UNIVERSIDAD TECNICA FEDERICO SANTA MARIA

Repositorio Digital USM **https://repositorio.usm.cl**

Tesis USM TESIS de Postgrado de acceso ABIERTO

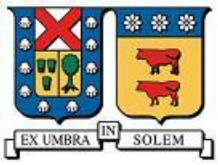
2017

HIPERTEMIA MAGNETICA EN NANOTUBOS CON APLICACIONES EN NANOMEDICINA

GUTIERREZ GUZMAN, DANIELA FRANCISCA

http://hdl.handle.net/11673/23090

Repositorio Digital USM, UNIVERSIDAD TECNICA FEDERICO SANTA MARIA



Universidad Técnica Federico Santa María.
Departamento de Física.

Hipertermia Magnética en nanotubos con aplicaciones en Nanomedicina.

Daniela Fca. Gutiérrez Guzmán.
Advisor: Dr. Pedro Landeros

Trabajo de tesis presentado en cumplimiento de los requisitos para
el grado de Magister en Ciencias, mención Física, de la
Universidad Técnica Federico Santa María.

Valparaíso, 25 de Noviembre de 2017

THESIS TITLE:

Hipertermia Magnética en nanotubos con aplicaciones en Nanomedicina.

AUTHOR:

Daniela Fca. Gutiérrez Guzmán.

Trabajo de tesis presentado en cumplimiento de los requisitos para el grado de Magister en Ciencias, mención Física, de la Universidad Técnica Federico Santa María.

EXAMINATION COMMITTEE:

Dr. Pedro Landeros (UTFSM) .....

Dr. Carlos García (UTFSM) .....

Dr. Juan Escrig (USACH) .....

November 24, 2017

A mi hijo Adolfo.

Motivaciones

Con el avance de la tecnología son cada vez mas necesarios los procesos que involucran sistemas a escala nanométrica. En este ámbito una de las áreas mas demandantes es la medicina, debido a que ofrece la posibilidad de realizar tratamientos mas específicos, minimizar efectos secundarios y reemplazar métodos muy invasivos, entre otros, todo esto favorecido únicamente gracias al pequeño tamaño de las estructuras involucradas. Sin embargo, controlar sistemas a escalas tan pequeñas presenta un gran desafío tecnológico. Uno de los casos mas estudiados en las últimas décadas es la administración localizada de medicamentos. Las vías comunes de administración ofrecen una serie de barreras bioquímicas, lo cual produce que el mayor porcentaje en la composición de medicamentos esté enfocada solamente en poder traspasar estas barreras, problema que se puede evitar con el uso de nanoestructuras, las que permiten llegar a lugares específicos y de difícil acceso, sin perder las propiedades de la estructura en el camino. Esto se traduce un mejor efecto junto con una liberación mejor sostenida y controlada en el tiempo, disminuyendo drásticamente los efectos colaterales.

El tratamiento del cáncer es otro de los enfoques importantes del último tiempo, y también el de este trabajo, debido a que presenta una de las tasas de mortalidad mas altas alrededor del mundo, por lo cual la búsqueda de nuevos y mejores tratamientos se hace cada vez mas urgente. Se sabe que el cuerpo humano comienza a desarrollar resistencia a la quimioterapia luego de tratamientos prolongados y/o reiterativos, junto con los elevados efectos secundarios, suponen uno de los retos mas difíciles. Las células con mayores probabilidades de ser dañadas son las productoras de sangre en la médula ósea, de la boca, del tracto digestivo, del sistema reproductor y los folículos del cabello, del corazón, los riñones, la vejiga, los pulmones y el sistema nervioso. Lamentablemente muchos de estos efectos no desaparecen al finalizar el tratamiento y se prolongan de por vida, como es el caso de algunos daños al corazón, pulmones y órganos reproductores.

Un tratamiento alternativo del cancer es a través de la hipertermia magnética, el cual es un método para destruir células cancerigenas a través del calor producido por nanopartículas magnéticas. Este es precisamente el enfoque de este trabajo, el cual se basa en la importancia de tener un desarrollo teórico, ya que ofrece la posibilidad de hacer un mejor análisis y adelantarse a los resultados experimentales. Hasta ahora en la literatura se han visto varios ensayos clínicos tanto "in vitro" como "in vivo" sin la suficiente base teórica al respecto, estos estudios se basan muchas veces en el "ensayo y error" lo cual se puede evitar con un buen entendimiento de la teoría en la cual se basan los procesos, esto ofrece poder controlar mejor la fase experimental y predecir posibles resultados, permitiendo de esta manera el ahorro tanto de tiempo como de recursos.

Notación

- MNP: nanopartícula magnética
- MNT: nanotubo magnético
- NE: nanoestructura
- NP: nanopartícula
- NT: nanotubo
- SAR: Indice de absorción específico.
- SPMNP: nanopartícula superparamagnética

Contents

1 La nanociencia como alternativa a tratamientos convencionales **3**
- 1.1 Nanomedicina . . . 3
  - 1.1.1 Nanomedicina Magnética . . . 3
- 1.2 Hipertermia y sus aplicaciones en procesos biológicos . . . 4
  - 1.2.1 Medicamentos dirigidos y terapia de genes . . . 4
  - 1.2.2 Manipulación Celular . . . 5
  - 1.2.3 Cáncer . . . 5

2 Características de las nanoestructuras **7**
- 2.1 Composición . . . 7
- 2.2 Propiedades . . . 8
- 2.3 Biodinámica de las nanoestructuras . . . 9
- 2.4 Asimilación y biodistribución según tamaño y forma . . . 9

3 Hipertermia magnética **11**
- 3.1 Mecanismos de disipación de energía . . . 11
- 3.2 Histéresis magnética . . . 12
- 3.3 Tasa de absorción específica . . . 13
- 3.4 Propiedades magnéticas según tamaño y forma . . . 13
- 3.5 Desventajas de las nanopartículas superparamagnéticas . . . 13
- 3.6 La geometría tubular . . . 14
- 3.7 Magnetita: un material biocompatible . . . 15

4 Modelo propuesto **17**
- 4.1 Energía del sistema . . . 17
- 4.2 Dinámica de la reversión magnética . . . 17
  - 4.2.1 Reversión por modo Uniforme . . . 18
  - 4.2.2 Reversión por modo Curling . . . 19
  - 4.2.3 Campos de nucleación y barreras de energía . . . 20
  - 4.2.4 Comparación entre modos de reversión . . . 21
  - 4.2.5 Tasa de absorción específica SAR . . . 22

5 Resultados **23**
- 5.1 Barreras de energía . . . 23
- 5.2 Diagrama de fase y punto triple . . . 24
- 5.3 Razón de absorción específica (SAR) . . . 27
- 5.4 Simulaciones micromagnéticas . . . 29

6 Conclusiones **31**

7 Glosario **33**

8 Observaciones Finales **35**

A Energía del modo Curling **37**
A.1 Energía de Intercambio 37
A.2 Energía de Zeeman 37
A.3 Energía de Anisotropía 38
A.4 Energía Dipolar 38

B Energía del modo Coherente **39**
B.1 Energía de Anisotropía 39
B.2 Energía de Zeeman 39

Bibliography **46**

Introducción

La interacción de campos como la física, química, biología, medicina e ingeniería, ha permitido grandes avances en los últimos años. En relación a los materiales magnéticos, se han producido avances relacionados con su utilización en áreas interdisciplinarias como la Nanobiomedicina y la Nanotecnología. Estos materiales ofrecen diversas aplicaciones debido a sus propiedades ópticas, magnéticas y estructurales, las cuales varían enormemente con el tamaño, ofreciendo grandes ventajas sobre otras técnicas. Dentro de las aplicaciones mas estudiadas en los últimos años destacan la liberación de medicamentos, terapia de genes, imagenología, marcadores biológicos, tratamiento de desórdenes neurológicos, procesos de bioseparación y biointeracción, control de canales iónicos y tratamientos oncológicos.

Uno de los campos de mayor interés para este trabajo es en el área de la oncología, donde la hipertermia magnética ha mostrado actualmente prometedores resultados, sobre todo en el tratamiento del cáncer de próstata y cerebro. La hipertermia magnética se basa en la disipación de calor al ambiente por medio de la exposición de una nanoestructura magnética en un campo magnético alterno. Este procedimiento se ha estudiado con bastante interés desde la década de los 90, principalmente usando nanopartículas superparamagnéticas, debido a que estas casi no interactúan entre ellas y por lo tanto no se aglomeran. Sin embargo, las partículas superparamagnéticas presentan una baja tasa de entrega de calor, debido a su casi nula histéresis magnética, por lo que se propone en este trabajo el uso de nanopartículas ferromagnéticas.

Un aspecto crucial para el uso de nanopartículas ferromagnéticas en la hipertermia magnética es el control de la geometría, ya que la forma de las estructuras es uno de los factores que define su comportamiento y por lo tanto sus posibles aplicaciones. En este ámbito los nanotubos ferromagnéticos ofrecen una fácil funcionalización, es decir, adhesión de compuestos o elementos en su superficie, lo cual es una de las características mas importantes en el proceso de biocompatibilización. Adicionalmente, los nanotubos ferromagnéticos de cierto tamaño se ordenan magneticamente en estados de vórtice, lo que evita su interacción mutua y por lo tanto la indeseada aglomeración.

Se presenta en esta tesis un modelo teórico basado en la geometría tubular, la que aumenta las propiedades magnéticas que ofrecen hasta ahora las nanoestructuras con fines terapéuticos, presenta una mayor capacidad de disipación de potencia, así como una mejor funcionalidad y adaptación a tejidos. Este trabajo comienza con una revisión de los aspectos generales sobre el uso de las ciencias en nanomedicina, para luego adentrarse en el modelo magnético, aportando de esta manera una visión mas amplia que busca favorecer la comprensión desde cualquier área de estudio.

Chapter 1

La nanociencia como alternativa a tratamientos convencionales

El prefijo "nano" hace referencia a la escala o dimensiones del material, la cual abarca desde unos pocos nanómetros hasta una centena de ellos. Si nos enfocamos en los materiales magnéticos, trabajar con estos tamaños ofrece varias ventajas, una de las mas importantes es la mayor relación entre el área y el volumen del material, lo cual favorece la adhesión de elementos en su superficie. Por otro lado a esta escala se muestran nuevas propiedades que no se expresan a nivel macroscópico. Estos efectos de naturaleza cuántica afectan la parte óptica, magnética y eléctrica, lo cual amplía enormemente los usos que puede brindar este tipo de tecnologías.

Se hace particularmente importante estudiar nuevas alternativas para tratamientos como el cáncer, ya que se ha demostrado que las células malignas desarrollan con el tiempo una resistencia a los medicamentos usados en quimioterapia [1], esto sumado a que presentan demasiados efectos secundarios [2].

1.1 Nanomedicina

La nanomedicina se define como el proceso que incluye desde el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades y lesiones traumáticas, junto con la preservación y mejoría de la salud humana, usando tanto instrumentos como conocimiento a nivel molecular relacionado con el cuerpo humano [3]. Los avances experimentales en la fabricación de estructuras y sistemas cada vez mas pequeños hacen que esta etapa ya no represente un problema. La relativa facilidad para ensamblar diferentes estructuras o compuestos hace que sean cada vez mas requeridos y se masifique su uso [4].

Estas nanoestructuras se hacen potencialmente invaluables como herramientas debido a su pequeño tamaño y fácil control. Presentan habilidades de escape vascular las que también pueden ser fácilmente controladas, además de que pueden circular sistémicamente por el torrente sanguíneo, aportando mejoras en procesos como la obtención de imagnes resonancias magnéticas y suministro de hierro, entre otros [5].

1.1.1 Nanomedicina Magnética

Dentro de las aplicaciones del nanomagnetismo en medicina se incluyen variadas geometrías y estructuras acopladas con usos como marcadores, sensores, como método de separación molecular o celular y entrega de medicamentos, entre muchos otros [6–13]. En cuanto a los materiales son varias las opciones, principalmente no orgánicas [4]. Debido a esta razón, es de suma importancia proveer los biocompatibilizantes adecuados para evitar efectos no deseados en el organismo. En caso de que el material utilizado presente algún efecto tóxico se debe recubrir

con otros elementos para evitar producir efectos adversos. Dentro de los recubrimientos mas comunes se encuentran algunos metales, polímeros y moléculas orgánicas. En relación con los materiales magnéticos, los que presentan propiedades con baja toxicidad pertenecen a la familia de los óxidos de hierro, como la magnetita y hematita [14].

En cuanto a la geometría, esta define en gran medida las características magnéticas de la estructura. Existen multiples aplicaciones tanto para esferas, cubos, cadenas, películas, alambres y tubos [15–19], las que dependen del uso que se le quiera dar a la estructura. Las geometrías con espacios interiores son útiles como vehículos de almacenamiento, mientras las películas sirven cuando se necesita una mayor sensibilidad como es el caso de los sensores y chips. En el caso específico de la nanomedicina, la forma de la nanoestructura a utilizar, junto con sus propiedades, dependen tanto del propósito que tenga el tratamiento como de la morfología de la zona o tejidos involucrados en el proceso. Hay que tomar en cuenta características como toxicidad, barreras biológicas (en caso de necesitar atravesar algún tejido), y/o propiedades superficiales para obtener un buen anclaje de la nanoestructura, junto con facilitar su desecho por parte del cuerpo humano una vez terminado el procedimiento.

1.2 Hipertermia y sus aplicaciones en procesos biológicos

El término hipertermia en medicina se refiere a un aumento de la temperatura en algún tejido corporal, lo cual permite mantener a las funciones biológicas desarrollarse de manera normal. En magnetismo este término se refiere a un método para producir un alza de temperatura a través de un imán que revierte su magnetización y disipa energía en forma de calor.

Dentro de las aplicaciones mas relevantes de la hipertermia magnética en los últimos años están la liberación localizada de medicamentos y terapia de genes [6, 7]. Dentro del campo de la oncología, uno de los enfoques es ligar drogas citotóxicas a las nanoestructuras en un proceso conocido como quimioterapia dirigida [6]. Adicionalmente, entre las mas recientes aplicaciones destacamos las terapias localizadas [8, 9], imagenología térmica de lesiones patológicas [10], procesos de bioseparación y biointeracción [11], control de canales iónicos en señales celulares [12], y el tratamiento de desórdenes neurológicos [13].

1.2.1 Medicamentos dirigidos y terapia de genes

Las nanopartículas con núcleo magnético se recubren generalmente con polímeros o metales para ser funcionalizadas, donde la adherencia de ciertas sustancias permite por ejemplo anclar ADN terapéutico con el fin de corregir defectos genéticos [6]. Esta unión entre nanoestructuras magnéticas y vectores de ADN presenta beneficios en terapia de genes como aumentar la eficiencia de transfección [20], técnica mediante vectores virales que aprovecha la capacidad infectiva de los virus para introducir fragmentos de ADN de interés en células de mamíferos (ver Glosario).

En general, la mayor parte de las investigaciones y experimentos se basan en ligar vectores de ADN a las nanopartículas magnéticas para reducir el tiempo de transfección y minimizar la dosis de los vectores administrados. En ambos casos la geometría tubular ofrece excelentes alternativas al poseer 2 superficies distintas para funcionalizar (la interna y la externa) y una mayor eficiencia para producir calor comparada con las usuales nanoesferas superparamagnéticas, lo cual reduce la cantidad de nanotubos que se necesitan insertar para conseguir el mismo efecto.

1.2.2 Manipulación Celular

En este campo, denominado muchas veces como bioingeniería, se incluye la manipulación de celulas, genes y ADN [6, 7, 20]. Dentro de las estructuras mas estudiadas hasta el momento están los nanoalambres sólidos, los que ofrecen una mejor separación de estructuras debido a su geometría [21, 22], ya que disponen de una gran superficie. Esto representa un excelente precedente para el uso de nanoalambres tubulares (o nanotubos) en esta área, al ofrecer una superficie adicional en comparación con los alambres sólidos. Estudios como los de Gao et al. [23] y Korneva et al. [24] donde se usan nanotubos de carbono, dejan en claro que esta es una de las geometrías que aportan excelentes beneficios.

1.2.3 Cáncer

El crecimiento desmedido e incontrolado de los tumores cancerígenos es uno los mayores problemas relacionados con su tratamiento efectivo. Las células tumorales se reproducen descontroladamente utilizando los recursos de las células sanas para poder crecer y desarrollarse, esto debido a que la energía que ambas necesitan viene de la glucosa. El consumo de glucosa por parte de las células tumorales es mucho mayor, lo que puede ser utilizado como mecanismo de localización, por medio de la tomografía por emisión de positrones (PET), la cual visualiza la cantidad de glucosa almacenada en los tejidos.

Las células tumorales comparten muchas características y propiedades de las células normales, lo cual presenta un gran problema a la hora de destruirlas pues los mecanismos para eliminarlas también afectan a las células sanas, aunque hay varias diferencias. El aprovechamiento de estas últimas da lugar a varios estudios y tratamientos actuales, como la radioterapia, la que afecta de manera distinta a células malignas. El problema con este tratamiento es que no ofrece el control necesario sobre las células madre (ver glosario), las que se ven afectadas por la radiación, siendo la causa de que este tipo de tratamiento presente tantos efectos secundarios. Lo mismo ocurre en el caso de la quimioterapia, donde las células madre también presentan una elevada sensibilidad a los fármacos utilizados.

Según la Sociedad Americana Contra el Cáncer, las células sanas con mayor probabilidad de ser dañadas por la quimioterapia son las productoras de sangre en la médula ósea, de la boca, del tracto digestivo, del sistema reproductor y folículos pilosos. Dependiendo también del tipo de medicamento usado estos pueden dañar el corazón, riñones, vejiga, pulmones y el sistema nervioso. En cuanto a la los efectos a largo plazo, algunas quimioterapias afectan el corazón, nervios y causan problemas de fertilidad. La mayoría de estos efectos empiezan a desaparecen luego del término del tratamiento, sin embargo hay ocasiones en que pueden durar de por vida como es el caso de los daños al corazón, pulmones y órganos reproductores.

Una de las opciones de tratamiento que se estudia actualmente es del tipo viral, la que tiene la ventaja de no atacar las células sanas del cuerpo, pues se modifican los virus para que afecten solo a las células malignas. Sin embargo esto depende de que las células tumorales presenten receptores en su superficie para así poder ingresar en estas, aunque lamentablemente no todas las células presentan receptores adecuados. Por otro lado, llega un momento en que el sistema inmune del cuerpo acaba reconociendo estos virus y los ataca como a cualquier otro.

Existen muchas otras líneas de investigación, pero ninguna es capaz de ofrecer una solución lo suficientemente satisfactoria, por lo que es cada vez mas urgente la búsqueda de nuevas alternativas; según datos de la OMS el cáncer es una de las principales causas de morbilidad (ver glosario) y mortalidad en todo el mundo.

Las alzas controladas de temperaturas destruyen las células cancerosas impactando mínimamente los tejidos sanos [25], lo que es es posible ya que el calor daña las proteínas y estructuras dentro de las células [26]. Gracias a esto se combina la hipertermia, con la que se puede producir este calor, con radioterapia o quimioterapia, especialmente en tratamientos como el cáncer de cabeza, cuello, cerebro, pulmón, esófago, seno, vejiga, recto, hígado, apéndice, cuello uterino, próstata, del revestimiento peritoneal, sarcoma y melanoma (www.cancer.org) [27–29].

Chapter 2

Características de las nanoestructuras

Para poder hacer uso de materiales magnéticos en procesos o tratamientos que involucran tejidos o células vivas es necesario que cumplan una serie de requisitos para asegurar la correcta asimilación y uso, junto con evitar posibles efectos tóxicos. Estos requisitos son discutidos a continuación.

2.1 Composición

De manera general podemos decir que una nanoestructura para usos biológicos debe esta formada por tres partes: núcleo, recubrimiento y medio acuoso [30].

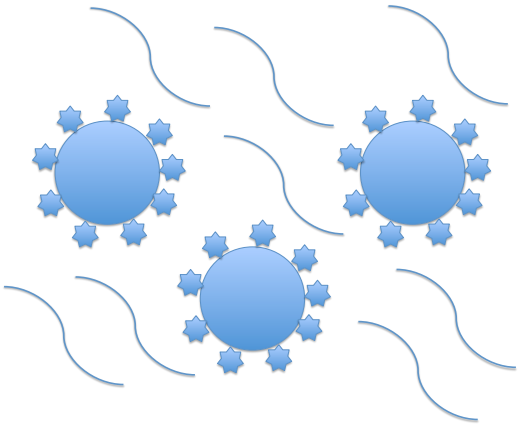


FIGURE 2.1: *Esquema general de una nanopartícula funcionalizada dentro de un solvente.*

Los materiales mas usados para el núcleo son el carbono, el oro y en general la familia de los óxidos de hierro. El oro presenta excelentes propiedades para ser usado como recubrimiento del núcleo, ya que no solo se comporta de manera muy estable, sino que además es muy simple de funcionalizar [31]. Otro ejemplo de recubrimiento mas cercano al interés de este trabajo es el de nanoestructuras de magnetita (Fe_3O_4) funcionalizadas con silica, obteniendo muy buenos resultados [32].

La parte del recubrimiento, también llamado surfactante, es la que protege al núcleo y permite que se adhieran los elementos que harán posible el anclaje a la célula o tejido a tratar. En ausencia de éste las nanopartículas muestran superficies hidrofóbicas, o sea que repelen el agua, lo que favorece la fuerza atractiva de Van der Waals produciendo aglomerados que

pueden alcanzar tamaños incluso en el orden de los micrómetros [**?**], por lo cual se busca evitar este efecto.

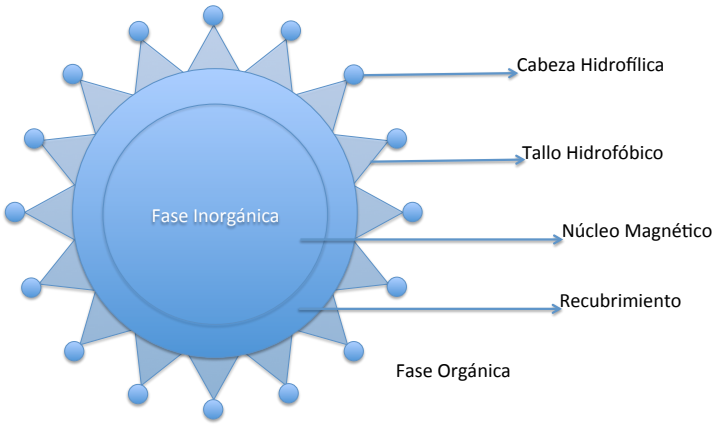


Figure 2.2: *Funcionalización de una nanopartícula.*

El recubrimiento puede separarse a su vez en tres partes: un manto de protección y aislamiento del núcleo, un enlazador orgánico que se adhiere a esta protección y una molécula activa al final de este enlazador, la cual va a interactuar con el tejido que se quiere tratar. Las nanopartículas se colocan dentro de un medio acuoso, por lo que se debe evitar la oxidación, para lo cual el tallo del enlace debe ser hidrofóbico, para conseguir aislar al núcleo. Por otro lado, el extremo en contacto con el surfactante debe ser hidrofílico (que le guste el agua) para poder incorporarse a la fase acuosa sin problemas (ver Glosario) [6]. El medio acuoso o solvente sirve como medio para insertar y conducir las nanopartículas a las zonas a tratar.

2.2 Propiedades

Las principales características que se buscan en las nanopartículas magnéticas son tener una alta capacidad para disipar potencia, no precipitar por gravedad ni por fuerzas electrostáticas y distribuir de manera lo mas homogénea posible la temperatura [30].

Desde un punto de vista mas específico, el recubrimiento del núcleo debe ser solubilizante, evitar aglomeraciones, biocompatibilizante y antioxidante al contacto con un medio acuoso, mientras que la solución en la que se insertan las nanopartículas debe comportarse de manera estable y mantenerse en fase acuosa. Todas estas características evitan posibles efectos tóxicos en el organismo. Interacciones como la de Van der Waals que se pueden producir en el medio acuoso son de tipo débil si la comparamos con las interacciones dipolares, por lo tanto es de esta última de la que debemos preocuparnos para evitar posibles aglomeraciones que pueden afectar

una disipación homogénea del calor en el tejido, con lo cual estarían calentándose mucho más unas zonas que otras, afectando el resultado final y dificultando el control y/o manipulación desde el exterior.

2.3 Biodinámica de las nanoestructuras

Para poder utilizar las nanopartículas dentro del cuerpo humano debemos primero ver una manera en la que podemos ingresarlas al organismo y hacer que lleguen al lugar deseado, simplificando este proceso al máximo para poder evitar la mayor cantidad de inconvenientes posibles. Las vías de administración mas comunes que se utilizan en procedimientos enfocados a la bionanomedicina son:

- Inyección localizada
- Vía torrente sanguíneo

Sin embargo, a un nivel mas generalizado se pueden contar otras 3 vías de ingreso de nanopartículas al organismo: inhalatoria, dérmica y digestiva [30]. Una vez dentro del organismo las nanopartículas pasan por las siguentes etapas [33]:

- Depósito y absorción de las nanopartículas
- Distribución o translocación por sistema circulatorio o nervioso
- Metabolización
- Eliminación total o parcial

Una propiedad importante es la de translocar o cambiar de locación, esto es la capacidad de alcanzar lugares lejanos desde donde fueron ingresadas sin ver alterada su integridad tanto estructural como funcional [30]. La traslocación es una de las propiedades mas requeridas en nanomedicina pues permite que las nanopartículas puedan atravesar las barreras biológicas conservando sus propiedades hasta que puedan ser activadas.

2.4 Asimilación y biodistribución según tamaño y forma

La relación que existe entre el tamaño y la forma de una nanopartícula magnética tiene una consecuencia directa en el comportamiento que puede presentar. Esto se debe a que gran parte de las propiedades del material están ligadas a factores geométricos. Por otro lado se debe analizar este mismo comportamiento una vez dentro del organismo, tomando en cuenta las características específicas de la zona o tejido que se busca tratar y como afecta este cambio de entorno a la nanopartícula.

Uno de los aspectos importantes a considerar es el proceso de opsonización (ver Glosario), que en palabras simples es la marcación y consiguiente eliminación al que están expuestos todos los elementos que ingresan en el cuerpo, lo cual esta estrechamente ligado con los tamaños de las nanopartículas. El tamaño y la forma determinan también la capacidad de las nanopartículas para poder internalizarse en los tejidos. Las dimensiones nanométricas permiten que las estructuras puedan viajar e introducirse incluso en los vasos sanguíneos mas estrechos, así como traspasar membranas celulares [34]. Partículas sobre los 200 nm tienden a acumular muchas

más proteínas en su superficie, en comparación con tamaños bajo los 100 nm. Dimensiones menores a 5 nm son eliminadas rápidamente por la vía renal, mientras que en el rango bajo los 50 nm las nanopartículas pueden atravesar la fenestra del hígado con lo que se eliminan muy rápidamente. Entre los 5-50 nm se pueden eliminar también a través del hígado, bazo, ganglios linfáticos o médula osea. Tamaños entre 100-500 nm se eliminan por medio del hígado y bazo, entre 1-8 μm a través del hígado, bazo o pulmón, y sobre los 8 μm se eliminan principalmente a través de los pulmones [35].

En relación con los nanotubos se ha visto que tienen una mejor retención dentro de las células en comparación con la geometría esférica, junto con una mayor facilidad para poder ingresarlas a través de membranas. Esto es posible ya que la forma tubular permite que se ordenen paralelas las líneas de flujo del campo magnético externo, lo que permite guiarlas a través de las membranas celulares [36].

En el caso específico de tratamientos contra el cáncer, los vasos sanguíneos de los tumores se diferencian de los normales en que las células endoteliales tienen mayor fenestración (ver Glosario), principalmente en el rango de los 200 nm a los 1.2 mm lo cual juega como un factor en contra. En general, tamaños menores a 200 nm aseguran una buena extravasación desde los vasos sanquíneos del tumor, sin embargo los tamaños comprendidos en el rango de 50-100 nm presentan las mejores propiedades farmacocinéticas [35].

Chapter 3

Hipertermia magnética

Se le llama hipertermia magnética al proceso por el cual se produce calor colocando un imán bajo la influencia de un campo magnético externo, donde el material magnético disipa energía proveniente del proceso de reversión de los momentos magnéticos en su interior.

En el ámbito de las terapias contra el cáncer, el calor producido se puede usar sobre las células o tejidos malignos a tratar. Esto es posible gracias a que las células de cáncer presentan una mayor sensibilidad a las alzas de temperatura [37, 38], lo que permite que pueda usarse el calor para eliminarlas. Según datos de la Universidad de Zaragoza en España, la terapia de hipertermia es considerada actualmente como el cuarto tratamiento más importante contra el cáncer. Aprobada en 2011 por la Unión Europea, uno de los centros que la aplica actualmente es el hospital Charité de Berlín, en donde se combina con radio y/o quimioterapia.

El rango de temperatura que pueden soportar las células sanas sin ver alteradas sus funciones normales va entre los 41 y los 46 grados, sobre los 46 grados el tejido entra en un proceso de necrosis y/o carbonización, dependiendo de factores como temperatura, cantidad de calor, tiempo de exposición y composición del tejido. La terapia por hipertermia actualmente se realiza entre los 42 a 43 grados para disminuir al máximo posible los daños en el tejido sano adyacente [37, 39, 40].

El calor se transfiere a los tejidos colindantes a través de mecanismos de conducción y convección. Para el caso de tumores en estado estacionario, en donde el número de células permanece relativamente constante, se puede despreciar el calor transferido por convección al ser mucho menor en comparación con el transferido por conducción [41].

3.1 Mecanismos de disipación de energía

La disipación de energía en una NE magnética se produce a través de 4 mecanismos [30]:

- Corrientes de fuga: debido a la conductividad que presentan los electrones.
- Relajación magnética: provenientes del alineamiento de los momentos magnéticos.
- Resonancia magnética: relacionado con la frecuencia de oscilación producida por un campo externo aplicado.
- Histéresis: a causa de la reversión de la magnetización.

Las corrientes de fuga se pueden despreciar debido a la baja conductividad eléctrica del núcleo magnético y la poca interacción que debe haber entre ellas para evitar aglomeraciones. En cuanto al fenómeno de resonancia magnética sabemos que ocurre a frecuencias en el orden de los GHz, mientras los campos ac para hipertermia están en el orden de los kHz, por lo cual no se consideran en este trabajo. Cálculos realizados por Hergt et al. en el 2007 que indican que para tamaños sobre los 20 nm no se observan pérdidas por relajación [41]. Por

otra parte, los nanotubos se alinean con el campo externo mientras se produce la reversión lo cual los mantiene en un regimen cuasi-estático durante el proceso. Para este caso entonces el único proceso relevante está relacionado con la reversión de los momentos magnéticos, que es la responsable de originar la curva de histéresis desde donde se puede calcular el calor disipado.

3.2 Histéresis magnética

Se puede decribir la histéresis magnética como el comportamiento que presenta un material magnético bajo la acción de un campo externo variable. Este comportamiento no depende solo de la causa que lo provoca, sino de sus características y estado previo. El ciclo de histéresis es entonces la representacíon gráfica de este comportamiento cuando la causa que lo provoca se mantiene en el tiempo lo suficiente como para abarcar toda la evolución del material hasta volver a su estado inicial. Materiales del tipo ferro o ferrimagnéticos presentan una imanación incluso en ausencia de un campo externo que la provoque. El proceso que involucra llevar todos los momentos magnéticos a su estado de saturación por medio de campos magnéticos externos, revertirla completamente y luego volverla a su estado original, se denomina como el ciclo de histéresis magnética [42, 43]. Estos materiales presentan una inercia que produce un retardo del cual se deriva el nombre histéresis.

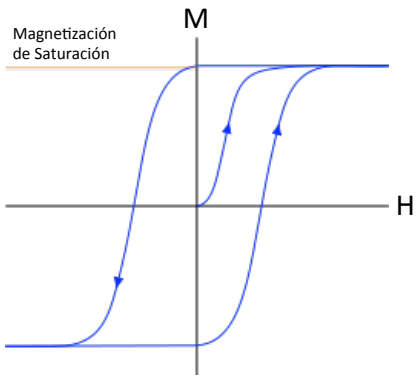


Figure 3.1: *Ciclo de histéresis de un material ferromagnético.*

De manera general, se producirá un ciclo de histéresis mas estrecho para los denominados materiales blandos, y mas ancho para materiales duros, denominación que depende de cuan fácil o difícil es revertir su magnetización, en relación con la magnitud del campo externo necesario para lograr este efecto. Los materiales duros se utilizan como magnetos permanentes, en memorias de almacenamiento y grabación magnética, en cambio materiales blandos son usados en transformadores y núcleos de motores para minimizar la disipación de energía [44].

3.3 Tasa de absorción específica

El índice de absorción específico (SAR) sirve para cuantificar la tasa de absorción de energía por parte de una muestra cuando se encuentra bajo la influencia de un campo magnético externo, el cual esta dado por la formula [45]:

$$SAR = c\left[\frac{m_{muestra}}{m_{magnetita}}\right]\frac{dT}{dt}\left(\frac{Watt}{gramo}\right) \tag{3.1}$$

Donde "c" es la capacidad calorífica del agua, "$m_{muestra}$" es la masa de la muestra, "m_{masa}" es la masa de óxido de hierro presente, y la derivada en la expresión es la pendiente inicial en la curva de calentamiento [46–48]. Sin embargo, una manera mas simple es la presentada por Carrey [14] en donde la tasa de absorción especifica queda expresada como $SAR = A \times f$, donde A es el área denbtro del ciclo de histéresis, mientras que f es la frecuencia del campo magnético alterno. Esta expresión es la que se ha utilizado para calcular el SAR en este trabajo y es válida para un ensamble bajo la acción de un campo magnético alterno y permite calcular el calor desde el área de la curva de histéresis.

3.4 Propiedades magnéticas según tamaño y forma

La curva de histéresis esta íntimamente relacionada con el tamaño y forma del material [44]. Para partículas con diámetros menores a 10-15 nm se cumple el régimen superparamagnético, donde la barrera de energá asociada a la reversión es comparable a la energía térmica del ambiente. Por encima de los 10-15 nm dominan las interacciones de intercambio por lo que no hay suficiente espacio para formar dominios magnéticos y por lo tanto el modo de reversión es por rotación coherente [42]. Para tamaños mayores, el material es capaz de ordenarse en dominios magnéticos, lo que permite cerrar líneas de campo y así minimizar la energía total del sistema. Estos dominios pueden estar separados por paredes tipo Bloch o Neel, con una orientación de sus momentos magnéticos perpendicular o paralela al plano del material respectivamente [42].

Para una geometría tubular con radios los suficientemente pequeños, tendremos diferentes estados magnéticos fundamentales, ya sea uniforme a lo largo del eje, estado de vórtice, o un estado mixto [49]. Para estos tubos con largos del orden de una decena de nanómetros, se espera que los procesos de reversión ocurran ya sea mediante rotación coherente o rotación tipo curling, permitiendo describir estos procesos por cálculos simples [50]. Para largos mas grandes, del orden de las micras, tendremos una reversión por medio del movimiento de una pared de dominio de tipo vórtice o transversal [51, 52].

De modo general, para estructuras pequeñas si la fuerza de atracción neta que actúa sobre las partículas sobrepasa la energía Browniana (ver Glosario) estas tienden a aglomerarse. Por otro lado, comparado con la interacción de Van der Waals (ver Glosario) la interacción dipolar decrece mas lento con la distancia, lo que es un aspecto muy importante a la hora de evaluar la estabilidad dentro de un fluido, sobre todo en partículas que tienden a estar muy cercanas [53].

3.5 Desventajas de las nanopartículas superparamagnéticas

El mayor obstáculo con el uso de nanopartículas superparamagnéticas es poder equiparar una buena suspensión en el medio acuoso con el aumento de las propiedades magnéticas. Para

tamaños pequeños, la barrera de energía asociada a la reversión magnética de una nanopartícula es comparable con los efectos térmicos, por lo que el momento magnético de la partícula revierte de manera aleatoria sin la presencia de un campo externo. A tamaños pequeños también se vuelven considerables las pérdidas de energía debido a procesos de relajación, además de presentar considerables efectos de superficie, debido a una elevada proporción entre los atomos de superficie y de volumen, lo que resulta en una disminución inevitable de la magnetización de saturación [54]. Finalmente, la geometría esférica presenta una única superficie de funcionalización, siendo además de un área muy pequeña para este tipo de partículas.

3.6 La geometría tubular

Como hemos revisado anteriormente, trabajar con estructuras demasiado pequeñas implica bastantes inconvenientes, por lo que se hace necesario buscar nuevas alternativas que puedan ofrecer mejores propiedades. Una descripción mas amplia sobre la síntesis, propiedades y aplicaciones de los nanotubos magnéticos se puede encontrar en los siguientes trabajos [39, 55, 56].

Con un tamaño no tan pequeño como para revertir su magnetización de manera coherente, pero a su vez no tan grande como para revertirla por medio del movimiento de paredes de dominio, este trabajo propone una geometría tubular con baja razón de aspecto (largo/radio), con dimensiones del orden de unas pocas decenas de nanómetros, por lo que se encuentra en un régimen intermedio a los ya mencionados. El modelo que se presenta [50] viene dado por dos tipos de reversiones, una coherente y otra a través de una configuración de vórtice. Esta última permite disminuir las interacciones dipolo-dipolo, previniendo aglomeraciones dentro de los tejidos debido a que se confina el flujo magnético dentro del tubo, cerrando así las líneas de campo magnético dentro del material, y resultando finalmente en una mejor estabilidad coloidal [11, 57]. Por último, esta geometría ofrece una mejor capacidad para disipar potencia, comparable con estructuras que han pasado por procesos de recubrimiento para aumentar sus propiedades [58]. Para reducir al máximo las interacciones dipolares, que son las que originan los mayores problemas de estabilidad en el fluido, se consideran en este trabajo nanotubos con el objeto de evitar la componente de la magnetización perpendicular al vórtice, lo que puede repercutir en aglomeraciones indeseadas y en procesos de reversión más complejos.

Una característica importante de la geometría tubular es que posee 2 superficies independientes, una interna y otra externa, lo que provee la capacidad de tener 2 áreas disponibles para funcionalizar. La geometría tubular, además de poder usarse como vehículo de almacenamiento, tiene una menor densidad, alta porosidad y una gran superficie, en comparación con su peso, lo que permite una mayor estabilidad y menos posibilidades de precipitación dentro del fluido [39]. Los nanotubos tienen un tamaño levemente superior a las partículas superparamgnéticas, lo que beneficia la penetración y retención dentro de los tumores [36].

A modo general, los nanotubos magnéticos tienen una mayor coercitividad y un comportamiento magnético anisotrópico, debido a su anisotropía de forma [49] por lo cual se espera que sean útiles en aplicaciones como dispositivos de almacenamiento magnético de ultra alta densidad, sistemas nanoelectromecánicos, sensores y catalizadores, además de usarse como administradores de fármacos, canales sintonizables, biosensores y separadores bioquímicos, entre otras [11, 39, 59–64].

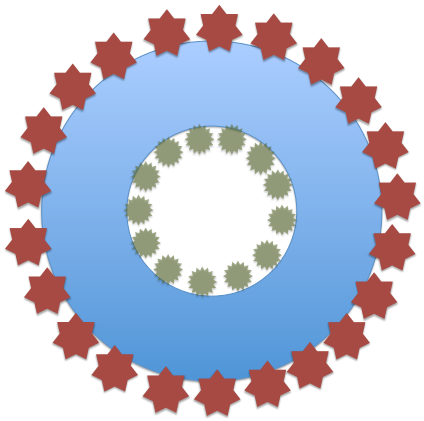


Figure 3.2: *Sección transversal de un nanotubo mostrando sus superficies internas y externas funcionalizadas independientemente.*

3.7 Magnetita: un material biocompatible

Uno de los aspectos mas importantes a considerar a la hora de elegir materiales de trabajo es el uso que se le va a dar, sobre todo en aplicaciones con seres vivos, una descripción mas detallada se puede buscar en los estudios de Kumar [65]. Sabemos que el cobalto y el cromo son altamente tóxicos, por lo cual necesitan procesos de recubrimiento mucho mas estrictos. Dentro de la familia de los óxidos de hierro, que son los que presentan una mejor biocompatibilidad, materiales como la magnetita y sus variaciones poseen excelentes propiedades y carcaterísticas, como una gran magnetización, área del ciclo de histéresis proporcional a la magnetización de saturación, anisotropía y baja toxicidad, dejando a este material como la mejor opción [14].

La magnetita (Fe_3O_4) es un mineral de hierro con estructura cúbica [44] formado por un óxido mixto, ferroso-diférrico, con estado de oxidación +2 y +3 respectivamente. Esto quiere decir que los Fe presentan valores de valencia de +2 y +3, con el doble de Fe_3 que de Fe_2, con momento magnético de 4 magnetones de Bohr para el Fe_2 y 5 para el Fe_3 y acoplamientos antiparalelos de los espines, mientras los oxígenos O_2(-) son magneticamente neutros.

Con tamaños menores a 20 micrómetros es la anisotropía de forma la que predomina, a tamaños mas grandes la anisotropía magnetocristalina se hace cava vez mas relevante y esto hace que cambien las propiedades del material. En este trabajo se han usado los siguientes valores: magnetizaciíon de saturaciíon $M_s = 4.8 \times 10^5$ A/m, constante de intercambio $A = 1.3 \times 10^{-11}$ J/m [66, 67], longitud de intercambio $l_x = 9.8$ nm calculada desde los parámetros anteriores a través de la relación: $l_x^2 = \frac{2A}{\mu_0 M_s^2}$.

Chapter 4

Modelo propuesto

En este capítulo analiza la dinamica de reversión para un nanotubo aislado, debido a la condición de no acoplamiento para evitar posibles aglomeraciones, bajo el modelo de reversión Uniforme (o Coherente) y Curling. Este trabajo, que da origen esta tesis, fue publicado recientemente en la revista Applied Physics Letters [50].

4.1 Energía del sistema

La energía total para cada nanotubo magnético aislado, viene dada por 4 contribuciones [42]:

- Energía de Intercambio (o Exchange): proviene de las interacciones a nivel cuántico, y está relacionada con el solapamiento de las funciones de onda entre los vecinos cercanos en la red cristalina del material. Esta interacción es la responsable del ferromagnetismo y se describe por medio del Hamiltoniano de Heisenberg.
- Energía Dipolar o Magnetostática: interacción del tipo clásica, se relaciona con las ecuaciones de Maxwell para un material continuo, por lo tanto es una interacción a nivel macroscópico que se produce entre los dipolos dentro del material. Es la responsable de la formación de dominios magnéticos
- Energía de Anisotropía Magnetocristalina: dependiendo de la configuración de la celda y red dentro del material, este puede presentar preferencia por algún eje o plano para orientar su magnetización. Esta energía proviene de la ruptura de la simetría espacial esférica en torno al momento magnético.
- Energía de Zeeman: este término proviene de la interacción entre la magnetización y el campo magnético externo.

4.2 Dinámica de la reversión magnética

De manera general, la reversión dentro del MNT se produce cuando exponemos la estructura a un campo magnético externo para provocar la inversión de su magnetización, evolución que podemos visualizar por medio de la curva de histéresis asociada al proceso de reversión.

La configuración en ausencia de un campo externo depende de los parámetros geométricos del tubo: largo L, radio interno a, y radio externo R. Los estados de equilibrio pueden ser magnetización uniforme en el eje, o un estado de vórtice, con lo que se disminuyen las interaciones dipolares entre las estructuras. Adoptamos esta geometría pues se ha estudiado anteriormente que esta configuración en el aso de nanoanillos, los que presentan notables propiedades sobre todo en la estabilidad del sistema [53].

En la sección 3.3 se muestra que por medio de la formula SAR = A × f, se puede saber cuanto es la cantidad de calor disipada por cada estructura multiplicando el área de la curva de histéresis por la frecuencia del campo alterno aplicado, con esto se puede calcular la tasa de absorción de calor [14,68] para poder establecer los parámetros geométricos que maximizan este valor y de esta manera optimizar el proceso de hipertermia.

Las características de la curva de histeŕesis estan directamente relacionadas con el tamaño de la estructura magnética asi como con su geometría. Para el caso de los MNTs, si su tamaño es pequeño (alrededor de unos pocos nanómetros) podemos usar la aproximación de macrospin y por medio del modelo de Stoner-Wohlfarth [42] tratarlo como rotación uniforme o coherente. Sin embargo, el modelo propuesto en este trabajo involucra un tamaño un poco mayor, que no se ajusta del todo a esta aproximación, pero tampoco alcanza un tamaño suficiente como para formar dominios o tener reversión por medio de la propagación de paredes de dominio [51,52].

El rango de estudio elegido para los MNTs involucra diámetros y largos desde los 10 hasta los 100 nm ya que, como se mencionó antes, ofrece una mejor inserción y retención dentro de los tejidos, junto con un mayor poder de disipasión de potencia, además de no presentar pérdidas por relajación para tamaños sobre los 20 nm [41]. Los MNTs también tienen la capacidad de alinearse con el campo magnético externo lo que facilita un mejor control del proceso de reversión, todo esto da como resultado que tamaños entre los 50-100 nm ofrecen mejores propiedades farmacocinéticas [35].

4.2.1 Reversión por modo Uniforme

Usando la aproximación de macroespín se toma a todo el nanotubo como una sola partícula uniformemente magnetizada, lo que se conoce también como modelo de Stoner y Wohlfarth [42]. En la figura 4.1 se puede ver esquematicamente el proceso de reversión uniforme, también llamado coherente. La energía para este modo ya ha sido calculada previamente [51] y contiene contribuciones de energía dipolar, de Zeeman y anisotropía, la energía de exchange es nula debido a que la magnetización es espacialmente homogénea.

La energía dipolar toma la forma

$$E_d = \frac{\mu_0 M_s^2 V}{4}[\sin^2\theta + (3\cos^2\theta - 1)N_z] \tag{4.1}$$

donde μ_0 es la permeabilidad en el vacío, N_z es el factor demagnetizante [69–71] dado por

$$N_z = \frac{2R}{L(1-\beta^2)}\int_0^\infty \frac{1-e^{-Lq/R}}{q^2}[J_1(q) - \beta J_1(q\beta)]^2 \mathrm{dq}, \tag{4.2}$$

con $\beta = a/R$, $J_1(x)$ es una función de Bessel y θ es el ángulo entre el eje z y la magnetización. La energía de Zeeman para un campo de magnitud H aplicado a lo largo del eje z positivo resulta,

$$E_z = -\mu_0 M_s H V \cos\theta \tag{4.3}$$

mientras que la energía de anisotropía toma la forma

$$E_K = -KV\cos^2\theta, \tag{4.4}$$

donde K es la constante de anisotropía uniaxial y $V = \pi R^2 L(1-\beta^2)$ el volumen del nanotubo.

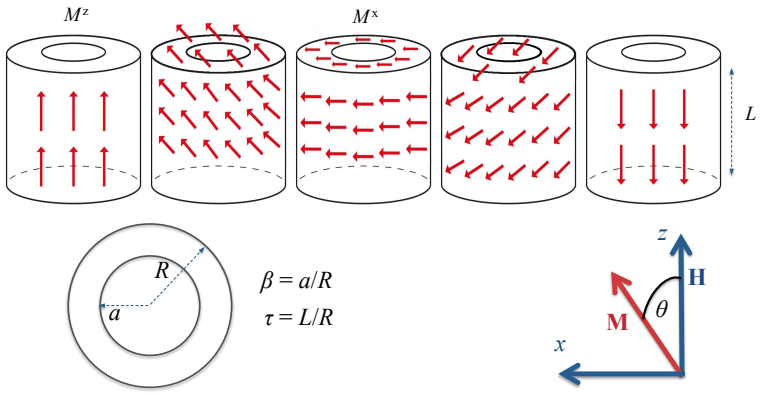


Figure 4.1: *Diagrama del modo de reversión uniforme, se aprecia como todo el nanotubo rota con la misma fase.*

Al normalizar las energías dividiéndolas por $\mu_0 M_s^2 V$, con el campo de anisotropía normalizado $h_k = H_k/M_s$ donde $H_k = 2K/\mu_0 M_s$ es el campo de anisotropía, y $h = H/M_s$ es el campo externo normalizado.

La energía total adimensionalizada para un ángulo θ arbitrario queda finalmente como

$$E^{\mathrm{U}}(\theta) = \frac{\sin^2\theta}{4} + \left(\frac{3N_z}{4} - \frac{h_k}{2}\right)\cos^2\theta - h\cos\theta - \frac{N_z}{4} \tag{4.5}$$

Los cálculos se encuentran en el Apéndice B. La energía $E^{\mathrm{U}}(\theta)$ para este estado es mínima cuando $\theta = 0$, y máxima para $\theta = \pi/2$. La barrera de energía se puede conocer por medio de $\Delta E^{\mathrm{U}} = E^{\mathrm{U}}(\pi/2) - E^{\mathrm{U}}(0)$ [51].

4.2.2 Reversión por modo Curling

En la figura 4.2 se muestra de manera esquemática como ocurre la rotación para el modo curling propuesto en este trabajo. Si miramos el nanotubo desde arriba todos los planos horizontales (x-y) rotan su magnetización en dirección horario o anti-horario.

Se propone un modelo de reversión según el cual las componentes cartesianas de la magnetización toman la forma $m_x = -\sin\theta\sin\phi$, $m_y = \sin\theta\cos\phi$, $m_z = \cos\theta$, donde ϕ es el ángulo azimutal y el ángulo polar θ lo forma la magnetización con el eje z. Para tubos con razón de aspecto $\tau = L/R \sim 1$ y radios pequeños se puede asumir que el ángulo θ es independiente de las coordenadas. Esta aproximación se usa también para cálculos con modo de reversión curling en estructuras infinitas, en donde se cumple que $\tau \gg 1$ [42, 72, 73]. Este trabajo se basa en un modelo tubular con una razón de aspecto pequeña, por lo cual la componente z de la magnetización se comporta de manera uniforme, esto debido a no tener las dimensiones suficientes para formar paredes de dominio [49]. Con esto el ángulo θ va siguiendo de la misma manera en todo el tubo al campo externo a traveś del proceso de reversión.

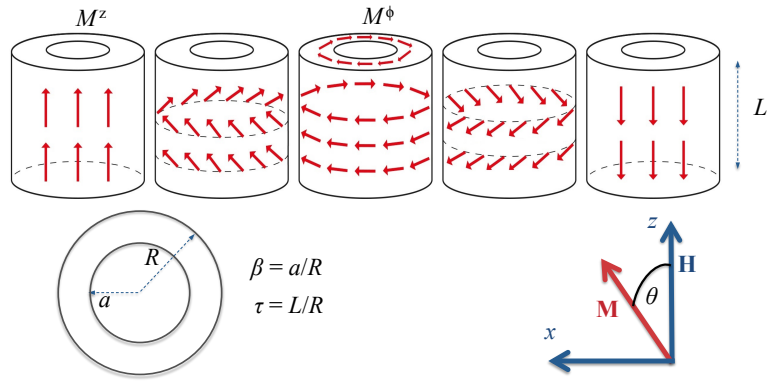


Figure 4.2: *Modo de reversión Curling, donde se aprecia la formación del un vórtice durante el proceso.*

En este modelo la energía de intercambio no es cero y toma la forma

$$E_{ex} = 2A\pi L \ln(R/a) \sin^2\theta. \tag{4.6}$$

Para la energía de Zeeman tenemos

$$E_Z = -\mu_0 M_s H V \cos\theta, \tag{4.7}$$

mientras que el termino de anisotropía queda como

$$E_K = -KV \cos^2\theta. \tag{4.8}$$

La contribución dipolar es de la forma

$$E_d = \frac{\mu_0 M_s^2}{2} V N_z \cos^2\theta. \tag{4.9}$$

Dejando los resultados adimensionales con la misma notación del modo uniforme, para el modo curling obtenemos

$$E^{\mathrm{C}} = \frac{l_x^2 \ln(1/\beta)}{R^2(1-\beta^2)} \sin^2\theta + \frac{N_z - h_k}{2} \cos^2\theta - h\cos\theta \tag{4.10}$$

Como se observa, la evaluación del término dipolar es muy parecida al caso para una rotación uniforme [51]. Los cálculos en detalle se encuentran en el Apéndice A.

4.2.3 Campos de nucleación y barreras de energía

Una manera de reescribir las energías totales de ambos modos es de la forma [50]

$$E^{\mathrm{j}} = \mu_0 M_s V \left(\frac{H_n^{\mathrm{j}}}{2} \sin^2\theta - H\cos\theta + \frac{N_z M_s - H_k}{2} \right) \tag{4.11}$$

la que se obtiene escribiendo estas energías de la misma manera que el modelo de Stoner-Wohlfart [42], donde $H_n^{\mathrm{U,C}}$ representa el campo de nucleación para cada modo, que es el valor del campo aplicado que produce el inicio del proceso de reversión. Este se calcula derivando dos veces la energía total de cada modo de reversión e igualando a cero, lo que da como resultado

$$H_n^{\mathrm{U}} = H_k - (N_z - N_x)M_s, \tag{4.12}$$

$$H_n^{\mathrm{C}} = H_k - (N_z - N_\phi)M_s, \tag{4.13}$$

donde N_x y N_z son los factores demagnetizantes del tubo, los que están relacionados por $N_x = (1 - N_z)/2$. Se ha definido el factor de intercambio adimensional como

$$N_\phi = 2\frac{l_x^2 \ln(1/\beta)}{R^2(1-\beta^2)}, \tag{4.14}$$

el cual se relaciona con el costo de energía de intercambio debido a la magnetización de curling a lo largo del eje ϕ.

La energía total depende de la distribución de la magnetización dentro del volumen, de manera que la barrera de energía para cada modo de reversión de los momentos magnéticos se calcula a través de

$$\Delta E^{\mathrm{j}} = E^{\mathrm{j}}_{\max} - E^{\mathrm{j}}_{\min}. \tag{4.15}$$

Las expresiónes $E^{\mathrm{j}}_{\max}$ y $E^{\mathrm{j}}_{\min}$ representan el valor máximo y mínimo de energía, respectivamente, donde el índice superior determina el modo de reversión bajo el cual han sido calculadas, es decir j representa el modo de reversión tal que j = U corresponde al modo uniforme o coherente, mientras que j = C al modo curling. Con esto las barreras de energía adimensionalizadas $\Delta E^{\mathrm{U,C}} = E^{\mathrm{U,C}}(\pi/2) - E^{\mathrm{U,C}}(0)$ se pueden escribir como

$$\Delta E^{\mathrm{U}} = h + h_n^{\mathrm{U}}/2, \tag{4.16}$$

$$\Delta E^{\mathrm{C}} = h + h_n^{\mathrm{C}}/2. \tag{4.17}$$

Estas barreras de energía son útiles para concluir de manera simple cual de los modos de reversión resulta mas favorable energéticamente respecto de los distintos parámetros, lo que se discute en la siguiente seccion.

4.2.4 Comparación entre modos de reversión

Al igualar las barreras de energía obtenidas previamente (para reversión de magnetización a lo largo del eje), se tiene $\Delta E^{\mathrm{U}} = \Delta E^{\mathrm{C}}$, desde donde se puede obtener la relación $h_n^{\mathrm{U}} = h_n^{\mathrm{C}}$, y finalmente

$$\frac{l_x^2 \ln(1/\beta)}{R^2(1-\beta^2)} + \frac{N_z(R,L) - 1}{4} = 0. \tag{4.18}$$

Esta ecuación da información sobre la preferencia en el modo de reversión. Por ejemplo, dados los parámetros β y l_x, se puede resolver la ecuación anterior para encontrar los valores de R y L tales que ambos modos de reversión tengan la misma barrera de energía, lo que se ve en las lineas gruesas de la figura 5.3, para distintos valores de β.

Comparando los términos de energía de ambos modos, vemos que la energía de anisotropía y de Zeeman son iguales, esto ya que dependen de parámetros como el volumen, constante de anisotropía, campo externo y magnetización de saturación, que resultan ser los mismos para ambos modelos pues derivan de la geometría y las propiedades del material.

Para la energía de intercambio, que depende de la orientación de la magnetización, en el modo uniforme este término es nulo, esto se debe a que todos los momentos magnéticos tienen igual magnitud y dirección durante la reversión. Para el modo curling, los vectores tienen diferentes orientaciones a medida que revierten y la energía de intercambio solo es cero cuando se encuentra en el estado saturado, esto ocurre para $\theta = 0, 180$ donde $\sin\theta$ se anula.

Para el caso de la energía dipolar, mientras el modo uniforme tiene las contribuciones angulares de $\sin\theta$ y $\cos\theta$ además de un término independiente del ángulo, el modo curling solo presenta la contribución proveniente del $\cos\theta$.

El estado de equilibrio para nanotubos con R y L menores a 100 nm será un estado uniforme con magnetización axial con energía $E^{\mathrm{U}}(\theta = 0) = (N_z - h_k)/2 - h$, mientras que en estado de vórtice será $E^{\mathrm{C}}(\theta = \pi/2) = l_x^2 \ln(1/\beta)/[R^2(1-\beta^2)]$. Para tubos que tienden a una forma mas plana (o anillos) se puede considerar un estado de magnetización uniforme en el plano, con energía $E^{\mathrm{U}}(\theta = \pi/2) = (1 - N_z)/4$ [70].

A partir de estas expresiones se puede deducir la estabilidad de los estados de equilibrio como función de los parámetros geométricos, como se muestra en el diagrama de fase de la figura 5.4 de la siguiente sección.

4.2.5 Tasa de absorción específica SAR

La tasa de absorción específica (SAR) es proporcional al área de la curva de histéresis (A), la frecuencia (f) y la densidad de masa de la magnetita (ρ) y se relacionan por medio de la ecuación

$$\mathrm{SAR} = \frac{A \times f}{\rho}. \tag{4.19}$$

donde utilizamos $\rho = 5.2 \times 10^9$ g/m^3 para la magnetita [14, 74]. Como la curva de histéresis es aproximadamente rectangular para ambos modos, el área de la curva puede calcularse a partir de $A^{\mathrm{j}} = 4\mu_0 M_s H^{\mathrm{j}}$ [50], desde donde se obtiene

$$\mathrm{SAR}^{\mathrm{U}} = 4f\mu_0 M_s \frac{(H_k + (N_x - N_x)M_s)}{\rho}. \tag{4.20}$$

Esta expresión también es válida para otras geometrías con sus correspondientes factores demagnetizantes. De aquí se deduce que para geometrías esféricas con anisotropía uniaxial, la expresión queda reducida a $\mathrm{SAR} = 4f\mu_0 M_s H_k/\rho$. De manera análoga para el modo curling tenemos

$$\mathrm{SAR}^{\mathrm{C}} = 4f\mu_0 M_s \frac{(H_k + (N_\phi - N_x)M_s)}{\rho}. \tag{4.21}$$

Estas expresiones serán usadas en la sección siguiente para estimar el SAR como función del radio de los nanotubos.

Chapter 5

Resultados

Los parámetros de la magnetita utilizados para los cálculos son magnetización de saturación $M_s = 4.8 \times 10^5$ A/m [66, 67], longitud de intercambio $l_x = 9.8$ nm (cap.3.7), constante de intercambio $A = 1.3 \times 10^{-11}$ J/m [66], frecuencia del campo magnético externo $f =$ 400 kHz, y las respectivas normalizaciones para el campo externo H como $h_m = H/M_s = 0.7$, y campo de anisotropía H_k de la forma $h_k = H_k/M_s$.

5.1 Barreras de energía

En el capitulo anterior se vio que igualando las barreras de energía para una reversión de magnetización a lo largo del eje $\Delta E^{\mathrm{U}} = \Delta E^{\mathrm{C}}$ podemos obtener graficos con información sobre la preferencia en el modo de reversión que se puede visualizar de una manera simple como se observa en las imágenes a continuación.

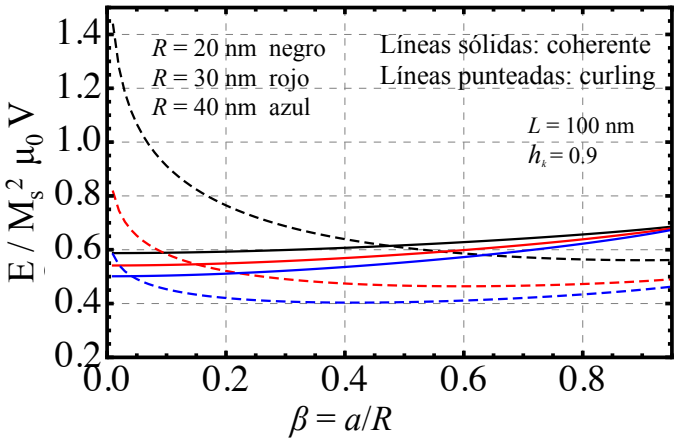


FIGURE 5.1: *Comparación de las barreras de energía entre modo uniforme y curling para diferentes β.*

Sobre ciertos valores de los parámetros geométricos el modo de reversión curling presenta un menor gasto de energía total comparado con el modelo de rotación uniforme, lo cual respalda la propuesta de este trabajo de que se produce un cambio a valores no muy altos, se observa una comparación entre las barreras de energía de ambos modos de reversión, estas están calculadas como una diferencia de energía entre el estado con $\theta = 0, \pi$ (estado saturado) y $\theta = \pi/2$ para

cada modo, en el estado saturado los 2 modos tendrán la misma configuración, se puede ver esto también en las ecuaciones ya que si $\theta = 0$ entonces $\sin(\theta) = 0$ y $\cos(\theta) = 1$, mientras que en $\theta = \pi/2$ el modo curling presenta un vórtice y el modo uniforme apunta toda su magnetización en la misma dirección.

En la figura 5.1 ilustramos las barreras con la normalización $\mu_0 M_s^2 V$ donde las líneas contínuas muestran los valores para el modo uniforme y las punteadas para el modo curling. En la figura 5.2 vemos las barreras pero con la normalizacioón $\mu_0 M_s^2$, donde se observa de una manera mas clara la diferencia que hay entre los costos de energía para cada modo de reversión.

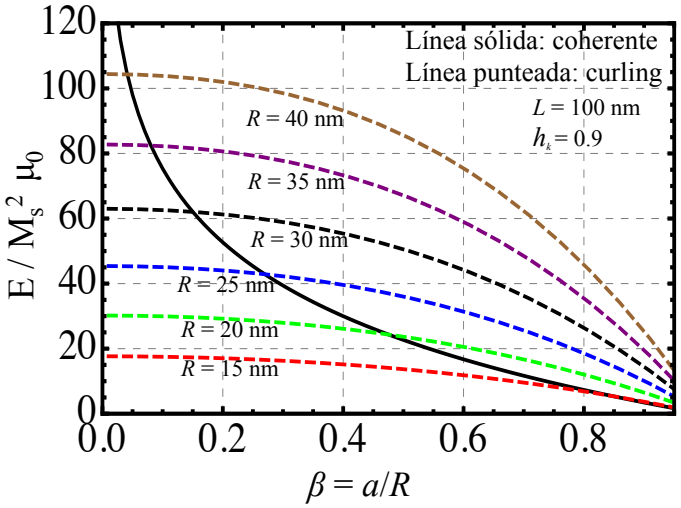


Figure 5.2: *Comparación de las barreras de energía entre modo uniforme y curling para para diferentes β.*

Las curvas sólidas se muestran para el modo curling, en donde vemos que en el caso de la figura 5.2 no afecta el valor del radio externo en los cálculos, esto debido a la normalizacioón $\mu_0 M_s^2$ pues acompaña al término que se anula por el ángulo $(\cos\theta)$ mientras que repercute en el modo uniforme, representado por las líneas punteadas para los diferentes valores de R. Los puntos donde se cruzan las curvas están dados por: R=15 nm para β= 0.85, R=20 nm para β= 0.48, R=25 nm para β= 0.27, R=30 nm para β= 0.15, R=35 nm para β= 0.08 y R=40 nm para β= 0.04, valores de R sobre 40 nm casi todos los valores de β están dentro del modo curling.

5.2 Diagrama de fase y punto triple

Vimos que con el cambio de los parámetros geométricos el sistema ahorra energía pasando al modo de reversión curling, este cambio se observa de manera mas completa en el diagrama de fase que se muestra en la figura 5.3, donde se muestra que el cambio en el modo de reversión esta controlado por los parámetros geométricos. Esto se ve al variar los valores de R, L y β donde el sistema tiende a minimizar energía dejando de revertir coherentemente. Se aprecia

en la figura que según disminuye el valor de β se produce un corrimiento de las curvas hacia radios externos mas grandes, la curva es mas suave y el desplazamiento observado es mucho mayor para β cercanos a cero. Esto se debe a que con valores de β pequeños el cilindro tiende a ser sólido y presenta un mayor volumen, lo que se asemeja a una sola partícula que es la aproximación para el modo uniforme o coherente y su tratamiento por medio del modelo de Stoner-Wohlfarth. En cambio, al otro extremo el valor $\beta = 0.9$ representa una geometría tubular ultradelgada, el volumen es mínimo y al sistema se le hace mas fácil formar un vórtice para revertir.

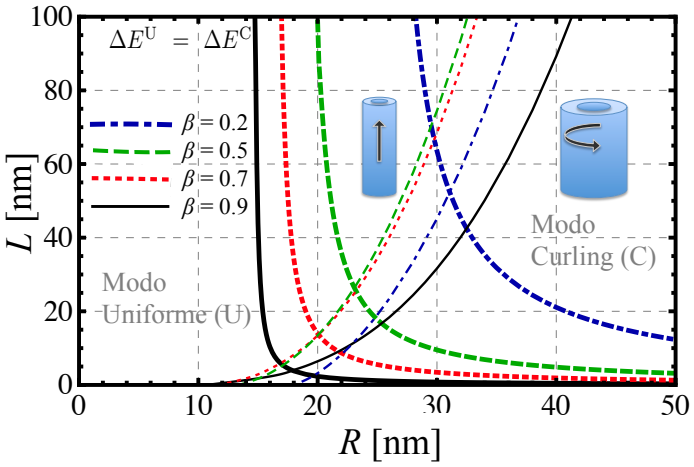


Figure 5.3: *Diagrama de fase para la transición entre el modo uniforme o uniforme y el modo curling.*

Se pueden apreciar 2 grosores distintos en las líneas de separación de la figura 5.3. Sobre las curvas mas gruesas los valores de la barrera de energía para ambos modos es el mismo, de manera que a la izquierda de estas lineas el modo uniforme es favorecido energéticamente, mientras que a la derecha el modo curling es favorecido. Sobre las líneas delgadas la energía del estado magnetizado uniformemente a lo largo del eje z es igual a la energía del estado de vórtice de flujo cerrado.

Las energías derivadas previamente conducen aproximadamente a los diagramas de fase para nanoanillos planos [70], donde se tuvieron en cuenta los estados de onion en el plano. El diagrama de fase en la figura. 5.4 se basa en estas energías, donde se obtuvo la transición entre estados axiales y en el plano (línea punteada) a partir de $E^{\uparrow} = E^{\rightarrow}$, la cual se reduce a $H_n^{\mathrm{U}} = 0$, o $N_z = (1-2H_k/M_s)/3$. La transición entre estados axiales y vortex (línea punteada) surge de $E^{\uparrow} = E$ lo que se reduce a $H_n^{\mathrm{C}} = 0$, o simplemente $N_z = N_\phi + H_k/M_s$. La transición entre estados en el plano y vórtice (línea continua) surge de $E^{\rightarrow} = E$, lo cual es equivalente a $H_n^{\mathrm{U}} = H_n^{\mathrm{C}}$, y se reduce a $N_x = N_\phi$. El punto triple $(R_{\mathrm{t}},L_{\mathrm{t}})$ es dado por la intersección de las tres líneas $E^{\uparrow} = E^{\rightarrow} = E$, la cual se reduce a

$$R_{\mathrm{t}} = l_x\sqrt{\frac{6\ln(1/\beta)}{(1-\beta^2)(1-H_k/M_s)}}. \tag{5.1}$$

Luego, usando $N_z(R_\mathrm{t}, L_\mathrm{t}) = (1 - 2H_k/M_s)/3$, L_t) puede ser evaluado numéricamente.

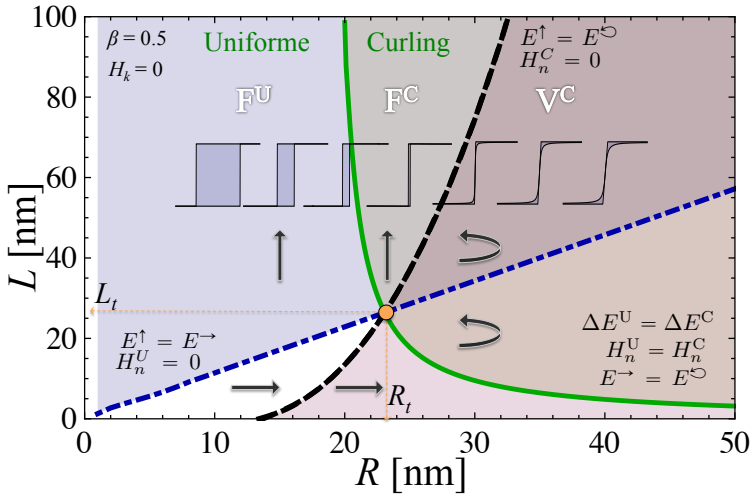


Figure 5.4: *Diagrama de fase entre modos de reversión. La línea sólida corresponde a la transición entre los modos uniforme (U) y curling (C). La línea entrecortada y entrecortada-punteada separan el estado uniforme (U) a lo largo del eje z del estado de vórtice y uniforme en el plano. El punto naranja marca la posición del punto triple.*

Del diagrama de fase (Fig. 5.4), para $L > L_t$ y al aumentar R, identificamos tres regiones de interés, $\mathrm{F^U}$, $\mathrm{F^C}$ y $\mathrm{V^C}$, donde uno puede esperar ciclos de histéresis rectangulares en los dos primeros, y ciclos no rectangulares en $\mathrm{V^C}$. Aquí, F significa estado ferromagnético u homogéneo y V significa estado de vórtice. Vemos que para nanotubos cortos la magnetización tiende a estar en el plano, esto debido a la geometría de anillo la cual favorece el plano, mientras que al aumentar el largo del nanotubo la orientación de la magnetización pasará a depender también del radio, favoreciendo el estado homogéneo F para radios pequeños, y el estado de vórtice V para radios mayores.

Adicionalmente, es posible distinguir regiones del diagrama de interés particular. Por ejemplo, en la región $\mathrm{F^C}$ justo por encima del punto triple, el estado de equilibrio es el F, mientras que el modo reversión esperado es el modo curling. Por está razón es interesante estimar la posición del punto triple, ya que nos da un punto de referencia para obtener distintos estados de equilibrio, así como distintos modos de reversión. Esto se observa en la figura 5.5, donde ilustramos el comportamiento del punto triple (R_t, L_t) con β y H_k. En este punto triple se espera que las energías de los tres estados de equilibrio sean iguales. Los puntos en la Fig. 5.5(e) corresponden al punto triple para la anisotropía cero y los valores correspondientes de β. De manera general podemos ver que R_t y L_t decrecen con β, mientras que R_t se incrementa y L_t disminuye respecto a H_k.

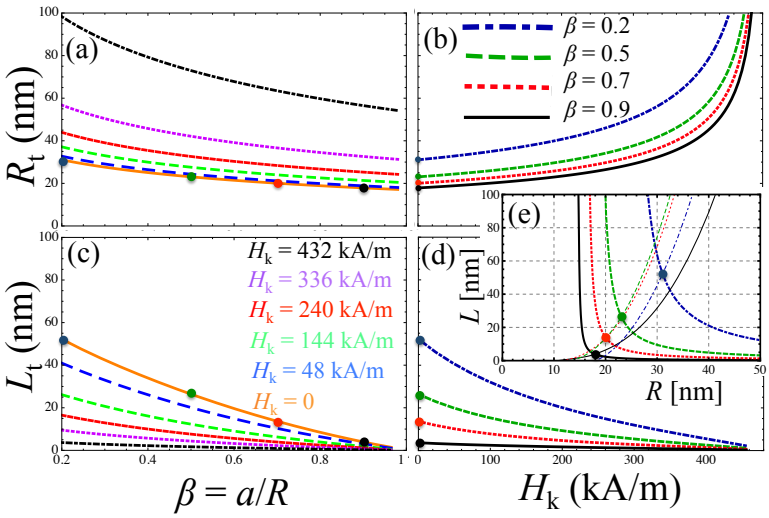


Figure 5.5: *Evolución del punto triple (R_t, L_t) del diagrama de fase, con el campo de anisotropía y β.*

5.3 Razón de absorción específica (SAR)

Se debe conocer el area descrita por la curva de histéresis para cada ciclo de reversión, para calcular el SAR, como se obtuvo en las ecuaciones 4.20 y 4.21. Esto teniendo en cuenta que al variar los parámetros geométricos, cambia el modo de reversión, y por lo tanto cambia la ecuación apropiada para el SAR.

En relación con el campo externo aplicado, la ecuación del SAR establece una relación directamente proporcional con el área del ciclo de histéresis y la frecuencia del campo externo, por lo que a medida que aumentamos la frecuencia el SAR crece de manera proporcional. De manera un poco mas indirecta también afecta el valor de la anisotropía (recordar que esta normalizada a la magnetización de saturación), donde un campo normalizado cercano a 1 entrega valores más altos de SAR. Sin embargo, se debe tener en cuenta que materiales con anisotropía uniaxial muy grande favorecen el modo uniforme sobre la formación de un estado de vórtice, lo que podría favorecer aglomeraciones no deseadas.

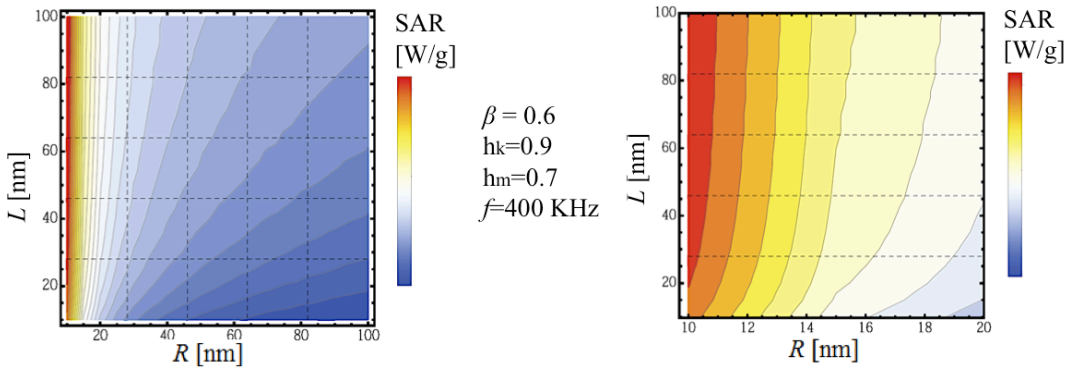


Figure 5.6: *SAR para diferentes largos y radios externos, con β=0.6, la imagen de la derecha es una magnificación de la imagen de la izquierda. El SAR es mostrado en escala de colores, donde los colores c*

Para poder visualizar como cambia el SAR con las variables geométricas (R, L, β), presentamos en las figuras 5.6 y 5.7 gráficos de densidad, donde el SAR es dado cualitativamente por el color, donde valores de SAR altos corresponden a colores cálidos, mientras que valores más bajos corresponden a colores fríos. El panel derecho de la figura 5.6, muestra una magnificación de la gráfica de la izquierda, con el objeto de lograr una mejor apreciación de la zona de interés a radios pequeños, que es la que presenta los colores mas cálidos, y valores del SAR mas altos, del orden de 30 W/g. De las gráficas anteriores se deduce que la cantidad de calor emitida dependerá notablemente de los diferentes parámetros geométricos, Se puede concluir que en general el SAR aumenta con el largo L del nanotubo, mientras que disminuye con el radio externo R.

Uno de los comportamientos mas interesantes se presenta con la variación de los radios del nanotubo y la relación entre estos. En la figura 5.7 se observa como cambia el valor del SAR para variaciones tanto en R como en β. Por ejemplo, podemos ver que para $R = 35$ nm, y para valores pequeños de β, el SAR tiene un valor que disminuye si aumentamos β pero que vuelve a aumentar si seguimos incrementando su valor, por lo tanto se comporta de manera no monótona. Vemos similares valores de SAR para un R fijo, como $R = 35$ nm con valores tan distintos como $\beta = 0.2$ y 0.8. Diferente es el comportamiento para un valor fijo de β, donde vemos que al movernos hacia valores mas bajos de R el SAR irá aumentando en todo momento. Solo se han calculado valores bajo el modo de reversión curling, por lo cual podemos observar un zona sin datos, esta área en blanco pertenece al modo de reversión uniforme. Todos estos resultados muestran claros comportamientos y relaciones entre parámetros para nanotubos de magnetita. Sin embargo, debemos comprobar de alguna manera que están correctos, razón por la cual se incluyen simulaciones micromagnéticas para darle al modelo una base más sólida. Estas simulaciones se presentan en la siguiente sección.

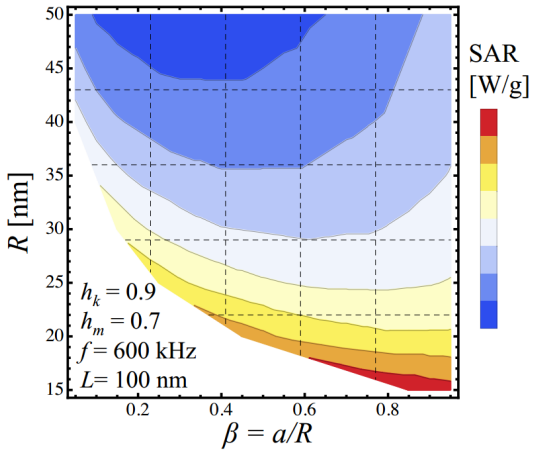


Figure 5.7: *SAR para diferentes radios externos y valores de β.*

De las gráficas anteriores se concluye que la cantidad de calor emitida dependerá notablemente de los diferentes parámetros geométricos. De esta manera se puede observar por ejemplo que a mayores longitudes se favorece una mayor disipación de calor, lo que se cuantifica en un

mayor valor del SAR. Este mismo aumento se obtiene con radios externos pequeños, ya que al estar el SAR relacionado con el tamaño de los diámetros se espera que también muestre una variación respecto a la modificación del parámetro β, así vemos que al disminuir su valor observaremos un aumento en la tasa de calor emitida.

5.4 Simulaciones micromagnéticas

Se realizaron simulaciones micromagnéticas mediante MuMax3 usando los parámetros de la magnetita para $L = 60$ nm, $\beta = 0.2$, 0.5, y 0.8, y R con valores desde los 15 a los 35 nm. Como se ve en la figura 5.8 los ciclos de histéresis para radios pequeños son rectangulares, mientras que se ven algunas variaciones de esta forma a partir de $R = 30$ nm. Para $R = 15$, 20 y 25 nm, la configuración magnética de equilibrio es el estado homogéneo F, lo que da lugar a un eje z comportándose como eje de fácil anisotropía. Por lo tanto, es absolutamente razonable obtener ciclos de histéresis rectangulares. En la figura 5.8(a) el modo de reversión es uniforme (U), el cual al aumentar levemente el radio se transforma en un modo curling (C), que se observa en las figuras 5.8(b) y (c), mientras que en (d) y (e), para $R = 30$ y 35 nm, se puede observar que la reversión también se produce mediante el modo curling, pero con estado de equilibrio tipo vórtice (V), por lo que el eje z se comporta ahora como un eje difícil de anisotropía.

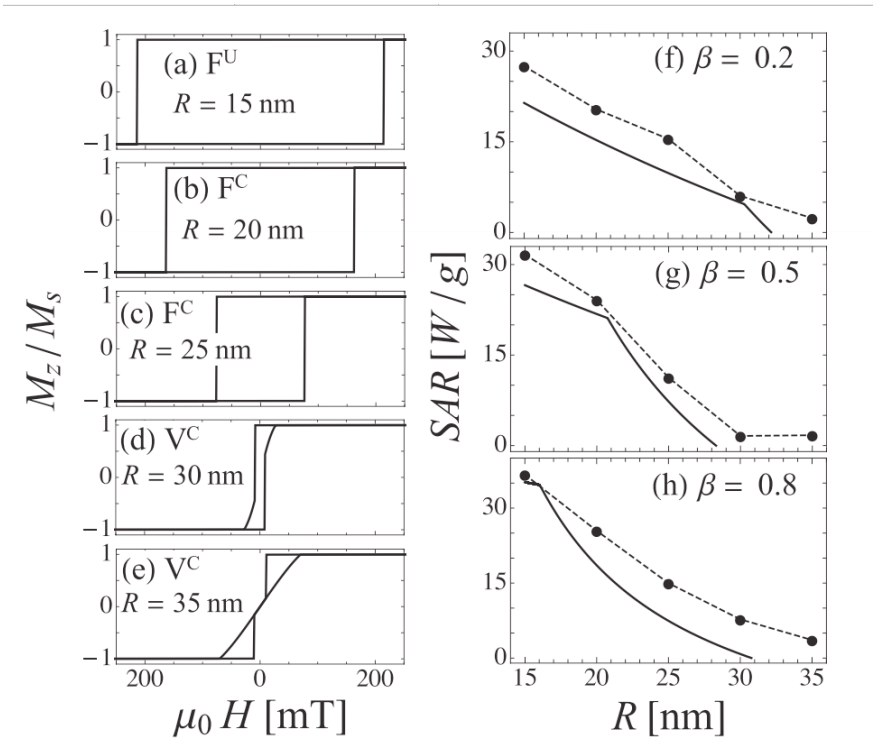


Figure 5.8: *Las figuras (a)-(e) muestran simulaciones micromagnéticas del ciclo de histéresis con $\beta = 0.5$, $L = 60$ nm y diferentes valores de R. En las figuras (f)-(h) se muestran las simulaciones (puntos) y los cálculos (líneas sólidas) para diferentes valores de β. Las líneas entrecortadas sirven como apoyo en la visualización.*

En las figuras 5.8(f)-(h) se presentan los resultados del SAR vs R obtenidos a partir del cálculo analítico (líneas sólidas) y de las simulaciones micromagnéticas (puntos) para diferentes valores de β. El cambio abrupto en las líneas sólidas representa la transición entre el modo uniforme y el modo curling. También se observa que el SAR decrece con R. Este modelo también predice que $H_n^C \approx 0$ en la linea de transición que separa los estados F y V, esto quiere decir que el valor de SAR es casi nulo en esta línea de división, lo que se puede ver en las figuras 5.8(f)-(h), donde las líneas sólidas tienden a cero.

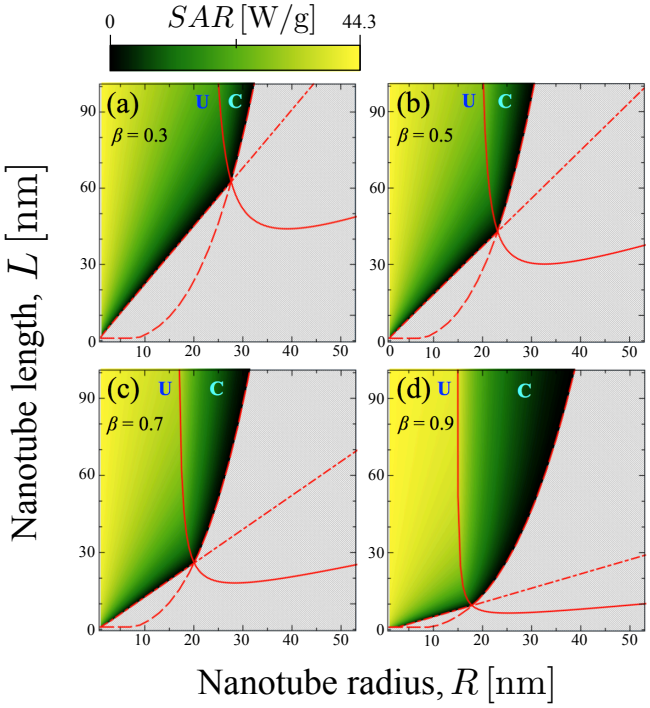


Figure 5.9: *Se muestran los valores de SAR para (a) $\beta = 0.3$, (b) $\beta = 0.5$, (c) $\beta = 0.7$, y (d) $\beta = 0.9$. Los tonos amarillos muestran las zonas con valores de SAR mas altos mientras que las zonas negras los mas bajos.*

En la figura 5.9 el SAR esta calculado de manera analítica en función del tamaño del nanotubo de magnetita. Vemos que el SAR es mayor para colores claros, lo que se produce para tamaños pequeños de R . Se observa que las simulaciones se acercan bastante al modelo teórico, sin embargo no calzan perfectamente, esta diferencia se puede atribuir a superficies con imperfecciones, lo que produce la existencia de campos dipolares anexos que no han sido considerados en este trabajo debido a su mayor dificultad. Por otro lado, reduciendo el tamaño de la celda se ha visto que se evitan tales efectos, disminuyendo las diferencias de coercitividad entre las simulaciones y la teoría. Esto quiere decir que la coercitividad analítica puede considerarse como un caso particular idealizado para superficies perfectamente lisas.

Chapter 6

Conclusiones

En este trabajo se ha desarrollado un modelo teórico para los procesos de reversión magnética de nanotubos de magnetita con baja razón de aspecto, con foco en sus potenciales aplicaciones en la medicina moderna, particularmente en la hipertermia magnética. Los resultados sirven para explicar de una mejor manera como se produce y desarrolla el proceso de reversión de magnetización, con sus asociadas curvas de histéresis, junto con la importancia y utilidad del calor disipado que va mas allá de una pérdida de energía por parte del sistema.

Se ha desarrollado un modelo teórico de reversión llamado modo tipo Curling, con cálculos enfocados en la magnetita debido a sus ventajosas propiedades para ser usada en procesos médicos y biotecnológicos, como su alta magnetización, área de histéresis proporcional al valor de saturación magnética, anisotropía y sobre todo que presenta una muy baja toxicidad lo cual la hace un excelente material en este tipo de aplicaciones. El modelo se ha basado en nanotubos aislados, como condición para evitar la indeseada aglomeración dentro de tejidos y células, para esto se trabaja con una configuración de vórtice sin núcleo a campo externo cero, lo que permite cerrar líneas de campo magnético dentro del material evitando las interacciones dipolares entre nanotubos.

Los cálculos comprobaron que este modelo curling es conveniente energéticamente, comparado con los otros modelos de reversión como el de rotación uniforme o coherente, este último resultó ser favorable sólo para tamaños muy pequeños y que tienden a cilindros sólidos (β pequeños) debido a que se asemejan mejor a una partícula que rota de modo uniforme lo cual permite usar esa aproximación. Sin embargo, al aumentar parámetros geométricos el tubo optimiza el proceso de reversión rotando a través del modo curling.

También se ha estudiado el rol que cumple la anisotropía en el sistema, la que repercute en la forma de la curva de histéresis y en su área, lo que finalmente resulta en una variación del SAR asociado. En el modo curling se observa que para valores h_k cercanos a 1 aumenta el SAR producido. También se ha visto que el parámetro β al tener relación con el volumen del nanotubo juega un rol importante en las variaciones producidas en la curva de histéresis, y por lo tanto en el valor del SAR. El parámetro β este se encuentra ligado a otras variables como el largo y el radio, como se demostró en las gráficas finales.

Se ha encontrado que podemos aumentar el valor de SAR si consideramos nanotubos con mayor largo, radios externos pequeños, y un campo de anisotropía normalizado cercano a 1. Se debe tener en cuenta que materiales con magnetización uniaxial muy grande favorecen el modo uniforme sobre la formación de un estado de vórtice, lo que podría favorecer aglomeraciones. El campo externo debe ser lo mas grande posible dentro de un rango seguro para los tejidos vivos, lo que se consigue si el producto $H \times f$ es menor a 5×10^9 $\mathrm{Am^{-1}s^{-1}}$. El rango de tamaños estudiado, que va de 10 a 100 nm de largo (y radios similares), ofrece buenas condiciones farmacocinéticas, con valores encontrados para el SAR en el rango de los 1 a 40 (W/g) lo que está de acuerdo con la bibliografía existente.

Las simulaciones micromagnéticas concuerdan relativamente bien con los modelos teóricos

desarrollados en este trabajo, tanto para el modo uniforme como en el modo curling. Sólo se producen pequeñas desviaciones las cuales pueden ser atribuidas a una superficie no uniforme o con imperfecciones, sin embargo, para el caso ideal de superficies perfectamente lisas el modelo calza de manera bastante precisa, lo cual comprueba que se pueda usar como elemento válido de comparación. Geometrías como la de tubo y anillo presentan una remanencia casi nula, pero aun asi muestran una histéresis, lo cual las hace excelentes candidatas para uso en hipertermia magnética.

Chapter 7

Glosario

En orden alfabético

- Apoptosis: forma de muerte celular caracterizada por hipereosinofilia y retracción citoplasmáticas con fragmentación nuclear (cariorrexis) desencadenada por seales celulares controladas genéticamente. Estas seales pueden originarse en la célula misma o de la interacción con otras células.
- Células Madre: son las encargadas de reponer las células que de forma natural se pierden en el cuerpo, esto es posible ya que son capaces de diferenciarse en muchos tipos distintos de células distintas del organismo lo cual les da la función de reparadoras en el cuerpo humano.
- Energía browniana: energía relacionada con el movimiento browniano que es el desplazamiento errático y constante de partículas diminutas suspendidas en un líquido o gas.
- Extravasación: se dice de la salida de un líquido, este puede ser sangre o linfa, del vaso en el que estaba contenido.
- Fenestra: poro en el endotelio celular que permite el rápido intercambio de moléculas entre vasos sanguíneos y el tejido cercano.
- Funcionalización: Después de la producción y purificación de las nanopartículas, puede ser necesario funcionalizarlas. Este es un proceso intermedio que las prepara para ser utilizadas en ciertas aplicaciones. Las nanopartículas pueden ser funcionalizadas de muchas maneras diferentes. La mayoría de los métodos de funcionalización comnmente usados incluyen el recubrimiento y modificación química de las mismas. Las partículas metálicas son altamente oxidables, por lo tanto es necesaria su estabilización por una capa superficial de pasivación adecuada.
- Fuerzas de Van der Waals: fuerzas de estabilización molecular, son atracciones intermoleculares de largo alcance, cohesivas, que varían con respecto a la distancia como $1/r^6$, por lo tanto son dominantes en reacciones en donde la proximidad es importante.
- Hidrofílico: el agua es una molécula polar y puedes unirse con iones y otras moléculas polares, las moléculas que forman enlaces o uniones de hidrógeno con el agua se denominan hidrofílicas y son solubles en agua.
- Hidrofóbico: moléculas que no forman enlaces con el agua y por lo tanto no son solubles en esta, sino que la repelen, se llaman hidrofóbicas.
- Ligandos: molécula capaz de ser reconocida por otra provocando una respuesta biológica.

- Morbilidad: número de personas que enferman en una población y período determinados, no es lo mismo que mortalidad la cual hace referencia al número de defunciones en una población y período determinados.
- Opsonización: proceso que involucra la marcación de un célula para que esta sea eliminada, la opsonina es una molécula que adhiere receptores a la membrana celular para que esta sea fagocitada por los leucocitos.
- PET: Tomografía por emisión de positrones, diagnóstico por imágenes dentro del área de la medicina nuclear, en el caso mencionado en este trabajo hace alusión a su uso para cuantificar la cantidad de glucosa almacenada en los tejidos, pero también se usa para medir otras funciones corporales como el flujo sanguíneo y el uso de oxígeno por parte de los tejidos.
- Tranfección genética: técnica empleada para introducir fragmentos de ADN adicional en células de mamíferos, para transportar el nuevo ADN se usa un virus el cual es capaz de infectar a la célula, también permite que que la duración de la liberación de genes se reduzca en tiempo.
- Vasculatura: distribución de los vasos sanguíneos en un órgano o tejido.

Chapter 8

Observaciones Finales

Este trabajo estuvo parcialmente financiado por FONDECYT 1120618, junto con el Financiamiento Basal para Centros Científicos y Tecnológicos de Excelencia, bajo el projecto FB0807. Se agradecen las discusiones con el Dr. Flavio Garcia del CBPF, el Dr. Jorge Otalora y Luis Lizardi. También se agradece al grupo de Magnetismo de la UTFSM bajo la asesoría de los Doctores Pedro Landeros y Carlos García.

Appendix A

Energía del modo Curling

La magnetización en este modelo esta dada por
$m_x = -\sin(\phi)\sin(\theta)$
$m_y = \cos(\phi)\sin(\theta)$
$m_z = \cos(\theta)$
se cumple $(m_z)^2 + (m_\phi)^2 = 1$

A.1 Energía de Intercambio

Para calcular la energía de exchange, debemos primero calcular el gradiente de las magnetizaciones respecto de ϕ para cada componente
$\nabla m_x = \frac{-1}{\rho}\cos(\phi)\sin(\theta)\hat{\phi}$
$\nabla m_y = \frac{-1}{\rho}\sin(\phi)\sin(\theta)\hat{\phi}$
$\nabla m_z = 0$
Luego elevamos estos dos resultados al cuadrado y los sumamos para poder reemplazar en la formula y obtener la energía de intercambio, lo cual nos queda

$$E_{ex} = A\int_V \frac{1}{\rho^2}\sin^2(\theta)\rho\cdot d\rho\cdot d\phi\cdot dz \tag{A.1}$$

donde A es la constante de intercambio o exchange, luego de hacer la integración nos queda de la forma

$$E_{ex} = 2A\pi L\sin^2(\theta)\ln(R/a) \tag{A.2}$$

con L el largo del cilindro, R el radio externo, y a el radio interno.

A.2 Energía de Zeeman

Para calcular el término de energía relacionado con el campo externo al que sometemos la nanoestructura primero modelamos este campo magnético $\overrightarrow{H} = H\hat{z}$ tal que

$$|\overrightarrow{H_o}| = H\cos(\omega t), \tag{A.3}$$

con $\omega = 2\pi f$ la frecuencia angular, y f la frecuencia. La energía de Zeeman la calculamos a partir de:

$$E_z = -\mu_0\int \overrightarrow{M}\cdot\overrightarrow{H}dv. \tag{A.4}$$

Reemplazando entonces con el campo externo y calculando la integral obtenemos como resultado

$$E_z = -\mu_0 M_s H \pi L (R^2 - a^2) \cos\theta \tag{A.5}$$

A.3 Energía de Anisotropía

Para un volumen $V = \pi L(R^2 - a^2)$ y K la constante de anisotropía tal que si K es negativo el eje $\hat{z}$ es un eje difícil y si es positivo sera uno fácil, la ecuación para la energía es

$$E_K = -K \int (\overrightarrow{m} \cdot \hat{n})^2 dv \tag{A.6}$$

donde $\hat{n} = \hat{z}$. Integrando esto queda de la forma

$$E_K = K\pi L(R^2 - a^2)\cos^2\theta \tag{A.7}$$

A.4 Energía Dipolar

Para la energía dipolar o magnetostática sabemos que

$$E_d = -\frac{\mu_0}{2} \int \overrightarrow{M} \cdot \overrightarrow{H_d} dv, \tag{A.8}$$

donde el campo dipolar lo obtenemos de la ecuación $\overrightarrow{H}_d = -\nabla U$, con U el potencial magnetostático dado por

$$U = \frac{1}{4\pi} \left(\int \frac{\overrightarrow{M} \cdot \hat{n}}{\mid \overrightarrow{r} - \overrightarrow{r}' \mid} \cdot ds' - \int \frac{\nabla \cdot \overrightarrow{M}}{\mid \overrightarrow{r} - \overrightarrow{r}' \mid} \cdot dv' \right) \tag{A.9}$$

Observamos primero que $\nabla \cdot \overrightarrow{M} = 0$.

Para el cálculo del potencial debemos considerar la dirección de la normal, para el manto externo es $\hat{\rho}$ para el manto interno $-\hat{\rho}$ y en el caso de las tapas tenemos para la superior una normal en dirección $\hat{z}$ y en la inferior $-\hat{z}$.

El desarrollo del potencial se puede encontrar en cualquier libro de electromagnetismo, se recomienda: Classical Electrodynamics, 3rd Edition, John David Jackson. Finalmente llegamos a la expresión para la energía dipolar:

$$E_d = \pi\mu_0 M_s^2 R^3 \cos^2\theta \int_0^\infty \frac{1 - e^{-\tau q}}{q^2} \left(J_1(q) - \beta J_1(q\beta) \right)^2 dq \tag{A.10}$$

donde $\tau = L/R$ y $\beta = a/R$.

Appendix B

Energía del modo Coherente

B.1 Energía de Anisotropía

Para el modo coherente o uniforme nos falta calcular la energía de anisotropía y la energía de zeeman. Si la constante de anisotropía K es negativa quiere decir que el eje $\hat{z}$ es un eje difícil y si es positiva será uno fácil, sabemos que la ecuación para la energía es:

$$E_K = -K \int (\overrightarrow{m} \cdot \hat{n})^2 dv \tag{B.1}$$

para este caso se tiene que $\hat{n} = \hat{z}$. Integrando esta expresión queda de la forma

$$E_K = K\pi L(R^2 - a^2)\cos^2\theta. \tag{B.2}$$

B.2 Energía de Zeeman

Para calcular el término de energía relacionado con el campo externo al que sometemos la nanoestructura, primero modelamos este campo magnético tal que

$$| \overrightarrow{H} | = H\cos(\omega t), \tag{B.3}$$

y usando la expresión usual para la energía de Zeeman:

$$E_z = -\mu_0 \int \overrightarrow{M} \cdot \overrightarrow{H} dv \tag{B.4}$$

obtenemos como resultado

$$E_z = -\mu_0 M_s H\pi L(R^2 - a^2)\cos\theta \tag{B.5}$$

Bibliography

[1] R. Baird and S. Kaye, "Drug resistance reversal, are we getting closer?," *European Journal of Cancer* **39** no. 17, (2003) 2450 – 2461.

[2] M. S. Sachdeva, "Drug targeting systems for cancer chemotherapy," *Expert Opinion on Investigational Drugs* **7** no. 11, (1998) 1849–1864.

[3] R. A. Freitas, "What is nanomedicine?," *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* **1** (2005) 2 – 9.

[4] S. J. Son, X. Bai, and S. B. Lee, "Inorganic hollow nanoparticles and nanotubes in nanomedicine: Part 1. drug/gene delivery applications," *Drug Discovery Today* **12** no. 15, (2007) 650–656.

[5] G. M. Whitesides and A. P. Wong, "The intersection of biology and materials science," *MRS Bulletin* **31** (2006) 19–27.

[6] S. C. McBain, H. H. Yiu, and J. Dobson, "Magnetic nanoparticles for gene and drug delivery," *International Journal of Nanomedicine* **3** (2008) 169–180.

[7] R. E. Yanes, D. Tarn, A. A. Hwang, D. P. Ferris, S. P. Sherman, C. R. Thomas, J. Lu, A. D. Pyle, J. I. Zink, and F. Tamanoi, "Involvement of lysosomal exocytosis in the excretion of mesoporous silica nanoparticles and enhancement of the drug delivery effect by exocytosis inhibition," *Small* **9** no. 5, (2013) 697–704.

[8] B. Thiesen and A. Jordan, "Clinical applications of magnetic nanoparticles for hyperthermia," *International Journal of Hyperthermia* **24** no. 6, (2008) 467–474.

[9] X. L. Liu, E. S. G. Choo, A. S. Ahmed, L. Y. Zhao, Y. Yang, R. V. Ramanujan, J. M. Xue, D. D. Fan, H. M. Fan, and J. Ding, "Magnetic nanoparticle-loaded polymer nanospheres as magnetic hyperthermia agents," *J. Mater. Chem. B* **2** (2014) 120–128.

[10] A. Levy, A. Dayan, M. Ben-David, and I. Gannot, "A new thermography-based approach to early detection of cancer utilizing magnetic nanoparticles theory simulation and in vitro validation," *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* **6** no. 6, (2010) 786 – 796.

[11] S. J. Son, J. Reichel, B. He, M. Schuchman, and S. B. Lee, "Magnetic nanotubes for magnetic-field-assisted bioseparation, biointeraction, and drug delivery," *Journal of the American Chemical Society* **127** no. 20, (2005) 7316–7317.

[12] H. Zhang, H. Huang, S. He, H. Zeng, and A. Pralle, "Monodisperse magnetofluorescent nanoplatforms for local heating and temperature sensing," *Nanoscale* **6** (2014) 13463–13469.

[13] R. Chen, G. Romero, M. G. Christiansen, A. Mohr, and P. Anikeeva, "Wireless magnetothermal deep brain stimulation," *Science* **347** no. 6229, (2015) 1477–1480.

[14] J. Carrey, B. Mehdaoui, and M. Respaud, "Simple models for dynamic hysteresis loop calculations of magnetic single-domain nanoparticles: Application to magnetic hyperthermia optimization," *Journal of Applied Physics* **109** (2011) 083921.

[15] J. Xie, L. Chen, V. K. Varadan, J. Yancey, and M. Srivatsan, "The effects of functional magnetic nanotubes with incorporated nerve growth factor in neuronal differentiation of pc12 cells," *Nanotechnology* **19** no. 10, (2008) 105101.

[16] S.-W. Cao and Y.-J. Zhu, "Surfactant-free preparation and drug release property of magnetic hollow core/shell hierarchical nanostructures," *The Journal of Physical Chemistry C* **112** no. 32, (2008) 12149–12156.

[17] P. Guardia, R. Di Corato, L. Lartigue, C. Wilhelm, A. Espinosa, M. Garcia-Hernandez, F. Gazeau, L. Manna, and T. Pellegrino, "Water-soluble iron oxide nanocubes with high values of specific absorption rate for cancer cell hyperthermia treatment," *ACS Nano* **6** no. 4, (2012) 3080–3091.

[18] K. H. Bae, M. Park, M. J. Do, N. Lee, J. H. Ryu, G. W. Kim, C. Kim, T. G. Park, and T. Hyeon, "Chitosan oligosaccharide-stabilized ferrimagnetic iron oxide nanocubes for magnetically modulated cancer hyperthermia," *ACS Nano* **6** no. 6, (2012) 5266–5273.

[19] X. Wei Wang, Z. Cheng He, J. Shan Li, and Z. Hao Yuan, "Controllable synthesis and magnetic properties of ferromagnetic nanowires and nanotubes," *Current Nanoscience* **8** (2012) 801–809.

[20] F. Scherer, M. Anton, U. Schillinger, J. Henke, C. Bergemann, A. Kruger, B. Gansbacher, and C. Plank, "Magnetofection: enhancing and targeting gene delivery by magnetic force in vitro and in vivo," *Gene therapy* **9** no. 2, (2002) 102–109.

[21] A. Hultgren, M. Tanase, C. Chen, G. Meyer, and D. Reich, "Cell manipulation using magnetic nanowires," *Journal of applied physics* **93** no. 10, (2003) 7554–7556.

[22] D. Reich, M. Tanase, A. Hultgren, L. Bauer, C. Chen, and G. Meyer, "Biological applications of multifunctional magnetic nanowires," *Journal of Applied Physics* **93** no. 10, (2003) 7275–7280.

[23] C. Gao, W. Li, H. Morimoto, Y. Nagaoka, and T. Maekawa, "Magnetic carbon nanotubes: Synthesis by electrostatic self-assembly approach and application in biomanipulations," *The Journal of Physical Chemistry B* **110** no. 14, (2006) 7213–7220.

[24] G. Korneva, H. Ye, Y. Gogotsi, D. Halverson, G. Friedman, J.-C. Bradley, and K. G. Kornev, "Carbon nanotubes loaded with magnetic particles," *Nano Letters* **5** no. 5, (2005) 879–884.

[25] J. van der Zee, "Heating the patient: a promising approach?," *Annals of oncology* **13** no. 8, (2002) 1173–1184.

[26] B. Hildebrandt, P. Wust, O. Ahlers, A. Dieing, G. Sreenivasa, T. Kerner, R. Felix, and H. Riess, "The cellular and molecular basis of hyperthermia," *Critical reviews in oncology/hematology* **43** no. 1, (2002) 33–56.

[27] P. Wust, B. Hildebrandt, G. Sreenivasa, B. Rau, J. Gellermann, H. Riess, R. Felix, and P. Schlag, "Hyperthermia in combined treatment of cancer," *The lancet oncology* **3** no. 8, (2002) 487–497.

[28] M. Falk and R. Issels, "Hyperthermia in oncology," *International Journal of Hyperthermia* **17** no. 1, (2001) 1–18.

[29] M. Johannsen, U. Gneveckow, K. Taymoorian, C. Hee Cho, B. Thiesen, R. Scholz, N. Waldofner, S. A. Loening, P. Wust, and A. Jordan, "Termoterapia en cancer de próstata mediante el uso de nanopartículas magnéticas," *Actas Urológicas Españolas* **31** (2007) 660 – 667.

[30] M. Mojica, *Estudio del Proceso de Calentamiento de Nanopartículas Magnéticas con Campos Magnéticos AC para su Utilización en Tratamiento de Tumores por Hipertermia*. Centro Atomico Bariloche, Instituto Balseiro, Universidad Nacional de Cuyo, Argentina, 2009.

[31] M. Hu, J. Chen, Z.-Y. Li, L. Au, G. V. Hartland, X. Li, M. Marquez, and Y. Xia, "Gold nanostructures: engineering their plasmonic properties for biomedical applications," *Chem. Soc. Rev.* **35** (2006) 1084–1094.

[32] S. Santra, R. Tapec, N. Theodoropoulou, J. Dobson, A. Hebard, and W. Tan, "Synthesis and characterization of silica-coated iron oxide nanoparticles in microemulsion: the effect of nonionic surfactants," *Langmuir* **17** no. 10, (2001) 2900–2906.

[33] SCENIHR, *Risk assessment of products of nanotechnologies (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks)*. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks, 19 January 2009. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_023.pdf.

[34] M. Willard, L. Kurihara, E. Carpenter, S. Calvin, and V. Harris, "Chemically prepared magnetic nanoparticles," *International Materials Reviews* **49** no. 3-4, (2004) 125–170.

[35] X. Y. Chen, *Nanoplatform-Based Molecular Imaging*, pp. i–xviii. John Wiley Sons, Inc., 2011.

[36] R. A. Petros and J. M. DeSimone, "Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic applications," *Nat. Rev. Drug. Discov.* **9** (2010) 615–627.

[37] A. Jordan, R. Scholz, P. Wust, H. Fahling, and R. Felix, "Magnetic fluid hyperthermia (mfh): Cancer treatment with ac magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **201** (1999) 413 – 419.

[38] S. Mornet, S. Vasseur, F. Grasset, and E. Duguet, "Magnetic nanoparticle design for medical diagnosis and therapy," *J. Mater. Chem.* **14** (2004) 2161–2175.

[39] V. K. Varadan, L. Chen, and J. Xie, *Magnetic Nanotubes and their Biomedical Applications*, pp. 273–327. John Wiley and Sons, Ltd, 2008.

[40] D. Ho, X. Sun, and S. Sun, "Monodisperse magnetic nanoparticles for theranostic applications," *Accounts of Chemical Research* **44** no. 10, (2011) 875–882.

[41] R. Hergt and S. Dutz, "Magnetic particle hyperthermia biophysical limitations of a visionary tumour therapy," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **311** no. 1, (2007) 187 – 192. Proceedings of the Sixth International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers SCAMC-06.

[42] A. Aharoni, *Introduction to the theory of ferromagnetism.* Oxford University Press, 1996.

[43] G. Bertotti, *Hysteresis in magnetism for physicist, materials scientists, and engineers.* Academic Press, 1998.

[44] J. M. D. Coey, *Magnetism and Magnetic Materials.* Cambridge University Press, 2009.

[45] P. Drake, H.-J. Cho, P.-S. Shih, C.-H. Kao, K.-F. Lee, C.-H. Kuo, X.-Z. Lin, and Y.-J. Lin, "Gd-doped iron-oxide nanoparticles for tumour therapy via magnetic field hyperthermia," *Journal of Materials Chemistry* **17** no. 46, (2007) 4914–4918.

[46] M. Fardis, I. Rabias, G. Diamantopoulos, N. Boukos, D. Tsitourli, G. Papavassiliou, and D. Niarchos, "Magnetic nanoparticles for biomedical applications," *Journal of optoelectronics and advanced materials* **9** no. 3, (2007) 527.

[47] G. F. Goya, V. Grazu, and M. R. Ibarra, "Magnetic nanoparticles for cancer therapy," *Current Nanoscience* **4** no. 1, (2008-02-01T00:00:00) .

[48] M. Gonzales-Weimuller, M. Zeisberger, and K. M. Krishnan, "Size-dependant heating rates of iron oxide nanoparticles for magnetic fluid hyperthermia," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **321** no. 13, (2009) 1947 – 1950.

[49] P. Landeros, O. J. Suarez, A. Cuchillo, and P. Vargas, "Equilibrium states and vortex domain wall nucleation in ferromagnetic nanotubes," *Physical Review B* **79** (2009) 024404.

[50] D. F. Gutierrez-Guzman, L. I. Lizardi, J. A. Otalora, and P. Landeros, "Hyperthermia in low aspect-ratio magnetic nanotubes for biomedical applications," *Applied Physics Letters* **110** no. 13, (2017) 133702.

[51] P. Landeros, S. Allende, J. Escrig, E. Salcedo, D. Altbir, and E. E. Vogel, "Reversal modes in magnetic nanotubes," *Applied Physics Letters* **90** (2007) 102501.

[52] P. Landeros and A. S. Núñez, "Domain wall motion on magnetic nanotubes," *Journal of Applied Physics* **108** (2010) .

[53] Y. Yang, X.-L. Liu, J.-b. Yi, Y. Yang, H.-M. Fan, and J. Ding, "Stable vortex magnetite nanorings colloid: Micromagnetic simulation and experimental demonstration," *Journal of Applied Physics* **111** no. 4, (2012) –.

[54] B. Martínez, X. Obradors, L. Balcells, A. Rouanet, and C. Monty, "Low temperature surface spin-glass transition in γ-fe$_2$o$_3$ nanoparticles," *Phys. Rev. Lett.* **80** (1998) 181–184.

[55] Y. Ye and B. Geng, "Magnetic nanotubes: Synthesis, properties, and applications," *Critical Reviews in Solid State and Materials Sciences* **37** no. 2, (2012) 75–93.

[56] R. Streubel, P. Fischer, F. Kronast, V. P. Kravchuk, D. D. Sheka, Y. Gaididei, O. G. Schmidt, and D. Makarov, "Magnetism in curved geometries," *Journal of Physics D: Applied Physics* **49** no. 36, (2016) 363001.

[57] X. L. Liu, Y. Yang, C. T. Ng, L. Y. Zhao, Y. Zhang, B. H. Bay, H. M. Fan, and J. Ding, "Magnetic vortex nanorings: A new class of hyperthermia agent for highly efficient in vivo regression of tumors," *Advanced Materials* **27** no. 11, (2015) 1939–1944.

[58] X. L. Liu, H. M. Fan, J. B. Yi, Y. Yang, E. S. G. Choo, J. M. Xue, D. D. Fan, and J. Ding, "Optimization of surface coating on fe3o4 nanoparticles for high performance magnetic hyperthermia agents," *J. Mater. Chem.* **22** (2012) 8235–8244.

[59] M. Eisenstein, "An attractive alternative," *Nature Methods* **2** no. 7, (2005) 484.

[60] D. Lee, R. E. Cohen, and M. F. Rubner, "Heterostructured magnetic nanotubes," *Langmuir* **23** no. 1, (2007) 123–129.

[61] X. Bai, S. J. Son, S. Zhang, W. Liu, E. K. Jordan, J. A. Frank, T. Venkatesan, and S. Bok Lee, "Synthesis of superparamagnetic nanotubes as mri contrast agents and for cell labeling," *Nanomedicine* **3** no. 2, (2008) 163–174.

[62] X. Bai, *Magnetic Nanotubes As Magnetic Resonance Contrast Agents: Synthesis, Characterization, Cytotoxicity and Cellular Uptake*. VDM Publishing, 2009.

[63] H.-M. Fan, J.-B. Yi, Y. Yang, K.-W. Kho, H.-R. Tan, Z.-X. Shen, J. Ding, X.-W. Sun, M. C. Olivo, and Y.-P. Feng, "Single-crystalline mfe2o4 nanotubes/nanorings synthesized by thermal transformation process for biological applications," *ACS Nano* **3** no. 9, (2009) 2798–2808.

[64] X. Chen, R. Klingeler, M. Kath, A. A. El Gendy, K. Cendrowski, R. J. Kalenczuk, and E. Borowiak-Palen, "Magnetic silica nanotubes: Synthesis, drug release, and feasibility for magnetic hyperthermia," *ACS Applied Materials & Interfaces* **4** no. 4, (2012) 2303–2309.

[65] C. S. Kumar and F. Mohammad, "Magnetic nanomaterials for hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery," *Advanced Drug Delivery Reviews* **63** no. 9, (2011) 789 – 808. Layer-by-Layer Self-Assembled Nanoshells for Drug Delivery.

[66] K. Fukuma and D. J. Dunlop, "Monte carlo simulation of two-dimensional domain structures in magnetite," *Journal of Geophysical Research: Solid Earth (1978–2012)* **102** no. B3, (1997) 5135–5143.

[67] E. M. Purcell, *Frontmatter*. McGraw-Hill, 2005.

[68] B. Mehdaoui, A. Meffre, J. Carrey, S. Lachaize, L.-M. Lacroix, M. Gougeon, B. Chaudret, and M. Respaud, "Optimal size of nanoparticles for magnetic hyperthermia: A combined theoretical and experimental study," *Advanced Functional Materials* **21** no. 23, (2011) 4573–4581.

[69] M. Beleggia, J. Lau, M. Schofield, Y. Zhu, S. Tandon, and M. D. Graef, "Phase diagram for magnetic nano-rings," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **301** no. 1, (2006) 131 – 146.

[70] P. Landeros, J. Escrig, D. Altbir, M. Bahiana, and J. d. e Castro, "Stability of magnetic configurations in nanorings," *Journal of applied physics* **100** no. 4, (2006) 044311.

[71] J. Escrig, P. Landeros, D. Altbir, E. Vogel, and P. Vargas, "Phase diagrams of magnetic nanotubes," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **308** no. 2, (2007) 233 – 237.

[72] C.-R. Chang, C. M. Lee, and J.-S. Yang, "Magnetization curling reversal for an infinite hollow cylinder," *Physical Review B* **50** (Sep, 1994) 6461.

[73] C.-M. Lee and C.-R. Chang, "Coercivity and nucleation field of hollow ferromagnetic particles," *Materials Chemistry and Physics* **43** no. 2, (1996) 183 – 186.

[74] S. Ruta, R. Chantrell, and O. Hovorka, "Unified model of hyperthermia via hysteresis heating in systems of interacting magnetic nanoparticles," *Scientific Reports* **5** (2015) 9090.