

© 2018 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).
TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, 21(Supl. 2): 43-50, 2018.
DOI: 10.22201/fesz.23958723e.2018.0.154

VÍAS DE OBTENCIÓN DE NANOMATERIALES EMPLEADOS PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER POR HIPERTERMIA MAGNÉTICA

**Katya Castillo-Arellano, Claudia M. Lopez-Badillo
y Elia Martha Múzquiz-Ramos**

Maestría en Ciencia y Tecnología de Materiales, Facultad de Ciencias
Químicas, Universidad Autónoma de Coahuila, Blvd. Venustiano
Carranza e Ing. José Cárdenas Valdés, Saltillo 25280, Coahuila, México.
Email: azucenacastillo@uadec.edu.mx

RESUMEN

La presente recopilación bibliográfica muestra cómo son utilizados distintos nanomateriales para el tratamiento del cáncer por hipertermia, entre los cuales, los más empleados son los materiales que poseen propiedades magnéticas. Debido a su comportamiento superparamagnético, pueden ser expuestos a un campo magnético que a su vez produce un aumento de la temperatura hasta un máximo de 46 °C. Esta temperatura causa la eliminación de la mayoría de las células tumorales; este procedimiento se conoce como hipertermia magnética. El problema por resolver desde el punto de vista de la síntesis es encontrar un método simple que permita un control del tamaño de la partícula para obtener las propiedades de biocompatibilidad deseadas. Se concluye que la obtención de materiales para posibles aplicaciones de hipertermia se da por diversos métodos; entre los que destacan sol-gel, coprecipitación química, descomposición térmica, entre otros. Esta última es la mejor opción, ya que permite un mayor control del tamaño de la partícula. Además, es posible mejorar las propiedades de biocompatibilidad o magnéticas deseadas mediante recubrimientos superficiales o dopajes.

Palabras Clave: nanopartículas magnéticas, biomedicina, hipertermia.

Synthesis means to obtain nanomaterials employed for cancer treatment by magnetic hyperthermia

ABSTRACT

The present bibliographical compilation shows how different nanomaterials are used in the hyperthermia treatment for cancer, among which, the most employed are the materials with magnetic properties. Due to their superparamagnetic behavior, they can be exposed to a magnetic field, which in turn produces an increase in temperature up to a maximum of 46 °C. This temperature causes the elimination of tumor cells; this process is known as magnetic hyperthermia. The problem to be solved from the point of view of the synthesis is to find a simple method which allows a control of particle size to get the desired biocompatibility properties. It is concluded that the obtaining of materials for hyperthermia applications is given by various methods; among which stand the sol-gel method, coprecipitation, thermal decomposition, and others. The latter is the best option because it allows a control of particle size. In addition, it is possible to improve the desired biocompatibility or magnetic properties by surface coatings or doping.

Key Words: magnetic nanoparticles, biomedicine, hyperthermia.

INTRODUCCIÓN

La *hipertermia* es un tratamiento mediante el cual a un material o nanomaterial se le suministra energía térmica para provocar el calentamiento de determinada región hasta el punto de destruir las células malignas de forma selectiva, este procedimiento generalmente es utilizado para tratar tumores cancerígenos (Pankhurst, Connolly, Jones & Dobson, 2003). Para llevar a cabo este proceso, se utilizan materiales magnéticos. Los pioneros en las investigaciones experimentales de la utilización de estos materiales para el tratamiento de hipertermia fueron (Gilchrist *et al.*, 1957) en ese año; probaron el calentamiento de varias muestras de tejido con partículas nanométricas (20-100 nm) de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ expuestas a un campo magnético de 1.2 MHz. A partir de entonces se han realizado muchas investigaciones acerca de estos materiales aplicados para el tratamiento con hipertermia (Abenojar, Wickramasinghe, Bas-Concepcion & Samia, 2016; Chan, Kirpotin, & Bunn, 1993; Hergt, Dutz, Müller & Zeisberger, 2006; Kumar & Mohammad, 2011; Laurent, Dutz, Häfeli & Mahmoudi, 2011; Shah, Davis, Glover, Nikles & Brazel, 2015; Singh & Sahoo, 2014).

Para obtener las nanopartículas metálicas (NPMs) existen diversas rutas de síntesis, entre las cuales se pueden mencionar la síntesis en fase líquida, descomposición térmica, reacciones hidrotermales, método sol-gel, síntesis por microemulsión, evaporación láser y biomineralización, entre otras (Dutz & Hergt, 2014; Ring, 1995).

En este artículo se mostrarán algunos métodos de síntesis de nanomateriales para aplicaciones biomédicas, específicamente en el tratamiento mediante hipertermia. Después de revisar los conceptos básicos acerca de este tipo de materiales, incluyendo las propiedades que le permiten ser aplicados para este tratamiento, se mencionan los métodos más comunes en la síntesis de nanomateriales, para ser usados en la hipertermia.

HISTORIA DE LOS NANOMATERIALES

El uso de los nanomateriales se remonta hacia la medicina tradicional China (Peiyan, Zhengyi, Yanli & Jingjing, 2006), a la pintura utilizada por los Mayas y los italianos en la época Medieval (Yacaman, Rendón, Arenas & Serra Puche, 1996; Padeletti & Fermo, 2003). Se utilizaban tintas coloridas hechas a base de partículas de oro de tamaño coloidal, que tenían propiedades mágicamente curativas para aquellos que las empleaban, además se utilizaron en aplicaciones cerámicas como vasijas y para producir vidrios de colores utilizados en castillos e iglesias.

A partir del siglo XX, la historia de los nanomateriales tomó aplicaciones distintas, por ejemplo, con el descubrimiento de transistores basados en semiconductores (Bardeen & Brattain, 1998) se abrió camino para la miniaturización y la integración de estos dispositivos en los primeros chips.

NANOMATERIALES: DEFINICIÓN Y CONCEPTOS BÁSICOS

El término *nano* proviene de la palabra griega *vávoç* que significa “nano” o “muy pequeño”; éste prefijo expresa que una cantidad física es 10^{-9} veces más pequeño que la unidad.

Al hablar de nanomateriales, la escala nanométrica pertenece principalmente a la longitud de una partícula, por ejemplo, el tamaño, diámetro, etc., generalmente otras magnitudes físicas de dichas partículas como la masa, el área o el volumen no se encuentran dentro de la escala nanométrica (Vajtai, 2013).

HIPERTERMIA

En el año 1866, el médico alemán Busch encontró que algunos tumores dejan de crecer a temperaturas superiores a los 42 °C y que además los tejidos sanos no eran afectados a esta temperatura (Busch, 1866). A partir de este descubrimiento se han desarrollado diversas investigaciones acerca del tratamiento mediante hipertermia, que es un método admitido para el tratamiento del cáncer (Falk & Issels, 2001; Wust *et al.*, 2002).

La técnica de hipertermia consiste en el calentamiento de las células de un tejido a temperaturas de entre 41 y 46 °C con la intención de destruirlas (Hall & Giaccia, 2006). La hipertermia magnética es un método alternativo muy común para tratar el cáncer mediante el cual se eliminan de forma selectiva las células tumorales por medio del incremento de la temperatura del tejido a través de partículas con propiedades magnéticas.

Además, se han realizado diversas investigaciones acerca de la aplicación de partículas magnéticas para el tratamiento de tumores por el método de hipertermia (Abenojar, Wickramasinghe, Bas-Concepcion & Samia, 2016; Rose *et al.*, 2016; Galli *et al.*, 2017; Nemati *et al.*, 2016; Reena *et al.*, 2010; Tkachenko & Kamzin, 2016; Zhang & Song, 2017).

TIPOS Y PROPIEDADES DE LOS NANOMATERIALES USADOS PARA LA HIPERTERMIA

Los materiales más comunes utilizados en el tratamiento con hipertermia son los materiales metálicos y algunos cerámicos, debido a las propiedades magnéticas que éstos pueden poseer.

Dentro de los materiales cerámicos empleados para su uso en la hipertermia se encuentran los biocerámicos, los cuales se catalogan en tres grupos distintos, de acuerdo a su interacción con el tejido vivo, éstos pueden ser: *bioinertes*, que no interaccionan con el sistema biológico, *bioactivos*, que pueden interaccionar fácilmente con los tejidos y *biodegradables* los cuales son solubles (Márquez, 2005).

Los materiales que han sido ampliamente usados en el tratamiento con hipertermia son las nanopartículas magnéticas (NPM) (Matsunaga, Okamura & Tanaka, 2004), estos materiales han sido investigados por (Jordan *et al.*, 1993; Chan, Kirpotin,

& Bunn, 1993) para su aplicación en la hipertemia y quienes en sus trabajos experimentales demostraron una eficiencia deseable de una suspensión de cristal superparamagnético para absorber la energía de un campo magnético alternativo y convertirlo en calor. Los óxidos de hierro con propiedades superparamagnéticas (OHSP) son otro tipo de nanopartículas magnéticas utilizadas para hipertemia (Mahmoudi, Sant, Wang, Laurent & Sen, 2011).

Las propiedades de los materiales sólidos se clasifican en seis categorías que son: las mecánicas, ópticas, eléctricas, térmicas, magnéticas y químicas (Callister & Rethwisch, 2007), es importante considerar estas propiedades tanto para los materiales de aplicación biomédica como para el tratamiento con hipertemia, ya que las propiedades que son evaluadas en el material generalmente son las propiedades mecánicas, térmicas, magnéticas y químicas. Las propiedades mecánicas implican la relación que hay entre la deformación del material con respecto a una fuerza aplicada, las propiedades térmicas, como su nombre lo indica, están en función de la conductividad térmica o la capacidad calorífica, además, el comportamiento magnético de los materiales está influenciado por un campo magnético externo, esta propiedad es aprovechada en el tratamiento de hipertemia para generar calor en una zona específica, por último las propiedades químicas se refieren a qué tan reactivo es un material (Callister & Rethwisch, 2007).

En muchos casos, los valores de las propiedades de los materiales pueden depender del tamaño y la morfología de éstos (Vajtai, 2013), similar al caso de la dependencia de las propiedades de un material cristalino de acuerdo con el sistema cristalográfico.

Al hablar de las propiedades mecánicas de un nanomaterial, resultan ser distintas en comparación con materiales a nivel macroscópico, ya que la longitud de enlace generalmente es más corta en los materiales nanoestructurados y a esto se le atribuye el que dichos materiales sean más fuertes y más rígidos. Además, debido al tamaño de su grano la estructura puede presentar una menor cantidad de ciertos defectos cristalinos (Vajtai, 2013).

En cuanto a las propiedades de las nanopartículas magnéticas para ser aplicadas en la hipertemia, se evalúan a través de dos métodos: el calorimétrico y el magnetométrico (Abenojar, Wickramasinghe, Bas-Concepcion & Samia, 2016). El primero consiste en una sonda de temperatura elaborada a partir de fibra óptica junto con un sistema de calentamiento por inducción magnética que consiste en una bobina enfriada por agua que está conectada a un generador de alta potencia (Figura 1 (a)). Las muestras se colocan en un contenedor aislado térmicamente para evitar la pérdida de calor al medio ambiente durante la medición. En el método magnetométrico se determina la magnetización dinámica en función del tiempo de la muestra, la propiedad para generar calor a partir de la aplicación de un campo magnético puede determinarse por la curva de histéresis,

mostrada en la Figura 1(b).

VÍAS DE OBTENCIÓN DE NANOPARTÍCULAS APLICADOS PARA TRATAMIENTO CON HIPERTERMIA

Existen diversos métodos para la obtención de nanopartículas que se pueden aplicar en la hipertemia, en el Cuadro 1 se muestran los métodos más comunes para la síntesis de estos materiales. A continuación, se describen brevemente las rutas más frecuentes de obtención.

La técnica de sol-gel es una técnica tradicionalmente utilizada para la síntesis de cerámicos, la cual permite un control del tamaño de la partícula, a través de este método pueden obtenerse partículas con diámetro desde 5 hasta 10 nm a temperaturas cercanas a la temperatura ambiente (Reyes Gómez, 2003). Este método consiste en la formación de un *sol* al cual se le agrega un agente coordinado hasta la formación de un *gel*. Generalmente, después de este proceso se deja secar en un horno a determinadas condiciones de temperatura o al medioambiente. En la Figura 2 se muestra un diagrama, en el que se describe gráficamente el método de síntesis por sol-gel.

La síntesis por coprecipitación química es un método muy común debido a que el proceso es sencillo. La síntesis de magnetita por este método consiste en la obtención de nanopartículas a través de un proceso de formación de cristales, en el caso de la magnetita conformados por iones de hierro 2^{+} y 3^{+} , éstos precipitan por la acción de una base como agente precipitante (Bruce *et al.*, 2004); para la síntesis de este compuesto, la sal utilizada (sulfatos, cloruros, nitratos, etc.), el pH de la solución y el radio de los iones Fe^{2+} y Fe^{3+} , influyen en el tamaño y forma de la partícula (Siegel, 1993). Una variante de la coprecipitación química se da con el método de Massart modificado (Sodipo & Aziz, 2013), que consiste en la reacción de coprecipitación a partir de soluciones con pH 10 de $FeCl_2$ y $FeCl_3$ con cloruro de sodio a condiciones inertes de nitrógeno y temperatura ambiente. Mediante este método es posible obtener partículas de dimensiones nanométricas con diámetros desde 30 nm (Goharkhah, Salarian, Ashjaee & Shahabadi, 2015).

Un tercer método utilizado para la síntesis de nanopartículas magnéticas de biomateriales y su aplicación en la hipertemia es la descomposición térmica, esta ruta de síntesis consiste en la descomposición térmica de algún compuesto organometálico (precursor) en solución, en presencia de algún surfactante, a esta solución se le suministra energía en forma de calor durante un tiempo determinado, generalmente de una hora, para deshidratarla y obtener el compuesto deseado. Luego la solución obtenida es enfriada para después lavar y separar los polvos por centrifugación (Maity, Choo, Yi, Ding & Xue, 2009). Mediante este método, es posible controlar el tamaño de la partícula, según la cantidad de surfactante utilizado y los tamaños que se obtienen van desde ~ 3.6 nm hasta ≥ 15 nm (Bear *et al.*, 2014; Chen *et al.*, 2016).

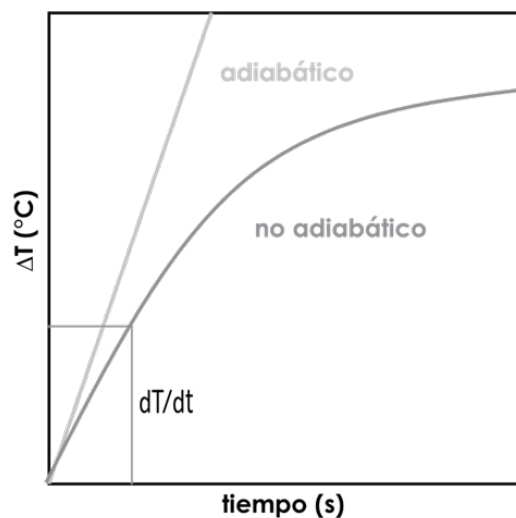
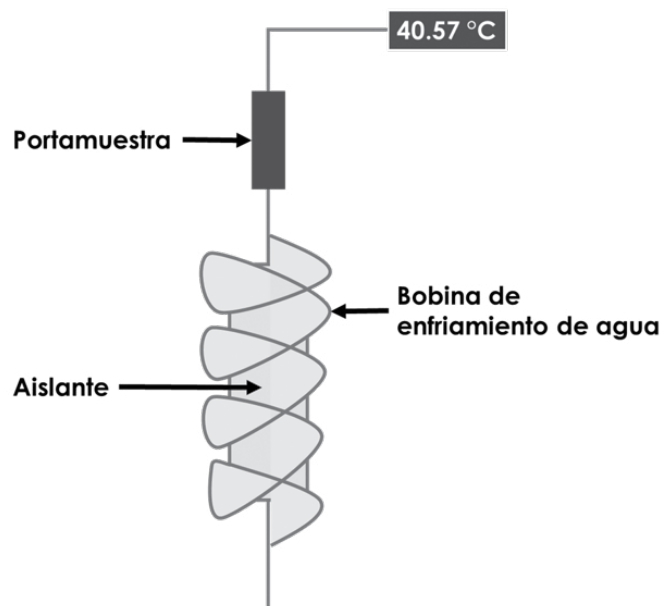
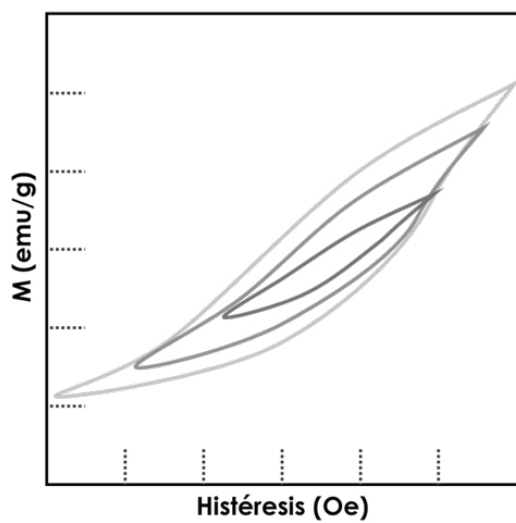
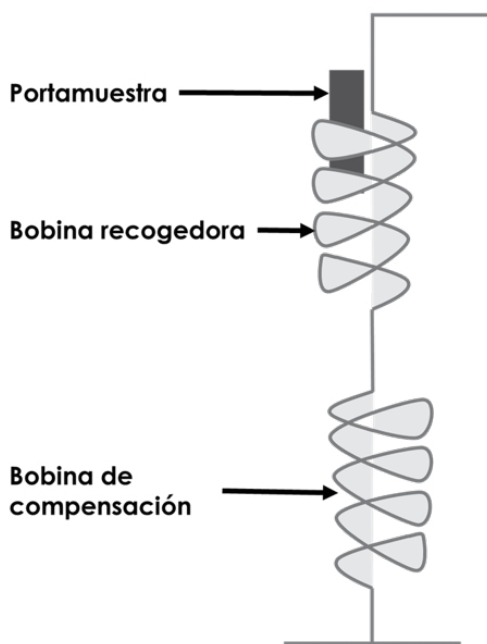
(A) MÉTODO CALORIMÉTRICO**(B) MÉTODO MAGNETOMÉTRICO**

Figura 1. Diagrama esquemático de dos métodos para evaluar la eficiencia energética de las nanopartículas: (a) método calorimétrico; y (b) método magnetométrico (Abenojar, Wickramasinghe, Bas-Concepcion & Samia, 2016; Nemat *et al.*, 2016).

Método de síntesis	Material utilizado	Autores
Sol-gel	Poli (óxido de etileno) (U-PEO) con nanopartículas superparamagnéticas (γ -Fe ₂ O ₃)	(Caetano <i>et al.</i> , 2016)
	Ferritas de Zn _{0.50} Ca _{0.50} Fe ₂ O ₄	(Jasso-Teran <i>et al.</i> , 2017)
	Microesferas de TiO ₂ que contienen nanopartículas magnéticas	(Kanetaka <i>et al.</i> , 2017)
Coprecipitación química	Nanopartículas magnéticas (NPMs) de ferrita de zinc	(Arteaga-Cardona <i>et al.</i> , 2017)
	Nanopartículas de ferrita de níquel revestidas con polietilenglicol (PEG)	(Iqbal, Bae, Rhee & Hong, 2016)
	Nanopartículas de maghemita	(Múzquiz-Ramos, Guerrero-Chávez, Macías-Martínez, López-Badillo & García-Cerda, 2015)
	Nanopartículas de ferrita de Mn ²⁺ dopado Mg _{0.5} Zn _{0.5} -xMn _x Fe ₂ O ₄ (x = 0, 0.125, 0.250, 0.375, 0.500)	(Sharma <i>et al.</i> , 2017)
	Nanopartículas de ferrita de cobalto	(Yadavalli, Jain, Chandrasekharan & Chennakesavulu, 2016)
Microemulsión	Nanopartículas magnéticas recubiertas con ácido oleico (NPMsOA) cargadas con poli (metacrilato)	(Feuser <i>et al.</i> , 2015)
	Nanopartículas de sílice modificadas orgánicamente (ormosil)	(Nagesetti & McGoron, 2016)
	Magnetita superparamagnética (Fe ₃ O ₄)	(Ramesh, Ponnusamy & Muthamizhchelvan, 2011)
	Nanopartículas de perovskita a base de manganeso	(Soleymani & Edrissi, 2016)
Descomposición térmica	Ferofluido de Fe ₃ O ₄ funcionalizado con péptidos RGD	(Arriortua <i>et al.</i> , 2016)
	Nanocristales de óxido de hierro	(Bear <i>et al.</i> , 2014)
	Nanopartículas de ferrita de cobalto	(Cotica <i>et al.</i> , 2014)
	Nanopartículas de ferrita dispersables en agua superparamagnéticas (MFe ₂ O ₄)	(Sabale, Jadhav & Yu, 2017)
	Nanopartículas de ferrita de níquel	(Stefanou <i>et al.</i> , 2014)
	Nanopartículas de magnetita (Fe ₃ O ₄)	(Xiao <i>et al.</i> , 2015)
Sonoquímica	Nanocompuestos magnéticos PET / Fe ₃ O ₄ , CA, AS	(Mallakpour & Javadpour, 2018)
	Ferofluido de hematita/magnetita	(Zayed, Ahmed, Imam, & El Sherbiny, 2016a, 2016b; Zayed, Imam, Ahmed, & El Sherbiny, 2017)
Técnica de Massart	Fluido magnético iónico basado en nanopartículas de ferrita de cobalto	(Cabuil, Dupuis, Talbot, & Neveu, 2011)
	Partículas de maghemita	(Sun, Ma, Zhang, & Gu, 2004)

Cuadro 1. Rutas de síntesis más comunes para nanomateriales usados en hipertermia magnética.

CONCLUSIONES

Las propiedades magnéticas de los materiales cerámicos superparamagnéticos, permiten que puedan ser aplicados para tratamiento de cáncer por hipertermia magnética, y otro tipo de tratamientos, como liberación controlada de fármacos. La síntesis de estos materiales puede llevarse a cabo mediante diversos métodos como sol-gel, coprecipitación química, descomposición térmica, entre otros, los cuales permiten tener un control del tamaño de la partícula y una superficie deseada, de

tal manera que se obtengan las propiedades requeridas según las condiciones utilizadas durante la síntesis. Sin embargo, aunque el método de síntesis por coprecipitación química es un método comúnmente usado debido a que es sencillo de realizar, el método por descomposición térmica resulta ser una mejor opción, ya que se tiene un mayor control del tamaño de la partícula. Además de los nanomateriales cerámicos con propiedades magnéticas, se han desarrollado dopajes o recubrimientos para mejorar la biocompatibilidad de los mismos, es por ello por lo que en la

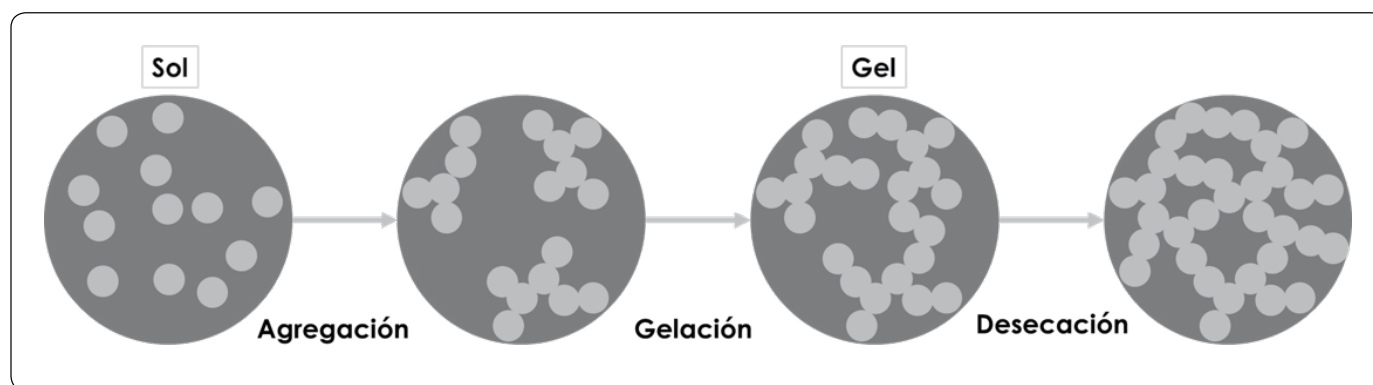


Figura 2. Etapas de la técnica sol-gel.

investigación de estos materiales aplicados para hipertermia aún existe mucho por abordar.

REFERENCIAS

- Abenojar, E. C., Wickramasinghe, S., Bas-Concepcion, J., & Samia, A. C. S. (2016). Structural effects on the magnetic hyperthermia properties of iron oxide nanoparticles. *Progress in Natural Science: Materials International*, **26**(5), 440–448. <https://doi.org/10.1016/j.pnsc.2016.09.004>
- Arriortua, O. K., Garaio, E., de la Parte, B. H., Insausti, M., Lezama, L., Plazaola, F., García, J. A., Aizpurua, J. M., Sagartazu, M., Irazola, M., Etxebarria, N., García-Alonso, I., Saiz-Lopez, A. & Echevarria-Uraga, J. J. (2016). Antitumor magnetic hyperthermia induced by RGD-functionalized Fe_3O_4 nanoparticles, in an experimental model of colorectal liver metastases. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, **7**, 1532–1542. <https://doi.org/10.3762/bjnano.7.147>
- Arteaga-Cardona, F., Santillan-Urquiza, E., Pal, U., Mendoza-Álvarez, M. E., Torres-Duarte, C., Cherr, G. N., de la Presa, P. & Méndez-Rojas, M. A. (2017). Unusual variation of blocking temperature in bi-magnetic nanoparticles. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, **441**, 417–423. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2017.06.024>
- Bardeen, J., & Brattain, W. H. (1998). The Transistor, a Semiconductor Triode. *Proceedings of the IEEE*, **86**(1), 29–30. <https://doi.org/10.1109/JPROC.1998.658753>
- Bear, J. C., Yu, B., Blanco-Andujar, C., McNaughton, P. D., Southern, P., Mafina, M.-K., Pankhurst, Q. A. & Parkin, I. P. (2014). A low cost synthesis method for functionalised iron oxide nanoparticles for magnetic hyperthermia from readily available materials. *Faraday Discussions*, **175**, 83–95. <https://doi.org/10.1039/C4FD00062E>
- Bruce, I. J., Taylor, J., Todd, M., Davies, M. J., Borioni, E., Sangregorio, C. & Sen, T. (2004). Synthesis, characterisation and application of silica-magnetite nanocomposites. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, **284**(1–3), 145–160. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2004.06.032>
- Busch, C. J. (1866). *Einfluss heftiger Erysipeln auf organisierte Neubildungen Verhandlungen Des Naturhistorischen Vereins Der Preussischen Rheinlande und Westphalens*. C J Andrä (Bonn: Max Cohen und Sohn).
- Cabuil, V., Dupuis, V., Talbot, D. & Neveu, S. (2011). Ionic magnetic fluid based on cobalt ferrite nanoparticles: Influence of hydrothermal treatment on the nanoparticle size. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, **323**(10), 1238–1241. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2010.11.013>
- Caetano, B. L., Guibert, C., Fini, R., Fresnais, J., Pulcinelli, S. H., Menager, C. & Santilli, C. V. (2016). Magnetic hyperthermia-induced drug release from ureasil-PEO- $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ nanocomposites. *RSC Advances*, **6**(68), 63291–63295. <https://doi.org/10.1039/C6RA08127D>
- Callister, W. & Rethwisch, D. (2007). Materials science and engineering: an introduction. *Materials Science and Engineering*, **94**, 1–457. [https://doi.org/10.1016/0025-5416\(87\)90343-0](https://doi.org/10.1016/0025-5416(87)90343-0)
- Chan, D. C., Kirpotin, D. B. & Bunn Jr, P. A. (1993). Synthesis and evaluation of colloidal magnetic iron oxides for the site-specific radiofrequency-induced hyperthermia of cancer. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, **122**(1–3), 374–378. [https://doi.org/10.1016/0304-8853\(93\)91113-L](https://doi.org/10.1016/0304-8853(93)91113-L)
- Chen, R., Christiansen, M. G., Sourakov, A., Mohr, A., Matsumoto, Y., Okada, S., Jasanoff, A. & Anikeeva, P. (2016). High-Performance Ferrite Nanoparticles through Nonaqueous Redox Phase Tuning. *Nano Letters*, **16**(2), 1345–1351. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.5b04761>
- Cotica, L. F., Freitas, V. F., Silva, D. M., Honjaya, K., Santos, I. A., Fontanive, C. P., Khalil, N. M., Mainardes, R. M., Kioshima, E. S., Guo, R. & Bhalla, A. S. (2014). Thermal decomposition synthesis and assessment of effects on blood cells and in vivo damages of cobalt ferrite nanoparticles. *Journal of Nano Research*, **28**, 131–140. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/JNanoR.28.131>
- Dutz, S. & Hergt, R. (2014). Magnetic particle hyperthermia - A promising tumour therapy? *Nanotechnology. Institute of Physics Publishing* **25**(45) 1–28. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/25/45/452001>
- Falk, M.H. & Issels, R.D. (2001). Hyperthermia in oncology. *International Journal of Hyperthermia* **17**, 1–18 <https://doi.org/10.1080/02656730150201552>
- Feuser, P. E., dos Santos Bubniak, L., dos Santos Silva, M. C., da Cas

- Viegas, A., Fernandes, A. C., Ricci-Junior, E., Nele, M., Tedesco, A. C., Sayer, C. & de Araújo, P. H. H. (2015). Encapsulation of magnetic nanoparticles in poly(methyl methacrylate) by miniemulsion and evaluation of hyperthermia in U87MG cells. *European Polymer Journal*, **68**, 355–365. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2015.04.029>
- Galli, M., Guerrini, A., Cauteruccio, S., Thakare, P., Dova, D., Orsini, F., Arosio, P., Carrara, C., Sangregorio, C., Lascialfari, A., Maggioni, D. & Licandro, E. (2017). Superparamagnetic iron oxide nanoparticles functionalized by peptide nucleic acids. *RSC Advances*, **7**(25), 15500–15512. <https://doi.org/10.1039/C7RA00519A>
- Gilchrist, R. K., Medal, R., Shorey, W. D., Hanselman, R. C., Parrott, J. C. & Taylor, C. B. (1957). Selective Inductive Heating of Lymph Nodes. *Annals of Surgery*, **146**(4), 596–606. <https://doi.org/10.1097/00000658-195710000-00007>
- Goharkhah, M., Salarian, A., Ashjaee, M. & Shahabadi, M. (2015). Convective heat transfer characteristics of magnetite nanofluid under the influence of constant and alternating magnetic field. *Powder Technology*, **274**, 258–267. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2015.01.031>
- Hall, E. J. & Giaccia, A. J. (2006). *Radiobiology for the Radiologist*, 6th ed., by Eric J. Hall and Amato J. Giaccia. *Radiation Research* (Vol. 166), 816–817. <https://doi.org/10.1667/RR0771.1>
- Hergt, R., Dutz, S., Müller, R. & Zeisberger, M. (2006). Magnetic particle hyperthermia: nanoparticle magnetism and materials development for cancer therapy. *Journal of Physics: Condensed Matter*, **18**(38), S2919–S2934. <https://doi.org/10.1088/0953-8984/18/38/S26>
- Iqbal, Y., Bae, H., Rhee, I. & Hong, S. (2016). Control of the saturation temperature in magnetic heating by using polyethylene-glycol-coated rod-shaped nickel-ferrite (NiFe_2O_4) nanoparticles. *Journal of the Korean Physical Society*, **68**(4), 587–592. <https://doi.org/10.3938/jkps.68.587>
- Jasso-Teran, R. A., Cortes-Hernandez, D. A., Sanchez-Fuentes, H. J., Reyes-Rodriguez, P. Y., de-Leon-Prado, L. E., Escobedo-Bocardo, J. C. & Almanza-Robles, J. M. (2017). Synthesis, characterization and hemolysis studies of $\text{Zn}_{(1-x)}\text{Ca}_x\text{Fe}_2\text{O}_4$ ferrites synthesized by sol-gel for hyperthermia treatment applications. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, **427**, 241–244. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2016.10.099>
- Jordan, A., Wust, P., Fäbhin, H., John, W., Hinz, A. & Felix, R. (1993). Inductive heating of ferrimagnetic particles and magnetic fluids: Physical evaluation of their potential for hyperthermia. *International Journal of Hyperthermia*, **9**(1), 51–68. <https://doi.org/10.3109/02656739309061478>
- Kanetaka, H., Liu, G., Li, Z., Miyazaki, T., Furuya, M., Kudo, T. & Kawashita, M. (2017). TiO_2 microspheres containing magnetic nanoparticles for intra-arterial hyperthermia. *Journal of Biomedical Materials Research, Part B: Applied Biomaterials*, **105**(8), 2308–2314. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33765>
- Kumar, C. S. & Mohammad, F. (2011). Magnetic nanomaterials for hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **63**(9), 789–808. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.03.008>
- Laurent, S., Dutz, S., Häfeli, U. O. & Mahmoudi, M. (2011). Magnetic fluid hyperthermia: Focus on superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Advances in Colloid and Interface Science*, **166**(1–2), 8–23. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2011.04.003>
- Mahmoudi, M., Sant, S., Wang, B., Laurent, S. & Sen, T. (2011). Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs): Development, surface modification and applications in chemotherapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **63**(1–2), 24–46. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.05.006>
- Maity, D., Choo, S.-G., Yi, J., Ding, J. & Xue, J. M. (2009). Synthesis of magnetite nanoparticles via a solvent-free thermal decomposition route. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, **321**(9), 1256–1259. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2008.11.013>
- Mallakpour, S. & Javadpour, M. (2018). Sonochemical assisted synthesis and characterization of magnetic PET/ Fe_3O_4 , CA, AS nanocomposites: Morphology and physiochemical properties. *Ultrasonics Sonochemistry*, **40**, 611–618. <https://doi.org/10.1016/J.ULTSONCH.2017.08.006>
- Márquez, A. A. (2005). Los materiales y su biocompatibilidad: hidroxiapatita. *Materiales Avanzados*, **3**, 43–48. Retrieved from <http://www.iim.unam.mx/revista/pdf/numero4.pdf#page=44>
- Matsunaga, T., Okamura, Y. & Tanaka, T. (2004). Biotechnological application of nano-scale engineered bacterial magnetic particles. *Journal of Materials Chemistry*, **14**(14), 2099. <https://doi.org/10.1039/b404844j>
- Múzquiz-Ramos, E. M., Guerrero-Chávez, V., Macías-Martínez, B. I., López-Badillo, C. M. & García-Cerda, L. A. (2015). Synthesis and characterization of maghemite nanoparticles for hyperthermia applications. *Ceramics International*, **41**(1_Part_A), 397–402. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2014.08.083>
- Nagesetti, A. & McGoron, A. J. (2016). Multifunctional organically modified silica nanoparticles for chemotherapy, adjuvant hyperthermia and near infrared imaging. *Colloids and Surfaces, B: Biointerfaces*, **147**, 492–500. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.07.048>
- Nemati, Z., Alonso, J., Martinez, L. M., Khurshid, H., Garaio, E., Garcia, J. A., Phan, M. H. & Srikanth, H. (2016). Enhanced Magnetic Hyperthermia in Iron Oxide Nano-Octopods: Size and Anisotropy Effects. *Journal of Physical Chemistry C*, **120**(15), 8370–8379. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.6b01426>
- Padeletti, G. & Fermo, P. (2003). How the masters in Umbria, Italy, generated and used nanoparticles in art fabrication during the renaissance period. *Applied Physics A: Materials Science and Processing*, **76**(4), 515–525. <https://doi.org/10.1007/s00339-002-1935-1>
- Pankhurst, Q. A., Connolly, J., Jones, S. K. & Dobson, J. J. (2003). Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *Journal of Physics D-Applied Physics*, **36**(13), R167–R181.
- Peiyan, M. A., Zhengyi, F. U., Yanli, S. U. & Jingjing, M. A. (2006). The nanopulverization of traditional Chinese medicine Liuwei Dihuang. *Journal of Wuhan University of Technology-Mater. Sci. Ed.*, **21**(2), 105–108.

- Ramesh, R., Ponnusamy, S. & Muthamizhchelvan, C. (2011). Synthesis and characterization of Fe_3O_4 nanoparticles for magnetic hyperthermia application. *AIP Conference Proceedings*, **1347**(International Conference on Magnetic Materials, 2010), 19–22. <https://doi.org/10.1063/1.3601777>
- Reena, M. A. P., Narayanan, T. N., Sunny, V., Sakthikumar, D., Yoshida, Y., Joy, P. A. & Anantharaman, M. R. (2010). Synthesis of Bio-Compatible SPION-based Aqueous Ferrofluids and Evaluation of RadioFrequency Power Loss for Magnetic Hyperthermia. *Nanoscale Research Letters*, **5**(10), 1706–1711.
- Reyes Gómez, J. (2003). *Aplicación de la técnica sol - gel* (1st ed.). Colima, México. Retrieved from <http://www.ucol.mx>
- Ring, T. A. (1995). *Fundamentals of Ceramic Powder Processing and Synthesis* (1st ed.). San Diego, California: Academic Press, Inc.
- Rose, L. C., Bear, J. C., McNaughten, P. D., Southern, P., Piggott, R. B., Parkin, I. P., Qi, S. & Mayes, A. G. (2016). A SPION-eicosane protective coating for water soluble capsules: Evidence for on-demand drug release triggered by magnetic hyperthermia. *Scientific Reports*, **6**, 20271. <https://doi.org/10.1038/srep20271>
- Sabale, S., Jadhav, V. & Yu, X.-Y. (2017). Hyperthermia properties of superparamagnetic ferrite (MFe_2O_4) nanoparticles synthesized via the thermal decomposition method. In *Abstracts of Papers, 253rd ACS National Meeting & Exposition, San Francisco, CA, United States, April 2-6, 2017* (p. COLL-762). American Chemical Society.
- Shah, R. R., Davis, T. P., Glover, A. L., Nikles, D. E. & Brazel, C. S. (2015). Impact of magnetic field parameters and iron oxide nanoparticle properties on heat generation for use in magnetic hyperthermia. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, **387**, 96–106. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2015.03.085>
- Sharma, R., Thakur, P., Kumar, M., Barman, P. B., Sharma, P. & Sharma, V. (2017). Enhancement in A-B super-exchange interaction with Mn^{2+} substitution in Mg-Zn ferrites as a heating source in hyperthermia applications. *Ceramics International*, **43**(16), 13661–13669. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2017.07.076>
- Siegel, R. W. (1993). Synthesis and properties of nanophase materials. *Materials Science and Engineering A*, **168**(2), 189–197. [https://doi.org/10.1016/0921-5093\(93\)90726-U](https://doi.org/10.1016/0921-5093(93)90726-U)
- Singh, A. & Sahoo, S. K. (2014). Magnetic nanoparticles: A novel platform for cancer theranostics. *Drug Discovery Today*, **19**, 474–481. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.10.005>
- Sodipo, B. K. & Aziz, A. A. (2013). Sonochemical Synthesis of Silica Coated Super Paramagnetic Iron Oxide Nanoparticles. *Materials Science Forum*, **756**, 74–79. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/MSF.756.74>
- Soleymani, M. & Edrissi, M. (2016). Preparation of manganese-based perovskite nanoparticles using a reverse microemulsion method: biomedical applications. *Bulletin of Materials Science*, **39**(2), 487–490. <https://doi.org/10.1007/s12034-016-1164-4>
- Stefanou, G., Sakellari, D., Simeonidis, K., Kalabaliki, T., Angelakeris, M., Dendrinou-Samara, C. & Kalogirou, O. (2014). Tunable AC magnetic hyperthermia efficiency of Ni ferrite nanoparticles. *IEEE Transactions on Magnetics*, **50**(12), 4601207/1–4601207/7, 7. <https://doi.org/10.1109/TMAG.2014.2345637>
- Sun, Y., Ma, M., Zhang, Y. & Gu, N. (2004). Synthesis of nanometer-size maghemite particles from magnetite. *Colloids and Surfaces, A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **245**(1–3), 15–19. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2004.05.009>
- Tkachenko, M. V. & Kamzin, A. S. (2016). Synthesis and properties of hybrid hydroxyapatite–ferrite (Fe_3O_4) particles for hyperthermia applications. *Physics of the Solid State*, **58**(4), 763–770. <https://doi.org/10.1134/S1063783416040260>
- Vajtai, R. ed., 2013. Springer handbook of nanomaterials. *Springer Science & Business Media*. 1–1221. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-20595-8>
- Wust, P., Hildebrandt, B., Sreenivasa, G., Rau, B., Gellermann, J., Riess, H., Felix, R. & Schlag, P. (2002). Hyperthermia in combined treatment of cancer. *The Lancet Oncology*, **3**(8), 487–497. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(02\)00818-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(02)00818-5)
- Xiao, W., Liu, X., Hong, X., Yang, Y., Lv, Y., Fang, J. & Ding, J. (2015). Magnetic-field-assisted synthesis of magnetite nanoparticles via thermal decomposition and their hyperthermia properties. *CrystEngComm*, **17**(19), 3652–3658. <https://doi.org/10.1039/C5CE00042>
- Yacamán, M. J., Rendon, L., Arenas, J. & Serra Puche, M. C. (1996). Maya Blue Paint: An Ancient Nanostructured Material. *Science*, **273**(5272), 223–225. <https://doi.org/10.1126/science.273.5272.223>
- Yadavalli, T., Jain, H., Chandrasekharan, G. & Chennakesavulu, R. (2016). Magnetic hyperthermia heating of cobalt ferrite nanoparticles prepared by low temperature ferrous sulfate based method. *AIP Advances*, **6**(5), 055904/1–055904/7. <https://doi.org/10.1063/1.4942951>
- Zayed, M. A., Ahmed, M. A., Imam, N. G. & El Sherbiny, D. H. (2016a). Analytical Characterization of Hematite / Magnetite Ferrofluid Nanocomposites for Hyperthermia Purposes. *Journal of Superconductivity and Novel Magnetism*, **29**(11), 2899–2916. <https://doi.org/10.1007/s10948-016-3587-y>
- Zayed, M. A., Ahmed, M. A., Imam, N. G. & El Sherbiny, D. H. (2016b). Preparation and structure characterization of hematite/magnetite ferro-fluid nanocomposites for hyperthermia purposes. *Journal of Molecular Liquids*, **222**, 895–905. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2016.07.082>
- Zayed, M. A., Imam, N. G., Ahmed, M. A. & El Sherbiny, D. H. (2017). Spectrophotometric analysis of hematite/magnetite nanocomposites in comparison with EDX and XRF techniques. *Journal of Molecular Liquids*, **231**, 288–295. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.02.007>
- Zhang, Z.-Q. & Song, S.-C. (2017). Multiple hyperthermia-mediated release of TRAIL/SPION nanocomplex from thermosensitive polymeric hydrogels for combination cancer therapy. *Biomaterials*, **132**, 16–27. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.03.049>