

[dx.doi.org/10.17488/RMIB.38.1.36](https://doi.org/10.17488/RMIB.38.1.36)

Desarrollo de nanopartículas magnéticas $\text{Fe}^{+3}_2 \text{X}^{+2}_1 \text{O}_4$ (X= Fe, Co y Ni) recubiertas con amino silano

Development of magnetic nanoparticles $\text{Fe}^{+3}_2 \text{X}^{+2}_1 \text{O}_4$ (X= Fe, Co y Ni) coated by amino silane

I. A. Flores-Urquizo¹, P. García-Casillas¹, C. Chapa-González¹

¹Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Instituto de Ingeniería y Tecnología, Avenida del Charro 610, 32310 Colonia Partido Romero, Ciudad Juárez, Chihuahua, México.

RESUMEN

Las nanopartículas magnéticas se proponen como mediadores de calor en tratamientos de hipertermia. En este trabajo se desarrollaron tres materiales tipo núcleo-coraza de diferente composición y anisotropía magnética para determinar evaluar sus propiedades como tamaño de cristal, magnetización de saturación y efectuar su recubrimiento con moléculas orgánicas. El núcleo magnético de estos materiales se elaboró por medio de la reacción de coprecipitación, siguiendo la relación estequiométrica $\text{X}^{+2}\text{Fe}_2^{+3}\text{O}_4$ donde x es Fe, Co o Ni para cada material. A partir de los patrones de difracción de rayos x se determinó el tamaño de cristal de cada material, éstos fueron de 10.39 nm, 7.27 nm y 3.86 nm; además la magnetización fue de 55.84 emu/g, 36.56 emu/g y 16.21 emu/g para la magnetita, la ferrita de cobalto y de níquel respectivamente. Cada material se recubrió con aminosilano y mediante FTIR se identificaron los modos vibracionales de los enlaces C-N, N-H, C-H y Si-O involucrados en el recubrimiento.

PALABRAS CLAVE: Magnetita, Nanomateriales, Hipertermia.

ABSTRACT

Magnetic nanoparticles are proposed as heat mediators in hyperthermia treatments. In this work, three core-shell materials of different composition and magnetic anisotropy were developed to determine their properties as crystal size, saturation magnetization and their coating with organic molecules. The magnetic core of these materials was made by means of the coprecipitation reaction, following the stoichiometric ratio $X^{+2}\text{Fe}_2^{+3}\text{O}_4$ where X is Fe, Co or Ni for each material. From the X-ray diffraction patterns the crystal size of each material was determined, these were 10.39 nm, 7.27 nm y 3.86 nm. In addition, magnetization was 55.84 emu/g, 36.56 emu/g y 16.21 emu/g for magnetite, cobalt ferrite and nickel respectively. Each material was coated with aminosilane and by FTIR the vibrational modes of the C-N, N-H, C-H and Si-O bonds involved in the coating were identified.

KEYWORDS: Magnetite, Nanomaterials, Hyperthermia.

Correspondencia

DESTINATARIO: Israel Alejandro Flores Urquizo

INSTITUCIÓN: Universidad Autónoma de Ciudad Juárez,
Instituto de Ingeniería y Tecnología, Cd. Juárez,
Chihuahua, México

DIRECCIÓN: Av. Plutarco Elías Calles #1210, Col. Fovissste
Chamizal, C.P. 32310, Ciudad Juárez, Chihuahua,
México

CORREO ELECTRÓNICO: israel.flores.ur@gmail.com

Fecha de recepción:

26 de septiembre de 2016

Fecha de aceptación:

26 de diciembre de 2016

INTRODUCCIÓN

Las nanopartículas superparamagnéticas (NPS) de óxidos de hierro están obteniendo gran interés debido a sus aplicaciones en biomedicina. Estos se han usado como medios de contraste en resonancia magnética, liberación de fármacos, biosensores, marcadores celulares y generadores térmicos en hipertermia magnética [1, 2].

La temperatura para el tratamiento de hipertermia está relacionada con el fenómeno del superparamagnetismo. Cuando a las NPS se les aplica un campo magnético externo, obtienen una magnetización muy elevada y cuando el campo es removido pierden su magnetización [3]. Las ferritas presentan una estructura cristalina llamada espinela, la estructura está compuesta de 8 sub celdas con 7 átomos en su interior, como resultado la celda unitaria de la estructura consta de 56 átomos [4]. La sub celdas FCC de la magnetita con su fórmula $\text{Fe}^{+2}\text{Fe}_2^{+3}\text{O}_4$, está compuesto por dos iones diferentes de hierro, en esta sub celda existen sitios octaédricos y tetraédricos, solo se encuentran tres iones ocupando los sitios mencionados, un ion de Fe^{+2} y otro de Fe^{+3} ocupan un sitio octaédrico y otro ion de Fe^{+3} ocupa un sitio tetraédrico [5].

Cuando se reemplazan los iones Fe^{+2} por iones divalentes de algún metal de transición con su orbital 3d casi completo en la estructura espinela, será posible variar las propiedades magnéticas del material; ya que este ion tiene la mayor contribución a la magnetización [4].

El recubrimiento de aminosilano brinda la capacidad de estabilizar las nanopartículas en un fluido; además en la superficie de las NPS se presentan grupo amino ($-\text{NH}_2$) los cuales sirven para anclar biomoléculas por medio de enlaces covalentes y para mejorar su estabilidad coloidal y biocompatibilidad [6, 7].

La hipertermia es un tratamiento térmico alterno utilizado contra el cáncer, el cual consiste en elevar la temperatura en la región tumoral para causar daño al

tumor o destruirlo. Un método para lograrlo es por medio de la aplicación de un campo magnético alterno a un fluido magnético dentro de un tejido [8, 9].

El reto en la hipertermia magnética es el control de la generación de calor en un tejido, teniendo en cuenta que las células cancerosas son más sensitivas a la temperatura que las células normales, en el rango de 42°C a 45°C las células neoplásicas mueren debido a la inestabilidad térmica de las proteínas, la baja disponibilidad de oxígeno y nutrientes en la región tumoral [8, 10].

Los parámetros que actualmente se toman en cuenta para el desarrollo de fluidos magnéticos en el estudio de la hipertermia magnética son: la anisotropía magnética del material, el tamaño de los materiales y la distribución del mismo, los agentes estabilizadores del material (recubrimiento) [11].

Actualmente la hipertermia magnética localizada, ha tenido grandes avances gracias al desarrollo de nuevos materiales magnéticos a una escala nanométrica. Las NPS, cuya fórmula química es $\text{X}_1\text{Fe}_2\text{O}_4$, son los materiales más empleados en este tratamiento gracias a las cualidades que presentan, que es la biocompatibilidad, ya que el cuerpo humano es tolerable a una administración de hierro por vía oral de 5 mg por kilogramo en masa del sujeto, su química superficial que le permite enlazarse con otros materiales o moléculas para mejorar sus propiedades para que puedan tener un efecto terapéutico y diagnóstico a la vez (teragnóstico), finalmente tienen la habilidad de escapar del sistema reticuloendotelial [1,12,13].

En la actualidad hay dos tecnologías que se usan para el desarrollo de materiales aplicados en la hipertermia magnética la más usada es la tecnología núcleo-coraza la cual consiste en favorecer las propiedades del núcleo magnético por medio de materiales que envuelven a dicho núcleo, para mejorar las propiedades químicas y biológicas. Por otro lado, la tecnología más reciente es sobre materiales magnéticos con temperatura de Curie

cerca al rango terapéutico del tratamiento, estos materiales se conocen como materiales autorregulados en la hipertermia magnética [12,13].

En este trabajo se presenta la elaboración de nanopartículas magnéticas con sustitución de iones ferromagnéticos por el método de coprecipitación con fórmula $X_1Fe_2O_4$ donde X puede ser Fe, Co, o Ni, los cuales se recubrieron con un material a partir de organosilanos con el objetivo de variar la anisotropía magnética de estos materiales recubiertos, al variar este parámetro se tendrá una modificación en los mecanismos de disipación de calor de los materiales al aplicarles un campo magnético variable, es conveniente modificar la anisotropía de los materiales ya que está no tiene algún efecto que altere los otros parámetros involucrados en la hipertermia, con esta modificación se podría proporcionar un material que tenga un desempeño adecuado ante el reto en el control del calor generado en la hipertermia magnética.

METODOLOGÍA

La síntesis se llevó a cabo mediante la reacción de coprecipitación como se muestra en la ecuación química (1) [12, 14], la relación estequiométrica es de 2 a 1 respecto a los iones Fe^{+3} y X^{+2} donde X puede ser Fe, Co, o Ni. Primeramente, se prepararon las soluciones precursoras a partir de cloruro férrico, nitrato de cobalto, sulfato ferroso y de níquel. Las cuales contienen los iones necesarios para formar la magnetita, ferrita de cobalto y de níquel. Para cada material se hicieron dos soluciones respetando dicha relación. Las soluciones se prepararon por separado; para la magnetita, la primera solución contiene los iones Fe^{+3} con una concentración de 0.1 M, esta solución es constante para elaborar las ferritas, la segunda solución involucrada, contiene los iones Fe^{+2} con una concentración de 0.05 M; para la ferrita de cobalto y níquel, se cambia la solución de Fe^{+2} por una de Co^{+2} y otra de Ni^{+2} manteniendo la misma concentración. Todas las soluciones tienen un volumen de 100 ml.

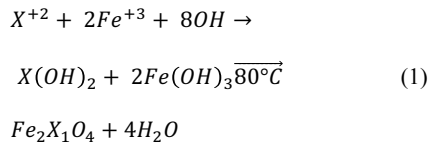
En la síntesis de los materiales, las soluciones se mezclaron, se les aplicó agitación y calor hasta que la solución alcanzó 60 °C, luego se agregó hidróxido de amonio (100 ml) para que la solución obtuviera un pH de 11, luego se mantuvo a 80°C y con agitación por una hora. Al final, se centrifugó por 5 minutos a 3000 rpm, se desechó el sobrenadante y las partículas precipitadas se enjuagan con agua destilada, este procedimiento se repite hasta obtener un pH de 7, cuando se obtuvo el pH neutro, se secó el material en el horno a 100°C por 24 horas.

Para recubrir las nanopartículas se pesó 0.1 g del material magnético, se suspendieron en 150 ml de etanol, se les aplicó agitación ultrasónica por quince minutos, luego se agregó una solución de 2 ml de agua destilada y 100 ml de 3-(2-aminoetilamino) propil-trimetoxisilano, al agregar la solución se dejó en agitación ultrasónica por 2 horas, al terminar se enjuagó el material recubierto por decantación, al final se secó el material a 60 °C por 24 horas.

De los tres materiales elaborados se tomó una porción para recubrirla y otra no; de las ferritas sin recubrimiento, se prepararon unas muestras para someterlas a difracción de rayos x usando el difractómetro Siemens D500 usando una fuente de radiación de cobalto ($\lambda = 1.78897 \text{ \AA}$). Con el fin de obtener información acerca de su estructura cristalina y conocer si se producen cambios en esta misma debido a la sustitución, también se prepararon muestras para obtener sus espectros de energía dispersa de rayos x usando el microscopio electrónico de barrido JEOL6010 PLUS/LA para demostrar que los elementos en cuestión están presentes en cada muestra.

Además, se sometieron las muestras con y sin recubrimiento a la Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier usando el equipo Nicolet 6700 (Thermo Scientific) para obtener los espectros que darán información sobre los grupos funcionales presentes en los materiales, para así hacer una comparativa entre las ferritas con amino silano y las que no contienen. Por último, a cada versión de las ferritas

(con y sin amino silano) se le midió sus propiedades magnéticas usando un magnetómetro de muestra vibrante Versa Lab Free de Quantum design para conocer la contribución de los iones sustituidos en la magnetización, además de conocer el efecto que tiene el recubrimiento en dicha propiedad.



RESULTADOS

A. Estructura cristalina de las ferritas elaboradas

Los patrones de DRX obtenidos se presentan en la Figura 1, la medición se realizó en el rango de 15° a 80° donde en las referencias [14, 15] se muestran los mismos planos de difracción a los obtenidos, además compararon con las cartas cristalográficas del Joint Committee in Powder Diffraction Standards, la cartas usadas fueron: JCPDS 82-1533, JCPDS 03-0864 y JCPDS 86-2267 para la magnetita, ferrita de cobalto y níquel respectivamente. Los picos de difracción obtenidos en cada muestra coinciden con los de su respectiva carta cristalográfica, cada pico de difracción es un plano cristalográfico que corresponde a la estructura espinela.

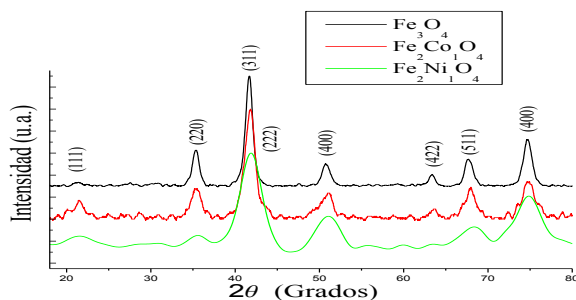


FIGURA 1. Patrones de difracción de rayos x obtenidos usando cobalto como fuente de radiación. Los índices de Miller en cada pico están en las JCPDS empleadas, siendo los mismos para cada material.

B. Presencia de los elementos (Fe, Co y Ni) en los materiales elaborados

Los espectros EDS se muestran en las Figuras 2, 3 y 4 corresponde a la magnetita, ferrita de cobalto y níquel respectivamente, donde se indica la presencia de los elementos que constituyen la muestra en cuestión.

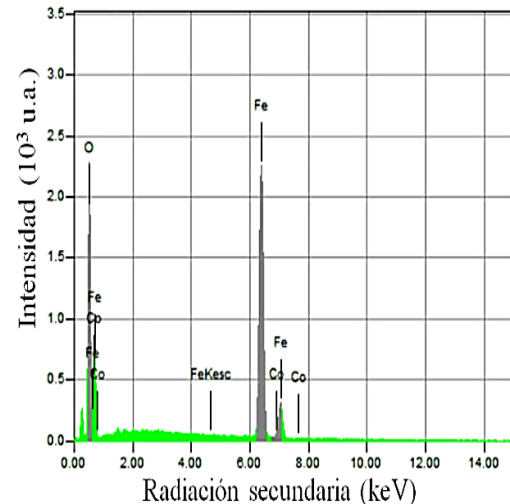


FIGURA 2. Espectro EDS de la magnetita, los picos de mayor intensidad son los elementos O y Fe, los de mayor interés están marcados de gris.

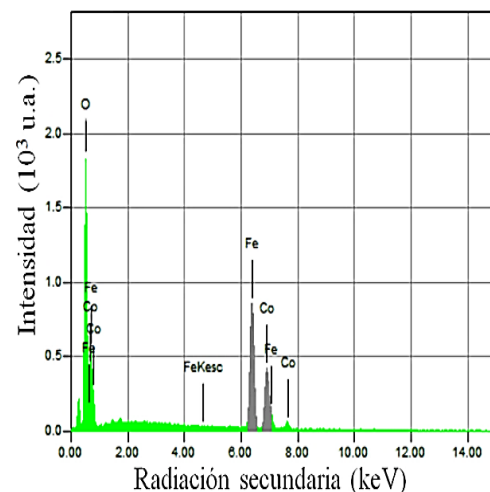


FIGURA 3. Espectro EDS de la ferrita de cobalto, los picos de mayor intensidad son los elementos O, Fe y Co, los de mayor interés están marcados de gris.

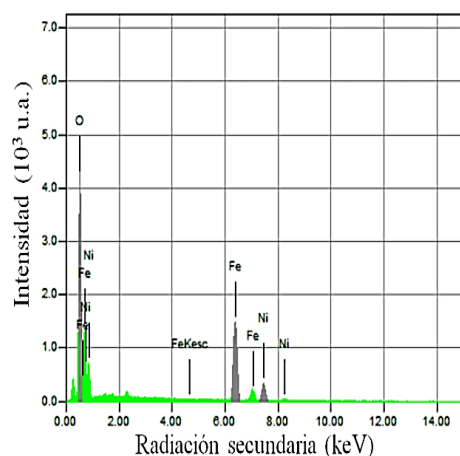


FIGURA 4. Espectro EDS de la ferrita de níquel, los picos de mayor intensidad son los elementos O, Fe y Ni, los de mayor interés están marcados de gris.

C. Presencia de los grupos funcionales del recubrimiento amino silano

Los espectros FTIR se muestran en la Figura 5 el rango de medición seleccionado fue de 600 cm^{-1} a 4500 cm^{-1} para poder tener información de las vibraciones de compuestos orgánicos presentes en los materiales, las bandas de los grupos funcionales están identificadas de la siguiente manera; el símbolo \triangleright representa los modos vibracionales de estiramiento y aleteo del enlace N-H respectivamente; este símbolo \triangle representa la vibración de estiramiento y tijereteo del enlace C-H respectivamente; la vibración de estiramiento del enlace O-H está indicado por \triangleleft ; la vibración de estiramiento del enlace C-N está indicado con el símbolo \blacktriangleright ; la vibración de estiramiento del enlace Si-O está indicado con ∇ ; por último la vibración de estiramiento del enlace Fe-O se encuentra indicado con el símbolo \blacktriangleleft estos grupos funcionales identificados en los espectros indican que los materiales están recubiertos con amino silano.

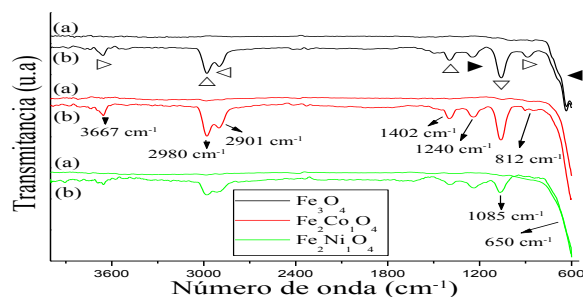


FIGURA 5. Espectro FTIR de la magnetita, ferrita de cobalto y níquel, donde (a) es el material sin recubrir y (b) es el material recubierto con amino silano.

D. Propiedades magnéticas de los materiales

En la Figura 6 se muestran las curvas de histéresis obtenidas del VSM, la medición se realizó a una temperatura de 300 K y el campo aplicado fue de hasta 30000 Gauss , en dicha figura se muestra una comparativa entre los materiales elaborados los cuales muestran un comportamiento superparamagnético.

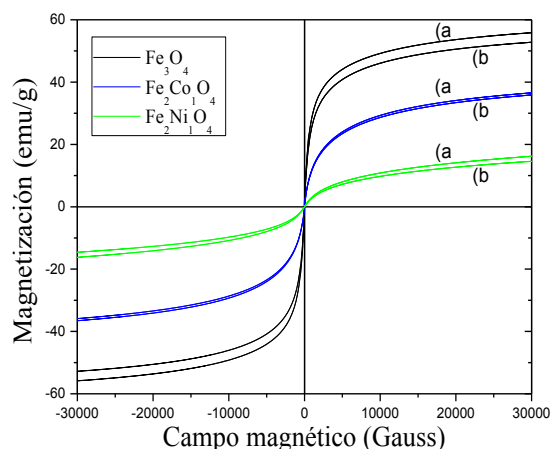


FIGURA 6. Curvas de magnetización de los materiales elaborados, donde (a) es el material sin recubrir y (b) es el material recubierto con amino silano; aquí se aprecia una ligera atenuación en las propiedades magnéticas de los materiales con recubrimiento.

DISCUSIÓN

Con base en los resultados de los patrones de DRX, los picos coinciden entre los materiales, esto indica que se formó la misma estructura cristalina entre las ferritas elaboradas, además en las referencias ^[14, 15] los patrones de difracción en sus materiales elaborados tienen una similitud a comparación con la Figura 1, en cuanto al tamaño, se utilizó la ecuación de Scherrer, Ecuación (2), para medir el tamaño de cristalito, este parámetro indica el tamaño del grano, si estas partículas son monocristales (presentan superparamagnetismo), entonces el tamaño de la partícula será similar al tamaño de grano. Los tamaños obtenidos fueron 10.39 nm, 7.27 nm y 3.86 nm para la magnetita, la ferrita de cobalto y de níquel respectivamente. Para comprobar que el cobalto y el níquel forman parte del material se realizó el estudio EDS para identificar qué elementos están presentes en los materiales, como se muestra en la Figura 2 a la 4, en el espectro de la magnetita; solo se muestra la presencia de oxígeno y hierro, lo cual es correcto, ya que la magnetita es un óxido de hierro; para el caso de la ferrita de cobalto, este óxido de hierro expresa un incremento en la intensidad en el rango de 6.9 keV el cual corresponde al cobalto, lo cual quiere decir que está presente el cobalto en el material, también se observa un decremento en la intensidad de la energía Ka del hierro (6.4 keV), esto se debe a la sustitución de iones (Fe por Co) realizada para elaborar el material; por último en la ferrita de níquel, se muestra el mismo comportamiento que se explicó anteriormente, como también se sustituyó el hierro por níquel, la intensidad de la Ka del hierro baja y aparece un pico con cierta intensidad que se debe a la Ka del níquel (7.4 keV), por lo que también se demuestra que si hay níquel presente en la ferrita.

En los espectros FTIR obtenidos en la Figura 5, primero se midieron los espectros de los materiales sin recubrir, donde solo se obtuvo una banda cercana a los 600 cm^{-1} , el cual corresponde al enlace Fe-O, el rango de medición que se seleccionó fue de 600 cm^{-1} a 4500

cm^{-1} , con el fin de identificar los grupos funcionales del recubrimiento. En esa misma figura se muestra el espectro de cada material recubierto en comparación con el material sin recubrimiento, todas las bandas que aparecieron en el espectro de los materiales recubiertos se debe al propio recubrimiento, donde en esa figura se indica el número de onda de cada banda, por otro lado se compararon los resultados obtenidos con la referencia ^[15] en el cual los autores usan 3-aminopropil-trietoxisilano, el espectro infrarrojo que presentan tiene una similitud al que se reporta en este estudio ya que ambas moléculas tienen grupos funcionales parecidos, ya que el aminopropil trietoxisilano es un compuesto de menor complejidad al que se empleó en este estudio.

Las propiedades magnéticas de estos materiales están mostradas en la Figura 6, en primer lugar se observa un cambio notorio en la magnetización de saturación de cada material, esto se debe a que el Fe^{+2} tiene 4 electrones desapareados en su orbital 'd', así otorgándole 4 magnetones de Bohr; en cambio el Co^{+2} tiene un electrón más que el hierro en la capa 3d por lo que tiene 3 magnetones de Bohr; finalmente el Ni^{+2} tiene un electrón más en la capa electrónica por lo que solamente tendrá 2 magnetones de Bohr. Cuando se intercambian esos iones, la magnetización de saturación se atenúa ya que se aminora la cantidad de magnetones de Bohr en el material. Este mismo comportamiento lo muestran en la referencia ^[16] ya que los autores hacen una sustitución de iones de cobalto por níquel en la ferrita de cobalto, en las curvas de histéresis de sus materiales muestran una atenuación al agregar níquel. En la misma figura de las curvas de histéresis, se muestra que el recubrimiento tiene un efecto en las propiedades magnéticas del material, como el recubrimiento forma una capa de sílice alrededor de partícula, esta capa atenúa ligeramente la magnetización de saturación, ya que este contiene silicio y se sabe que el silicio es un material diamagnético, así entre más sílice se tenga de recubrimiento, mayor será la atenuación, tal

como se reporta en la referencia [16] donde muestran que la formación de sílice en la magnetita afecta en sus propiedades magnéticas atenuando su magnetización de saturación. Los valores de magnetización de saturación se desglosan en la Tabla 1 para comparar los valores obtenidos entre los materiales sin recubrir y con recubrimiento.

Este material elaborado como un sistema núcleo-coraza, con núcleo magnético y recubrimiento no polimérico, provee una enorme versatilidad en cuanto a las diferentes aplicaciones biomédicas que se le atribuyen a este tipo de materiales, ya que este sistema presenta una coraza de sílice, el cual proporciona un aislamiento de la ferrita para que este no sufra alguna degradación al interactuar con el medio fisiológico, y así no resulte ser tóxico. Además este recubrimiento consta con grupos funcionales amino al final de la cadena carbonatada del amino silano, los cuales sirven para anclar otras moléculas, pueden ser péptidos, polímeros o anticuerpos, estos se pueden enlazar covalentemente o por atracción electrostática [1, 6, 11, 13].

Lo favorable de este material elaborado es que se puede adaptar según la aplicación que se desea dar, solo modificando la superficie de estos con otras moléculas, por ejemplo: si se desea aplicar este material como marcadores tumorales, bioreceptores para algún tipo de biosensor es recomendable usar péptidos, proteínas o anticuerpos que ayuden a que estos materiales se anclen a la superficie de un tumor [17]; por otro lado si se desean aplicar estas partículas como sistemas de liberación de fármacos, es conveniente usar moléculas que presenten un comportamiento anfipático, que ayudan a albergar fármacos insolubles en agua [11, 17, 18]; por último si se va a aplicar este material como medio de contraste en resonancia magnética o en la hipertermia como es el caso, es recomendable que se usen polímeros o moléculas (PEG, quitosano, etc.) que favorezcan la estabilidad coloidal en un fluido por medio del incremento en la carga electrostática superficial [11-13, 18].

Es importante describir cómo los distintos sistemas núcleo-coraza elaborados podrían favorecer la eficiencia térmica de la hipertermia de acuerdo a los distintos iones divalentes involucrados en los materiales. El fenómeno de disipación de calor en la hipertermia magnética está descrito por dos mecanismos de relajación de las partículas, la relajación de Néel y Brown [9, 10, 12]. La relajación Browniana, ecuación 3, describe el movimiento de la partícula suspendida en un fluido producido por el torque generado por la relajación del momento magnético, donde: η es la viscosidad de fluido, V_H es el volumen hidrodinámico del sistema, K es la constante de Boltzmann y T es la temperatura en Kelvin. La relajación de Néel, Ecuación 4, describe la relajación del momento magnético del material producido por un campo magnético externo, donde: k es la constante de anisotropía, V_M es el volumen de la nanopartícula. Dentro de esta ecuación, se encuentra el parámetro 'k' el cual es la constante de anisotropía magnética del material. Cuando modificamos las propiedades magnéticas de las ferritas, modificamos la anisotropía de estos, por consecuente esas modificaciones tendrán un efecto en la disipación de calor en el tratamiento.

TABLA 1. Valores de magnetización de las muestras elaboradas.

Muestra elaborada	Magnetización máxima	
	Sin recubrimiento	Con recubrimiento
$\text{Fe}^{+3}_2\text{Fe}^{+2}_1\text{O}_4$	55.84 emu/g	52.78 emu/g
$\text{Fe}^{+3}_2\text{Co}^{+2}_1\text{O}_4$	36.56 emu/g	35.87 emu/g
$\text{Fe}^{+3}_2\text{Ni}^{+2}_1\text{O}_4$	16.21 emu/g	14.59 emu/g

$$\tau = \frac{K\lambda}{\beta \cos \theta} \quad (2)$$

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

$$\tau_N = \tau_0 e^{\frac{kV_M}{KT}} \quad (4)$$

CONCLUSIÓN

Se logró sintetizar la magnetita, ferrita de cobalto y de níquel por el método de coprecipitación, esto se demostró por medio de los patrones de difracción de rayos x, además que el cobalto y el níquel están presentes en las ferritas elaboradas con la técnica de EDS. Las bandas características de las vibraciones en los enlaces C-N y N-H indican la presencia de grupos funcionales propios del recubrimiento, también se presenta una banda alrededor de los 1050 cm^{-1} el cual corresponde al enlace Si-O de la sílice del recubrimiento, estas bandas demostraron que las nanopartículas están recubiertas con amino silano utilizando la técnica FTIR. Se determinó que hay una atenuación en las propiedades magnéticas de las ferritas elaboradas comparando las curvas de un material con y sin recubrimiento, ya que el silicio está presente en el recubrimiento y este es diamagnético.

Estas nanopartículas magnéticas son candidatos potenciales para su estudio en el control de la temperatura en hipertermia magnética, ya que estos materiales presentan un comportamiento superparamagnético ideal para ser utilizadas en dicho tratamiento; sin embargo, es de gran importancia hacer estudios in vitro para saber la dosis ideal en las células sin que cause alguna toxicidad.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Jonathan Zamora Mendieta por su apoyo en el equipo de difracción de rayos-x, también a Dayana Irais Máyne Tozcano por su apoyo en la presentación de este proyecto en el Congreso Nacional de Ingeniería Biomédica 2016.

REFERENCIAS

- [1] Gupta AK, Gupta M, "Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications," *Biomaterials*, vol. 26, no. 18, pp. 3995-4021, 2005. DOI: [10.1016/j.biomaterials.2004.10.012](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.10.012)
- [2] Chomoucka J, Drbohlavova J, Huska J, Adam V, Kizek R, Hubalek J, "Magnetic nanoparticles and targeted drug delivering", *Pharmacological Research*, vol. 62, no. 2, pp. 144-149, 2010. DOI: [10.1016/j.phrs.2010.01.014](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2010.01.014)
- [3] Mahmoudi M, Stroeve P, Arbab AS, Milani AS, et al. "Application of SPIONs," In: Mahmoudi M, Stroeve P, Arbab AS, Milani AS, editor, *Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, surface engineering, cytotoxicity and biomedical applications*, NOVA (New York), pp. 136-190, 2011.
- [4] Askeland DR, Phulé PP, "Materiales magnéticos," In: Askeland DR, Phulé PP, editor, *ciencia e ingeniería de los materiales*, Thomson (México), pp. 849-882, 2004.
- [5] Cullity BD, Graham CD, *Introduction to magnetic materials*, John Wiley & Sons (New Jersey), pp. 70-302, 2009.
- [6] Mahmoudi M, Stroeve P, Arbab AS, Milani AS, et al. "Coating of SPIONs," In: Mahmoudi M, Stroeve P, Arbab AS, Milani AS, editor, *Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, surface engineering, cytotoxicity and biomedical applications*, NOVA (New York), pp. 72-89, 2011.
- [7] Rehman S, Khan K, Mujahid M, Nosheen S, "Synthesis of nano-hydroxyapatite and its rapid mediated surface functionalization by silane coupling agent," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 58, pp. 675-681, 2016. DOI: [10.1016/j.msec.2015.09.014](https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.09.014)
- [8] Arum Y, Song Y, Oh J, "Controlling the optimum dose of AMPTS functionalized-magnetite nanoparticles for hyperthermia cancer therapy," *Appl. Nanosci.*, vol. 1, no. 4, pp. 237-246, 2011. DOI: [10.1007/s13204-011-0032-1](https://doi.org/10.1007/s13204-011-0032-1)
- [9] Mallory M, Gogineni E, Jones EG, Greer L, Simone CB, "Therapeutic hyperthermia: The old, the new, and the upcoming," *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, pp. 1-9, 2015. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2015.08.003](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.08.003)
- [10] Shah RR, Davis TP, Glover AL, Nikles DE, Brazel CS, "Impact of magnetic field parameters and iron oxide nanoparticle properties on heat generation for use in magnetic hyperthermia," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 387, pp. 96-106, 2015. DOI: [10.1016/j.jmmm.2015.03.085](https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2015.03.085)
- [11] Kumar CR and Mohammad F, "Magnetic nanomaterials for hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 63, no. 9, pp. 789-808, 2011. DOI: [10.1016/j.addr.2011.03.008](https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.03.008)
- [12] Périgo FEA, Sandre O, Ortega D, Garaio E, Plazaola F, "Fundamentals and advances in magnetic hyperthermia," *Appl. Phys. Rev.*, vol. 4, November, 2015. DOI: [10.1063/1.4935688](https://doi.org/10.1063/1.4935688)
- [13] Laurent S, Dutz S, Häfeli OU, Mahmoudi M, "Magnetic fluid hyperthermia : Focus on superparamagnetic iron oxide nanoparticles," *Adv. Colloid Interface Sci.*, vol. 166, no. 1-2, pp. 8-23, 2011. DOI: [10.1016/j.cis.2011.04.003](https://doi.org/10.1016/j.cis.2011.04.003)
- [14] Kumar A, Yadav N, Rana DS, Kumar P, Arora M, Pant RP, "Structural and magnetic studies of the Nickel doped CoFe₂O₄ ferrite nanoparticles synthesized by chemical co-precipitation method," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 394, pp. 379-384, 2015. DOI: [10.1016/j.jmmm.2015.06](https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2015.06)
- [15] Ma M, Zhang Y, Yu W, Shen HY, Zhang HQ, Gu N, "Preparation and characterization of magnetite nanoparticles coated by amino silane," *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, vol. 212, no. 2-3, pp. 219-226, 2003. DOI: [10.1016/S0927-7757\(02\)00305-9](https://doi.org/10.1016/S0927-7757(02)00305-9)
- [16] Deng Y, Wang C, Hu J, Yang W, Fu S, "Investigation of formation of silica-coated magnetite nanoparticles via sol - gel approach," *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, vol. 262, pp. 87-93, 2005. DOI: [10.1016/j.col-surf.2005.04.009](https://doi.org/10.1016/j.col-surf.2005.04.009)
- [17] Veisheh O, Gunn JW, Zhang M, "Design and fabrication of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery and imaging," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 62, no. 3, pp. 284-304, 2010. DOI: [10.1016/j.addr.2009.11.002](https://doi.org/10.1016/j.addr.2009.11.002)
- [18] Mahmoudi M, Sant S, Wang B, Laurent S, Sen T, "Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs): Development, surface modification and applications in chemotherapy," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 63, no. 1-2, pp. 24-46, 2011. DOI: [10.1016/j.addr.2010.05.006](https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.05.006)