

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA



FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS  
DEPARTAMENTO DE FÍSICA

---

**Ciclos magnéticos de nanopartículas  
expuestas a campos de radiofrecuencia en  
matriz congelada:  
desarrollo de un protocolo de tratamiento  
de datos y caracterización experimental**

---

TRABAJO DE DIPLOMA PARA LA LICENCIATURA EN  
FÍSICA

**Giuliano Andrés Basso**

Dr. Ignacio J. Bruvera  
Director

Dr. Marcelo Ceolín  
Asesor académico

8 de julio de 2022

# Índice de contenidos

Índice de contenidos	i
Resumen	ii
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Materiales magnéticos	2
1.1.1. Dominios magnéticos	3
1.1.2. Nanopartículas magnéticas	6
1.2. Mecanismo de absorción de energía de NPM en campo RF	10
1.3. Hipertermia	12
1.3.1. Aplicación en terapias oncológicas	12
1.3.2. Descongelamiento de tejidos por nanopartículas	13
1.4. Sobre iniciativa <i>Open source</i>	14
<b>2. Materiales y métodos</b>	<b>16</b>
2.1. Técnica ESAR	16
2.1.1. Generación del campo magnético	16
2.1.2. Sensor para el relevamiento del ciclo magnético	18
2.1.3. Verificación de proporcionalidad	21
2.1.4. Descongelamiento de ferrofluido	21
<b>3. Desarrollo de un protocolo de procesamiento de datos</b>	<b>23</b>
<b>4. Aplicación del protocolo desarrollado</b>	<b>31</b>
4.1. Verificación de linealidad entre $IDC$ y $\varepsilon_R$	31
4.2. Experimento de descongelamiento de FF	32
<b>5. Conclusiones</b>	<b>34</b>
<b>A. Protocolo Python</b>	<b>35</b>
<b>Agradecimientos</b>	<b>36</b>

# Resumen

Se desarrolló un protocolo Python para el procesamiento de medidas de ciclos a radiofrecuencia (RF) de NPM durante el descongelamiento del medio portador mediante hipertermia magnética. La rutina devuelve los ciclos magnéticos RF de las muestras estudiadas y calcula los parámetros característicos a partir de los mismos. Durante el desarrollo se estudió la estabilidad de la señal de referencia proporcional al campo aplicado y la correspondencia de los resultados con los obtenidos de protocolos preexistentes. Finalmente, la aplicabilidad del protocolo fue verificada procesando medidas de ciclos durante el descongelamiento de ferrofluidos desde temperaturas criogénicas iniciando así el desarrollo de una técnica de descongelamiento de tejidos criopreservados.

En el primer capítulo de este trabajo se introducen los fundamentos físicos en los que se basa la hipertermia magnética, así como también el estado de conocimiento actual sobre esta técnica.

En el segundo capítulo se presenta el dispositivo experimental utilizado para realizar las mediciones y se especifican las metodologías empleadas.

En el tercer capítulo se detalla paso a paso el protocolo desarrollado para el procesamiento de los datos obtenidos.

En el cuarto capítulo se presentan y discuten los ciclos magnéticos obtenidos durante el descongelamiento de un ferrofluido expuesto a RF, así como también la estabilidad de la señal de referencia a lo largo del tiempo.

Finalmente, en el quinto capítulo se presentan las conclusiones generales de todo el trabajo seguidas de las perspectivas de trabajo futuras.

# Capítulo 1

## Introducción

*“La ciencia más útil es aquella cuyo fruto es más fácil de comunicar”*

— Leonardo Da Vinci

De acuerdo con Organización Mundial de la Salud, en 2016 el número de órganos trasplantados (135.860) representó menos del 10 % de la demanda mundial [1]. Reducir esta gran brecha entre la disponibilidad de órganos es uno de los mayores desafíos a los que se enfrenta la ciencia actualmente [2].

El trasplante de órganos ha mejorado la calidad de vida de millones personas. Sin embargo, a pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas y las tecnologías de preservación, aproximadamente el 70 % de los órganos aptos para trasplante se descartan [1]. Una de las razones principales es que los intervalos de tiempo transcurridos entre la donación y el trasplante exceden los tiempos de preservación [3]. En la actualidad, la ventana de tiempo de conservación varía de 4 a 36 horas dependiendo del órgano [4]. Además, esta limitación temporal implica muchas veces que los tejidos trasplantados no sean lo más compatibles para los receptores, debido al tamaño del órgano o a factores inmunológicos.

La criopreservación de tejidos podría ser una respuesta para esta problemática, pero la imposibilidad de descongelar de manera rápida y homogénea porciones de tejido mayores a algunos milímetros cúbicos presenta una fuerte limitación. En este sentido, el nanocalentamiento de órganos criopreservados utilizando nanopartículas magnéticas expuestas a campos de radiofrecuencia podría evitar el daño causado por un recalentamiento lento y no uniforme habilitando así la criopreservación de órganos enteros.

## 1.1. Materiales magnéticos

Cuando un material se expone a un campo magnético de intensidad  $\mathbf{H}$ , sus momentos atómicos contribuyen a la respuesta efectiva, la inducción magnética  $\mathbf{B}$  como

$$\mathbf{B} = \mu_0(\mathbf{H} + \mathbf{M}) \quad (1.1)$$

con  $\mu_0 = 4\pi \times 10^{-7}$  H/m la permeabilidad del vacío y  $\mathbf{M} = \mathbf{m}/V$  la cantidad de momentos magnéticos  $\mathbf{m}$  por unidad de volumen. En SI  $\mathbf{H}$  y  $\mathbf{M}$  se expresan en A/m y  $\mathbf{B}$  en T (tesla). La respuesta magnética de un material, a primer orden en  $H$ , puede expresarse como:

$$M = \frac{\partial M}{\partial H} H = \chi H \quad (1.2)$$

La derivada primera  $\chi$  se denomina *susceptibilidad magnética*, y podemos clasificar a los materiales según la naturaleza de la misma:

**Diamagnetos:** son materiales con susceptibilidad pequeña y negativa  $[-10^{-6}; -10^{-3}]$ .

Este tipo de respuesta proviene del efecto del campo magnético sobre los orbitales electrónicos y está presente en todos los elementos, pero por ser la más débil de las interacciones, sólo se manifiesta macroscópicamente en los materiales constituidos por átomos sin momento magnético neto, *i.e.* materiales con todas sus capas electrónicas cerradas [5].

**Paramagnetos:** son aquellos materiales constituidos por átomos o moléculas con momento atómico neto, que interactúan débilmente entre sí. Presentan una susceptibilidad pequeña y positiva  $[10^{-6}; 10^{-1}]$ , por lo que su magnetización es débil y proporcional al campo. En la mayoría de los casos, la susceptibilidad es inversamente proporcional a la temperatura para condiciones de baja magnetización ( $\mu_B H \lesssim k_B T$ ) [6].

Por otro lado, existen materiales que presentan orden magnético espontáneo, aún en ausencia de campo. Dependiendo de la naturaleza de la interacción y del orden resultante, se clasifican en:

**Antiferromagnetos:** la interacción entre momentos favorece una alineación antiparalela. Se forman dos subredes iguales, intercaladas y orientadas en sentidos opuestos. Esto implica que la magnetización macroscópica sea en principio nula, manifestándose sólo para grandes campos aplicados, lo que resulta en una susceptibilidad de magnitud similar a la paramagnética.

**Ferrimagnetos:** pueden describirse como antiferromagnetos donde las redes que se orientan antiparalelamente están formadas por momentos de diferente magnitud.

Como consecuencia, manifiestan una magnetización neta en la dirección de la red de mayor momento y una susceptibilidad alta dependiente de  $H$  que puede llegar hasta  $10^1$ .

**Ferromagnetos:** la interacción entre momentos, llamada *interacción de intercambio*, tiende a alinearlos paralelamente, por lo que estos materiales responden al campo externo con susceptibilidades altas [ $10^2$ ;  $10^5$ ] y dependiente de  $H$ . Su alta susceptibilidad permite alinear todos los momentos del material con campos accesibles en laboratorio. La magnetización llega a su valor máximo para una dada temperatura cuando se obtiene la máxima proyección de los momentos individuales en la dirección del campo.

Los ciclos  $M$  vs.  $H$  de los materiales ferro y ferrimagnéticos, también llamados *ciclos de histéresis magnética*, presentan una característica forma sigmoideal (fig. 1.1) cuyos principales parámetros son:

- Magnetización de saturación  $M_s$ , la cual depende de la temperatura.
- Curva virgen, que se recorre sólo una vez, desde el estado original de magnetización nula hasta  $M_s$ .
- Campo coercitivo  $H_c$ , valor de campo al que la magnetización se hace nula.
- Magnetización remanente  $M_r$ , la magnetización que persiste en el material a campo aplicado nulo.

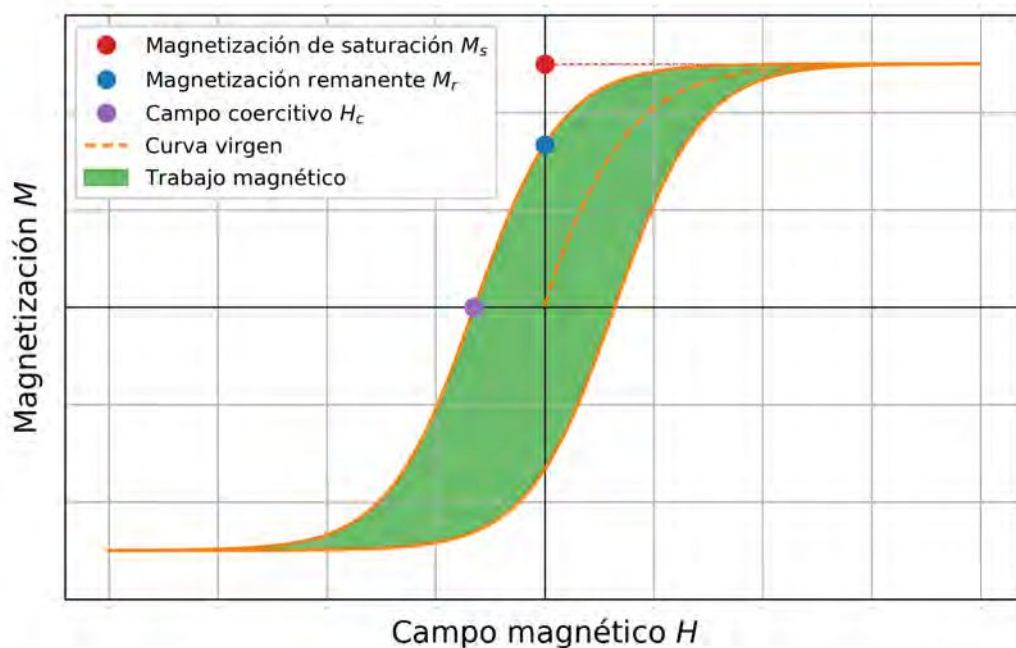
Tanto los antiferro, como los ferri y ferromagnetos cambian su comportamiento magnético por encima de la temperatura en la que la energía térmica supera a la energía de interacción entre momentos. Este valor es la *temperatura de Curie*  $T_c$  para los ferro y ferrimagnetos, y *temperatura de Néel* para los antiferromagnetos. Los ferromagnetos en particular se comportan como paramagnetos por encima de  $T_c$  [7].

### 1.1.1. Dominios magnéticos

En los ferromagnetos, la energía asociada a la *interacción de intercambio*<sup>1</sup> se minimiza cuando todos los momentos se orientan paralelos. Un material volumétrico magnetizado a saturación genera un campo dependiente de la geometría que, en el interior del material, tiene el sentido opuesto a la magnetización misma, por lo que se llama

---

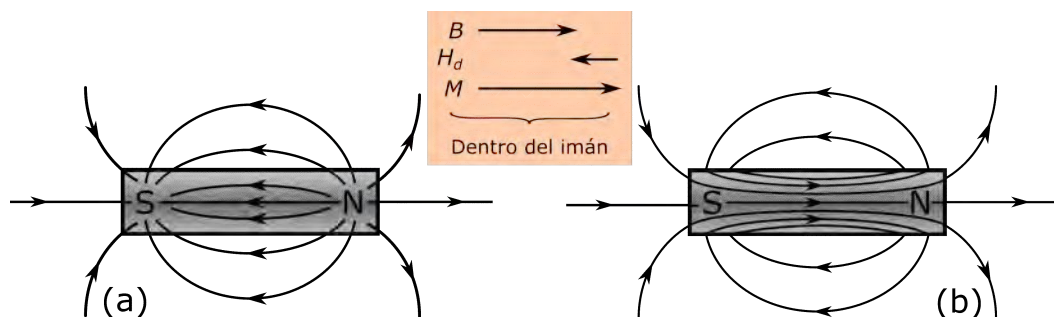
<sup>1</sup>La interacción de intercambio es un efecto cuántico que tiene lugar entre partículas indistinguibles y se debe a la simetría de intercambio a la que esta sujeta la función de onda de dichas partículas. Altera el valor esperado de la distancia cuando las funciones de onda de dos o más partículas indistinguibles se superponen. Esta interacción aumenta (para fermiones) o disminuye (para bosones) el valor esperado de la distancia entre partículas idénticas (en comparación con partículas distinguibles). No posee análogo clásico.



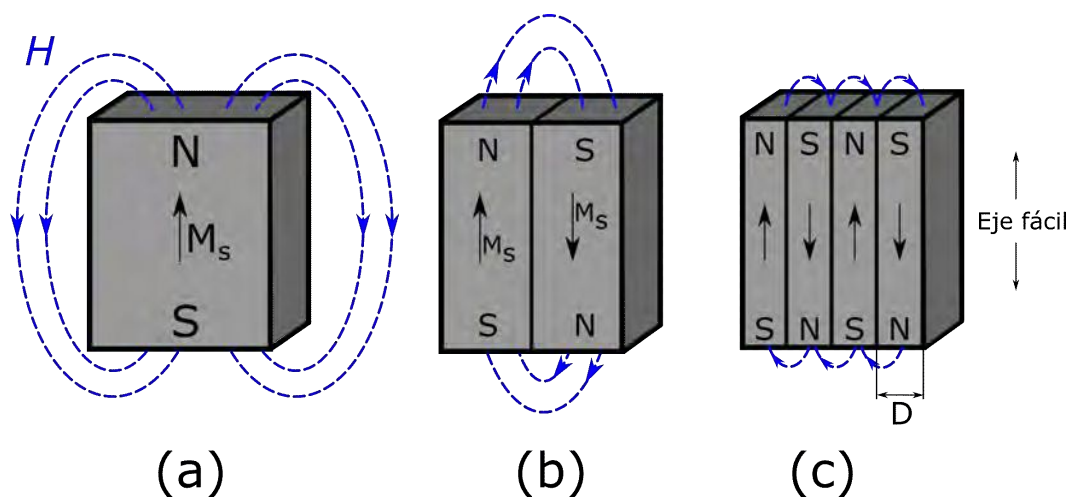
**Figura 1.1:** Ciclo de magnetización  $M$  en función del campo  $H$  para un material ferromagnético típico. Se denotan los parámetros característicos. El área del ciclo es igual al trabajo magnético realizado sobre el sistema.

*campo desmagnetizante* (fig. 1.2). Este campo tiene origen en los polos magnéticos formados en el material. La energía magnetostática asociada a este campo se minimiza si el objeto se reorganiza en regiones adyacentes con magnetizaciones opuestas (fig. 1.3). Las regiones de momentos paralelos en las que se organiza el material para minimizar la energía magnetostática se llaman *dominios magnéticos* y son la causa de que los materiales ferromagnéticos se presenten usualmente sin una magnetización neta en ausencia de campo. La separación en dominios encuentra su límite debido a que otras energías entran en juego. En el modelo más simple, la interfaz entre dominios es de espesor nulo, pero esto implicaría la existencia de muchos pares de momentos vecinos orientados antiparalelamente lo que aumentaría la energía de intercambio. Así, debido a la interacción de intercambio, el sistema tiende a organizarse de manera que las transiciones entre dominios sean espacialmente extendidas, con los momentos de la interfaz cambiando gradualmente de orientación a lo largo de la pared.

Por otro lado, la estructura cristalina de los materiales define orientaciones preferenciales para los momentos atómicos de manera que existe una energía de anisotropía cristalina que se minimiza cuando los momentos magnéticos apuntan en las llamadas direcciones “fáciles”. Así, una configuración con paredes de dominio extendidas, con una rotación gradual de momentos, posee una energía de anisotropía mayor que una configuración en la que los momentos solo apuntan en las direcciones de los ejes fáciles. De esta forma, el espesor de las paredes de dominio queda definido por la competencia entre las energías magnetostática, de intercambio y de anisotropía cristalina.



**Figura 1.2:** Esquema de la dirección y sentido de los campos dentro de un imán. Se observa como aparece un campo desmagnetizante  $H_d$  en sentido opuesto a  $M$ . En (a) se muestra la dirección de  $H$  y en (b) la dirección de  $B$  calculado según la expresión (1.1) [8].



**Figura 1.3:** Esquema de la división de un material en dominios. Se observa como el campo externo  $H$  disminuye desde el valor máximo de objeto monodominio (a) a medida que se aumenta la cantidad de divisiones [8].



### 1.1.2. Nanopartículas magnéticas

Las nanopartículas magnéticas (NPM) se distinguen en su respuesta de las de mayor tamaño principalmente debido a que resultan ser monodominios magnéticos [8].

La energía magnetostática de un cuerpo de longitud característica  $D$  varía con su volumen  $D^3$ , mientras que la energía asociada a la formación de paredes de dominio varía con el área de estas a su vez proporcional a la sección transversal del cuerpo  $D^2$ . De esto se desprende que existe un tamaño crítico por debajo del cual deja de ser favorable la formación de paredes de dominio. Este tamaño crítico depende principalmente de la relación  $E_w/M_s$  entre la energía de las paredes de dominio  $E_w$  y la magnetización de saturación  $M_s$  del material en cuestión. Por debajo de un tamaño crítico dependiente del material, la formación de paredes de dominio no es energéticamente favorable y los momentos atómicos se organizan en un dominio único con un “supermomento” magnético permanente dado por el producto de la magnetización espontánea y el volumen de la partícula. Para nanopartículas de magnetita ( $Fe_3O_4$ ) este tamaño crítico se encuentra entre 40 nm y 80 nm [9] presentando, para un diámetro de 10 nm, un momento magnético del orden de los 20000 magnetones de Bohr.

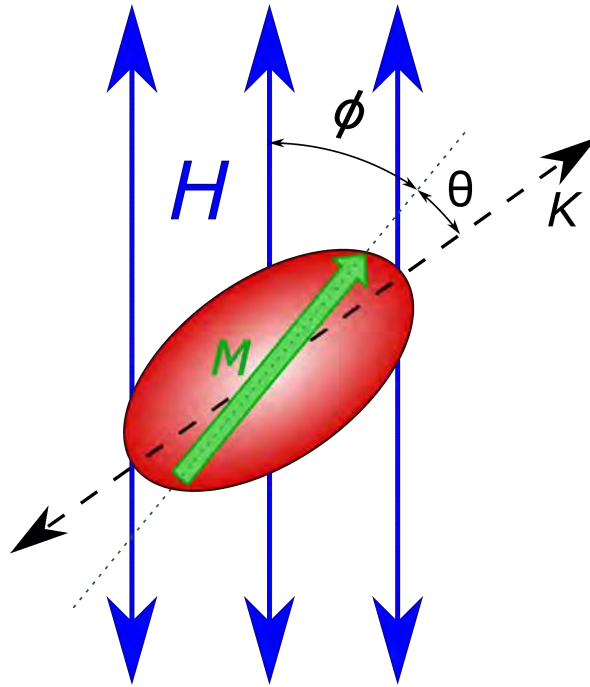
La estructura cristalina y la forma de las NPM determinan ciertas direcciones o ejes de “fácil magnetización” en las que el momento magnético tiende a anclarse. Se define entonces una *energía de anisotropía* a partir de la orientación del momento respecto a estas direcciones. Cuando presentan un eje único, se dice que las partículas son uniaxiales. La anisotropía magnética de las NPM se caracteriza por la constante de anisotropía  $K$  (en  $J/m^3$ ) que relaciona la altura de la barrera de energía  $E_K$  entre direcciones fáciles con el volumen  $V$  según  $E_K = KV$  [8, 10]. Así, el comportamiento magnético de las NPM está dado por la interacción de su supermomento con el campo aplicado y con su propia anisotropía magnética. De acuerdo al modelo de Stoner-Wohlfarth para la magnetización de partículas uniaxiales monodominio, la energía total esta dada por una competencia entre la energía de anisotropía y una energía de acoplamiento con el campo aplicado  $H$  según

$$E = KV \left( \sin^2(\theta) - \frac{2H}{H_K} \cos(\phi) \right) \quad (1.3)$$

donde  $H_K = \frac{2K}{\mu_0 M_s}$  se denomina campo de anisotropía,  $\theta$  es el ángulo entre la magnetización  $M$  y el eje fácil  $K$  y  $\phi$  entre  $M$  y el campo  $H$  [11] (fig. 1.4).

#### Mecanismos de relajación

El mecanismo utilizado por las NPM para transferir al medio la energía absorbida del campo es totalmente determinante en el proceso de disipación de potencia. Esto se debe a que de él depende el tiempo de relajación  $\tau$  que determina la respuesta en



**Figura 1.4:** NPM monodominio, uniaxial con campo aplicado  $H$ . Se muestran los ángulos:  $\theta$  entre la magnetización  $M$  y el eje fácil  $K$  y  $\phi$  entre  $M$  y el campo  $H$ . De acuerdo con el modelo de Stoner-Wohlfarth, la energía de la NPM depende de estos parámetros [11].

frecuencia. Los dos mecanismos de transferencia contemplados son los mismos que se consideran para la relajación magnética de un sistema con agitación térmica cuando se lo expone a un campo externo constante que luego se retira. De hecho, los tiempos característicos de cada mecanismo provienen de la evolución temporal de la magnetización en este tipo de procesos de relajación. Con el surgimiento de las aplicaciones AC de los materiales magnéticos, se extendió este formalismo para describir la respuesta de estos a los campos alternos.

Sea un sistema de NPM de volumen hidrodinámico  $V_H$  y momento  $\mathbf{m}$  suspendidas en un fluido de viscosidad  $\eta$  a temperatura  $T$ , con su magnetización anclada al eje fácil e inicialmente orientadas por un campo constante. Al retirar el campo, la interacción con el medio viscoso agitado térmicamente comienza a apartar a las NPM de su orientación inicial. La magnetización global del sistema en la dirección del campo inicial disminuye entonces con el **tiempo de relajación de Brown** [12]

$$\tau_B(T) = \frac{3\eta V_H}{k_B T} \quad (1.4)$$

Si este sistema es expuesto a un campo alterno  $\mathbf{H}$ , las NPM serán objeto de un torque  $\mathbf{m} \times \mathbf{H}$  que tiende a orientarlas en la dirección del campo. La interacción con el fluido viscoso provoca un retraso en la respuesta a este torque, caracterizado por el tiempo de relajación de Brown. En caso de predominar este mecanismo, la energía obtenida por la NPM de la interacción con el campo se disipa al medio mediante la interacción

con el fluido viscoso.

Considérese un sistema de NPM con volumen magnético  $V_M$ , constante de anisotropía uniaxial  $K$ , a temperatura  $T$ , e imposibilitadas de rotar. Inicialmente sus vectores de magnetización están orientados por un campo constante. Al retirarse este, si la energía térmica  $k_B T$  es suficiente para superar la barrera de anisotropía  $KV_M$ , la magnetización de las NPM comenzará a fluctuar entre los dos sentidos de la dirección fácil (fig. 1.5). A medida que las poblaciones orientadas en uno y otro sentido se equilibren, la magnetización total del sistema disminuirá con el **tiempo de relajación de Nèel**

$$\tau_N(T) = \tau_0 e^{KV_M/k_B T} \quad (1.5)$$

con  $\tau_0 \in [10^{-10}; 10^{-9}]$ s [13].

Si este sistema se expone a un campo alterno, el perfil de energía se modifica y la frecuencia de las inversiones se altera. El retraso en la respuesta de las inversiones al campo debido a la presencia de la barrera está caracterizado por el tiempo de Nèel.

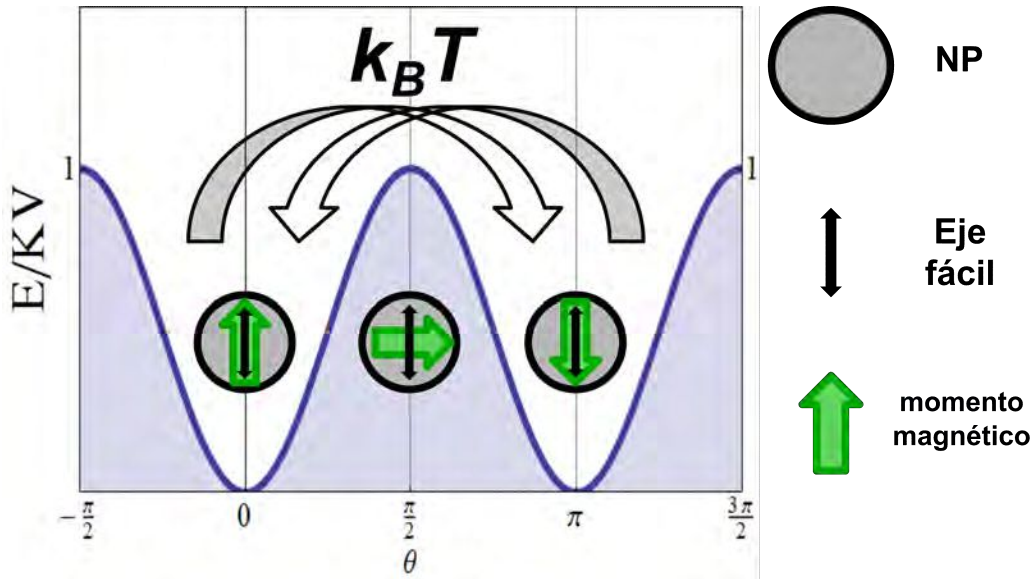
En el caso de una NPM con posibilidad de rotar y energía de anisotropía finita, los mecanismos de Nèel y Brown compiten, de manera que el tiempo de relajación efectivo  $\tau$  es

$$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_B} + \frac{1}{\tau_N} \quad (1.6)$$

### Temperatura de bloqueo

El resultado de las medidas magnéticas depende de la relación entre el tiempo de relajación de las partículas y la ventana temporal de adquisición propia de la técnica de medida. Cuando el tiempo de relajación es mayor que el tiempo de observación, se dice que el sistema está bloqueado. En estas condiciones la respuesta magnética presenta histéresis. Cuando el tiempo de relajación es menor al de observación se dice que el sistema se encuentra desbloqueado y la respuesta es la de equilibrio: anhisterética y reversible. La temperatura que separa ambos regímenes se conoce como *temperatura de bloqueo* y, como se dijo, depende de la barrera de anisotropía  $KV$  y de la ventana temporal de la técnica utilizada.

Para temperaturas suficientemente altas ( $k_B T \gg KV$ ) la orientación del supermomento de las NPM fluctúa térmicamente y la respuesta a un campo aplicado en función de la temperatura está dada por la estadística de Boltzmann. El ciclo magnético no presenta histéresis y, para el caso de un conjunto de partículas monotamaño, el comportamiento del sistema está bien descrito por la teoría del paramagnetismo en donde la magnetización tiene la forma de la función de Langevin [14]. Esto se conoce como respuesta superparamagnética.



**Figura 1.5:** Esquema del mecanismo de relajación de Néel. Se muestra la energía de anisotropía normalizada en función del ángulo  $\theta$  entre la magnetización  $M$  y el eje fácil  $K$ . Si la energía térmica  $k_B T$  es suficiente para superar la barrera de anisotropía  $KV_M$ , la magnetización de las NPM fluctúa entre los dos sentidos de la dirección fácil.

### SAR: Tasa de absorción específica

El parámetro que cuantifica la transferencia de potencia del campo al medio por parte de las NPM es la Tasa de Absorción Específica (*Specific Absorption Rate: SAR*) que típicamente se reporta en watts por gramo de NP. Los mecanismos de relajación y la frecuencia del campo aplicado determinan el valor de la componente imaginaria de la susceptibilidad magnética  $\chi''(f, T)$  [15]. Como se verá mas adelante, la potencia específica disipada en el régimen de respuesta lineal (magnetización proporcional al campo  $H$  aplicado) será proporcional al producto de  $\chi''$  con el factor  $H^2 f$ :

$$SAR \propto \chi''(f, T) H^2 f$$

Experimentalmente el SAR se puede determinar a través de medidas calorimétricas o electromagnéticas. En la metodología calorimétrica se registra la temperatura de la muestra mientras esta es expuesta al campo RF en un recipiente adiabático [16]. Así, el valor de SAR se obtiene a partir de la pendiente  $dT/dt$  de la curva de calentamiento, la concentración de partículas [NPM] y el calor específico  $c$  de la muestra:

$$SAR_C = \frac{c}{[\text{NPM}]} \frac{dT}{dt} \quad (1.7)$$

El presente trabajo se enfoca en la metodología electromagnética. A diferencia de la técnica anterior, el valor de SAR se obtiene del área del ciclo de magnetización de la muestra [17]:

$$SAR_{EM} = \frac{\mu_0 f}{[\text{NPM}]} \oint M dH \quad (1.8)$$

Discutiremos esto en mayor profundidad en la siguiente sección.

## 1.2. Mecanismo de absorción de energía de NPM en campo RF

La energía disipada por las NPM al medio es la energía que estas absorben del campo RF. Esta transferencia puede estudiarse a partir de la variación de energía interna del sistema adiabático conformado por las NPM y el medio en que están soportadas, debido al trabajo magnético realizado por el campo [15]. La primera ley de la termodinámica para un sistema de densidad constante y volumen unidad se escribe como

$$dU = \delta Q + \delta W \quad (1.9)$$

donde  $U$  es la energía interna,  $Q$  la cantidad neta de calor ingresado al sistema,  $W$  el trabajo realizado sobre el sistema y  $\delta$  denota un diferencial no exacto.

Para un proceso adiabático en donde el diferencial de trabajo magnético esta dado por  $\delta W = \mathbf{H} d\mathbf{B}$  la variación de energía interna es

$$dU = \mathbf{H} d\mathbf{B} \quad (1.10)$$

donde  $\mathbf{H}$  es la intensidad de campo magnético,  $\mathbf{B} = \mu_0(\mathbf{H} + \mathbf{M})$  es la inducción magnética,  $\mathbf{M}$  la magnetización y  $\mu_0$  la permeabilidad del vacío. Para el caso en el que los campos son colineales, reemplazando en 1.10 e integrando por partes obtenemos

$$\Delta U = -\mu_0 \oint M dH \quad (1.11)$$

Así, la energía absorbida del campo en un período es el área del ciclo  $M$  vs.  $H$ . Cuando la magnetización se retrasa respecto al campo, la integral es positiva indicando la conversión de trabajo magnético en energía interna.

Considerando una susceptibilidad compleja  $\chi = \chi' + i\chi''$  y un campo aplicado sinusoidal  $H(t) = H_0 \cos(\omega t) = \text{Re}[H_0 e^{i\omega t}]$  la magnetización queda expresada como

$$M(t) = \text{Re}[\chi H_0 e^{i\omega t}] = H_0 [\chi' \cos(\omega t) + \chi'' \text{sen}(\omega t)] \quad (1.12)$$

en donde se observa que las componentes en fase y fuera de fase de la susceptibilidad son  $\chi'$  y  $\chi''$  respectivamente.

Reemplazando la expresión para  $H$  y la ecuación 1.12 en 1.11 se obtiene

$$\Delta U = 2\mu_0 H_0^2 \chi'' \int_0^T \sin^2(\omega t) dt \quad (1.13)$$

Nótese que solo sobrevive la componente fuera de fase de la susceptibilidad.

Integrando y multiplicando por la frecuencia del campo  $f = 2\pi\omega$  se obtiene la potencia específica absorbida por unidad de volumen, es decir, el  $SAR$

$$SAR = f\Delta U = \mu_0\pi H_0^2 f\chi'' \quad (1.14)$$

Con el objetivo de relacionar  $\chi''$  con los parámetros del material, consideramos la ecuación de Shliomis para un fluido estático en un campo oscilatorio [18]

$$\frac{dM(t)}{dt} = \frac{M_0(t) - M(t)}{\tau} \quad (1.15)$$

donde  $\tau$  es el tiempo de relajación,  $M_0(t) = \chi_0 H_0 \cos(\omega t) = \text{Re}[\chi_0 H_0 e^{i\omega t}]$  es la magnetización de equilibrio al campo sinusoidal aplicado, y  $\chi_0$  la susceptibilidad de equilibrio.

Reemplazando las expresiones complejas de  $M_0$  y  $M$  en 1.15 obtenemos

$$\chi = \frac{\chi_0}{1 + i\omega\tau} \quad (1.16)$$

que expresa la dependencia de la susceptibilidad compleja con la frecuencia y de la que se desprenden las componentes real e imaginaria de la susceptibilidad

$$\chi' = \frac{\chi_0}{1 + (\omega\tau)^2} \quad (1.17)$$

$$\chi'' = \frac{\chi_0\omega\tau}{1 + (\omega\tau)^2} \quad (1.18)$$

Reemplazando 1.18 en 1.14 obtenemos la expresión de la potencia específica absorbida en función de los parámetros del material

$$SAR = \pi\mu_0 H_0^2 f\chi_0 \frac{\omega\tau}{1 + (\omega\tau)^2} \quad (1.19)$$

La susceptibilidad de equilibrio  $\chi_0$  depende del campo. Aproximándola, a falta de una mejor opción, por la susceptibilidad superparamagnética obtenida de la función de Langevin  $L(x) = \coth(x) - \frac{1}{x}$  con  $x = \frac{\mu_0 M_s V H}{nk_B T}$ , siendo  $n$  la concentración masa en volumen de NPM,  $V$  el volumen la partícula y  $M_s$  su magnetización de saturación

$$\chi_0 = \chi_i \frac{3}{x} L(x) \quad (1.20)$$

con  $\chi_i = \left. \frac{\partial M}{\partial H} \right|_i = \frac{x M_s}{3H}$ .

En el límite de  $x$  pequeño  $L(x) \rightarrow \frac{x}{3}$ , por lo que finalmente la potencia específica queda expresada como

$$SAR = \frac{\pi\mu_0^2 M_s^2 V H_0^2 f}{3nk_B T} \frac{\omega\tau}{1 + (\omega\tau)^2} \quad (1.21)$$

donde se observa un factor resonante dependiente de la relación entre la frecuencia del campo y el tiempo de relajación de las NPM.

## 1.3. Hipertermia

La hipertermia es un procedimiento que consiste en elevar la temperatura de un tejido [19, 20]. Existen varias vías, basadas en diferentes mecanismos físicos, para llevar el tejido a temperatura hipertérmica: irradiación de microondas mediante antenas [21], calentamiento óhmico mediante electrodos [22], irradiación láser mediante fibra óptica [23], y calentamiento por baño térmico de cuerpo entero [24], entre otras. No obstante, estos procedimientos carecen de control preciso sobre la distribución de temperatura en la zona objetivo.

### 1.3.1. Aplicación en terapias oncológicas

Dentro de la variedad de terapias oncológicas podemos destacar la ampliamente aplicada técnica de termoablación. Consiste en generar temperaturas por encima de 60 °C para destruir el tejido tumoral vía necrosis [25–27].

En la actualidad el daño selectivo de tejido tumoral mediante un incremento localizado de la temperatura es una terapia oncológica aprobada y establecida [28]. A diferencia de la termoablación, la hipertermia provoca daños reversibles al tejido tumoral, pero como terapia complementaria aumenta la eficiencia de la radioterapia y la quimioterapia [29], en lo que se denominan estrategias oncológicas multimodales [20].

Los tumores son más susceptibles al daño por temperatura que los tejidos normales debido a sus características biológicas específicas: capacidad de disipación de calor reducida y pH intersticial más bajo [30].

El daño tisular causado por hipertermia focalizada se produce en dos etapas. La primera es el daño directo por calor, determinado predominantemente por la biología del tumor, su microambiente y la energía aplicada. La segunda etapa es un daño progresivo que implica un balance de varios factores incluyendo: daño microvascular, lesión por isquemia-reperfusión e inducción de apoptosis, entre otros [30].

## Hipertermia magnética por nanopartículas

La hipertermia por nanopartículas magnéticas (MPH por sus siglas en inglés) permite un calentamiento altamente localizado al introducir la fuente térmica (las NPM) en el tejido tumoral y transferirles energía mediante un campo de radiofrecuencia externo. En las últimas décadas, la viabilidad de la técnica ha sido demostrada mediante varios ensayos clínicos [31–35], en particular para cáncer de próstata y gliomas.

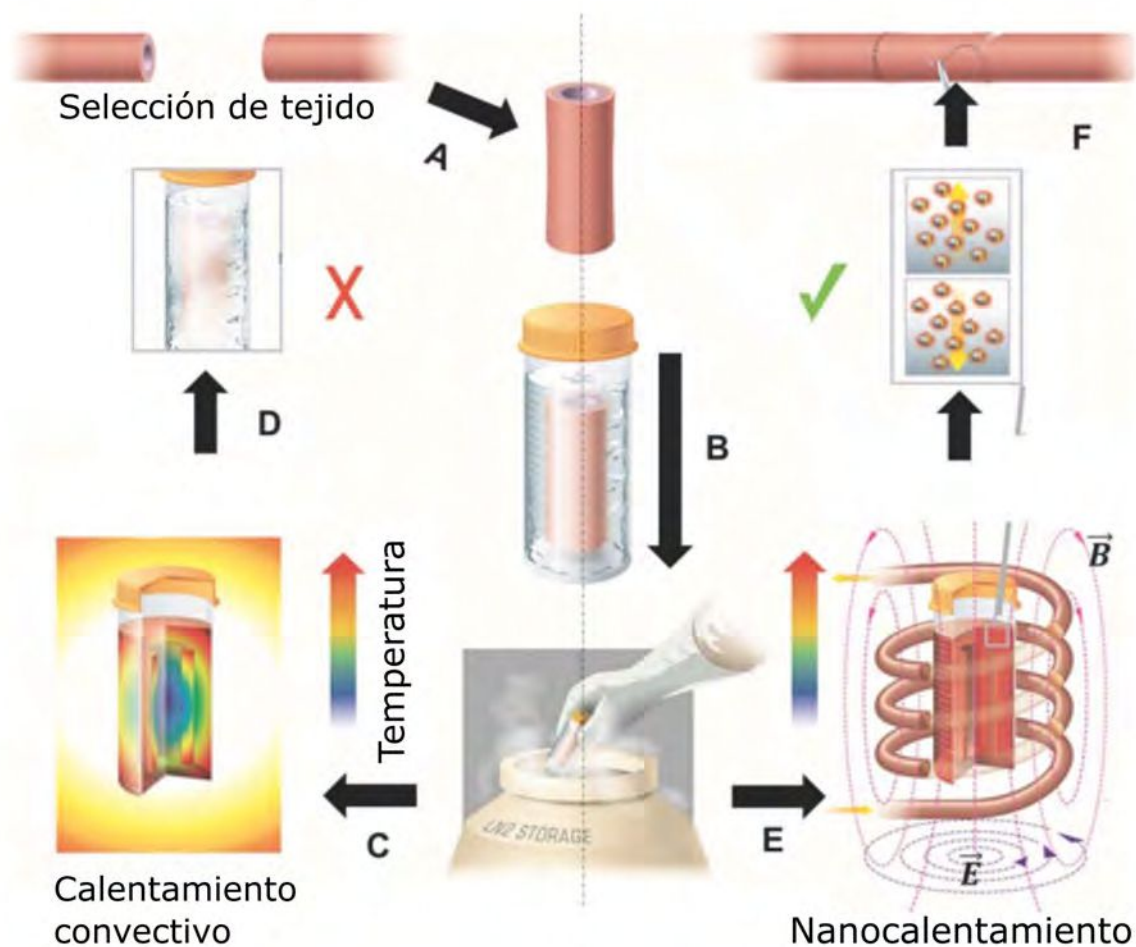
### 1.3.2. Descongelamiento de tejidos por nanopartículas

En la actualidad aproximadamente el 70% de los órganos aptos para trasplante se descartan [1]. Esto se debe principalmente que se exceden los tiempos de preservación entre la donación y el trasplante [3]. Una estrategia para la conservación de órganos es la criopreservación por vitrificación, en donde el órgano es rápidamente enfriado a temperaturas por debajo de la temperatura de transición vítrea. La vitrificación se basa en un enfriamiento rápido luego de perfundir el tejido con agentes crioprotectores (CPA), evitando así la formación de cristales de hielo y el daño tisular subsecuente [36, 37].

La criopreservación por vitrificación ha funcionado con éxito en muestras pequeñas como células, ovarios y embriones [2, 3, 38, 39]. A medida que el tamaño de órganos aumenta, la probabilidad de daño tisular es mayor debido a la dificultad de lograr un descongelamiento suficientemente rápido y homogéneo. Estudios recientes sugieren que para criopreservar exitosamente órganos completos se deben superar dos desafíos principales [36, 41, 42]. Primero, evitar la formación de cristales de hielo debido a la desvitrificación durante el descongelamiento [3, 41]. Esto se logra con velocidades de calentamiento suficientemente altas [41, 43]. En segundo lugar, a medida que aumenta el volumen del tejido criopreservado, el estrés termomecánico resultante de los gradientes de temperatura compromete la integridad del órgano [41, 42]. Esto puede evitarse si el calentamiento es homogéneo.

Una posible solución a las dificultades mencionadas es el “nanocalentamiento” utilizando NPM expuestas a RF, basado en el mismo principio que la hipertermia oncológica [36, 40]. En esta técnica de calentamiento volumétrico se utilizan soluciones CPA magnéticas (mCPA) que contienen nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas biocompatibles [3]. Al momento de descongelar, se reemplaza el método convectivo usual por la exposición a un campo magnético alterno, resultando en la generación de calor por parte de las NPM, descongelando el órgano de manera rápida y uniforme (fig. 1.6). El campo magnético utilizado penetra en todo el volumen de tejido sin atenuación, lo que permite un calentamiento uniforme incluso en órganos grandes [44]. Si el órgano vitrificado se perfunde con la solución de mCPA y las NPM se dis-





**Figura 1.6:** Vitrificación de tejido, calentamiento convectivo y nanocalentamiento [40]. (A) El tejido extraído de un donante se muestra representativamente como vaso sanguíneo. (B) Los tejidos se colocan en un recipiente junto con el CPA y las NPM, se vitrifican por convección estándar y se almacenan a temperaturas criogénicas. El calentamiento convectivo estándar (C) conduce a daños en el tejido debido al estrés termomecánico en sistemas mayores a 50 mL (D). Nanocalentamiento: el campo magnético alterno generado en una bobina inductiva RF provoca el calentamiento de las NPM (E), y evita daños tisulares durante el descongelamiento. (F) El tejido es apto para trasplante.

tribuyen uniformemente, el tejido se recalentará de manera homogénea, reduciendo el estrés termomecánico. Además, la tasa de aumento de temperatura se puede controlar ajustando la concentración de NPM en el mCPA, las propiedades magnéticas de las NPM o las características del campo magnético utilizado.

## 1.4. Sobre iniciativa *Open source*

Como se mencionó anteriormente, el foco de este trabajo fue la escritura de un protocolo de procesamiento de datos en lenguaje Python.

La elección del lenguaje dista de ser casual. Python es un lenguaje de programación

multiparadigma<sup>2</sup>, interpretado<sup>3</sup>, dinámico<sup>4</sup> y multiplataforma<sup>5</sup>. Mas allá de las ventajas que las características mencionadas sugieren, lo destacable es que posee una licencia de código abierto [45]. El código abierto es un modelo de desarrollo de software basado en la colaboración abierta.

La idea del código abierto se centra en la premisa de que al compartir el código, el programa resultante tiende a ser de calidad superior al software propietario.

A grandes rasgos, el código abierto ofrece:

**Acceso al código fuente:** Para modificarlo, corregirlo o añadir más prestaciones.

**Gratuidad:** El software puede obtenerse libremente.

**La posibilidad de evitar monopolios de software propietario:** Para no depender de un único fabricante de software.

La idea bajo el concepto de código abierto es bastante sencilla: cuando los programadores pueden leer, modificar y redistribuir el código fuente de un programa, este evoluciona, se desarrolla y mejora. Los usuarios lo adaptan a sus necesidades, corrigen sus errores con un tiempo de espera menor al empleado en el desarrollo de software convencional o cerrado, dando como resultado la producción de un mejor software.

En este sentido la colaboración abierta encaja con el espíritu científico [46], y ciertamente ha beneficiado los esfuerzos científicos a lo largo de la historia [47].

Cabría mencionar además, los beneficios económicos que trae consigo esta iniciativa, pues existe evidencia abrumadora para una amplia gama de herramientas científicas de que las tecnologías de código abierto proporcionan ahorros económicos sustanciales en comparación con herramientas propietarias equivalentes o menos funcionales. De acuerdo al review publicado por Pearce *et. al* las tecnologías de código abierto (en particular software y hardware open source) representan un ahorro económico del 87% [48].

---

<sup>2</sup>Un paradigma de programación indica un método de realizar cálculos y la manera en que se deben estructurar y organizar las tareas que debe llevar a cabo un programa (imperativo, declarativo, orientado a objetos, funcional, reflexivo, etc.).

<sup>3</sup>Es decir que necesita de un intérprete: un programa informático capaz de traducir un programa desde su descripción en un lenguaje de programación al código de máquina del sistema.

<sup>4</sup>Un lenguaje de programación se dice dinámico o dinámicamente tipeado cuando los tipos de variable se definen en tiempo de ejecución.

<sup>5</sup>En informática, se denomina multiplataforma a un atributo conferido a programas informáticos o métodos y conceptos de cómputo que son implementados, y operan internamente en múltiples plataformas informáticas, *e.g.*, Microsoft Windows, Linux o Mac OS X.

# Capítulo 2

## Materiales y métodos

“We’ve got no money, so we’ve got to think”

— Ernest Rutherford [49]

### 2.1. Técnica ESAR

La técnica ESAR (*Electromagnetic Specific Absorption Rate*) presenta un gran potencial de aplicación debido a que permite el estudio de muestras sólidas y biológicas de difícil –a veces imposible– caracterización por el método calorimétrico convencional. Además, se presenta como la técnica idónea para caracterizar la evolución de la respuesta magnética de las nanopartículas durante el descongelamiento de su medio portador. La técnica se basa en medir directamente las FEM proporcionales a la derivada temporal de la magnetización de la muestra y del campo aplicado. De este modo se obtiene información sobre la respuesta magnética de la muestra en condiciones de aplicación. En virtud de la ecuación 1.8, la integral del ciclo de magnetización multiplicada por la frecuencia es el SAR de las NPM que se encuentran en suspensión (acuosa u orgánica), o bien incorporadas en geles o muestras biológicas.

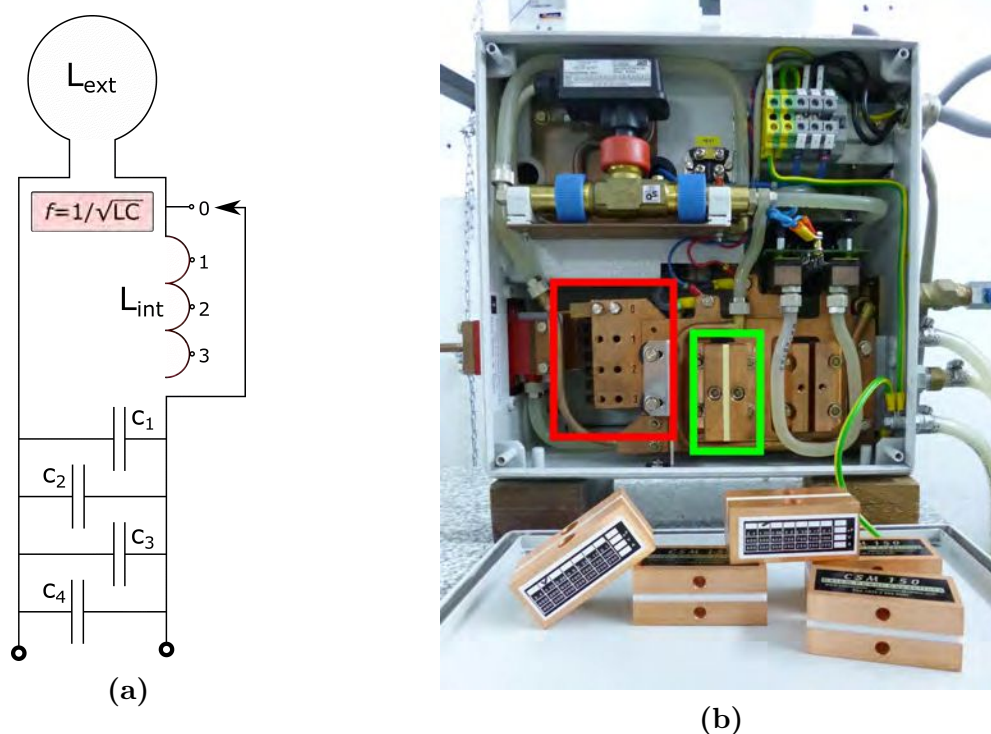
#### 2.1.1. Generación del campo magnético

La generación del campo magnético alterno utilizado en las técnicas ESAR y CSAR<sup>1</sup> consiste esencialmente en alcanzar el régimen de resonancia en un circuito RLC. En estas condiciones se obtiene una corriente alterna de alta intensidad que al circular por una bobina externa da origen al campo magnético de interés.

El resonador consiste en un circuito LC para el cual es posible modificar los valores de capacidad  $C$  e inductancia  $L$  internos a fin de seleccionar la frecuencia de resonancia  $f$ , de acuerdo a la expresión para un circuito RLC serie  $f = 1/\sqrt{LC}$  (fig. 2.1b).

---

<sup>1</sup>CSAR: *Calorimetric SAR*.



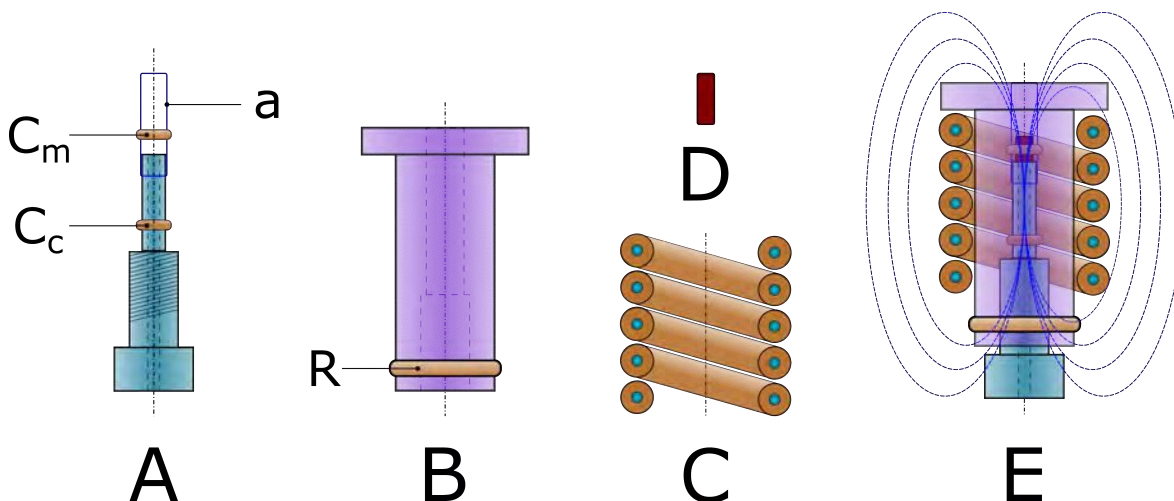
**Figura 2.1:** (a): Esquema eléctrico del circuito resonador utilizado para generar el campo RF. La capacidad interna está dada por hasta cuatro capacitores de alta potencia conectados en paralelo  $c_1$ ,  $c_2$ ,  $c_3$  y  $c_4$ . Este arreglo se conecta en serie con la inductancia interna  $L_{int}$ , para la cual hay 4 posiciones de contacto que determinan la cantidad de espiras incorporadas al circuito. La inductancia externa  $L_{ext}$  es en donde se genera el campo magnético alterno que influye sobre la muestra. Se conecta en serie con  $L_{int}$  y el arreglo capacitivo.  
(b): Circuito resonador utilizado en la técnica ESAR. Pueden apreciarse las cuatro posiciones de contacto de  $L_{int}$  (recuadro rojo), así como los capacitores (recuadro verde) y el circuito de refrigeración.

El arreglo capacitivo consta de hasta cuatro capacitores de alta potencia en el rango  $[0,17-1,33]$   $\mu\text{F}$ , conectados en paralelo.

La inductancia interna consiste en una bobina de tres vueltas con cuatro posiciones de contacto de manera de poder seleccionar la cantidad de espiras que se incluyen en el circuito resonador. Cada espira agrega aproximadamente  $0,3 \mu\text{H}$ , por lo que la inductancia interna puede variar entre  $0 \mu\text{H}$  y  $0,9 \mu\text{H}$ . A este valor hay que sumar el correspondiente a la inductancia de la bobina generadora externa en serie, para la cual hay 3 valores:  $0,57 \mu\text{H}$ ,  $1,5 \mu\text{H}$  y  $1,86 \mu\text{H}$ .

La señal de onda cuadrada ingresada al circuito resonador se obtiene de un generador de alta frecuencia *Hüttinger TIG 2,5/300*, capaz de entregar una potencia máxima de  $2,5 \text{ kW}$  en el rango de frecuencias  $[30-300]$  kHz. Sus parámetros de control son la frecuencia y la corriente interna directa  $IDC^2$  ( $[1;15,3]$  A), siendo esta corriente proporcional a la amplitud del campo generado en la bobina externa. Tanto la bobina generadora del resonador como el generador de RF deben ser refrigerados por agua. Se

<sup>2</sup>Por sus siglas en inglés: *Internal Direct Current*



**Figura 2.3:** Detalle del elemento sensor del sistema utilizado para relevar los los ciclos de magnetización RF. El macho del posicionador (A), en cuyo eje se empalma un tubo de plástico (a) y sobre el que se enrollan las bobinas captoras  $C_m$  y  $C_c$ , se enrosca en la hembra (B) en donde está enrollada la bobina de referencia R. La hembra se encuentra fija dentro de la bobina generadora (C) y permite el desplazamiento axial de las bobinas captoras. La muestra (D) se inserta a través del extremo superior. Para el caso de muestra líquida, se utiliza un portamuestras plástico impreso. Los cables de las bobinas captoras pasan por un canal que atraviesa el posicionador longitudinalmente saliendo por la base del macho. En (E) se muestra el montaje final del dispositivo en funcionamiento.

cuenta con aproximadamente 80 configuraciones en el rango de frecuencias y corrientes accesibles.

### 2.1.2. Sensor para el relevamiento del ciclo magnético

El dispositivo ESAR desarrollado por el Grupo de Magnetismo y Materiales Magnéticos (G3M) en base a publicaciones previas [16, 50], permite relevar el ciclo magnético  $M$  vs.  $H$  de una muestra expuesta a un campo RF. Las muestras pueden ser de diverso tipo incluyendo ferrofluidos (FF), ferrogel (FG) y tejidos biológicos en los que se han incorporado NPM.

El arreglo experimental utilizado se esquematiza en la figura 2.3 y consiste en un par de bobinas captoras ( $C_m$  y  $C_c$ ) en serie oposición separadas una distancia fija de 23 mm sobre un posicionador a rosca A. El posicionador se rosca dentro del soporte plástico B que esta fijado a la bobina de trabajo, y de esta manera el posicionador se desplaza a lo largo del eje central con el plano de las captoras paralelo al de la bobina generadora C. El pequeño paso de la rosca del posicionador ( $\approx 1$  mm de desplazamiento axial por vuelta) permite moverlo con gran precisión. Los bobinados  $C_m$  y  $C_c$  son de alambre de cobre esmaltado de  $60 \mu\text{m}$  de 10 vueltas y 5 mm de diámetro (fig. 2.2).

El funcionamiento del dispositivo se basa en la ley de inducción electromagnética de Faraday: la diferencia de potencial  $\varepsilon$  inducida por un campo magnético variable  $B(t)$

en una bobina conductora de  $N$  vueltas y área transversal  $A$  es

$$\varepsilon(t) = -\frac{\partial\phi}{\partial t} = -\frac{\partial NAB(t)}{\partial t} = -NA\frac{\partial B(t)}{\partial t} \quad (2.1)$$

Si el campo varía en el tiempo de forma cosenoidal con frecuencia angular  $\omega$  y amplitud  $B_0$

$$\varepsilon(t) = -NAB_0\omega \text{sen}(\omega t) \quad (2.2)$$

con la relación entre la inducción magnética  $B$ , campo magnético  $H$  y magnetización  $M$  dada por la ecuación 1.1.

Así, la diferencia de potencial entre los extremos del arreglo será la suma de las FEM inducidas en cada una de las bobinas captoras  $C_m$  y  $C_c$ , que al estar en serie oposición tendrán signos opuestos (fig. 2.4)

$$\varepsilon = \varepsilon_c + \varepsilon_m = -NA\left(\frac{\partial B_c}{\partial t} - \frac{\partial B_m}{\partial t}\right) = -NA\mu_0\frac{\partial(H_c - H_m)}{\partial t} \quad (2.3)$$

Si las dos bobinas son iguales y no se coloca un material de magnetización apreciable como núcleo,  $H$  y  $B$  estarán en fase y para ambas valdrá

$$\varepsilon_i = -NA\omega B_0^{(i)} \text{sen}(\omega t) = -NA\omega\mu_0 H_0^{(i)} \text{sen}(\omega t) \quad (2.4)$$

recordando que tienen signo opuesto.

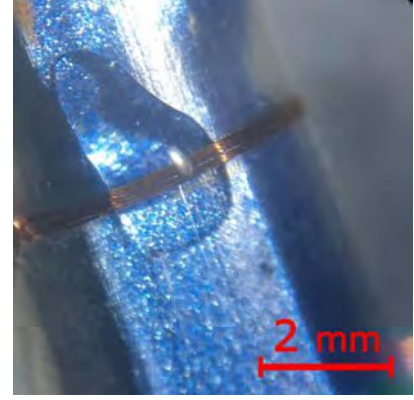
La posición de cancelación es aquella en la que ambas bobinas son atravesadas por el mismo flujo magnético. Se cumple entonces que  $H_0^{(c)} = H_0^{(m)}$ , por lo que la diferencia de potencial  $\varepsilon$  será nula.

Si se coloca una muestra de magnetización  $M$  en  $C_m$

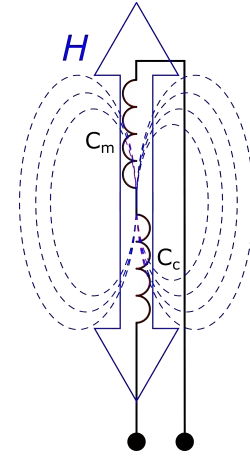
$$\begin{aligned} \varepsilon_m &= -NA\mu_0\frac{\partial(H+M)}{\partial t} = -NA\mu_0\left(\omega H_0 \text{sen}(\omega t) + \frac{\partial M}{\partial t}\right) \\ \Rightarrow \varepsilon &= \varepsilon_c + \varepsilon_m = NA\mu_0\frac{\partial M}{\partial t} \end{aligned} \quad (2.5)$$

por lo que la diferencia de potencial entre los extremos del arreglo será proporcional a la derivada temporal de la magnetización de la muestra.

De esta manera, se puede determinar la magnetización de la muestra como la integral temporal de la diferencia de potencial entre los extremos del par de bobinas



**Figura 2.2:** Detalle de una de las bobinas del par captor en serie oposición con el que se registra  $\varepsilon$ .



**Figura 2.4:** Esquema del par captor en serie oposición con el que se genera  $\varepsilon$ . Si en las bobinas  $C_m$  y  $C_c$  el flujo magnético es el mismo, la FEM a la salida del par es nula.

captoras

$$M = \frac{1}{NA\mu_0} \int \varepsilon dt \quad (2.6)$$

Sobre el soporte plástico B (hembra del posicionador) y a una distancia fija de 1 cm del extremo inferior de la bobina generadora se cuenta con una bobina de 2 vueltas y 2 cm de diámetro indicada como R en la figura 2.3. La señal registrada en R se utiliza como señal de sincronía con el campo y como disparo del osciloscopio. Esta bobina externa no está expuesta al mismo valor de campo que la muestra, pero la dependencia temporal de la señal es la misma.

El valor absoluto de campo magnético se calcula como la integral temporal de la diferencia de potencial entre los extremos de la bobina R, multiplicada por un factor de calibración  $\gamma$  según

$$H = \gamma \int \varepsilon_R dt \quad (2.7)$$

El factor  $\gamma$  relaciona el valor de *IDC* con la intensidad del campo magnético, y se obtiene de una calibración previa.

En el rango de frecuencias de trabajo, cualquier mínima diferencia de construcción (difícilmente evitable) entre las bobinas captoras se manifiesta como una diferencia de fase entre  $\varepsilon_m$  y  $\varepsilon_c$  que hace imposible la cancelación de  $\varepsilon$ . Esto provoca una señal de fondo no nula aun con ambas bobinas vacías y expuestas a flujos iguales. Debido a esto, es necesario realizar una medida de esta señal de fondo con las bobinas vacías o con una muestra de matriz “blanca” (sin NPM) para luego restarla a la señal tomada con muestra dentro de  $C_m$  durante el procesamiento.

El registro de las señales de  $C_m$ ,  $C_c$  y R se realiza mediante un osciloscopio digital *Owon VDS-1022* de 25 kHz de ancho de banda, conexión vía puerto USB [51], y un promedio sobre 64 ciclos.

Según (2.6), el valor de  $M$  está definido por la geometría de las bobinas captoras. Pero debido al tamaño del sistema y las frecuencias implicadas, los parámetros geométricos no están definidos con total precisión. Además pueden existir interacciones electromagnéticas entre espiras que no son tenidas en cuenta por el modelo. Para remediar este inconveniente se mide la respuesta de una muestra patrón de óxido de gadolinio ( $Gd_2O_3$ ) al campo magnético aplicado. Debido a que es una sustancia paramagnética, un ajuste lineal posterior permite conocer la proporcionalidad entre magnetización y la FEM. De esta forma se obtiene el valor absoluto de la magnetización, además de detectar cualquier diferencia de fase espúrea en la señal.

Podemos resumir entonces el proceso de adquisición de datos mediante la técnica ESAR :

1. Con  $C_m$  vacía o con muestra blanca, se registran simultáneamente  $\varepsilon$  y  $\varepsilon_R$  en

función del tiempo en sendos canales del osciloscopio. El resultado se exporta vía puerto serie-USB obteniéndose un archivo ASCII (“fondo”) de tres columnas (tiempo, voltaje en las bobinas captoras  $\varepsilon$  y voltaje en bobina de referencia  $\varepsilon_R$ ).

2. Se coloca la muestra en  $C_m$  y se vuelven a registrar ambos canales obteniendo el archivo “muestra”, de igual estructura que el archivo “fondo”.
3. Se procede de la misma manera con el patrón de  $Gd_2O_3$ , a fin de asignar unidades a la magnetización. En este punto se obtiene el archivo “calibración”.

Con estos tres archivos de salida se procede a obtener los ciclos de magnetización y sus correspondientes parámetros de interés, vía el análisis de datos desarrollado en el capítulo 3.

Típicamente a cada medida de la muestra le corresponde un archivo de fondo y uno de calibración. De esta forma se contemplan eventuales variaciones de los parámetros del sistema de medición.

En la figura 2.5 se muestra un esquema del arreglo experimental para la técnica ESAR.

### 2.1.3. Verificación de proporcionalidad

Se procedió a estudiar una serie histórica de medidas de  $\varepsilon_R$  con el objetivo de estudiar la estabilidad de la proporcionalidad entre  $IDC$  y  $\varepsilon_R$ . Se analizaron las medidas registradas a lo largo del mes de marzo 2020. Corresponden a FF de concentración aproximada 7,1 g/L, un rango de frecuencias de [100;300] kHz y fueron registradas a RT.

### 2.1.4. Descongelamiento de ferrofluido

Se rellenó una cápsula idéntica a la utilizada para contener el patrón paramagnético con 100  $\mu$ L de FF en solución acuosa y concentración aproximada de 15 g/L. Las NPM del FF fueron sintetizadas por coprecipitación térmica y recubiertas con ácido cítrico. Tienen un tamaño estimado de 12 nm.

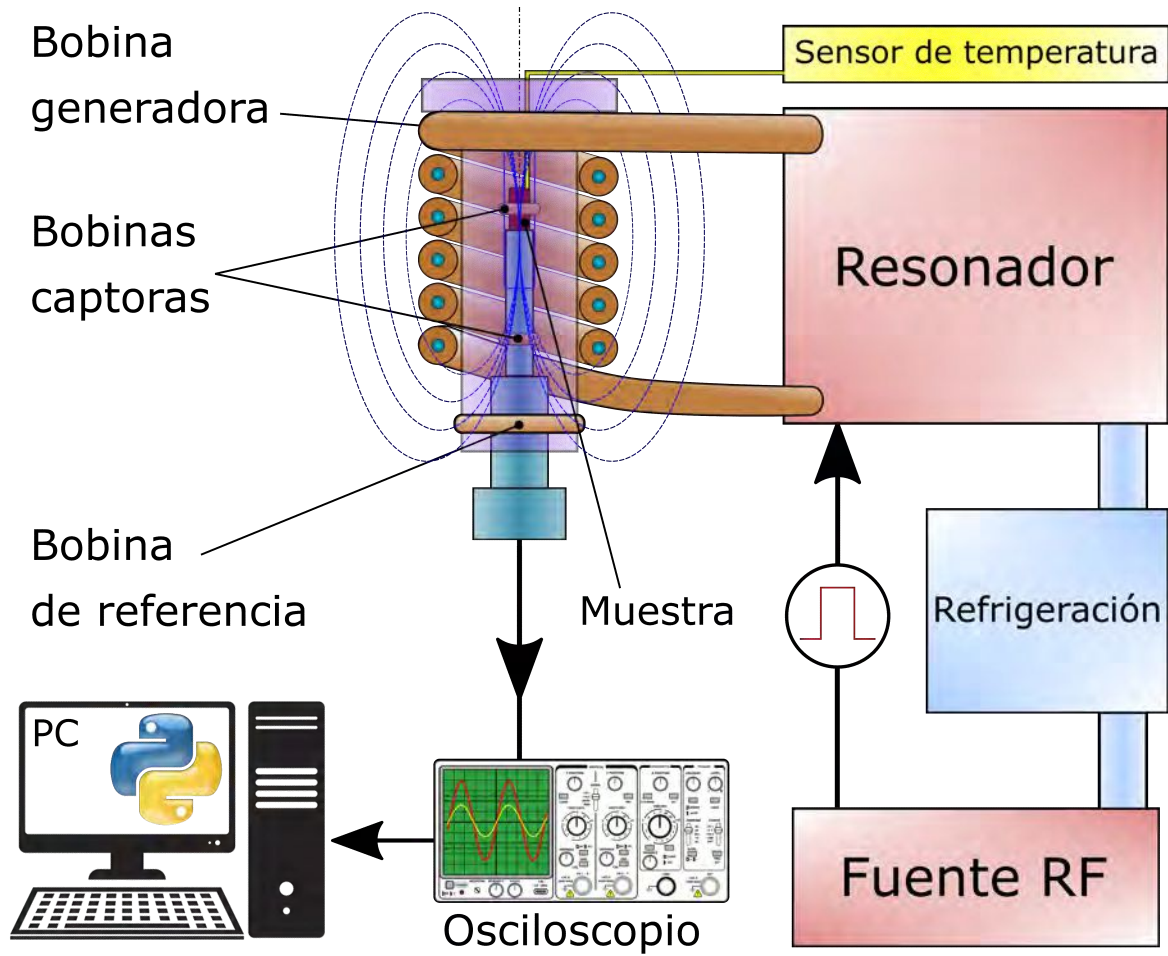
La temperatura se registró mediante un sensor de fibra óptica *Neoptix T1* inmune al campo, inserto en el seno de la muestra. El sensor se conecta a una interfaz *Neoptix Reflex* con un muestreo de 1 kHz y una precisión de 0,1 °C.

La muestra se congeló sumergiendo la cápsula en nitrógeno líquido<sup>3</sup> durante 60 s, procediendo luego a insertarla en el sistema ESAR para su descongelamiento y relevo de ciclo magnético. La temperatura no fue controlada durante el descongelamiento.

---

<sup>3</sup>Temperatura de ebullición  $T_{eb} = -195,8$  °C





**Figura 2.5:** Esquema del sistema ESAR mediante el cual se relevan los ciclos de magnetización de las muestras. El campo RF de la bobina generadora induce FEM en las bobinas captoras que se encuentran en serie-oposición. La diferencia de potencial entre los extremos del par es relevada en función del tiempo por el osciloscopio, así como también la señal en la bobina de referencia. Los datos son procesados posteriormente por un protocolo en lenguaje Python.

## Capítulo 3

# Desarrollo de un protocolo de procesamiento de datos

*“You, as the computer user, must decide what level of approximation is good enough”*

— Dr. Eric Ayars - Computational Physics With Python

Con el objetivo de estudiar los ciclos de magnetización y calcular el SAR de las muestras, se desarrolló un protocolo de procesamiento de datos en lenguaje Python a partir de un protocolo anterior escrito en lenguaje *Matlab*<sup>®</sup>.

Por cada medida a procesar se requieren tres archivos: medida de la muestra, del fondo y de la calibración. A partir de este conjunto, el programa permite obtener el ciclo de histéresis, y a partir de este calcular el campo coercitivo, la magnetización remanente y el SAR de la muestra. Además de la cancelación imperfecta en el par de bobinas captoras, la medida de fondo permite eliminar la interferencia de alta frecuencia proveniente de la conmutación de la fuente RF.

Como se mencionó en el capítulo 2, los archivos obtenidos de la técnica ESAR están en código ASCII y constan de tres columnas. La primera establece el número de orden de cada punto. La segunda columna (CH1) corresponde al voltaje  $\varepsilon$  registrado por el par captor  $C_m$  y  $C_c$ , y la tercer columna (CH2) al voltaje  $\varepsilon_R$  registrado por la bobina de referencia R (véase fig. 2.3). Dado que el osciloscopio no entrega la base temporal, es necesario construirla a partir del valor de orden especificado en el nombre de cada archivo y del muestreo obtenido del programa de control.

El protocolo tiene por nombre "Planet\_caravan.py". Además de detallar su funcionamiento, en las primeras líneas se importan los módulos a utilizar (línea[0;130]). Al inicializarlo se requiere la selección de los archivos de muestra (línea[131;143]). El programa buscará los archivos de fondo y calibración en el mismo directorio (línea[180;188]). Por este motivo es necesario que la nomenclatura de los mismos tenga la siguiente estructura:

```

xxxkHz_yyA_zzzMss_TM.txt
xxxkHz_yyA_zzzMss_TM_fondo.txt
xxxkHz_yyA_zzzMss_TM_cal.txt

```

siendo:

xxx = frecuencia del campo en kHz.

yy =  $IDC^1$  en A.

zzz = valor de muestreo (cuantos puntos por segundo registrados), en megamuestras por segundo<sup>2</sup>.

TM = tipo de muestra (FF: ferrofluido, FG: ferrogel, TT: tejido tumoral, TC: tejido congelado).

A continuación se debe ingresar por teclado la concentración de la muestra en g/L y elegir un nombre para el archivo final de salida. Los valores por defecto son 10 g/L y "Prueba" respectivamente (línea[140;155]).

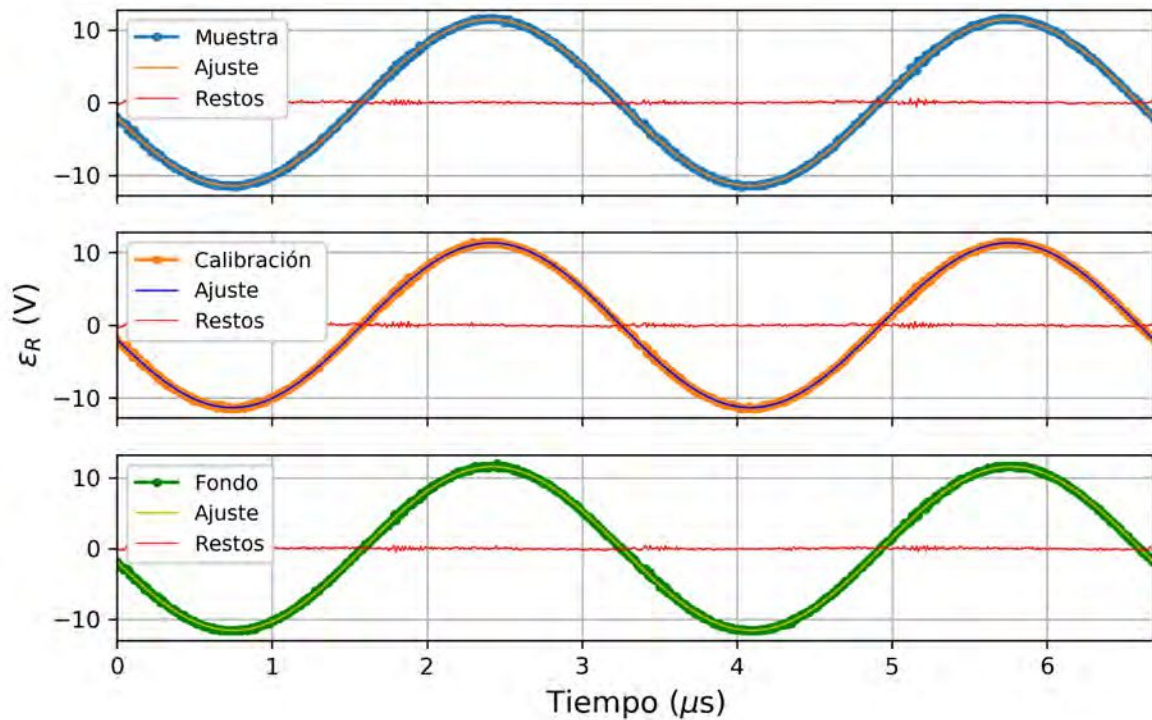
Los pasos enumerados a continuación involucran a los archivos "muestra", "calibración" y "fondo", y por lo tanto son iterativos:

1. Se importan las columnas de cada archivo. Con la primer columna y el valor de Mss se determinan la base y la escala temporal. La segunda y tercera columna representan la amplitud de las señales de voltaje en el par captor ( $\varepsilon$ ) y en la bobina de referencia ( $\varepsilon_R$ ) respectivamente (línea[270;300]).
2. Se suavizan las señales mediante un filtro de Fourier para optimizar el ajuste sinusoidal que se realizará posteriormente (línea[314;319]). La función de suavizado esta construida dentro del programa mismo (línea[202;219]).
3. Para realizar un ajuste sinusoidal sobre las señales de referencia  $\varepsilon_R$ , el programa primero obtiene los valores semilla identificando los máximos de cada señal. El promedio de la amplitud correspondiente a estos máximos es el valor de inicialización para la amplitud y el valor medio de la amplitud de toda la señal es el

<sup>1</sup>Internal Direct Current, variable de control de fuente RF.

<sup>2</sup>del inglés: *Mega samples per second*.

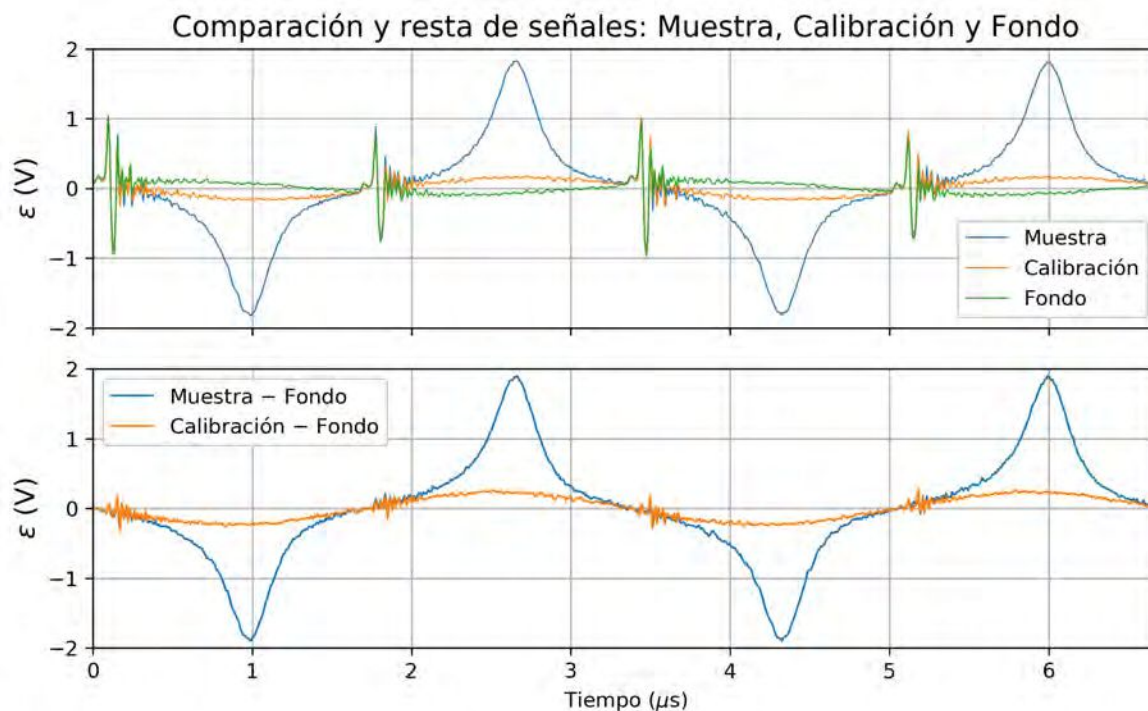
valor semilla del *offset*. Además calcula el tiempo entre picos, y a partir de este, el valor de inicialización de la frecuencia. Del tiempo asignado al primer máximo se consigue la fase semilla (línea[304;351]). Se procede entonces a realizar un ajuste de la forma  $\varepsilon(t) = A + B \sin(2\pi C t - D)$  sobre cada una de las tres señales de referencia  $\varepsilon_R(t)$ , obteniendo los valores de *offset*  $A$ , amplitud  $B$ , frecuencia  $C$  y fase  $D$  (línea[301;422])(fig. 3.1).



**Figura 3.1:** Señales de referencia (proporcionales a la derivada temporal de  $H$ ) y ajustes sinusoidales para muestra (arriba), calibración (centro) y fondo (abajo). Se grafican los residuos del ajuste en cada caso.

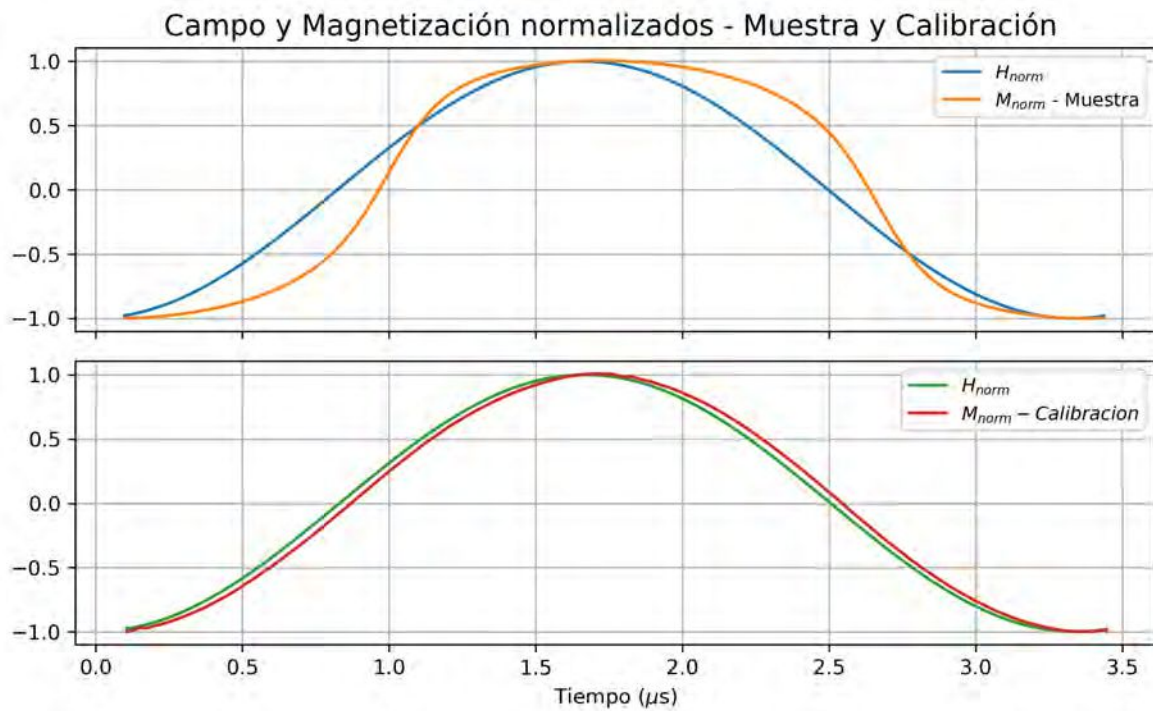
4. El programa controla que la diferencias relativas entre las frecuencias de muestra, calibración y fondo sea menor que 0,02. Si este no fuera el caso el programa notifica un error de incompatibilidad de frecuencias y suspende el cómputo (línea[423;441]). De esta forma, se evitan cálculos incorrectos por errores en la nomenclatura de los archivos.
5. Se desplazan temporalmente las señales  $\varepsilon_R(t)$  a partir de los valores de fase obtenidos en el paso anterior. Además, ante la posibilidad de pequeñas variaciones en la frecuencia del campo entre las medidas de muestra, calibración y fondo, se dilata el tiempo de la señal de fondo multiplicándolo por el cociente de frecuencias, tanto para la muestra como para la calibración. Esto contempla la posibilidad de que el disparo del osciloscopio pueda variar entre el registro de los archivos. De esta forma, las tres señales de referencia resultan sincronizadas. Además, también se les resta el *offset* para centrarlas respecto al eje vertical (línea[516;570]).

6. Se interpola la señal de fondo para que su base temporal coincida con las señales de muestra y calibración (línea [580; 612]). Esto permite restarlas punto a punto.
7. Se resta la señal de fondo a las señales de muestra y calibración con el objetivo de eliminar la interferencia de alta frecuencia debida a la conmutación de la fuente RF y la señal residual debida a la cancelación imperfecta entre bobinas captoras (línea [613; 620]) (fig. 3.2).

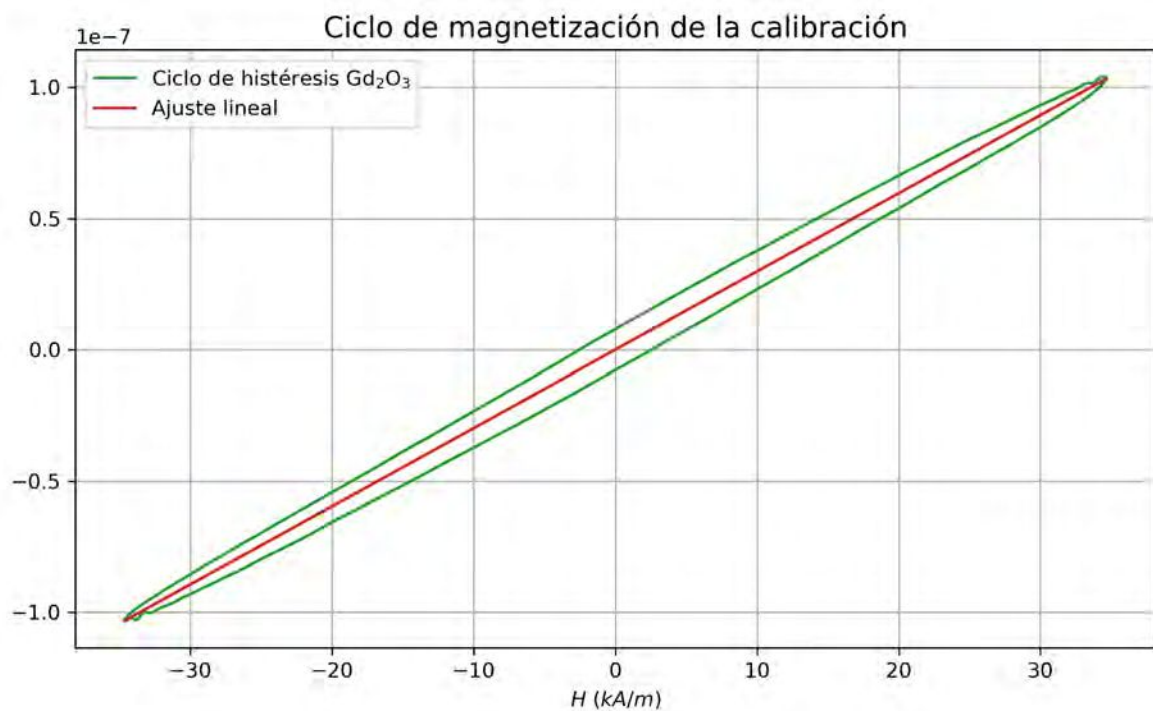


**Figura 3.2:** Arriba: señales de muestra (proporcionales a la derivada temporal de  $M$ ), calibración y fondo. Notar en las señales una interferencia de alta frecuencia en los cruces por 0. Abajo: señales de muestra y calibración luego de haber restado el fondo.

8. Se cuenta el número de ciclos. Las señales se recortan a un número entero de ciclos y se promedia sobre todos ellos (línea [745; 3]).
9. Se integran los ciclos de las señales de muestra y calibración, obteniendo el campo  $H$  y la magnetización  $M$  en  $V s$  (línea [834; 928]) (fig. 3.3).
10. De la calibración realizada previamente y el valor de  $IDC$  se determinan los valores absolutos del campo  $H$ . Mediante un ajuste lineal sobre el ciclo del paramagneto (*i.e.*, la calibración) se obtienen los valores absolutos de magnetización  $M$  (línea [929; 1016]) (fig. 3.4).
11. Existe la posibilidad de incongruencias en el largo de los vectores. En tal caso, el programa detecta y subsana estas discrepancias para poder continuar con el cómputo (línea [1017; 1027]).



**Figura 3.3:** Campo magnético  $H$  y magnetización  $M$  normalizados para muestra de FF (arriba) y el patrón de calibración paramagnético (abajo).



**Figura 3.4:** Magnetización del patrón de calibración paramagnético ( $\text{Gd}_2\text{O}_3$ ) y ajuste lineal que permite determinar el valor absoluto de la magnetización. Se observa un ciclo con área que proviene de una fase espúrea.

12. Se grafican las señales de campo  $H$  y la magnetización  $M$  en función del tiempo para muestra y calibración. Esto se exporta en formato ASCII al directorio de

trabajo (línea[1028;1078]).

13. Se calculan campo coercitivo  $H_c$  y magnetización remanente  $M_r$  determinando los puntos en los que se anulan la magnetización y el campo respectivamente mediante interpolación (línea[1079;1103]).
14. Se grafica el ciclo de histéresis de la muestra (es decir:  $M$  vs.  $H$ ) junto con los parámetros calculados en el paso anterior (línea[1104;1121]).
15. Se integra el ciclo y junto con la concentración y la frecuencia se calcula el SAR de la muestra (línea[1123;1190])(fig. 3.5).
16. En este punto el protocolo itera los pasos enumerados sobre las múltiples medidas seleccionadas en caso de que las hubiera.

Una vez que se han procesados todos los archivos seleccionados, se crea un archivo ASCII donde se detallan para cada muestra los parámetros obtenidos del análisis: frecuencia, campo máximo, campo coercitivo, magnetización remanente y SAR. (línea[1225;1261]). Se especifican además, la concentración de la muestra, la fecha y el tiempo que tomo el procesamiento.

El archivo se denomina “Resultados\_ESAR\_nombre\_seleccionado.txt”, haciendo uso de la elección inicial del nombre.

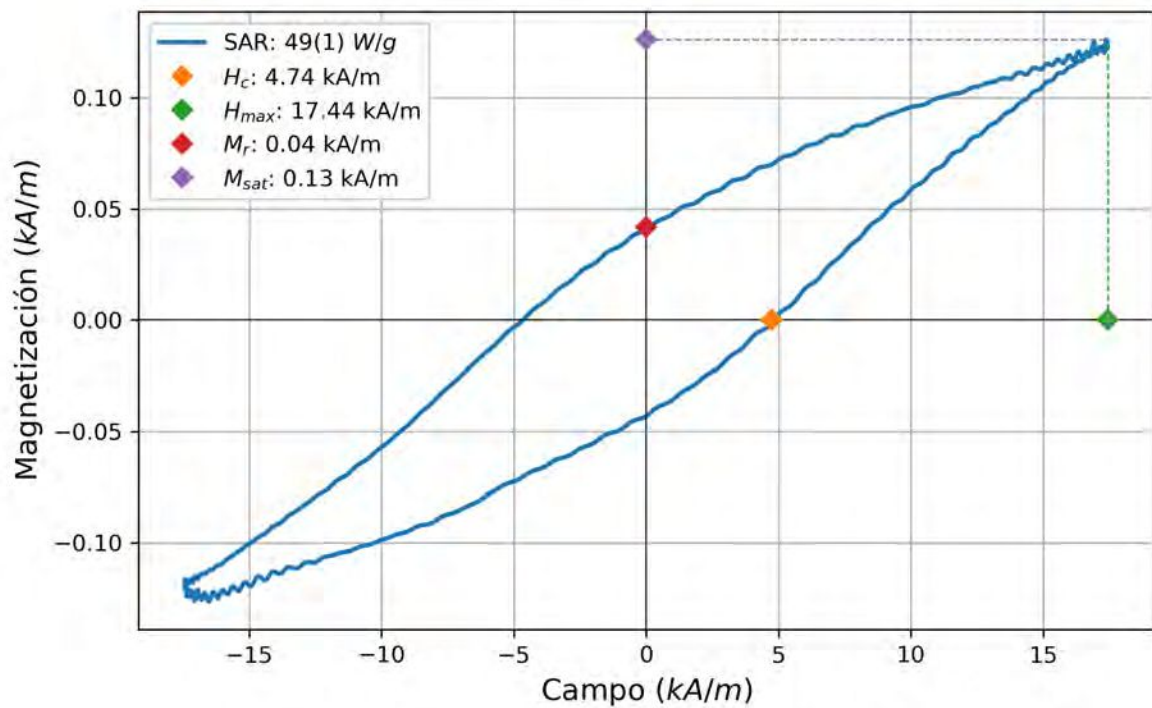
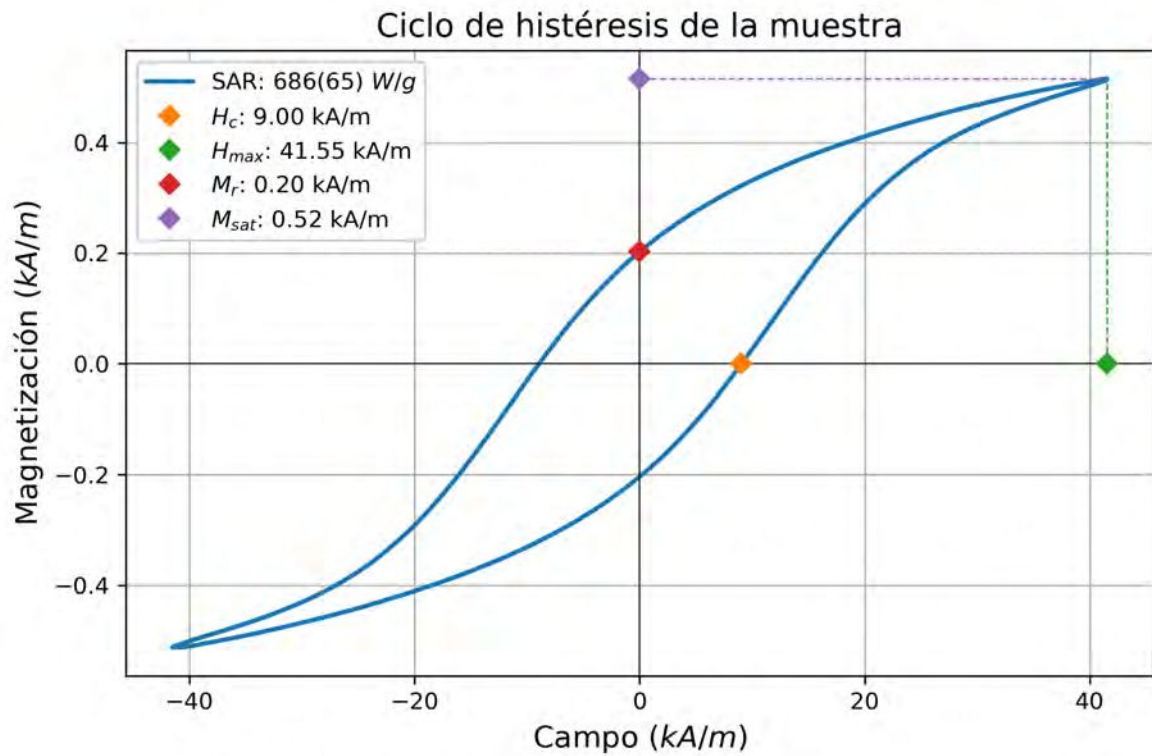
### Verificación de linealidad entre $IDC$ y $\varepsilon_R$

La amplitud del campo aplicado  $H$  se determina de una calibración previa vía la ecuación 2.7 debido a que hasta el momento, no estaba verificada la estabilidad de la proporcionalidad entre la amplitud de la FEM inducida en la bobina de referencia  $\varepsilon_R$  y la corriente  $IDC$ , parámetro de control de la fuente.

Con el objetivo de evitar incongruencias debidas a errores de nomenclatura, se buscó independizar la asignación del valor de  $H$  del valor de  $IDC$  indicado en el nombre de archivo. Para esto se procedió a estudiar una serie histórica de medidas de  $\varepsilon_R$  desarrollando un protocolo adicional para verificar la estabilidad de la proporcionalidad entre  $\varepsilon_R$  e  $IDC$ . El protocolo "Psyco\_holiday.py" toma las señales de referencia de los archivos “muestra”, “calibración” y “fondo” y trata las señales de la misma forma que "Planet\_caravan.py". Se determina el coeficiente de proporcionalidad realizando el cociente

$$\gamma = \frac{\varepsilon_R}{IDC f} \quad (3.1)$$

La salida del programa es una gráfica con valor de  $\gamma$  en función del horario de la medida analizada.



**Figura 3.5:** Ciclo histéresis de la muestra, para un FF medido a 41,55 kA/m y 300 kHz (a) y un FG medido a 17,44 kA/m y 172 kHz (b). Se detallan los parámetros de campo coercitivo  $H_c$ , campo máximo  $H_{max}$ , magnetización remanente  $M_r$ , magnetización de saturación  $M_{sat}$  y SAR. La incerteza en el valor de SAR esta dada por el área del ciclo de histéresis del paramagneto.



## Análisis de muestras en descongelamiento

Con el objetivo de estudiar la evolución de los ciclos magnéticos de muestras en descongelamiento se desarrolló un tercer protocolo: "Turbo\_lover.py". La estructura y tratamiento de las señales es similar a "Planet\_caravan.py", con la diferencia de que ahora el programa requiere sólo un archivo de calibración y de fondo. Se requiere ingresar por teclado la temperatura  $T$  de cada medida (valor por defecto 20 °C). Se calculan los parámetros de interés de cada ciclo magnético y se exportan en un archivo ASCII. El programa grafica todos los ciclos especificando la temperatura de medida. También grafica el campo coercitivo  $H_c$ , la magnetización remanente  $M_r$  y SAR en función de  $T$ .

# Capítulo 4

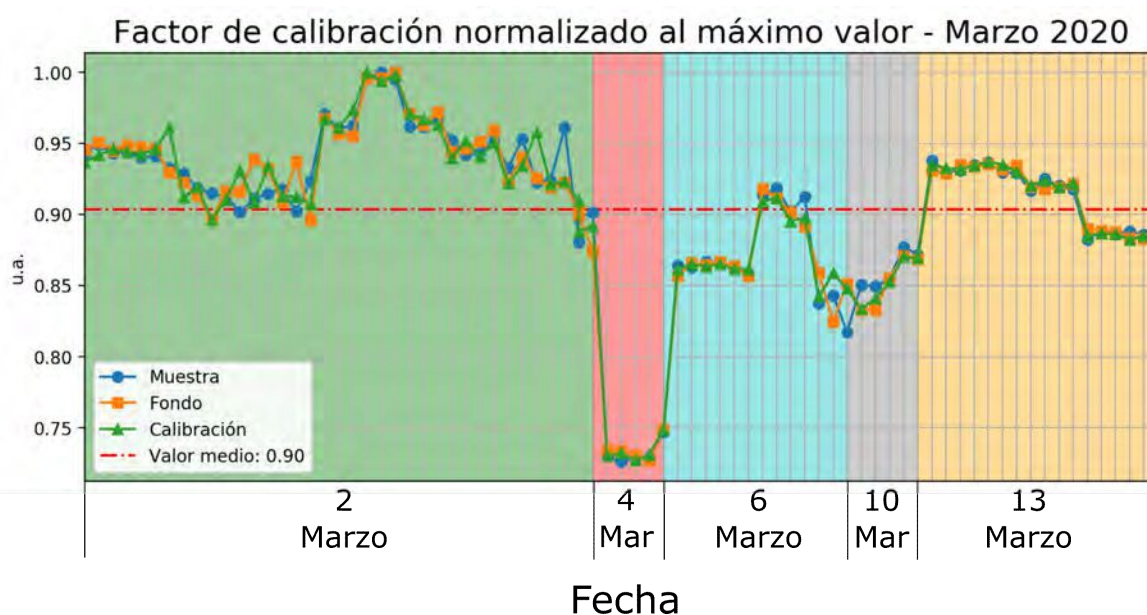
## Aplicación del protocolo desarrollado

*“There are two possible outcomes: if the result confirms the hypothesis, then you’ve made a measurement. If the result is contrary to the hypothesis, then you’ve made a discovery.”*

— Enrico Fermi [52]

### 4.1. Verificación de linealidad entre $IDC$ y $\varepsilon_R$

En la figura 4.1 se muestra factor de calibración normalizado al máximo valor para medidas ESAR realizadas en el mes de marzo de 2020.

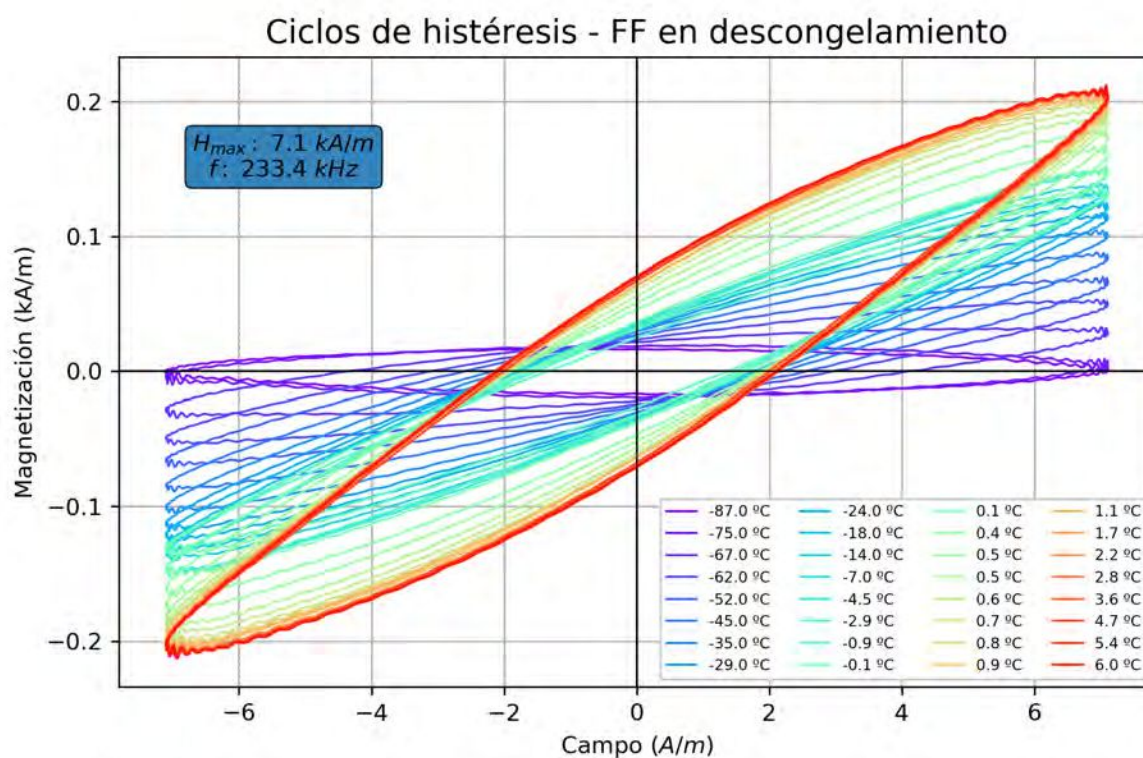


**Figura 4.1:** Factor de calibración normalizado al máximo valor para medidas realizadas en el mes de marzo de 2020.

Se observan notorias variaciones en el factor de calibración a lo largo del tiempo. Esto indica la necesidad de verificar la estabilidad mecánica de la bobina de referencia antes de utilizar su señal para determinar la amplitud del campo aplicado. A partir de estos resultados se decidió seguir obteniendo la amplitud de campo de la calibración previa con *IDC*.

## 4.2. Experimento de descongelamiento de FF

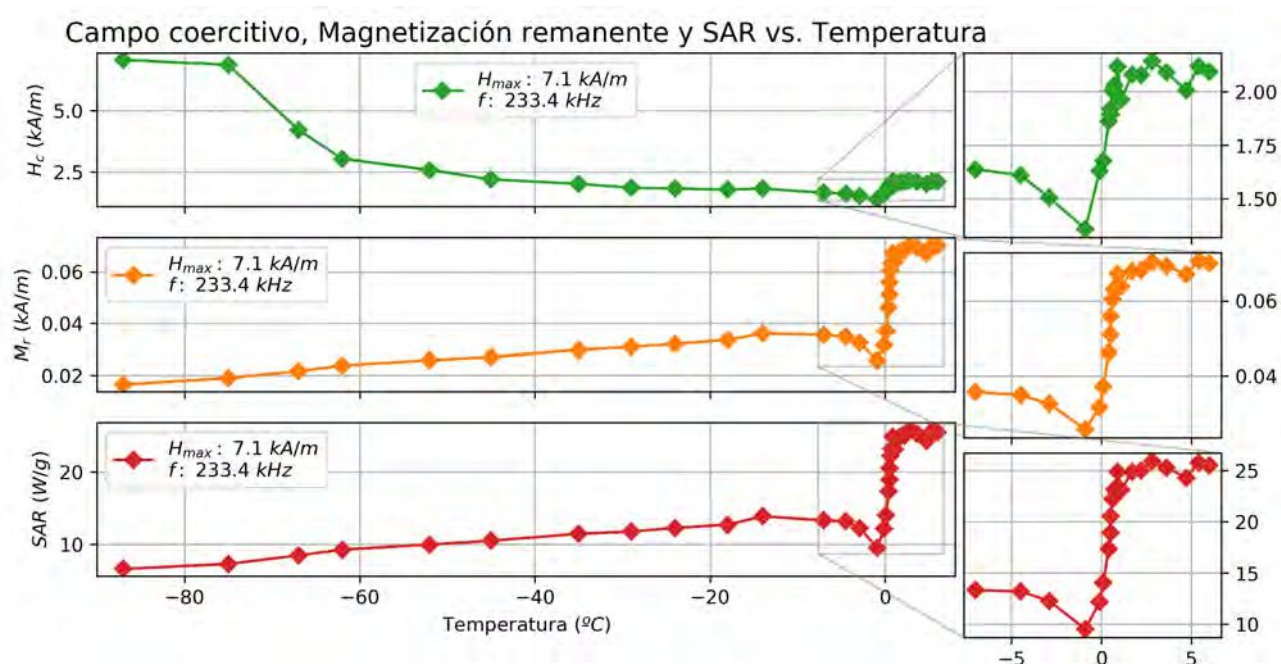
En la figura 4.2 se muestran los ciclos magnéticos de un FF en descongelamiento. Se utilizó un campo RF de 7,1 kA/m y 230 kHz.



**Figura 4.2:** Ciclos magnéticos a distintas temperaturas para un FF en descongelamiento.

Se observa dependencia de los parámetros del ciclo ( $H_c$ ,  $M_r$ , susceptibilidad) con la temperatura con una notoria transición de fase en torno a 0 °C.

A temperaturas superiores a 0,1 °C se observa un apartamiento del régimen de respuesta lineal, evidenciado en la pérdida de la forma elíptica del ciclo en pos de una forma sigmoideal.



**Figura 4.3:** Campo coercitivo  $H_c$ , magnetización remanente  $M_r$  y SAR en función de la temperatura  $T$ . Inserto: detalle del cambio de régimen en  $[-7;6]$  °C.

En la figura 4.3 se grafican el campo coercitivo  $H_c$ , la magnetización remanente  $M_r$  y el SAR en función de la temperatura  $T$ . Se pueden apreciar 4 regímenes:

- crecimiento monótono en el rango  $[-87;-14]$  °C, para  $M_r$  y SAR. Este régimen corresponde al FF en fase sólida.
- decrecimiento de  $H_c$ ,  $M_r$  y SAR en el rango  $[-14;-0,9]$  °C.
- crecimiento abrupto para  $[-0,9;1,7]$  °C.
- estabilización para los 3 parámetros a partir de  $1,7$  °C. Para  $M_r$  y SAR dicha estabilización es en torno al valor máximo. A estas temperaturas el FF se encuentra en fase líquida.

Es plausible suponer que la disipación de energía de las NPM descongela el entorno de las mismas antes que el resto de la matriz, brindándole así la posibilidad rotar, y por lo tanto de disipar mediante la interacción con el medio viscoso. El abrupto crecimiento de los parámetros en torno a  $0$  °C podría deberse a la transición de fase del FF.

# Capítulo 5

## Conclusiones

Se desarrolló un protocolo Python para el procesamiento de medidas de ciclos RF de NPM durante el descongelamiento del medio portador mediante hipertermia magnética. La rutina devuelve los ciclos magnéticos RF de las muestras estudiadas así como los parámetros característicos de los mismos. Los resultados obtenidos fueron consistentes con aquellos obtenidos mediante protocolos preexistentes. El protocolo permite el procesamiento de grandes conjuntos de medidas, con costos operacionales relativamente bajos.

Respecto al análisis de proporcionalidad entre IDC y  $\varepsilon_R$ , los resultados mostraron notables variaciones del factor de calibración. Esto impidió independizar la asignación del valor de  $H$  del valor de IDC indicado en el nombre del archivo. Se propone verificar la estabilidad mecánica de la bobina de referencia antes de utilizar su señal para determinar la amplitud de  $H$ , especialmente al medir muestras en descongelamiento debido a los importantes gradientes térmicos involucrados.

Para el descongelamiento de FF se observó una clara dependencia de los parámetros del ciclo con la temperatura así como una marcada transición de fase en torno a 0 °C. A partir de esta temperatura los ciclos se apartan del régimen de respuesta lineal, evidenciado esto en el cambio de forma elíptica a sigmoidea. El estudio de los parámetros característicos del ciclo en función de la temperatura mostró distintos regímenes, presumiblemente asociados a cambios en los mecanismos de disipación de energía de las NPM.

Se ha demostrado la viabilidad de la técnica de medida y la utilidad del protocolo de procesamiento para estudiar los ciclos RF de NPM durante el descongelamiento del medio portador. A futuro se pretende avanzar en el entendimiento de la física detrás de los procesos de relajación en los que se basa el nanocalentamiento. Para lograr esto se estudiarán los ciclos RF de descongelamiento para NPM en diversos medios, como ferrogel o tejido biológico.

# Apéndice A

## Protocolo Python

El protocolo "Planet\_caravan.py" para el análisis de medidas de hipertermia magnética se encuentra en el siguiente enlace: [PC](#).

El protocolo "Psyco\_holiday.py" para la verificación de la estabilidad de proporcionalidad entre  $IDC$  y  $\varepsilon_R$  en: [PH](#).

El protocolo "Turbo\_lover.py" para el análisis de medidas de nanocalentamiento en: [TL](#).

# Agradecimientos

A mi hermana Carla, mi mamá Silvana y mi papá Andrés, la mejor manada que pude haber tenido.

A mis amistades de fierro: Rodrigo, Javier, Lautaro y Manuel, con quienes forjamos el camino hacia la independencia en la 315, entendiendo los sacrificios que deben hacerse al vivir lejos del hogar.

A la Lic. Micaela Perone y su increíble familia por todo su apoyo.

A la flamante Lic. Inés Corte, personita maravillosa que sabe ver lo mejor de la gente.

A Javier Mosca y sus padres Eduardo y Susana por su infinita ayuda en la recta final.

A Nacho, Pedro y Marcelo por enseñarme a ver la física detrás de los fenómenos naturales y a no quedarme sólo en las cuentas. Mención especial para Quique, quien me desafió a dar un paso en la dirección incorrecta.

A aquellos docentes que motivan a la vez que enseñan.

Finalmente, a la Educación Pública de nuestra amada Argentina: sean eternos los laureles que supimos conseguir.

# Bibliografía

- [1] WHO-ONT-Global Observatory on Donation and Transplantation. Organ donation and transplantation activities. <http://www.transplant-observatory.org/>, 2021. Online; visitado Enero 2021. 1, 13
- [2] Giwa, S., Lewis, J. K., Alvarez, L., Langer, R., Roth, A. E., Church, G. M., *et al.* The promise of organ and tissue preservation to transform medicine. *Nature biotechnology*, **35** (6), 530, 2017. 1, 13
- [3] Lewis, J. K., Bischof, J. C., Braslavsky, I., Brockbank, K. G., Fahy, G. M., Fuller, B. J., *et al.* The grand challenges of organ banking: Proceedings from the first global summit on complex tissue cryopreservation. *Cryobiology*, **72** (2), 169–182, 2016. 1, 13
- [4] Chiu-Lam, A., Staples, E., Pepine, C. J., Rinaldi, C. Perfusion, cryopreservation, and nanowarming of whole hearts using colloiddally stable magnetic cryopreservation agent solutions. *Science Advances*, **7** (2), eabe3005, 2021. 1
- [5] Spaldin, N. A. Magnetic materials: fundamentals and applications. Cambridge university press, 2010. 2
- [6] Streffer, C., Van Beuningen, D. The biological basis for tumour therapy by hyperthermia and radiation. *Hyperthermia and the Therapy of Malignant Tumors*, págs. 24–70, 1987. 2
- [7] Kittel, C. Introduction to Solid State Physics. 8<sup>a</sup> ed<sup>ón</sup>. Wiley, 2004. URL [http://www.amazon.com/Introduction-Solid-Physics-Charles-Kittel/dp/047141526X/ref=dp\\_ob\\_title\\_bk](http://www.amazon.com/Introduction-Solid-Physics-Charles-Kittel/dp/047141526X/ref=dp_ob_title_bk). 3
- [8] Cullity, C. Graham (2008) introduction to magnetic materials. *Wiley-IEEE Press, New York*, **103**, 0–471. 5, 6
- [9] Li, Q., Kartikowati, C. W., Horie, S., Ogi, T., Iwaki, T., Okuyama, K. Correlation between particle size/domain structure and magnetic properties of highly crystalline fe<sub>3</sub>o<sub>4</sub> nanoparticles. *Scientific reports*, **7** (1), 1–7, 2017. 6



- [10] Varadan, V. K., Chen, L., Xie, J. Nanomedicine: design and applications of magnetic nanomaterials, nanosensors and nanosystems. John Wiley & Sons, 2008. [6](#)
- [11] Stoner, E. C., Wohlfarth, E. A mechanism of magnetic hysteresis in heterogeneous alloys. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences*, **240** (826), 599–642, 1948. [6](#), [7](#)
- [12] Brown Jr, W. F. Thermal fluctuations of a single-domain particle. *Physical review*, **130** (5), 1677, 1963. [7](#)
- [13] Néel, L. Influence des fluctuations thermiques sur l'aimantation de grains ferromagnétiques très fins. *Comptes Rendus Hebdomadaires Des Seances De L Academie Des Sciences*, **228** (8), 664–666, 1949. [8](#)
- [14] Carrey, J., Mehdaoui, B., Respaud, M. Simple models for dynamic hysteresis loop calculations of magnetic single-domain nanoparticles: Application to magnetic hyperthermia optimization. *Journal of Applied Physics*, **109** (8), 083921, 2011. [8](#)
- [15] Rosensweig, R. E. Heating magnetic fluid with alternating magnetic field. *Journal of magnetism and magnetic materials*, **252**, 370–374, 2002. [9](#), [10](#)
- [16] Beković, M., Trlep, M., Jesenik, M., Goričan, V., Hamler, A. An experimental study of magnetic-field and temperature dependence on magnetic fluid's heating power. *Journal of magnetism and magnetic materials*, **331**, 264–268, 2013. [9](#), [18](#)
- [17] Mayergoyz, I. D. Mathematical models of hysteresis and their applications. Academic Press, 2003. [9](#)
- [18] Shliomis, M. Magnetic fluids. *Soviet Physics Uspekhi*, **17** (2), 153, 1974. [11](#)
- [19] Wust, P., Hildebrandt, B., Sreenivasa, G., Rau, B., Gellermann, J., Riess, H., et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *The lancet oncology*, **3** (8), 487–497, 2002. [12](#)
- [20] Falk, M., Issels, R. Hyperthermia in oncology. *International Journal of Hyperthermia*, **17** (1), 1–18, 2001. [12](#)
- [21] Couple, E., Strohbehn, J., Bowers, E., Walsh, J. Cancer therapy with localized hyperthermia using an invasive microwave system. *Journal of Microwave Power*, **14** (2), 182–186, 1979. [12](#)
- [22] Brezovich, I. A., Young, J. H. Hyperthermia with implanted electrodes. *Medical physics*, **8** (1), 79–84, 1981. [12](#)

- [23] Roggan, A., Beuthan, J., Müller, G., Schründer, S. Medizinphysik: diagnostik und therapie mit dem laser. *Physikalische Blätter*, **55** (3), 25–30, 1999. [12](#)
- [24] Von Ardenne, M. Principles and concept 1993 of the systemic cancer multistep therapy (scmt). extreme whole-body hyperthermia using the infrared-a technique iratherm 2000–selective thermosensitisation by hyperglycemia–circulatory back-up by adapted hyperoxemia. *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft...[et al]*, **170** (10), 581, 1994. [12](#)
- [25] Ringe, K., Panzica, M., Von Falck, C. Thermoablation of bone tumors. En: RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren, tomo 188, págs. 539–550. © Georg Thieme Verlag KG, 2016. [12](#)
- [26] Vogl, T., Straub, R., Lehnert, T., Eichler, K., Lüder-Lühr, T., Peters, J., *et al.* Percutaneous thermoablation of pulmonary metastases. experience with the application of laser-induced thermotherapy (litt) and radiofrequency ablation (rfa), and a literature review. *RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, **176** (11), 1658–1666, 2004.
- [27] Beyer, L. P., Pregler, B., Niessen, C., Dollinger, M., Graf, B., Müller, M., *et al.* Robot-assisted microwave thermoablation of liver tumors: a single-center experience. *International journal of computer assisted radiology and surgery*, **11** (2), 253–259, 2016. [12](#)
- [28] Chu, K. F., Dupuy, D. E. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. *Nature Reviews Cancer*, **14** (3), 199–208, 2014. [12](#)
- [29] Jordan, A., Scholz, R., Wust, P., Fähling, H., Felix, R. Magnetic fluid hyperthermia (mfh): Cancer treatment with ac magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles. *Journal of Magnetism and Magnetic materials*, **201** (1-3), 413–419, 1999. [12](#)
- [30] Nikfarjam, M., Muralidharan, V., Christophi, C. Mechanisms of focal heat destruction of liver tumors. *Journal of Surgical Research*, **127** (2), 208–223, 2005. [12](#)
- [31] Gneveckow, U., Jordan, A., Scholz, R., Eckelt, L., Maier-Hauff, K., Johannsen, M., *et al.* Magnetic force nanotherapy. *Biomed. Tech*, **50**, 92–3, 2005. [13](#)
- [32] Johannsen, M., Gneveckow, U., Thiesen, B., Taymoorian, K., Cho, C. H., Waldöfner, N., *et al.* Thermotherapy of prostate cancer using magnetic nanoparticles: feasibility, imaging, and three-dimensional temperature distribution. *European urology*, **52** (6), 1653–1662, 2007.

- [33] Johannsen, M., Gneveckow, U., Taymoorian, K., Thiesen, B., Waldöfner, N., Scholz, R., *et al.* Morbidity and quality of life during thermotherapy using magnetic nanoparticles in locally recurrent prostate cancer: results of a prospective phase i trial. *International Journal of Hyperthermia*, **23** (3), 315–323, 2007.
- [34] Johannsen, M., Thiesen, B., Wust, P., Jordan, A. Magnetic nanoparticle hyperthermia for prostate cancer. *International Journal of Hyperthermia*, **26** (8), 790–795, 2010.
- [35] Maier-Hauff, K., Ulrich, F., Nestler, D., Niehoff, H., Wust, P., Thiesen, B., *et al.* Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Journal of neuro-oncology*, **103** (2), 317–324, 2011. [13](#)
- [36] Etheridge, M. L., Xu, Y., Rott, L., Choi, J., Glasmacher, B., Bischof, J. C. Rf heating of magnetic nanoparticles improves the thawing of cryopreserved biomaterials. *Technology*, **2** (03), 229–242, 2014. [13](#)
- [37] Wolkers, W. F., Oldenhof, H. Cryopreservation and freeze-drying protocols. Springer, 2015. [13](#)
- [38] Zhou, C.-J., Wang, D.-H., Niu, X.-X., Kong, X.-W., Li, Y.-J., Ren, J., *et al.* High survival of mouse oocytes using an optimized vitrification protocol. *Scientific reports*, **6** (1), 1–10, 2016. [13](#)
- [39] Rall, W. F., Fahy, G. M. Ice-free cryopreservation of mouse embryos at- 196 c by vitrification. *Nature*, **313** (6003), 573–575, 1985. [13](#)
- [40] Manuchehrabadi, N., Gao, Z., Zhang, J., Ring, H. L., Shao, Q., Liu, F., *et al.* Improved tissue cryopreservation using inductive heating of magnetic nanoparticles. *Science translational medicine*, **9** (379), 2017. [13](#), [14](#)
- [41] Fahy, G. M., Wowk, B. Principles of cryopreservation by vitrification. *Cryopreservation and freeze-drying protocols*, págs. 21–82, 2015. [13](#)
- [42] Eisenberg, D. P., Bischof, J. C., Rabin, Y. Thermomechanical stress in cryopreservation via vitrification with nanoparticle heating as a stress-moderating effect. *Journal of biomechanical engineering*, **138** (1), 2016. [13](#)
- [43] Taylor, M., Song, Y., Brockbank, K., Fuller, B., Lane, N., Benson, E. 22 vitrification in tissue preservation: New developments. En: Life in the frozen state, págs. 604–641. CRC Press, 2004. [13](#)

- 
- [44] Chiu-Lam, A., Rinaldi, C. Nanoscale thermal phenomena in the vicinity of magnetic nanoparticles in alternating magnetic fields. *Advanced functional materials*, **26** (22), 3933–3941, 2016. 13
- [45] Python Software Foundation. History and license. <https://docs.python.org/3/license.html>, 2013. Online; visitado Octubre 2021. 15
- [46] David, P. A. Common agency contracting and the emergence of open science institutions. *The american economic review*, **88** (2), 15–21, 1998. 15
- [47] Levine, S. S., Prietula, M. J. Open collaboration for innovation: Principles and performance. *Organization Science*, **25** (5), 1414–1433, 2014. 15
- [48] Pearce, J. M. Economic savings for scientific free and open source technology: A review. *HardwareX*, **8**, e00139, 2020. 15
- [49] Capri, A. Z. Quips, quotes, and quanta: an anecdotal history of physics. World Scientific, 2011. 16
- [50] Mehdaoui, B., Carrey, J., Stadler, M., Cornejo, A., Nayral, C., Delpech, F., *et al.* Influence of a transverse static magnetic field on the magnetic hyperthermia properties and high-frequency hysteresis loops of ferromagnetic feco nanoparticles. *Applied Physics Letters*, **100** (5), 052403, 2012. 18
- [51] Owon vds series pc oscilloscope. URL [https://www.owon.com.hk/products\\_owon\\_vds\\_series\\_pc\\_oscilloscope](https://www.owon.com.hk/products_owon_vds_series_pc_oscilloscope). 20
- [52] Jevremovic, T. Nuclear principles in engineering, tomo 2. Springer, 2009. 31