

Resumen

La hipertermia de fluido magnético consiste en el calentamiento de una suspensión conteniendo nanopartículas magnéticas en presencia de un campo magnético alterno debido a las pérdidas magnéticas y posterior conversión en calor. Su eficiencia es determinada por la tasa de absorción de potencia específica (*SPA*). El mecanismo de relajación magnética y su desfase con el campo aplicado juegan un papel fundamental en la hipertermia. Específicamente, los dos mecanismos principales de relajación de un monodominio magnético en un medio con una viscosidad finita, el mecanismo viscoso de (Brown) y el mecanismo de inversión del momento contra una barrera de energía (Néel). El predominio de un mecanismo respecto del otro está asociado a diferentes propiedades intrínsecas de las partículas, como la anisotropía efectiva (K_{eff}), la magnetización de saturación (M_s), el volumen (V) así como a la viscosidad del medio (η) donde están dispersas y el volumen hidrodinámico (V_{hyd}) en este medio.

Las nanopartículas (*NPs*) de ferrita son sistemas interesantes para aplicaciones biomedicas, con un gran número de aplicaciones potenciales en este campo, especialmente en hipertermia de fluido magnético. Esta tesis está motivada por el creciente interés en optimizar las propiedades de las nanopartículas magnéticas de ferrita, así como su comportamiento en el medio que están dispersas, específicamente para aplicaciones en hipertermia de fluido magnético. Para esto, se presenta un estudio de la composición química, propiedades morfológicas, estructurales y magnéticas de *NPs* de ferrita conteniendo *Zn* y *Mn*, sintetizadas por la descomposición térmica de compuestos organometálicos de los iones involucrados en solventes orgánicos asistida por surfactantes. Para sintetizar esas ferritas, buscamos relacionar el cambio de la composición química (de *Zn* y *Mn*) con las propiedades magnéticas de las partículas producidas, con el fin de variar la anisotropía efectiva. La composición y propiedades morfológicas y magnéticas de las *NPs* sintetizadas fueron analizadas por medio de distintas técnicas experimentales: emisión de rayos X inducida por partículas (*PIXE*), difracción de rayos X (*DRX*), microscopía electrónica de transmisión (*TEM*), análisis termogravimétrico (*TGA*) junto con el análisis térmico diferencial (*DTA*) y medidas de magnetización en función de campo y temperatura. Las *NPs* sintetizadas son de la fase ferrita, cristalinas, con alta magnetización de saturación, diferentes tamaños, anisotropía efectiva y cantidades incorporadas de *Zn* y *Mn*. Estas nanopartículas fueron dispersas en diferentes medios con

diferentes viscosidades: solventes orgánicos (hexano y tolueno), agua, *clarified butter oil* (*CBO*) y parafina.

El mecanismo dominante de relajación magnética, encontrado para el grupo de muestras de ferrita conteniendo *Zn*, es el mecanismo de relajación de Néel (τ_N) para todas las muestras y en todos los medios. Sin embargo, para el grupo de muestras de ferrita conteniendo *Mn*, el mecanismo dominante es el de relajación de Brown (τ_B) para tres muestras en todos los medios; una composición también tiene como mecanismo dominante el de Néel cuando está suspendida en *CBO* y parafina. Una vez realizado el análisis mencionado en el párrafo anterior y sabiendo el mecanismo dominante, las *NPs* fueron dispersas en los medios ya mencionados y sometidas a experimentos de hipertermia en un rango de frecuencia y amplitud del campo aplicado de 350 kHz hasta 817 kHz y de 200 Oe a 300 Oe, respectivamente, permitiendo investigar la eficiencia de las *NPs* como fuentes de calor. Las mediciones mostraron variados valores de *SPA*, con muestras que no calientan casi nada hasta muestras que alcanzan valores de la orden de centenas de W/g. En una breve evaluación del *SPA* en función de la incorporación de *Zn* o *Mn*, del diámetro, frecuencia del campo y concentración en diferentes medios, los resultados muestran lo sensible que es el *SPA* en función de las propiedades de las nanopartículas. Esta dependencia fue estudiada en términos de un análisis gráfico basada en los valores de *SPA* predichos por la teoría de respuesta lineal (*LRT*) en función del diámetro y la constante de anisotropía efectiva medidos para las muestras.

Para verificar la eficiencia de sistemas seleccionados a partir de lo descrito en el párrafo anterior, fueron realizados experimentos de hipertermia *in vitro* con células de la línea BV2, mostrando que las *NPs* de ferrita, seleccionadas por su desempeño en términos de *SPA* en diferentes medios, y funcionalizadas con DEXTRAN y PEG, presentan una toxicidad baja o nula y también presentan un alto (para las conteniendo *Zn*) o moderado (para las conteniendo *Mn*) aumento de temperatura en hipertermia (campo aplicado con 570 kHz y 300 Oe). De modo interesante, el tratamiento de 30 minutos en 46 °C para la muestra de *Zn* generó un proceso de muerte celular que fue inducido posteriormente al tratamiento de hipertermia, dentro de las 4 horas, pero no inmediatamente después del tratamiento, algo que no fue observado en los sistemas de control (sin las nanopartículas) también expuestos al campo magnético.

Aunque el papel del magnetismo en hipertermia de fluido magnético se ha estudiado ampliamente, las propiedades térmicas del medio con *NPs* y sus cambios durante los experimentos de hipertermia se han subestimado hasta ahora. En este trabajo se observó un fenómeno novedoso en el estudio del *SPA* en función de la viscosidad, que tiene base en la dependencia intrínseca de la viscosidad del medio con la temperatura. Para eso, las *NPs* de ferrita conteniendo *Zn* fueron dispersas en un medio con transición de fase en el rango de temperatura del experimento de hipertermia: *CBO* y parafina. Estos sistemas muestran un comportamiento no lineal de la velocidad de calentamiento

dentro del rango de temperatura de los experimentos. Para el *CBO*, se observó un rápido aumento a ~ 33 °C asociado a cambios en la viscosidad ($\eta(T)$) y calor específico ($c_p(T)$) del medio por debajo y por encima de su temperatura de fusión. Este incremento en la velocidad de calentamiento se produce alrededor de ~ 45 °C para la parafina también en el rango de fusión. Las caracterizaciones magnéticas y morfológicas de las *NPs* junto con la aglomeración observada por encima de ~ 33 °C (*CBO*) y ~ 45 °C (parafina) indican que el rápido aumento de las curvas de calentamiento no podría estar asociado a un cambio en el mecanismo de relajación magnética, siendo la relajación de Néel la dominante. De hecho, sucesivos experimentos realizados a temperaturas por debajo y por encima del punto de fusión del *CBO* dieron como resultado diferentes curvas de calentamiento debido a la aglomeración de *NPs* impulsadas por la falta de homogeneidad del campo magnético durante los experimentos. Se observaron efectos similares para la parafina. Nuestros resultados destacan la relevancia de las propiedades termodinámicas del medio con *NPs* para una medición precisa de la eficiencia de calentamiento para entornos como *in vitro* e *in vivo*, donde las propiedades térmicas son en gran medida variables dentro de la ventana de temperatura de los experimentos de hipertermia de fluido magnético.

Palabras clave: NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS, FERRITAS, MAGNETISMO, HIPERTERMIA DE FLUÍDO MAGNÉTICO