

Caracterización de Micro y Nanopartículas Magnéticas para Aplicaciones Biomédicas

* Rubén A. García^{1,2}, Alejandra Mina^{1,2}, Nazario Félix^{1,2}, J.J. Serrano Olmedo^{1,2},
Francisco del Pozo^{1,2}

¹ Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, Centro de Tecnología Biomédica,
Universidad Politécnica de Madrid (GBT-CTB-UPM), Madrid, España,

² Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y
Nanomedicina, Madrid, España.

{ rgarcia, amina, nfelix, fpozo } @gbt.tfo.upm.es, jjserran@etsit.upm.es

RESUMEN

El uso de Partículas Magnéticas (PMs), ya sea a escala micro o nano, como elementos auxiliares en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades ha despertado un gran interés tanto en la comunidad científica como médica. Sin embargo, actualmente se le dá mayor énfasis a la fabricación de PMs sin considerar la futura aplicación médica. Bajo esta premisa, esta revisión pretende enfatizar la relevancia de un cambio en el sentido evolutivo del empleo de PMs en la biomedicina, esto es, que dependiendo de la aplicación médica se diseñe, fabrique y pruebe la mejor solución en función de la caracterización de propiedades magnéticas de los materiales y respuestas mecánicas, dinámicas, térmicas y temporales de las PMs. En consecuencia, se optimizará el avance en las aplicaciones médicas potenciales.

Palabras Clave: Partículas Magnéticas, AGFM, Guiado, Focalización, Relajometría, Hipertermia.

ABSTRACT

Magnetic Particles (MPs), either at micro or nanoscales, can be used as auxiliary elements for treatment and diagnosis of some diseases. These compounds have achieved great interest in medical and scientific community. Nowadays there is more emphasis in the MPs fabrication instead of the future medical application for the same, which is why the present work aims to highlight the relevance of a change in the evolutionary *sense of the use of MPs in biomedical applications*. We propose that, depending on the specific biomedical application desired; can be designed, manufactured and tested a group of magnetic particles with specific mechanical, thermal, dynamic and temporary responses due to magnetic fields applied. Consequently, advance in potential medical applications will be optimized.

Key Words: Magnetic Particles, AGFM, Guidance, Focusing, Relaxometry, Hiperthermia.

INTRODUCCION

La Nanotecnología, puesto que representa una nueva frontera entre la química, física y biología, ha permitido abordar campos científicos muy diversos. Entre éstos, destacaremos dos de nuestro interés: Nanomagnetismo y Nanomedicina. El primero hace referencia a los fenómenos que surgen como producto de aplicar campos magnéticos a PMs, y el segundo potencializa las aplicaciones de las mismas y sus fenómenos magnéticos asociados en la medicina, ambos a escalas micro y nanométricas. Cabe hacer un paréntesis para diferenciar entre escalas: nano (1×10^{-9}) se refiere a las PMs en el rango de 1-100 nm que, comparando biológicamente son tamaños semejantes al ADN, proteínas y virus. Por otro lado, en la escala micro (1×10^6) estarían las PMs en el rango de 1-500 μm y cuya comparación biológica serían las células en general. Teniendo dichas comparativas biológicas presentes se puede intuir la posible aplicabilidad de cada tipo de partícula en relación al tamaño.

El hecho de que las partículas que se emplean para aplicaciones biomédicas tengan propiedades magnéticas responde a la búsqueda de metodologías poco invasivas de asistencia al diagnóstico y tratamiento de enfermedades; lo cual se sustenta con el hecho de que los campos magnéticos de hasta 7 Teslas son soportados de manera adecuada por el cuerpo humano. Por tanto, indagar soluciones tecnológicas con la aplicación de campos magnéticos estáticos o alternos sugiere una vía abierta a la investigación y desarrollo de tecnologías

sanitarias que permitan atacar enfermedades como Alzheimer, Mal de Parkinson, Cáncer, etc. tal y como se hace referencia en Alexiou et al. (2004), Aurich et al. (2007), Katz & Willner (2004), Kumar et al. (2008), Mornet et al. (2004), Nasterlack et al. (2008), Niemeyer (2001), Reich et al. (2003), Safaík & Safaíková. (2002) y Weitschies et al. (2005). Cabe resaltar que el empleo de PMs como tratamiento alternativo para el cáncer es una de las líneas de mayor auge, tanto en el sentido de la generación de hipertermia como en su utilización para la liberación de fármacos focalizados, esta técnica se explica detalladamente en Alexiou et al. (2006a, 2005, 2003, 2006b), Fukumori & Ichikawa (2006) y Gleich et al. (2007).

Con los fines expuestos en el párrafo anterior y otros que pudieran surgir, la tendencia marcada en esta área de la bioingeniería ha sido la fabricación de partículas magnéticas de diversos materiales, formas y tamaños, para posteriormente buscar las aplicaciones médicas que se les pudieran dar. Sin embargo, esto limita demasiado la probabilidad de éxito de las partículas magnéticas. Bajo este contexto, una adecuada caracterización de las respuestas térmicas, dinámicas, mecánicas, temporales, etc; a la influencia de campos magnéticos externos permitirá el diseño y fabricación de partículas magnéticas para aplicaciones biomédicas específicas. De esta manera se podrá conjuntar información obtenida en la caracterización para evaluar el comportamiento antes de realizar ensayos clínicos, por ejemplo.

Este trabajo de revisión tiene como intención ofrecer los elementos teóricos que se han identificado como importantes para el entendimiento de las posibles aplicaciones biomédicas de las PMs. Además, pretende dar las herramientas para la evaluación de propiedades que en conjunto orientan hacia su potencial aplicabilidad, así como resaltar cuatro líneas que ofrecen directrices para la caracterización de PMs y que pueden ser aplicaciones potenciales o coadyuvar con las intenciones de otras metodologías.

Fundamentos del magnetismo

En los materiales magnéticos, los campos magnéticos son producidos por dos causas: 1) los momentos angulares de los orbitales y 2) el espín de los electrones; que al estar en continuo movimiento experimentan fuerzas ante un campo magnético aplicado. Con esto, resulta interesante resaltar conceptos como la intensidad de campo, inducción, susceptibilidad, permeabilidad y momento magnético.

Primeramente, la intensidad de campo magnético (H) se puede obtener al relacionar la corriente (I) que circula en un anillo de radio (r), quedando que

$$H = \frac{I}{2r} \quad (1)$$

La intensidad de campo magnético típicamente tiene unidades de Oersted [Oe] o su equivalencia en Amperios por metro: 1 [Oe] = 79.59 [A/m].

Por otro lado, la inducción magnética (B), es la respuesta a una intensidad de campo magnético (H), y también se conoce como densidad de flujo magnético. La relación entre B y H es una propiedad intrínseca de los materiales, y en el espacio libre es directamente proporcional de acuerdo a

$$B = \mu_0 H \quad (2)$$

Donde, μ_0 es la permeabilidad magnética en el espacio libre. Sin embargo, dentro de un material la inducción magnética difiere en magnitud y dirección, ya que tiene una relación con la magnetización (M) de acuerdo a

$$B = \mu_0(H + M) \quad (3)$$

Las unidades para B son usualmente Teslas [T] o Gauss [G] y la equivalencia correspondiente es: 1 [T] = 10^4 [G].

El momento magnético m , está relacionado al torque máximo τ_{max} producido sobre la estructura atómica del material por la influencia de un campo magnético externo B , y se expresa como

$$m = \frac{\tau_{max}}{B} \quad (4)$$

Las unidades del momento magnético están dadas en [Am^2].

La magnetización M , se define como el total de los momentos magnéticos del material por unidad de volumen V , de acuerdo a la Ec. (5). Destacando que M_s (imanación de saturación) determina el máximo campo magnético que puede ser generado por un cuerpo completamente magnetizado.

$$M = \frac{m}{V} \quad (5)$$

Finalmente, otros dos conceptos importantes son: la susceptibilidad magnética, definida como la relación entre magnetización e intensidad de campo magnético, expresada por la Ec. (6); y la permeabilidad magnética, que está relacionada directamente con la susceptibilidad magnética y queda definida por la Ec. (7) como sigue

$$\chi = \frac{M}{H} \quad (6)$$

$$\mu_r = (1 + \chi) \quad (7)$$

Asentado lo anterior, a continuación se comentan las propiedades magnéticas de la materia.

Propiedades magnéticas de la materia

Como se mencionó en la sección anterior, un electrón puede tener dos tipos de momentos angulares; el momento orbital y el momento de espín, interactuando como cualquier par de dipolos y produciendo un acoplamiento espín-orbital. De las características de este acoplamiento surgen las propiedades magnéticas de los átomos y las moléculas.

Dado lo anterior y complementando con el trabajo de Saebo (2004) y Gibby (2005); se pueden definir los tipos de materiales magnéticos. En los materiales con electrones apareados en las capas externas los momentos magnéticos de los electrones son opuestos y el momento total magnético asociado con el par es cero, por lo que el material se considera como diamagnético y

tiene una oposición al campo magnético externo.

Por otro lado, si los átomos tienen electrones desapareados localizados en sus orbitas de giro externas se dice que son elementos paramagnéticos. En éstos, el momento magnético es diferente de cero y adquieren una magnetización cuando se les localiza en un campo magnético. Las dos propiedades que definen al paramagnetismo son: una susceptibilidad magnética positiva, que es directamente proporcional al campo magnético; y una magnetización nula en la ausencia de un campo magnético. La causa de que estos materiales no presenten una magnetización remanente se debe a que, en un campo magnético, los espines se orientan en la dirección del campo por ser el estado de más baja energía. Sin embargo, en la ausencia de un campo magnético, la agitación térmica fuerza a los espines de vuelta a una orientación aleatoria. Por esta razón, a bajas temperaturas no se observa el paramagnetismo, debido al comportamiento cooperativo entre los espines, que se produce por debajo de una temperatura de transición específica (temperatura de Curie). Por debajo de dicho umbral, el acoplamiento de los espines resulta en uno de los tres tipos diferentes de magnetismo colectivo: ferromagnetismo, ferrimagnetismo y antiferromagnetismo.

En los sistemas ferromagnéticos, los espines están alineados en la misma dirección del campo externo. Estos materiales consisten en pequeños dominios magnéticos, en los que todos los espines están alineados en una sola dirección.

Adicionalmente, los fuertes acoplamientos de los espines persisten después de remover el campo externo, resultando en una magnetización permanente. Por el contrario, en un elemento ferrimagnético localizado en un campo, algunos de los espines se alinean en dirección al campo (posición S1) y otros en oposición a este (posición S2), en un estado de alta energía. En estos materiales, la diferencia entre la población de espines en los niveles de energía S1 y S2 no es igual, por lo que existe una magnetización neta. En esta clase de magnetismo al retirar el campo externo, el acoplamiento de espines no es muy fuerte y la agitación térmica ocasiona que los espines regresen a un estado de orientación aleatoria no presentando una magnetización permanente. Si existe una población igual de los estados de energía S1 y S2 durante la aplicación de un campo externo, entonces el sistema es antiferromagnético y tampoco existe una magnetización al retirar el campo.

Entre el paramagnetismo y el ferromagnetismo se encuentra el superparamagnetismo. Este fenómeno, no exclusivo de los óxidos férricos, según Corti et al. (2008a) y Roch et al. (1999b); están formados por cristales de dimensiones menores a un dominio magnético por lo que se les considera monodominio. En la presencia de un campo magnético todos los espines tratan de alinearse en dirección a éste. A diferencia de lo que sucede en los materiales paramagnéticos o

ferromagnéticos, los espines de un cristal superparamagnético no pueden apuntar arbitrariamente hacia cualquier dirección, debido a que la estructura cristalina favorece algunos ejes con respecto de otros, denominados ejes fáciles. Estos cristales están caracterizados por la inestabilidad de la magnetización debido a la agitación térmica. Debido a esto, la magnetización es casi saturada en todo instante, aun en la ausencia de un campo magnético. Sin embargo, el momento magnético gira de una dirección fácil a otra muy rápidamente, lo que cancela la magnetización promediada en el tiempo.

Caracterización magnética

Como se expuso arriba, las propiedades magnéticas de los materiales con los que se fabrican las PMs tienen especial importancia. Por tanto, resulta indispensable, antes de ofrecer una evaluación sobre las posibles aplicaciones médicas, contar con una caracterización magnética del material de fabricación de las mismas.

Lo anterior es posible utilizando los magnetómetros. Este tipo de equipos permiten conocer la respuesta de un material a la magnetización y desmagnetización, es decir, su ciclo de histéresis; del cual se puede extraer información como el momento magnético, y partiendo de ese punto: la susceptibilidad, permeabilidad relativa, inducción magnética remanente, intensidad magnética coercitiva, etc.

De los diferentes magnetómetros, quizá la mejor opción en el mercado para la caracterización magnética a escalas nano y micro sea el Magnetómetro de Gradiente Alterno (AGFM). Este equipo permite medir una serie de parámetros (ver Tabla 1), relacionados a las propiedades magnéticas del material. Además, por sus características intrínsecas de operación es ideal para trabajar a las escalas mencionadas, gracias a su alta sensibilidad y resolución tanto en la medida del momento magnético como en la generación del campo magnético alterno.

Tabla 1. Parámetros que pueden ser medidos utilizando el AGFM.

Parámetros Medidos	
Curvas de Magnetización	Curvas de reversa de primer orden
Magnetización Remanente	Coercitividad
Ciclos Menores	Permeabilidad inicial
Magnetización de Saturación	Susceptibilidad Dia/Paramagnética
Magnetización Remanente Isotérmica	Coercitividad de Remanencia
Remanencia de Magnetización DC	Momento vs Tiempo
Distribución de campos intercalados	Relación de perpendicularidad

La interface del AGFM entrega al usuario una amplia gama de resultados que pueden ser utilizados y analizados para caracterizar las condiciones magnéticas de las PMs, dependiendo del material de fabricación; y en función a esto será la respuesta de las mismas a la aplicación de campos magnéticos externos, lo cual incumbe al presente trabajo.

Caracterización de las partículas magnéticas y aplicaciones biomédicas

El interés por el entendimiento y la caracterización de propiedades mecánicas, dinámicas, térmicas y temporales de las PMs; se fundamenta en la necesidad de saber a priori, cuales son las respuestas de éstas a la aplicación de campos magnéticos externos, ya sean alternos o estáticos.

Dentro del área de la Biomedicina existen algunas aplicaciones con un especial interés en la caracterización de las PMs debido a su gran potencial para el diagnóstico y tratamiento de ciertos padecimientos, como lo procesos cancerígenos o las enfermedades neurodegenerativas. Dentro de dichas aplicaciones las de mayor relevancia hasta el momento en la investigación son: el uso de PMs como Agentes de Contraste en Imágenes de RM y la generación de Hipertermia. Asimismo se han buscado metodologías adecuadas de guiado y focalización de PMs para dichos fines. El conocimiento a fondo de las características específicas que deben poseer las PMs para cada una de estas aplicaciones permitirá un mejor diseño y fabricación de las mismas.

Guiado y focalización de PMs

El Guiado y la Focalización no son lo mismo. El primero está relacionado al movimiento y trayectoria que pueden experimentar las PMs al aplicárseles un campo magnético estático o alterno, de tal manera que adquieran una velocidad y puedan ser manipuladas controlando dicho campo. El segundo sería la capacidad de

lograr aglomerar una cantidad sustancial de PMs en un lugar específico con los mismos tipos de campos magnéticos. Además, la focalización puede ser una consecuencia del guiado, es decir, que ambas metodologías convergen.

El estado del arte asociado al guiado es aportado principalmente por las investigaciones sobre Magnetoforesis y Electroforesis, que son vastas, y como un buen referente podemos mencionar Parker & Studders (1962); en este libro se abarcan temas como el diseño de imanes permanentes que forman parte sustancial para los propósitos buscados. Además, en Barnes et al. (2007); Holligan et al. (2003); Kalambur et al. (2005); Pankhurst et al. (2003); Seliger et al. (2007), se plantea la importancia de la utilización de este tipo de metodologías en aplicaciones biomédicas (oftalmológicas, cancerígenas, entrega de fármacos) siendo además documentos con las bases teóricas necesarias para entender fenómenos físicos y comportamiento de las PMs a la aplicación de campos magnéticos. Aunque no parezca evidente, lograr manipular las PMs puede resolver problemas como la concentración de fármacos en lugares específicos, por ejemplo, el presente de esta aplicación biomédica es la utilización del torrente sanguíneo o usar inyecciones focalizadas; pero aún así los fármacos no se posicionan donde se desea o simplemente se concentran en los órganos del cuerpo utilizados para desalojo.

Así mismo, se presume que al manipular las PMs, ya sea guiándolas o focalizándolas,

se puede conocer su ubicación exacta en el cuerpo humano utilizando una resonancia magnética gracias a sus propiedades magnéticas. Una vez que se encuentran en el objetivo final se procederá a aplicar campos magnéticos alternos para suministrar fármacos o generar hipertermia, por mencionar algunos ejemplos. Un esquema escueto de representación del objetivo buscado puede verse en la Fig.1, en la cual se observa en la parte superior un conjunto de PMs y abajo un imán permanente. Dicho imán es utilizado para atraer las PMs y utilizando las relaciones de distancia entre los dos es posible conocer su comportamiento dinámico y en un futuro el mecánico.

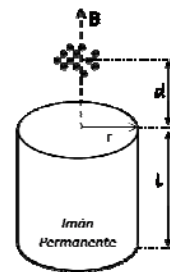


Fig. 1. Utilización de imanes permanentes como fuerza magnética estática para movilizar las PMs.

De manera similar, la focalización se logra empleando geometrías auxiliares al imán permanente que dibujan diversos patrones de campos magnéticos con los cuales, al interactuar con las PMs, es posible colocarlas en puntos específicos. En García et al. (2009) se puede comprobar la eficacia de las metodologías seguidas para caracterizar el movimiento, ya sea guiado o focalizado, de las PMs. También se cotejó la fuerte dependencia del movimiento con cuatro variables: 1) la

fuerza magnética, 2) la viscosidad del medio, 3) el tamaño de las PMs, y 4) el material de fabricación de las mismas. Lo anterior concuerda con la teoría asociada a los presentes fenómenos y cuyo comportamiento se rige por

$$v_{np} = \frac{P_m V_{NP} \chi}{12 \mu_0 \pi \eta r} \nabla B^2 \quad (8)$$

Donde, v_{np} es la velocidad de las PMs, P_m es la fracción de material magnético, V_{NP} el volumen total, χ la susceptibilidad del material magnético, η la viscosidad del medio en el cual están inmersas, r el radio y B la inducción magnética. Puesto que la respuesta que tendrán las PMs al campo magnético aplicado tiene una dependencia directa con la susceptibilidad magnética del material de fabricación, da lógica a nuestra propuesta de primeramente caracterizar las propiedades magnéticas del material y posteriormente evaluar aplicabilidad.

PMs como agentes de contraste

Como presentan Aime et al. (2005); Coroiu (1999); Corti et al. (2008a, b); Josephson et al. (1988); Taboada et al. (1998) y Yan et al. (2007); las Imágenes de Resonancia Magnética (IRM) se han convertido en una poderosa herramienta no invasiva en la asistencia al diagnóstico médico debido a su gran resolución en contraste y a su radiación no ionizante. El contraste en estas imágenes se puede modificar empleando algunas sustancias magnéticas llamadas Agentes de Contraste (AC). Los AC modifican las tasas de

relajación nuclear y permiten diferenciar tejidos con propiedades físico-químicas similares.

La eficiencia con la que actúa un AC se expresa, según Josephson et al. (1988); en términos de su relajatividad longitudinal y transversal (r_1 y r_2 , respectivamente). Esta medida representa la tasa de relajación por Mol de coloide en $mM^{-1}s^{-1}$. Asimismo, contribuciones de Guari (2008); Muller et al. (2005); Roch et al. (1999); Rohrer et al. (2005) y Sun et al. (2008), clasifican a los AC según la relación r_2/r_1 . Si $r_2/r_1 < 2$ el AC es positivo o T_1 -relajante, mientras que si $r_2/r_1 > 2$ el AC es negativo o T_2 -relajante. Los AC positivos reducen la tasa de relajación longitudinal causando que el tejido donde se encuentra se muestre hiperintenso. Generalmente son compuestos de materiales paramagnéticos de gadolinio, manganeso o hierro. Por otro lado, los AC negativos reducen la tasa de relajación transversal. Modifican localmente el campo magnético produciendo inhomogeneidades, este efecto ocasiona que el tejido donde se localiza el AC aparezca hipointenso. Las PMs están dentro de esta categoría.

En los AC basados en PMs, la medida de relajatividad depende directamente de la modificación de las tasas de relajación nuclear generada principalmente por las fluctuaciones del acoplamiento magnético dipolar entre la gran magnetización del nanocrystal y los protones de las moléculas de agua cercanas a la partícula como se menciona en Brooks et al. (2001), Saebo (2004) y Gossuin et al. (2009).

Diversos procesos producen esta fluctuación: uno es la difusión de translación, que produce una variación de la distancia entre la partícula y la molécula de agua. El otro proceso es la relajación de Néel, originada por la rotación del vector de magnetización del cristal de una dirección fácil de anisotropía a otra. La relajación de Néel depende de la anisotropía del cristal. Los sistemas con gran energía anisotrópica tienen fluctuaciones limitadas (debido a que necesitan sobrepasar una barrera de energía para permitir las fluctuaciones), por lo que la amplitud de las tasas de relajación en campo bajo para partículas de óxido férrico con núcleo grande son altas. A menor tamaño del núcleo, menor será la diferencia entre los niveles de energía y las fluctuaciones de las magnetizaciones individuales serán más rápidas. Como resultado, las partículas más pequeñas generalmente tienen un menor efecto en la relajación a bajo campo. En campos altos, la magnetización se bloquea paralelamente al campo aplicado por lo que los valores de relajación reflejan solamente la difusión de los protones alrededor de la partícula. En campos intermedios, los valores de la relajación reflejarán un promedio potenciado de los dos efectos, con el efecto dominante teniendo una mayor influencia en el valor obtenido. Dados estos mecanismos de relajación, se puede decir que: la magnitud de r_1 depende de la magnetización del AC, la relajación del espín electrónico y el tamaño del cristal o núcleo magnético; y que la magnitud r_2 refleja la habilidad del AC de producir inhomogeneidades magnéticas locales. En campos altos, r_1 decrece mientras

que r_2 se incrementa cuando el diámetro de la partícula es grande como se presenta en Lauren et al. (2008).

De lo anterior y como se menciona en Félix (2009), la característica mas importante de las PMs cuando se emplean como Agente de Contraste en Imágenes de RM es su diametro, ya que éste define en gran medida la relajatividad y eficacia del AC.

PMs como generadores de hipertermia mediante campos magnéticos alternos

Una de las potenciales aplicaciones en nanotecnología que se ha venido estudiando, desarrollando, y de la cual se espera una amplia aplicación futura, es la hipertermia (hyper-exceso, therme-calor) mediante campos magnéticos alternos, empleando PMs insertadas en muestras tanto celulares como modelos que las simulen. La respuesta de las PMs al campo magnético provoca varios fenómenos físicos, los cuales suministrarán energía térmica al organismo estudiado, produciendo sobrecalentamiento en el mismo. Este tipo de técnica es empleada para la eliminación de tejido canceroso y para la liberación de fármacos. En los trabajos realizados por Pankhurst et al. (2003); Hergt et al. (1998); Andrä & Nowak (2007); Bae et al. (2006) y Vera et al. (2001) se menciona que la eficiencia de la hipertermia como tratamiento, si se es empleada para la eliminación de tejido canceroso; se requiere alcanzar un rango de temperatura de 42-45⁰C con un tiempo de exposición de 30 minutos como mínimo. A dicha temperatura las propiedades naturales del

tejido biológico se pierden, presentándose muerte celular. En el caso de la técnica de liberación de fármacos lo indispensable es conocer las condiciones adecuadas dependientes de la frecuencia e intensidad de campo para llegar a liberar la cantidad deseada de fármaco que se requiere en cada caso a estudiar.

La hipertermia es producida por la excitación de las PMs que se encuentran embebidas en la muestra, a una determinada cantidad de energía, la cual es definida por la magnitud del campo magnético a una cierta frecuencia. Tanto H como f , son dependientes de las propiedades magnéticas de las PMs, y de la viscosidad del medio donde se encuentran inmersas las mismas, es decir, del ferrofluido en conjunto. En las publicaciones realizadas por Hergt et al. (2006) y Pankhurst et al. (2003) se hace referencia a que los valores de frecuencia y campo magnético aptos para este tipo de tratamientos deben estar en el rango de frecuencia aplicada de 0.05-1.2 MHz y una amplitud de campo de 0-15 kAm⁻¹. Mornet et al. (2004), señala la importancia de considerar que el producto de $H \cdot f$ no debe exceder los 4.85X10⁸ A m⁻¹ s⁻¹, cuando se trabaja con muestras celulares.

Las dimensiones de las PMs, generalmente estudiadas en esta área, están por debajo de 500 nm de diámetro. Sin embargo, la tendencia actual es la utilización de PMs superparamagnéticas (con dimensiones que van entre los 10 y 100 nm), dependiendo del material utilizado como se puntúa en Bedanta & Kleemann (2009). En la

mayoría de las publicaciones de hipertermia, y por mencionar algunos trabajos como Goya et al. (2007); Hergt et al. (1998); Hergt & Dutz. (2007); Jordan et al. (1999); Rosensweig (2002); Wang et al. (2005) y Mina A. et al. (2009), las PMs mayormente empleadas son las elaboradas con maghemita (γ -Fe₂O₃), y magnetita (FeO · Fe₂O₃), ya que presentan una buena biocompatibilidad con el cuerpo humano. Por otro lado, existen algunos estudios que se han llevado a cabo con una amplia variedad de materiales como los publicados por Bae et al. (2006); Hergt et al. (2006); Lee et al. (2006); Rosensweig (2002); Steinke et al. (2007); Wijaya et al. (2007).

Los mecanismos físicos capaces de generar calentamiento al emplear campos electromagnéticos alternos y PMs pueden ser clasificados en tres tipos, según el caso de estudio; dichos mecanismos son: generación de corrientes Foucault, éste se da cuando el tamaño de las partículas insertadas en el sistema es grande (micrómetros), por lo que es despreciable a niveles nanométricos. Otro de los mecanismos son las Pérdidas en el ciclo de histéresis, éste se presenta cuando las PMs tienen características ferromagnéticas, y por lo tanto multidominios magnéticos. El tercer mecanismo, con mayor relevancia en esta área, es el conocido como pérdidas por relajación; éste se da cuando el material magnético es superparamagnético, y a su vez se subdivide en dos fenómenos físicos distintos conocidos como relajación de Brown (τ_B) y de Néel (τ_N), como se

menciona en Rosensweig (2002). El primero se da cuando la partícula magnética experimenta una rotación física sobre el fluido en el cual se encuentra inmersa; el segundo se define como la rotación del momento magnético atómico de cada partícula. τ_B y τ_N se expresan de la siguiente manera.

$$\tau_B = \frac{3\eta V_H}{kT} \quad (9)$$

$$\tau_N = \frac{\sqrt{\pi}}{2} \tau_0 \frac{e^\Gamma}{\sqrt{\Gamma}} \quad (10)$$

$$\Gamma = \frac{KV_M}{kT} \quad (11)$$

Donde η es el coeficiente de viscosidad del fluido, k la constante de Boltzmann (1.38×10^{-23} J/K), V_H el volumen hidrodinámico de la partícula que se expresa como $V_H = [\pi(D + 2\delta)^3/6]$, δ el grosor del revestimiento de la NP, V_M el volumen del material $V_M = D^3/6$ para partículas con diámetro D , T la temperatura ambiente (298 K), K constante de anisotropía, τ_0 es el tiempo de relajación promedio en respuesta a una fluctuación termal ($\tau_0 : 10^{-9}$ s). El tiempo de relajación total se expresa como:

$$\tau^{-1} = \tau_N^{-1} + \tau_B^{-1} \quad (12)$$

Al obtener el tiempo de relajación total es posible conocer la energía de disipación en función del campo magnético alterno aplicado, el cual está dado por

$$P = \pi\mu_0\chi_0 H_0^2 f \frac{2\pi f \tau}{1 + (2\pi f \tau)^2} \quad (13)$$

Donde H_0 y f es la amplitud y la frecuencia del campo magnético alterno aplicado, respectivamente; χ_0 es la susceptibilidad magnética y μ_0 la permeabilidad en el espacio libre. Lo explicado con anterioridad forma parte de los fundamentos básicos para el estudio de la hipertermia y tenerlos en cuenta para la investigación futura es imprescindible.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Como se ha expuesto en este trabajo de revisión, existen grandes posibilidades de aplicación de las PMs en el área de Biomedicina, por ejemplo: liberación de fármacos en órganos específicos, tratamiento de algunas enfermedades difíciles de tratar como el cáncer; o el empleo de éstas como agentes de contraste en imágenes de RM, entre otras. Para el diseño y fabricación de las PMs es necesaria una correcta caracterización de las mismas, tomando en cuenta, tanto el material del núcleo como el recubrimiento para la biofuncionalización. Para lograr lo anterior, además de entender correctamente los fenómenos físicos es indispensable contar con equipamiento especializado para ayudarse en dicha tarea, como puede ser el AGFM. La importancia de lo mencionado radica en que, dependiendo de la aplicación, las características de la PM deberán cumplir con ciertos requisitos mínimos. Las propiedades más importantes en la caracterización de las PMs están relacionadas primero, al material con el que se fabrican, y segundo, a su respuesta a los

campos magnéticos estáticos y alternos. La respuesta del material a los campos magnéticos, es fundamental para determinar la composición que se debe emplear en el diseño y fabricación de las PMs para cada una de las diversas aplicaciones. Por otro lado, el tamaño de la PM determina la respuesta de la aplicación biomédica, en el caso de agentes de contraste e hipertermia, la respuesta es inversamente proporcional al tamaño de la misma, debido a que a menor tamaño, se tiene una mejor respuesta a los campos aplicados. Caso contrario, en el guiado y focalización, a mayor tamaño, mejor es la respuesta a los campos externos en concordancia con los objetivos buscados. Aunado a lo anterior, la caracterización también tiene relevancia para la discriminación o validación de modelos teóricos que explican el comportamiento de las NPMs ante la influencia de campos magnéticos estáticos y alternos. Además, permite entender los mecanismos involucrados en las aplicaciones mencionadas y encontrar los parámetros óptimos que mejor satisfagan los objetivos perseguidos, como el caso del calentamiento de las células en la hipertermia, o una mejor focalización para la liberación de fármacos.

Se concluye que el empleo de la micro y nanotecnología en el área de la biomedicina ha impulsado diversas líneas de investigación para el tratamiento y diagnóstico de enfermedades. Entre ellas están: la liberación de fármacos, hipertermia, agentes de contraste para imágenes de RM, guiado, focalización, métodos de fabricación, etc. El hecho de buscar soluciones variadas

da pauta a destacar la importancia de una correcta caracterización, la cual está directamente relacionada al tamaño de la PM y el material con que se fabrica. Aunado a lo anterior, dentro de esta caracterización es imprescindible determinar la toxicidad de las PMs, por lo que la biofuncionalización juega un papel importante cuando se diseñan y fabrican las partículas.

Queda mucho trabajo por hacer en referencia a las aplicaciones de las PMs. La caracterización adecuada de las propiedades magnéticas; y la respuesta mecánica, dinámica, temporal y térmica a la aplicación de campos magnéticos estáticos o alternos permitirá un nuevo camino para la evaluación de aplicaciones potenciales, diseño y fabricación de PMs, como se ha destacado a lo largo del presente trabajo.

El futuro de las diferentes áreas de investigación, micro y nanotecnológicas, dependerá del trabajo multidisciplinar que sean capaces de ofrecer los diversos grupos de investigación, debido a que es necesario identificar diferentes ligandos para la biofuncionalización. Además, es necesario mejorar las metodologías tanto para el guiado como para la focalización para generar terapias de hipertermia eficientes. Además será imprescindible el desarrollo de modelos teóricos que expliquen los diferentes fenómenos asociados a la caracterización y su validación con datos experimentales. Por otra parte, una mejor comprensión de los mecanismos involucrados en las diversas aplicaciones, llevará al desarrollo de mejores fármacos, menos invasivos y más eficaces.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) de México, a los Proyectos Españoles Ciber-bbn, Nanomag, Programa MADR.IB-CM, y particularmente al Dr. Marco Maicas del Insituto de Sitemas Optoelectrónicos y Microtecnología de la UPM.

REFERENCIAS

- Aime S, Botta M, & Terreno E (2005) Gd (III)-BASED CONTRAST AGENTS FOR MRI. *Adv in Inorganic Chem.* 57: 173-237.
- Alexiou C, Diehl D, Henninger P, Iro H, Rockelein R, Schmidt W, & Weber H (2006a) A high field gradient magnet for magnetic drug targeting. *IEEE Trans. Applied Supercond.* 16(2): 1527 -1530.
- Alexiou C, Jurgons R, Parak F G, Weyh T, Wolf B, & Iro H (2004) Applications of nanotechnology in Medicine. *4th IEEE Conf on Nanotech*, 233 -235.
- Alexiou C, Jurgons R, Schmid R, Hilpert A, Bergemann C, Parak F, & Iro H (2005). In vitro and in vivo investigations of targeted chemotherapy with magnetic nanoparticles. *J. Magnetism Magnetic Mat.* 293(1): 389-393.
- Alexiou C, Jurgons R, Schmid R J, Bergemann C, Henke J, Erhardt W, Huenges E, & Parak F (2003) Magnetic drug targeting - biodistribution of the magnetic carrier and the chemotherapeutic agent mitoxantrone after locoregional cancer treatment. *J. Drug Target*, 11(3): 139-149.
- Alexiou C, Schmid R J, Jurgons R, Kremer M, Wanner G, Bergemann C, Huenges E, Nawroth T, Arnold W, & Parak F G (2006b) Targeting cancer cells: magnetic nanoparticles as drug carriers. *European Biophysics J. with Biophysics Letters*, 35(5): 46-450.
- Andreä W & Nowak H (2007) Magnetism in medicine: a handbook. Wiley- VCH.
- Aurich K, Schwalbe M, Clement J H, Weitschies W & Buske N (2007) Polyaspartate coated magnetite nanoparticles for biomedical applications. *J. Magnetism Magnetic Mat.* 311(1): 1.
- Bae S, Lee S W, Takemura Y, Yamashita E, Kunisaki J, Zurn S & Kim C S (2006) Dependence of frequency and magnetic field on self heating effect of NiFe₂O₄ nanoparticles for hyperthermia. Magnetism Conference, 2006. *INTERMAG IEEE International*, 113-113.
- Barnes A L, Wassel R A, Mondalek F, Chen K, Dormer K J, & Kopke R D Magnetic characterization of superparamagnetic nanoparticles pulled through model membranes. *Biomagn. Res. Technol.* 5:1.
- Bedanta S & Kleemann W (2009) Supermagnetism. *Journal of physics.D, Applied physics*, 42(1). ID: 65. Brigger, I., Dubernet, C., & Couvreur, P. Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. *Adv. Drug Delivery Rev.* 54(5): 631.
- Brooks R A, Moiny F & Gillis P (2001) On T2-shortening by weakly magnetized particles: The chemical exchange model

Artículos

- this article is a US government work and, as such, is in the public domain in the united states of america. *Magnetic Resonance Med.* 45(6): 1014-1020.
- Coroiu I (1999) Relaxivities of different superparamagnetic particles for application in nmr tomography. *J. of Magnetism and Magnetic Mat.* 201(1): 449-452.
- Corot C, Robert P, Idée J M & Port M (2006) Recent advances in iron oxide nanocrystal technology for medical imaging. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 58(14): 1471-1504.
- Corti M, Lascialfari A, Marinone M, Masotti A, Micotti E, Orsini F, Ortaggi G, Poletti G, Innocenti C & Sangregorio C (2008a) Magnetic and relaxometric properties of polyethylenimine-coated superparamagnetic mri contrast agents. *J. of Magnetism and Magnetic Mat.* 320:e316-e319.
- Corti M, Lascialfari A, Micotti E, Castellano A, Donativi M, Quarta A, Cozzoli P D, Manna L, Pellegrino T & Sangregorio C (2008b) Magnetic properties of novel superparamagnetic mri contrast agents based on colloidal nanocrystals. *J. of Magnetism and Magnetic Mat.* 320:e320-e323.
- Félix N, Serrano J, del Pozo F (2009) Discrepancias encontradas al evaluar un modelo teórico con datos experimentales en la caracterización de nanopartículas como agente de contraste en imágenes de RM. *XXVII CASEIB.* 300-304.
- Fukumori Y & Ichikawa H (2006) Nanoparticles for cancer therapy and diagnosis. *Adv. Powder Technology.* 17(1): 1.
- García RA, Macías A, Serrano JJ, del Pozo F (2009) Primeras Experiencias en Guiado y Focalización de Micro y Nanopartículas Magnéticas con fines Biomédicos. *XXVII CASEIB.* 167.
- Gibby W A (2005). Basic principles of magnetic resonance imaging. *Neurosurgery clinics of North America.* 16(1): 1.
- Gleich B, Hellwig N, Bridell H, Jurgons R, Seliger C, Alexiou C, Wolf B & Weyh T (2007) Design and evaluation of magnetic fields for nanoparticle drug targeting in cancer. *IEEE Trans. on Nanotechnology.* 6(2): 164-170.
- Goya G F, Fernandez R, Arruebo M, Cassinelli N & Ibarra M R (2007) Brownian rotational relaxation and power absorption in magnetite nanoparticles. *J. of Magnetism and Magnetic Mat.* 316(2): 132.
- Gossuin Y, Gillis P, Hocq A, Vuong QL, Roch A (2009) Magnetic resonance relaxation properties of superparamagnetic particles. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology.* 1(3): 299-310.

- Guari Y (2008) Cyano-bridged coordination polymer nanoparticles with high nuclear relaxivity: toward new contrast agents for MRI. *Dalton Trans.* 28(28): 3658.
- Hatch G P & Stelter R E (2001) Magnetic design considerations for devices and particles used for biological high-gradient magnetic separation (hgms) systems. *J. of Magnetism and Magnetic Mat.* 225(1-2): 262-276.
- Hergt R, Andrä W, d'Ambly C G, Hilger I, Kaiser W A, Richter U & Schmidt H G (1998) Physical limits of hyperthermia using magnetite fine particles. *Magnetics, IEEE Trans.* 34(5): 3745-3754.
- Hergt R & Dutz S (2007) Magnetic particle hyperthermia – biophysical limitations of a visionary tumour therapy. *J. of Magnetism and Magnetic Mat.* 311(1): 187-192.
- Hergt R, Dutz S, Müller R & Zeisberger M (2006) Magnetic particle hyperthermia: nanoparticle magnetism and materials development for cancer therapy. *J. of Physics. Condensed matter* 18(38), S2919.
- Holligan D L, Gillies G T & Dailey J P (2003) Magnetic guidance of ferrofluidic nanoparticles in an in vitro model of intraocular retinal repair. *Nanotechnology*, 14(6): 661-666.
- Jordan A, Scholz R, Wust P, Fahling H & Felix R (1999) Magnetic fluid hyperthermia (mfh): Cancer treatment with ac magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles. *J. of Magnetism and Magnetic Mat.*, 201: 413.
- Josephson L, Lewis J, Jacobs P, Hahn P F & Stark D D (1988) The effects of iron oxides on proton relaxivity. *Mag. Resonance imaging*, 6(6): 647-653.
- Kalambur V S, Han B, Hammer B E, Shield T W & Bischof J C (2005) In vitro characterization of movement, heating and visualization of magnetic nanoparticles for biomedical applications. *Nanotechnology*, 16(8): 1221-1233.
- Katz E & Willner I (2004) Integrated nanoparticle-biomolecule hybrid systems: Synthesis, properties, and applications. *Angewandte Chemie*, 43(45): 6042.
- Kimmich R & Anordo E (2004) Field-cycling nmr relaxometry. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, 44(3-4): 257-320.
- Koenig S H & Kellar K E (1995) Theory of 1/t1 and 1/t2 nmrd profiles of solutions of magnetic nanoparticles. *Magnetic Resonance in Med.* 34(2): 277-233.
- Koenig S H & Kellar K E (1996) Theory of proton relaxation in solutions of magnetic nanoparticles, including the superparamagnetic size range. *Academic Radiology*. 3 Suppl 2: s273-s276.
- Kumar R, Prakash K H, Cheang P, Gower L & Khor K A (2008) Chitosan-mediated crystallization and assembly of hydroxyapatite nanoparticles into hybrid nanostructured films. *J of the Royal Society Interface*. 5: 427-439.
- Mina, A, Péramo Ma, Serrano JJ, del Pozo F (2009) Generación de hipertermia mediante campos magnéticos alternos, aplicada en muestras con Nanopartículas

- magnéticas: fenómenos físicos y primeros resultados. *XXVII CASEIB*. 166.
- Mornet S, Vasseur S, Grasset F & Duguet E (2004) Magnetic nanoparticle design for medical diagnosis and therapy. *J. of Mat. Chem.* 14(14): 2161.
- Muller R N, Elst L V, Piérart C, Laurent S, Gillis P, Roch A, Helm L, Merbach A, Toth E, Anelli P, Bertini I, Fragai M, Lattuada L, Luchinat C, Parigi G, Aime S, Botta M & Terreno E (2005a) Fast field cycling relaxometry: applications to paramagnetic and superparamagnetic systems, field Cycling NMR relaxometry *Rev. of Tech. Issues and Apps.* 6:13-16.
- Muller R N, Elst L V, Roch A, Peters J A, Csajbok E, Gillis P & Gossuin Y (2005b) Relaxation by metal-containing nanosystems, *Academic Press, of Adv, in Inorganic Chem.* 57: 239-292.
- Nasterlack M, Zober A & Oberlinner C (2008) Considerations on occupational medical surveillance in employees handling nanoparticles. *Int Arch Occup Environ Health.* 81(6), 721-726.
- Niemeyer C M (2001) Nanoparticles, proteins, and nucleic acids: Biotechnology meets materials science. *Angewandte Chemie.* 40(22): 4128.
- Pankhurst Q A, Connolly J, Jones S K & Dobson J (2003) Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *Journal of Phy. D-Applied Phy.* 36(13).
- Parker R J & Studders R J (1962) Permanent Magnets and Their Application. John Wiley and Sons, Inc.
- Reich D H, Tanase M, Hultgren A, Bauer L A & Chen S C (2003) Biological applications of multifunctional magnetic nanowires (invited). *J. of applied Phy.* 93(10): 7275.
- Roch A, Gillis P, Ouakssim A & Muller R N (1999a) Proton magnetic relaxation in superparamagnetic aqueous colloids: a new tool for the investigation of ferrite crystal anisotropy. *J. of Magnetism and Magnetic Mat.* 201(1-3): 77-79.
- Roch A, Muller R N & Gillis P (1999b) Theory of proton relaxation induced by superparamagnetic particles. *The J. of Chem. Phy.* 110: 5403.
- Rohrer M, Bauer H, Mintorovitch J, Requardt M & Weinmann H J (2005) Comparison of magnetic properties of mri contrast media solutions at different magnetic field strengths. *Investigative Radiology.* 40(11): 715-724.
- Rosensweig R E (2002) Heating magnetic fluid with alternating magnetic field. *J. of Magnetism and Magnetic Mat.* 252: 370-374.
- Saebo K (2004) Degradation, metabolism and relaxation properties of iron oxide particles for magnetic resonance imaging. Ph.D. thesis, Uppsala University. 1-94.
- Safaik I & Safaiková M (2002) Magnetic nanoparticles and biosciences. *Monatshefte fur Chemie.* 133(6): 737.

- Seliger C, Jurgons R, Wiekhorst F, Eberbeck D, Trahms L, Iro H & Alexiou C (2007) In vitro investigation of the behavior of magnetic particles by a circulating artery model. *J. of Magnetism and Magnetic Mat.* 311(1), 358-362.
- Steinke F, Andrä W, Heide R, Werner C & Bellemann M E (2007) Rotating magnetic microspheres as heating mechanism for remote controlled drug release. *J. of Magnetism and Magnetic Mat.* 311(1): 216-218.
- Stöhr J & Siegman H C (2006) Magnetism From Fundamentals to Nanoscale Dynamics. Berlin, Germany: Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. K.
- Sun C, Lee J S H & Zhang M (2008) Magnetic nanoparticles in mr imaging and drug delivery. *Adv. Drug Delivery Rev.* 60(11): 1252-1265.
- Taboada E, Rodrig E, Roig A, Oró, J, Roch A & Muller R N (1998) Relaxometric and magnetic characterization of ultra small iron oxide nanoparticles with high magnetization. evaluation as potential t1 magnetic resonance imaging contrast agents for molecular imaging. *Imaging*, 6: 647-651.
- Vera A, Chong J E, Leija L, Hernández Y & Marchal C (2001) Hipertermia electromagnética, una alternativa para el tratamiento del cáncer: antecedentes, aspectos físicos y biológicos. *Rev. Mex. de Ing. Biomed. XII.* 21(2): 78-88.
- Wang X, Gu H & Yang Z (2005) The heating effect of magnetic fluids in an alternating magnetic field. *J. of Magnetism and Magnetic Mat.* 293(1): 334.
- Weitschies W, Kosch O, MÃnnikes H & Trahms L (2005) Magnetic marker monitoring: An application of biomagnetic measurement instrumentation and principles for the determination of the gastrointestinal behavior of magnetically marked solid dosage forms. *Adv. Drug Delivery Rev.* 57(8): 1210.
- Wijaya A, Brown K A, Alper J D & Hamad-Schifferli K (2007). Magnetic field heating study of fe-doped au nanoparticles. *J. of Magnetism and Magnetic Mat.* 309(1): 15-19.
- Yan G P, Robinson L & Hogg P (2007). Magnetic resonance imaging contrast agents: Overview and perspectives. *Radiography*, 13(Supplement 1), e5-e19.