	Termopar Fibra óptica Pirómetro Ultrasonido	NPMs de magnetita Diámetro 12.7 nm	440 kHz	3.76 mT
[22]	Fibra óptica	<i>hyperMagTM</i> Nanotherics Diámetro 15.2 nm	100 kHz - 1 MHz	5 mT

2.2. Fundamentos conceptuales

2.2.1. Nanomagnetismo

El origen de un campo magnético está asociado a cargas en movimiento. Cuando es un material la fuente de dicho campo, se entiende que los átomos que constituyen toda la materia contienen electrones en movimiento, los cuales forman espiras microscópicas de corriente que producen campos magnéticos por sí mismos [39]. En muchos materiales, estas corrientes se encuentran orientadas al azar y no producen un campo magnético neto. Pero en algunos materiales, un campo externo (producido por corrientes afuera del material) ocasionan que estas espiras se orienten en forma preferencial con el campo, por lo que sus campos magnéticos se suman al campo exterior. La figura 11 muestra los momentos magnéticos de un material cuando no está expuesto a un campo magnético externo (A) y cuando está expuesto a un campo magnético externo con una dirección aleatoria (B).

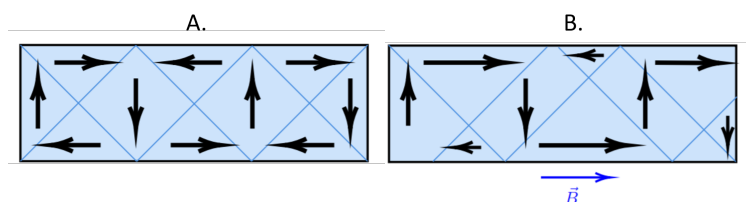


Figura 11: Estructura típica de un material que presenta múltiples dominios magnéticos en ausencia de campo magnético externo (A) y dominios magnéticos en presencia de un campo magnético externo orientado en una dirección arbitraria (B). Imagen tomada de [23].

Los materiales se clasifican en tres clases principales según su comportamiento magnético: materiales diamagnéticos, materiales paramagnéticos y materiales magnéticamente ordenados. Los materiales diamagnéticos corresponden a la gran mayoría de materiales. Estos presentan una magnetización muy débil que es proporcional y en sentido opuesto al campo magnético aplicado. Esta magnetización se debe a la reacción de los electrones y desaparece al quitar el campo. Otros materiales llamados materiales magnéticos, presentan una magnetización interna mucho mayor que la de un material diamagnético. Dicha magnetización es el resultado de electrones desapareados.

Los momentos magnéticos tienden a desordenarse a altas temperaturas y se ordenan por debajo de una temperatura crítica. Cuando están desordenados, se les llama materiales paramagnéticos. Su magnetización puede escribirse como [23]:

$$\vec{M} = \chi \vec{H} \quad (1)$$

Donde \vec{H} representa el campo magnético aplicado y χ es una cantidad conocida como susceptibilidad magnética, la cual para el caso de un material paramagnético es positiva y del orden de 10^{-3} . Por su parte, los materiales magnéticamente ordenados se clasifican en ferromagnéticos, antiferromagnéticos y ferrimagnéticos [40]. La Tabla 1 presenta algunos ejemplos de estos materiales y sus temperaturas de ordenamiento. En los materiales ferromagnéticos, las interacciones fuertes entre los momentos magnéticos atómicos favorecen su alineación paralela en regiones llamadas dominios magnéticos, aun cuando no esté presente un campo magnético externo.

Tabla 3: Algunos materiales magnéticos de uso generalizado. Tabla extraída de [39].

Material	Ordenamiento	T de ordenamiento (K)	Característica
Co	Ferromagnético	1388	Metal de transición
Fe	Ferromagnético	1043	Metal de transición
Ni	Ferromagnético	627	Metal de transición
CoFe	Ferromagnético	1360	Gran polarización de espín
CoFeB	Ferromagnético	1300	Gran polarización de espín
PtMn	Antiferromagnético	1000	Usado para spintrónica
IrMn	Antiferromagnético	700	Usado para spintrónica
Fe_3O_4	Ferrimagnético	948	Óxido de hierro llamado magnetita
YIG	Ferromagnético	560	Aislante magnético blanco
Nd_2FeB	Ferromagnético	593-673	Imán duro a base de tierras raras
Co_2Sm_{17}	Ferromagnético	720	Imán duro a base de tierras raras

Dado que las escalas de distancia en la física van desde 10^{-35} m (la longitud de Planck) hasta 10^{26} m (el universo visible), es interesante reflexionar sobre por qué la nanoescala es tan importante en los materiales y el estudio de sus propiedades. Existen dos razones principales: la primera consiste en que para fragmentos de un material que sean de un tamaño menor a ~ 100 nm, sus propiedades fundamentales son diferentes a las propiedades fundamentales del material a granel. La segunda, es que estas propiedades dependen directamente del tamaño de cada fragmento. A escala nanométrica varios factores entran en juego para modificar este comportamiento. La proporción de átomos que se encuentran en la capa atómica superficial, cuyos estados electrónicos se modifican en relación con las capas interiores, se vuelve significativa. Por ejemplo, en una partícula de 10 nm de longitud el 10% de los átomos están en la capa superficial, y esta proporción aumenta a 50% en una partícula de longitud 2 nm. Adicionalmente, en una partícula metálica, las energías de separación de los estados cuánticos los electrones de conducción se vuelven significativos con respecto a otros parámetros de energía como la energía térmica y la de Zeeman. Lo descrito, junto con otros efectos, demuestran que a medida que el tamaño del fragmento de un material es reducido a ~ 10 nm o menos, sus propiedades electrónicas, magnéticas, ópticas y químicas comienzan a variar de acuerdo al tamaño [41].

Considérese un sistema de dos electrones con coordenadas espaciales y de espín \mathbf{r}_1, σ_1 y \mathbf{r}_2, σ_2 con una función de onda $\psi(\mathbf{r}_1, \sigma_1, \mathbf{r}_2, \sigma_2)$. Como esta expresión debe ser anti simétrica con respecto a las coordenadas de ambos electrones, si se cambian las coordenadas ψ cambia de signo, es decir: $\psi(\mathbf{r}_1, \sigma_1, \mathbf{r}_2, \sigma_2) = -\psi(\mathbf{r}_2, \sigma_2, \mathbf{r}_1, \sigma_1)$. De esto también se obtiene que la función de onda es cero si las coordenadas de ambos electrones son idénticas (este es el principio de exclusión de Pauli), por lo que no hay probabilidad de encontrar dos electrones con el mismo espín en el mismo punto del espacio. Sin embargo, no ocurre lo mismo con los electrones con espines opuestos. La naturaleza fundamental de la función de onda tiende a mantener separados los electrones con el mismo espín, lo cual disminuye su energía de Coulomb como muestra la figura 12. El magnetismo surge de la interacción de intercambio entre átomos, cuyo origen es el requisito de que las funciones de onda

de los electrones sean simétricas, como se ilustra en la figura 12. La energía del sistema es más baja si los electrones tienen espines paralelos, y la diferencia de energía entre las alineaciones paralelas y anti paralelas es el intercambio de energía. Para dos átomos vecinos con espines \mathbf{S}_1 y \mathbf{S}_2 , la interacción (E_{ex}) se puede representar de esta manera [41]:

$$E_{ex} = -2J\mathbf{S}_1 \cdot \mathbf{S}_2, \quad (2)$$

donde J es la integral de cambio constante. Más allá del argumento simplista presentado anteriormente, resulta que J puede ser positivo (alineamiento paralelo - ferromagnetismo) o negativo (alineamiento antiparalelo - antiferromagnetismo). La interacción de intercambio es órdenes de magnitud mayor que las interacciones dipolares magnéticas y es la fuente del ferromagnetismo.

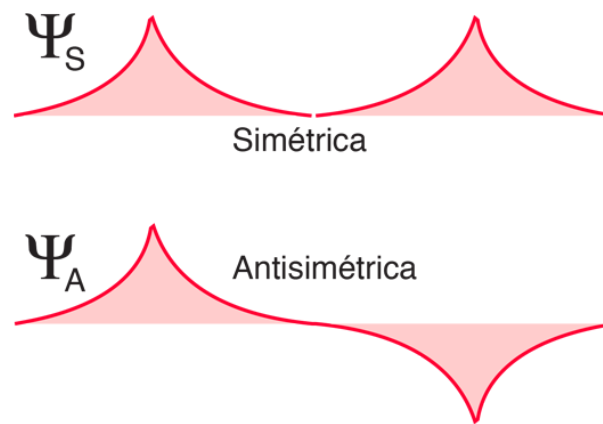


Figura 12: Esquema representativo de la interacción de intercambio. La función de onda del espín del electrón debe cumplir con ser antisimétrica, por lo que tiende a separar los electrones con el mismo espín, disminuyendo su energía de Coulomb. Imagen tomada de [42].

En respuesta al intercambio de energía, un material magnético debería magnetizarse completamente. No obstante, es importante tener en cuenta que, a menos que algún esfuerzo adicional se haga sobre el sistema para evitarlo, un material magnético se desmagnetiza para que no genere ningún campo externo. Esto es con el fin de minimizar la auto energía magnética de los dipolos atómicos en el material. Si obedecen a la fuerza de intercambio y se alinean, entonces la magneti-

zación genera un campo dentro del material en el que los dipolos se alinean de manera que tengan la máxima energía magnetostática. Esta energía magnetostática se puede expresar como:

$$\epsilon_M = \frac{1}{2} \int_{solid} M \cdot H d\tau \quad (3)$$

Esta ecuación representa la energía de interacción de cada dipolo con el campo magnético H generado por todos los otros dipolos integrados a todo el material. El factor $\frac{1}{2}$ evita la doble contabilización. La interacción de intercambio y la auto energía magnetostática compiten y, la energía de la interacción magnética directa de los dipolos atómicos es insignificante en comparación con la energía de intercambio por átomo. Sin embargo, teniendo en cuenta que la interacción dipolar es de largo alcance, mientras que la interacción de intercambio solo opera entre vecinos atómicos, existe un compromiso que minimizará la energía relativa al estado totalmente magnetizado. Si el material organiza su magnetización en dominios de magnetización opuesta, ϵ_M se reduce en relación con el estado de magnetización uniforme. Por ejemplo, la figura 9 muestra una barra que está magnetizada uniformemente y cuya energía magnetostática se reduce si se subdivide en dominios de magnetización opuesta. Un material con geometría anisotrópica puede formar dominios de cierre en los extremos en ángulo recto con los dominios principales para reducir el campo externo a cero. La figura 10 muestra una imagen del patrón de dominio en campo cero en una muestra de hierro monocristalino con un grosor de $50 \mu\text{ m}$.

Partículas monodominio

El tamaño promedio de los dominios magnéticos es una función de los tres parámetros presentados en la tabla 4. A medida que el volumen de una muestra de material magnético es reducido, el número de dominios disminuye. Cuando el volumen cae por debajo de un cierto valor crítico, se vuelve energéticamente desfavorable incluir una pared de dominio único y el estado de magnetización uniforme ilustrado en la figura 11 se convierte en la configuración de energía más baja. Por lo tanto, una pieza de material magnético por debajo del tamaño crítico permanece permanentemente

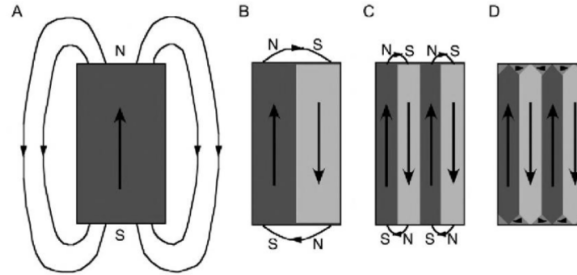


Figura 13: Esquema de formación de dominios en una barra de un material magnético. (A-C) corresponde a la energía magnetostática que es reducida mediante la formación de dominios con magnetización opuesta. (D) corresponde al material con anisotropía cúbica, en la que los dominios de cierre son formados para reducir el campo externo a cero. Imagen tomada de [41].

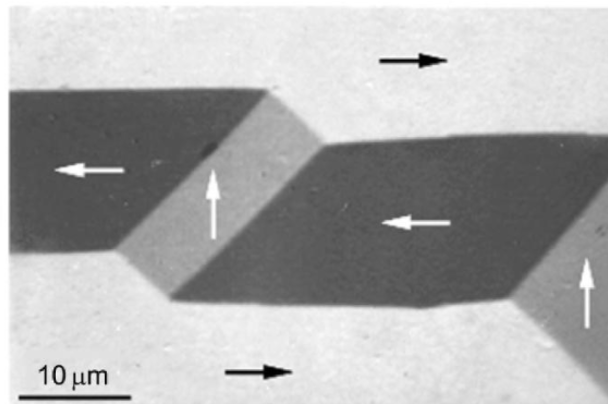


Figura 14: Estructura de dominios en un cristal de FeSi(100) tomada por un microscopio Kerr. Imagen tomada de [41].

Tabla 4: Rol de los términos de energía. Tabla obtenida de [39].

Término de energía	Orden de magnitud Energía por átomo (eV)	Rol en la configuración magnética volumétrica
Energía de intercambio	1	Responsable del ferromagnetismo
Energía magnetocristalina anisotrópica	10^{-3}	Limita el grosor de la pared del dominio
Energía magnética dipolar	10^{-6}	Responsable de la formación de dominios

magnetizada cerca de su magnetización de saturación. Es posible que no tenga la magnetización de saturación completa en remanencia debido a la inclinación de los espines en la superficie de la partícula.

Una estimación aproximada del diámetro crítico para la formación de un único dominio puede llevarse a cabo asumiendo que es aproximadamente el grosor de la pared del dominio, la cual es al rededor de 100 nm. Para una estimación más rigurosa es necesario minimizar la energía total de interacción entre dominios vecinos. Considérese una partícula con anisotropía uniaxial cuya energía anisotrópica es dada por:

$$E = KV \sin^2 \Theta, \quad (4)$$

donde K es la densidad de energía anisotrópica ($J \cdot m^{-3}$), V es el volumen de la partícula y Θ es el ángulo entre el vector de magnetización y el eje principal. El sistema tiene entonces dos estados de mínima energía separados por una barrera de energía de altura KV entre ellos, como se ilustra en la figura 15.

Por otro lado, cuando el tamaño de la NPM disminuye, la energía magnética se vuelve del orden o menor que la energía térmica ($k_B T$). En consecuencia, la dirección de magnetización puede

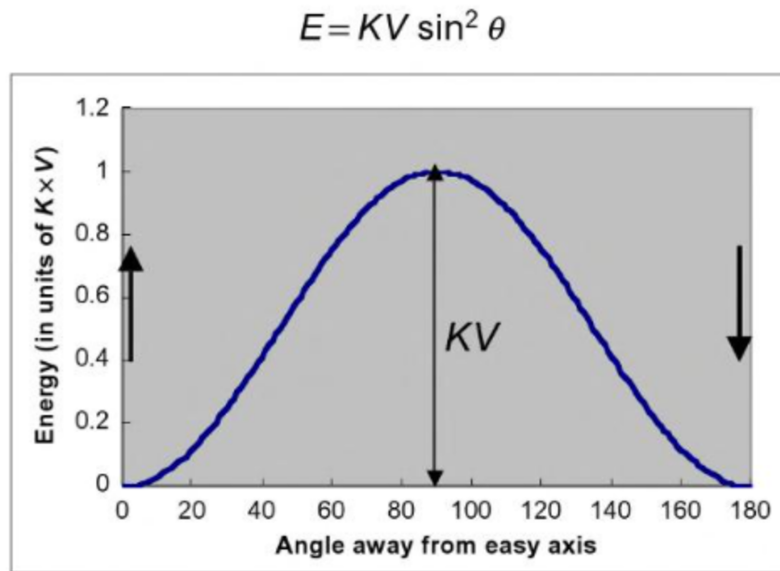


Figura 15: Dependencia de la energía de anisotropía con la dirección de magnetización en una nanopartícula con anisotropía uniaxial. Imagen tomada de [39].

variar [43, 23]. Se genera una competencia, pues la temperatura desordena y el campo magnético ordena. Este estado se denomina superparamagnetismo por analogía con el paramagnetismo clásico que corresponde al estado desordenado de los átomos magnéticos. La figura 17 es un esquema que pretende mostrar esta última idea con el estado magnético de las nanopartículas en función de su tamaño. Cuando aumenta su tamaño y salen del régimen de superparamagnetismo, la coercitividad aumenta hasta lograr un máximo para las partículas más grandes que presentan estructura monodominio.

Un campo magnético coercitivo es aquel que aplicado sobre un material hace que la magnetización M de este se reduzca a cero en un ciclo de histéresis. Si se sigue aumentando el tamaño de partícula del material, la configuración magnética se estabiliza en un estado multidominio. Además, la coercitividad se reduce y la magnetización remanente también disminuye (figura 18). La figura 15 muestra una comparación de la respuesta magnética para diferentes nanopartículas.

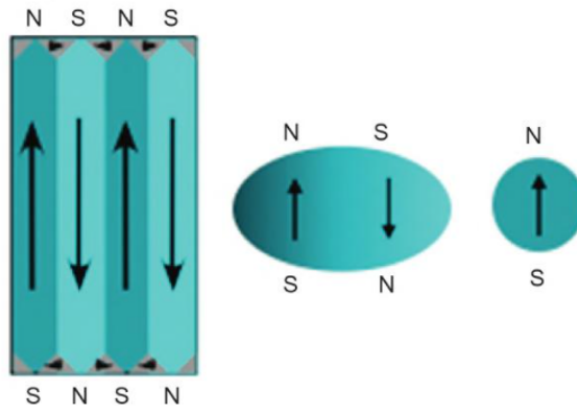


Figura 16: Decrecimiento del número de dominios con disminución del volumen de la muestra, y por debajo de un valor crítico el balance de energía favorece un solo dominio y una pieza del material magnético permanece completa y permanentemente magnetizada. Imagen tomada de [39].

Los objetos de estudio de la nanociencia son los fenómenos que involucran objetos de dimensiones generalmente en el rango de 1 nm (10^{-9} m) a 100 nm. Este es el intervalo de tamaños de muchas moléculas y virus y es también la escala de longitud característica de numerosos procesos físicos. Las dimensiones laterales de las componentes del circuito integrado actual, así como las dimensiones de los granos en los soportes de película de grabación magnética, están contenidos en este intervalo [44].

Adicionalmente, los objetos a esta escala cuentan con diversas aplicaciones prácticas, desde la geología hasta la grabación magnética, desde ferrofluidos utilizados en altavoces hasta pequeñas partículas utilizadas en medicina, que pueden dirigirse hacia órganos y tejidos específicos, ya sea para la administración de fármacos o para la aplicación de la técnica de hipertermia magnética [45]. Las nanopartículas magnéticas están presentes en numerosas rocas y suelos. La alineación de sus momentos magnéticos bajo la influencia del campo geomagnético permite el estudio de la evolución del magnetismo de la Tierra y la determinación de su edad; esta alineación también puede

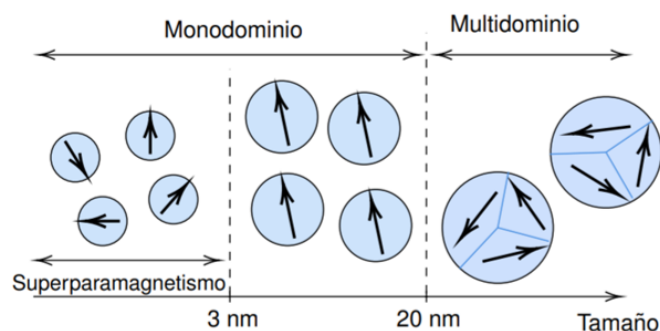


Figura 17: Variación del estado magnético de las nanopartículas magnéticas en función de su tamaño. Los puntos de transición dependen del tipo de material. Imagen adaptada de [40]

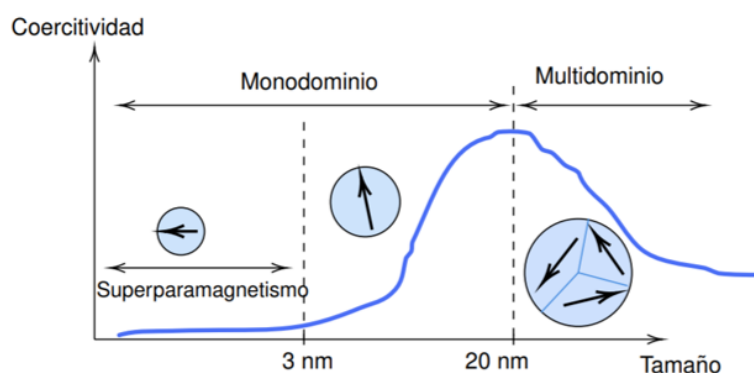


Figura 18: Evolución de la coercitividad en función del tamaño de la partícula. Imagen adaptada de [40]

informar sobre actividades antrópicas pasadas [46].

Las nanopartículas de materiales magnéticos, generalmente de magnetita y su estado altamente oxidado de maghemita, también se encuentran en los seres vivos. Quizás el ejemplo mejor estudiado es el de las bacterias magnetotácticas, que a través de granos magnéticos de dimensión nanométrica, se alinean con el campo magnético de la Tierra. Estos granos son sintetizados por las bacterias, en un proceso llamado biomineralización. Estas nanopartículas magnéticas, y las propias bacterias, se han estudiado como portadores de fármacos en terapias contra el cáncer y otras apli-

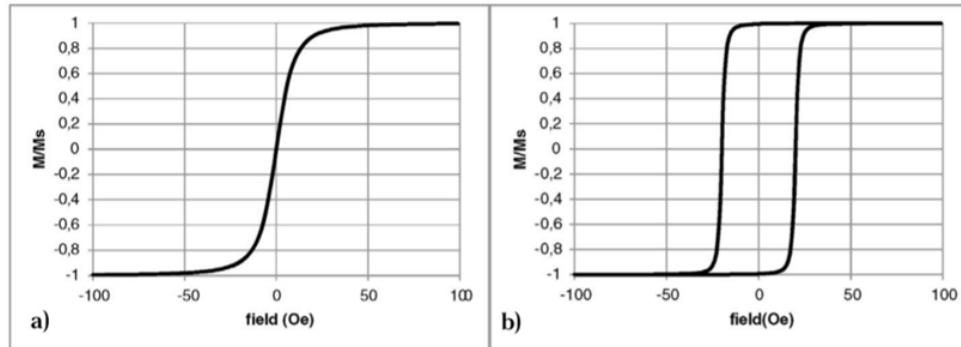


Figura 19: Magnetización en función del campo magnético externo aplicado para diferentes nanopartículas. (a) Partículas superparamagnéticas y (b) partículas monodominio. Imagen adaptada de [40]

caciones [47]. También se han encontrado nanoimanes en insectos, pájaros y otras criaturas [43]. Se han encontrado partículas en el pico y el oído interno de las palomas, y parecen ser responsables de parte de la capacidad de las aves para orientarse con el campo magnético terrestre [45].

En la actualidad, se reconocen seis formas cristalinas diferentes de óxido de hierro. La figura 20 presenta un esquema de los óxidos de hierro y sus fases cristalinas más conocidas. En los óxidos de hierro, el hierro puede estar solo en estado de oxidación trivalente (Fe^{3+} , férrico), solo en estado divalente (Fe^{2+} , ferroso), o tanto en estado trivalente como divalente. Esto configura los diferentes ambientes químicos locales dentro de las posibles estructuras cristalinas [23].

La magnetita (Fe_3O_4) es uno de los materiales principales con los que se han realizado experimentos relacionados con medición SAR e hipertermia magnética. La representación de la celda convencional cristalina de este material también se presenta en la figura 20 [23].

Es importante mencionar que un sistema de nanopartículas magnéticas se presenta convencionalmente en forma de “ferrofluido”. Como su nombre lo indica, es una suspensión coloidal de

NPMs dispersadas en un líquido portador que no se agrega incluso después de una exposición prolongada a la gravitación o a un campo magnético. Los líquidos usados como portadores suelen ser agua, alcoholes o éteres, aceites, o solventes orgánicos [40, 23].

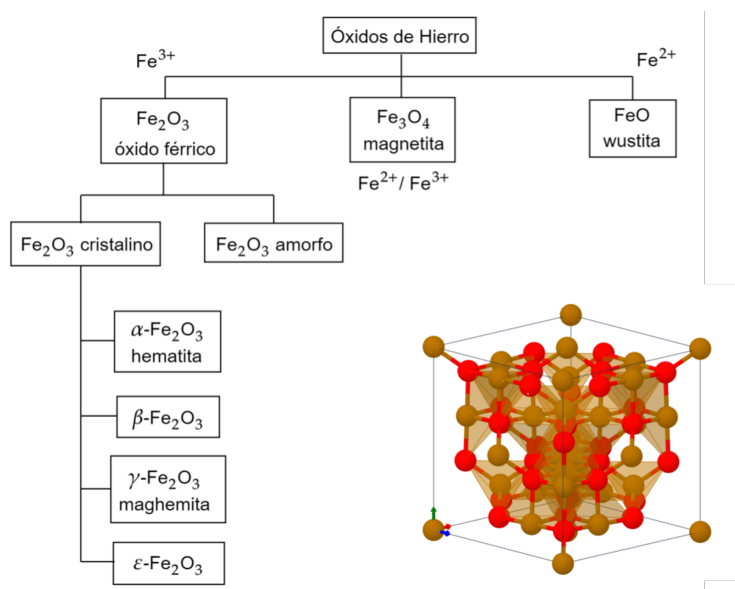


Figura 20: Esquema de clasificación de los óxidos de hierro y celda convencional para la estructura de la Magnetita, Fe_3O_4 . Las esferas de color rojo representan los átomos de oxígeno y las esferas de color marrón representan los átomos de hierro. Imagen adaptada de [40, 23].

2.2.2. Tasa de absorción específica - SAR

Dentro de un ferrofluido las nanopartículas monodominio se encuentran en un estado superparamagnético, donde cada una de estas posee un supermomento magnético, pero entre ellas sus momentos magnéticos se encuentran orientados de manera aleatoria, por lo que en ausencia de un campo magnético, el fluido no presenta magnetización neta si las nanopartículas interactúan poco. Al aplicarse un campo magnético alterno, las nanopartículas reciben energía del campo para redireccionar los momentos magnéticos y así vencer la barrera de energía generada principalmente por

la anisotropía y de esta manera alinearse con el campo [1]. Las nanopartículas magnéticas no son totalmente esféricas por lo que es natural que presenten anisotropía por su forma.

Cuando un sistema de nanopartículas magnéticas se somete a un campo magnético oscilante, estas absorben energía que luego es disipada en forma de calor, principalmente por cuatro procesos: corrientes de fuga, histéresis, relajación y resonancia. No obstante, el segundo y tercero de estos mecanismos son los que más influyen en el calentamiento de las nanopartículas [1].

Para que el proceso SAR se dé eficientemente se debe tener un fuerte acoplamiento entre el campo magnético de radiofrecuencia aplicado y los momentos magnéticos de las partículas. Este acoplamiento hace que el sistema de nanopartículas realice ciclos de magnetización periódicos, que implican la generación de calor por la rápida reorientación de los momentos magnéticos de las partículas, misma que implica vencer sus diferentes tipos de anisotropías magnéticas y posibles energías de interacción mutuas.

Para nanopartículas que presentan una estructura magnética monodominio, el mecanismo de relajación dominante se debe a la rotación del momento magnético de la partícula y es gobernado por la relajación de Néel cuando se trabaja a las frecuencias que abordan este trabajo. Para partículas de varias decenas de nanómetros, sometidas a campos magnéticos alternos de frecuencias mucho más bajas (del orden de 100 kHz), predomina la relajación de Brown, que se explica por la rotación de las partículas dentro del líquido donde están contenidas [1]. Una representación esquemática se muestra en la figura 21.

Cuando se utilizan nanopartículas magnéticas para el tratamiento de tumores malignos por hipertermia magnética estas se acumulan en el tumor y un campo magnético en radiofrecuencia es aplicado. A través de la relajación de Néel y Brown (figura 22), se desprende calor de las nanopartículas calentando el tejido del tumor. El tiempo de relajación de Néel depende del tamaño de las

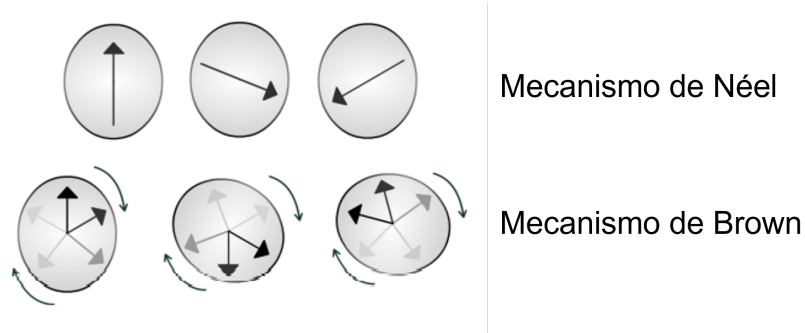


Figura 21: Representación de los mecanismos de relajación de Néel y de Brown. Tomado de [1].

nanopartículas, mientras que el tiempo de relajación de Brown, depende del radio hidrodinámico de las nanopartículas y de la viscosidad del fluido en el que se encuentren [48]. El éxito de esta técnica depende de la combinación de varios factores como una síntesis adecuada, previa caracterización de las nanopartículas, biocompatibilidad, evaluación de su comportamiento bajo las condiciones específicas de la operación, una aplicación efectiva sobre los tejidos objetivo, el monitoreo constante de la temperatura y limitaciones de seguridad al inducir el campo magnético [49, 50].

El mecanismo de relajación de Néel predice que el tiempo de relajación del momento magnético de una nanopartícula con anisotropía uniaxial entre las dos direcciones de magnetización. τ_N está dado por:

$$\tau_N = \tau_0 e^{\frac{KV_M}{kT}} \quad (5)$$

Donde τ_0 es el periodo de relajación característico, K es la densidad de energía de anisotropía magnética, V_M es el volumen de la nanopartícula, k es la constante de Boltzmann y T es la temperatura.

Por otro lado, el tiempo de relajación de Brown, τ_B , corresponde a:

$$\tau_B = \frac{3\eta V_H}{kT} \quad (6)$$

Donde η es la viscosidad del fluido y V_H es el volumen hidrodinámico de las nanopartículas.

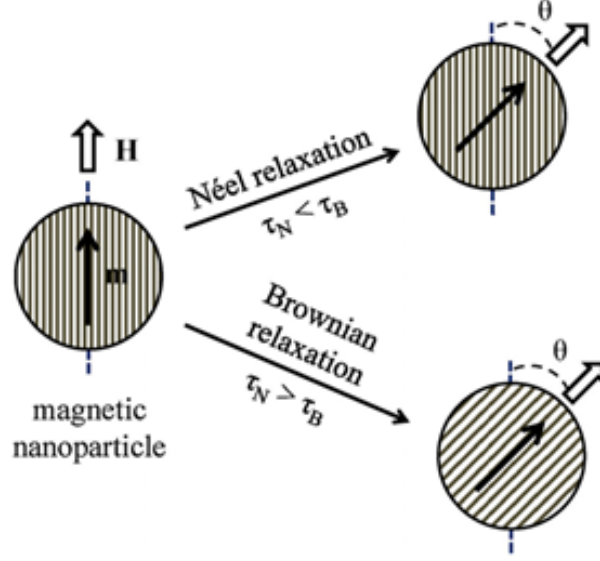


Figura 22: Relajación Néel-Browniana para la generación de calor a partir de nanopartículas expuestas a un campo magnético alterno. Tomado de [48].

El tiempo de relajación efectivo, τ , se define como:

$$\tau = \frac{\tau_N \tau_B}{\tau_N + \tau_B} \quad (7)$$

El calor es disipado por las nanopartículas debido al retraso en la relajación del momento magnético al ser sometidas a un campo magnético alterno externo, con un tiempo requerido para la inversión magnética menor que los tiempos de relajación de las nanopartículas. La disipación de calor equivale a:

$$P = \mu_0 \chi'' f H_{max}^2 \quad (8)$$

Donde P es la tasa de disipación calorífica instantánea, μ_0 es la permeabilidad magnética del vacío, χ'' es la parte imaginaria de la susceptibilidad magnética, f es la frecuencia del campo magnético aplicado y H_{max} es la intensidad máxima del campo magnético aplicado [48].

Esta relación entre el campo magnético aplicado a las nanopartículas y el calor disipado por ellas es cuantificada mediante la tasa de absorción específica o SAR. La tasa de absorción específica es un parámetro fundamental de la hipertermia magnética aplicada a un sistema de nanopartículas [51, 52], que indica la cantidad de calor por unidad de tiempo y por unidad de masa de las nanopartículas (potencia calorífica específica) que estas entregan a un tejido vivo o medio que las rodea, de modo que se eleve la temperatura hasta ocasionar apoptosis en las células cancerígenas o el efecto deseado en el medio que las rodea [53]. Con base en este orden de ideas, se define la magnitud SAR puntualmente como:

$$SAR = \frac{P}{m_{NPMs}} \quad (9)$$

Donde P es la potencia térmica generada, y m_{NPMs} es la masa de las nanopartículas magnéticas. De acuerdo con el modelo de Rosensweig [54], la potencia térmica P es dependiente de:

$$P = \pi\mu_0\chi_0H_0^2f \frac{2\pi f\tau}{1+(2\tau)^2} \quad (10)$$

Donde: μ_0 es la permeabilidad magnética del vacío, χ_0 es la susceptibilidad de equilibrio, H_0 es la amplitud de la intensidad del campo magnético aplicado, f es la frecuencia del campo magnético externo, y τ el tiempo de relajación de la magnetización.

Debido a la alta dependencia que presenta el parámetro SAR con respecto a la magnitud H , y la frecuencia f del campo magnético alterno aplicado, calcular el valor SAR previamente a la planificación de la terapia requiere una instrumentación específica capaz de generar un campo magnético con las especificaciones deseadas.

El valor SAR es una función multiparamétrica, proporcional al área A encerrada por el ciclo de histéresis del sistema de nanopartículas magnéticas, esto es [2]:

$$SAR = \frac{f\mu_0}{\rho} \int_{-H_{max}}^{H_{max}} HM(H)dH = \frac{f\mu_0A}{\rho} \quad (11)$$

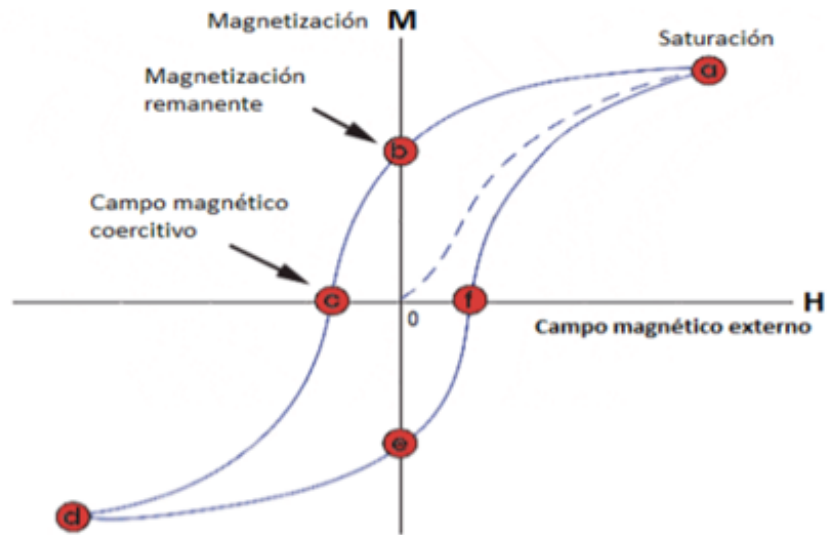


Figura 23: Curva de magnetización M versus campo magnético aplicado H , con comportamiento histerético. Tomado de [2].

Donde f es la frecuencia a la cual el campo magnético H completa los ciclos de histéresis (figura 23) al ser aplicado sobre la muestra. $M(H)$ es la magnetización que adquiere la muestra bajo la aplicación del campo magnético H , μ_0 es igual a $4\pi \times 10^{-7} \text{Hm}^{-1}$ y ρ es la densidad del material magnético.

Al aumentar el tamaño de las nanopartículas la magnetización de saturación aumenta proporcionalmente hasta cierto valor, por lo que las nanopartículas monodispersas de gran tamaño presentan una alta magnetización de saturación que mejora la capacidad de calentamiento de las nanopartículas [55]. Por lo tanto, nanopartículas magnéticas (por ejemplo de un óxido de hierro) con diámetros menores a 7 nm presentan un valor SAR bajo, mientras que las nanopartículas de tamaños comprendidos entre 14 nm y 16 nm cuentan con un valor SAR más alto, lo que las hace más adecuadas para terapias con hipertermia magnética eficientes sin efectos secundarios significativos [56, 57].

Las nanopartículas magnéticas que contienen superficies de menor energía tienen una anisotropía magnética más baja y una magnetización de saturación más alta. Esto se demostró en los trabajos [12, 48] una mayor eficiencia de calefacción al ser utilizadas las nanopartículas magnéticas en experimentos con ratones. Por ejemplo, nanopartículas esféricas de óxido de hierro mostraron valores SAR más bajos en comparación con las nanopartículas de geometría cúbica con un volumen equivalente.

Nanopartículas magnéticas con valores altos de SAR son ideales para aplicaciones clínicas efectivas con hipertermia magnética, ya que permiten el uso de una dosis baja de soluciones con nanopartículas. Ciertas condiciones permiten maximizar el valor SAR [2], sin embargo, el diferente rango de alcance de las interacciones magnéticas entre las partículas y su elevada no linealidad dificultan formular un modelo de síntesis de las nanopartículas cuyas características y propiedades faciliten alcanzar los valores SAR mayores [58]. No obstante, para un sistema de nanopartículas dado, se puede maximizar el SAR a través del campo magnético alterno aplicado, construyendo su fuente con unos parámetros específicos calculados previamente [59, 60], para adquirir los valores deseados. La optimización de la bobina (como en la figura 24) con núcleo de aire es crucial para incrementar el campo magnético alterno en la región donde estará situada la muestra.

Para operar con una nueva metodología biotecnológica se deben aprobar parámetros exigentes y experimentaciones con pruebas tipo *in vitro* e *in vivo* que consientan la utilización de la metodología que se esté proponiendo [1]. El resultado debería ser que no existan consecuencias ni reacciones adversas que puedan alterar las propiedades intrínsecas de un sistema biológico [16]. En la mayoría de los casos, las nanopartículas de óxido de hierro como la magnetita, maghemita y las de hierro-platino y hierro-cobalto, han mostrado ser las más adecuadas para tratamientos con hipertermia magnética. No obstante, los coloides de magnetita Fe_3O_4 han mostrado propiedades de mejor calentamiento, baja toxicidad y alta compatibilidad biológica [62]. Con base en la docu-

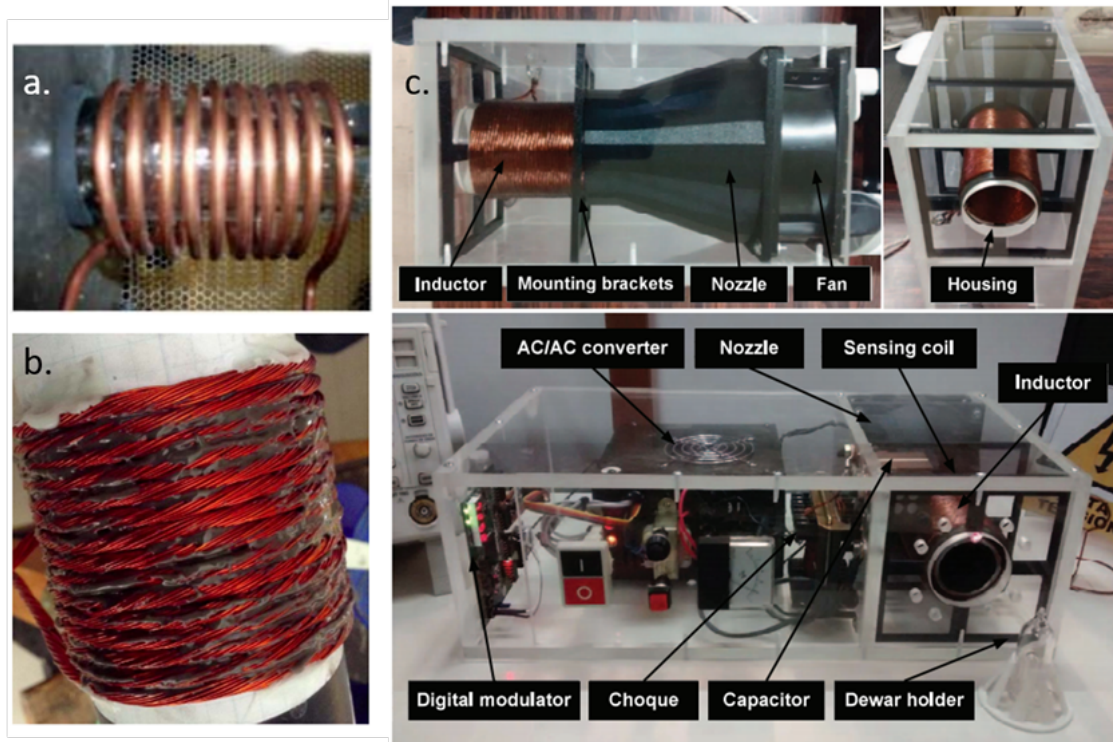


Figura 24: Bobinas de actuación, donde a) es un prototipo y b) es el modelo final implementado en [60], y c) es el prototipo del sistema acoplado con la bobina usado en [61].

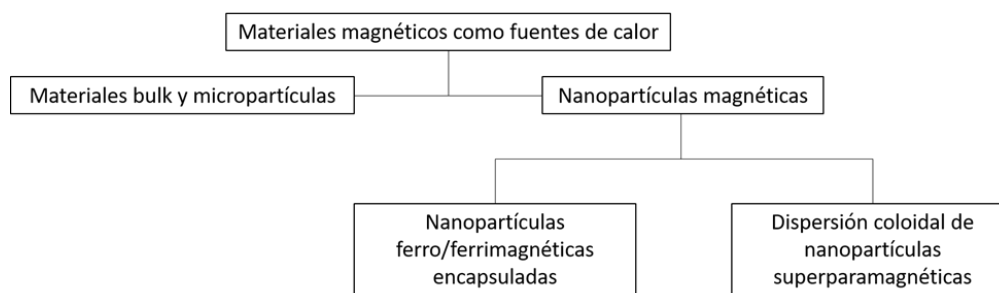


Figura 25: Clasificación de materiales magnéticos para hipertermia. Imagen tomada de [64].

mentación de [1], para usar nanopartículas magnéticas en tratamientos con hipertermia es necesario llevar a cabo estudios de viabilidad que indiquen su biocompatibilidad. Además de la hipertermia magnética, también se realizan tratamientos medicinales con nanopartículas magnéticas como plataformas para la liberación controlada de fármacos o para asistir a un analito particular. Esto es gracias a que se puede activar de forma remota sistemas nanoestructurados por medio de campos magnéticos [63]. La figura 25 muestra la clasificación de materiales magnéticos para hipertermia como fuentes de calor.

Los estudios realizados por Brusentsov et al [65] en el 2002, describen la evolución del volumen tumoral que se realizó con un grupo de 36 ratones con sarcoma MX11 inducido. El grupo fue dividido en los subgrupos de control, de población con inyecciones intratumorales de fluidos magnéticos de dextran-ferrita y dos subgrupos de poblaciones inyectadas con los fluidos magnéticos de dextran-ferrita y sometidos a un campo magnético con gradiente de campo fijo. Los resultados que obtuvieron se muestran en la figura 26.

De estos resultados se dedujo que los ratones que no fueron tratados de ninguna manera presentaron un aumento de volumen tumoral, al igual que los ratones tratados únicamente con la inyección de fluido magnético. Sin embargo, los grupos que fueron tratados tanto con el fluido de dextran-ferrita y además con el campo magnético alterno en la región de las radiofrecuencias, presentaron una reducción significativa del volumen tumoral y reportan además un aumento en la expectativa

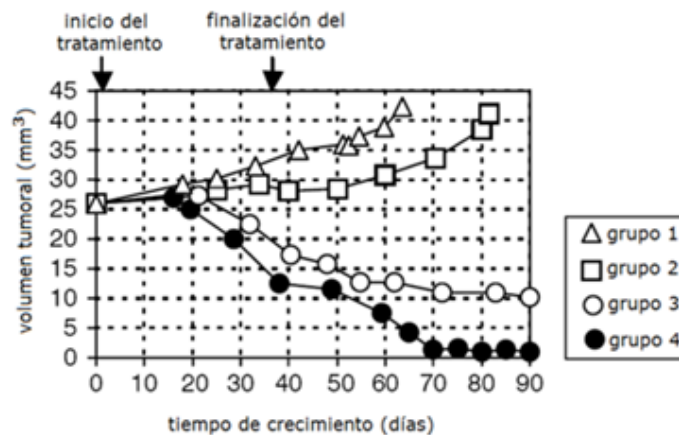


Figura 26: Volumen resultante del sarcoma en diferentes grupos de ratas, representado en la media de cuatro experimentos independientes. Donde el grupo 1 son las ratas de control, el grupo 2 son las ratas tratadas con la inyección intratumoral de dextran-ferrita, los grupos 3 y 4 son las ratas tratadas con inyección de DF y sometidas a un campo magnético permanente de radiofrecuencias. Imagen tomada de [1].

de vida del 150% [65].

Es importante resaltar que la reducción del volumen tumoral no es un parámetro determinante de control tumoral debido a que los tumores cuentan, además de las células cancerígenas, con un tejido conjuntivo laxo compuesto de células sanas, vasos sanguíneos y matriz extracelular, llamado estroma [10]. Un tumor puede estar en una etapa avanzada de su desarrollo en una neoplasia (masa anormal cuando las células se reproducen sin control o no mueren) específica generando que la reducción de volumen no sea considerable [3]. El objetivo de este estudio fue el de establecer una relación directa entre la disminución de volumen tumoral con el calentamiento de células a través de nanopartículas magnéticas sometidas a un campo magnético alterno en la región de las radiofrecuencias.

La figura 27 muestra la medición del incremento de la temperatura en una zona tumoral y el

recto, y la aplicación de un campo magnético de gran amplitud y frecuencia en un grupo de ratones, realizada en el 2005 por Hilger et al. [66]. Los resultados en la figura 28 mostraron un grupo de ratones cuyos tumores implantados habían colapsado debido a que sus células hicieron apoptosis o muerte celular programada.

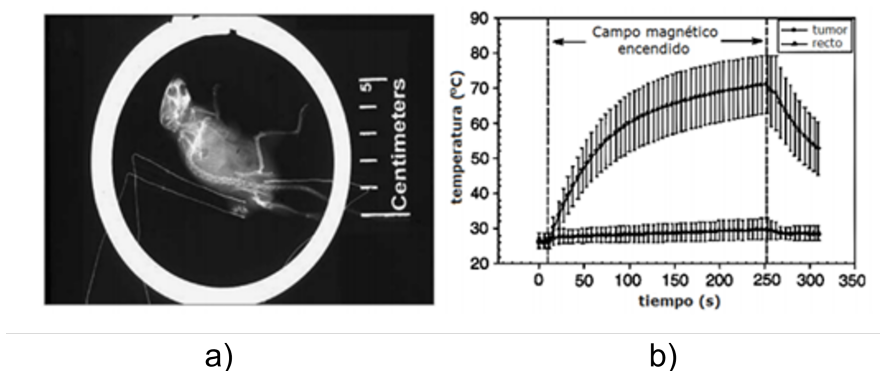


Figura 27: Experimento de calentamiento de tumores en ratones. Donde a) es una radiografía que muestra la posición de los termosensores en la periferia distal y proximal del tumor, b) es la variación de temperatura rectal e intratumoral durante la exposición de 10 ratones con tumores sometidos a un campo magnético de 410 MHz de frecuencia y magnitud 11.06 kOe. Imagen tomada de [66].

Los parámetros bajo los cuales se lleva a cabo el experimento, frecuencia e intensidad de campo, son elevados. Para optimizar la cantidad de material magnético que se tiene para la prueba es necesario reducir considerablemente estos parámetros.

La figura 29 muestra el trabajo de [49] donde dos poblaciones de ratones, una tratada con hipertermia magnética y la otra sirviendo de referencia, fueron estudiadas con tumores inducidos. Los resultados muestran que empleando nanopartículas magnéticas se alcanza una reducción significativa del tamaño del tumor.

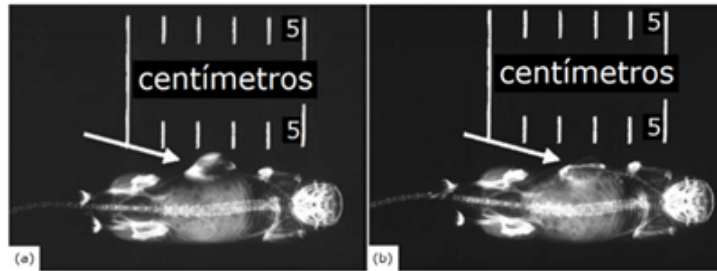


Figura 28: Radiografía de un ratón con tumor inducido. Donde a) es antes y b) es después del calentamiento por hipertermia magnética del tumor. Imagen tomada de [66].

2.2.3. Diseño e instrumentación del sistema SAR

Las etapas de hardware de un sistema medidor de tasa de absorción específica se ilustran de manera general en la figura 30, que presenta las diferentes etapas constituyentes. La primera etapa es la potencia, la que permite que el sistema completo se active y funcione. El dispositivo de medición SAR (y en general cualquiera que se use para el mismo fin) requiere de una unidad generadora de campos magnéticos alternos para excitar el sistema de nanopartículas magnéticas (NPMs). Generalmente dicha unidad debe proporcionar densidades de flujos magnéticos del orden de decenas de mT y frecuencias entre 100 kHz y 1 MHz.

En términos prácticos, esto se puede lograr -como se muestra en el diagrama- mediante la operación de un circuito inversor (tipo puente H) que invierte el sentido de flujo e una corriente eléctrica extraída de una fuente de potencia DC y la entrega a carga de naturaleza inductiva, generando una onda de corriente que circula sobre esta produciendo el campo magnético alterno deseado. Esta última parte corresponde a la etapa de actuación, que tiene como elemento central el inductor o “bobina de actuación”, cuya finalidad es ser un transductor de energía eléctrica en energía magnética. De igual manera, para la generación de los campos mencionados suelen requerirse demandas de corriente significativas. Surge por tanto un primer problema para la operación de una bobina en estas circunstancias. Al trabajar en régimen AC, una bobina o inductor se comporta como un



Figura 29: Tratamiento de tumores en ratones con nanopartículas tipo nanoflor de $Fe_{0,6}Mn_{0,4}O$ (fotos superiores) y evolución del tumor en ratones no tratados (fotos inferiores). Tomado de [48].

elemento que se opone a cambios en la corriente. A esto se le conoce como reactancia inductiva, y esta depende de la frecuencia de operación y la inductancia de la bobina, que corresponde a:

$$X_L = \omega L = 2\pi fL \quad (12)$$

Donde ω es la frecuencia angular de la señal de corriente y L el valor de la inductancia; ambos directamente proporcionales a esta reactancia u oposición al paso de corriente. Para solucionar esta limitación, en la literatura se recomienda operar el elemento inductivo como un circuito resonante RLC, esquematizado en la figura 31, de forma que se trabaje con la onda de corriente alterna a la frecuencia de resonancia del circuito.

Los circuitos RLC paralelos, como el presentado en la figura 31, entran en resonancia cuando las reactancias inductiva y capacitiva son iguales, es decir, que los dos caminos paralelos que puede

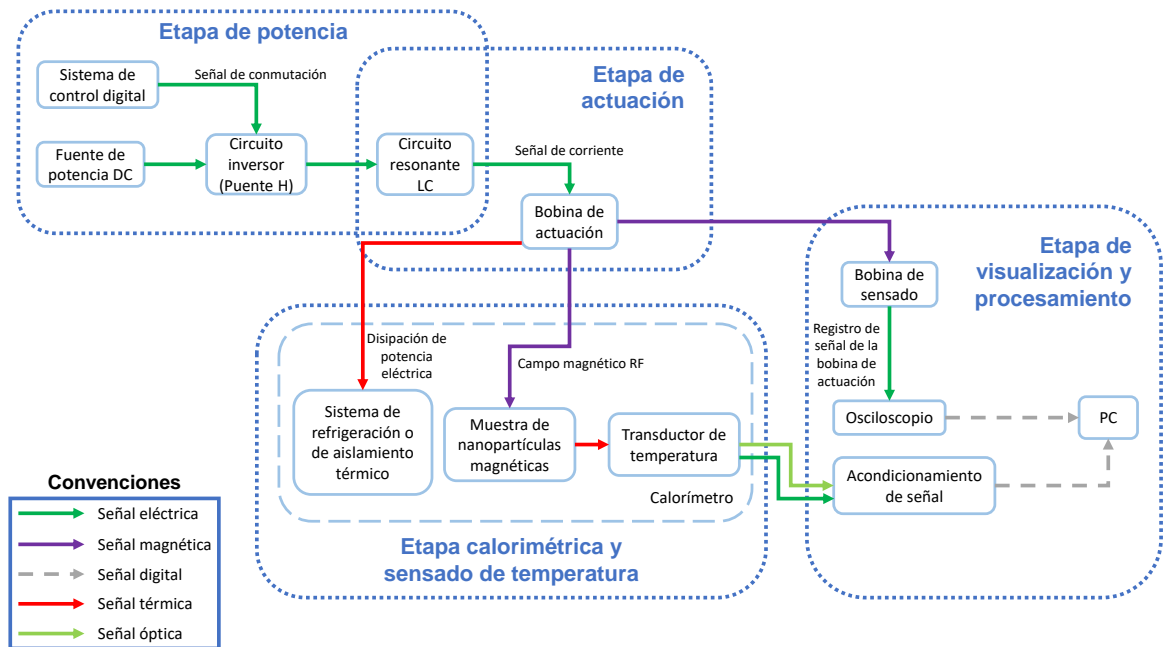


Figura 30: Diagrama del funcionamiento general de un sistema de medición de tasa de absorción específica (SAR) para nanopartículas magnéticas. Se presenta discriminado por etapas.

tomar la corriente tienen la misma reactancia. Por lo tanto, la impedancia compleja de un circuito RLC paralelo es la que sigue:

$$Z(\omega) = \frac{\frac{1}{i\omega C} (R + i\omega L)}{\frac{1}{i\omega C} + R + i\omega L}$$

simplificando:

$$Z(\omega) = -i \frac{R + iL\omega}{iCL\omega^2 + CR\omega - i}$$

multiplicamos numerador y denominador por i para obtener

$$Z(\omega) = \frac{R + iL\omega}{-CL\omega^2 + iCR\omega + 1}$$

racionalizamos

$$Z(\omega) = \frac{R + iL\omega}{-CL\omega^2 + iCR\omega + 1} \frac{-CL\omega^2 - iCR\omega + 1}{-CL\omega^2 - iCR\omega + 1}$$

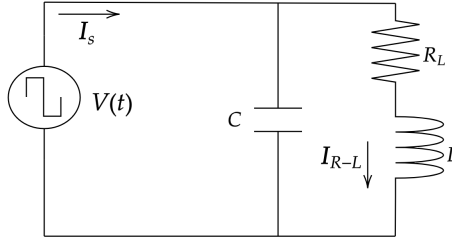


Figura 31: Esquema de un circuito tanque resonante con la capacitancia y la inductancia en paralelo. La señal cuadrada representa el circuito Puente H. [23].

$$Z(\omega) = \frac{(R + iL\omega)(-CL\omega^2 - iCR\omega + 1)}{(1 - CL\omega^2)^2 + (CR\omega)^2}$$

$$Z(\omega) = \frac{(-iCL^2\omega^3 + iL\omega - iCR^2\omega + R)}{C^2L^2\omega^4 + C^2R^2\omega^2 - 2CL\omega^2 + 1}$$

ahora obtenemos la norma de $Z(\omega)$

$$\|Z(\omega)\| = \frac{\sqrt{R^2 + (-CL^2\omega^3 + L\omega - CR^2\omega)^2}}{C^2L^2\omega^4 + C^2R^2\omega^2 - 2CL\omega^2 + 1} = \frac{\sqrt{(L^2\omega^2 + R^2)}}{\sqrt{(C^2L^2\omega^4 + C^2R^2\omega^2 - 2CL\omega^2 + 1)}}$$

Como método de maximización se minimiza el denominador debido a que el numerador es monótonamente creciente. Para ello primero lo derivamos e igualamos a cero:

$$(C^2L^2\omega^4 + C^2R^2\omega^2 - 2CL\omega^2 + 1)' = 2\omega(C)^2(R)^2 - 4\omega CL + 4\omega^3(C)^2(L)^2 = 0$$

Cuyas soluciones son: $\left\{0, -\frac{1}{2}\frac{\sqrt{2}}{CL}\sqrt{-C^2R^2 + 2CL}, \frac{1}{2}\frac{\sqrt{2}}{CL}\sqrt{-C^2R^2 + 2CL}\right\}$. De estas raíces solo se toma la positiva no nula que al simplificar nos puede dar la frecuencia de resonancia como se muestra en la ecuación 13. Cabe aclarar que se verificó la segunda derivada para observar la concavidad, la cual dio positiva en nuestro rango de trabajo y confirma así que es un mínimo en la expresión y por tanto un máximo en la norma de la impedancia. Además, se comprobó por el método de corrientes de Kirchhoff y se llegó al mismo resultado.

$$f_R = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{1}{CL} - \frac{R^2}{2L^2}} \quad (13)$$

A esta frecuencia de resonancia la corriente a través del inductor es la máxima, mientras que a frecuencias diferentes sucede una atenuación debida a la reactancia inductiva. Asimismo, la capacitancia de este circuito generalmente está dada por lo que se llama un “circuito tanque” o banco de capacitores, muy empleado en circuitos para radio-frecuencias [23]. Por otra parte, la resistencia que se tiene en cuenta en los cálculos es debida al efecto piel que experimenta una onda de corriente en un metal, la cual aumenta con la frecuencia. A frecuencias bajas este efecto no necesita ser considerado y solo se usa la expresión $f_R = \frac{1}{2\pi\sqrt{CL}}$.

A continuación se resaltan algunas componentes y configuraciones electrónicas que fueron determinantes en la elaboración del circuito y en los experimentos y pruebas de validación que se llevaron a cabo.

Pulse Width Modulator - PWM SG3525

La modulación de frecuencia de pulso (PFM) y la modulación de ancho de pulso (PWM) son dos tipos de técnicas utilizadas en circuitos integrados de control para fuentes de alimentación conmutadas.

El método de control de voltaje utiliza un voltaje de retroalimentación, comparándolo con un valor de referencia para establecer un ciclo de trabajo del PWM, a cambio de controlar el voltaje de salida de SMPS (*Switch Mode Power Supply*). Mientras que el método de control de corriente usa la corriente de salida del inductor para compararla con el valor de referencia y establecer el ciclo de trabajo del PWM. Cabe resaltar que para este proyecto se ha utilizado un controlador PWM en modo de control de voltaje en un inversor de onda sinusoidal pura. El integrado SG3525 se utiliza en la parte del convertidor para controlar el voltaje de salida y para la conmutación de los transistores MOSFETs conectados al interruptor del convertidor push-pull [67]. Algunas características que

fueron decisivas para su uso en este integrado en el proyecto fueron:

- Puede funcionar con una tensión de alimentación de entre 8 y 35 V.
- Su funcionamiento tiene un rango de frecuencia de 100 a 400 kHz.
- La potencia máxima que puede disipar es de 100 W.
- Proporciona dos señales de modulador de ancho de pulso que se complementan entre sí.
- Se utiliza para proyectos de electrónica de potencia y también para fuentes de alimentación conmutadas.
- Ofrece circuitos de retroalimentación para controlar el voltaje de salida, comparando la señal de retroalimentación con un voltaje de referencia.
- Tiene un circuito de protección que apaga la señal PWM según el límite de corriente de retroalimentación, y
- Proporciona una función de control de tiempo muerto versátil entre señales de conmutación para encender o apagar instrumentos como transistores MOSFET, IGBTs y otros dispositivos de potencia.

Integrado MOSFET/IGBT IR2110

Los IR2110 son controladores de transistores MOSFET e IGBT de potencia de alta velocidad y alto voltaje, con canales de salida independientes con referencia de lado alto y bajo. Las entradas lógicas son compatibles con salidas estándar CMOS o LSTTL, hasta lógica de 3.3 V. La salida de los controladores cuenta con una etapa de amplificación de corriente de pulso, diseñada para un mínimo de conducción cruzada. Los retardos de propagación se combinan para simplificar el uso en aplicaciones de alta frecuencia. El canal flotante se puede utilizar para activar un MOSFET o IGBT de potencia de canal N en la configuración del lado alto que opera hasta 500 o 600 V, y sus terminales de salida pueden proporcionar una corriente máxima de hasta 2 A [68]. La figura 32

muestra la conexión típica estándar de estos integrados.

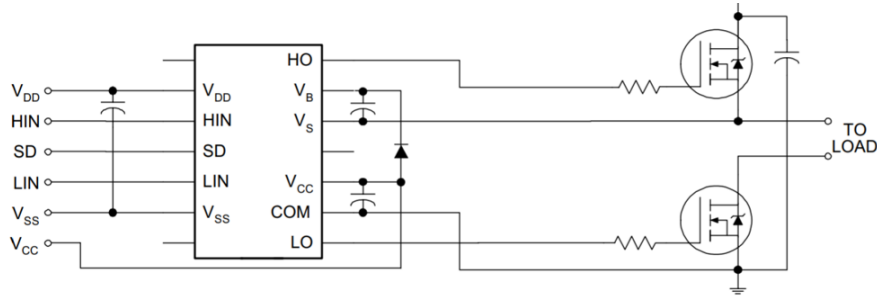


Figura 32: Esquema de las conexiones eléctricas típicas entre un Integrado IR2110 y dos MOSFETs. Esquema tomado de [68].

Configuración *bootstrap*

El bootstrap es un método para activar un MOSFET cuyo surtidor se encuentra a un potencial flotante. En la figura 33 se puede notar que el diodo D_{boot} permite cargar el capacitor C_{boot} cuando el MOSFET Q2 está en conducción. Luego la figura 34 muestra que el C_{boot} es descargado en la compuerta de Q1 para activarlo cuando Q2 está en circuito abierto. Como se puede observar a la compuerta de Q1 se aplica un potencial que es la suma del potencial del surtidor de Q1 más el potencial de carga de C_{boot} garantizando así una diferencia de potencial cercano al de la fuente de alimentación del controlador de los MOSFETs.

Los fabricantes sugieren que la capacitancia, C_{boot} , debe ser, como mínimo, diez veces la capacitancia de compuerta, C_g , del MOSFET:

$$C_g = \frac{Q_g}{V_{Q1g}} \quad (14)$$

Donde Q_g es la carga de compuerta del MOSFET y su valor puede ser encontrado en la hoja de datos del mismo y $V_{Q1g} = V_{DD} - V_{diodo_{boot}}$ es la diferencia de potencial a la que se carga C_{boot} con

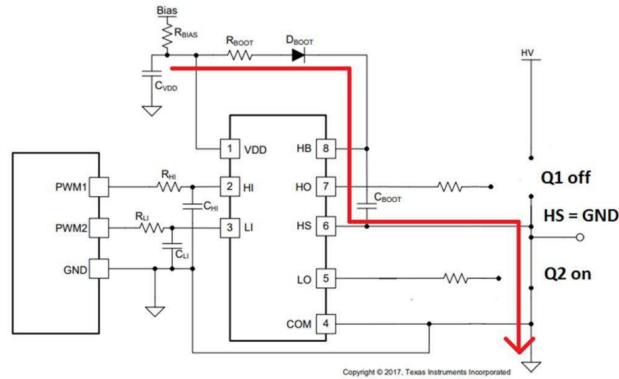


Figura 33: Esquema del recorrido de carga de la configuración *bootstrap*. Esquema tomado de [69].

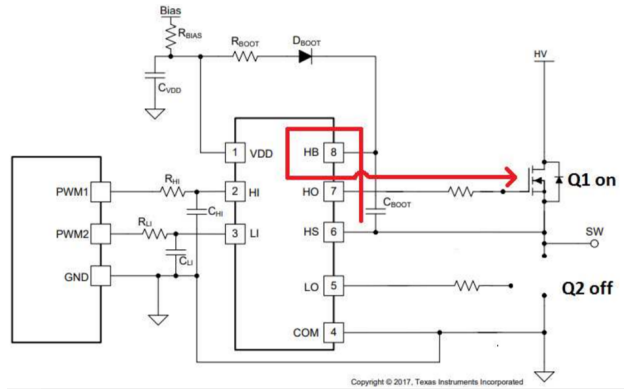


Figura 34: Esquema del recorrido de descarga del capacitor del *bootstrap*. Esquema tomado de [69].

V_{CC} siendo el potencial de la fuente de alimentación del IR2110 y $V_{diodoboot}$ la caída de potencial en el diodo. Quedando entonces:

$$C_{boot} \geq 10 \times C_g \quad (15)$$

Este es el valor mínimo de C_{boot} y su valor máximo lo determinará la frecuencia de trabajo y la resistencia de la compuerta del MOSFET. En nuestro caso se buscaron constantes de tiempo, $\tau = RC$, inferiores al semiperiodo de cada ciclo, ya que el capacitor no usará un porcentaje alto de su carga en cada operación. Por último, con respecto al bootstrap, se debe adaptar un capacitor, C_{VDD} , a la fuente de alimentación del IR2110 para proporcionar la carga de C_{boot} lo suficientemente rápido

sin agotarla, para lo cual los fabricantes sugieren que $C_{VDD} = 10 \times C_{boot}$.

Existen diferentes configuraciones de bobinas dependiendo de la aplicación y tipo de experimento donde se vayan a evaluar las NPMs. Por ejemplo, para ferrofluidos se suelen usar solenoides y para cultivos celulares o experimentos in vitro es más frecuente usar bobinas planares (tipo panqueque). Paralelo a esto es útil la construcción de una segunda bobina, llamada bobina de colección, la cual tiene como finalidad medir el campo magnético alterno generado por la bobina de actuación, permitiendo conocer en todo momento su magnitud y tener así un control de lazo cerrado sobre la etapa de potencia y actuación. Para cerrar la descripción general del sistema, la etapa calorimétrica y de sensado de temperatura contiene la muestra que será evaluada para determinar su magnitud SAR. En el caso de una muestra de ferrofluido, esta se deposita en algún tipo de portamuestra (viales de vidrio; tubos de ensayo; viales Eppendorf; etc) y se ubica en la región donde el campo generado por el inductor sea máximo y con mayor homogeneidad, de forma que, en promedio, las NPMs reciban la misma energía.

2.2.4. Eficiencia

La eficiencia de cualquier planta se define como:

$$\eta = \frac{P_{salida}}{P_{entrada}} \times 100\% \quad (16)$$

Se mide la potencia final que desarrolla la bobina de actuación para poder establecer esta eficiencia. Esta magnitud debe maximizarse debido a que se busca alcanzar campos magnéticos convenientes (en este caso de 10 mT) utilizando una potencia eléctrica razonable. Se comienza encontrando la energía E almacenada por el campo magnético generado por la bobina en un volumen V del espacio:

$$\begin{aligned}
B(t) &= B_0 \text{sen}(\omega t) \\
\frac{dB}{dt} &= B_0 \omega \text{cos}(\omega t) \\
E &= \frac{B^2}{2\mu_0} V
\end{aligned}
\tag{17}$$

Donde V es el volumen de la muestra y μ_0 es la permeabilidad magnética en el vacío, que corresponde a $4\pi \times 10^{-7} \left[\frac{Tm}{A}\right]$. Entonces la potencia instantánea desarrollada por la bobina generadora del campo magnético en un cuarto de oscilación está dada por:

$$\begin{aligned}
P &= \frac{dE}{dt} = \frac{V |B|}{2\mu_0} \frac{d|B|}{dt} \\
P &= \frac{\omega V B_0^2}{2\mu_0} \text{sen}(2\omega t), \quad 0 < t < \frac{T}{4}
\end{aligned}
\tag{18}$$

Se usa valor absoluto porque la energía no depende de la dirección del campo magnético, siempre es un valor positivo. Se obtiene el promedio de esta potencia en el primer cuarto de periodo ya que es positivo. Entonces la potencia promedio desarrollada en un ciclo de oscilación del campo magnético está dada por:

$$\begin{aligned}
\bar{P} &= \frac{4}{T} \int_0^{\frac{T}{4}} \frac{\omega V B_0^2}{2\mu_0} \text{sen}(2\omega t) dt \\
\bar{P} &= \frac{V B_0^2 \omega}{\pi \mu_0}
\end{aligned}
\tag{19}$$

como $\omega = 2\pi f$, entonces:

$$\bar{P} = \frac{2V B_0^2 f}{\mu_0}
\tag{20}$$

Esta última es la potencia media que se le ingresa al sistema, ya que las nanopartículas invierten sus momentos magnéticos y también experimentan un incremento en su energía en los otros tres cuartos de periodo faltantes de forma simétrica.

Por otro lado, la potencia de salida por unidad de masa corresponde al valor SAR por el volumen de la muestra:

$$P = \frac{C \Delta T}{xm \Delta t} \quad (21)$$

Donde C es el calor específico de la muestra, x es la fracción de masa de muestra magnética en la muestra, m es la masa de la muestra y $\frac{\Delta T}{\Delta t}$ es la tasa de cambio de la temperatura en la zona lineal de la curva.

Por lo tanto:

$$\eta = \frac{P_{salida}}{P_{entrada}} \times 100 \% \quad (22)$$

$$\eta = \frac{\frac{C \Delta T}{xm \Delta t}}{\frac{2VB_0^2 f}{\mu_0}} \times 100 \%$$

En un circuito de corriente alterna las amplitudes de voltaje y corriente se relacionan mediante la impedancia del circuito Z :

$$V = IZ \quad (23)$$

Si se usan los valores eficaces *rms* para el voltaje y la corriente se tendría la expresión:

$$V_{rms} = I_{rms}Z \quad (24)$$

$$\frac{V}{\sqrt{2}} = \frac{I}{\sqrt{2}}Z$$

La impedancia Z depende tanto de la resistencia como de la reactancia de los componentes que forman el circuito. En un circuito tanque RLC, con la capacitancia en paralelo con la resistencia y la inductancia, las impedancias corresponden a:

$$Z_C = -jX_C \quad (25)$$

$$Z_{RL} = R + jX_L$$

Donde X_L y X_C son la reactancia inductiva y la reactancia capacitiva, respectivamente. La corriente que circula por el inductor será igual que la que circula por la componente resistiva y está dada por:

$$I_{RL} = \frac{Z_C I_T}{Z_C + Z_{RL}} \quad (26)$$

En la cual I_T es la corriente total suministrada al circuito y I_{RL} es el fasor de corriente a través de la sección RL .

Por ser un sistema armónico, la potencia disipada es diferente a la de un sistema con corriente directa. La potencia media de un circuito de corriente alterna se define como:

$$P_{media} = \frac{1}{2} V I \cos(\phi) = V_{rms} I_{rms} \cos(\phi) \quad (27)$$

Donde ϕ es el ángulo de la fase entre los fasores de voltaje y corriente y $\cos(\phi)$ es el factor de potencia del circuito. Para un elemento resistivo, el voltaje y la corriente están en fase, por lo que la potencia está dada por:

$$P_{media} = I_{rms}^2 R \quad (28)$$

Eficiencia de la bobina de actuación

Para conocer la eficiencia de la bobina de actuación, η_b , se calcula la potencia magnética (ecuación 20) en el volumen efectivo, V_{eff} , de la bobina actuadora, y esta se divide por la potencia entregada por la fuente de potencia del circuito, como se puede ver en la ecuación 29. La potencia de la fuente Toellner P_f se conoce y depende de los valores que se escojan para operar (el voltaje V_f y la corriente I_f).

$$\eta_b = \frac{\bar{P}_{eff}}{P_f} = \frac{2V_{eff}B_0^2f}{\mu_0V_fI_f} 100\% \quad (29)$$

Donde V_{eff} es el volumen donde se tenga el campo magnético lo más homogéneo posible dentro de la bobina, típicamente un 95 % de homogeneidad.

Eficiencia del SAR

Para conocer la eficiencia del SAR, η_{SAR} , se divide la potencia del SAR sobre la fracción de potencia magnética de la bobina actuadora (es decir, el volumen de la muestra sobre el volumen de la bobina de actuación por \bar{P}_{eff}) como se muestra en la ecuación 30.

$$\eta_{SAR} = \frac{m_s SAR}{\bar{P}_{eff} \frac{V_s}{V_{eff}}} = \frac{\mu_0 \rho_s}{2B_0^2 f} SAR \text{ 100 \%} \quad (30)$$

Donde $\rho_s = m_s/V_s$ es la densidad del material magnético de la muestra.

3. Capítulo 3: Metodología

La metodología usada en esta tesis se basó en los procedimientos realizados en los trabajos [58, 60, 61]. La figura 48 muestra el esquema del montaje básico para medir la tasa de absorción específica en una suspensión coloidal de nanopartículas magnéticas, el cual consta del circuito de amplificación de potencia conectado a la bobina de actuación, el transductor de temperatura y el vaso calorimétrico donde se encuentra la suspensión coloidal de nanopartículas magnéticas. Teniendo en cuenta que en los experimentos SAR la temperatura de la muestra incrementa significativamente en tiempos muy breves, del orden de 1 s, el registro de la temperatura debe llevarse a cabo con un transductor que permita tasas de muestreo de al menos décimas de segundo y cuya operación no se vea afectada por el campo magnético en radiofrecuencia generado por la bobina de actuación. Los transductores de temperatura de fibra óptica son altamente recomendables para estas aplicaciones. El sistema cuenta también con una bobina de colección conectada a un amplificador de instrumentación para la medida de la densidad de flujo de campo magnético en el centro de la bobina de actuación.

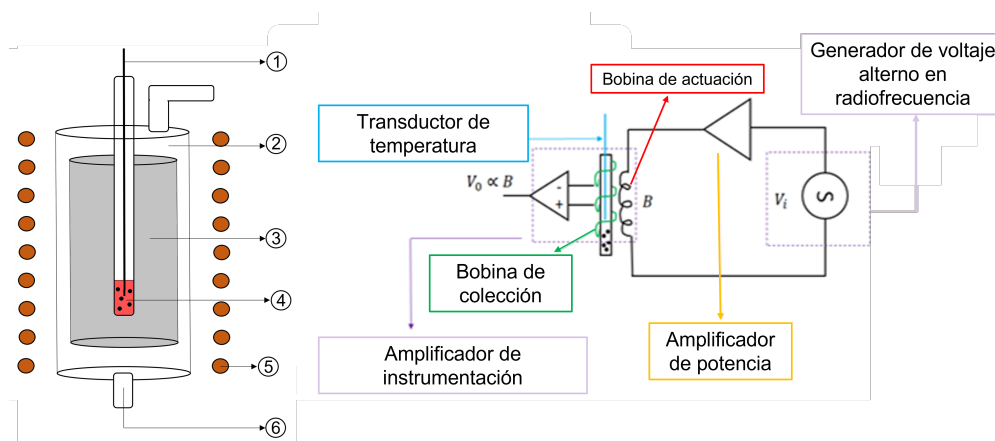


Figura 35: Esquema general del montaje del medidor SAR desarrollado en esta tesis de maestría. El número 1 corresponde al transductor de temperatura de fibra óptica, el 2 al vaso calorimétrico, el 3 al sistema de vacío, el 4 a la muestra, el 5 a la bobina de actuación y el 6 a la conexión del circuito de potencia. Fuente de la imagen: elaboración propia.

Esta sección se divide en tres partes fundamentales del dispositivo, la bobina de actuación, el circuito de potencia y el sistema de refrigeración desarrollado conjuntamente con [23].

3.1. Bobina de actuación

3.1.1. Diseño

La bobina de actuación es la principal fuente de calor externo a considerar en un experimento de medición de SAR, debido a que a través de ella circula la corriente eléctrica que entrega la etapa de potencia. Este solenoide (ver figura 36), en resonancia con un banco de capacitores, produce un campo magnético alterno en el centro.

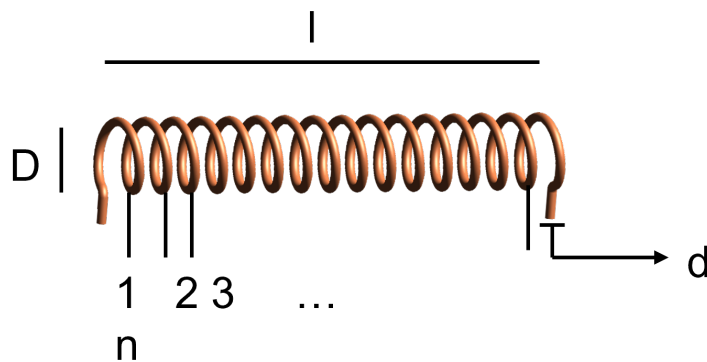


Figura 36: Bobina con núcleo de aire. D corresponde al diámetro del solenoide, n al número de espiras, d al diámetro del cable y l a la longitud de la bobina.

Para calcular la inductancia L de la bobina en μH proporcionada por la bobina se usa la ecuación [70]:

$$L = \frac{Dn^2}{\frac{nD}{d} + 0,44} \quad (31)$$

Donde D corresponde al diámetro de la bobina en mm, n al número de espiras y d al diámetro

del cable en mm.

Con una inductancia L del orden de 10 mH se estimaron inicialmente los parámetros de la bobina de actuación, de modo que se pudiera operar con frecuencias entre 100 kHz y 500 kHz y una impedancia Z del orden de 0.1Ω . Sin embargo, es importante considerar que, así como en corriente continua la densidad de corriente es similar en todo el conductor, en corriente alterna la densidad de corriente es mayor en la superficie que en el centro. Este fenómeno se conoce como efecto pelicular o *skin effect*. Este fenómeno hace que la resistencia efectiva o de corriente alterna sea mayor que la resistencia óhmica de corriente continua. Este efecto es el causante de la variación de la resistencia eléctrica en corriente alterna de un conductor debido a la variación de la frecuencia de la corriente eléctrica que circula por este. Este efecto sucede porque que el cambio del flujo magnético $\frac{d\Phi}{dt}$ es mayor en el centro, lo que conlleva a una reactancia inductiva mayor, y debido a esto, a una intensidad menor en el centro del conductor y mayor en la periferia, como muestra la figura 37. En frecuencias altas, como las que se usan en este proyecto, los electrones tienden a circular por la zona más externa del conductor en lugar de hacerlo por toda su sección, disminuyendo la sección efectiva por la que circulan estos electrones, aumentando la resistencia del conductor [27].

La profundidad superficial o de piel de los conductores es el área efectiva debajo de la superficie por la que circula corriente en el conductor. Adicionalmente, es inversamente proporcional a la frecuencia, permeabilidad magnética y conductividad del material, y está dada por:

$$\delta = \sqrt{\frac{2}{\omega\mu\sigma}} \quad (32)$$

Una forma de mitigar este efecto es empleando la configuración de Litz para construir el inductor, la cual consiste en trenzar varios conductores de pequeña sección unidos en los extremos formando un solo cable y sumando en conjunto una densidad de corriente como si fuera un alambre de conductor sólido, es decir, se consigue un aumento de la zona de conducción efectiva. Otra

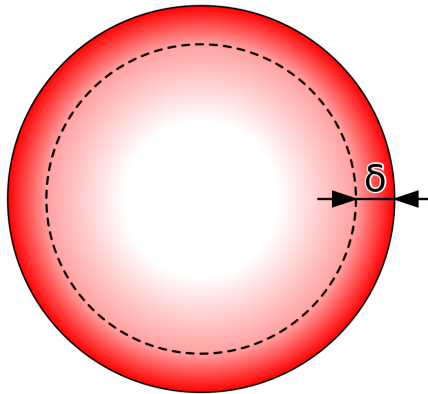
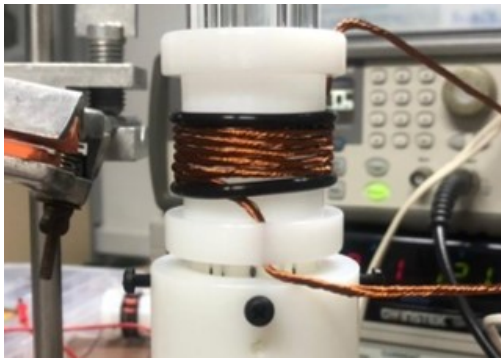


Figura 37: Distribución del flujo de corriente en un conductor cilíndrico, mostrándose en su sección transversal. La profundidad de piel es δ y depende de la frecuencia de la corriente y de las propiedades eléctricas y magnéticas del conductor [71].

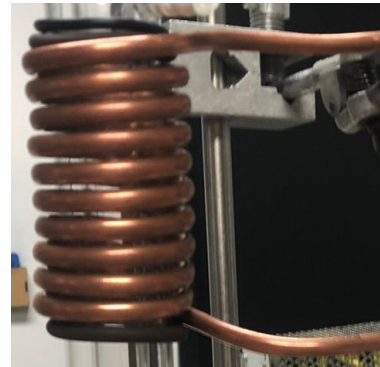
forma de disminuir este efecto consiste en utilizar tuberías de cobre y así también aprovechar la región por la que no circula corriente en la tubería para la refrigeración de la bobina.

Se construyeron y evaluaron las dos configuraciones, la bobina de actuación tipo Litz (figura 38a) y la bobina de actuación con tubería de cobre (figura 38b), para determinar cuál entregaba campos magnéticos mayores sin aumentar significativamente la demanda de potencia suministrada por la fuente de alimentación.

La modelación de la bobina de actuación inicial se realizó teniendo en cuenta un sistema de refrigeración que permitiera aislar el calor generado por la corriente eléctrica que circula a través del solenoide (figura 39), y de esta manera garantizar que el cambio de temperatura medido en la muestra de nanopartículas se deba únicamente a la disipación térmica de las partículas en respuesta al campo magnético aplicado.



(a) Bobina de actuación configurada tipo Litz.



(b) Bobina de actuación hecha con tubería de cobre.

Figura 38: Tipos de bobina de actuación que se construyeron en este trabajo de tesis. Ambas bobinas tuvieron adecuaciones en su diseño a lo largo del desarrollo del proyecto.

3.1.2. Simulación

Para esta etapa se simularon dos bobinas de referencia, cuyos parámetros geométricos se muestran en la tabla 5. Para conocer la densidad de flujo magnético (B) en el interior de ambos solenoides se usó el software de simulación por el método de elementos finitos *Finite Element Method Magnetics (FEMM)* [72], cuyo tipo de simulación es electromagnética y resuelve la ecuación $\nabla \times (\frac{1}{\mu} \nabla \times \vec{A}) = \vec{J}$. Las simulaciones se hicieron con geometrías 2D aprovechando la simetría axial o cilíndrica de un solenoide, tomando 1 A (corriente DC) como la corriente que circula a través el conductor [23]. El resultado entregado por el software FEMM se muestra en la figura 40, la cual ilustra un mapa de la densidad de flujo magnético generado por cada bobina. La figura 40a muestra el resultado obtenido con la bobina 1 y la figura 40b muestra el resultado obtenido con la bobina 2. Al lado de cada figura se encuentra la convención de colores con los que se representa la amplitud del campo magnético.

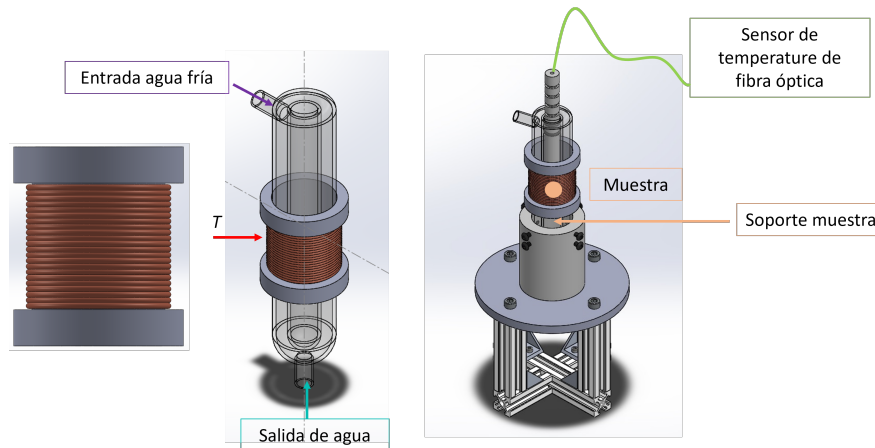


Figura 39: Modelación CAD inicial de la bobina tipo Litz adaptada al vaso calorimétrico.

Bobina	Diámetro interno	Número de espiras	Tipo de conductor	Diámetro del conductor
1	37 mm	22	Alambre de cobre 15 AWG	1.45 mm
2	37 mm	6	Tubería de cobre	Externo: 6.35 mm. Interno: 4.83 mm

Tabla 5: Tabla con los parámetros geométricos de ambas bobinas simuladas en FEMM.

Para identificar el efecto de una señal de corriente senoidal en las bobinas, que finalmente es el tipo de señal con la que se trabaja en la práctica, se realizó una segunda simulación, ilustrada en la figura 41. La figura 41a muestra el mapa de densidades de flujo magnético generado por la bobina 1 y la figura 41b muestra el mapa de densidades de flujo magnético generado por la bobina 2. El mapa de colores en este caso representa la amplitud del campo magnético variable en el tiempo $B = B_{max} \sin(\omega t)$.

Al comparar las figuras 40 y 41, se evidencia el efecto piel al simularse con una señal de corriente armónica y una frecuencia de 300 kHz, debido a que en la región del conductor se presenta un campo magnético casi nulo (color azul claro).

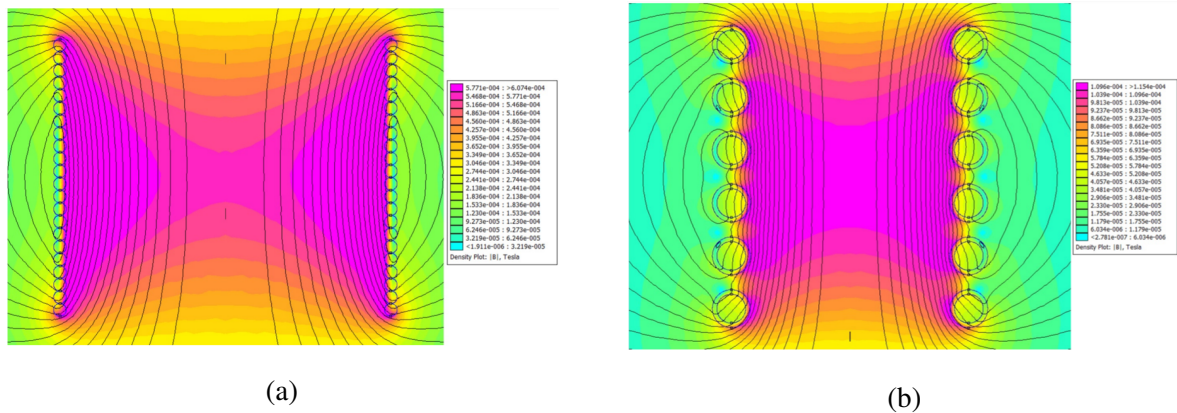


Figura 40: Mapas de densidades de flujo magnético generados por cada bobina a 1 A circulando por cada una en FEMM.

3.2. Circuito de control

Como se mencionó anteriormente, para operar el puente H se necesita el controlador IR2110 y este a su vez requiere dos señales cuadradas complementarias que no se superpongan para evitar que se activen los dos transistores MOSFETs de un solo lado al tiempo y así realizar un corto. Estas señales se pueden obtener de un generador de onda con dos salidas, pero como el objetivo es no depender de equipos sofisticados y disminuir costos, se hace uso de un generador de pulsos PWM de referencia SG3525, el cual permite producir dos señales desfasadas 180° y de ancho de pulso controlable por voltaje. Esta modulación permite que se tengan encendidos los MOSFETs una fracción pequeña y controlada de tiempo y su desfase evita que los dos MOSFETs de un lado del puente se enciendan al tiempo. En la figura 43 se presenta el circuito de control utilizado y su esquema. Estos circuitos se diseñaron en el software de diseño y esquematización de circuitos impresos CS EAGLE, y su construcción física fue realizada por la empresa Colcircuitos.

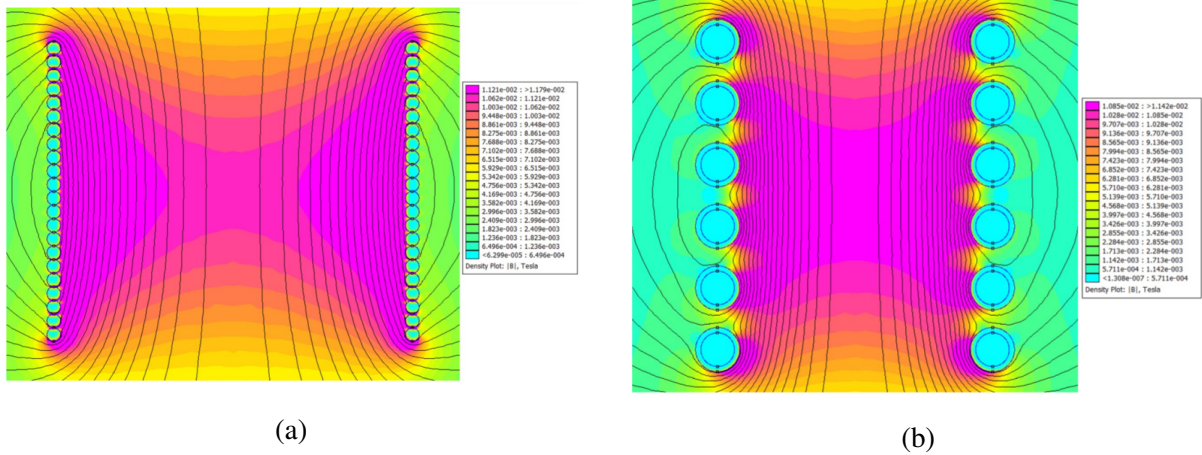


Figura 41: Mapas de amplitud de la densidad del campo magnético generado por ambas bobinas a una frecuencia de 300 kHz en el software FEMM.

3.2.1. Circuito de potencia

El puente H está compuesto por 4 transistores MOSFET canal N, cada par está conectado a una configuración *bootstrap*. Este consiste en un arreglo de componentes destinado a alterar la impedancia de entrada de un circuito. Este tipo de configuración se utiliza para levantar el punto de operación de un transistor por encima de la fuente de alimentación. Sin embargo, usar solo dispositivos MOSFET/IGTB de canal N significa que se necesita un voltaje más alto que la fuente de alimentación de ($V+$) para polarizar el transistor en operación lineal (limitación de corriente mínima) y así evitar una pérdida de calor significativa. El circuito se completa con la conexión a los integrados de lado alto y bajo IR2110 a cada lado como se muestra en la figura 42.

3.2.2. Circuito generador de señales

La generación de señales se logra mediante la conexión de un generador de pulsos PWM controlado por voltaje, de referencia SG3525, que genera dos señales desfasadas 180° con cuatro inversores CMOS que actúan como compuertas negadoras. Esta permite operar con frecuencias de hasta 400 kHz. La figura 43 muestra el circuito de generación de señales esquematizado en el

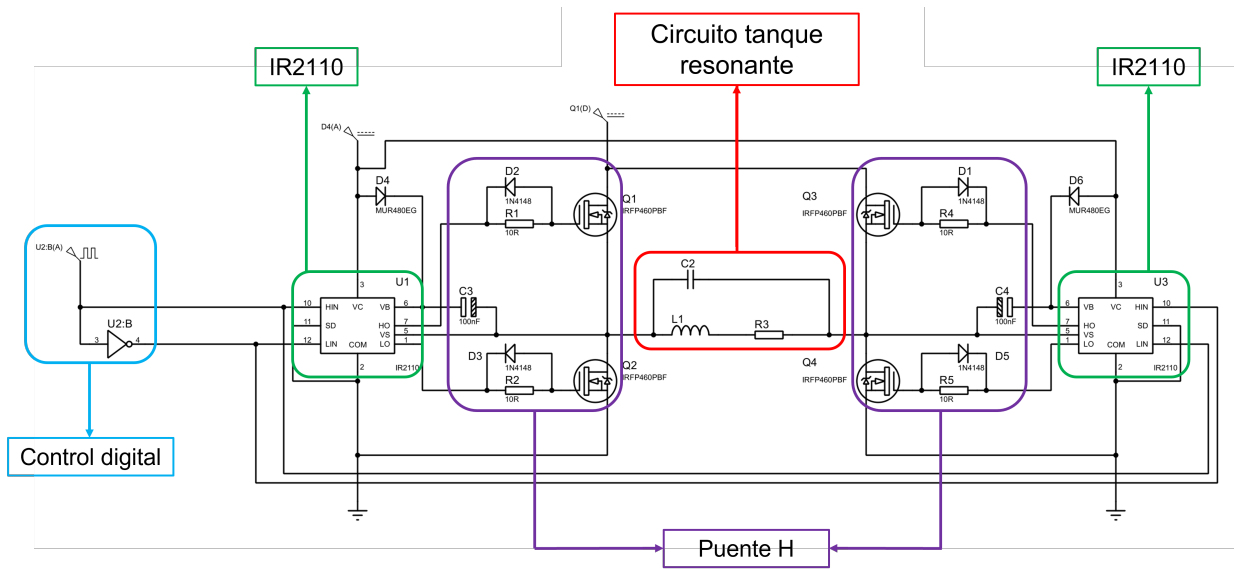


Figura 42: Esquema del circuito conmutador de potencia (Puentes H), diseñado en el software CS EAGLE.

software CS EAGLE.

3.2.3. Fuentes de alimentación

Para la alimentación del circuito de potencia se utilizó una fuente Toellner de la serie TOE 8871 – 80, mostrada en la figura 44, capaz de proporcionar una potencia de salida de hasta 1000 W. Puede entregar voltajes directos hasta 80 V y manejar corrientes directas hasta 25 A. Estas fuentes de alimentación son caracterizadas por tener una alta eficiencia, una resistencia de carga permanente, evaluación automática del rango de operación y su operación puede ser automatizada a través de comandos estándar para instrumentos programables (SCPI) enviados a través del puerto IEEE 488. Adicionalmente, la fuente cuenta con un corrector del factor de potencia de alta eficacia (PCF: *Power Factor Corrector*), lo que asegura que la fuente de alimentación Toellner TOE 8871 – 80 reaccione con respecto a la fuente de red como una resistencia, sin ningún tipo de capacitancia, inductancia ni componentes no lineales. Debido a esto, la corriente de entrada de red es sinusoidal, en fase con la tensión de red y por lo tanto libre de componentes de corriente reactiva. La tabla

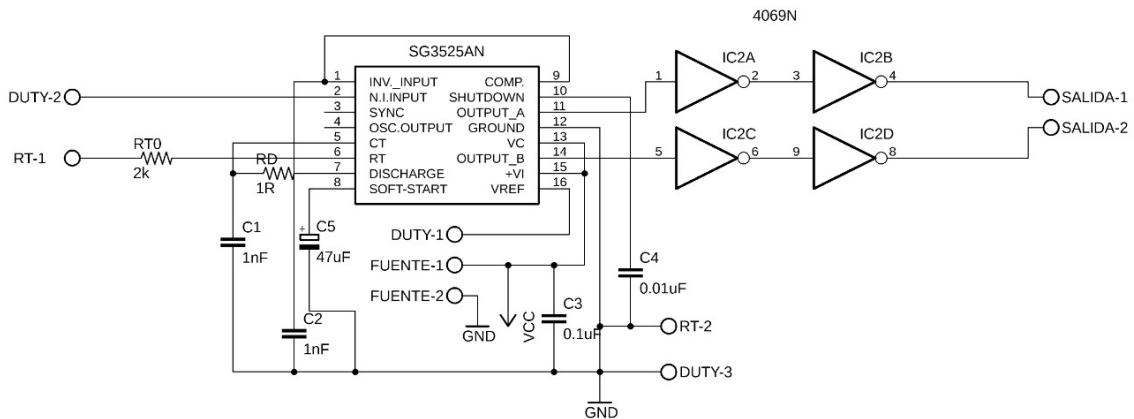


Figura 43: Esquema del circuito que genera la señal PWM con el integrado SG3525, realizado en el software CS EAGLE.

6 muestra los rangos de voltaje, corriente y potencia que tienen diferentes equipos Toellner de la serie TOE 8871 [73].



Figura 44: Fuente de alimentación Toellner TOE 8871 – 80 utilizada para alimentar la etapa de actuación del sistema SAR.

Adicionalmente, se usó la fuente *BK Precision*, mostrada en la figura 45 para alimentar el transductor de temperatura de fibra óptica Rugged Monitoring. Este transductor se alimentó con 25 V, voltaje que se encuentra dentro del rango sugerido por el fabricante. La fuente Instek, mostrada en la figura 46 se utilizó para alimentar los controladores de los MOSFETs del circuito de potencia (puente H). Algunas características de operación de la fuente *BK Precision* 1671A son: tiene 3 puertos de salida, un puerto con voltaje variable (0 – 30 VDC y 0 – 5 A) y dos puertos con voltajes

Tabla 6: Rangos de voltaje, corriente y potencia que tienen diferentes equipos Toellner de la serie TOE8871. La fuente de alimentación usada en el proyecto fue TOE 8871 – 80. Tabla adaptada de [73].

Serie TOE 8871	Voltaje (V)	Corriente (A)	Potencia (W)
TOE 8871 – 40	0 – 40	0 – 50	1000
TOE 8871 – 60	0 – 60	0 – 35	1000
TOE 8871 – 80	0 – 80	0 – 25	1000
TOE 8871 – 130	0 – 130	0 – 16	1000
TOE 8871 – 200	0 – 200	0 – 10	1000
TOE 8871 – 400	0 – 400	0 – 5	1000

fijos ($12\text{ V} \pm 5\%$ y 500 mA) y ($5\text{ V} \pm 5\%$ y 500 mA), tiene protección contra cortocircuitos y polaridad inversa y tiene modos de operación en voltaje constante (CV) y en corriente constante (CC).



Figura 45: Fuente *BK Precision 1671A* utilizada para alimentar el transductor de temperatura de fibra óptica Rugged Monitoring.

Algunas características de operación de la fuente Instek SPD 3606 son: tiene tres salidas aisladas e independientes, salida ajustable CH3: 0,1 a 5 V y 3 A además de tener la propiedad de

conversión de energía de alta eficiencia (hasta un 25 % más que la fuente de alimentación tradicional).



Figura 46: Fuente Instek SPD 3606 utilizada para alimentar el circuito de control del puente H.

3.2.4. Sensado del campo magnético

Para el sensado del campo magnético en el interior de la bobina de actuación, se desarrolló una bobina más pequeña, mostrada en la figura 47, con el fin de ser introducida dentro de las bobinas actuadoras a la misma altura de donde se ubica la muestra, y de esta manera medir la fuerza electromotriz inducida con la ayuda de un osciloscopio.

Las características más relevantes de esta bobina se presentan en la tabla 7, donde se puede apreciar que tiene un diámetro más pequeño que el vial que se usa para contener la muestra, esto con el fin de medir el campo magnético en una región más pequeña que la muestra sin abarcar espacio suficiente para tener un gradiente de campo magnético apreciable.

La sensibilidad de la bobina de colección está dada por $\frac{\epsilon}{Bf}$ y corresponde a aproximadamente $1.0825 \frac{\mu V}{mTHz}$

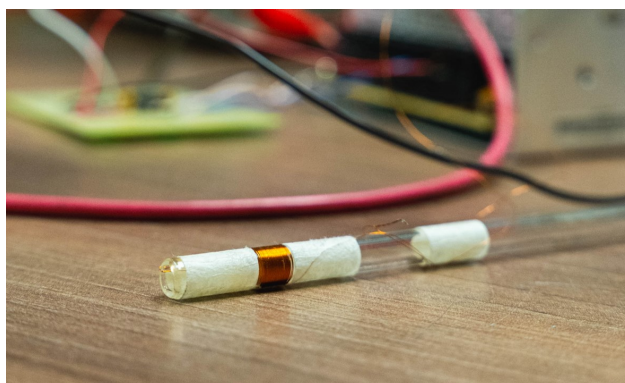


Figura 47: Bobina de colección para el sensado del campo magnético generado por la bobina de actuación.

Diámetro de la bobina (D)	Número de espiras (n)	Diámetro del cable (d)	Inductancia (L)
5.90 ± 0.05 mm	40	0.15 mm 38 AWG	6 mH

Tabla 7: Algunos de los parámetros más relevantes para la medición del campo magnético mediante la bobina de colección.

Para hallar el campo magnético a partir de la fem inducida ε se parte de la ecuación:

$$B_0 = \frac{\varepsilon}{NA \cos(\omega t + \phi) \omega} \quad (33)$$

Donde B es la amplitud del campo magnético, ε es la fem inducida, N es el número de espiras de la bobina de colección, A es el área transversal de la bobina de colección, ω es la frecuencia angular de la señal, t es el tiempo y ϕ es la fase.

Como se desea saber la amplitud máxima del campo magnético en el centro de la bobina, se procede usando la siguiente expresión:

$$B_{max} = \frac{\varepsilon_{max}}{N\pi r^2 \omega} \quad (34)$$

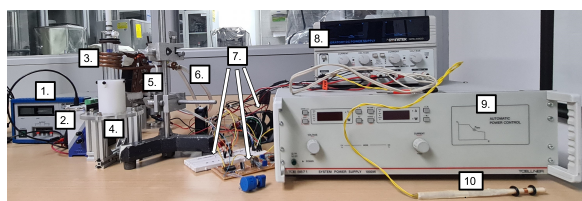
Donde r es el radio de la bobina de colección. La sensibilidad $S \left[\frac{V}{mT Hz} \right]$ de la bobina de colección

es un valor que se calculó para determinar qué tan poca fue la dispersión en la medición, y se usó la ecuación:

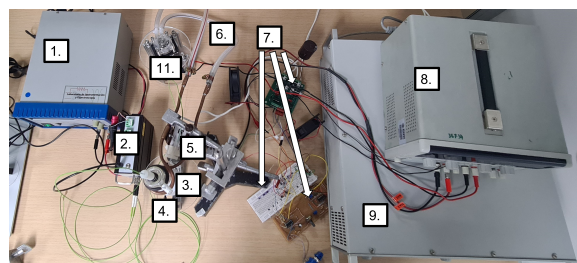
$$S = \frac{\varepsilon}{Bf} \quad (35)$$

3.3. Ensamble del sistema

El diseño presentado se construyó en los laboratorios de la Universidad EAFIT y la mayoría de los materiales fueron adquiridos localmente. Los perfiles de aluminio 20 mmx20 mm se consiguieron con un proveedor local y estos se mandaron a cortar en las dimensiones necesitadas para luego ensamblar la estructura de la mesa. El disco de acrílico se cortó en la máquina láser del Laboratorio de Mecatrónica. El anillo retenedor, el sujetador de muestras y los carretes plásticos para las bobinas de cable fueron mecanizados bajo planos en el Taller de Proyectos Metalmecánicos del Centro de Laboratorios de la Universidad EAFIT. Este es el diseño abierto inicial, pensado para poder manipular fácilmente el sistema y hacer los cambios necesarios en la evaluación de pruebas y así obtener más resultados diferentes que permitan una comparación relevante y así un análisis de resultados más profundo. La figura 48 muestra el ensamble final del sistema y la tabla 8 especifica cada una de sus componentes señaladas en las figuras.



(a)



(b)

Figura 48: Montaje final del sistema de medición SAR desde dos perspectivas diferentes. Ubicado en el Laboratorio de Instrumentación y espectroscopía de la Universidad EAFIT.

Tabla 8: Componentes del montaje final del sistema de medición SAR.

Número	Componente
1	Fuente <i>BK Precision</i>
2	Equipo de medición de temperatura <i>Rugged Monitoring</i>
3	Bobina de actuación
4	Soporte
5	Capacitores de potencia
6	Mangueras que conducen agua por la bobina de actuación para su refrigeración
7	Etapas de electrónica (de izquierda a derecha: circuito de control, circuito generador de señales y circuito de potencia)
8	Fuente Instek
9	Fuente Toellner TOE 8871
10	Bobina de colección
11	Bomba peristáltica

Para medir la temperatura de las muestras en respuesta a la aplicación del campo magnético, se empleó un transductor de temperatura de fibra óptica de la firma *Rugged Monitoring*, ubicado como se muestra en la figura 48(b). El rango de temperatura de trabajo es de $-200\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+250\text{ }^{\circ}\text{C}$, la repetibilidad es de $\pm 0.2\text{ }^{\circ}\text{C}$, y el tiempo de respuesta estándar es de 0,2 s. Mediante el software propio de este dispositivo *Rugged Connect*® se identificaron y graficaron en tiempo real los datos de temperatura recibidos por cada canal durante un experimento; este permite observar las tendencias de los datos en ventanas de tiempo seleccionables y facilita el proceso de guardar y exportar los datos para su posterior análisis.

4. Capítulo 4: Resultados, análisis y discusión

4.1. Mediciones obtenidas del dispositivo

4.1.1. Pruebas de aislamiento térmico del dispositivo

Estas pruebas se realizaron para verificar experimentalmente los resultados obtenidos de las simulaciones previas sobre el diseño propuesto, para evitar que la muestra ingresada en el calorímetro se calentara a causa del calor disipado por la bobina de actuación. El procedimiento consistió en seleccionar un volumen de agua conocido, que hiciera las veces de muestra ingresada en el calorímetro y estando sometida a las mismas condiciones de una medición SAR.

Para verificar la eficiencia del aislamiento térmico de ambas bobinas, se usó una muestra de 400 μL de agua desionizada y se usaron las bobinas de actuación con su respectivo sistema de refrigeración. La figura 49 presenta tanto el comportamiento de la temperatura de la muestra de agua con respecto al tiempo, como la temperatura de la bobina de actuación de Litz, presentada en la sección 3.1. de este documento en la figura 38a. Se generó un campo magnético B de 5.94 mT, que indujo una fem ε de 8.57 V en la bobina de colección.

Las líneas punteadas “RF On” y “RF Off” indican los tiempos donde se activa y se apaga la etapa de potencia, respectivamente. La circulación de la corriente y cuando esta se interrumpe se aprecia significativamente en la temperatura superficial de la bobina. De igual forma, se observa que entre la bobina y la muestra de agua existe una diferencia de temperatura cercana a 40 °C. Adicionalmente, durante el tiempo en que la bobina de actuación está activa no existe un incremento de temperatura mayor a 0.1 °C en el agua. Contrario a esto, el agua tiende a entrar en equilibrio térmico con el medio que la rodea.

El experimento se llevó a cabo nuevamente, pero con la bobina de tubería de cobre de 6 espiras,

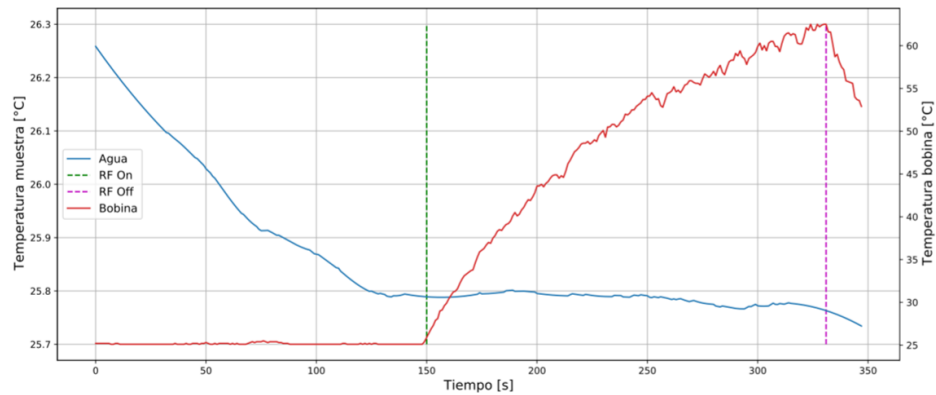


Figura 49: Curvas experimentales de temperatura para la muestra de control de agua y la bobina de actuación de Litz.

representada en la sección 3.1. de este documento en la figura 38b. La figura 50 presenta el comportamiento de la temperatura de la muestra de agua con respecto al tiempo, así como también la temperatura de la bobina de actuación de tubería de cobre de 6 espiras, operando a una frecuencia de resonancia (F_R) de 305 kHz. Con esta bobina se generó un campo magnético de 3.38 mT, que indujo una fem \mathcal{E} de 7.08 V en la bobina de colección.

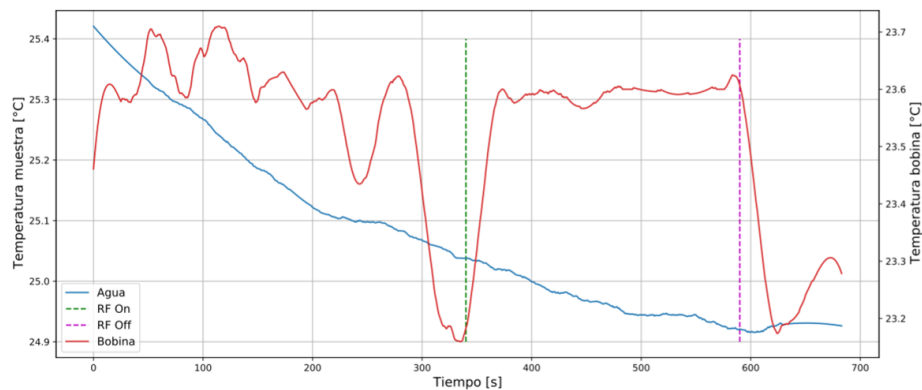


Figura 50: Curvas experimentales de temperatura para la muestra de control de agua y la bobina de actuación de tubería de cobre.

Durante el tiempo en que está activada la etapa de potencia la bobina de actuación solo llega a incrementar su temperatura superficial un poco más de $0.4\text{ }^{\circ}\text{C}$, comparado con el incremento de $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ que sufrió la bobina de cable sólido en configuración tipo Litz.

Alrededor del segundo 290 se encendió el sistema de refrigeración con agua. Por esto, para la bobina, se observa una temperatura oscilante al inicio y luego se nota un descenso abrupto en la temperatura, poco antes de que se active la etapa de actuación y circule corriente por la bobina. Este experimento demuestra un mejor desempeño de la bobina de tubería de cobre en términos de la disipación de calor y remoción de este. Con respecto a la muestra de agua, no existe un incremento de temperatura apreciable durante el funcionamiento de la etapa de potencia, debido a que la bobina de actuación está $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ más fría que la muestra. Las mediciones con referencia de agua son comparables a las curvas reportadas por Subramanian *et al.* [22], donde la temperatura del agua no se ve afectada por el calor disipado por la bobina de actuación cuando la etapa de potencia está encendida.

Con base en estos resultados, para operar con una bobina de actuación de tubería de cobre, con una frecuencia de resonancia menor a 305 kHz , buscando reducir la demanda de potencia de la fuente de alimentación, se realizaron breves ajustes en la capacitancia requerida para esta resonancia y se redujo el número de espiras a 4. La simulación en FEMM de la densidad de flujo del campo magnético de esta nueva bobina de actuación 2 es presentada en la figura 51. Esta imagen muestra que la homogeneidad del campo magnético en la zona central de la bobina es adecuada para realizar una prueba SAR, pues la muestra ocupa un volumen similar.

Para confirmar la eficiencia del aislamiento térmico de la bobina de actuación 2 se realizaron dos ciclos de mediciones, donde el canal 1 del transductor de temperatura está conectado a la fibra que mide en ambos casos la muestra de $400\text{ }\mu\text{L}$ de agua, y el canal 2 del transductor está conectado a la fibra que mide la temperatura de la bobina de actuación de tubería de cobre de 4

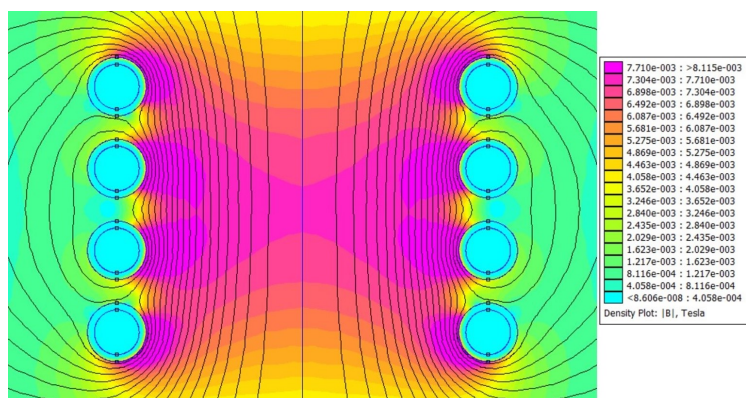


Figura 51: Simulación de la densidad de flujo magnético generado por la bobina de actuación 2 hecha con tubería de cobre y con 4 espiras. Esta simulación fue realizada en el software FEMM.

espiras. En esta prueba la fuente de potencia DC entregó 80 V, 1.68 A y la frecuencia de resonancia del circuito tanque fue 260 kHz, como se ha indicado anteriormente, configuración que generó un campo magnético máximo cercano a 10 mT. El primer ciclo de mediciones se realizó sin el circuito de agua que fluye dentro de la tubería de cobre, cuyo resultado gráfico en el tiempo se muestra en la figura 52.

El segundo ciclo de mediciones se realizó con el sistema de refrigeración encendido y su resultado se presenta en la figura 53, donde se puede apreciar que no hay un aumento de temperatura de la muestra a causa del calentamiento de la bobina de actuación, situación que puede considerarse al ver que la temperatura de la bobina de actuación no supera la de la muestra y por tanto no hay gradiente térmico que lleve a transferencia de calor. Por tanto, estos dos experimentos pueden dar cuenta de la importancia del sistema de refrigeración, sin el cual no se podrían obtener datos confiables sobre la magnitud SAR.

4.1.2. Pruebas de medición del campo magnético

Se realizaron mediciones de campo magnético con la bobina de colección mostrada en la sección 3.2. de este documento en la figura 47. Los cálculos se hacen mediante la ecuación 31. Algunos de los parámetros más relevantes de la bobina de actuación tipo Litz, se presentan en la tabla 7.

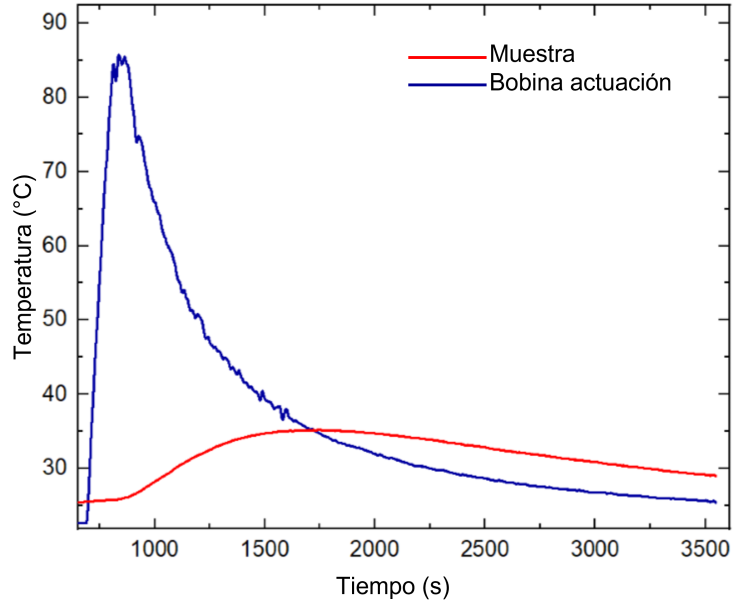


Figura 52: Temperatura de la bobina de actuación y de la muestra de agua en su interior en función del tiempo. El sistema de refrigeración se encuentra apagado.

La frecuencia de resonancia (F_R) del circuito tanque con la bobina de Litz es de 210 kHz y la capacitancia (C) correspondiente dentro del circuito tanque resonante RLC es de 330 nF.

La caracterización de esta bobina de actuación con el campo magnético que genera, se presenta en la tabla 10, donde se registra la corriente que debe suplir la fuente de potencia, la fuerza electromotriz que se induce en la bobina de colección y su respectivo campo magnético aproximado por las dimensiones de la bobina y la ley de inducción de Faraday. Más adelante se mostrará que el consumo de corriente que demanda la bobina de Litz es mayor al que demanda la bobina de tubería de cobre, y el campo magnético que genera la bobina de Litz es menor al que genera la bobina de tubería de cobre para una misma corriente.

De igual manera se construyó y se logró operar con éxito la bobina de actuación 2 hecha con tubería de cobre. Algunos de los parámetros más relevantes se presentan en la tabla 11.

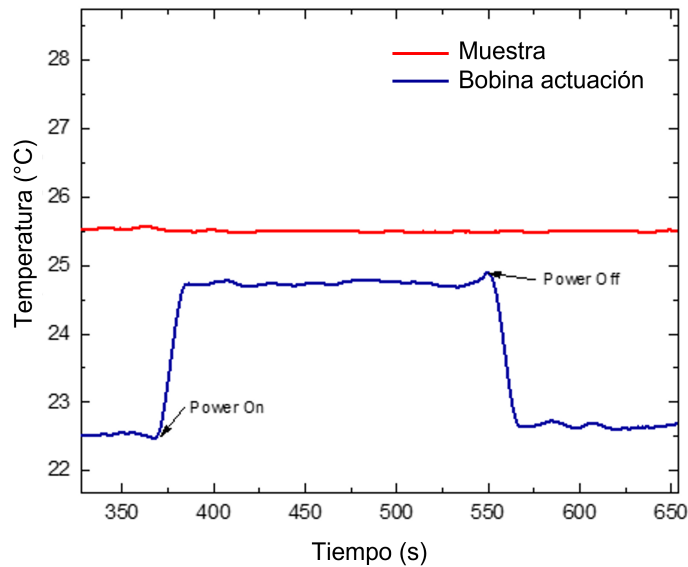


Figura 53: Temperatura de la bobina de actuación y de la muestra de agua en su interior en función del tiempo. El sistema de refrigeración se encuentra encendido.

Su frecuencia de resonancia (F_R) es de 261 kHz y la capacitancia (C) correspondiente dentro del circuito tanque resonante RLC es de 660 nF. La caracterización de esta bobina de actuación con el campo magnético que genera, se presenta en la tabla 12.

La figura 54 muestra los datos simulados y experimentales del campo magnético en función de la distancia longitudinal en las dos bobinas de actuación de tubería de cobre propuestas. Se ha excluido la bobina de Litz por su calentamiento y limitaciones de refrigeración.

Esta imagen muestra un buen acuerdo entre los datos experimentales y simulados, lo que indica que la simulación se hizo utilizando los parámetros de las variables de entrada adecuados para el cálculo posterior del campo magnético. Adicionalmente, al mostrar un comportamiento experimen-

Diámetro de la bobina (D)	Número de espiras (n)	Diámetro del cable (d)	Inductancia (L)
36.80 ± 0.05 mm	6 (42 hilos trenzados)	1.50 ± 0.05 mm 31 AWG	9.3 mH

Tabla 9: Algunos de los parámetros más relevantes de la bobina 1.

I (A)	ϵ (V)	B (mT)
0.5	2.26	1.57
0.75	3.81	2.64
1	5.66	3.93
1.25	7.38	5.12
1.5	7.86	5.46
1.75	8.23	5.71
2	8.57	5.95

Tabla 10: Caracterización del campo magnético B generado por la bobina de actuación tipo Litz con respecto a la corriente I variable entregada por la fuente y la fuerza electromotriz ϵ inducida en la bobina de colección.

tal tan similar al teórico se puede inferir que las pruebas realizadas del instrumento construido para la medición de campo magnético AC entregan resultados satisfactorios.

4.2. Medidas SAR con el sistema desarrollado

4.2.1. Suspensiones de nanopartículas magnéticas utilizadas para la medida SAR

Con el fin de evaluar el desempeño de la instrumentación desarrollada para medir la magnitud SAR, se emplearon dos suspensiones de nanopartículas magnéticas de magnetita-maghemita estabilizadas con dos polímeros diferentes, poliacrilato de sodio y quitosano cuaternario. La sus-

Diámetro de la bobina (D)	Número de espiras (n)	Diámetro del cable (d)	Inductancia (L)
36.80 ± 0.05 mm	4	6.35 ± 0.05 mm	13.2 ± 0.1 mH

Tabla 11: Algunos de los parámetros más relevantes de la bobina 2.

I (A)	ε (V)	B (mT)
0.39	5.87	3.27
0.47	7.03	3.91
0.66	9.40	5.24
0.93	11.70	6.52
1.24	14.01	7.81
1.54	16.22	9.04
1.68	17.31	9.65

Tabla 12: Caracterización del campo magnético B generado por la bobina de actuación de tubería de cobre con respecto a la corriente variable I entregada por la fuente de alimentación y la fuerza electromotriz ε inducida en la bobina de colección.

penión de nanopartículas estabilizadas con poliacrilato de sodio se obtuvo a partir del método de coprecipitación descrito por Lin *et al.* [74] de la siguiente manera: 100 mL de una solución que contiene 6×10^{-2} M Fe^{2+} y 12×10^{-2} M Fe^{3+} se añadieron gota a gota a 100 mL de solución de poliacrilato de sodio al 0.4% con agitación constante y desaireación con $N_{2(g)}$ para evitar la oxidación de los iones de Fe^{2+} antes de la formación de los cristales. El pH de la reacción se mantuvo en 12 agregando a gotas solución de NaOH en concentración 1×10^{-1} M. Después de completar la adición de la solución de hierro, el precipitado marrón oscuro de nanopartículas magnéticas se mantuvo bajo agitación magnética durante 1 hora. Posteriormente, se lavó el fluido magnético con agua desionizada usando una membrana de diálisis hasta que la conductividad del agua de lavado

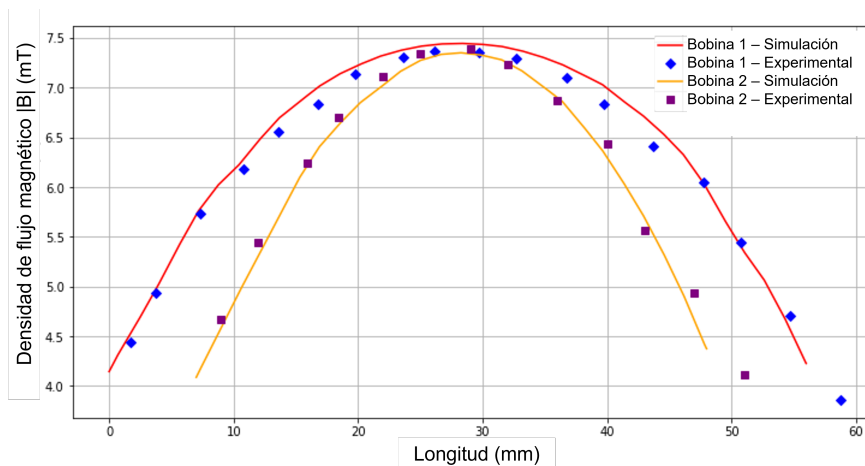


Figura 54: Datos simulados y experimentales del flujo magnético en función de la distancia longitudinal de las dos bobinas de actuación de tubería de cobre de 6 vueltas, bobina 1, y 4 vueltas, bobina 2.

coincidiera con la conductividad del agua desionizada de referencia.

La suspensión de nanopartículas de magnetita-maghemita estabilizadas con quitosano fue preparada desaireando una solución de quitosano cuaternizado al 1% con un burbujeo constante de $N_{2(g)}$ por 20 minutos en un reactor cerrado y con agitación mecánica (500 rpm). Posteriormente, el pH de la solución se llevó a 11 y se mantuvo constante durante toda la síntesis, con adiciones controladas de NaOH 1.0 M con un titulador automático. Transcurridos los 20 minutos, a la solución del polímero se le adicionaron gota a gota 50.0 mL de una solución previamente desaireada 0.026 M en Fe^{2+} y 0.052 M en Fe^{3+} manteniendo el pH de la solución cercano a 11 durante la adición. La solución se tornó de color negro, lo que indicó la formación de las partículas de óxido de hierro. Al completar la adición de la solución de hierro, se dejó la mezcla de reacción en agitación durante 1 hora y luego se dejó en reposo durante 24 horas. El producto obtenido fue lavado empleando una membrana de diálisis, hasta que la conductividad del agua de lavado fue cercana a la conductividad del agua desionizada empleada en el proceso.

La morfología y el tamaño de partícula de la suspensión de nanopartículas estabilizadas con poliacrilato de sodio se caracterizaron por microscopía electrónica de barrido de emisión de campo (FESEM), utilizando un microscopio JEOL JSM-6701F. El microscopio electrónico fue operado con un voltaje de aceleración de 8 kV y magnificación de 450 000 para las mediciones. La micrografía obtenida se muestra en la figura 55. La imagen muestra partículas con morfología esférica, cuyos tamaños aproximados varían entre 8 y 16 nm. La micrografía SEM de las nanopartículas de magnetita-maghemita estabilizadas con quitosano cuaternario no pudo ser presentada en este documento por limitaciones de acceso al microscopio, debido a que esta muestra fue obtenida recientemente y ha entrado en un proceso de espera de turno para su análisis SEM.

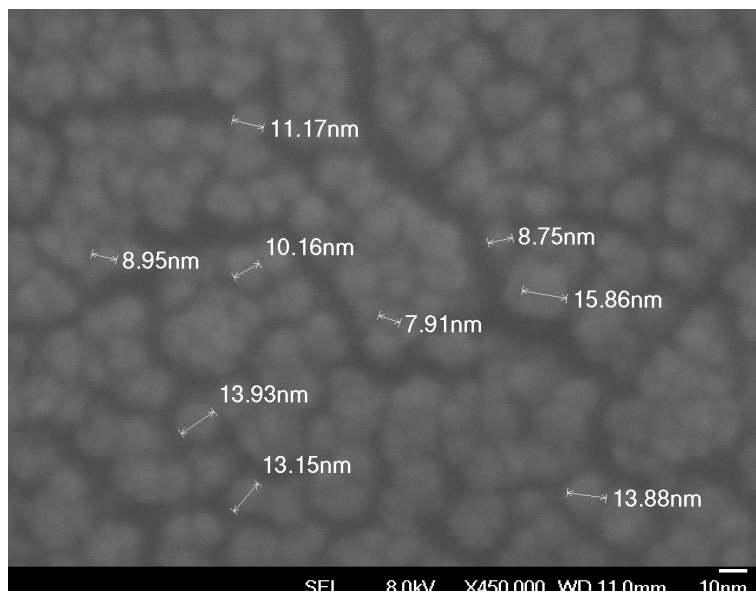


Figura 55: Micrografía FESEM de la suspensión de nanopartículas de maghemita estabilizadas con poliacrilato de sodio.

Para identificar las fases magnéticas presentes en las suspensiones de nanopartículas empleadas, se tomaron espectros Mössbauer de transmisión a 298 K de ambas muestras. Se empleó un

espectrómetro Mössbauer desarrollado en el Laboratorio de Instrumentación y Espectroscopía de la Universidad EAFIT, el cual opera en el modo de 512 canales, con señal de velocidad triangular y cuenta con una fuente radiactiva de $^{57}\text{Co}(\text{Rh})$ con actividad inicial de 25 mCi. Para la preparación de los absorbentes se evaporó el agua de las suspensiones y se prepararon discos delgados con un espesor efectivo de 10 mg-Fe.cm^{-2} .

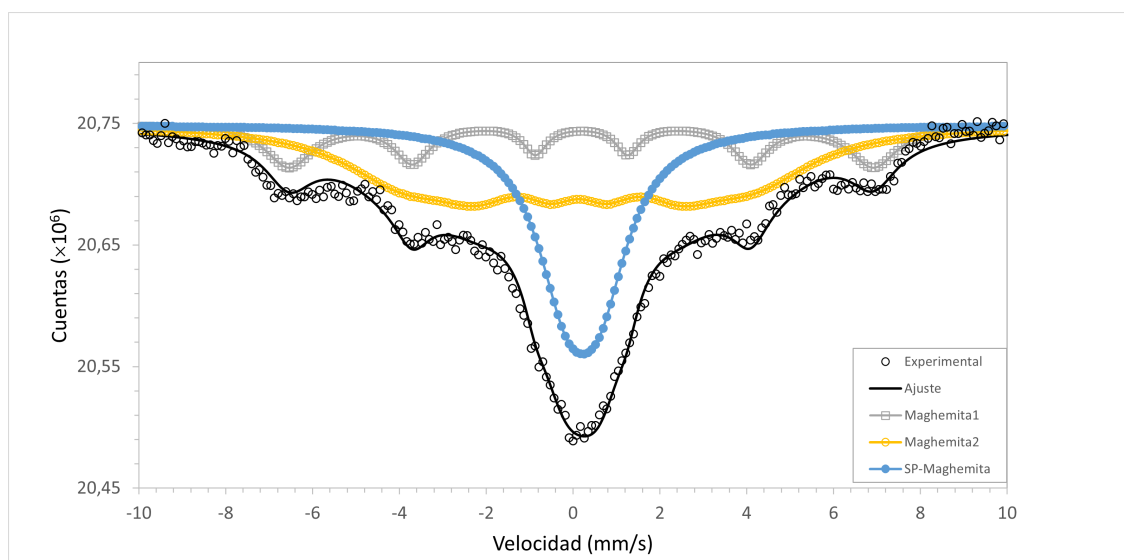


Figura 56: Espectro Mössbauer a 298 K de la muestra de nanopartículas de maghemita estabilizadas con poliacrilato de sodio.

El espectro Mössbauer de la muestra de nanopartículas magnéticas estabilizadas con poliacrilato de sodio se muestra en la figura 56 y los parámetros hiperfinos derivados del ajuste se muestran en la tabla 13. Se utilizó el programa de ajuste por mínimos cuadrados MOSFIT [75] y todos los parámetros ajustados variaron libremente. Este espectro fue ajustado con dos sextetos de líneas lorentzianas anchas, atribuidos a los iones Fe^{3+} de la maghemita y un doblete de línea ancha atribuido a maghemita superparamagnética. La gran anchura de línea observada (ver tabla 13) evidencia una amplia distribución de tamaños de partícula en la muestra. La coexistencia del doblete y los sextetos evidencia efectos de relajación magnética en una fracción de las partículas que componen

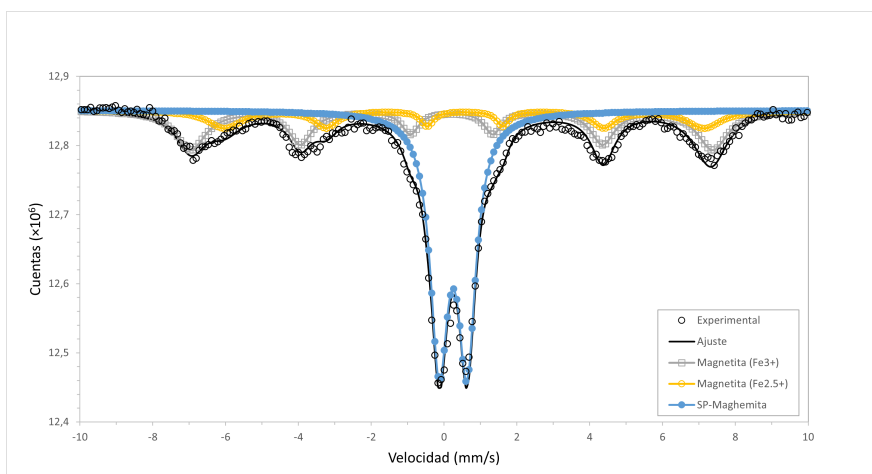


Figura 57: Espectro Mössbauer a 298 K de las nanopartículas de magnetita-maghemita estabilizadas con quitosano cuaternario.

la muestra, lo que es consistente con la micrografía FESEM, donde se observan partículas entre 8 y 16 nm. El hecho de que se presente únicamente maghemita es consistente con el tiempo de almacenamiento de esta suspensión, que está alrededor de los 5 años, donde a pesar de las precauciones que se han tenido para su conservación, es inevitable la oxidación de la magnetita hacia la maghemita. No obstante, a pesar del tiempo transcurrido, se observa muy poca agregación de las nanopartículas, lo que indica una buena estabilidad coloidal de esta suspensión.

El espectro Mössbauer de la muestra de nanopartículas estabilizadas con quitosano cuaternario, ver figura 57, fue ajustado con dos sextetos de perfil lorentziano, atribuidos a los iones Fe^{3+} y $Fe^{2,5+}$ de la magnetita y un doblete atribuido a maghemita superparamagnética (ver parámetros hiperfinos en la tabla 13). La menor anchura de línea de los picos de los sextetos en la muestra estabilizada con quitosano con relación a la muestra estabilizada con poliacrilato de sodio sugiere una menor distribución de tamaños de partícula en la componente magnéticamente ordenada (sextetos de magnetita) y una contribución importante de partículas superparamagnéticas de maghemita (doblete), con un área espectral del 55 %. La presencia de magnetita es consistente con la obtención

reciente de la suspensión que contiene estas nanopartículas (cercana a dos meses), tiempo insuficiente para la oxidación total magnetita-maghemita. También se debe notar que la contribución superparamagnética es 21 % mayor en estas nanopartículas que en las estabilizadas con poliacrilato de sodio, lo que indica la presencia de un mayor número de partículas con diámetro menor al diámetro crítico en la muestra estabilizada con quitosano cuaternario con relación a la muestra estabilizada con poliacrilato de sodio.

Estabilizador	Sub-espectro	Bhf (T)	δ (mms^{-1})	$2\varepsilon, \Delta E_Q$ (mms^{-1})	W (mms^{-1})	A (%)
Poliacrilato	Maghemita 1	41.7 ± 0.2	0.30 ± 0.02	-0.01 ± 0.02	0.66 ± 0.02	17 ± 2
	Maghemita 2	25.1 ± 0.2	0.24 ± 0.02	-0.01 ± 0.02	1.63 ± 0.02	49 ± 2
	SP-Maghemita	—	0.33 ± 0.02	0.74 ± 0.02	1.68 ± 0.02	34 ± 2
Quitosano	Magnetita (Fe3+)	44.4 ± 0.2	0.32 ± 0.02	-0.01 ± 0.02	0.57 ± 0.02	30 ± 2
	Magnetita (Fe2.5+)	40.8 ± 0.2	0.68 ± 0.02	0.02 ± 0.02	0.42 ± 0.02	15 ± 2
	SP-Maghemita	—	0.36 ± 0.02	0.76 ± 0.02	0.59 ± 0.02	55 ± 2

Tabla 13: Parámetros Mössbauer de las muestras de nanopartículas estabilizadas con poliacrilato de sodio y quitosano cuaternario. B_{hf} : campo magnético hiperfino, δ : desvío isomérico relativo al $\alpha - Fe$, 2ε y ΔE_Q : corrimiento y desdoblamiento cuadrupolar para sextetos y dobletes, respectivamente, W : anchura de las líneas más internas de cada subespectro, A : área espectral.

Finalmente, se empleó magnetometría de muestra vibrante (VSM: *Vibrating Sample Magnetometry*) para medir curvas de magnetización de los dos tipos de nanopartículas estabilizadas. Se utilizó un magnetómetro de muestra vibrante desarrollado en el Laboratorio de Instrumentación y Espectroscopía de la Universidad EAFIT, el cual tiene una resolución de 3×10^{-4} emu en momento magnético y un rango de campo magnético aplicado de 5 kOe. Para la medida VSM se evaporó el solvente acuoso de ambas suspensiones hasta obtener polvos. Con estos polvos se prepararon pequeños cilindros con masas de 50 mg, que fueron colocados en el portamuestras del magnetómetro.

Las figuras 58 y 59 muestran las curvas de magnetización de las muestras de nanopartículas magnéticas estabilizadas con poliacrilato de sodio y quitosano cuaternario. Ambas curvas presentan comportamiento histerético, cuyos parámetros se presentan en la tabla 14.

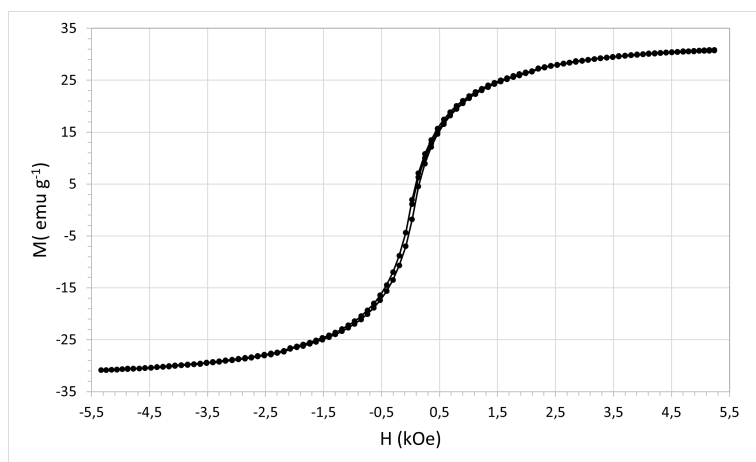


Figura 58: Curva de magnetización de las nanopartículas de maghemita estabilizadas con poliacrilato de sodio.

Ferrofluido de la muestra	Ms	Mr	Hc
NPMs estabilizadas con poliacrilato de sodio	30.7 ± 0.1	1.75 ± 0.01	35 ± 2
NPMs estabilizadas con quitosano cuaternario	31.9 ± 0.1	3.98 ± 0.01	20 ± 2

Tabla 14: Parámetros de las curvas de magnetización de las muestras de nanopartículas de magnetita-maghemita estabilizadas con poliacrilato de sodio y quitosano cuaternario. Donde Ms es la magnetización de saturación, Mr es la magnetización remanente y Hc es el campo magnético coercitivo.

Las medidas de magnetización muestran que las magnetizaciones de saturación de las nanopartículas que componen ambas suspensiones son muy cercanas entre sí, la magnetización rema-

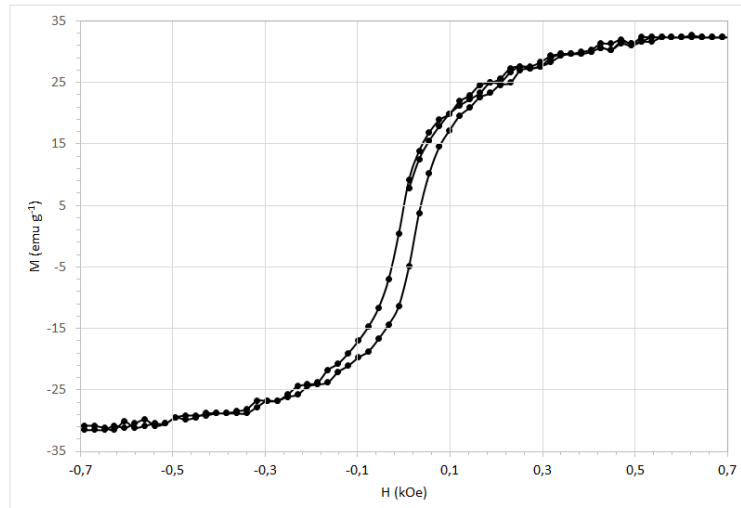


Figura 59: Curva de magnetización de las nanopartículas de maghemita estabilizadas con quitosano cuaternario.

nente de las nanopartículas estabilizadas con poliacrilato de sodio es menor en un 44 % que la de las nanopartículas estabilizadas con quitosano cuaternario y la coercitividad de estas últimas es un 57 % de la de las nanopartículas estabilizadas con poliacrilato de sodio. Las nanopartículas estabilizadas con poliacrilato de sodio no alcanzan a saturar a 5 kOe, saturación que sí se observa en las nanopartículas estabilizadas con quitosano cuaternario a un campo mucho más bajo de 600 Oe. El mayor campo de saturación requerido en el primer caso puede ser explicado por la amplia distribución de tamaños de partícula observada en la micrografía SEM de esta muestra y en las anchuras de línea Mössbauer. La magnetización de saturación depende del momento magnético que puede acumular cada nanopartícula de la distribución en el volumen que esta encierra, siendo este volumen y la anisotropía de superficie muy variados si la distribución de tamaños es amplia. Las partículas con mayor anisotropía de superficie requerirán campos más altos para alinear sus momentos magnéticos con el campo magnético aplicado, aspecto que puede estar relacionado con la notable diferencia en el campo de saturación que presentan ambas muestras.



Figura 60: Espectrofotómetro *GENESYS*TM 150 UV-Vis de la firma *Thermo Fisher Scientific* con el portador de celdas cerrado (izquierda), y abierto (derecha).

4.2.2. Determinación del contenido de hierro

La concentración de hierro en las muestras juega un papel importante en la medición SAR. La técnica empleada para medir la concentración de hierro es la espectroscopia de emisión de fotones o espectrofotometría ultravioleta-visible (UV/VIS). Esta técnica utiliza radiación electromagnética de las regiones visible, ultravioleta cercana (UV) e infrarroja cercana (NIR) del espectro electromagnético, es decir, una longitud de onda entre 380 nm y 780 nm. La radiación absorbida por las moléculas desde esta región del espectro provoca transiciones electrónicas que pueden ser cuantificadas. Se utiliza de manera general en la determinación cuantitativa de los componentes de soluciones de iones de metales de transición y compuestos orgánicos altamente conjugados. El equipo empleado para determinar la concentración de hierro es el espectrofotómetro *GENESYS*TM 150 UV-Vis de la firma *Thermo Fisher Scientific*, mostrado en la figura 60. Las características principales de este equipo se presentan en la tabla 15.

El contenido de hierro medido en la muestra de nanopartículas magnéticas estabilizadas con quitosano cuaternario fue de 0.18 mg en 400 μ L de solución, y el contenido de hierro medido en la muestra de nanopartículas magnéticas estabilizadas con poliacrilato de sodio fue de 2.3 mg en 400

Tabla 15: Algunas especificaciones del espectrofotómetro *GENESYS™* 150 Vis-UV de la firma *Thermo Fisher Scientific* [76].

Tipo de detector	Fotodiodos duales de silicio
Ancho de banda espectral	2 nm
Exactitud de la longitud de onda	5 nm
Rango de la longitud de onda	190 - 1100 nm
Compartimentos	Cambiador de celdas de 8 y 4 posiciones Soporte de celda Peltier termostatzado (20-60 C) Acoplador de sonda de fibra óptica
Lámpara	Flash de Xenón
Intervalos de datos de la longitud de onda	0.2 nm, 0.5 nm, 1 nm, 2 nm, 5 nm
Velocidad de escaneo de la longitud de onda	Lento, medio y rápido: hasta 1600 nm / min

μL de solución. Ambas medidas fueron realizadas operando el espectrofotómetro en una longitud de onda de 510 nm.

4.2.3. Medidas SAR obtenidas

Con el sistema desarrollado se realizaron medidas del SAR de las dos suspensiones de nanopartículas antes descritas. En el caso particular de la suspensión de partículas de maghemita estabilizadas con poliacrilato de sodio se realizaron medidas SAR con amplitudes de campo magnético entre 3 y 10 mT. Los resultados se presentan en la figura 61, donde se puede apreciar el aumento cuadrático del SAR conforme el campo magnético aumenta, situación esperada por el modelo que

lleva a la ecuación 8.

En sistemas compuestos por nanopartículas magnéticas estabilizadas en suspensiones líquidas, el valor del SAR puede ser estimado experimentalmente a partir de la ecuación 36, donde se mide la potencia calorífica disipada por la suspensión de nanopartículas en respuesta a la aplicación de un campo magnético alterno en la región de las radiofrecuencias, dividida por la masa de material magnético que disipa esta potencia. La magnitud SAR es entonces la potencia por unidad de masa (potencia específica), P , generada por la masa m_{NPMs} de nanopartículas magnéticas presentes en la suspensión.

$$SAR = \frac{1}{m_{NPMs}} \cdot \frac{Q}{\Delta t} \quad (36)$$

Donde Q es el calor en (J), generado por una masa en (kg) de nanopartículas magnéticas en un tiempo Δt medido en (s). La ecuación 36 puede ser justificada si se considera que en un sistema adiabático, el método calorimétrico relaciona el calor Q disipado por las NPMs con el incremento de la temperatura ΔT observado (ecuación 38):

$$Q = C\Delta T \quad (37)$$

$$Q = \left(\sum_i m_i \cdot c_{pi} \right) \cdot \Delta T$$

$$Q = (m_{NPMs} \cdot c_{pNPMs} + m_l \cdot c_{pl})\Delta T$$

Donde C es la capacidad calorífica de la muestra, la cual es la suma del calor específico c_p multiplicado por la masa correspondiente de todos los componentes en la muestra. Esto quiere decir que m_{NPMs} y m_l son las masas de las nanopartículas y el líquido portador respectivamente. Adicionalmente, c_{pNPMs} y c_{pl} son los calores específicos en $\frac{J}{K \cdot kg}$ correspondientes. Sustituyendo lo anterior en la ecuación 36, se obtiene:

$$SAR = \frac{(m_{NPMs} \cdot c_{pNPMs} + m_l \cdot c_{pl})}{m_{NPMs}} \cdot \frac{\Delta T}{\Delta t} \quad (38)$$

La tasa de incremento de la temperatura $\frac{\Delta T}{\Delta t}$ se calcula a partir de los datos de temperatura que registra el instrumento de medición durante la aplicación del campo magnético alterno sobre las NPMs. Esta tasa debe corresponder al valor máximo del gradiente de la curva de calentamiento, que, para un experimento normalmente corresponde a su gradiente inicial, es decir, la pendiente inicial [23]. Asimismo, teniendo en cuenta que la masa de la suspensión está representada principalmente en el medio de suspensión (solvente acuoso en las suspensiones utilizadas en este trabajo), la ecuación puede simplificarse con la aproximación $m_{NPMs} \cdot c_{pNPMs} \ll m_l \cdot c_{pl}$. Por lo tanto, se puede expresar la tasa de absorción específica como:

$$\begin{aligned} SAR &= \frac{m_l \cdot c_{pl}}{m_{NPMs}} \cdot \left. \frac{dT}{dt} \right|_{t \rightarrow 0} \\ SAR &= \frac{C}{m_{NPMs}} \cdot \left. \frac{dT}{dt} \right|_{t \rightarrow 0} \\ SAR &= \frac{MC}{xm} \cdot b \end{aligned} \quad (39)$$

Donde M es la masa de la suspensión de nanopartículas, C es la capacidad calórica del agua ($4.186 \frac{J}{g^{\circ}C}$), xm es la concentración de nanopartículas magnéticas en el fluido, y b es la pendiente de la curva de temperatura versus tiempo en la zona más lineal de la curva.

Una forma de caracterizar la capacidad de calentamiento de los coloides magnéticos es mediante la pérdida de potencia intrínseca (ILP por sus siglas en inglés), el cual es un parámetro intrínseco basado en la capacidad de calentamiento del material. Tanto los parámetros SAR como ILP son esencialmente medidas de disipación de potencia y, como tales, están determinados por mediciones calorimétricas que se realizan mejor en condiciones adiabáticas en las que hay una transferencia de calor externa muy limitada. Sin embargo, tales sistemas de medición adiabáticos son difíciles de

construir y las medidas mismas consumen mucho tiempo. En consecuencia, los sistemas adiabáticos son rara vez implementados y casi todo el trabajo informado sobre hipertermia magnética en la literatura se realiza en instrumentos que llevan a cabo procesos no adiabáticos. No obstante, a menudo se asume (ya sea explícita o implícitamente) que la capacidad calorífica de una muestra es igual a la capacidad calorífica de un volumen equivalente de agua pura, ignorando cualquier posible contribución a la capacidad calorífica del portamuestras o del ambiente.

Si bien el uso de sistemas no adiabáticos no es en sí mismo problemático, descuidar o no tener en cuenta las pérdidas de calor concomitantes puede resultar en la subestimación de los valores de SAR / ILP al pasar por alto un análisis comparativo, que puede entregar información relevante, entre estas magnitudes en muestras idénticas usando diferentes configuraciones calorimétricas.

Aunque la ecuación 40 puede dar cuenta de la ILP, se debe tener en cuenta que la susceptibilidad imaginaria también se ve afectada por el campo magnético y por esto, como se puede apreciar en la figura 62, una posible dependencia cuadrática con el campo magnético (H) y una dependencia lineal con la frecuencia (f).

$$ILP = \frac{SAR}{B_0^2 f} \quad (40)$$

Con base en esto, se calcula la magnitud SAR para las muestras con las características mostradas en la tabla 16

Para efectos de claridad se presentan las curvas de calentamiento de las mediciones SAR anteriormente mencionadas. Y por esto, en la figura 63 se muestra la evolución de la temperatura de la muestra y se obvia la temperatura de la bobina de actuación, pues, esta temperatura no superó la de la muestra a temperatura ambiente. En esta figura se puede detallar que al comienzo de cada ciclo la pendiente está delimitada por unas líneas punteadas, la línea verde indica que se enciende

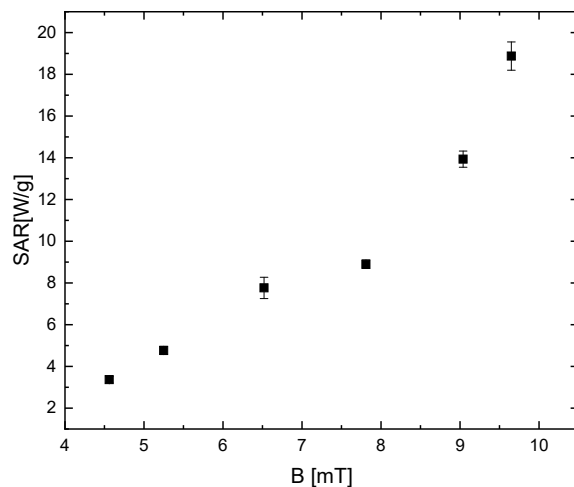


Figura 61: Valores SAR en función del campo magnético generado por la bobina de actuación para la suspensión de nanopartículas de magnetita-maghemita estabilizada con poliacrilato de sodio.

el sistema y la roja que se apaga, la pendiente inicial en la zona más lineal de la curva (máxima pendiente) es proporcional a la magnitud SAR. Para cada uno de los intervalos de medición se tuvo en cuenta esperar el equilibrio térmico de la muestra con su entorno para que no haya transferencia de calor debido a diferencia de temperaturas, pues, aunque haya un buen aislamiento térmico, el contenedor está en contacto con la tapa y esta a su vez con el asta que sostiene la muestra y la fibra óptica, elementos que van absorbiendo calor lentamente y no representan una gran fuente de error de medición. Si bien cada ciclo aumenta un poco la temperatura de equilibrio de la muestra, este incremento no superó los 2 °C en un intervalo de más de una hora y cuarenta minutos que duró el procedimiento. Si se quisiera mantener la temperatura de equilibrio siempre igual, habría que esperar mucho tiempo entre medida y medida o extraer el calor remanente de la muestra mediante un flujo de agua en el vaso calorimétrico, teniendo presente que este flujo no debe estar circulando en el momento de la medición para que no extraiga demasiada energía térmica del portamuestras y así disminuya la pendiente de calentamiento del mismo, haciendo que se subestime la medida SAR

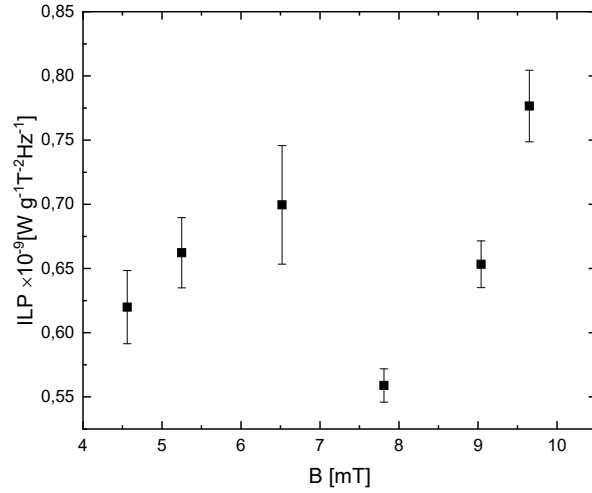


Figura 62: Pérdida de potencia intrínseca de la suspensión de nanopartículas de maghemita estabilizadas con poliacrilato de sodio.

obtenida.

Eficiencia del SAR

La eficiencia de la medición SAR obtenida para la muestra de nanopartículas magnéticas estabilizadas con poliacrilato de sodio, se calculó mediante la ecuación 28 y teniendo en cuenta algunos parámetros como la densidad del material magnético de la muestra, la frecuencia de trabajo, la permeabilidad magnética del vacío y el campo magnético máximo resultante. Su valor se obtiene a continuación:

$$\eta_{SAR} = \frac{4\pi \times 10^{-7} \left[\frac{Tm}{A} \right] 5778 \times 10^3 \left[\frac{kg-Fe}{m^3} \right]}{2(9,65 \times 10^{-3})^2 [T^2] 261000 [Hz]} SAR \times 100\% \quad (41)$$

$$\eta_{SAR} = 2,72\%$$

Cabe resaltar que esta eficiencia se calcula a partir de la potencia magnética de la bobina actua-

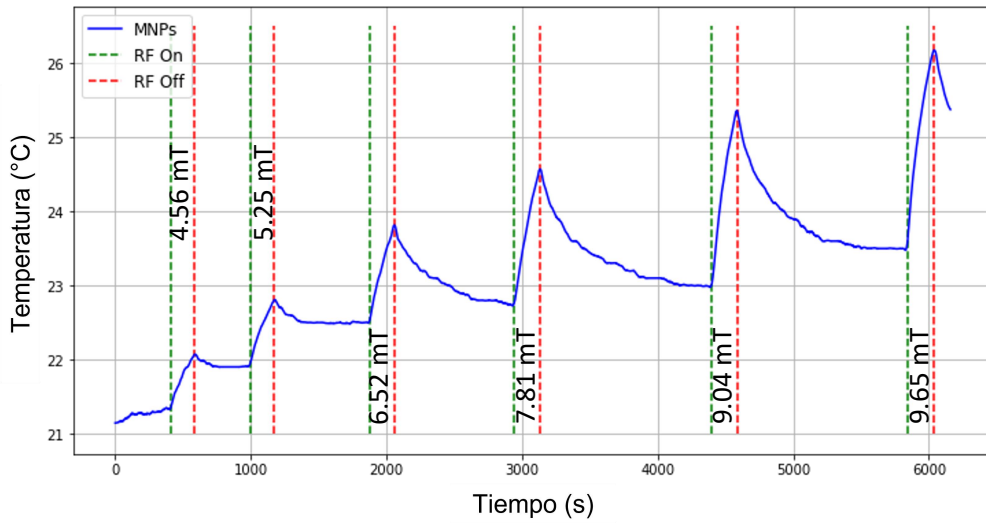


Figura 63: Curva de calentamiento de la muestra de nanopartículas magnéticas estabilizadas con poliácido de sodio.

dora en el volumen de la muestra. Luego, si se quiere determinar la eficiencia del circuito sobre el volumen de la muestra, la potencia de entrada es la de la fuente y la de salida es la magnética de la bobina actuadora en el volumen de la muestra, ecuación 42.

$$\eta_b = \frac{2(400 \times 10^{-9}[m^3])(9,65 \times 10^{-3}[T])^2 261000[Hz]}{4\pi \times 10^{-7}[\frac{Tm}{A}] 80[V] 1,68[A]} 100\% \quad (42)$$

$$\eta_b = 11,51\%$$

Lo cual significa que, de la potencia suministrada por la fuente, el sistema aprovecha el 11,51 % para excitar la muestra. Con estas dos eficiencias se puede decir que de la potencia entregada por la fuente al sistema, el 0.24 % es convertida en efecto SAR.

Por otro lado, se midió el SAR de la suspensión de nanopartículas magnéticas de óxido de hierro estabilizadas con quitosano cuaternario. En esta medida la amplitud del campo magnético generado por la bobina de actuación fue de 12.7 mT, a una frecuencia de 261.4 kHz. Se utilizó un volumen

Tabla 16: Características de masa de las dos muestras.

Muestra	Masa de la muestra	Volumen muestra	Masa del material magnético
Suspensión de NPMs estabilizadas con poliacrilato de sodio	404.7 mg	400 μ L	3.3 mg
Suspensión de NPMs estabilizadas con quitosano cuaternario	396.1 mg	400 μ L	0.7 mg

de 400 μ L de suspensión, con 396.1 mg de masa y con una concentración de hierro de 1227 mg/L, que representa 0.7 mg de magnetita-maghemita. Esta medida arrojó un SAR de 71.6 W/g lo cual da un ILP de $1.70 \times 10^{-6} \frac{W}{gT^2Hz}$ que es casi el doble del que se encontró para las nanopartículas estabilizadas con poliacrilato de sodio. Para su estimación se presentan las medidas de aumento de temperatura en la figura 64.

4.3. Discusión

De los resultados obtenidos se evidencia que, para una amplitud de campo magnético cercana a 10 mT, la suspensión de nanopartículas estabilizadas con quitosano cuaternario presenta un SAR casi 3.5 veces mayor que el de la muestra de nanopartículas estabilizadas con poliacrilato de sodio. Entre las razones que pueden justificar esta diferencia se encuentra el bajo campo magnético necesario para saturar las NPMs estabilizadas con quitosano cuaternario (600 Oe) y la mayor magnetización de remanencia que presentan estas partículas con relación a las estabilizadas con poliacrilato de sodio. La mayor susceptibilidad magnética que presentan estas partículas hace que la magnetización que se alcanza en los ciclos de magnetización periódicos sea mayor a la que se alcanza en la suspensión estabilizada con poliacrilato de sodio, lo que incrementa el área encerrada por los ciclos de histéresis y, consecuentemente, el valor SAR. También se debe tener en cuenta que la amplitud del campo magnético de radiofrecuencias aplicado a la muestra de NPMs estabilizadas

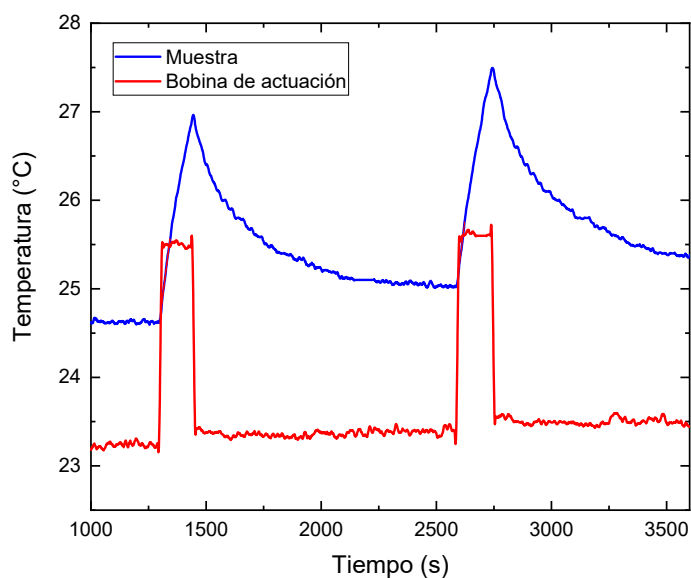


Figura 64: Curva de calentamiento de la muestra de nanopartículas magnéticas estabilizadas con quitosano cuaternario

con quitosano (12.7 mT) fue un poco mayor a la amplitud del campo aplicado a la muestra de NPMs estabilizadas con poliacrilato de sodio (9.65 mT), lo que hace que el ciclo de histéresis recorrido en el primer caso tenga mayor extensión que en el segundo, factor que influye en el resultado del SAR.

La menor anchura de línea de los espectros Mössbauer de la muestra estabilizada con quitosano cuaternario indica una menor distribución de tamaños de partícula en esta muestra, lo cual puede ocasionar que un mayor número de momentos magnéticos se orienten de manera similar en respuesta al campo magnético aplicado, dando como resultado una magnetización mayor que la que se obtendría si las orientaciones de los momentos magnéticos son muy variadas.

El mecanismo de absorción de energía de las NPMs en respuesta al campo magnético aplicado en el experimento SAR es altamente dependiente del tamaño de partícula. Plazaola *et. al* [77] han reportado estudios donde partículas monodominio generan valores SAR mayores que partículas

multidominio, por la mayor eficiencia que presenta la relajación de Néel en partículas monodominio y superparamagnéticas comparada con el

movimiento de paredes de dominio (histéresis) en partículas multidominio. El mayor porcentaje de fase espinela superparamagnética evidenciado en el espectro Mössbauer de la muestra estabilizada con quitosano de sodio podría estar indicando que la relajación de Néel juega un efecto dominante y eficiente en esta muestra, con relación al efecto que domina en las partículas estabilizadas con poliacrilato de sodio, donde la contribución superparamagnética es menor y donde el tamaño de partícula podría ser mayor según lo indica el porcentaje de fases con espectro tipo sexteto.

Se debe tener en cuenta que las medidas Mössbauer y de magnetización se realizaron con las muestras en polvo, esto es, removiendo el solvente acuoso que sirve como medio de suspensión de las nanopartículas. La ausencia del medio de suspensión acuoso también puede generar nuevas interacciones entre las partículas, que pueden ser magnetizantes o demagnetizantes según el tipo de polímero estabilizante y que pueden generar un efecto diferente en las medidas Mössbauer y VSM al que se observa en las medidas SAR con la suspensión original. Este aspecto hace que, en aras de entender con mayor profundidad las diferencias entre valores SAR de diferentes suspensiones de nanopartículas magnéticas, se deben hacer medidas magnéticas adicionales con las suspensiones originales, tales como susceptometría magnética.

Si bien un campo magnético mayor podría incrementar el valor SAR obtenido en nuestros experimentos, un campo con amplitud de 10 mT a frecuencias entre 100 y 500 kHz es muy razonable para aplicaciones básicas de hipertermia magnética, debido a las altas demandas de potencia que suponen campos mayores y a la instrumentación sofisticada requerida para ello. En este orden de ideas, también es conveniente enfocar la eficiencia SAR en los materiales magnéticos utilizados y no solo en la instrumentación necesaria para producir el efecto de disipación de calor deseado.

5. Capítulo 5: Conclusiones y trabajo futuro

5.1. Conclusiones

- Se realizó una apropiación conceptual de la instrumentación de sistemas de medición de tasa de absorción específica para muestras de nanopartículas magnéticas, y de la evolución de tratamientos y metodologías que hacen uso de la hipertermia magnética.
- Se diseñó y construyó una bobina de actuación con el apoyo en conceptos básicos del electromagnetismo y datos obtenidos de las simulaciones CAE (*Computer-Aided Engineering*) por el método de elementos finitos que permitiera obtener una densidad de flujo magnético cercano a 10 mT en su interior a frecuencias del orden de centenas de kHz.
- Se realizaron modelos CAD (*Computer-Aided Design*) de todas las diferentes etapas circuitales, tales como la de potencia, control y sensado del campo magnético, previamente a la construcción de las mismas. Se construyeron y validaron los modelos de hardware previamente diseñados
- Se verificó que el sistema cuenta con aislamiento térmico adecuado entre la etapa de actuación y la muestra, tal que el sistema puede generar campos magnéticos alrededor de 10 mT operando en rangos de frecuencias del orden de 100 kHz sin elevar la temperatura de la bobina de actuación y por lo tanto sin afectar la temperatura de la muestra.
- Los experimentos mostraron la conveniencia de utilizar una bobina tubular de cobre con refrigeración interna en lugar de una bobina de cable sólido. La bobina tubular, además de permitir obtener un campo magnético cercano a 10 mT en su centro, mantiene su temperatura muy similar a la temperatura ambiente cuando se enciende el sistema de circulación de agua, lo que mantiene constante la resistividad de la bobina, la frecuencia de resonancia del circuito tanque bobina-capacitor y reduce la transferencia de calor entre la bobina y la muestra.

- Se probó el sistema con dos suspensiones de nanopartículas de magnetita-maghemita estabilizadas con dos tipos de polímeros diferentes. Se observó que la magnitud SAR de la suspensión estabilizada con proliacrilato de sodio es 20.3 W/g operando el sistema a la frecuencia de resonancia del circuito de actuación (261 kHz) y al máximo campo que permite la fuente de alimentación (9.65 mT). Por otro lado, se observó que la magnitud SAR de la muestra estabilizada con quitosano cuaternario es 71.6 W/g operando a una frecuencia de resonancia de 261.4 kHz y al máximo campo que permitió la fuente de alimentación (12.7 mT), superando notoriamente los valores resultantes de la primera suspensión de NPMs. Es importante resaltar que la suspensión estabilizada con quitosano cuaternario es la misma muestra que se emplea para el proyecto de la convocatoria 852 de 2019 del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (Minciencias): Conectando conocimiento, para realizar investigaciones en el uso de nanomateriales en el sector agrícola de los cereales y las hortalizas. Ampliando el panorama de aplicaciones y estudios con esta muestra.
- El sistema fue elaborado con las capacidades instaladas en el Laboratorio de Instrumentación y Espectroscopía de la Universidad EAFIT y sus prestaciones pueden ser incrementadas según las necesidades que se vayan presentando en los proyectos de investigación futuros.

5.2. Trabajo futuro

Con el fin de incrementar las prestaciones del sistema desarrollado, se proponen algunas adecuaciones que se podrían hacer en el mediano plazo, entre ellas agregar un transformador de aislamiento de alta frecuencia, que permita elevar la corriente proporcionada por la fuente Toellner a la misma diferencia de potencial y por ende obtener campos magnéticos más elevados. Paralelo a esto, añadir bancos de condensadores de capacitancia variable, que permitan ampliar el rango de frecuencias en el que el sistema puede operar. Convertir el dispositivo en un sistema en lazo cerrado mediante un control PID (*proportional-integral-derivative*) de un PLL (*phase-locked loop*) y retroalimentado de modo que pueda automatizarse. Evaluar el valor SAR de diferentes muestras

de fluidos reportados en la literatura y profundizar el análisis comparativo.

Referencias

- [1] Mojica-Pisciotti M. L. «Estudio del proceso de calentamiento de nanopartículas magnéticas con campos magnéticos AC para su utilización en tratamiento de tumores por hipertermia». En: *Centro Atómico Bariloche-Instituto Balseiro* (2009).
- [2] Á. Velásquez y col. «Interacciones dipolares entre nanopartículas magnéticas: impacto sobre la hipertermia magnética: Informe Sabático». En: (2019). Universidad EAFIT, Medellín.
- [3] A. Jordan y col. «Endocytosis of dextran and silan-coated magnetite nanoparticles and the effect of intracellular hyperthermia on human mammary carcinoma cells in vitro». En: *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 194.1 (1999), págs. 185-196.
- [4] P. J. Hoopes y col. «Assessment of intratumor non-antibody directed iron oxide nanoparticle hyperthermia cancer therapy and antibody directed IONP uptake in murine and human cells». En: *US National Library of Medicine* (2009).
- [5] A. Vera y col. «Hipertermia electromagnética, una alternativa para el tratamiento del cáncer: antecedentes, aspectos físicos y biológicos». En: *Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica* 22.2 (2001), págs. 78-88.
- [6] World Health Organization. *Cancer*. Last accessed 9 February 2020. 2018. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>..
- [7] N. Rao Narayana. *Elements of Engineering Electromagnetics 6th edition*. Illionis: Pearson Education, 2018.
- [8] A. Krouham, C. Martínez y R. Mizrahi. «Magnetismo en medicina: Ondamed, una nueva modalidad diagnóstica y terapéutica». En: *Journal of Applied Physics* 109.083921 (2011), págs. 177-184.
- [9] M. V. Carbonell y col. «APORTACIONES SOBRE EL CAMPO MAGNÉTICO: HISTORIA E INFLUENCIA EN SISTEMAS BIOLÓGICOS». En: *Intropica* 12.2 (2017), págs. 143-159.

- [10] I. Hilger y col. «Electromagnetic Heating of Breast Tumors in Interventional Radiology: In Vitro and in Vivo Studies in Human Cadavers and Mice». En: *RSNA Radiology* 18.2 (2001).
- [11] I. Hilger y col. «Thermal Ablation of Tumors Using Magnetic Nanoparticles An In Vivo Feasibility Study». En: *Investigative Radiology* 32.10 (2002), págs. 111-134.
- [12] A. Ito y col. «Tumor regression by combined immunotherapy and hyperthermia using magnetic nanoparticles in an experimental subcutaneous murine melanoma». En: *Cancer Science: Japanese Cancer Association* 94.3 (2003), págs. 308-313.
- [13] Rothe K. Maier-Hauff y col. «Intracranial thermotherapy using magnetic nanoparticles combined with external beam radiotherapy: results of a feasibility study on patients with glioblastoma multiforme». En: *Journal of Neuro-Oncology* 81 (2007), págs. 53-60.
- [14] S. DeNardo y col. «Thermal Dosimetry Predictive of Efficacy of ¹¹¹In-ChL6 Nanoparticle AMF-Induced Thermoablative Therapy for Human Breast Cancer in Mice». En: *The Journal of Nuclear Medicine* 3.48 (2007), págs. 437-444.
- [15] T. Kikumori y col. «Anti-cancer effect of hyperthermia on breast cancer by magnetite nanoparticle-loaded anti-HER2 immunoliposomes». En: *Breast Cancer Research and Treatment* 113.435 (2009).
- [16] C. L. Dennis y col. «Nearly complete regression of tumors via collective behavior of magnetic nanoparticles in hyperthermias». En: *Center of Biotechnology Information* 39.20 (2009).
- [17] Philipp Lemal y col. «Measuring the heating power of magnetic nanoparticles: an overview of currently used methods». En: *Materials Today: Proceedings* 4 (ene. de 2017), S107-S117.
- [18] Natividad E., Castro M. y Mediano A. «A Coil System for Real-Time Magnetic Fluid Hyperthermia Microscopy Studies». En: *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 321.10 (oct. de 2015), págs. 1497-1500.

- [19] Garaio E y col. «A Multifrequency Elettromagnetic Applicator with an Integrated AC Magnetometer for Magnetic Hyperthermia Experiments». En: *Measurement Science and Technology* 25.11 (2014), pág. 115702.
- [20] Monnier C. A. y col. «A lock-in-based method to examine the thermal signatures of magnetic nanoparticles in the liquid, solid and aggregated states». En: *Nanoscale* 8.27 (2016), págs. 13321-13332.
- [21] Skumiel A. y col. «Uses and limitation of different thermometers for measuring heating efficiency of magnetic fluids». En: *Applied Thermal Engineering* 100 (2016), págs. 1308-1318.
- [22] Mahendran Subramanian y col. «A Coil System for Real-Time Magnetic Fluid Hyperthermia Microscopy Studies». En: *International Journal of Hyperthermia* (oct. de 2009).
- [23] Simón-Emilio Suárez-Gómez. «IMPLEMENTACIÓN DE LAS ETAPAS CALORIMÉTRICA Y DE MEDICIÓN DE TEMPERATURA PARA UN SISTEMA MEDIDOR DE TASA DE ABSORCIÓN ESPECÍFICA (SAR) PARA NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS». Universidad EAFIT. Nov. de 2021.
- [24] A. Skumiel y col. «The comparison of magnetic circuits used in magnetic hyperthermia». En: *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 420 (2016), págs. 177-184.
- [25] X. Wang y col. «Contribution of a 300kHz alternating magnetic field on magnetic hyperthermia treatment of HepG2 cells». En: *Bioelectromagnetics* 34.2 (2013), págs. 95-103.
- [26] B. Leoz Dominguez. *Caracterización Y Mejora De Equipo Para Hipertermia Magnética*. 2016.
- [27] R. Montes Robles. «Diseño y desarrollo de sistemas electrónicos de hipertermia y liberación controlada para aplicaciones bioquímicas y farmacológicas». Tesis doct. UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA, 2018.
- [28] Piotr Gas y Arkadiusz Miaskowski. «Specifying the ferrofluid parameters important from the viewpoint of Magnetic Fluid Hyperthermia». En: sep. de 2015.

- [29] S. G. Mendo y col. «Hyperthermia studies of ferrite nanoparticles synthesized in the presence of cotton». En: *New Journal of Chemistry* 39.9 (2015), págs. 7182-7193.
- [30] nanoTherics. *Hyperthermia Equipment Manufacture*. Online. <http://www.nanotherics.com/>.
- [31] nB. *Dual Magnetic and Photothermal Therapy*. Online. <https://www.nbnanoscale.com/dual-magnetic-photothermal-therapy/>.
- [32] nanoTherics. *MagneTherm™*. Online. <http://www.nanotherics.com/magnetherm/>.
- [33] nB. *nanoScale Biomagnetics*. Online. <https://www.nbnanoscale.com/about-us/>.
- [34] nB. *D5 Series*. Online. <https://www.nbnanoscale.com/d5-series-equipment-magnetic-hyperthermia/>.
- [35] nB. *D5 Drivers*. Online. <https://www.nbnanoscale.com/drivers-magnetic-hyperthermia/>.
- [36] nB. *D5 CoilSets*. Online. <https://www.nbnanoscale.com/coils-magnetic-hyperthermia/>.
- [37] magforce®. *The Nanomedicine Company*. Online. <https://www.magforce.com/en/home/about-magforce/>.
- [38] magforce®. *NanoActivator®*. Online. <https://magforce.com/en/home/our-therapy/>.
- [39] C. Fermon y M. Van De Voorde. *Nanomagnetism: Applications and Perspectives*. Vol. 1. hal-cea.archives-ouvertes.fr, 2017.
- [40] Huge Young y Roger Freedman. *Física Universitaria*. Vol. 2. Sears Zemansky, 2009.
- [41] Chris Binns. *Nanomagnetism: Fundamentals and Applications*. Vol. 6. Frontiers of Nanoscience. Elsevier, 2014.
- [42] M. Olmo y R. Nave. *La Molécula de Hidrógeno*. Online. <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbasees/m>
- [43] H. Neal Bertram. *Theory of Magnetic Recording*. Cambridge University Press, 1994.
- [44] Alberto Guimaraes. *Principles of Nanomagnetism*. Vol. 2. NanoScience and Technology. Springer, 2017.
- [45] Baibich M. N. y col. «Giant Magnetoresistance of (001)Fe/(001)Cr Magnetic Snperlattices». En: *PHYSICAL REVIEW LETTERS* 61.21 (1988), págs. 2472-2475.

- [46] Manuel Arruebo y col. «Magnetic nanoparticles for drug delivery». En: *Nano Today* 2.3 (2007), págs. 22-32.
- [47] Jack Bass. «CPP Magnetoresistance of Magnetic Multilayers: A critical review». En: *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 408 (nov. de 2015).
- [48] P. Das, M. Colombo y P. Davide. «Recent advances in magnetic fluid hyperthermia for cancer therapy». En: *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 174 (2019), págs. 42-55.
- [49] L. L. Xiao y col. «Magnetic Vortex Nanorings: A New Class of Hyperthermia Agent for Highly Efficient In Vivo Regression of Tumors». En: *Advanced Materials* 39.20 (2015), págs. 1939-1944.
- [50] K. Murase y col. «Control of the temperature rise in magnetic hyperthermia with use of an external static magnetic field». En: *Physica Medica* 29 (2013), págs. 624-630.
- [51] C. Kumar y F. Mohammad. «Magnetic nanomaterials for hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery». En: *Advanced Drug Delivery Reviews* 63 (2011), págs. 789-808.
- [52] P. Lemal y col. «Measuring the heating power of magnetic nanoparticles: an overview of currently used methods». En: *Materials Today: Proceedings* 4 (2017), págs. 107-117.
- [53] Z. Wu y col. «An induction heating device using planar coil with high amplitude alternating magnetic fields for magnetic hyperthermia». En: *Technology and Health Care* 23 (2015), págs. 203-209.
- [54] Ronald Rosensweig. «Heating Magnetic Fluid with Alternating Magnetic Field». En: *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 252 (nov. de 2002), págs. 370-374.
- [55] A. Ito, H. Honda y T. Kobayashi. «Cancer immunotherapy based on intracellular hyperthermia using magnetite nanoparticles: a novel concept of 'heat control necrosis' with heat shock protein expression». En: *Cancer Immunol Immunother* 3.55 (2006).

- [56] M. Coisson y col. «Hysteresis losses and specific absorption rate measurements in magnetic nanoparticles for hyperthermia applications». En: *Biochimica et Biophysica Acta* 1861 (2017), págs. 1545-1558.
- [57] Y. Hadadian y col. «A versatile induction heating system for magnetic hyperthermia studies under different experimental conditions». En: *Review of Scientific Instruments* 90 (2019).
- [58] A. Skumiel y col. «The comparison of magnetic circuits used in magnetic hyperthermia». En: *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 420 (2016), págs. 177-184.
- [59] V. Connord y col. «An air-cooled Litz wire coil for measuring the high frequency hysteresis loops of magnetic samples-A useful setup for magnetic hyperthermia applications». En: *Review of Scientific Instruments* 85 (2014).
- [60] «Development and Testing of a New Instrument for Researching on Cancer Treatment Technologies Based on Magnetic Hyperthermia». En: *JOURNAL OF EMERGING AND SELECTED TOPICS IN POWER ELECTRONICS* 4.1 (2016), págs. 243-251.
- [61] S. A. Gonzalez y col. «Portable Electromagnetic Field Applicator for Magnetic Hyperthermia Experiments». En: *Dto. de Fisica FCE-UNLP, La Plata* 1.978 (2017).
- [62] P. Gas y A. Miaskowski. «Specifying the ferrofluid parameters important from the viewpoint of Magnetic Fluid Hyperthermia». En: *IEEE* (2015).
- [63] Vanessa Zamora y col. «Magnetic core-shell chitosan nanoparticles: Rheological characterization and hyperthermia application». En: *Carbohydrate Polymers ELSEVIER* 102 (2014), págs. 691-698.
- [64] D BAHADUR y JYOTSNENDU GIRI. «Biomaterials and magnetism». En: *Sadhana* 28 (2003), págs. 639-656.
- [65] N. Brusentsov y col. «Magnetic fluid hyperthermia of the mouse experimental tumor». En: *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 252 (2002), págs. 378-380.

- [66] I. Hilger, R. Hergt y W. Kaiser. «Towards breast cancer treatment by magnetic heating». En: *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 1.293 (2005), págs. 314-319.
- [67] ON Semiconductor. *Pulse Width Modulator Control Circuit*. 5.^a ed. Semiconductor Components Industries LLC. Ene. de 2005.
- [68] International Rectifier. *Data Sheet No. PD60147 rev.V: IR2110(S)PbF/IR2113(S)PbF*. Texas Instruments. 233 Kansas St., El Segundo, California 90245, jun. de 2019.
- [69] High Power Drivers Mamadou Diallo. *Bootstrap Circuitry Selection for Half-Bridge Configurations*. Texas Instruments. Ago. de 2018.
- [70] Sławek Wernikowski. *Designing a single-layer air-cored coil*. Online. <http://ekalk.eu/en.html>. 2018.
- [71] Wikipedia. *Efecto pelicular*. Online. https://es.wikipedia.org/wiki/Efecto_pelicular/media/Archivo:Skin_depth.svg.
- [72] David Meeker. *Finite Element Method Magnetics*. Online. <https://www.femm.info/wiki/HomePage>.
- [73] Toellner. *High-performance power supplies: TOE 8871-1000 W and TOE 8872-1500 W*. Toellner.
- [74] Chia-Lung Lin, Chia-Fen Lee y Wen-Yen Chiu. «Preparation and properties of poly(acrylic acid) oligomer stabilized superparamagnetic ferrofluid». En: *Journal of colloid and interface science* 291 (dic. de 2005), págs. 411-20.
- [75] R Vandenberghe, E De Grave y PMA De Bakker. «On the methodology of the analysis of Mössbauer spectra». En: *Journal of colloid and interface science* 83 (dic. de 1994), págs. 29-49.
- [76] Thermo Fisher Scientific. *GENESYS TM 140/150 Vis/UV-Vis Spectrophotometers Catalog number: 840-308000*. Online. <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/840-308000>.

- [77] Plazaola F y col. «Specific absorption rate of magnetite nanoparticle powders with and without surrounding organic ligands». En: *Journal of nanoscience and nanotechnology* 9 (sep. de 2012), págs. 7451-7456.

Anexos

A. Anexo 1: productos académicos generados en el proyecto de tesis.

- Certificado de la ponencia que hizo la Dra. Jeaneth Patricia Urquijo en la V Escuela Colombiana de Espectroscopía Mössbauer organizada por la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia de Tunja del 3-5 de noviembre de 2021 (como consta en el resumen de la ponencia que fue aceptado y del cual soy coautora). Ambos documentos se muestran respectivamente.

V Escuela Colombiana de Espectroscopia Mössbauer

03, 04 y 05 de Noviembre de 2021

Certifica a:
URQUIJO MORAJES, JEANETH PATRICIA

Con número de identificación
43207271

Por haber participado en el evento con la ponencia titulada

Síntesis y caracterización de suspensiones de nanopartículas de magnetita-maghemita estabilizadas con quitosano cuaternizado.

Dado en Tunja a los (17) días del mes de Noviembre de 2021.



Mónica M. Rico Castro



Segundo A. Martínez Ovalle



William A. Pacheco Serrano

Comité Organizador Escuela de física



ACREDITACIÓN INSTITUCIONAL
DE ALTA CALIDAD
M U L T I C A M P U S
RESOLUCIÓN 3910 DE 2015 MEN / 6 años



Síntesis y caracterización de suspensiones de nanopartículas de magnetita-maghemita estabilizadas con quitosano cuaternizado

Velásquez-Torres, Álvaro A.^a, Urquijo-Morales, Jeaneth P.^b, Ospina-Duque, Ana M.^c.

^aUniversidad EAFIT sede Medellín / Grupo de Electromagnetismo Aplicado, Medellín, Colombia

^bUniversidad de Antioquia / Grupo de Estado Sólido, Medellín, Colombia

^cUniversidad EAFIT sede Medellín / Grupo de Electromagnetismo Aplicado, Medellín, Colombia

avelas26@eafit.edu.co

Resumen

El quitosano es un polisacárido biocompatible y biodegradable, disponible en los caparazones de los crustáceos y altamente prometedor para obtener estructuras del tipo inorgánico-orgánico, también llamadas composites, con aplicaciones en biomedicina. En este artículo se presenta la síntesis y caracterización de suspensiones de nanopartículas magnéticas de magnetita-maghemita estabilizadas con quitosano cuaternizado. Las nanopartículas fueron obtenidas por el método de coprecipitación de especies Fe^{2+} y Fe^{3+} en una solución de quitosano cuaternizado. Las medidas de infrarrojo y termogravimetría evidencian que las cadenas de quitosano cuaternizado se unen a la superficie de las nanopartículas, siendo el mecanismo de unión propuesto el enlace entre los grupos hidroxilo del polisacárido con los cationes de hierro superficiales de las nanopartículas. El espectro Mössbauer y la curva de magnetización de las nanopartículas muestran que estas son superparamagnéticas a temperatura ambiente, lo cual se evidencia por la presencia de dos dobletes en el espectro Mössbauer y una baja coercitividad en la curva de magnetización. Las nanopartículas fueron estables coloidalmente en medio acuoso, lo que posibilita su uso como fluidos de fácil circulación a través de cavidades estrechas donde estas nanoestructuras pueden desempeñar alguna función terapéutica.

Referencias

- [1] H. Ruihua, Y. Bingchao, D. Zheng, B. Wang, Preparation and characterization of a quaternized chitosan. *J Mater Sci* 47 (2012) 845–851
- [2] P. Liu, W. Meng, S. Wang, Y. Sun, M. Aqueel Ashraf, Quaternary ammonium salt of chitosan: preparation and antimicrobial property for paper. *Open Med.* 10 (2015) 473–478

[3] V. Belessi, R. Zboril, J. Tucek, M. Mashlan, V. Tzitzios, D. Petridis, Ferrofluids from Magnetic-Chitosan Hybrids. *Chem. Mater.* 20 (2008) 3298–3305

Keywords

Nanopartículas, magnetita-maghemita, suspensiones, estabilización, quitosano

- Certificado de participación como expositora y *chairwoman* en el *3rd Global Virtual Summit on Advances in Materials, Physics Chemistry Science* los días 22 y 23 de julio de 2021. Ambos documentos se muestran respectivamente.

CERTIFICATE

Of Participation

This is proudly presented to

Mr/Mrs. *Ana María Ospina Duque*
Grupo de Electromagnetismo Aplicado, Universidad EAFIT, Colombia

for Her phenomenal and worthy oral presentation on

*Design and construction of an automated system to perform
specific absorption rate (SAR) measurements*

Co-Authored by : **Ana Ospina^{1*}, Simón Suárez¹, Álvaro Velásquez¹
and Abilo Velásquez¹**

at

3rd Global Virtual Summit on

Advances in Materials, Physics Chemistry Science

held during July 22-23 2021

MATERIALS
CHEMISTRY
2021



Hakeem Fasiur Rahman
Director & Co-Founder,
Research Waves Ltd.



Dr. Necdet Karakoyun
Van Yuzuncu Yil University,
Turkey

CERTIFICATE OF RECOGNITION

This is proudly presented to

Mr/Mrs. *Ana María Ospina Duque*
Grupo de Electromagnetismo Aplicado, Universidad EAFIT, Colombia

MATERIALS
CHEMISTRY
2021

in appreciation of her esteemed support as Chair

at

3rd Global Virtual Summit on

Advances in Materials, Physics Chemistry Science

held during July 22-23 2021



Hakeem Fasiur Rahman
Director & Co-Founder,
Research Waves Ltd.



Dr. Necdet Karakoyun
Van Yuzuncu Yil University,
Turkey