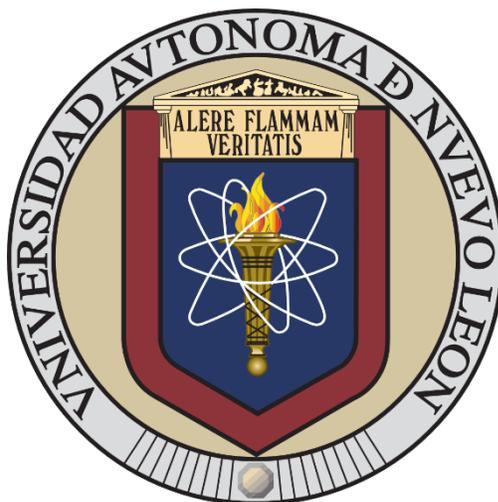


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICO MATEMÁTICAS



**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NANOESTRUCTURAS DE
 Fe_3O_4 PARA HIPERTERMIA MAGNÉTICA Y TRANSPORTE DE
FÁRMACOS**

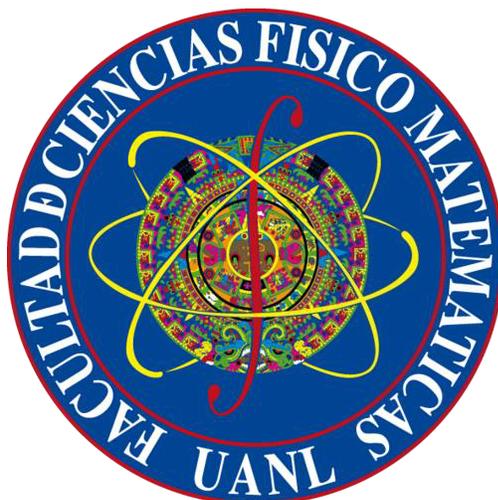
POR

ING. DAVID ALEJANDRO CAVAZOS RUBIO

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN INGENIERÍA FÍSICA INDUSTRIAL**

JULIO, 2022

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICO MATEMÁTICAS



**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NANOESTRUCTURAS DE
 Fe_3O_4 PARA HIPERTERMIA MAGNÉTICA Y TRANSPORTE DE
FÁRMACOS**

POR

ING. DAVID ALEJANDRO CAVAZOS RUBIO

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN INGENIERÍA FÍSICA INDUSTRIAL**

JULIO, 2022

Síntesis y caracterización de nanoestructuras de Fe₃O₄ para hipertermia magnética y transporte de fármacos

Los miembros del comité de tesis aprueban la tesis realizada por el alumno Ing. David Alejandro Cavazos Rubio, con matrícula 1791612, como opción al grado de Maestría en Ingeniería Física Industrial.

Dr. Carlos Luna Criado

Presidente

Dr. Raquel Mendoza Reséndez

Secretaria

Dr. Enrique Díaz Barriga Castro

Vocal

Dr. Álvaro Eduardo Cordero Franco

Subdirector Académico del Posgrado en

Ingeniería Física Industrial

DEDICATORIA

A mis padres, a mi hermana y a mi hermano, quienes siempre han estado conmigo motivándome a superarme y brindándome apoyo, cariño y enseñanzas.

AGRADECIMIENTOS

A mi director de tesis, el Dr. Carlos Luna Criado, por su apoyo, tiempo, orientación y todo el conocimiento que me proporcionó durante esta investigación relacionado con la síntesis, caracterización, propiedades magnéticas, propiedades morfológicas y aplicaciones de las nanopartículas de óxidos de hierro.

A mi codirector de tesis, el Dr. Enrique Díaz Barriga Castro, y al centro de Investigación en Química Aplicada (CIQA) por su apoyo en la caracterización morfológica y estructural de las nanoestructuras.

A la Dra. Raquel Mendoza Reséndez por sus comentarios, observaciones e interés en este trabajo y por su apoyo al proporcionar el equipo para la caracterización óptica de las nanoestructuras.

Al Dr. Arkady Zhukov y al Dr. Mihail Ipatov de la Universidad del País Vasco por sus mediciones de magnetometría.

A la Dra. María del Puerto Morales Herrero del Instituto de Ciencia de Materiales de Madrid (ICMM) por su mediciones de hipertermia magnética.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada que permitió la realización de esta investigación.

Al Centro de Investigación en Ciencias Físico Matemáticas (CICFIM), a la Facultad de Ciencias Físico Matemáticas (FCFM) y a la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL) por las instalaciones en donde se realizó gran parte de este trabajo.

CONTENIDO

Dedicatoria.....	II
Agradecimientos	III
Índice de Tablas.....	VII
Índice de Figuras	VIII
Abreviaturas.....	XIII
Resumen	XVII
1. Introducción	1
1.1. El cáncer en la actualidad.....	1
1.2. Suministro de fármacos	3
1.3. Nanotecnología y nanomateriales	6
1.4. Nanopartículas superparamagnéticas	7
1.5. Síntesis de SPIONs	9
1.6. SPIONs para el transporte de fármacos	16
1.7. SPIONs para hipertermia magnética	20
1.8. Justificación de esta investigación	22
1.9. Hipótesis	24
1.10. Objetivos.....	24
1.10.1. Objetivo general.....	24

1.10.2. Objetivos específicos	24
2. Fundamentos Teóricos	26
2.1. Distintos tipos de magnetismo	26
2.2. Superparamagnetismo.....	35
2.3. Modelo de difusión para SPIONs.....	40
2.4. Caracterización de nanomateriales	43
3. Metodología	47
3.1. Reactivos	47
3.2. Síntesis de NPs de magnetita.....	48
3.2.1. NPs de magnetita (Fe_3O_4).....	48
3.2.2. NPs de Fe_3O_4 con AO.....	49
3.2.3. NPs de Fe_3O_4 con AO y Pluronic F-127	52
3.2.4. NPs de Fe_3O_4 con Micelas DDAB	54
3.3. Caracterización experimental	55
3.3.1. Caracterización estructural.....	55
3.3.2. Caracterización morfológica.....	59
3.3.3. Caracterización óptica.....	61
3.3.4. Caracterización magnética.....	62
3.3.5. Mediciones de hipertermia magnética.....	63
3.3.6. Medición del diámetro hidrodinámico	64

4.	Resultados.....	65
4.1.	Caracterización estructural	65
4.1.1.	Difracción de rayos X (XRD)	65
4.1.2.	Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR).....	73
4.2.	Caracterización morfológica	76
4.2.1.	Microscopía electrónica de transmisión (TEM)	76
4.3.	Caracterización óptica	86
4.3.1.	Espectroscopía UV-Vis	86
4.4.	Caracterización magnética	89
4.5.	Caracterización térmica	93
4.5.1.	Análisis termogravimétrico	93
4.6.	Hipertermia magnética.....	97
4.7.	Experimentos con membranas porosas.....	99
5.	Conclusiones	104
	Referencias.....	108

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 4.1. Parámetros de red para la muestra M1.....	67
Tabla 4.2. Parámetros de red para la muestra MO1.....	68
Tabla 4.3. Parámetros de red para la muestra MO2.....	69
Tabla 4.4. Parámetros de red para la muestra MOP1.	70
Tabla 4.5. Parámetros de red para la muestra MOP2.	71
Tabla 4.6. Parámetros de red para la muestra MM1.....	72
Tabla 4.7. Tipo de interacción entre los átomos del metal y el extremo carboxilado.....	74
Tabla 4.8. Parámetros del ajuste Gaussiano y del ajuste LogNormal de la muestra MOP2.....	81
Tabla 4.9. Parámetros del ajuste Gaussiano y del ajuste LogNormal de la muestra MM1.....	84
Tabla 4.10. Brechas de bandas ópticas para transiciones directas de cada muestra.....	88
Tabla 4.11. Concentración, diferencia de temperaturas y SAR de las muestras MM1 y MOP2.....	98
Tabla 4.12. Resultados de la muestra MM1 y MOP2 en los experimentos con membranas porosas.....	102
Tabla 4.13. Resultados de la muestra MOP2 en los experimentos con membranas porosas realizados de manera independiente.	103

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1. a) División celular controlada. La proliferación celular de las células normales se detiene. b) División celular no controlada. Proliferación neoplásica.	2
Figura 1.2. Efectos secundarios de la quimioterapia.	5
Figura 1.3. De izquierda a derecha. Estructura atómica de nanotubos de carbono, grafeno y fullerenos.	6
Figura 1.4. Esquema representativo de la estructura de un SPION. Basado en la referencia [12].....	8
Figura 1.5. Deposición física de vapor (PVD).	10
Figura 1.6. Deposición química de vapor (CVD).	11
Figura 1.7. Ablación por láser pulsado.	12
Figura 1.8. Litografía por haz de electrones.	13
Figura 1.9. Método de coprecipitación química.....	14
Figura 1.10. Síntesis hidrotermal.	15
Figura 1.11. Nanoportadores utilizados en sistemas de transporte dirigido de fármacos.	17
Figura 1.12. Relajación de Néel y relajación Browniana.	21
Figura 2.1. Comportamiento de la magnetización en respuesta de un campo magnético externo en un material diamagnético.....	28
Figura 2.2. Comportamiento de la magnetización en respuesta de un campo magnético externo en un material paramagnético.	29

Figura 2.3. Comportamiento de la magnetización en respuesta de un campo magnético externo en un material antiferromagnético.	31
Figura 2.4. Comportamiento de la magnetización en respuesta de un campo magnético externo en un material ferromagnético.	32
Figura 2.5. Comportamiento de la magnetización en respuesta de un campo magnético externo en un material ferrimagnético.	34
Figura 2.6. Transición de una partícula multidominio a monodominio.	36
Figura 2.7. Barrera de energía de anisotropía.	37
Figura 2.8. Comportamiento de la magnetización en respuesta de un campo magnético externo en un material superparamagnético.	38
Figura 3.1. Nanopartículas de Magnetita.	48
Figura 3.2. Solución de Cloruro férrico, cloruro ferroso y agua destilada.	49
Figura 3.3. Formación de NPs de magnetita.	50
Figura 3.4. Separación de fases.	50
Figura 3.5. NPs de magnetita con ácido oleico, primer caso.	51
Figura 3.6. Separación de fases en agitación mecánica.	51
Figura 3.7. NPs de magnetita con ácido oleico, segundo caso.	52
Figura 3.8. Medición del cloruro férrico y cloruro ferroso.	52
Figura 3.9. Solución con ácido oleico antes y después de añadir hidróxido de amonio.	53
Figura 3.10. NPs de magnetita con ácido oleico y Pluronic F-127.	53
Figura 3.11. NPs de magnetita con micelas.	54
Figura 3.12. Esquema de XRD.	56
Figura 3.13. Difractograma correspondiente a NPs de magnetita.	57

Figura 3.14. Esquema de un espectrómetro FTIR.	58
Figura 3.15. Esquema de un microscopio electrónico de transmisión.	60
Figura 3.16. Esquema de la espectroscopía UV-Vis.....	62
Figura 4.1. Difractogramas de las muestras de magnetita.....	65
Figura 4.2. Ajuste Lorentziano para la muestra M1.	67
Figura 4.3. Ajuste Lorentziano para la muestra MO1.....	68
Figura 4.4. Ajuste Lorentziano para la muestra MO2.....	69
Figura 4.5. Ajuste Lorentziano para la muestra MOP1.	70
Figura 4.6. Ajuste Lorentziano para la muestra MOP2.	71
Figura 4.7. Ajuste Lorentziano para la muestra MM1.	72
Figura 4.8. Espectros infrarrojos del ácido oleico y la muestra de magnetita con ácido oleico (MO2).....	73
Figura 4.9. Espectros infrarrojos del ácido oleico, Pluronic F-127 y la muestra de magnetita con ácido oleico y Pluronic F-127 (MOP2).....	75
Figura 4.10. Espectros infrarrojos de las micelas DDAB y la muestra con micelas DDAB (MM1).....	76
Figura 4.11. Imágenes TEM de la muestra M1.	77
Figura 4.12. Imagen SAED de la muestra M1.	78
Figura 4.13. Imágenes TEM de la muestra MOP2.....	79
Figura 4.14. Imagen TEM de la muestra MOP2.....	80
Figura 4.15. Distribución de tamaños, curva acumulativa, ajuste Gaussiano y ajuste LogNormal de la muestra MOP2.	81
Figura 4.16. Imagen SAED de la muestra MOP2.	82
Figura 4.17. Imágenes TEM de la muestra MM1.....	83

Figura 4.18. Imagen TEM de la muestra MM1.....	84
Figura 4.19. Distribución de tamaños, curva acumulativa, ajuste Gaussiano y ajuste LogNormal de la muestra MM1.	85
Figura 4.20. Imagen SAED de la muestra MM1.....	86
Figura 4.21. Espectro UV-Vis de las muestras M1, MO2, MOP2 y MM1.....	87
Figura 4.22. Análisis Tauc de las muestras.	88
Figura 4.23. Análisis Tauc de las muestras (continuación).....	89
<i>Figura 4.24. a) Dependencia de la magnetización de la muestra MOP2 con el campo a 4K, 50K, 100K, 150K, 200K y 300K. b) Mismas dependencias en el régimen de -600 Oe a 600 Oe.</i>	<i>90</i>
Figura 4.25. Dependencia del campo coercitivo de la muestra MOP2 con la temperatura.....	90
Figura 4.26. Curvas ZFC y FC para la muestra MOP2.....	91
Figura 4.27. a) Dependencia de la magnetización de la muestra MM1 con el campo a 4K, 50K, 100K, 150K, 200K y 300K. b) Misma dependencia en el régimen de -600 a 600 Oe.....	92
Figura 4.28. Dependencia del campo coercitivo de la muestra MM1 con la temperatura.....	92
Figura 4.29. Curvas ZFC y FC para la muestra MM1.	93
Figura 4.30. Análisis termogravimétrico para la muestra MO2.	94
Figura 4.31. Análisis termogravimétrico para la muestra MOP2.....	95
Figura 4.32. Análisis termogravimétrico para la muestra MM1.	96
Figura 4.33. Capacidad de calentamiento de las muestras MOP2 y MM1 con la aplicación de un campo magnético de corriente alterna.	97

Figura 4.34. Membranas porosas (éster de celulosa mixta, ME 27 de GE Healthcare). 100

Figura 4.35. Experimentos con membranas. 100

Figura 4.36. Diámetros hidrodinámicos promedio de las muestras MM1 y MOP2. 101

ABREVIATURAS

α -Fe₂O₃: Hematites

γ -Fe₂O₃: Maghemita

AMF: Campo magnético alterno (*alternating magnetic field*)

AO: Ácido oleico

BF: Campo claro (*bright field*)

CdTe: Teluro de cadmio

CH₃(CH₂)₄CH₃: Hexano

C₁₈H₃₄O₂: Ácido oleico

CVD: Deposición química de vapor (*chemical vapor deposition*)

DDAB: Bromuro de didecil dimetilamonio (*didecyldimethylammonium bromide*)

DF: Campo oscuro (*dark field*)

DLS: Dispersión de luz dinámica (*dynamic light scattering*)

DOX: Doxorrubicina

EDX: Análisis de rayos X de energía dispersiva (*energy dispersive X-ray spectroscopy*)

FC: Enfriamiento con campo (*field-cooled*)

FDA: Administración de medicamentos y alimentos (*Food and Drug Administration*)

Fe: Hierro

FeCl₂: Cloruro de hierro (II)

FeCl₃: Cloruro de hierro (III)

F.e.m.: Fuerza electromotriz

FeO: Óxido de hierro (II)

Fe₃O₄: Magnetita

FTIR: Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (*Fourier-transform infrared spectroscopy*)

Gd: Gadolinio

H₂O: Agua

HRTEM: Microscopía electrónica de transmisión de alta resolución (*high resolution transmission electron microscopy*)

IARC: Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (*International Agency for Research on Cancer*)

ICP-MS: Espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (*inductively coupled plasma mass spectrometry*)

IR: Espectroscopía infrarroja (*infrared spectroscopy*)

JCPDS: Comité Conjunto de Estándares de Difracción de Polvo (*Joint Committee on Powder Diffraction Standards*)

KBr: Bromuro de potasio

MCL: Longitudes de coherencia media (*mean coherence lengths*)

MION: Nanopartícula magnética de óxido de hierro (*magnetic iron oxide nanoparticle*)

Mn: Manganeso

MNP: Nanopartícula magnética (*magnetic nanoparticle*)

NaBH₄: Borohidruro de sodio

NH₃: Amoniac

NH₄OH: Hidróxido de amonio

NP: Nanopartícula (*nanoparticle*)

OH: Hidróxido

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCL: Policaprolactona

PEG: Polietilenglicol

PLA: Ácido poliláctico (*polylactic acid*)

PLGA: Ácido poliláctico-co-glicólico (*poly lactic-co-glycolic acid*)

PVD: Deposición física de vapor (*physical vapor deposition*)

QDs: Puntos cuánticos (*quantum dots*)

SAED: Difracción de electrones de área selecta (*selected area electron diffraction*)

SAR: Tasa de absorción específica (*specific absorption rate*)

SEM: Microscopía electrónica de barrido (*scanning electron microscopy*)

SPION: Nanopartícula superparamagnética de óxido de hierro (*superparamagnetic iron oxide nanoparticle*)

SQUID: Dispositivos superconductores de interferencia cuántica (*superconducting quantum interference device*)

STEM: Microscopía electrónica de transmisión y barrido (*scanning transmission electron microscopy*)

TEM: Microscopía electrónica de transmisión (*transmission electron microscopy*)

UV: Ultravioleta

UV-Vis: Ultravioleta-visible

VSM: Magnetómetro de muestra vibrante (*vibrating-sample magnetometer*)

WAXS: Dispersión de rayos X de ángulo ancho (*wide-angle X ray scattering*)

XRD: Difracción de rayos X (*X-ray diffraction*)

ZFC: Enfriamiento con campo cero (*zero-field-cooled*)

RESUMEN

En la actualidad, las quimioterapias convencionales para el tratamiento del cáncer suministran dosis considerables de fármacos antineoplásicos que actúan de manera indiscriminada dentro del cuerpo, afectando no sólo a las células de cáncer, sino también a las células sanas. Para solucionar esta problemática, se han propuesto sistemas de transporte dirigido de fármacos que permiten el uso de menores dosis y reducir los efectos secundarios. Las nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro (SPIONs, por sus siglas en inglés) pueden ser dirigidas dentro del cuerpo humano al aplicar un campo magnético externo, por lo que son excelentes nanoportadores de fármacos en este tipo de terapias. La hipertermia magnética ha sido otra alternativa para mejorar los resultados brindados por las terapias convencionales, al utilizar NPs magnéticas y campos magnéticos de corriente alterna. En el presente trabajo, se han sintetizado y caracterizado distintos tipos de nanoestructuras superparamagnéticas de magnetita (magnetita pura, magnetita con ácido oleico, magnetita con ácido oleico y Pluronic F-127 y magnetita con micelas DDAB) con el fin de evaluar su potencial en quimioterapias dirigidas, mediante experimentos de localización magnética con membranas porosas, y tratamientos de hipertermia magnética contra el cáncer.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EL CÁNCER EN LA ACTUALIDAD

El cáncer, también conocido como neoplasia maligna, es una de las principales causas de muerte alrededor del mundo, siendo la primera, o bien la segunda, causa de defunción para personas menores de 70 años en 112 de 183 países de acuerdo con una estimación realizada en 2019 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), [1] por lo que representa un problema mayor que afecta directamente la salud, así como, la calidad y la esperanza de vida de las personas en la gran mayoría de los países del mundo.

Las estimaciones del GLOBOCAN (Observatorio global de cáncer) 2020 producidas por el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) indican que hubo 19.3 millones de casos nuevos de cáncer y casi 10 millones de muertes debidas al cáncer en el año 2020. Más aún, se estima que se presenten alrededor de 28.4 millones de casos nuevos a nivel mundial en 2040, es decir, 47% más casos que en 2020. [1] Estas cifras nos permiten dimensionar la elevada tasa de mortalidad que es provocada por los distintos tipos de cáncer y la importancia de su tratamiento e investigación.

El cáncer consiste en un grupo de enfermedades que tienen como característica principal el crecimiento y propagación descontrolada de células anormales. [2] Las células normales, a diferencia de las células cancerígenas, crecerán y se reproducirán en el cuerpo según sea necesario, y morirán al envejecer. En este proceso, ejemplificado en la figura 1.1 a), la muerte de las células dañadas es programada por medio de mecanismos como la apoptosis antes de dividirse. Cuando este proceso de destrucción de células enfermas se ve afectado, las células neoplásicas continúan dividiéndose sin interrupción. Este crecimiento no controlado, también conocido como proliferación neoplásica, puede tener como consecuencia que el número de células cancerosas sea mayor que el de células

normales, como se muestra en la figura 1.1 b), lo que conlleva a un funcionamiento erróneo de los genes vitales. Los tumores malignos se forman cuando las células cancerosas logran formar masas, debido a su continua división. Estos tumores están compuestos por diferentes tipos de células cancerígenas que contribuyen a la heterogeneidad tumoral. [3] Cuando los tumores no están formados por células cancerígenas se les llama tumores benignos.

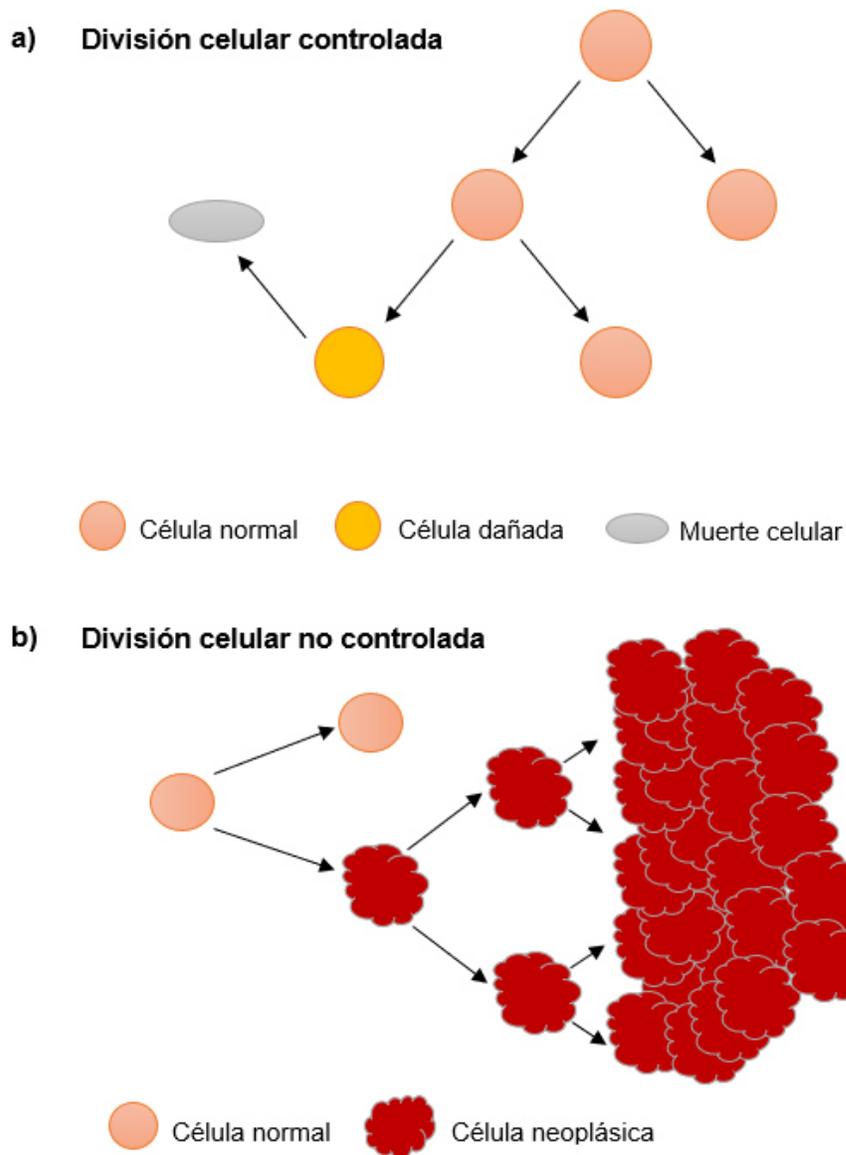


Figura 1.1. a) División celular controlada. La proliferación celular de las células normales se detiene. b) División celular no controlada. Proliferación neoplásica.

Cada tipo de cáncer recibe su nombre dependiendo de la parte del cuerpo en donde éste se originó, sin importar si el cáncer es metastático, esto es que las células cancerosas se diseminan a diferentes partes del cuerpo. Por lo anterior, existe una gran variedad de tipos de cáncer, los cuales pueden clasificarse de manera muy general como cánceres hematológicos o cánceres de tumor sólido.

Los cánceres hematológicos son aquellos en los que el cáncer se desarrolla en las células de la sangre. Algunos ejemplos de este tipo de cáncer son la leucemia, el linfoma y el mieloma múltiple. Por otra parte, los cánceres de tumor sólido son todos los otros tipos de cáncer que se originan en cualquier otro órgano o tejido del cuerpo, por ejemplo, el cáncer de mama, de pulmón y de próstata. [4]

En particular, los tipos de cáncer que se presentan mayormente en mujeres son el cáncer de mama, cáncer en los pulmones y bronquios, colon y recto, cuerpo uterino y tiroides. Análogamente, en los hombres la mayoría de los tipos de cáncer acontecen en la próstata, los pulmones y bronquios, colon y recto y en la vejiga urinaria. [5]

Los tratamientos más comunes para combatir los diferentes tipos de cáncer son la quimioterapia, la radioterapia, cirugía y la inmunoterapia. [6] La quimioterapia consiste en la implementación de fármacos antineoplásicos para eliminar las células cancerosas, la radioterapia utiliza radiación para contraer los tumores malignos y matar las células anormales, en la cirugía se remueve el tumor del cuerpo, y en la inmunoterapia se suministran sustancias que brindan ayuda al sistema inmunológico para combatir el cáncer.

1.2. SUMINISTRO DE FÁRMACOS

Entre las terapias convencionales en las que se emplean fármacos para tratar el cáncer se encuentran la quimioterapia, la radioterapia interna y el uso de inhibidores de puntos de control inmunológicos, el cual es un tipo de inmunoterapia.

En el caso de la radioterapia interna, se coloca una fuente de radiación líquida o sólida dentro del cuerpo del paciente. [6] A pesar de que la fuente de radiación se encuentra localizada en el tumor, la radiación puede llegar a afectar las células que se encuentren cerca de éste, teniendo como consecuencia efectos secundarios tales como la pérdida de cabello, fatiga, diarrea entre otros. Esta terapia puede ser empleada mediante el uso de radiofármacos para poder lograr que la radiación solo perjudique a las células cancerígenas.

En inmunoterapia, los inhibidores de puntos de control inmunológicos, también llamados medicamentos de inmunoterapia, no atacan directamente las células cancerosas. Estos fármacos evitan que las proteínas en la superficie de las células inmunes se unan con otras proteínas en células cancerígenas, ya que esta unión puede impedir que el sistema inmunológico elimine el cáncer. [6]

La quimioterapia es un tratamiento contra el cáncer en el cual se suministran fármacos antineoplásicos de manera oral o intravenosa con el objetivo de eliminar o desacelerar el crecimiento y la propagación de las células cancerosas. Es utilizada para combatir la mayoría de los tipos de cáncer que existen y puede ser acompañada de otros tratamientos como la radioterapia o terapias de hipertermia.

En este tipo de terapia los fármacos son administrados en dosis considerables y actúan de manera indiscriminada dentro del cuerpo; en otras palabras, los fármacos atacan tanto a las células cancerígenas como a las células normales. Lo anterior tiene como resultado la aparición de efectos secundarios, entre los cuales se encuentran fatiga, úlceras de boca, náuseas y pérdida de cabello, [6] sin embargo pueden presentarse efectos de mayor gravedad como anemia aplásica, problemas de fertilidad, problemas gastrointestinales agudos, problemas nerviosos, neuropatía periférica y problemas en el hígado. [4] Otra consecuencia del suministro indiscriminado de los fármacos es el resultado poco efectivo de la terapia, lo que lleva a la necesidad de incrementar la dosis, lo que a su vez conlleva a un incremento en el costo del tratamiento y a los efectos secundarios previamente mencionados.

La figura 1.2 muestra como la quimioterapia puede llegar a causar una gran cantidad de efectos secundarios en distintas partes del cuerpo del paciente debido a su administración no localizada de los fármacos antineoplásicos.

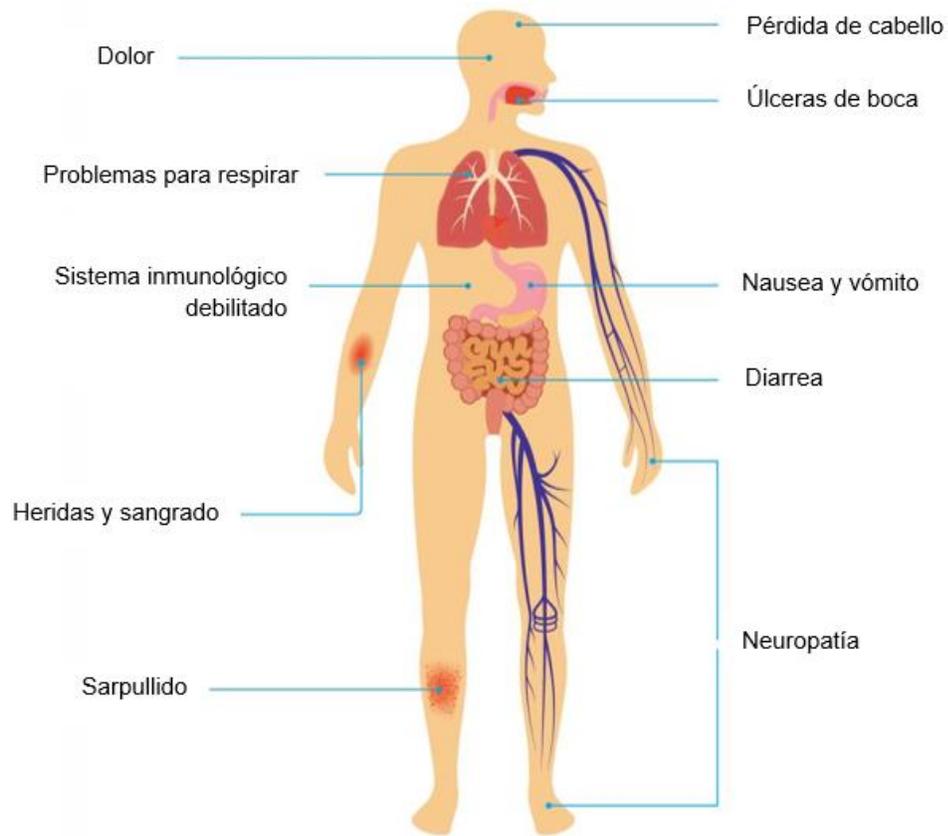


Figura 1.2. Efectos secundarios de la quimioterapia. [7]

Actualmente, se han realizado diversos estudios e investigaciones empleando nanotecnología para el transporte y liberación de fármacos, con la intención de solucionar las limitaciones y dificultades presentes en las terapias convencionales contra el cáncer en las que es necesario la administración de medicamentos.

En particular, el uso de nanotecnología para el transporte de fármacos antineoplásicos ha demostrado ser una innovación con gran potencial para el desarrollo y ejecución de quimioterapias efectivas que logren eliminar el cáncer en el paciente y evitar la aparición de efectos secundarios no deseados.

1.3. NANOTECNOLOGÍA Y NANOMATERIALES

Se le atribuye el término de nanotecnología al área o campo de investigación y desarrollo que tiene como enfoque principal el diseño, la síntesis, la caracterización y el aprovechamiento práctico de los nanomateriales, los cuáles son estructuras funcionales que cuentan por lo menos con una de sus dimensiones en la escala nanométrica. La nanotecnología también se dedica al estudio y manipulación de las propiedades de estos materiales en la escala de los nanómetros en función de la aplicación en la que se esté trabajando.

Cuando los materiales se encuentran a escala nanométrica se presentan nuevas propiedades y fenómenos inusuales o diferentes a los que se esperarían obtener cuando están en bulto. Además, sus propiedades, sean magnéticas, mecánicas, ópticas, químicas o biológicas, pueden modificarse y controlarse si se varía el tamaño y/o la forma. Un ejemplo común de cómo la forma afecta directamente las propiedades, y en consecuencia las aplicaciones del nanomaterial es el carbono. Los fullerenos, el grafeno y los nanotubos de carbono son tres distintas formas alotrópicas de este material. Los primeros se encuentran en forma relativamente esférica, los nanotubos, como puede inferirse por su nombre, tienen forma cilíndrica, y el grafeno se presenta en forma de lámina, esto se muestra en la figura 1.3.

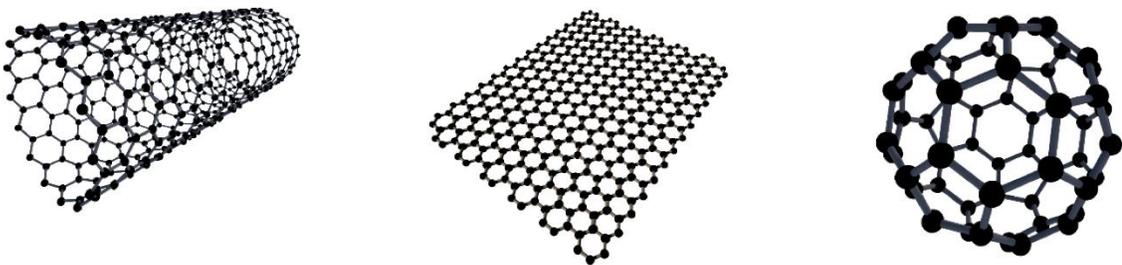


Figura 1.3. De izquierda a derecha. Estructura atómica de nanotubos de carbono, grafeno y fullerenos. [8]

Los fullerenos tienen aplicaciones como lubricantes, superconductores, en dispositivos de grabación, en catálisis química y en imágenes médicas. Los

nanotubos de carbono, por su parte, pueden utilizarse en memorias RAM, sensores, ropa, volantes de inercia, nano-pinzas, entre otras. Mientras que el grafeno debido a su alta conductividad térmica y eléctrica, alta elasticidad y dureza, ligereza y menor consumo de electricidad es uno de los nanomateriales de mayor interés en la actualidad para aplicaciones en componentes electrónicos, pantallas flexibles, celdas solares, conductores eléctricos, sensores y recubrimientos protectores. [9]

Un ejemplo del cambio de las propiedades de los materiales al modificar sus dimensiones a nanómetros es el telurio de cadmio (CdTe). Este material en bulto presenta una enorme dificultad para solubilizarlo, sin embargo, los puntos cuánticos, QDs por sus siglas en inglés, de telurio de cadmio son solubles en agua, más aún, sus propiedades ópticas también se ven modificadas, pues al ser irradiados con luz ultravioleta sus colores son distintos a los que se observan si son irradiados con luz blanca. [10]

Como se ha mencionado, los materiales a escala nanométrica presentarán nuevas y distintas propiedades en función de su tamaño y forma. Una de las propiedades de mayor interés debido a sus aplicaciones es el superparamagnetismo, presente en algunas nanopartículas, ya sean, ferromagnéticas, ferrimagnéticas [11] o incluso en nanopartículas de materiales antiferromagnéticos. [12]

1.4. NANOPARTÍCULAS SUPERPARAMAGNÉTICAS

Las nanopartículas superparamagnéticas, debido a efectos térmicos, presentan un momento magnético cuya orientación es inestable, no experimentando una magnetización efectiva si no hay un campo magnético presente, sin embargo, en presencia de un campo magnético externo, estas nanopartículas muestran un comportamiento magnético, asimismo, otra característica importante es que sus momentos magnéticos se alinean en dirección del campo magnético externo. [13] Las nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro, también llamadas SPIONs por sus siglas en inglés, han sido estudiadas debido a sus propiedades

previamente descritas y han demostrado un uso efectivo en una gran variedad de aplicaciones. [14] Las SPIONs son partículas formadas por cristales de óxido de hierro, las cuales pueden ser modificadas en su superficie para obtener o adquirir estabilidad coloidal en un medio acuoso. [12] La figura 1.4 muestra una representación del núcleo, la coraza y una capa de agua.

Los óxidos de hierro pueden encontrarse en la naturaleza en distintas formas, como óxido de hierro (II) (FeO), hematites (α -Fe₂O₃) y maghemita (γ -Fe₂O₃). La magnetita (Fe₃O₄) es el óxido de hierro más común encontrado en la naturaleza y también es el más útil, pues ya se ha utilizado en distintas aplicaciones en diferentes áreas de investigación. [15]

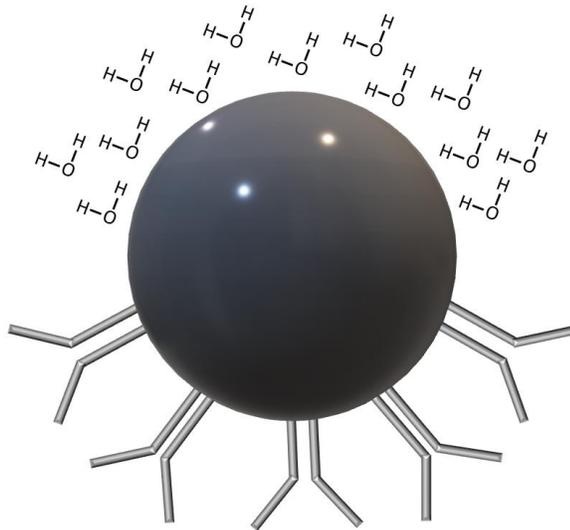


Figura 1.4. Esquema representativo de la estructura de un SPION. Basado en la referencia [12]

Las SPIONs han sido de gran interés en la comunidad científica gracias a su relativa baja toxicidad, y al hecho de que sus superficies puedan ser modificadas con algún revestimiento que sea biocompatible, con la intención de usarlas en combinación con moléculas terapéuticas, dirigidas y de imagen. [16]

Es necesario que las SPIONs reciban cierto revestimiento en su superficie, normalmente se utilizan polisacáridos, para poder incrementar su estabilidad coloidal, así como su biocompatibilidad, de modo que puedan ser utilizadas en aplicaciones biomédicas. [17] Este tipo de revestimientos evitan la tendencia que

tienen las SPIONs a aglomerarse, lo cual previene un inconveniente importante en aplicaciones *in-vivo*, pues la aglomeración de nanoestructuras reduce su estabilidad al dispersarse. [18]

Los polímeros aceptados por la administración de medicamentos y alimentos de los Estados Unidos, FDA por sus siglas en inglés, para ser utilizados en conjunto con los óxidos de hierro son la policaprolactona (PCL), polietilenglicol (PEG), ácido poliláctico (PLA), ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA), dextrano, quitosano, entre otros. [19]

Las propiedades fisicoquímicas y las interacciones biológicas de las nanopartículas dependen de sus estructuras, de ahí la importancia que tiene el control en el tamaño y la morfología de las nanopartículas magnéticas de óxido de hierro para su uso en aplicaciones biomédicas. [20]

Por lo anterior, es fácil ver que la síntesis de las nanopartículas toma un papel fundamental en las propiedades y posibles aplicaciones que podrá tener el nanomaterial, en particular las SPIONs. Existen dos aproximaciones para realizar la síntesis de nanoestructuras, la aproximación "*top-down*" (de arriba hacia abajo) y la aproximación "*bottom-up*" (de abajo hacia arriba). La primera consiste en partir de material en bulto e ir removiendo material hasta obtener las nanoestructuras. En la segunda, las nanopartículas son sintetizadas al utilizar procesos de nucleación, esta puede ser homogénea o heterogénea.

1.5. SÍNTESIS DE SPIONs

Es posible sintetizar nanoestructuras por diferentes métodos los cuales pueden ser físicos, químicos o biológicos. [21] Entre los métodos físicos se encuentran la deposición en fase gaseosa, ablación por láser pulsado, pirólisis inducida por láser, molienda de bolas de potencia, litografía por haz de electrones y combustión. Los métodos químicos consisten en coprecipitación química, reacciones oxidación-reducción, descomposición térmica, microemulsiones y síntesis hidrotermal. Por último, los biológicos pueden realizarse utilizando extractos de plantas u otros agentes biológicos. En este trabajo se hará uso del

método de coprecipitación química para la síntesis de nanopartículas de magnetita. También, oxidación-reducción en presencia de estructuras micélicas.

Métodos físicos

Deposición en fase gaseosa

Este método de síntesis incluye la deposición física de vapor (PVD por sus siglas en inglés) y la deposición química de vapor (CVD por sus siglas en inglés). [21] En el primero, el material es convertido en vapor por medios físicos, el vapor es transportado a una región de baja presión hacia el sustrato, luego, el vapor se condensa en el sustrato para formar una película delgada, [22] este proceso es mostrado en la figura 1.5.

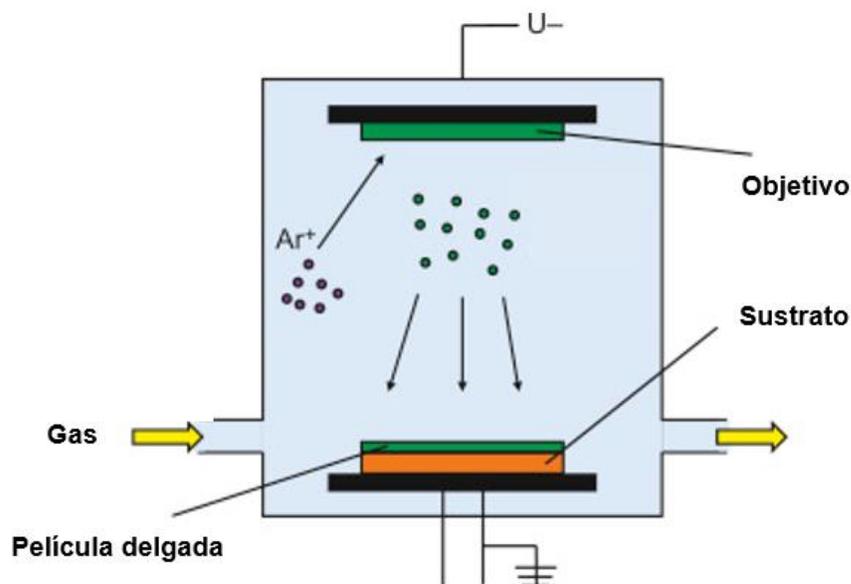


Figura 1.5. Deposición física de vapor (PVD). [22]

La figura 1.6 ejemplifica el proceso de deposición química de vapor, la cual consiste en introducir el material convertido en vapor a un horno que se encuentra en condiciones de alta temperatura y baja presión o bien a presión atmosférica, finalmente el vapor se condensa en el sustrato formando películas delgadas o nanopartículas finas.

Por razones evidentes, se busca sintetizar nanoestructuras con el menor riesgo posible de que éstas se vean contaminadas durante el proceso, esto es debido a que la pureza de las partículas resultantes es otro factor que determinará las propiedades y la estructura del nanomaterial.

Gracias a que, en estados gaseosos, o en vapor, no se presentan impurezas o contaminantes que, sí surgen en la fase líquida, las nanopartículas obtenidas por deposición en fase gaseosa suelen ser más puras que aquellas resultantes por métodos de síntesis en los que se involucra algún líquido. [21]

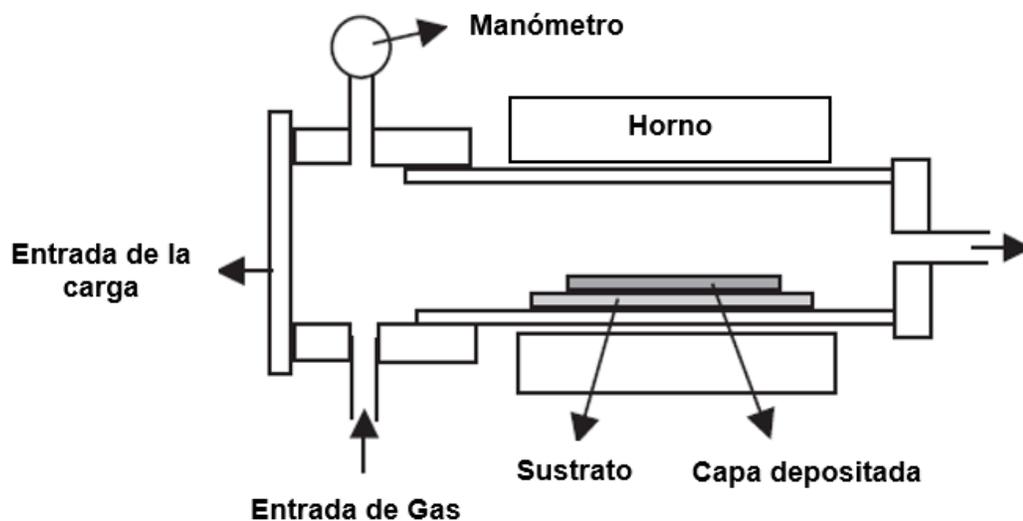


Figura 1.6. Deposición química de vapor (CVD). [23]

Ablación por láser pulsado

Debido a que con esta síntesis es posible mantener de manera más efectiva, en comparación con otras técnicas, condiciones como temperatura, presión y densidad, se ha convertido en una técnica prometedora para producir nanopartículas en las que dichas condiciones se encuentren controladas. [21] El proceso se muestra en la figura 1.7 y consiste en la ablación del material por medio de un láser que pasa a través de una lente, obteniendo como resultado la nucleación y el crecimiento de las nanopartículas a partir de una reacción generada por el material que fue sometido a ablación láser, el solvente y las

partículas ionizadas del blanco que se forman en la pluma de plasma producida por la misma ablación. [21]

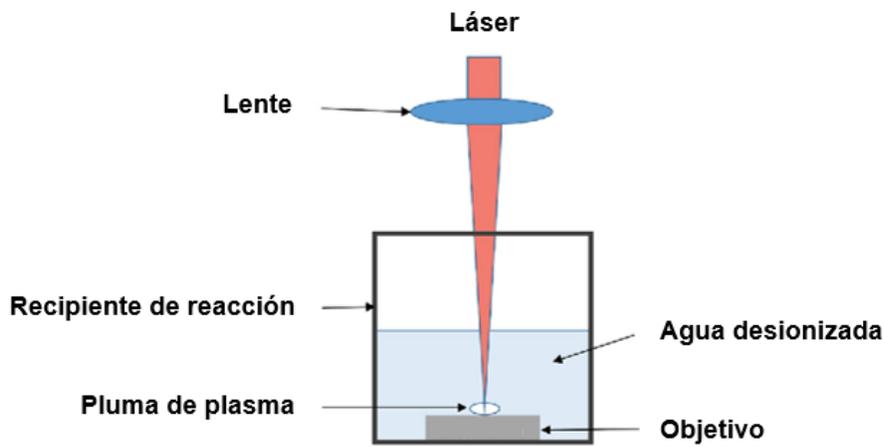


Figura 1.7. Ablación por láser pulsado. [24]

Pirólisis inducida por láser

En este método, los gases precursores interactúan con el láser al ser introducidos dentro de una cámara, luego, se generan altas temperaturas debido a la alta potencia del láser, lo anterior provoca la nucleación y el crecimiento de las nanopartículas. Por último, las nanopartículas son recolectadas después de haber pasado por un filtro. [25] A pesar de que se producen nanopartículas pequeñas con este método, su distribución de tamaños es bastante amplia ya que es difícil obtener nanopartículas con tamaños uniformes. [21]

Molienda de bolas de potencia

En este proceso una mezcla de material en polvo es introducido en un molino para después ser sometido a colisiones de alta energía contra las bolas de potencia. [26] En el caso de las SPIONs, se ha reportado que el uso de agua fomenta la oxidación de la molécula de hierro a diferentes tipos de óxidos de hierro en función del tiempo de molienda. [21]

Litografía por haz de electrones

El método de litografía por haz de electrones es ejemplificado en la figura 1.8. Es una técnica directa de escritura, que hace uso de un haz de electrones dirigido hacia un material sensible a los electrones, este material es modelado o estampado y desarrollado. [27] Se han reportado estudios en los que se ha logrado sintetizar magnetita al implementar una ruta hidrotérmal asistida por aniones. Sin embargo, este método consume una gran cantidad de tiempo, tiene un costo alto, limitaciones de resolución, entre otras desventajas. [21]

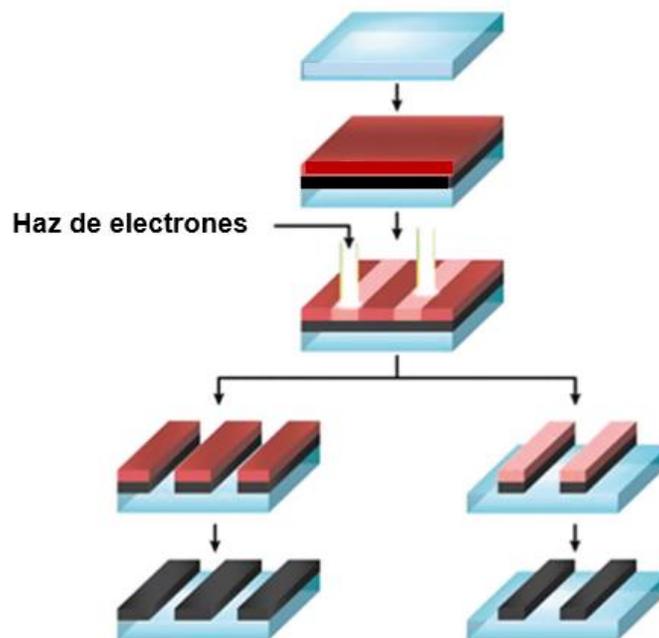


Figura 1.8. Litografía por haz de electrones. [27]

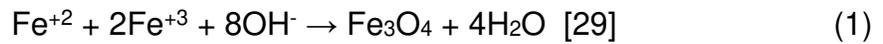
Combustión

Esta técnica, también conocida como síntesis de combustión en solución, es utilizada principalmente para sintetizar cerámicos inorgánicos y materiales compuestos con propiedades controladas. [28] El proceso consiste en la preparación de una mezcla homogénea de reactivos precursores, la cual es sometida a temperaturas superiores a los 1500°C, lo que conlleva a polvos cristalinos a escala nanométrica. [21]

Métodos químicos

Coprecipitación química

Este método de síntesis es uno de los más utilizados para la fabricación de nanopartículas magnéticas, en particular para SPIONs. Se utilizan, como precursores, sales férricas y ferrosas disueltas en agua desionizada, luego se añade una base de hidróxido de amonio y finalmente se agregan surfactantes para la estabilización de las nanopartículas. [29] La ecuación química que describe la reacción, la cual es utilizada en esta tesis, es la siguiente:



El método es resumido en la figura 1.9.

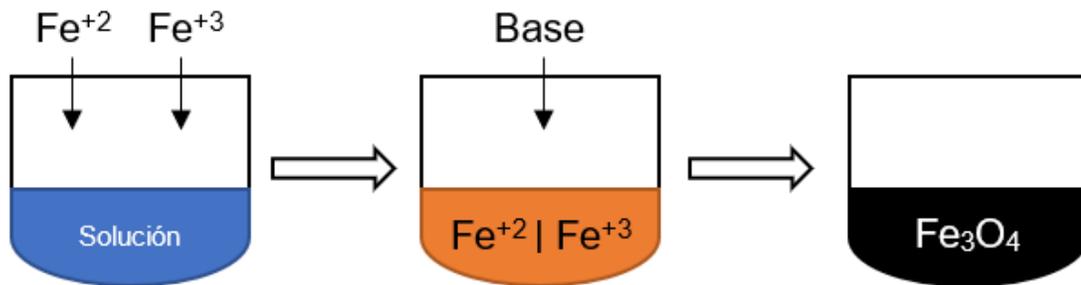


Figura 1.9. Método de coprecipitación química.

Descomposición térmica

En este proceso un compuesto orgánico de hierro es disuelto en un solvente orgánico, generalmente en conjunto con ácido oleico. Luego, la mezcla anterior es sometida a una temperatura de 110°C y a una constante agitación por una hora. Después se deja enfriar la solución a temperatura ambiente y se deposita en etanol. Por último, se utiliza una centrifugadora para las nanoestructuras. [29] Es posible producir nanopartículas de óxido de hierro con un tamaño alrededor de los 15 nm haciendo uso de esta técnica. [21]

Microemulsiones

Se utilizan dos microemulsiones de agua en aceite, la primera con las sales de metal en la fase acuosa y la segunda con el agente precipitante también en la fase acuosa. La segunda microemulsión es agregada a la primera gota a gota, agitando constantemente y elevando la temperatura. En este método también se utiliza una centrifugadora para obtener las nanopartículas. [29]

Síntesis hidrotermal

En la síntesis hidrotermal, una mezcla de reactivos, que incluye una solución acuosa con FeCl_3 , FeCl_2 y un solvente orgánico, es introducida a una autoclave, donde se resguardará una cierta cantidad de tiempo y se producirán las reacciones a altas temperaturas y presiones [29]. Usualmente se utilizan reactores que puedan soportar estas condiciones, esto representa una desventaja del método, ya que dichos reactores tienen un costo considerablemente alto. [21] La figura 1.10 presenta un esquema de uno de estos reactores.

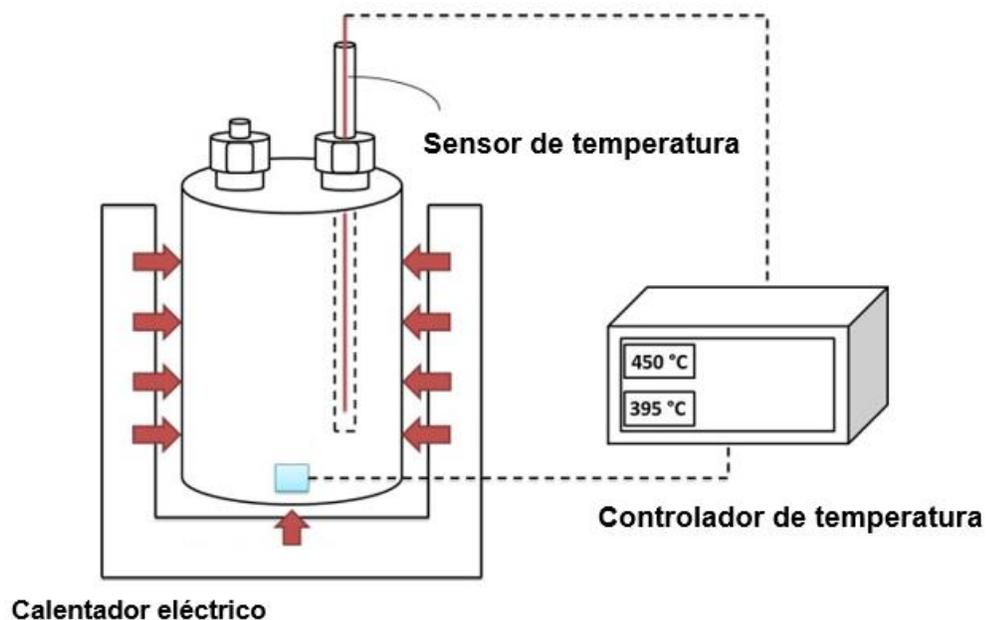


Figura 1.10. Síntesis hidrotermal. [30]

Métodos biológicos

Las síntesis de SPIONs realizadas por medio de organismos biológicos tiene un enfoque químico y ecológico que relaciona directamente la nanotecnología con la biotecnología. [31] Estos métodos perjudican en menor medida al medio ambiente, sin embargo, las nanopartículas resultantes pueden ser inestables, no uniformes y con una aglomeración mayor. [21] Los agentes biológicos que mayormente son utilizados pueden ser hongos, microorganismos, como las bacterias, extractos de plantas, entre otras.

Los tipos de síntesis que se han mencionado son elegidos en función de diferentes factores, que incluyen el costo, el equipo con el que se cuenta, la forma y el tamaño deseado de las nanopartículas y la aplicación que se les pretende dar. La capacidad de diseñar y manipular materiales a nanoescala de manera que sus propiedades físicas, biológicas, químicas, mecánicas, ópticas, magnéticas o estructurales se vean mejoradas ha llevado a la nanotecnología a nuevos desarrollos e innovaciones en electrónica, comunicaciones ópticas, aplicaciones energéticas e industriales, mecánica, ciencia de los materiales, química, física, sistemas biológicos, biomedicina, entre otras.

En particular, las SPIONs, debido a sus propiedades, han tenido un amplio campo de aplicación en nanomedicina y biotecnología. Las aplicaciones que en las que se centrará esta investigación son el transporte dirigido de fármacos con SPIONs como nanoportadores y el uso de SPIONs en terapias de hipertermia magnética.

1.6. SPIONs PARA EL TRANSPORTE DE FÁRMACOS

Actualmente, los métodos convencionales utilizados para el tratamiento contra el cáncer generalmente incluyen cirugía, quimioterapia y radioterapia para eliminar tumores malignos. [32] La quimioterapia es uno de los tratamientos más conocidos y es empleada para tratar la mayoría de los tipos de cáncer que existen, usualmente se realiza en conjunto con algún otro método.

El implemento de sistemas de transporte dirigido de fármacos ha sido una estrategia mejorada para la utilización de fármacos antineoplásicos en quimioterapias, gracias a que permiten realizar el tratamiento con menores dosis terapéuticas y reducir el riesgo o la gravedad de los efectos secundarios que pueden presentarse durante las quimioterapias. [33] Las nanoestructuras portadoras de carga, conocidas también como nanoportadores, son las encargadas de llevar los fármacos en estos sistemas de transporte dirigido. Los nanoportadores pueden ser polímeros, lípidos, sílice y metales. [34] Los más conocidos y utilizados actualmente se muestran en la figura 1.11, estos son los liposomas, micelas, dendrímeros, nanopartículas de sílice mesoporoso, nanopartículas de oro, nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro, nanotubos de carbono y los puntos cuánticos. [35] Las micelas son de especial interés en esta tesis. Como se representa en la figura 1.11, una micela es una estructura de moléculas anfifílicas que se agregan espontáneamente en una vesícula esférica, donde la parte hidrofóbica de las moléculas se encuentra en el interior de la micela, y el extremo hidrofílico en la superficie exterior de la estructura.

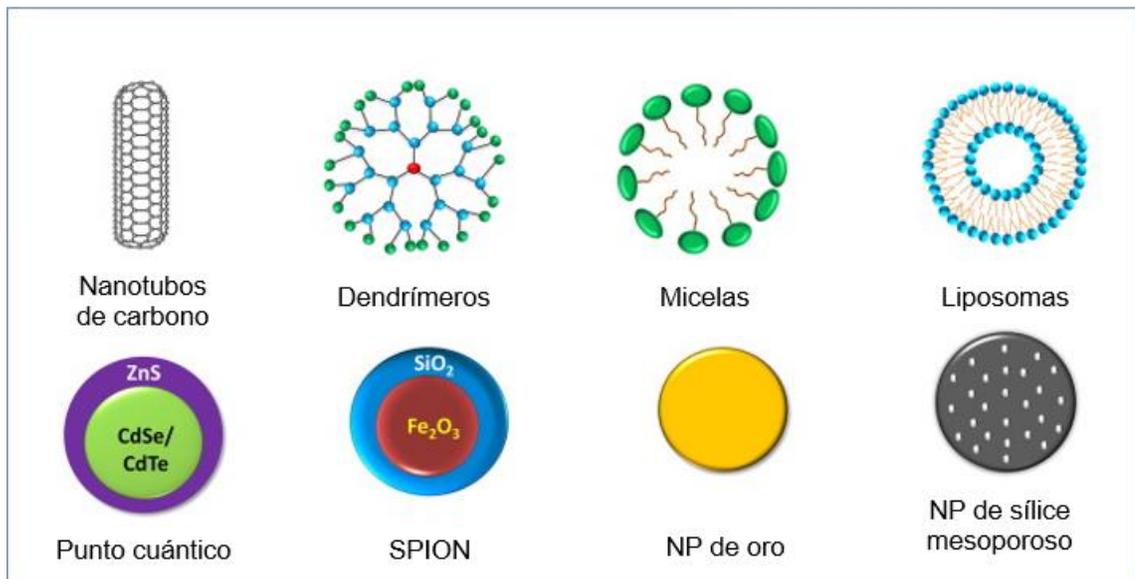


Figura 1.11. Nanoportadores utilizados en sistemas de transporte dirigido de fármacos. [35]

Las principales ventajas exhibidas al hacer uso de nanopartículas en sistemas de transporte dirigido se enlistan a continuación [36]:

1. Es relativamente sencillo alterar el tamaño y la superficie de carga de las nanopartículas.
2. Es posible controlar la liberación de los medicamentos al alterar las propiedades de la matriz.
3. Los nanoportadores no permanecen en el cuerpo ya que generalmente están hechos de sustancias biodegradables.
4. Los efectos de los fármacos quedan completamente obstruidos durante la traslación del mismo gracias a la excelente encapsulación de los nanoportadores.
5. Permiten un suministro de fármacos óptimo debido a que, por su tamaño, pueden acceder al área objetivo a través de pequeños capilares.
6. Los nanoportadores son diseñados de manera que sean capaces de ser transportados vía oral, nasal, parenteral y ocular. [36]

Los nanoportadores pueden transportar los fármacos de manera pasiva o activa. En un tumor se producen nuevos vasos sanguíneos en un proceso llamado *angiogénesis*, dando lugar a estructuras desordenadas en las que se producen huecos entre las células endoteliales entre 100 y 800 nm. [37] [38] Esto hace que los compuestos de tamaño nanométrico tiendan a acumularse en estos huecos dando lugar al efecto de retención y permeabilidad enaltecida (EPR por sus siglas en inglés). Dada esta acumulación preferencial, la formulación de fármacos con nanoestructuras provoca una guía pasiva del fármaco. En el transporte activo, el fármaco debe unirse a una molécula guía que presente una gran afinidad por la región diana que permita un reconocimiento específico. [39] Un tercer tipo es el transporte teledirigido, en donde los nanovectores son guiados al área objetivo por medio de un campo magnético externo.

Freeman et al. introdujeron por primera vez la idea de utilizar materiales magnéticos en conjunto con campos magnéticos en medicina en el año 1960, [35] sin embargo, la teoría de la nanomedicina comenzó a finales de la década

de 1990. [34] En los últimos años, el desarrollo de nanoestructuras magnéticas y superparamagnéticas se ha visto acelerado debido a los avances en nanotecnología y biología celular molecular, [40] y a que sus propiedades han permitido el desarrollo y estudio de sistemas de transporte dirigido con alta efectividad y resultados prometedores.

Algunos ejemplos de casos de éxito de lo anterior son Zhang y sus colaboradores, quienes sintetizaron con éxito SPIONs funcionalizadas con ácido poliacrílico con el fin de transportar bleomicina en ensayos *in vitro*, y probaron que éstas evitaban el crecimiento del tumor *in vivo*. [41] Por otro lado, Nguyen et al demostraron que las SPIONs pueden ser útiles como sistemas de transporte para incrementar concentraciones de fármaco, esto al acumular magnéticamente en un tumor mitoxantrona. [42]

Las nanopartículas superparamagnéticas cuentan con propiedades que les permiten ser dirigidas dentro del cuerpo humano mediante la aplicación de un campo magnético externo, [43] lo que las vuelve excelentes nanoportadoras de carga para tratamientos en nanomedicina, y en particular, nanoportadoras de fármacos en terapias contra el cáncer.

Los fármacos que se han utilizado para el transporte con nanoportadores son la doxorubicina (DOX), paclitaxel, cisplatino, gemcitabina, metotrexato, docetaxel, sorafenib y mitomicina C. [44]

Luna y colaboradores llevaron a cabo experimentos *in vitro* basados en dos niveles de líneas celulares, [45] los cuales consistían en colocar bandejas porosas dentro de los pozos de una bandeja de 12 pozos, luego, colocaron monocapas de células A-431 en las bandejas porosas y en el fondo de los pozos, para después introducir las nanoestructuras de magnetita cargadas con paclitaxel.

En estos experimentos, el tiempo de exposición de las SPIONs a un imán de neodimio fue de 1 minuto, ubicado en la parte superior de la bandeja (nivel superior) o debajo del pozo de cultivo (nivel inferior), y luego se retiró el imán.

Encontraron que las nanoestructuras pueden afectar solamente a las células que se encuentran en la proximidad del imán (nivel superior o nivel inferior) y que las nanopartículas pueden re-dispersarse en un medio acuoso al remover el campo magnético externo, dando como resultado una actividad antiproliferativa mayor en estas circunstancias debido a que la movilidad de las SPIONs decrece cuando hay una fuerza producida por el imán, lo que reduce la eficiencia en la absorción del fármaco por las células que están en contacto con las nanoestructuras. [45]

Generalmente las nanopartículas de magnetita no son tóxicas para el cuerpo humano, presentando una nula o débil citotoxicidad en experimentos *in vitro* con concentraciones menores a 10 mg/ml y largos tiempos de incubación (varios días). [46] Además, se ha comprobado que pueden prevenir agregación de proteínas. [47] En esta investigación no se realizaron estudios de toxicidad para las muestras sintetizadas, ya que la toxicidad de las NPs de magnetita ha sido muy estudiada en la literatura.

1.7. SPIONS PARA HIPERTERMIA MAGNÉTICA

La baja toxicidad sistémica y el hecho de que pueda realizarse en una ubicación específica del cuerpo hacen que la hipertermia magnética sea una alternativa conveniente para el tratamiento del cáncer, normalmente en conjunto con quimioterapia o radioterapia. [48]

La hipertermia magnética como terapia contra el cáncer es una técnica no invasiva que consiste en aumentar la temperatura del tumor en un rango entre los 42°C a los 46°C, siendo 36-37°C la temperatura promedio del cuerpo. [49]

En esta técnica, un campo magnético externo con alta frecuencia es aplicado, luego, las nanopartículas magnéticas (MNPs), o superparamagnéticas, convierten la energía absorbida del campo en calor por medio de pérdidas magnéticas. [49] Estas pérdidas de energía suceden en el proceso de inversión de la magnetización de la nanopartícula. En partículas magnéticas monodominio este proceso puede tener lugar mediante procesos de relajación de Néel y/o de Brown.

La figura 1.12 muestra una representación de la relajación de Néel y la relajación Browniana. En la primera, los momentos magnéticos rotan dentro de una nanopartícula magnética estacionaria, mientras que, en la Browniana, las nanopartículas rotan junto con los momentos magnéticos. [50]

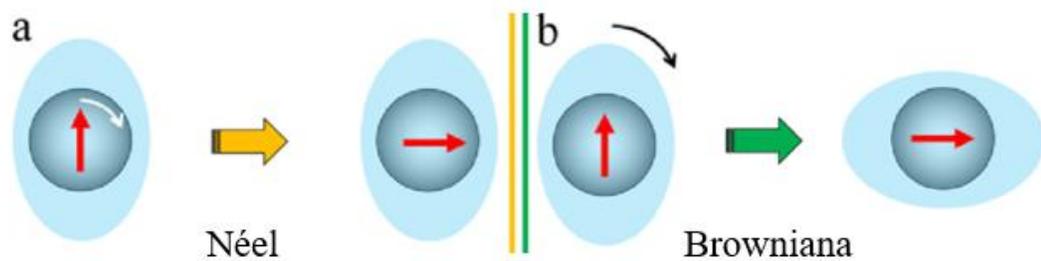


Figura 1.12. Relajación de Néel y relajación Browniana. [50]

Los parámetros que afectarán directamente el tratamiento de hipertermia magnética son enlistados a continuación: [51]

- i. La frecuencia del campo magnético
- ii. El tamaño de la nanopartícula
- iii. La morfología de la partícula
- iv. La viscosidad
- v. Interacción dipolar
- vi. Anisotropía en la eficiencia de calentamiento
- vii. El Efecto del revestimiento con ligandos orgánicos [51]

La hipertermia magnética fue propuesta por primera vez en 1957 por Gilchrist y colaboradores, al desarrollar la idea de inyectar nanopartículas magnéticas de óxido de hierro (MIONS) en los canales linfáticos con la intención de calentar células cancerígenas utilizando un campo magnético alterno, AMF. [52] Generalmente se utilizan SPIONs en este tratamiento por su baja toxicidad. Se han reportado investigaciones en las que se utilizan MNPs para realizar tratamientos de hipertermia magnética en animales, obteniendo buenos resultados, mostrando una disminución considerable en el tamaño del tumor después de que se aplicara el tratamiento. [53]

Particularmente, se han realizado diversos estudios que evalúan la eficacia de las nanopartículas de magnetita para tratar cáncer de pulmón, de cerebro, próstata, de mama y de hígado con hipertermia magnética. [54] A pesar de esto, se ha reportado que son necesarias altas concentraciones de nanopartículas de óxido de hierro entorno al tumor para realizar exitosamente un tratamiento térmico contra el cáncer, debido a la poca transferencia de calor que presentan las NPs de magnetita. [55] La producción suficiente de calor de las SPIONs para eliminar tumores malignos dependerá de su estructura cristalina y tamaño, por lo que se puede realizar un postproceso con el objetivo de mejorar sus propiedades de calentamiento. [56]

Una manera de cuantificar la cantidad de calor generado es por medio de la tasa de absorción específica, SAR por sus siglas en inglés. El SAR está definido como el calor generado por unidad de masa del material magnético y por unidad de tiempo bajo un campo magnético de corriente alterna. [57] La fórmula para calcularlo es la siguiente:

$$\text{SAR} = \frac{\rho C_a}{M_{MNP}} \left(\frac{\Delta T}{\Delta t} \right) \quad (2)$$

Donde ρ es la densidad del coloide, M_{MNP} es la concentración de las NPs magnéticas en la suspensión, C_a es el calor específico del agua y $\Delta T/\Delta t$ es la velocidad de calentamiento. [57] Naturalmente, se busca mejorar el SAR de las nanoestructuras, por lo que se han realizado investigaciones en donde se selecciona el nanomaterial magnético adecuado, al controlar el tamaño de su núcleo, la composición de la partícula, su forma y su coraza, ya que lo anterior tiene un efecto en la susceptibilidad magnética, en la magnetización de saturación, anisotropía magnetocristalina y el tiempo de relajación. [58]

1.8. JUSTIFICACIÓN DE ESTA INVESTIGACIÓN

Como se vio en la sección 1.1, el cáncer representa uno de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial, siendo una de las principales causas

de muerte en una gran cantidad de países, según estudios realizados por la Organización Mundial de la Salud y el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. Las terapias convencionales que tienen como fin el tratamiento del cáncer, suelen llevar consigo efectos secundarios importantes y no siempre resultan efectivas en su totalidad. Esta es la razón por la que, actualmente, se han realizado diversas investigaciones en donde se hace uso de la nanotecnología para la mejora de estas terapias, o bien, el desarrollo de nuevos tratamientos contra el cáncer.

En esta investigación se buscará contribuir con el desarrollo de nanoestructuras multifuncionales de magnetita capaces de realizar un transporte dirigido por medio de un campo magnético externo hacia un objetivo en específico dentro de un medio acuoso con membranas porosas como barreras.

Lo anterior se realizará con el fin de probar dos sistemas de nanovectores, magnetita con micelas DDAB y magnetita con ácido oleico y Pluronic F-127, que puedan ser propuestos para mejorar y resolver los problemas presentes en las quimioterapias convencionales que son utilizadas en gran medida actualmente.

Una innovación que se pretende efectuar en este trabajo es el estudio y comparación de la eficacia del proceso realizado aplicando campos magnéticos externos de manera continua o pulsada, es decir, variando los tiempos de exposición y no exposición a dicho campo, tomando como antecedentes los resultados reportados por Luna y colaboradores, los cuales fueron mencionados en el apartado 1.6.

Por último, se busca que las nanoestructuras puedan ejecutar tratamientos de hipertermia magnética antes o durante la liberación de la carga en la zona localizada, por lo que se realizarán estas mediciones con un campo magnético externo de corriente alterna con un valor fijo para la frecuencia y la amplitud del campo magnético.

El propósito de este trabajo de tesis es desarrollar nanoestructuras multifuncionales para probar su potencial aplicación en multiterapias localizadas y efectivas para el tratamiento del cáncer.

1.9. HIPÓTESIS

La capacidad de los SPIONs funcionalizados de traspasar membranas porosas puede incrementarse reemplazando la aplicación de campos magnéticos continuos por la aplicación de campos magnéticos pulsados, y esta capacidad depende de sus estabilizadores coloidales y susceptibilidad magnética.

1.10. OBJETIVOS

1.10.1. Objetivo general

Sintetizar y caracterizar SPIONs con diferentes estructuras de ligandos, y probar su potencial de traspasar barreras biológicas mediante la aplicación de campos magnéticos constantes o pulsados, y de irradiar calor bajo el estímulo de campos magnéticos de corriente alterna.

1.10.2. Objetivos específicos

- i. Sintetizar nanoestructuras de magnetita funcionalizadas con ácido oleico, Pluronic F-127 y micelas DDAB
- ii. Determinar las fases cristalinas y el tamaño del cristal de las SPIONs al realizar estudios de patrones de difracción de rayos X (XRD) de las muestras.
- iii. Recopilar información sobre los enlaces químicos de las corazas orgánicas de las nanoestructuras usando espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR).
- iv. Analizar las propiedades magnéticas de las muestras haciendo mediciones con un magnetómetro.

- v. Caracterizar las muestras llevando a cabo estudios de microscopía electrónica de transmisión (TEM) con el fin de obtener información de la estructura cristalina y morfología de las nanoestructuras.
- vi. Medir la pérdida de peso de las SPIONs al aumentar la temperatura (análisis termogravimétrico) para determinar su composición.
- vii. Estudiar las transiciones electrónicas por medio de espectroscopía UV-Vis.
- viii. Realizar ensayos con membranas porosas, implementando campos magnéticos con diferentes configuraciones (en forma continua y pulsada), para la localización magnética de las nanoestructuras.
- ix. Incrementar la temperatura de las SPIONs con un valor fijo para la frecuencia y la amplitud del campo magnético.
- x. Comparar la eficacia del proceso llevado a cabo por los sistemas de nanoestructuras sintetizados.

2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1. DISTINTOS TIPOS DE MAGNETISMO

En teoría electromagnética clásica, de la ley de Faraday se puede inferir que las fuerzas magnéticas de los electrones de un material se verán afectadas cuando es aplicado un campo magnético externo en dicho material. [59] La ley de Faraday es una de las ecuaciones de Maxwell y puede expresarse en forma integral o diferencial. Su forma diferencial es la siguiente

$$\nabla \times \mathbf{E} = - \frac{\partial \mathbf{B}}{\partial t} \quad (3)$$

Donde \mathbf{E} es el campo eléctrico, \mathbf{B} es el campo magnético y t es el tiempo. Esto se lee como el rotacional del campo eléctrico igualado al negativo de la derivada con respecto al tiempo del campo magnético.

A partir de la ley de Faraday también se puede concluir que se generará una fuerza electromotriz, f.e.m. o voltaje, con la variación en el tiempo del flujo magnético, el cual se define como la integral de superficie del campo magnético.

Es claro que las reacciones a este fenómeno dependerán del tipo de material que se esté estudiando, ya que su estructura atómica y molecular, así como el momento magnético neto de los átomos, determinarán el tipo de magnetismo que el material pueda experimentar. [59]

Los principales tipos de comportamiento magnético que se encuentran en la materia son el diamagnetismo, ferromagnetismo, ferrimagnetismo, antiferromagnetismo y paramagnetismo. Veremos que a escala nanométrica existen estructuras que exhiben un tipo diferente de magnetismo, llamado superparamagnetismo, del cual se hablará a detalle más adelante.

La propiedad fundamental encontrada en una sustancia magnética es la magnetización, la cual es generada por los electrones de dicha sustancia y ésta puede ser una propiedad intrínseca del material, o bien, puede ser inducida por un estímulo externo, como lo es un campo magnético externo. [60] Cabe mencionar que cualquier sustancia de materia es magnética, es decir, todos los materiales presentarán algún comportamiento magnético de los mencionados anteriormente al tener interacción con un campo magnético externo.

El vector magnetización está definido en electrodinámica clásica como el momento dipolar magnético por unidad de volumen, este concepto es análogo al de polarización en electrostática. El momento dipolar magnético \mathbf{m} de un circuito cerrado, está definido de la siguiente forma

$$\mathbf{m} \equiv I \int d\mathbf{a} \quad (4)$$

Donde I es la corriente eléctrica y $d\mathbf{a}$ es el diferencial del vector de área del circuito. En el caso de las nanopartículas de magnetita, y todas las SPIONs, es necesario hacer uso de un campo magnético externo para que éstas puedan presentar un comportamiento magnético, es decir la magnetización es inducida.

La magnetización también se verá afectada por el campo magnético externo aplicado y por la susceptibilidad magnética de cada material. La susceptibilidad magnética depende de la temperatura según la ley de Curie-Weiss [61]

$$\chi_m = \frac{C}{T - \lambda C} \quad (5)$$

Donde χ_m es la susceptibilidad magnética, C es la constante de Curie, T es la temperatura y λ es la constante de Weiss. Si el término λC , a veces escrito como T_C o θ , es igual a cero, el material exhibirá un comportamiento paramagnético, si es mayor a cero, describirá el comportamiento de un material ferromagnético a temperaturas por encima de la temperatura de Curie y en el caso contrario,

cuando es menor a cero, describirá el comportamiento de un material antiferromagnético a temperaturas por encima de la temperatura de Néel.

Como se ha mencionado, existen ciertos efectos o fenómenos que ocurren en los átomos del material que hacen que éste exhiba sus propiedades magnéticas, específicamente se debe al movimiento de los electrones alrededor del núcleo y al espín intrínseco de cada electrón. [62] Dependiendo de lo anterior se podrá definir cada uno de los tipos de magnetismo que existen en la naturaleza. Las características principales de cada uno de ellos son descritas a continuación.

Diamagnetismo

Se dice que un material es diamagnético si éste manifiesta una susceptibilidad magnética negativa. [62] Lo anterior puede observarse en la figura 2.1, donde se ejemplifica el comportamiento de una gráfica del módulo de la magnetización (M) contra el módulo del campo magnético externo (H). La susceptibilidad magnética, la cual se denota como χ_m , es la pendiente de la recta $M = \chi_m H$.

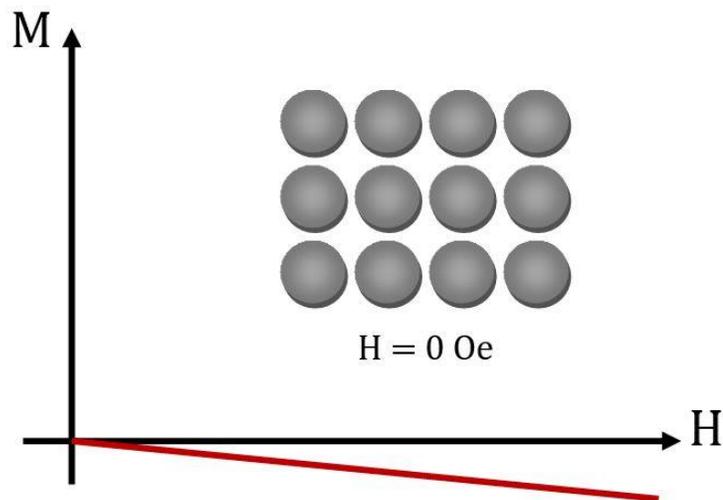


Figura 2.1. Comportamiento de la magnetización en respuesta de un campo magnético externo en un material diamagnético.

En la figura 2.1 se muestra una representación de los átomos del material cuando el campo magnético es igual a cero, en esta condición los átomos no tienen

momento magnético. Esto es debido a que los materiales diamagnéticos puros no tienen electrones desapareados, de modo que todo electrón tiene una pareja cuyo momento magnético compensa al suyo. Ante la aplicación de un campo magnético excitador, tienden a repeler el campo magnético, ya que éstos producen un campo inducido en dirección contraria al campo magnético externo que se esté aplicando. [59]

El diamagnetismo es un efecto cuántico propio de cada átomo y molécula, por lo tanto, todo material lo posee, sin embargo, debido a que es mucho más débil que el ferromagnetismo o paramagnetismo, pasa desapercibido en los materiales ferromagnéticos y paramagnéticos. [62]

Paramagnetismo

Como se puede ver en la figura 2.2, la susceptibilidad magnética en un material paramagnético es positiva. Cuando no se aplica un campo magnético ($H = 0$ Oe) la magnetización es cero, al igual que en el diamagnetismo, sin embargo, los átomos del material si tienen momentos magnéticos.

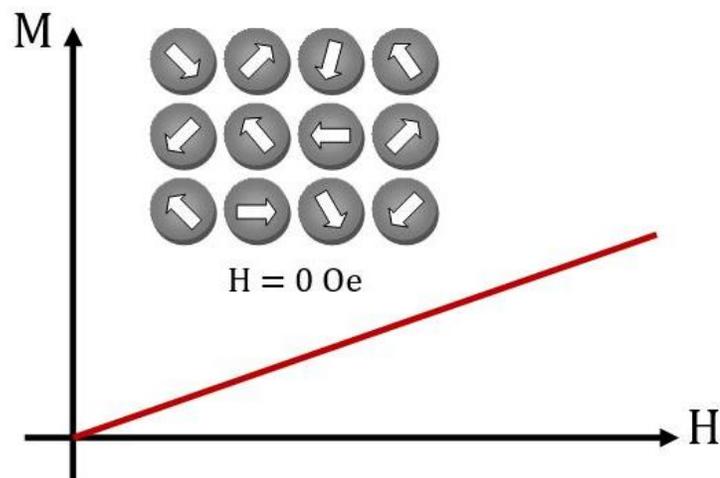


Figura 2.2. Comportamiento de la magnetización en respuesta de un campo magnético externo en un material paramagnético.

En la figura 2.2 se puede observar que los momentos magnéticos de los átomos de un material paramagnético no tienen una dirección específica. La magnetización tiene este comportamiento debido a que los momentos magnéticos de los átomos no interactúan entre sí en los materiales paramagnéticos. Además, a una temperatura diferente del cero absoluto, la energía térmica hace que vibren los momentos atómicos, careciendo de una orientación estable en ausencia de campos magnéticos. [59]

Con la aplicación de un campo magnético, los átomos se comportan como dipolos magnéticos, por tanto, en estos materiales, la magnetización exhibe una relación lineal con el campo magnético. De este modo, mientras mayor sea la magnitud del campo magnético externo que se esté aplicando, mejor alineados se encontrarán los momentos magnéticos en la dirección del campo y vibrarán menos debido a la agitación térmica, por tanto, mayor será la magnetización del material.

Al retirar el campo, las direcciones de los momentos regresarán a tener una alineación aleatoria y a vibrar debido a la agitación térmica.

Antiferromagnetismo

En el caso de los materiales antiferromagnéticos, los momentos magnéticos de dos subredes de átomos se encuentran ordenados de manera antiparalela, debido a la integral de intercambio magnético, teniendo como consecuencia que el momento magnético neto sea cero. [63]

Lo anterior se muestra en la figura 2.3, donde, en este ejemplo, la primera red de átomos tiene momentos magnéticos en dirección hacia arriba mientras que la segunda red presenta sus correspondientes momentos en dirección contraria.

Debido a la alineación de sus momentos magnéticos, la susceptibilidad magnética del material o sustancia va a tender a disminuir hasta llegar a un punto específico hasta alcanzar la saturación. Este tipo de magnetismo está presente en sales de iones tales como Fe^{+3} , Mn^{+2} y Gd^{+3} . [64]

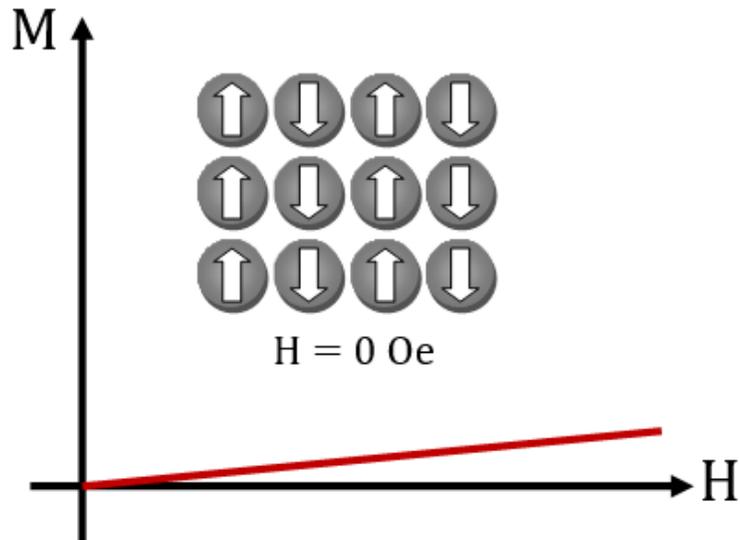


Figura 2.3. Comportamiento de la magnetización en respuesta de un campo magnético externo en un material antiferromagnético.

La respuesta de la magnetización en presencia de un campo magnético es lineal y presenta una susceptibilidad magnética positiva, como en el paramagnetismo, pero considerablemente baja, como en el diamagnetismo.

La temperatura de Néel es la temperatura a la cual los compuestos magnéticos experimentan la transición de fase antiferromagnética. [65] Análogo a la temperatura de Curie en ferromagnéticos, por encima de la temperatura de Néel existe una transición de antiferromagnetismo a paramagnetismo.

Ferromagnetismo

El prefijo *ferro* en “ferromagnetismo” hace referencia al hierro, pues el primer caso observado de un material con magnetismo permanente fue la piedra imán, que es un mineral de hierro natural, llamado magnetita, [66] presente como material en bulto. Más adelante se explicará cómo el tamaño de las partículas de magnetita afecta directamente a sus propiedades magnéticas.

Este tipo de magnetismo sucede cuando los átomos se encuentran alineados en una red y además existe una interacción entre momentos magnéticos que hace que tiendan a alinearse paralelamente los unos a otros. [67]

En los materiales ferromagnéticos, la presencia de un campo magnético externo afecta de forma diferente a la magnetización, a diferencia del comportamiento lineal exhibido en el diamagnetismo y en el paramagnetismo. Esto se ejemplifica en la figura 2.4.

La curva roja en la figura 2.4 representa el aumento de la magnetización al aplicar un campo magnético H y se le conoce como curva de primera imanación. Si la magnitud del campo decrece, la magnetización del material ferromagnético también decrecerá, pero mantendrá un valor alto aun cuando $H = 0$, esto se conoce como magnetización permanente. [68]

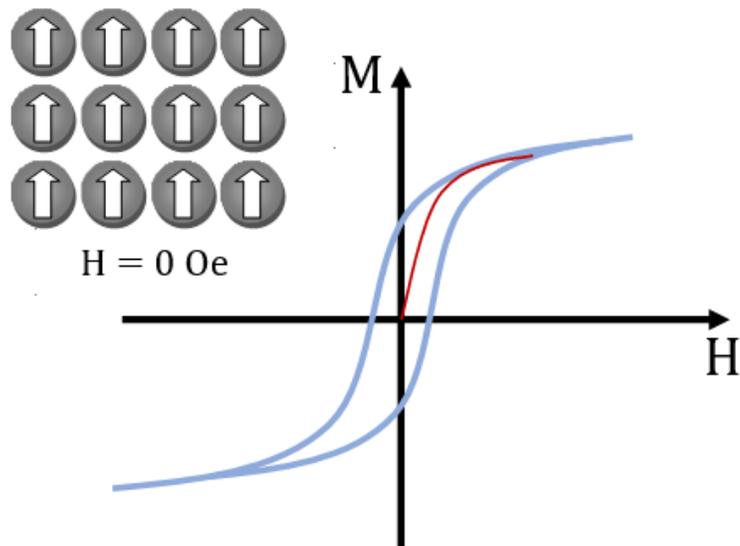


Figura 2.4. Comportamiento de la magnetización en respuesta de un campo magnético externo en un material ferromagnético.

Se puede observar que, si el campo magnético comienza a tomar valores negativos, la magnetización de igual manera tenderá a ser negativa hasta llegar a un punto de saturación. Si H vuelve a ser cero y después vuelve a tomar su valor máximo, la magnetización aumentará su valor como se ve en la figura 2.4, hasta llegar a un punto de saturación en esa dirección. A este comportamiento

se le conoce como lazo de histéresis [68] y es representado con la curva color azul de la figura 2.4.

Los momentos magnéticos en este tipo de magnetismo se encuentran todos alineados a cierta dirección, en regiones llamadas dominios magnéticos, aun cuando no se encuentran en presencia de algún campo magnético externo. La región límite entre dos de estos dominios magnéticos con distintas orientaciones de magnetización recibe el nombre de pared de dominio magnético. [69] El ancho de la pared de dominio se puede estimar con la siguiente ecuación

$$D_s = \frac{72\sqrt{A_{ex}K_1}}{\mu_0 M_s^2} \quad (6)$$

Donde A_{ex} es la constante de intercambio magnético, K_1 es la constante de anisotropía magnética y M_s es la magnetización de saturación. [70] Al aplicar el campo los momentos magnéticos tenderán a alinearse en la dirección de éste.

La alineación de los momentos magnéticos es debida a la interacción de intercambio magnético, pues ésta forzará a los momentos individuales a tomar una dirección paralela (ferromagnetismo) o antiparalela (antiferromagnetismo) en relación con sus vecinos. [71] Esta interacción fue estudiada por Heisenberg y es descrita por la siguiente ecuación

$$E_{ex} = -2J_{ex}^{ij} S_i S_j \cos \phi_{ij} \quad (7)$$

Donde E_{ex} es la energía de la interacción de intercambio, J_{ex}^{ij} es la integral de intercambio magnético, S_i, S_j son los módulos de los espines y ϕ_{ij} es el ángulo entre los espines.

La integral de intercambio magnético determinará si un material tendrá comportamiento ferromagnético o antiferromagnético, esto debido a que para el primero, el valor de J_{ex}^{ij} es mayor a cero, mientras que, para el segundo, J_{ex}^{ij} es menor a cero.

Un material magnético pierde su orden colectivo a una temperatura crítica conocida como la temperatura de Curie, sin importar la fase magnética específica en la que se encuentre. [72] Por lo que es una transición de un comportamiento ferromagnético a uno paramagnético. [73]

Ferrimagnetismo

En el caso de los materiales que exhiben este tipo de magnetismo, sus momentos magnéticos se alinean de manera similar a los de los antiferromagnéticos, de modo que éstos se oponen entre sí; sin embargo, los momentos antiparalelos no se cancelan entre sí y, además, en ausencia de campo externo, por debajo de la temperatura de Néel se presenta una magnetización espontánea. [74]

El ferrimagnetismo es común en los materiales conocidos como *ferritas* y en algunos cerámicos; éste surge en sistemas donde se utilizan dos tipos de iones magnéticos, [75] por lo que este tipo de magnetismo solo ocurre en compuestos, los cuales tienen estructuras cristalinas más complejas en comparación con los elementos puros. El único material de un elemento puro que es antiferromagnético es el caso del cromo, que es el que presenta este comportamiento con una temperatura de Néel de 311 K. [66] Lo anterior sucede en el caso de la magnetita, en donde los iones magnéticos son Fe^{3+} (ion férrico), y Fe^{2+} (ion ferroso).

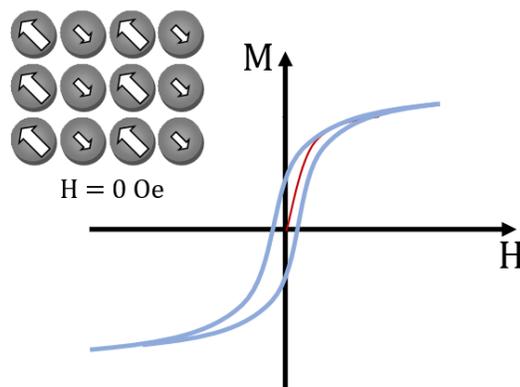


Figura 2.5. Comportamiento de la magnetización en respuesta de un campo magnético externo en un material ferrimagnético.

La Figura 2.5 ejemplifica la respuesta de la magnetización cuando se aplica un campo magnético externo y la alineación de los momentos magnéticos en un material ferrimagnético, donde se puede observar que éstos no se cancelarán, dando lugar a una magnetización espontánea similar al ferromagnetismo.

2.2. SUPERPARAMAGNETISMO

En este capítulo se habló sobre el ferromagnetismo y las principales propiedades que caracterizan a este fenómeno, como la alineación de los momentos magnéticos de sus átomos, su magnetización permanente y la respuesta de la magnetización en presencia de un campo magnético externo.

También se mencionó que la magnetita, como material en bulto, es ferrimagnética. Sin embargo, cuando reducimos el tamaño de la magnetita, o cualquier otro material ferromagnético o ferrimagnético, a escala de nanómetros, su susceptibilidad magnética incrementa abruptamente por debajo de la temperatura de Curie. [76] A este otro tipo de magnetismo se le conoce como superparamagnetismo.

El superparamagnetismo es una de las propiedades más útiles e importantes que han surgido con la implementación de nanopartículas magnéticas, teniendo como consecuencia aplicaciones potenciales prometedoras en el área biomédica como lo son el transporte dirigido de fármacos, hipertermia magnética, imágenes de resonancia magnética, biosensores, termoablación y bioseparación. [77]

En la presente investigación se aprovechará esta propiedad magnética de las SPIONs, en particular de la magnetita, para realizar experimentos de hipertermia magnética y transporte dirigido de fármacos.

El tamaño de las nanopartículas afectará de manera directa a la magnetización del nanomaterial, [78] debido a la transición de partícula multidominio a una monodominio, y el régimen superparamagnético de las nanopartículas monodominio. [79] En las nanopartículas superparamagnéticas no se generará

magnetización residual alguna después de que se aparte el campo magnético aplicado.

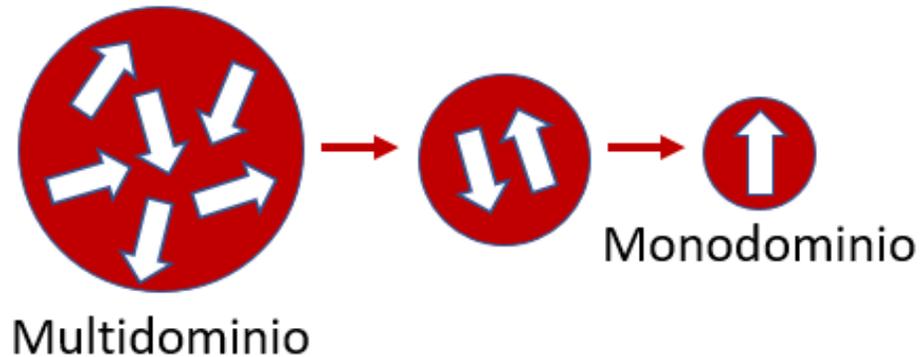


Figura 2.6. Transición de una partícula multidominio a monodominio.

De acuerdo con la teoría de dominios magnéticos, la magnetización local de una partícula ferromagnética puede dividirse en una gran cantidad de dominios magnéticos separados por paredes o barreras de dominio cuando ésta se encuentra por debajo de la temperatura de Curie.

Se dice que una partícula es monodominio cuando su tamaño es menor al diámetro crítico, [70] el cual está dado por la misma expresión que estima el ancho de la pared de dominio magnético (ecuación 6).

En la figura 2.6 se ejemplifica cómo una partícula se vuelve monodominio al reducir su tamaño, de tal manera que sea más pequeña que las paredes de dominio magnético.

Este concepto de dominio magnético fue postulado por Frenkel y Dorfman en el año 1930; la magnetización dentro de cada dominio es uniforme, pero varía en cada uno de ellos debido a la separación ocasionada por las paredes de dominio. [80]

Se sabe que los materiales magnéticos en bulto están compuestos por dichos dominios, mientras que, en el caso de los nanomateriales esféricos con un

diámetro entre los 20 nm y hasta cientos de nanómetros pueden ser monodominio. [80]

Se conoce como anisotropía magnética a la dependencia direccional que tienen las propiedades magnéticas de un material. [81] Se puede asumir que las nanopartículas con diámetros de entre 10 nm a 150 nm, dependiendo del material, pueden satisfacer la ecuación de energía de anisotropía de monodominio para una nanopartícula con geometría esférica descrita por la siguiente ecuación [82]

$$E(\alpha) = -KV \cos^2(\alpha) \quad (8)$$

Donde α es el ángulo formado por el vector magnetización y el eje paralelo a la dirección para la cual es más fácil magnetizar al material, llamado eje fácil, V es el volumen de la partícula y K es la constante de anisotropía magnética uniaxial. [82] Es fácil ver que la ecuación se reduce a su valor mínimo $E = -KV$ cuando α es igual a 0° o 180° .

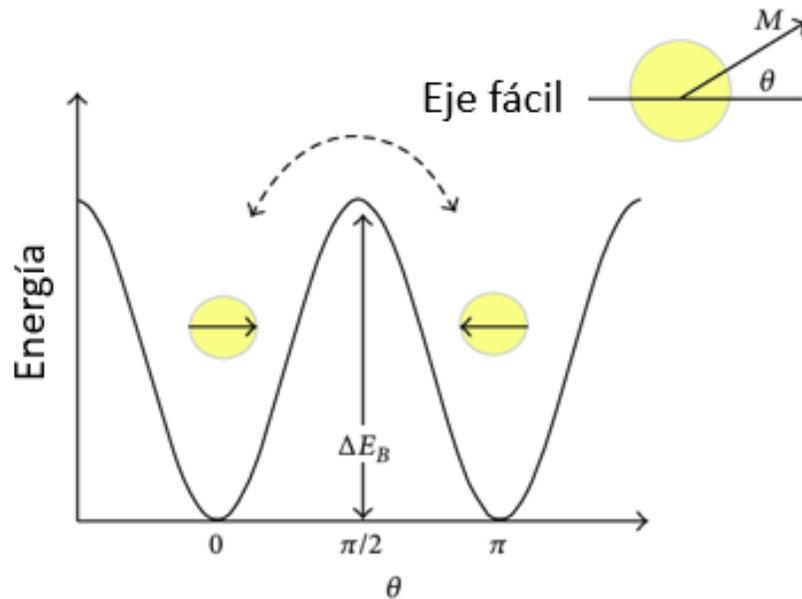


Figura 2.7. Barrera de energía de anisotropía. [83]

En la figura 2.7 se presenta un esquema de la energía libre de una nanopartícula monodominio con un eje de anisotropía magnética uniaxial, [83] cuando la energía térmica en las MNPs es mayor a la barrera de energía $E = -KV$ surge el superparamagnetismo.

En los materiales superparamagnéticos, las fluctuaciones térmicas causan una desmagnetización espontánea de un montaje saturado dando como resultado cero coercitividad y la ausencia de histéresis. [84]

Esto puede observarse en la figura 2.8, la cual solo muestra una curva, a diferencia de la figura 2.4, donde se forman dos curvas debido al fenómeno de histéresis presente en un material ferromagnético.

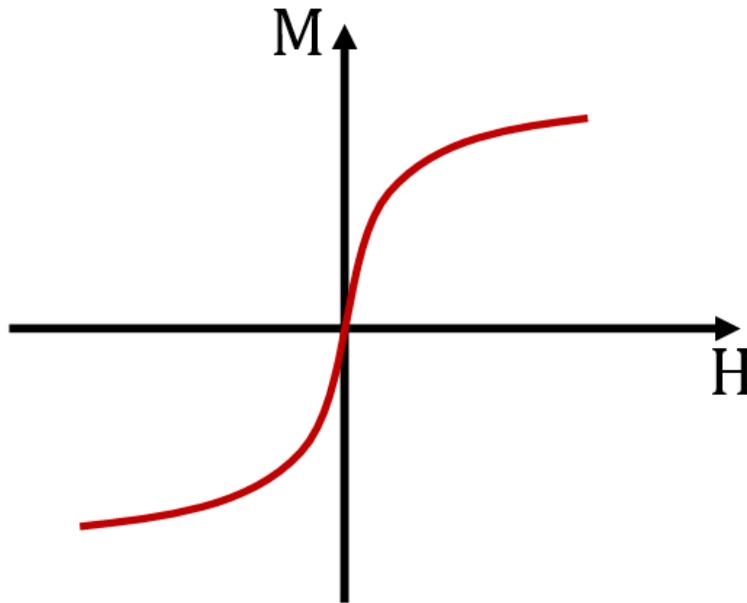


Figura 2.8. Comportamiento de la magnetización en respuesta de un campo magnético externo en un material superparamagnético.

La figura 2.8 también nos brinda información sobre los valores máximos y mínimos que tomará la magnetización. Las partículas superparamagnéticas alcanzarán una magnetización de saturación cuando el campo H tienda tanto a valores positivos como negativos.

El comportamiento magnético de las partículas superparamagnéticas esta descrito por la función de Langevin [84]

$$M = \phi_m M_s L(\zeta) = \phi_m M_s \coth \left(\frac{\zeta - 1}{\zeta} \right) \quad (9)$$

Donde M es la magnetización, ϕ_m es la fracción volumétrica de las partículas y ζ es el parámetro de la función de Langevin $L(\zeta)$ definido de la siguiente forma

$$\zeta = \frac{mH}{kT} \quad (10)$$

Donde m es el momento magnético de la nanopartícula, H es la magnitud del campo magnético externo, k es la constante de Boltzmann ($1.3806 \times 10^{-23} J/K$) y T es la temperatura.

De la ecuación (9) vemos que la dirección del vector magnetización determina la energía magnética de un momento magnético. Esta energía magnética es minimizada en ciertas direcciones, las cuales reciben el nombre de direcciones de anisotropía. [85]

El físico francés, Louis Néel, formuló la expresión que define al tiempo de relajación de las partículas magnéticas monodominio con una energía de excitación térmica kT acercándose a la energía de barrera anisotrópica, para el caso $\Delta E = KV$ [86]

$$\tau = \tau_{0N} e^{\Delta E/kT} \quad (11)$$

Donde τ_{0N} es una característica del tiempo que depende de la temperatura y de otros parámetros del material, [86] τ es el tiempo de relajación, ΔE es la energía de anisotropía, k es la constante de Boltzmann y T es la temperatura. A la temperatura en la cual la energía térmica iguala a la energía de la barrera anisotropa se le llama temperatura de bloqueo, T_b . Las nanopartículas

magnéticas monodominio entran en el régimen superparamagnético a temperaturas mayores a esta temperatura crítica T_b .

Las nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro manifiestan este fenómeno magnético, por lo que, en presencia de un campo magnético externo estas nanopartículas se magnetizan hasta la magnetización de saturación, y al remover el campo, no exhiben interacción magnética residual. [87] Esta propiedad magnética de las SPIONs ha generado un especial interés para su aplicación teórica y práctica en distintos campos de investigación, especialmente en nanomedicina y aplicaciones biológicas.

De modo que sea posible plantear u otorgarle a las SPIONs alguna de las aplicaciones previamente mencionadas es necesario definir sus propiedades, principalmente las estructurales, morfológicas, magnéticas, entre otras. Para esto se utilizan distintas técnicas de caracterización de nanomateriales.

2.3. MODELO DE DIFUSIÓN PARA SPIONs

El modelo matemático de difusión y advección puede describir el comportamiento que tendrán las nanoestructuras superparamagnéticas en ensayos *in vitro* o *in vivo*. A partir de la ley de Stokes se puede definir la fuerza hidrodinámica de arrastre denotado por \mathbf{F}_D [88] [89]

$$\mathbf{F}_D = 6\pi\mu a(\mathbf{v} - \mathbf{v}_f) \quad (12)$$

Donde μ es la viscosidad dinámica del fluido en el que se encuentra la partícula, a es el radio hidrodinámico de la partícula, \mathbf{v}_f es la velocidad del fluido y \mathbf{v} es la velocidad de la partícula.

Para partículas nanométricas, las fuerzas gravitacional, boyante y de sustentación son despreciables en comparación con la fuerza magnética. El efecto de inercia de la partícula puede omitirse debido a su poca masa. Por lo que la velocidad dependerá únicamente de la fuerza magnética, $\mathbf{F}_D = \mathbf{F}_{mag}$.

$$\mathbf{v} = \frac{\mathbf{F}_{\text{mag}}}{6\pi\mu a} + \mathbf{v}_f = \mathbf{v}_{\text{mag}} + \mathbf{v}_f \quad (13)$$

Sin embargo, para los experimentos realizados en este trabajo, la velocidad del medio fluido es cero, por lo que $\mathbf{v} = \mathbf{v}_{\text{mag}}$. La fuerza magnética está descrita por la siguiente fórmula

$$\mathbf{F}_{\text{mag}} = \frac{|\mathbf{m}|}{|\mathbf{B}|} (\mathbf{B} \cdot \nabla) \mathbf{B} \quad (14)$$

donde \mathbf{m} es el momento magnético de la partícula y \mathbf{B} el campo magnético. Para partículas de magnetita de diámetro menor a 30 nm, como en este caso, la fuerza es superparamagnética por lo que se usa la función de Langevin [90] para relacionar \mathbf{m} con \mathbf{B} . [91]

$$\mathbf{m} = \frac{m_{\text{sat}} \mathbf{B}}{|\mathbf{B}|} L(|\mathbf{B}|), L(|\mathbf{B}|) = \coth(\epsilon |\mathbf{B}|) - \frac{1}{\epsilon |\mathbf{B}|}, \epsilon = \frac{m_{\text{sat}}}{kT} \quad (15)$$

Siendo m_{sat} la magnetización de saturación de la partícula, la cual está dada por

$$m_{\text{sat}} = \rho M_{\text{sat}} \frac{4\pi a^3}{3} \quad (16)$$

Donde ρ es la densidad de las partículas magnéticas y M_{sat} es la magnetización de saturación de la masa. Entonces la fuerza en una partícula superparamagnética es [91]

$$\mathbf{F}_{\text{mag}}^s = \frac{m_{\text{sat}} L(|\mathbf{B}|)}{|\mathbf{B}|} (\mathbf{B} \cdot \nabla) \mathbf{B} = \frac{m_{\text{sat}} L(|\mathbf{B}|)}{2|\mathbf{B}|} \nabla(|\mathbf{B}|^2) \quad (17)$$

Para campos suficientemente débiles se puede aproximar

$$\mathbf{F}_{\text{mag}}^s \approx \frac{\epsilon m_{\text{sat}}}{6} \nabla(|\mathbf{B}|^2) \quad (18)$$

Luego, para un imán cilíndrico con altura $2d$ y radio R_{mag} , el campo magnético axial independiente del ángulo en $r = 0$ para cualquier altura estará dado por

$$B(0, z) = B_0 \left(\frac{z}{\sqrt{z^2 + R_{mag}^2}} - \frac{z - 2d}{\sqrt{(z - 2d)^2 + R_{mag}^2}} \right) \quad (19)$$

Donde B_0 es la fuerza del imán y z la altura desde la superficie del imán. [92] Las componentes en r y z del campo magnético en un imán cilíndrico están dadas por las siguientes aproximaciones [93]

$$B_z(r, z) \approx B_z(0, z) - \left(\frac{\rho^2}{4} \right) \left[\frac{\partial^2 B_z(0, z)}{\partial z^2} \right] + \dots \quad (20)$$

$$B_r(r, z) \approx - \left(\frac{\rho}{2} \right) \left[\frac{\partial B_z(0, z)}{\partial z} \right] + \left(\frac{\rho^3}{6} \right) \left[\frac{\partial^3 B_z(0, z)}{\partial z^3} \right] + \dots \quad (21)$$

Por tanto, el módulo del campo magnético al cuadrado será

$$|\mathbf{B}|^2 = (B_r(r, z))^2 + (B_z(r, z))^2 \quad (22)$$

Como el campo magnético solo depende de z y r entonces

$$\mathbf{F}_{mag}^s = \frac{\epsilon m_{sat}}{6} \frac{d}{dr} (|\mathbf{B}|^2) \hat{\mathbf{r}} + \frac{\epsilon m_{sat}}{6} \frac{d}{dz} (|\mathbf{B}|^2) \hat{\mathbf{z}} \quad (23)$$

Por lo tanto, la velocidad únicamente tendrá componentes en z y r . Ahora, La ecuación de difusión y advección puede derivarse a partir de la ecuación de continuidad.

$$\nabla \cdot \mathbf{J} = -\frac{\partial c}{\partial t} \quad (24)$$

Donde c es la concentración de las partículas y $\mathbf{J} = \mathbf{J}_{\text{dif}} + \mathbf{J}_{\text{adv}}$. En estos modelos, el coeficiente de difusión total es la suma de los coeficientes de difusión por el movimiento Browniano y por la sangre. Como en los experimentos de esta tesis no se utilizó sangre, no se tomará en cuenta el segundo. Debido al movimiento Browniano de las partículas el coeficiente de difusión será [91]

$$D = \frac{kT}{6\pi\mu a} \quad (25)$$

Donde T es la temperatura absoluta y k es la constante de Boltzmann. Entonces, por la ley de Fick, [94] el flujo de difusión es $\mathbf{J}_{\text{dif}} = -D\nabla c$. Mientras que el flujo de advección está dado por $\mathbf{J}_{\text{adv}} = c\mathbf{v}$. Sustituyendo lo anterior se tiene

$$\nabla \cdot (-D\nabla c + c\mathbf{v}) = -\frac{\partial c}{\partial t} \quad (26)$$

Por la propiedad distributiva del producto escalar y reacomodando términos se llega a la ecuación [95]

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \nabla \cdot (c\mathbf{v}) = D\nabla^2 c \quad (27)$$

2.4. CARACTERIZACIÓN DE NANOMATERIALES

La síntesis y caracterización de nanomateriales es un área de investigación activa, [96] debido a la gran cantidad de campos de aplicación en los que la nanotecnología puede ser implementada como solución a los problemas presentes en la actualidad. El uso y las aplicaciones potenciales que se les puede

otorgar a las nanopartículas son determinadas a partir de las propiedades que éstas presenten. [97]

Los nanomateriales pueden ser caracterizados en estado sólido, líquido o gaseoso, según sea el caso, para obtener información sobre su tamaño, composición química, cristalinidad, área superficial, morfología, carga superficial y concentración.

Las nanopartículas se dice que tienen características o propiedades activas, ya que sus propiedades fisicoquímicas son capaces de cambiar según el entorno físico que lo rodea, el proceso de síntesis efectuado, entre otros factores. [98] Es por esa razón que es necesario realizar distintas técnicas de caracterización para describir las propiedades que las nanopartículas adquieren al ser sintetizadas por distintos métodos o con diferentes reactivos.

Existen dos factores principales que han hecho que se deba estandarizar y desarrollar técnicas confiables para determinar las propiedades de las nanoestructuras. El primero es el determinar y asegurarse que el material que se sintetizó fue el propuesto, y el segundo es la necesidad de anticipar los posibles efectos adversos que pudiera tener algún nanomaterial. [99]

Actualmente, los métodos de caracterización morfológicas, estructurales, ópticas, de tamaño y de área superficial son los más utilizados para el análisis de las propiedades físicas y químicas de nanoestructuras. [100] Realizando estos estudios es posible verificar que se sintetizó con éxito las nanopartículas propuestas, ya que las propiedades estructurales y morfológicas son propias de cada nanomaterial.

La morfología de las nanopartículas generalmente es de mayor interés debido a la influencia que ésta tiene en la mayoría de las propiedades que presenta el nanomaterial. [101] Existen distintos métodos para obtener las propiedades morfológicas, los más utilizados son las microscopías electrónicas, ya sean de barrido o de transmisión y la microscopía de fuerza atómica. [102]

Otra razón por la que se deben caracterizar las nanoestructuras es para poder justificar el aprovechamiento práctico que se le pretende otorgar al material, o bien, poder proponer nuevas aplicaciones hipotéticas con base a las características que éste presenta. Para poder obtener un perfil de las propiedades requeridas del nanomaterial es necesario utilizar diferentes técnicas de caracterización. [103]

Las técnicas de caracterización principales para definir las propiedades de nanopartículas de magnetita son la espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR), difracción de rayos X (XRD), microscopía electrónica de transmisión (TEM), microscopía electrónica de barrido (SEM), análisis de rayos X de energía dispersiva (EDX), dispersión dinámica de luz (DLS), magnetómetro de muestra vibrante (VSM) y dispositivos superconductores de interferencia cuántica (SQUID). [104]

En ocasiones también es necesario realizar mediciones de espectroscopía UV-Vis para definir las propiedades ópticas de la magnetita, y en caso de necesitar información más específica sobre su microestructura, se pueden utilizar diversas técnicas en el TEM, como lo son la microscopía electrónica de transmisión y barrido (STEM) o la microscopía electrónica de transmisión de alta resolución (HRTEM).

En caso de que se realicen experimentos para alguna aplicación potencial biológica o biomédica, será necesario conocer la toxicidad de las nanopartículas que interactuarán con el medio biológico. Las normas regulatorias usualmente tienen como base las propiedades toxicológicas de materiales en bulto, sin embargo, estos efectos pueden no aplicar para materiales a nanoescala. [105]

Por lo que se han realizado caracterizaciones tanto de propiedades químicas como fisicoquímicas de diversos nanomateriales para determinar si son candidatos para ser empleados en algún proceso que involucre interacción con el cuerpo humano, por ejemplo. La principal complicación que ocurre en este tipo de caracterizaciones biológicas de nanoestructuras es el entendimiento de la complejidad de las interacciones entre el material y las células. [106]

La síntesis y caracterización de nanomateriales son de suma importancia en las áreas de investigación de ciencia e ingeniería de materiales. [107] Los resultados obtenidos en cada técnica de caracterización, principalmente en XRD y TEM, nos ayudarán a concluir si las muestras utilizadas son del nanomaterial que se planteaba sintetizar.

En caso contrario, se deberá identificar el error cometido durante la fabricación y corregir el proceso de síntesis realizado. Por lo que caracterizar nanopartículas también nos beneficia para poder optimizar y realizar mejoras en los procesos de obtención. [108]

En el siguiente capítulo se describirá el proceso de síntesis llevado a cabo para la obtención de las nanoestructuras de magnetita pura o funcionalizadas, ya sea con ácido oleico, Pluronic F-127 o micelas DDAB, y se hablará más a detalle sobre las técnicas de caracterización de difracción de rayos X, espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier, microscopía electrónica de transmisión, mediciones magnéticas y espectroscopía UV-Vis. Estos métodos de caracterización se utilizaron en esta investigación para definir las propiedades estructurales, morfológicas, magnéticas y ópticas de las SPIONs.

3. METODOLOGÍA

3.1. REACTIVOS

Los reactivos utilizados en la presente investigación para efectuar la síntesis de las nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4) puras y funcionalizadas son enlistados a continuación:

- Cloruro férrico (FeCl_3 , > 99.9%, J. Baker)
- Cloruro ferroso tetrahidratado ($\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, > 99.9%, J. Baker)
- Hidróxido de amonio (NH_4OH , solución de NH_3 al 28.9% en H_2O , Sigma-Aldrich)
- Hexano ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, > 99.0%, Sigma-Aldrich)
- Ácido oleico ($\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2$, < 99.0%, Sigma-Aldrich)
- Borohidruro de sodio (NaBH_4)
- Pluronic® F-127 (Poli (óxido de etileno) – Poli (óxido de propileno) – Poli (óxido de etileno), Sigma-Aldrich)
- Micelas bromuro de didecil dimetilamonio (DDAB)
- Agua bidestilada
- Alcohol etílico (absoluto, 99.95%)
- Acetona (RA)

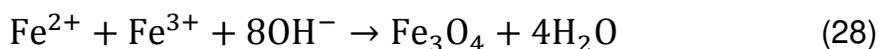
Estos reactivos se utilizaron para realizar la obtención de las nanoestructuras mediante el método de síntesis de coprecipitación química, el cuál fue descrito en la sección 1.5 y es descrito en la siguiente sección para las nanoestructuras de magnetita con o sin surfactantes.

3.2. SÍNTESIS DE NPS DE MAGNETITA

3.2.1. NPs de magnetita (Fe₃O₄)

Para la preparación de nanopartículas de magnetita sin carga de fármacos y sin ácido oleico (AO) como recubrimiento, se siguió el siguiente procedimiento. Primero se preparó una solución de 0.50 g (0.0031 mol) de cloruro férrico anhidrido (FeCl₃) y 0.30 g (0.0015 mol) de cloruro ferroso tetrahidratado (FeCl₂ · 4H₂O) disueltos en 20 ml de agua destilada a 70 °C con agitación magnética durante 20 minutos.

Después se añadió 3 ml de una solución de hidróxido de amonio (14 M) a la solución a 70 °C y se mantuvo la agitación magnética durante 15 minutos. Se decantó la muestra con un imán de neodimio y se hicieron tres lavados con 30 ml de agua destilada. La reacción llevada a cabo en la síntesis es la siguiente



Las nanopartículas de magnetita resultantes se muestran en la figura 3.1. Finalmente, se prepararon dos rejillas TEM y muestras para XRD, FTIR, UV-Vis y magnetometría.



Figura 3.1. Nanopartículas de Magnetita.

3.2.2. NPs de Fe₃O₄ con AO

Para sintetizar nanopartículas de magnetita recubiertas con ácido oleico se siguieron dos procedimientos para fines de comparación. En el primero se agregó el ácido oleico después de que se formaran las NPs de magnetita en agitación magnética, mientras que, en el segundo, se introdujo el AO antes de añadir el hidróxido de amonio en agitación mecánica.

Para el primer caso, se preparó una solución de 0.50 g (0.0031 mol) de cloruro férrico anhídrido y 0.30 g (0.0015 mol) de cloruro ferroso disueltos en 20 ml de agua destilada a 70 °C con agitación magnética durante 20 minutos.



Figura 3.2. Solución de Cloruro férrico, cloruro ferroso y agua destilada.

Luego, se añadió 3 ml de hidróxido de amonio y se dejó reaccionar la muestra en agitación por 15 minutos. Se decantó la muestra con un imán de neodimio y se realizaron 3 lavados con 30 ml de agua destilada.



Figura 3.3. Formación de NPs de magnetita.

Después de los lavados, se disolvió la muestra en 20 ml de agua y posteriormente se agregó 0.4 g de ácido oleico en agitación, se incrementó la temperatura a 80 °C durante 10 minutos en agitación y se observó la separación de fases en la muestra.



Figura 3.4. Separación de fases.

Se removió el agua y se dispersó la muestra en 10 ml de hexano, teniendo como resultado un ferrofluido. Se prepararon las rejillas TEM y las muestras para DRX, FTIR, UV-Vis y magnetometría.



Figura 3.5. NPs de magnetita con ácido oleico, primer caso.

Para el segundo caso, se preparó la solución de 1.5 g (0.0093 mol) de cloruro férrico, 0.9 g (0.0045 mol) de cloruro ferroso y 60 ml de agua destilada, luego se añadió 1.2 g de ácido oleico en agitación mecánica y se calentó la muestra a 70 °C. Después se agregó 9 ml de la solución de hidróxido de amonio y se dejó reaccionar la muestra por 15 minutos en agitación mecánica.



Figura 3.6. Separación de fases en agitación mecánica.

Se decantó la muestra con un imán y se hicieron los lavados de la misma forma que en el primer caso. De igual manera se dispersó la muestra en hexano y se prepararon las muestras para cada técnica de caracterización.



Figura 3.7. NPs de magnetita con ácido oleico, segundo caso.

3.2.3. NPs de Fe_3O_4 con AO y Pluronic F-127

Para la síntesis de las NPs de Fe_3O_4 recubiertas con AO y Pluronic F-127 sin carga de fármacos se prosiguió de manera similar al caso anterior. Primero se preparó una solución de 1.5 g (0.0093 mol) de cloruro férrico anhídrido, 0.9 g (0.0045 mol) de cloruro ferroso y 60 ml de agua destilada.

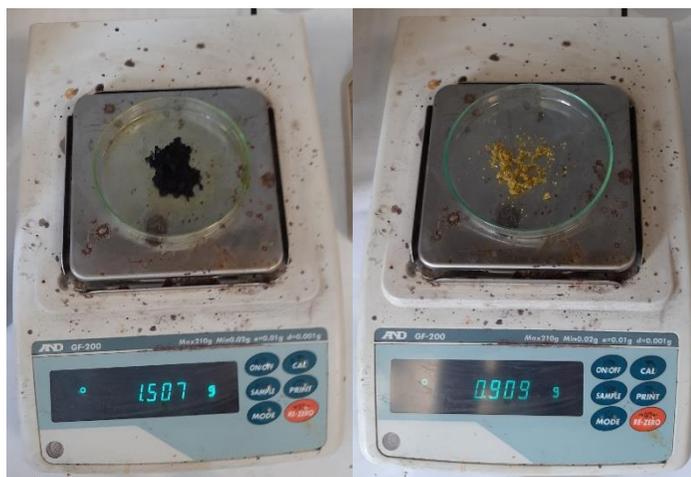


Figura 3.8. Medición del cloruro férrico y cloruro ferroso.

Luego se añadió 1.2 g de ácido oleico en agitación mecánica por 20 minutos a 70 °C. Después se agregó 9 ml de hidróxido de amonio (28.9%) y se dejó reaccionar la muestra por 15 minutos en agitación.



Figura 3.9. Solución con ácido oleico antes y después de añadir hidróxido de amonio.

Se dejó enfriar la muestra a temperatura ambiente y se añadió 1 g de Pluronic F-127 previamente disuelto en 10 ml de agua destilada. Luego de 20 minutos de agitación mecánica, se purifica la muestra con un lavado de 30 ml de agua y tres lavados de acetona (30 ml por lavado). Por último, se prepara la rejilla TEM y muestras para las caracterizaciones.



Figura 3.10. NPs de magnetita con ácido oleico y Pluronic F-127.

3.2.4. NPs de Fe₃O₄ con Micelas DDAB

Modificando la síntesis anterior sustituyendo la presencia de AO y Pluronic F-127 por micelas DDAB no se formaron nanopartículas de magnetita. Por ello, para la síntesis de las nanoestructuras de magnetita y micelas se siguió el siguiente procedimiento. Primero se disolvieron 250 mg (0.0006 mol) de micelas de bromuro de didecil dimetilamonio (DDAB) en 10 ml de agua bidestilada.

Después, se añadieron 83 mg (0.0005 mol) de cloruro férrico anhídrido y 50 mg (0.0003 mol) de cloruro ferroso previamente disueltos en 10 ml de agua bidestilada a 70 °C con agitación magnética durante 10 minutos.

De forma simultánea, se preparó una solución de 2 ml de borohidruro de sodio (NaBH₄) con concentración de 9.6 M en agua bidestilada, agregando 726 mg de borohidruro de sodio y agua hasta alcanzar un volumen de 2 ml.

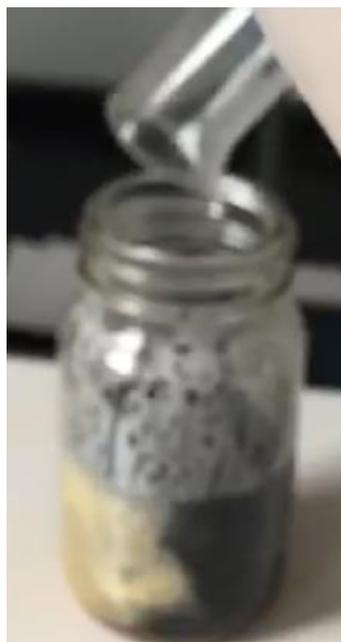


Figura 3.11. NPs de magnetita con micelas.

Finalmente, a la solución de hierro con micelas se le añadieron 0.3 ml de la solución acuosa de NaBH₄ y se mantuvo en agitación durante 15 minutos, para luego decantar la muestra y realizar los lavados correspondientes. En esta

síntesis propuesta por primera vez en este trabajo, se obtuvieron nanopartículas de magnetita a pesar de que el NaBH_4 es un potente agente reductor. Este agente probablemente reduzca a los iones Fe^{3+} y Fe^{2+} a Fe^{2+} y Fe^0 , respectivamente, los cuales vuelven a oxidarse a Fe^{3+} y Fe^{2+} al entrar en contacto con moléculas de O_2 disueltas en el agua durante la efervescencia de la reacción. También se espera que, en la reacción llevada a cabo en esta síntesis, la solución de NaBH_4 y agua produjera una gran cantidad de OH^- . [109]



Luego, al reaccionar el hidróxido con los iones de hierro (II) y hierro (III), se logró obtener las NPs de magnetita siguiendo la reacción típica del método de coprecipitación química (Ecuación 28).

3.3. CARACTERIZACIÓN EXPERIMENTAL

3.3.1. Caracterización estructural

Difracción de rayos X (XRD)

La técnica de difracción de rayos X también es referida como dispersión de rayos X de ángulo ancho, WAXS por sus siglas en inglés, y permite recopilar información sobre el ordenamiento cristalino de los átomos de la muestra. [110] Además de definir la estructura cristalina del nanomaterial, el estudio de patrones de difracción de rayos X nos permite conocer la naturaleza de su fase, los parámetros de red y el tamaño del grano. [111]

El tamaño promedio del cristal en una dirección cristalográfica específica puede calcularse de forma aproximada mediante la ecuación de Scherrer: [112]

$$D_{hkl} = \frac{k\lambda}{B_{hkl} \cos \theta} \quad (30)$$

Donde D_{hkl} es la longitud de coherencia media perpendicular a los planos cristalográficos, k es el factor de forma, usualmente tomado como 1 o 0.9, λ es la longitud de onda de los rayos X, B_{hkl} es el ancho completo a la mitad del máximo y θ es el ángulo de difracción en el cual ocurre el pico máximo.

En este método, un haz de rayos X es dispersado por el arreglo periódico de los átomos de la muestra debido a las interacciones entre los fotones del haz y los electrones del material. Una interferencia constructiva y destructiva de este haz es causada al irradiar la estructura atómica de un material cristalino con rayos X, dando como resultado un patrón de difracción único. [113] Esto se ejemplifica en la figura 3.12.

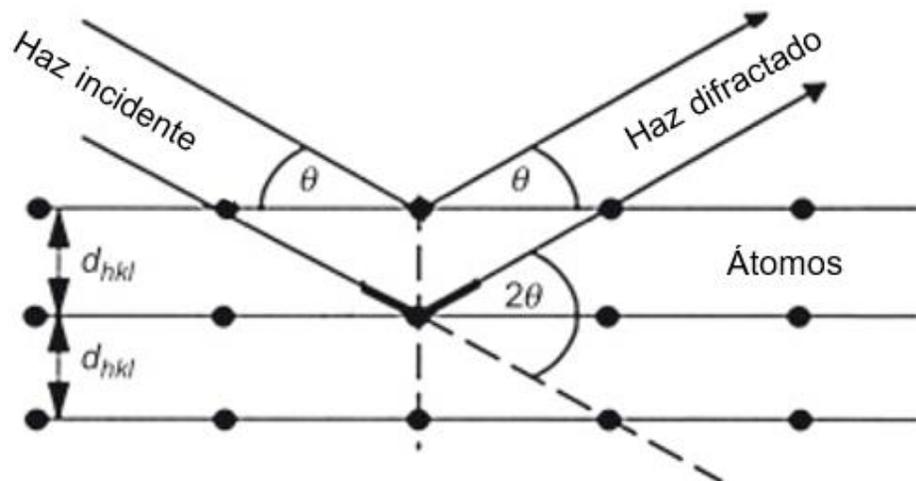


Figura 3.12. Esquema de XRD. [114]

La difracción de los rayos X por un cristal es descrita por la ley de Bragg [113]

$$2d \sin \theta = n\lambda \quad (31)$$

Donde d es la distancia entre planos cristalinos, θ es el ángulo de incidencia, λ es la longitud de onda del haz y n es un número entero. Como la longitud de onda del haz es conocido y el ángulo de incidencia puede ser medido, la ley de Bragg

nos permite calcular la distancia que existe entre cada plano cristalográfico del material.

Esta técnica de caracterización muestra como resultado un difractograma que deberá interpretarse para determinar las propiedades estructurales de las nanopartículas. La figura 3.13 es un ejemplo de un difractograma correspondiente a nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4), donde el ángulo está dado en grados y la intensidad en unidades arbitrarias.

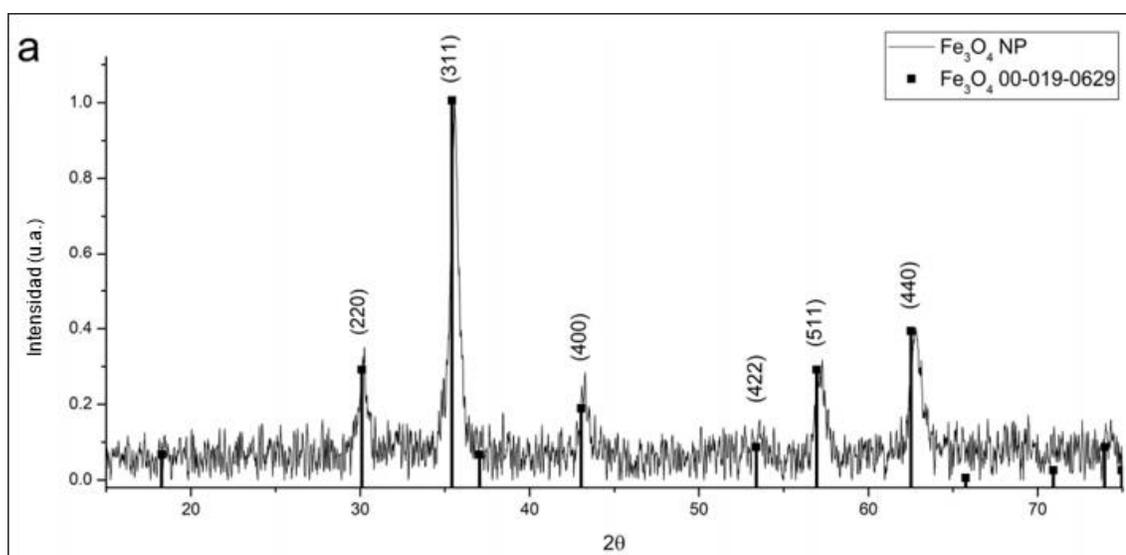


Figura 3.13. Difractograma correspondiente a NPs de magnetita. [115]

En la presente investigación, los patrones de difracción de rayos X de las muestras de cada tipo de nanoestructuras fueron medidos por un difractor *Empyrean* de PANalytical equipado con un detector *Xcelerator* y radiación $\text{Cu K}\alpha$ con una longitud de onda de 1.5418 \AA . Las longitudes de coherencia media (MCL, por sus siglas en inglés) perpendiculares a los planos cristalográficos de las nanoestructuras se calcularon aplicando la ecuación de Scherrer (Ecuación 30), con el ancho completo a la mitad del máximo.

Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR)

La espectroscopía se ha convertido en una de las técnicas más utilizadas para aplicaciones biomédicas. [116] En particular, la espectroscopía infrarroja (IR) y la espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) son herramientas muy útiles para estas aplicaciones, ya que brinda información sobre los enlaces químicos de las muestras a estudiar de forma simple.

La espectroscopía infrarroja se basa en la absorción de la luz infrarroja por las moléculas de una muestra según sus modos de vibración. [117] En esta técnica, se mide la variación de la intensidad de un láser, que interactúa con la muestra, en función de la frecuencia. La espectroscopía FTIR es una variación de la IR, debido a que en este método se incorpora un interferómetro al espectrofotómetro utilizado para IR.

La figura 3.14 muestra un esquema de un espectrofotómetro FTIR en donde se implementa un interferómetro lo cual tiene como consecuencia la división del láser incidente.

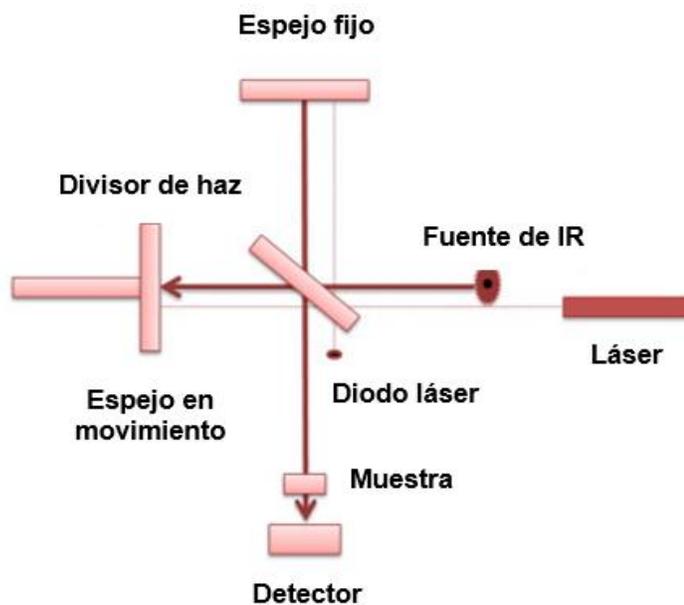


Figura 3.14. Esquema de un espectrómetro FTIR. [118]

En este trabajo se utilizó un espectrómetro de transformada de Fourier Nicolet 510 para realizar las mediciones obtenidas por espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier. Las muestras de las nanoestructuras se mantuvieron suspendidas en pastillas de bromuro de potasio (KBr) durante la caracterización.

3.3.2. Caracterización morfológica

Microscopía electrónica de transmisión (TEM)

El físico alemán Ernst Ruska recibió el premio Nobel de Física en el año 1986 gracias al diseño del primer microscopio electrónico de transmisión, aunque la invención del mismo tuvo lugar en el año 1931 en compañía del científico Max Knoll. El microscopio electrónico ha representado una de las invenciones científicas más determinantes y de mayor importancia para el estudio y desarrollo de nanomateriales, [119] por lo que ha tomado un papel crucial en los avances y nuevas aplicaciones en distintas áreas de investigación de la nanotecnología.

Lo anterior se debe a las ventajas que exhibe la microscopía electrónica de transmisión en comparación con otras técnicas de caracterización; por ejemplo, su gran precisión para determinar propiedades morfológicas y cristalinas de materiales a escala nanométrica, incluyendo las imágenes de alta resolución. La información obtenida en el TEM dependerá de la variedad de detectores que disponga el microscopio.

Los principales sistemas o partes que constituyen a un microscopio electrónico son el sistema óptico, voltaje, la fuente de electrones, vacío con la columna, refrigeración, el sistema electrónico y los detectores. [120] la figura 3.15 muestra un diagrama esquemático de un microscopio electrónico, donde se pueden apreciar los diferentes tipos de lentes que se utilizan y su distribución en el microscopio.

En los microscopios electrónicos de transmisión, los electrones son acelerados a altos voltajes (entre 80 y 300 kV) y se enfocan en un haz uniforme gracias a las lentes condensadoras. Luego, el haz de electrones atraviesa la muestra, algunas

partes del haz se difractarán y otras se transmitirán. Las lentes de objetivo enfocan los haces transmitidos para formar la imagen. Finalmente, la imagen es magnificada por la lente intermedia y la lente proyectora. [121]

Para la caracterización morfológica de las nanoestructuras de magnetita, se trabajó con un microscopio FEI-TITAN 80-300 kV operando con un voltaje de aceleración de 300 kV para la obtención de las imágenes de microscopía electrónica de transmisión. [121]

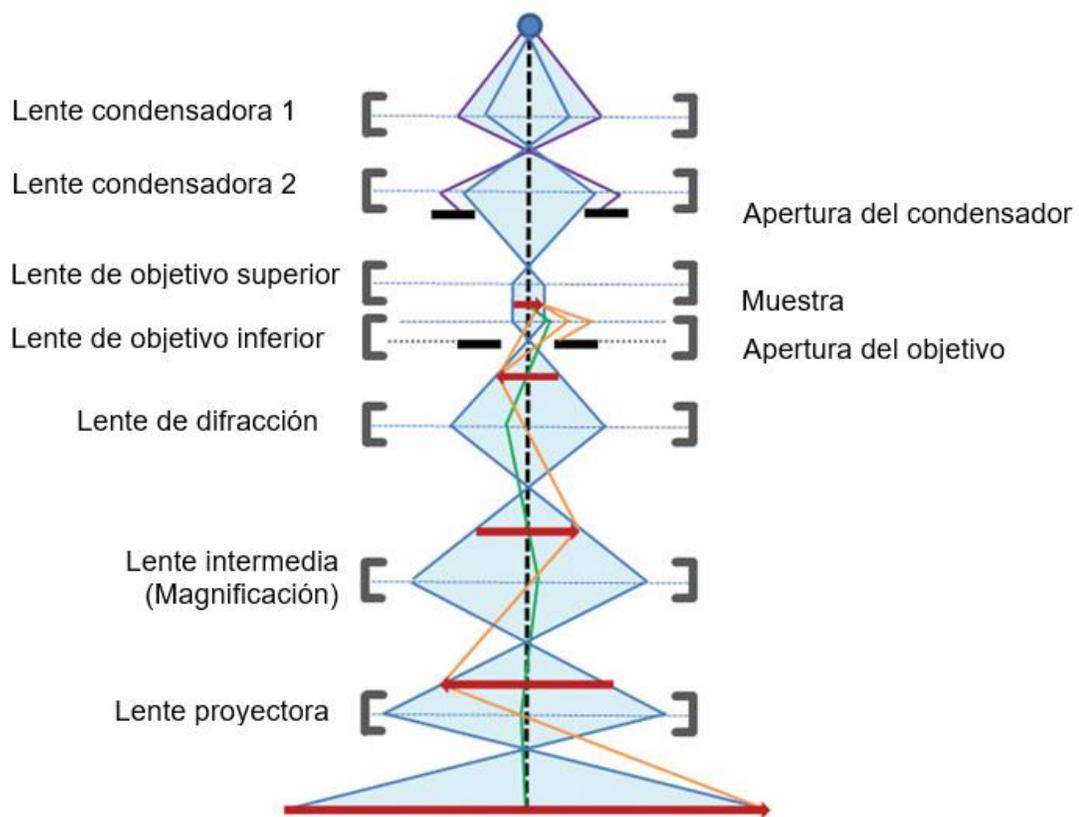


Figura 3.15. Esquema de un microscopio electrónico de transmisión. [119]

Se colocó una gota de suspensión coloidal diluida en agua destilada sobre rejillas de cobre recubierta de carbono. Para poder recopilar más información sobre la microestructura de las muestras, se utilizaron imágenes de campo claro (BF), campo oscuro (DF), difracción de electrones de área seleccionada (SAED),

microscopía electrónica de transmisión de alta resolución (HRTEM), así como espectrogramas de composición química (EDS).

3.3.3. Caracterización óptica

Espectroscopía UV-Vis

En general, las mediciones en la región UV-Vis son realizadas en modo de absorbancia, transmitancia, reflectancia y fotoluminiscencia. La espectroscopía UV-Vis en ocasiones también es conocida como espectroscopía electrónica, debido a que está relacionada con la excitación de los electrones de los átomos. [122] Esta técnica de caracterización es utilizada para el estudio de las propiedades ópticas de nanomateriales.

La ley de Beer-Lambert, la cual gobierna el principio de la espectroscopía UV-Vis nos dice que cuando un haz de luz monocromática atraviesa una solución de alguna sustancia absorbente, la tasa de decrecimiento de la intensidad de la radiación con el espesor de la solución absorbente es proporcional a la radiación incidente y a la concentración de dicha solución. [123] Esta ley relaciona la concentración molar con la absorbancia del material con la siguiente expresión

$$A_{\lambda} = \epsilon_{\lambda} C_X L \quad (32)$$

Donde A_{λ} es la absorbancia, ϵ_{λ} es el coeficiente de absorción molar, C_X es la concentración molar de la sustancia y L es la longitud del trayecto de la luz a través de la muestra. [124]

La espectroscopía UV-Vis, como su nombre lo sugiere, está relacionada con la región de luz ultravioleta (UV) y de luz visible. En la región visible, la absorción o la reflectancia detectada tendrá un efecto de manera directa en el color exhibido por el elemento químico involucrado. [125]

En la figura 3.16 se muestra un diagrama esquemático del funcionamiento y los componentes de un espectrómetro utilizado para el procesamiento de datos en espectroscopía UV-visible.

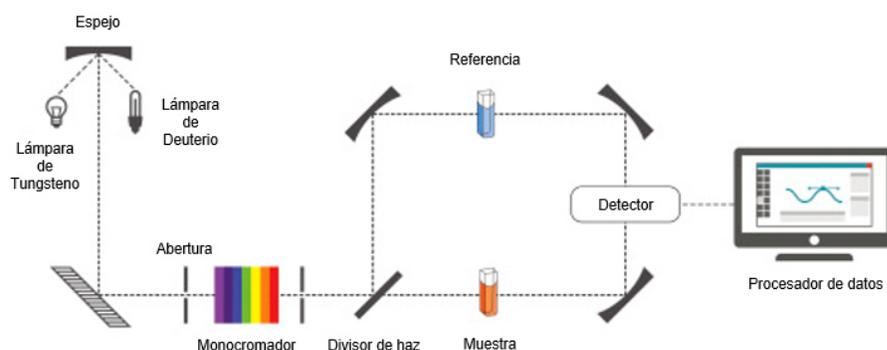


Figura 3.16. Esquema de la espectroscopía UV-Vis. [126]

Con el fin de determinar las propiedades ópticas de las nanoestructuras obtenidas, se realizaron mediciones de su absorbancia. En la presente investigación, se utilizó un espectrofotómetro UV-visible Thermo Nicolet 60S. Se utilizó un rango de 200 a 1100 nm con un paso de 1 nm.

3.3.4. Caracterización magnética

La caracterización magnética de un nanomaterial es efectuada haciendo uso de un magnetómetro, el cual es un sensor capaz de medir la intensidad de un campo magnético, por esta razón también es llamado sensor magnético. [127] Este instrumento también brinda información sobre la dirección del campo y define las propiedades magnéticas de materiales, tanto en bulto como en la nanoescala, en función del tiempo, del campo magnético aplicado y de la temperatura. [128]

En este trabajo de investigación se utilizó un sistema de medición de propiedades magnéticas 7 Teslas de Quantum Design para analizar las propiedades magnéticas de las nanoestructuras sintetizadas. Se graficaron las curvas de magnetización isoterma contra el campo magnético a temperaturas de 4K, 50K, 100K, 150K, 200K y 300K con un campo magnético aplicado máximo de 90 kOe.

Se obtuvieron las gráficas correspondientes a las curvas de enfriamiento con campo cero (ZFC, por sus siglas en inglés) y las curvas de enfriamiento con campo (FC, por sus siglas en inglés) para analizar las dependencias térmicas de la magnetización.

Para las curvas de enfriamiento con campo cero (ZFC), las muestras se enfriaron a 4 K sin la aplicación de un campo magnético. Luego, se aplicó un campo de 50 Oe aumentando gradualmente la temperatura desde los 4 K hasta temperatura ambiente. Por último, para las curvas FC se volvieron a enfriar las nanoestructuras hasta los 4 K aplicando un campo magnético de 50 Oe.

3.3.5. Mediciones de hipertermia magnética

Hipertermia magnética

Para realizar las mediciones de hipertermia magnética, se utilizó un sistema Ambrell Easy-heat LI 3542 de 4.2 kW para incrementar la temperatura de las nanoestructuras de las muestras MOP2 y MM1. Las mediciones se llevaron a cabo a una frecuencia de 282 kHz y se aplicó un campo magnético con una amplitud de 20 mT. Se calculó el SAR utilizando la siguiente fórmula

$$\text{SAR} = \frac{\rho C_a}{M_{MNP}} \left(\frac{\Delta T}{\Delta t} \right) \quad (33)$$

La cual se explicó con mayor detalle en el apartado 1.7.

Espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS)

La espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente es un análisis tecnológico que tiene la capacidad de detectar la mayoría de los elementos químicos a escalas de los miligramos hasta los nanogramos por litro. [129]

En esta técnica, al nebulizar las muestras líquidas, se crea un aerosol que es transferido al plasma de argón. Luego, el plasma atomiza y ioniza la muestra, generando iones que son extraídos hacia unas lentes electrostáticas llamadas ópticas de iones, las cuales guían el haz de iones hacia el analizador de masa. El analizador de masa separa los iones de acuerdo a su razón de masa-carga para finalmente ser medidos en el detector. [130]

En esta tesis, se utilizó esta técnica para determinar la cantidad de hierro (Fe) en miligramos en las muestras MOP2 y MM1, con el fin de obtener la concentración de hierro en las nanoestructuras y poder calcular los respectivos valores para el SAR de las muestras en las mediciones de hipertermia magnética.

3.3.6. Medición del diámetro hidrodinámico

Dispersión de luz dinámica (DLS)

La dispersión de luz dinámica es una técnica de medición óptica que se utiliza para caracterizar sistemas dispersos. Esta técnica evalúa fluctuaciones de alta frecuencia en la luz dispersa, la cual refleja la dinámica de procesos microestructurales. El principal resultado que muestra es la distribución de intensidad-peso del diámetro hidrodinámico de las partículas. [131]

Es común que, al dispersar nanopartículas en un medio líquido, se adhieran, a las superficies de éstas, capas eléctricas dipolares, las cuales influirán en el movimiento de las nanopartículas. Por lo anterior, la mayoría de las veces, el diámetro hidrodinámico medido en la dispersión de luz dinámica es mayor al diámetro de la partícula medido en TEM. [132]

En esta investigación se midieron los valores de los diámetros hidrodinámicos de las nanoestructuras de las muestras MOP2 y MM1, las cuales fueron utilizadas para los ensayos de localización magnética con membranas porosas.

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL

4.1.1. Difracción de rayos X (XRD)

La Figura 4.1 muestra los difractogramas correspondientes a los seis tipos de muestras sintetizadas, la magnetita pura (M1), magnetita con ácido oleico agregado después del agente reductor (MO1), la muestra MO1 con Pluronic F-127 (MOP1), magnetita con ácido oleico agregado antes de la reacción (MO2), la muestra MO2 con la adición del Pluronic F-127 (MOP2) y magnetita con micelas DDAB (MM1).

En todas las muestras se observan los picos característicos reportados para la magnetita asociados a las familias de planos cristalográficos {220}, {311}, {400}, {422}, {511} y {440} que corresponden a la fase cristalina cúbica centrada en las caras de la magnetita, JCPDS (Joint Committee on Powder Diffraction Standards) 19-0629, grupo cristalino Fd3m N° 227.

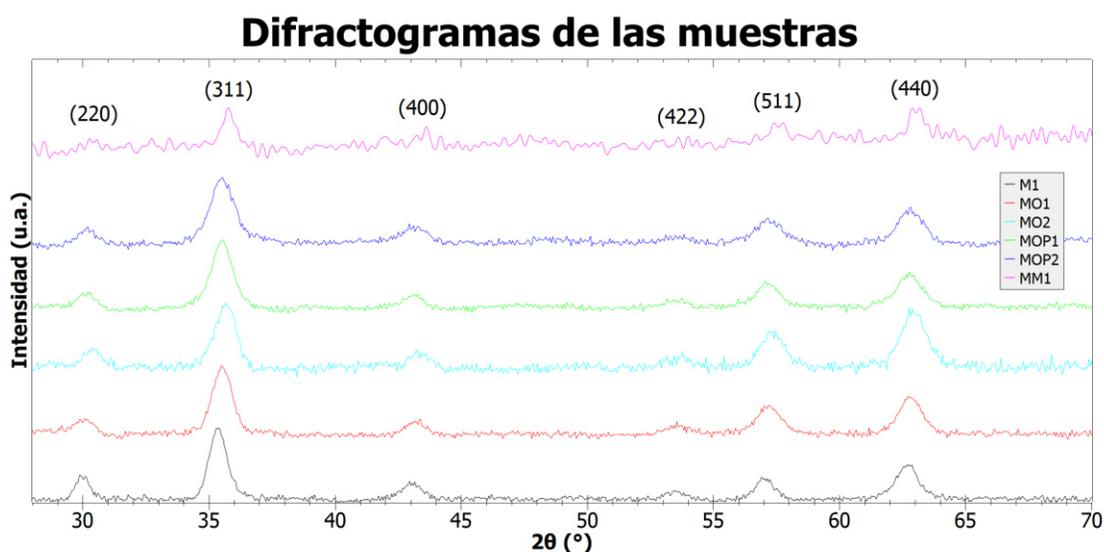


Figura 4.1. Difractogramas de las muestras de magnetita.

Haciendo un ajuste Lorentziano al pico más intenso de cada difractograma obtenemos el ancho completo a la mitad del máximo, B_{hkl} , para cada una de las muestras. Con lo anterior, y utilizando la ecuación de Scherrer, se puede calcular cada longitud de coherencia media perpendicular a los planos cristalográficos, D_{hkl} , tomando en cuenta que se utilizó una longitud de onda, λ de 0.15418 nm en todos los casos.

La distancia entre planos cristalográficos, d_{hkl} , en una estructura cúbica está dada por la siguiente fórmula,

$$d_{hkl} = \frac{a}{\sqrt{h^2 + k^2 + l^2}} \quad (34)$$

Donde a es el parámetro de red. Despejando a y aplicando la ley de Bragg, para $n = 1$, obtenemos la siguiente expresión,

$$a = \frac{\lambda \sqrt{h^2 + k^2 + l^2}}{2 \sin \theta} \quad (35)$$

De esta forma, es posible calcular el parámetro de red promedio de la estructura a partir de los ángulos en los que ocurren los picos de difracción obtenidos experimentalmente.

Los procedimientos descritos anteriormente se aplicaron para los difractogramas de cada una de las muestras. A continuación, se presentan los resultados obtenidos a partir de los cálculos.

Muestra M1

La Figura 4.2, muestra el ajuste Lorentziano para el pico de difracción de mayor intensidad, el cual corresponde a la familia de planos cristalográficos {311}. En la figura también se ven los valores para B_{hkl} y 2θ .

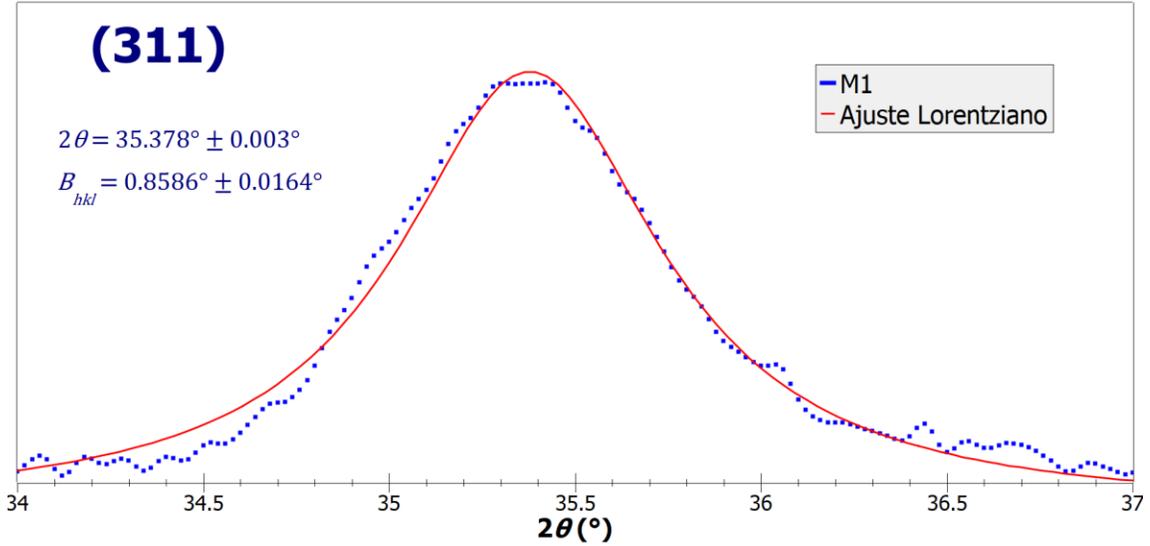


Figura 4.2. Ajuste Lorentziano para la muestra M1.

Para esta muestra, el ancho completo a la mitad del máximo, B_{hkl} , es 0.8586° que es igual a 0.0150 rad, el ángulo, 2θ , en el que ocurre el máximo es aproximadamente 35.378° , o bien, 0.6175 rad. Sustituyendo los datos en la ecuación de Scherrer tenemos,

$$D_{hkl} = \frac{(1)(0.15418)}{(0.0150) \cos\left(\frac{0.6175}{2}\right)} \text{ nm} = 10.79 \text{ nm} \quad (36)$$

Tabla 4.1. Parámetros de red para la muestra M1.

h	k	l	$\theta(^{\circ})$	$a(\text{Å})$
2	2	0	14.94	8.4576
3	1	1	17.69	8.4142
4	0	0	21.47	8.4248
4	2	2	26.72	8.3994
5	1	1	28.45	8.4084
4	4	0	31.37	8.3772

El valor promedio de los parámetros de red calculados es $a = 8.414 \pm 0.011 \text{ Å}$.

Muestra MO1

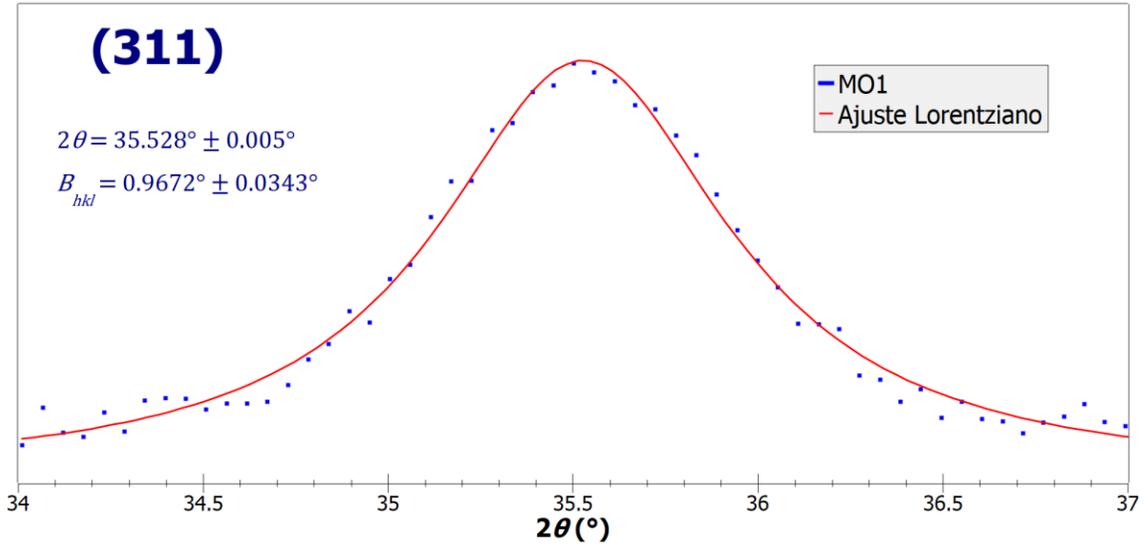


Figura 4.3. Ajuste Lorentziano para la muestra MO1.

Para esta muestra, el ancho completo a la mitad del máximo, B_{hkl} , es 0.9672° que es igual a 0.0169 rad, el ángulo, 2θ , en el que ocurre el máximo es aproximadamente 35.528° , o bien, 0.6201 rad y la longitud de onda, λ , es 0.15418 nm. Utilizando la ecuación de Scherrer, obtenemos la longitud de coherencia media perpendicular a los planos cristalográficos.

$$D_{hkl} = \frac{(1)(0.15418)}{(0.0169) \cos\left(\frac{0.6201}{2}\right)} \text{ nm} = 9.58 \text{ nm} \quad (37)$$

Tabla 4.2. Parámetros de red para la muestra MO1.

h	k	l	$\theta(^{\circ})$	$a(\text{Å})$
2	2	0	15.045	8.3999
3	1	1	17.765	8.3798
4	0	0	21.645	8.3599
4	2	2	26.750	8.3907
5	1	1	28.570	8.3761
4	4	0	31.360	8.3796

El valor promedio de los parámetros de red calculados es $a = 8.381 \pm 0.006 \text{ Å}$.

Muestra MO2

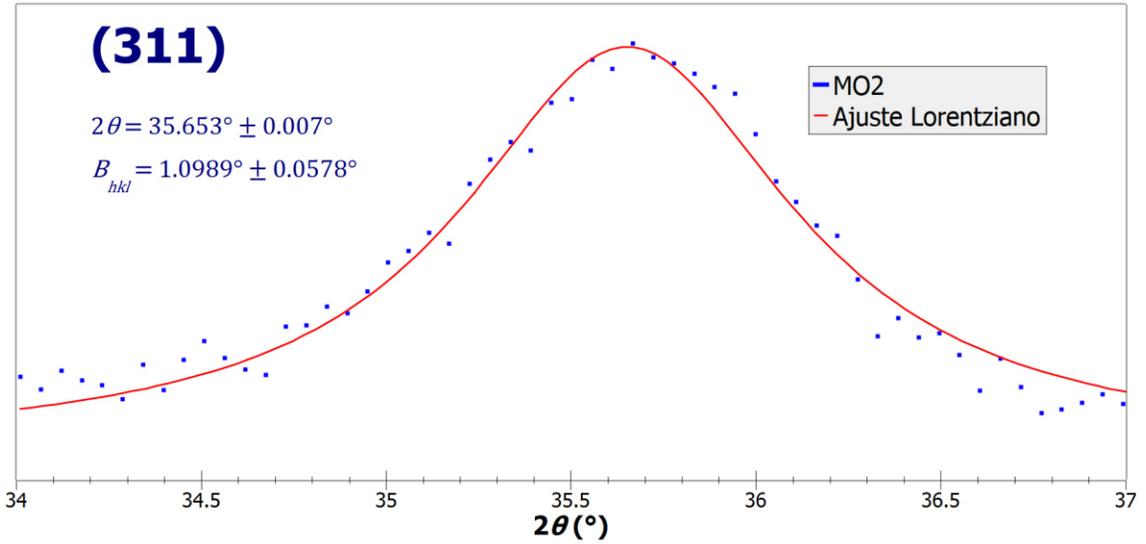


Figura 4.4. Ajuste Lorentziano para la muestra MO2.

Para esta muestra, el ancho completo a la mitad del máximo, B_{hkl} , es 1.0989° que es igual a 0.0192 rad, el ángulo, 2θ , en el que ocurre el máximo es aproximadamente 35.653° , o bien, 0.6223 rad y la longitud de onda, λ , es 0.15418 nm. Utilizando la ecuación de Scherrer, obtenemos la longitud de coherencia media perpendicular a los planos cristalográficos.

$$D_{hkl} = \frac{(1)(0.15418)}{(0.0192) \cos\left(\frac{0.6223}{2}\right)} \text{ nm} = 8.44 \text{ nm} \quad (38)$$

Tabla 4.3. Parámetros de red para la muestra MO2.

h	k	l	$\theta (^\circ)$	$a(\text{Å})$
2	2	0	15.155	8.3404
3	1	1	17.825	8.3525
4	0	0	21.590	8.3802
4	2	2	26.860	8.3588
5	1	1	28.600	8.3680
4	4	0	31.415	8.3664

El valor promedio de los parámetros de red calculados es $a = 8.361 \pm 0.006 \text{ Å}$.

Muestra MOP1

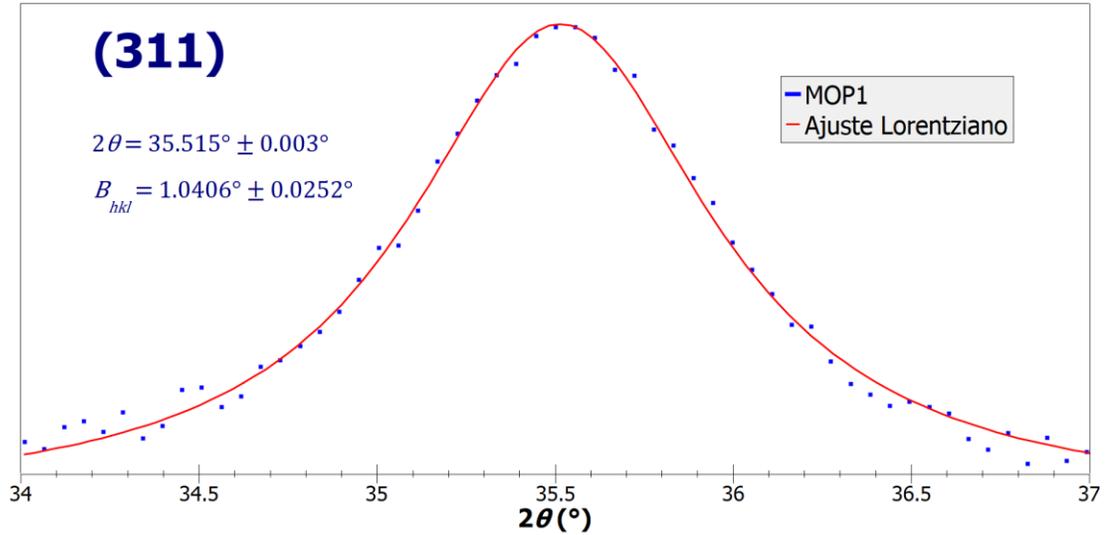


Figura 4.5. Ajuste Lorentziano para la muestra MOP1.

Para esta muestra, el ancho completo a la mitad del máximo, B_{hkl} , es 1.0406° que es igual a 0.0182 rad, el ángulo, 2θ , en el que ocurre el máximo es aproximadamente 35.515° , o bien, 0.6199 rad y la longitud de onda, λ , es 0.15418 nm. Utilizando la ecuación de Scherrer, obtenemos la longitud de coherencia media perpendicular a los planos cristalográficos.

$$D_{hkl} = \frac{(1)(0.15418)}{(0.0182) \cos\left(\frac{0.6199}{2}\right)} \text{ nm} = 8.90 \text{ nm} \quad (39)$$

Tabla 4.4. Parámetros de red para la muestra MOP1.

h	k	l	$\theta(^{\circ})$	$a(\text{Å})$
2	2	0	15.075	8.3836
3	1	1	17.760	8.3821
4	0	0	21.560	8.3913
4	2	2	26.830	8.3675
5	1	1	28.515	8.3909
4	4	0	31.360	8.3796

El valor promedio de los parámetros de red calculados es $a = 8.383 \pm 0.004 \text{ \AA}$.

Muestra MOP2

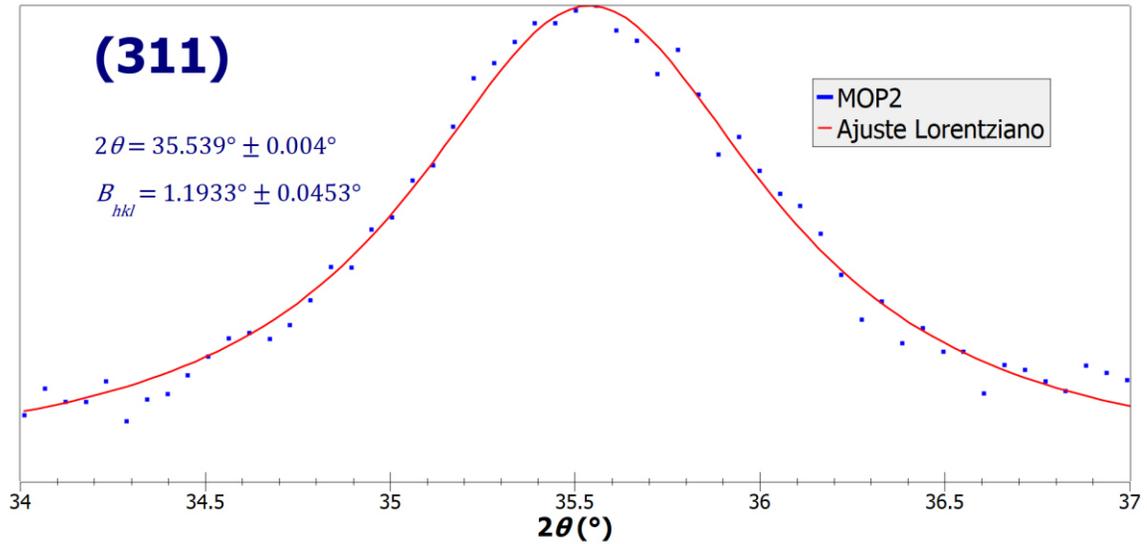


Figura 4.6. Ajuste Lorentziano para la muestra MOP2.

Para esta muestra, el ancho completo a la mitad del máximo, B_{hkl} , es 1.1933° que es igual a 0.0208 rad , el ángulo, 2θ , en el que ocurre el máximo es aproximadamente 35.539° , o bien, 0.6203 rad y la longitud de onda, λ , es 0.15418 nm . Utilizando la ecuación de Scherrer, obtenemos la longitud de coherencia media perpendicular a los planos cristalográficos.

$$D_{hkl} = \frac{(1)(0.15418)}{(0.0208) \cos\left(\frac{0.6203}{2}\right)} \text{ nm} = 7.78 \text{ nm} \quad (40)$$

Tabla 4.5. Parámetros de red para la muestra MOP2.

h	k	l	$\theta(^\circ)$	$a(\text{\AA})$
2	2	0	15.075	8.3836
3	1	1	17.770	8.3775
4	0	0	21.450	8.4323
4	2	2	26.885	8.3516
5	1	1	28.545	8.3828
4	4	0	31.385	8.3736

El valor promedio de los parámetros de red calculados es $a = 8.384 \pm 0.011 \text{ \AA}$.

Muestra MM1

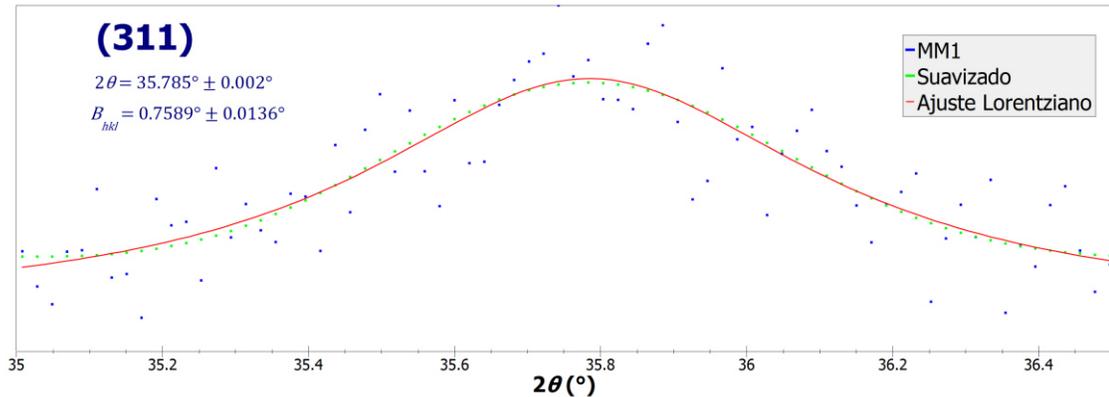


Figura 4.7. Ajuste Lorentziano para la muestra MM1.

Para esta muestra, el ancho completo a la mitad del máximo, B_{hkl} , es 0.7589° que es igual a 0.0132 rad , el ángulo, 2θ , en el que ocurre el máximo es aproximadamente 35.785° , o bien, 0.6246 rad y la longitud de onda, λ , es 0.15418 nm . Utilizando la ecuación de Scherrer, obtenemos la longitud de coherencia media perpendicular a los planos cristalográficos.

$$D_{hkl} = \frac{(1)(0.15418)}{(0.0132) \cos\left(\frac{0.6246}{2}\right)} \text{ nm} = 12.27 \text{ nm} \quad (41)$$

Tabla 4.6. Parámetros de red para la muestra MM1.

h	k	l	$\theta(^{\circ})$	$a(\text{\AA})$
2	2	0	15.305	8.2606
3	1	1	17.880	8.3276
4	0	0	21.830	8.2925
4	2	2	26.760	8.3876
5	1	1	28.730	8.3334
4	4	0	31.520	8.3414

El valor promedio de los parámetros de red calculados es $a = 8.324 \pm 0.018 \text{ \AA}$.

4.1.2. Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR)

Se llevaron a cabo estudios de espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) para recopilar información sobre las moléculas ancladas a la superficie de las nanopartículas de magnetita en las muestras con ácido oleico (MO2), con ácido oleico y Pluronic F-127 (MOP2) y con micelas (MM1).

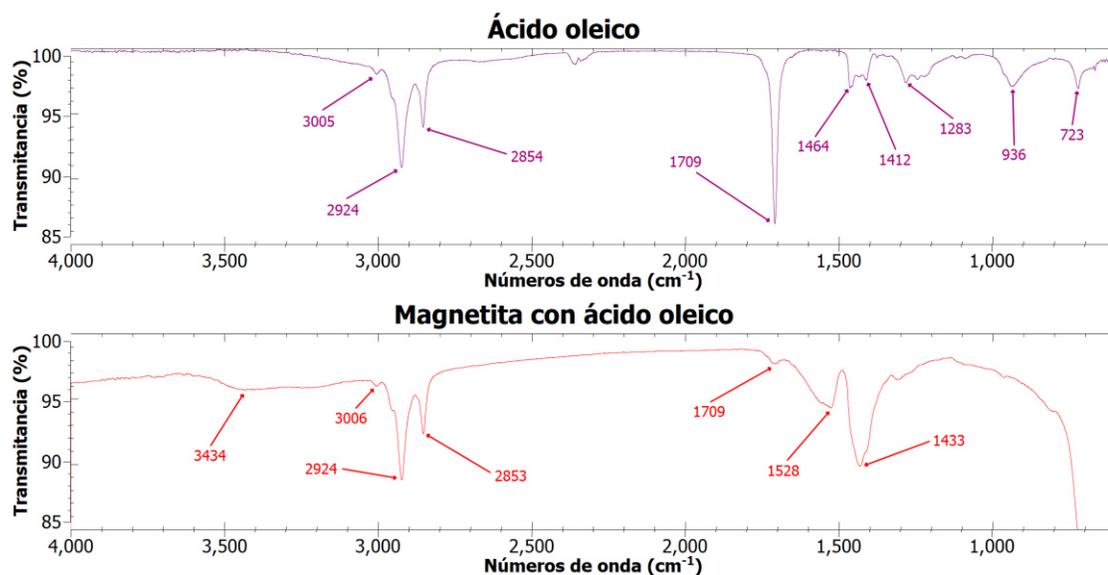


Figura 4.8. Espectros infrarrojos del ácido oleico y la muestra de magnetita con ácido oleico (MO2).

En la figura 4.8 se puede observar el espectro infrarrojo de la muestra MO2, de donde se identifican claramente dos bandas a 1528 cm^{-1} y 1433 cm^{-1} , las cuales corresponden a las vibraciones de estiramiento simétricas $\nu_s(\text{COO}^-)$ y asimétricas $\nu_{as}(\text{COO}^-)$ respectivamente. Lo anterior sugiere que el ácido oleico fue quimisorbido sobre las nanopartículas de magnetita como un carboxilo. [133]

A partir de la diferencia entre los números de onda (Δ) en donde se presentan las bandas infrarrojas mencionadas, es posible clasificar el tipo de interacción que existe entre el extremo carboxilado y los átomos del metal [133]. Esta relación se enlista en la tabla 4.7.

Tabla 4.7. Tipo de interacción entre los átomos del metal y el extremo carboxilado.

Δ (cm ⁻¹)	Tipo de interacción
200 - 320	Monodentado
140 - 190	Puente bidentado
< 110	Quelante bidentado

En la presente investigación se tiene una separación entre números de onda igual a $\Delta = 1528 - 1433 \text{ cm}^{-1} = 95 \text{ cm}^{-1} < 110 \text{ cm}^{-1}$, por lo que el tipo de interacción es catalogado como quelante bidentado.

Las bandas localizadas a 2924 cm^{-1} y 2853 cm^{-1} son características de los modos de estiramiento asimétricos y simétricos de CH_2 . El pico ancho ubicado en el número de onda 3434 cm^{-1} es debido al agua presente en las nanopartículas; representa el modo de vibración de estiramiento de los grupos hidroxilos y es de menor intensidad debido al desplazamiento del agua ocasionado por el ácido oleico, ya que éste es hidrofóbico.

El pico a 1709 cm^{-1} es ocasionado por el estiramiento $\text{C}=\text{O}$. [134] En el espectro del ácido oleico, la banda a 1283 cm^{-1} corresponde al estiramiento $\text{C}-\text{O}$ y la banda a 936 cm^{-1} es debido a los estiramientos $\text{O}-\text{H}$. [135]

La Figura 4.99 muestra el espectro infrarrojo de la muestra MOP2, de donde se puede observar la banda localizada a 1092 cm^{-1} la cual corresponde a la vibración de estiramiento $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ ($1085\text{-}1300 \text{ cm}^{-1}$) ocasionada por la incorporación del Pluronic F-127. [136]

El pico ubicado a 966 cm^{-1} es debido a la flexión asimétrica de balanceo del CH_2 , mientras que a la banda a 1364 cm^{-1} se le puede atribuir la flexión simétrica de aleteo del CH_2 . La banda observada a 1633 cm^{-1} es debida a las vibraciones de estiramiento y flexión características del OH de la molécula de agua. [137]

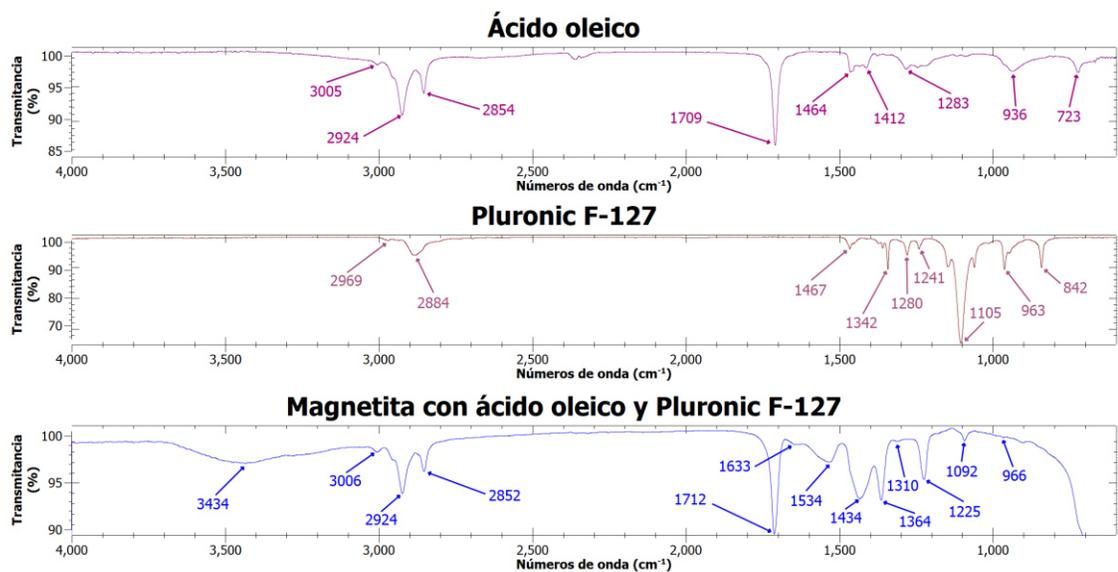


Figura 4.9. Espectros infrarrojos del ácido oleico, Pluronic F-127 y la muestra de magnetita con ácido oleico y Pluronic F-127 (MOP2).

A las bandas que se encuentran a 1225 cm^{-1} y 1310 cm^{-1} se les puede atribuir las flexiones asimétricas de torsión del CH_2 . [138] De manera similar que en la Figura 4.88, los picos ubicados a 1434 cm^{-1} y 1534 cm^{-1} son ocasionados gracias a las vibraciones de estiramiento asimétricas $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ y simétricas $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$. La banda a 1712 cm^{-1} , es debida al estiramiento $\text{CO}=\text{}$.

Se encontraron diferencias considerables en los espectros de las muestras MO2 y MOP2 en el rango de las bandas de 600 a 1800 cm^{-1} , mientras que las bandas entre los 3700 y 2700 cm^{-1} , correspondientes al ácido oleico, mostraron cierta similitud discrepando en el porcentaje de transmitancia.

En la figura 4.10 se muestra el espectro de la muestra de magnetita con micelas DDAB (MM1). La banda localizada a 1467 cm^{-1} corresponde al movimiento de tijereteo $\text{H}-\text{C}-\text{H}$, mientras que, la banda a 890 cm^{-1} en el espectro de las micelas y la banda a 902 cm^{-1} en el de la muestra MM1 son debido al modo de balanceo en plano del CH_3 [139]. El pico a 1378 cm^{-1} es ocasionado por el estiramiento $\text{C}-\text{H}$. [140]

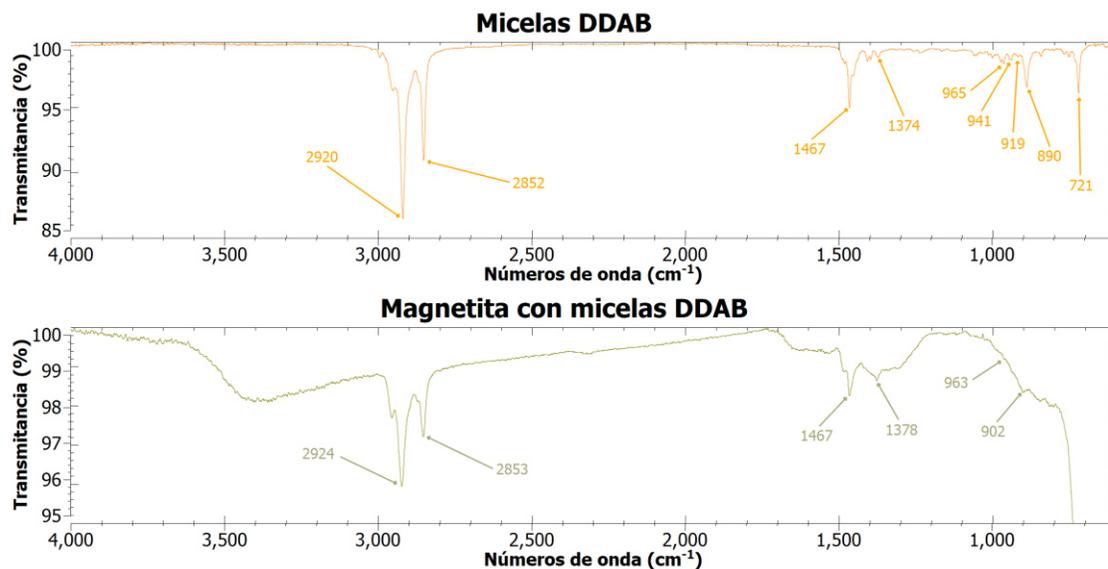


Figura 4.10. Espectros infrarrojos de las micelas DDAB y la muestra con micelas DDAB (MM1).

La banda de estiramiento $C-N^+$ se encuentra a 963 cm^{-1} en el espectro infrarrojo de la muestra MM1. [141] Lo anterior nos confirma la incorporación de las micelas DDAB a la muestra. En el espectro de micelas DDAB, el pico a 721 cm^{-1} es atribuido al modo de balanceo de las cadenas de metileno [139] y las bandas a 919 , 941 y 965 cm^{-1} en el espectro de las micelas puras corresponden también al estiramiento $C-N^+$. [141]

4.2. CARACTERIZACIÓN MORFOLÓGICA

4.2.1. Microscopía electrónica de transmisión (TEM)

Muestra M1

La figura 4.11 muestra las imágenes de microscopía electrónica de transmisión de la muestra de magnetita pura (M1). Se pueden observar puntos más oscuros debido a la aglomeración de las nanopartículas ocasionada por la ausencia de un estabilizador coloidal.

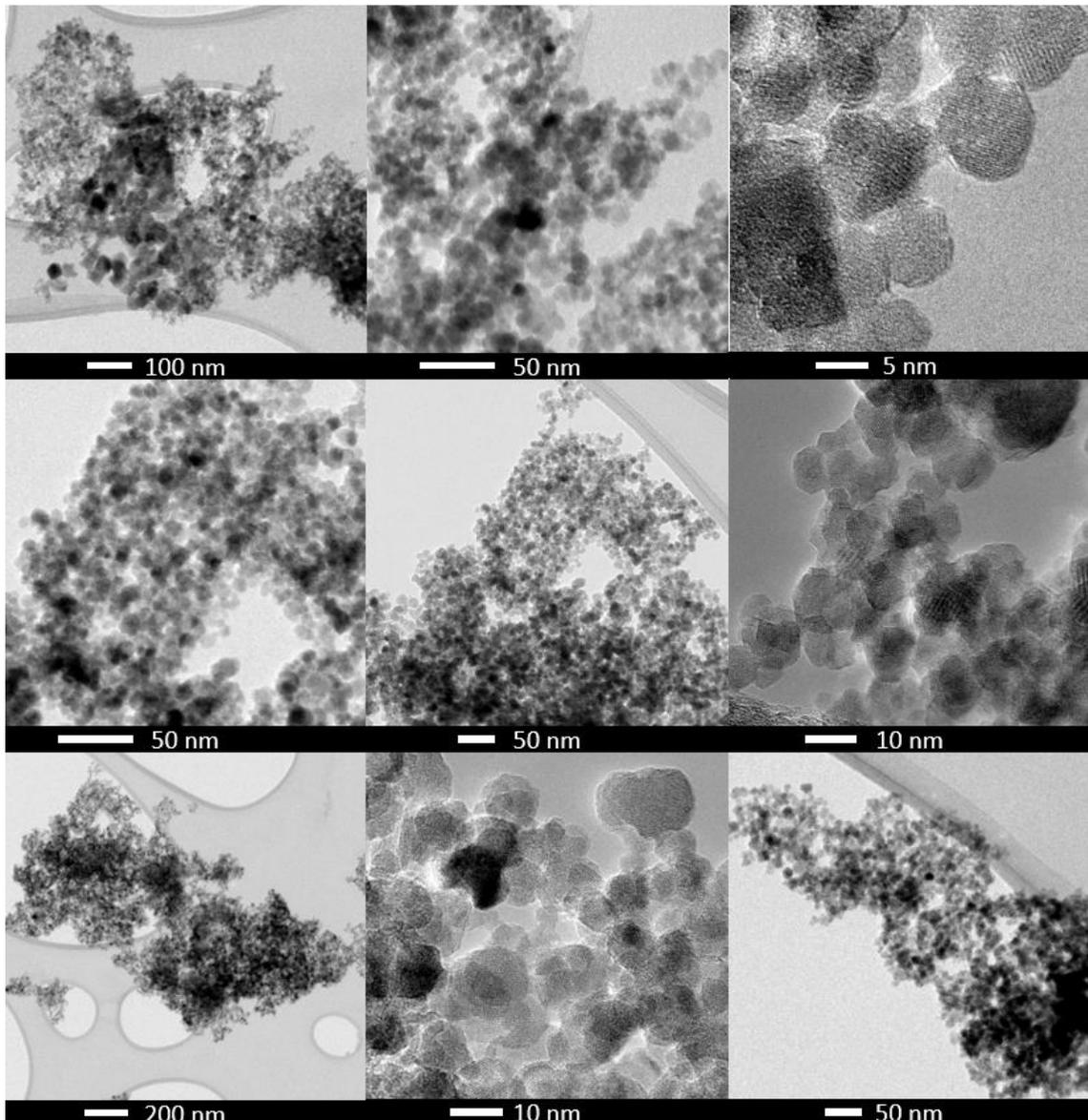


Figura 4.11. Imágenes TEM de la muestra M1.

Las NPs de magnetita pura presentaron una forma casi esférica y resultaron ser bastante uniformes en tamaño. La figura 4.12 muestra el análisis de difracción de electrones de área selecta (SAED) para estudiar la cristalinidad de la muestra M1, de donde es posible observar los anillos que pueden ser asociados a la estructura cristalina de la magnetita. [45]

Los planos cristalográficos {220}, {311}, {400}, {511} y {440} asignados a los correspondientes anillos concuerdan con lo reportado en la literatura [142] [143]

y con los resultados de la caracterización estructural por difracción de rayos X mostrados en el apartado 4.1.1. Por lo que se confirma la obtención de las nanopartículas de magnetita pura.

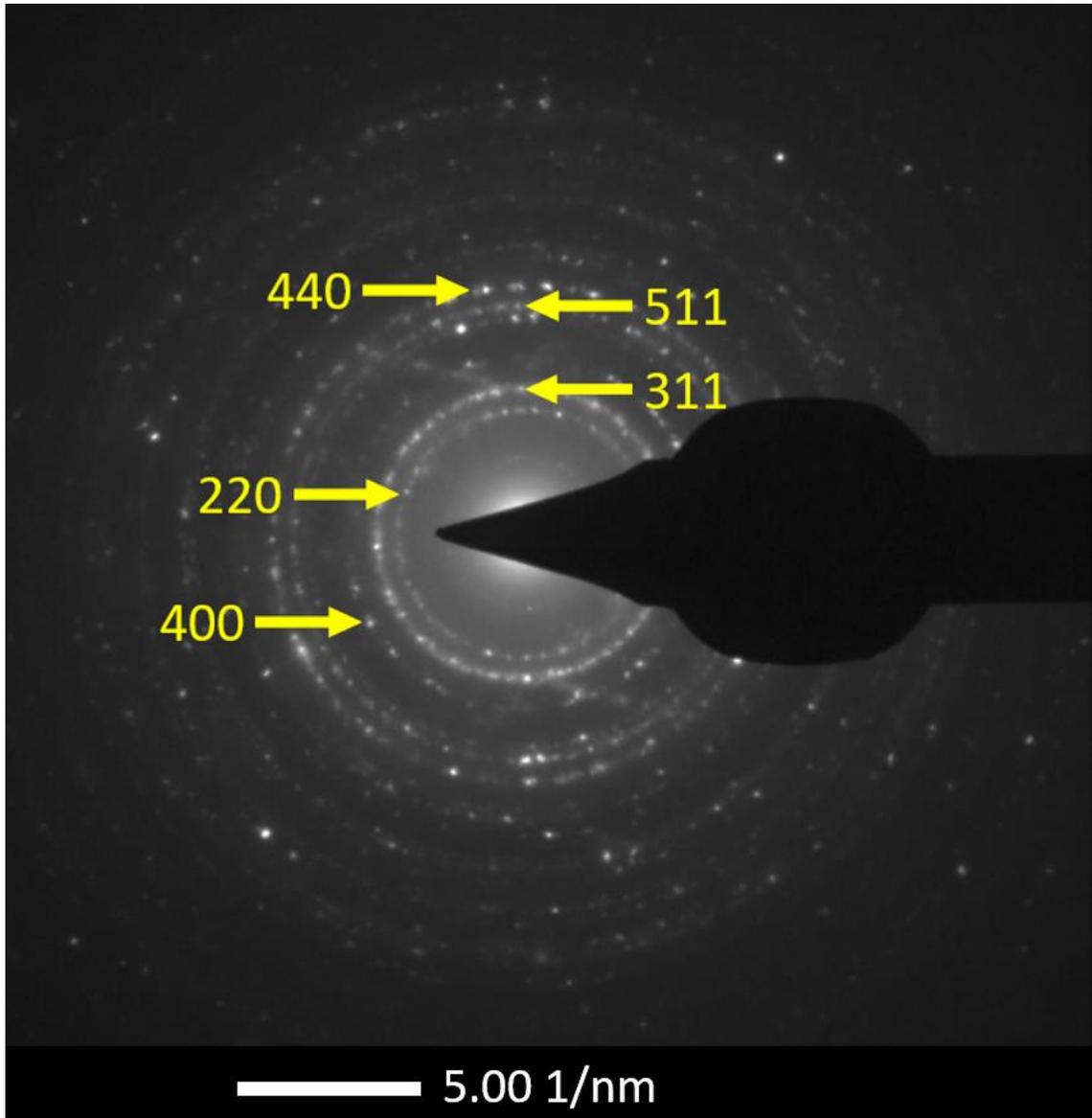


Figura 4.12. Imagen SAED de la muestra M1.

Muestra MOP2

Las imágenes de microscopía electrónica de transmisión de la muestra de magnetita con ácido oleico y Pluronic F-127 (MOP2) se muestran en la figura 4.13. Es importante mencionar que los puntos negros observados en las

imágenes representan únicamente al núcleo inorgánico de las nanopartículas, ya que los surfactantes con los que se funcionalizaron las nanoestructuras tienen una baja absorción de electrones. [45]

También se presentó aglomeración de nanopartículas en la muestra MOP2 a pesar de que se utilizó ácido oleico como surfactante. Sin embargo, es claro que las NPs de esta muestra se agregaron en menor medida en comparación con la muestra M1.

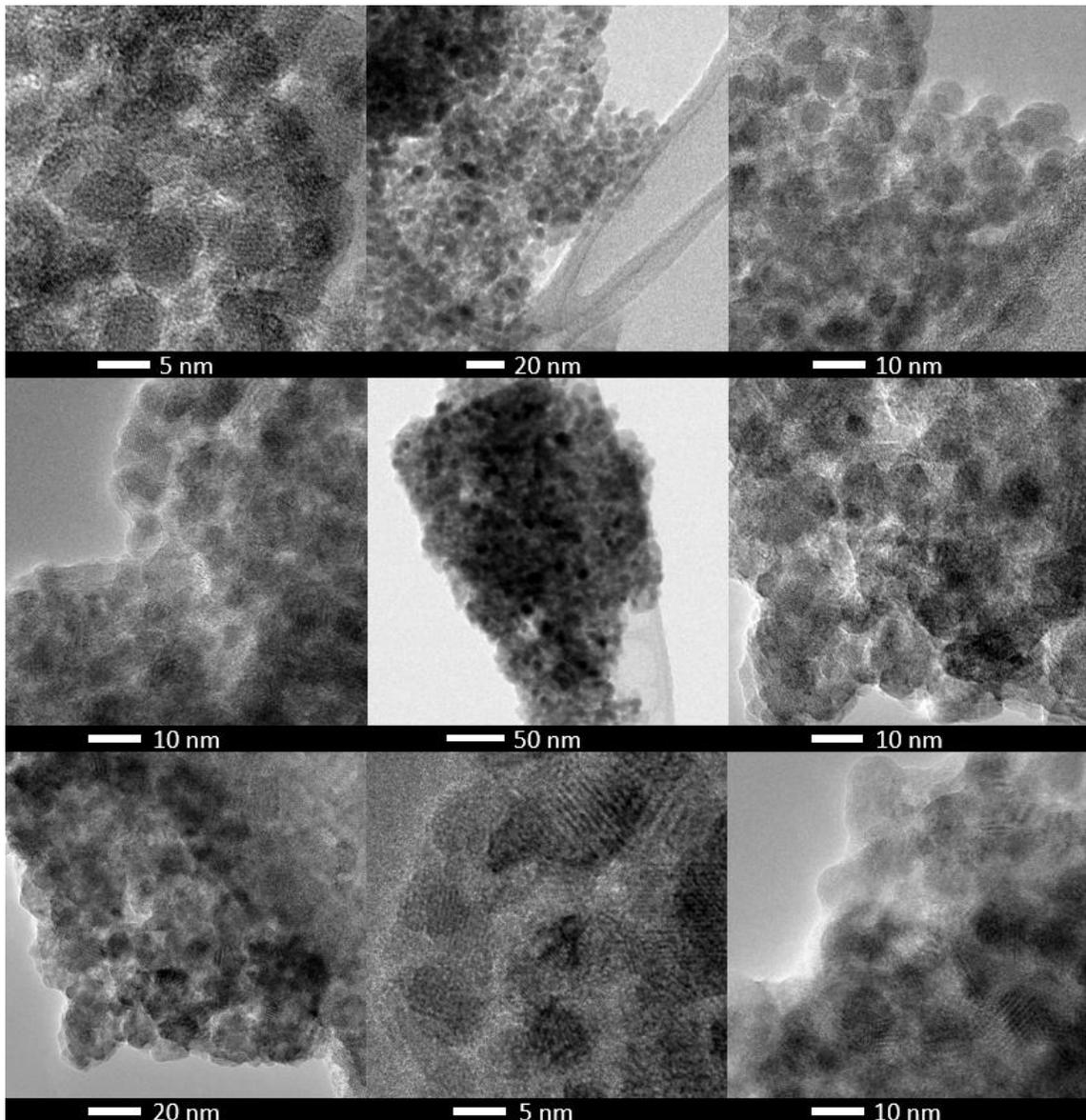


Figura 4.13. Imágenes TEM de la muestra MOP2.

En la figura 4.15 se grafica la distribución de tamaños de las nanoestructuras, los ajustes Gaussiano y LogNormal a dicha distribución y la curva acumulativa. Lo anterior se obtuvo al medir el diámetro de 100 nanopartículas de la muestra MOP2 de la siguiente imagen TEM, haciendo la debida conversión con la medición en la imagen y la escala de 20 nm, con el fin de obtener los tamaños reales de las nanopartículas.

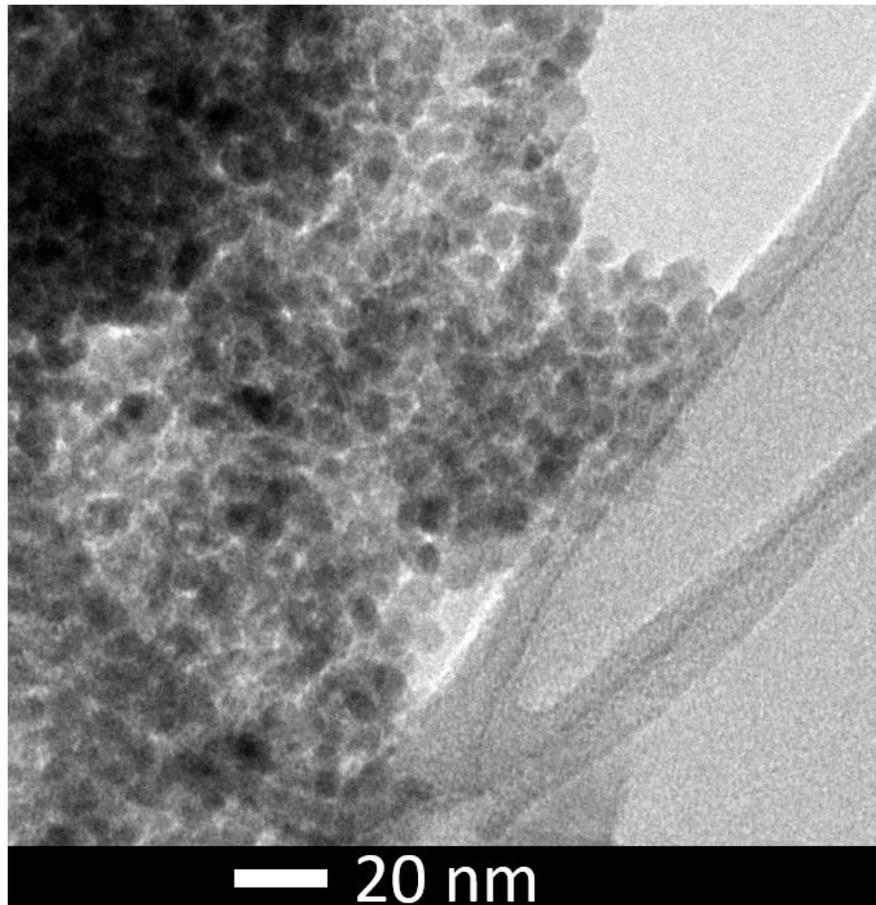


Figura 4.14. Imagen TEM de la muestra MOP2.

Como resultado se calculó el diámetro promedio de las NPs, el cual fue de 6.65 nm con una desviación estándar de 0.81 nm, por lo que las nanoestructuras sintetizadas de la muestra MOP2 son considerablemente pequeñas. La tabla 4.8 enlista los parámetros de cada ajuste, incluyendo los coeficientes de determinación R^2 , los cuales nos confirman que ambas curvas se ajustaron correctamente a la distribución de tamaños.

Tabla 4.8. Parámetros del ajuste Gaussiano y del ajuste LogNormal de la muestra MOP2.

	y_0	x_c	w	A	R^2
Ajuste LogNormal	0	6.4	0.13	63.75	0.92
Ajuste Gaussiano	-1.51	6.29	1.99	75.69	0.97

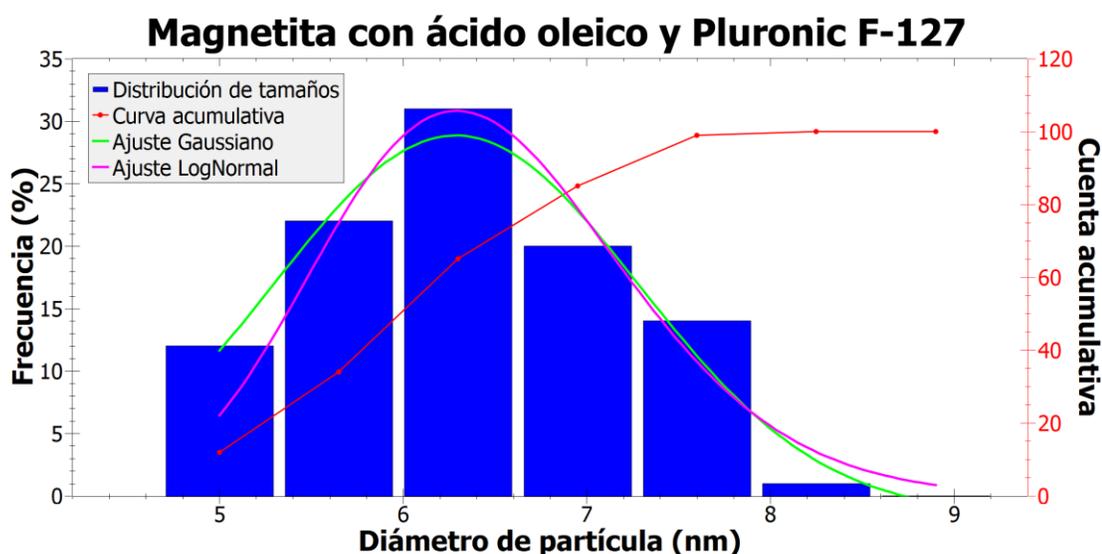


Figura 4.15. Distribución de tamaños, curva acumulativa, ajuste Gaussiano y ajuste LogNormal de la muestra MOP2.

La figura 4.16 muestra el análisis de difracción de electrones de área selecta (SAED) con el fin de confirmar la cristalinidad de la muestra MOP2. Del mismo modo que en la muestra de magnetita pura, en la imagen se pueden observar los anillos que son asociados a la estructura cristalina de la magnetita. [45]

Se indexaron los planos cristalográficos {220}, {311}, {400}, {511} y {440} a los correspondientes anillos, los cuales son consistentes con lo reportado en la literatura [142] [143] y con los resultados de la caracterización estructural por difracción de rayos X mostrados en el apartado 4.1.1. Por lo que se confirma que las nanoestructuras de la muestra MOP2 son de magnetita.

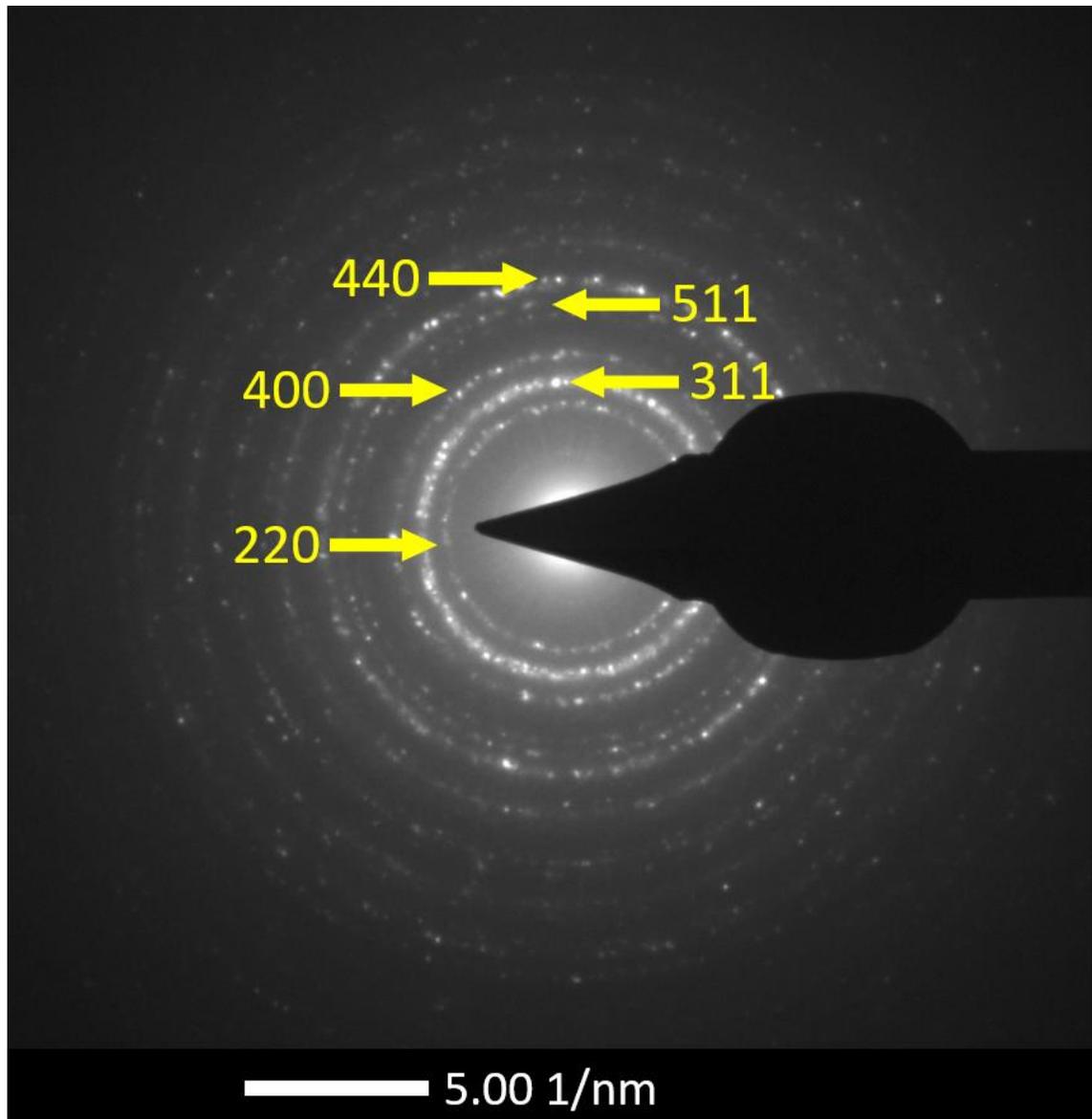


Figura 4.16. Imagen SAED de la muestra MOP2.

Muestra MM1

Las imágenes de microscopía electrónica de transmisión de la muestra de magnetita con micelas DDAB (MM1) se muestran en la figura 4.17. Se observa que las nanopartículas son considerablemente pequeñas y, al igual que en las otras muestras, presentan una forma semiesférica. A escalas de 5 y 20 nm se puede ver que, en general, las NPs no se aglomeraron demasiado en comparación con las muestras M1 y MOP2.

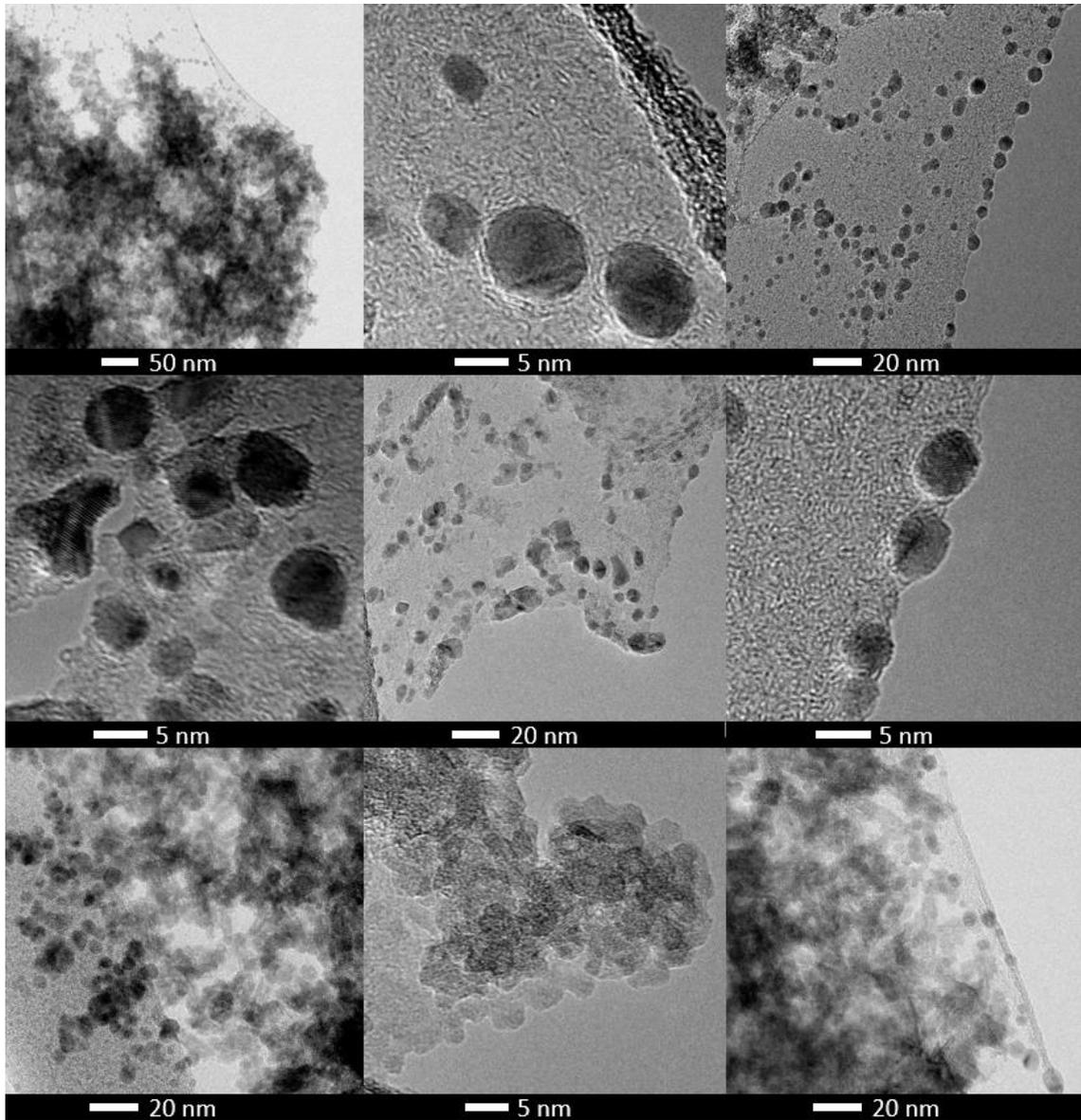


Figura 4.17. Imágenes TEM de la muestra MM1.

En la figura 4.19 se grafica la distribución de tamaños de las nanoestructuras, los ajustes Gaussiano y LogNormal a dicha distribución y la curva acumulativa. Lo anterior se obtuvo al medir el diámetro de 100 nanopartículas de la muestra MM1 como se puede observar en la siguiente imagen TEM, utilizando el programa Digital Micrograph.

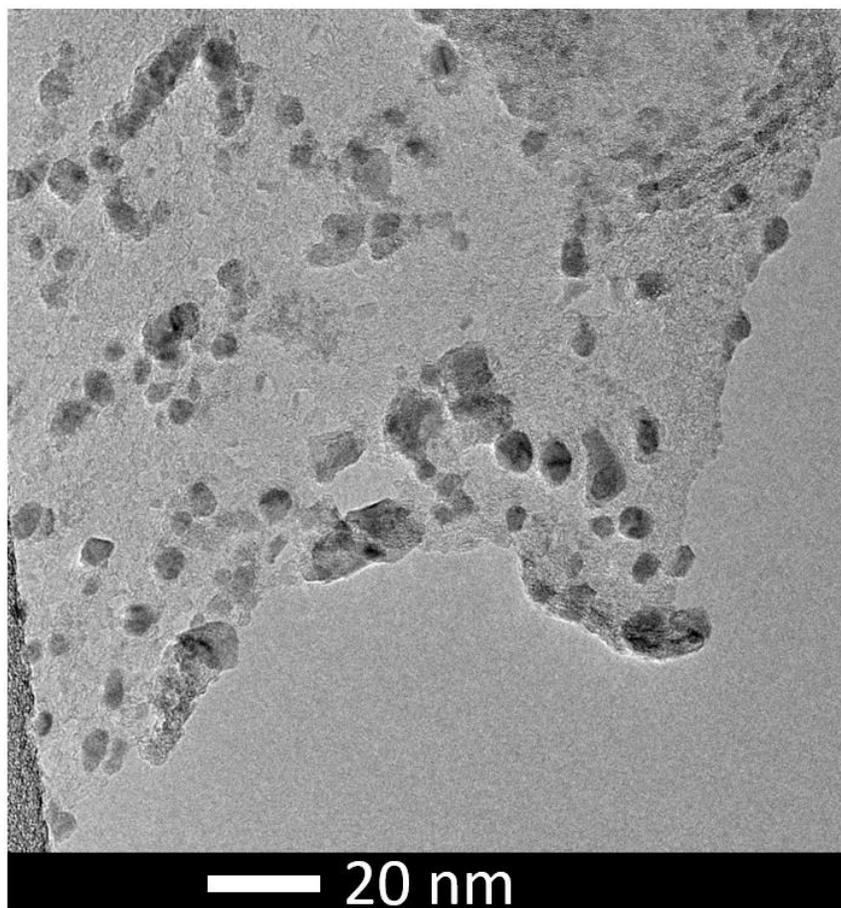


Figura 4.18. Imagen TEM de la muestra MM1.

Con las mediciones realizadas fue posible encontrar que el diámetro promedio de las NPs es de 5.11 nm con una desviación estándar de 1.10 nm, por lo que las nanoestructuras sintetizadas de la muestra MM1 son más pequeñas que las de las muestras M1 y MOP2. La tabla 4.9 enlista los parámetros de cada ajuste, incluyendo los coeficientes de determinación R^2 , los cuales nos confirman que ambas curvas se ajustaron correctamente a la distribución de tamaños.

Tabla 4.9. Parámetros del ajuste Gaussiano y del ajuste LogNormal de la muestra MM1.

	y_0	x_c	w	A	R^2
Ajuste LogNormal	1.34	4.53	0.21	52.23	0.90
Ajuste Gaussiano	2.41	4.44	1.72	46.46	0.86

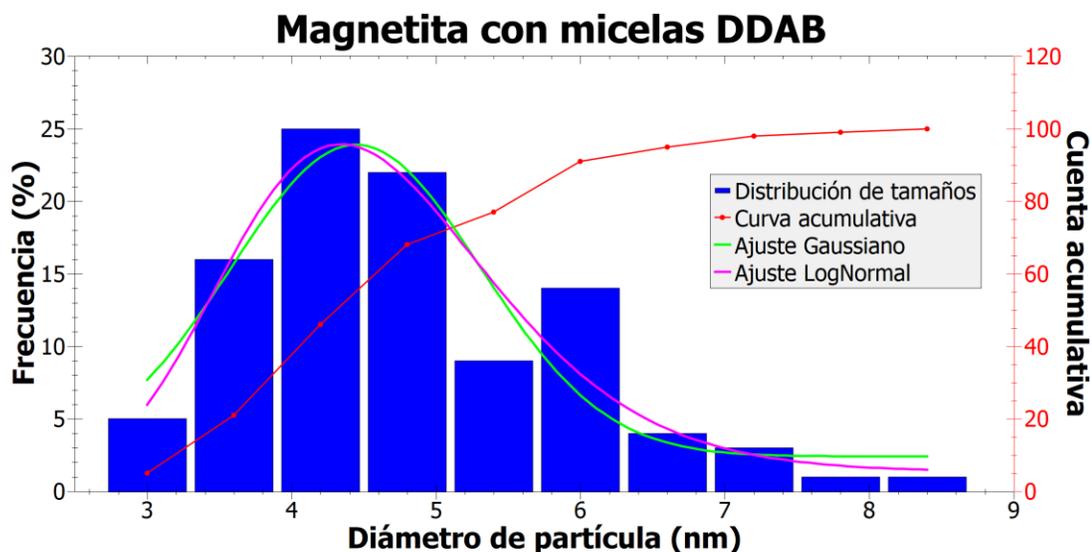


Figura 4.19. Distribución de tamaños, curva acumulativa, ajuste Gaussiano y ajuste LogNormal de la muestra MM1.

La figura 4.20 muestra el análisis de difracción de electrones de área selecta (SAED) para poder confirmar la cristalinidad de la muestra MM1. Al igual que en los casos de las muestras M1 y MOP2, en la imagen se pueden observar los anillos que son asociados a la estructura cristalina de la magnetita. [45]

Para esta muestra, los anillos no se observan de manera clara como en las figuras 4.12 y 4.16. Sin embargo, las distancias entre planos coinciden con los planos cristalográficos, esto puede ser un efecto debido al tamaño de los núcleos magnéticos o de la incorporación de las micelas DDAB en la superficie de las nanoestructuras.

Se indexaron los planos cristalográficos {220}, {311}, {400}, {511} y {440} a los correspondientes anillos, los cuales son consistentes con lo reportado en la literatura [142] [143] y con los resultados de la caracterización estructural por difracción de rayos X mostrados en el apartado 4.1.1. Por lo tanto, fue posible confirmar que el núcleo magnético de las nanoestructuras de la muestra MM1 es de magnetita.

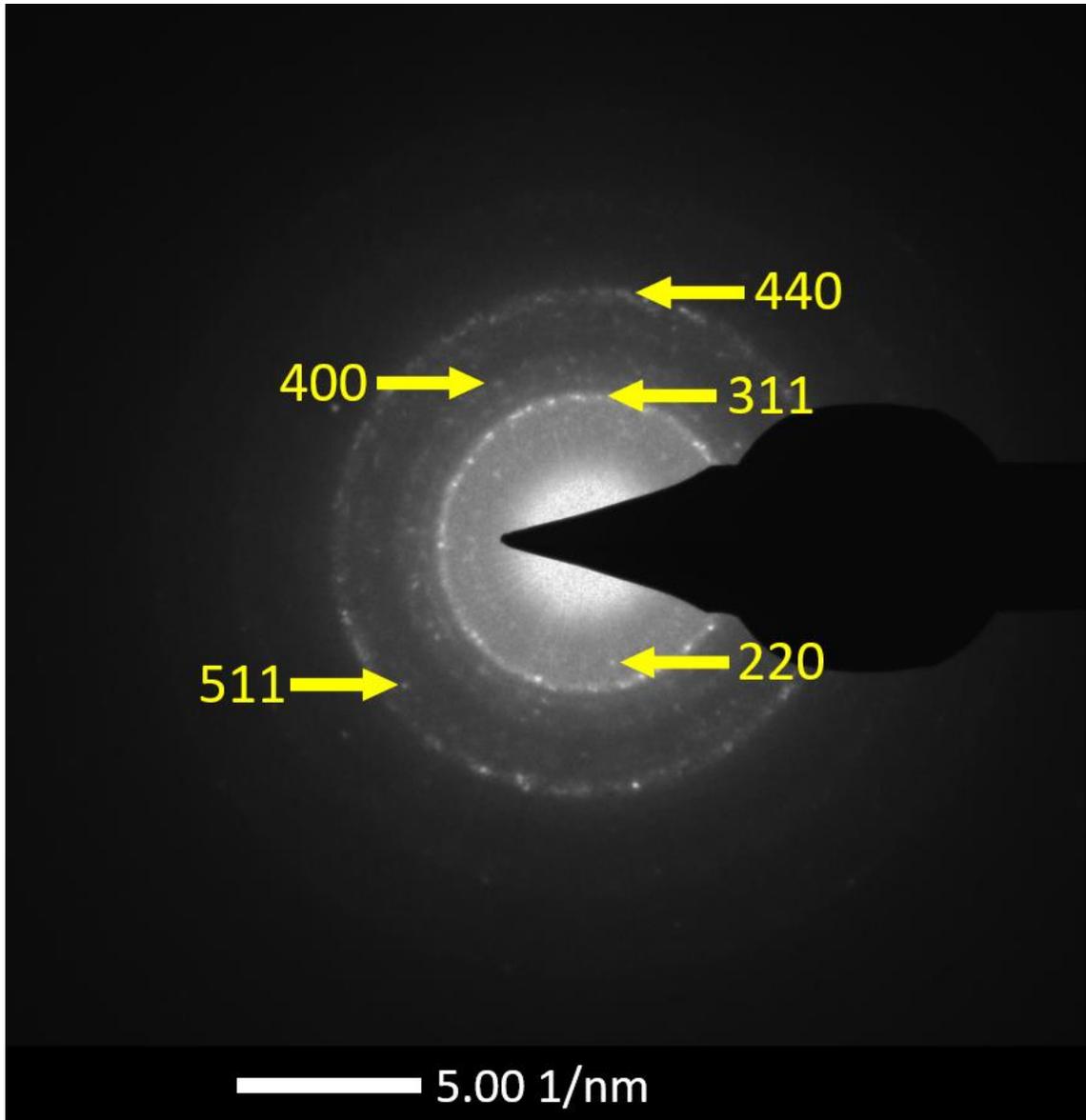


Figura 4.20. Imagen SAED de la muestra MM1.

4.3. CARACTERIZACIÓN ÓPTICA

4.3.1. Espectroscopía UV-Vis

Se realizaron mediciones de espectroscopía ultravioleta visible para poder estudiar las transiciones electrónicas en las muestras M1, MO2, MOP2 y MM1. En la Figura 4.2121 se observa el espectro ultravioleta visible de la muestra de nanopartículas de magnetita sin recubrimiento, la muestra con ácido oleico como

recubrimiento, la muestra con ácido oleico y Pluronic F-127 y la muestra con micelas DDAB. Se puede apreciar que las cuatro muestras presentan un caída en la absorbancia en el rango de 300 a 1000 nm.

En el caso de las nanopartículas de magnetita sin y con ácido oleico como recubrimiento, se puede ver una mayor absorción en el rango de 300 a 400 nm, en la región ultravioleta, y una absorción muy débil en la región visible de 400 a 800 nm.

La muestra con Pluronic F-127 se comporta de la misma forma, sin embargo, la curva decrece en menor medida en los 400 nm a diferencia de las primeras dos. En el caso de la muestra con micelas, la curva tiene un decaimiento mayor entre los 300 y 400 nm a diferencia de las otras muestras, esto es debido a las micelas presentes en la superficie de las NPs.

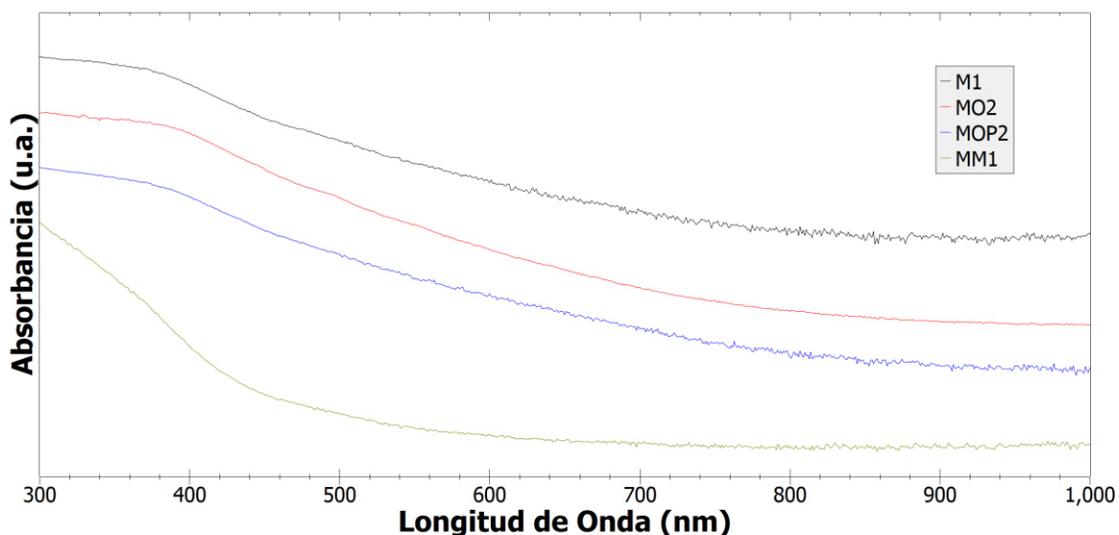


Figura 4.21. Espectro UV-Vis de las muestras M1, MO2, MOP2 y MM1.

La relativamente alta absorción en el rango de 300 a 400 nm se debe a un mecanismo de transmisión electrónica, el cual consiste en la transición de carga directa de 2p en iones de O_2 a 3d en iones de Fe^{3+} en la región de absorción ultravioleta (UV). [144]

Utilizando los espectros de cada muestra, se estimó la brecha de bandas óptica en transición directa aplicando el método de Tauc. La tabla 4.10 muestra los resultados y en las figuras 4.22 y 4.23 se observan las gráficas de los análisis Tauc para cada muestra.

Tabla 4.10. Brechas de bandas ópticas para transiciones directas de cada muestra.

	Energía (eV)
Muestra	Transición directa
M1	2.25
MO2	2.20
MOP2	2.25
MM1	3.14

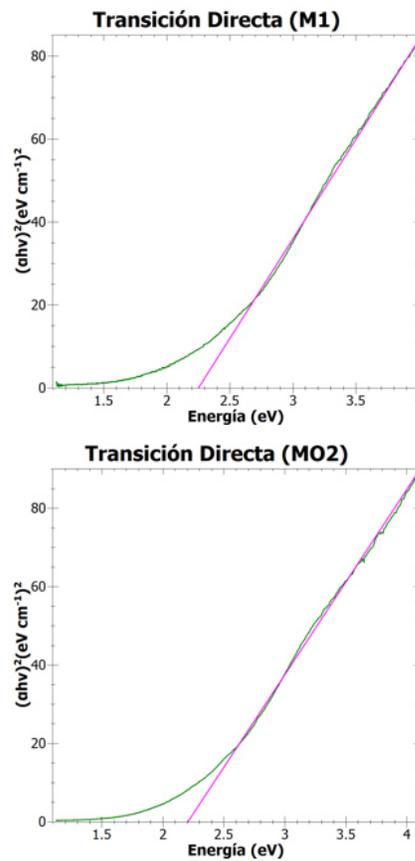


Figura 4.22. Análisis Tauc de las muestras.

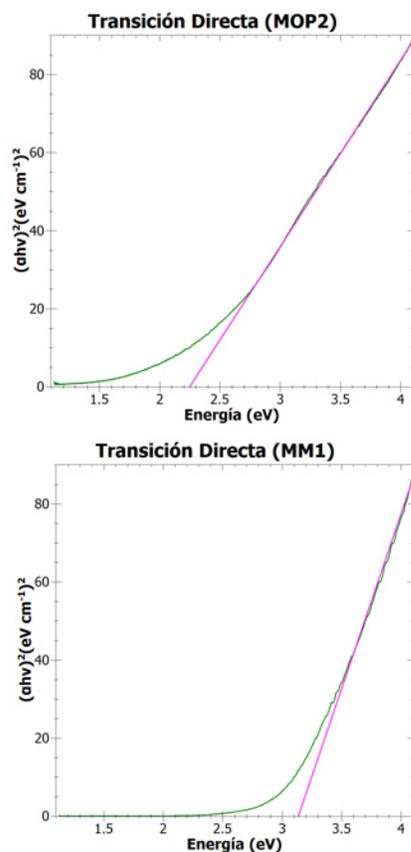


Figura 4.23. Análisis Tauc de las muestras (continuación).

Las energías de la brecha de bandas de todas las muestras fueron mayores al del valor de la magnetita en bulto (2.0 eV). [145] Las muestras M1, MO2 y MOP2 se encuentran en el rango reportado en la literatura de 2.2-2.6 eV. [146] [147], mientras que la de la muestra MM1 es un poco mayor, posiblemente debido a su tamaño [148] y/o al efecto de las micelas DDAB en la superficie de las nanoestructuras.

4.4. CARACTERIZACIÓN MAGNÉTICA

Se realizaron las mediciones de magnetometría a las muestras MOP2 y MM1 para determinar el comportamiento magnético de los sistemas sintetizados. Para esto se graficaron los momentos magnéticos de las nanoestructuras en función del campo magnético externo, aplicado hasta un valor máximo de 90 kOe.

La dependencia isotérmica de la magnetización con el campo magnético fue medida a distintas temperaturas para ambas muestras. En la figura 4.24 se grafican estas curvas medidas a 4K, 50K, 100K, 150K, 200K y 300K para la muestra de magnetita con ácido oleico y Pluronic F-127 (MOP2), de donde se puede comprobar que tienen un comportamiento superparamagnético a temperaturas mayores a 150K, ya que a estas temperaturas no hay histéresis magnética.

A temperaturas menores a 150K, la muestra no exhibe superparamagnetismo, y se puede observar un lazo de histéresis con un campo coercitivo creciente según baja la temperatura (ver figura 4.25).

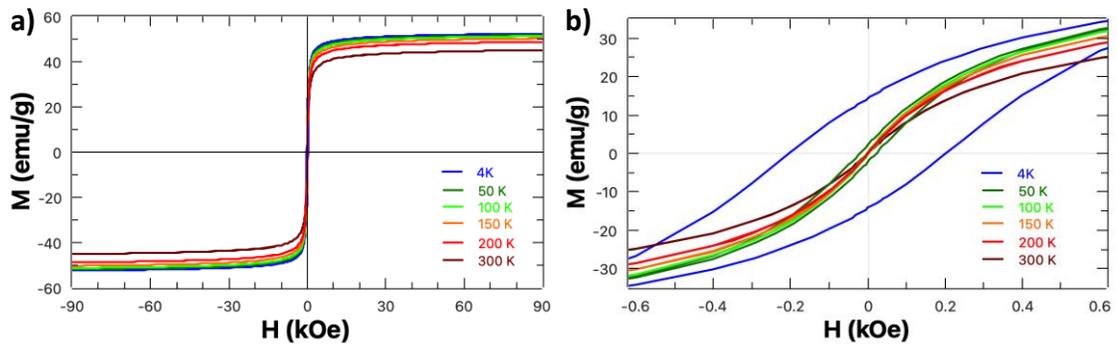


Figura 4.24. a) Dependencia de la magnetización de la muestra MOP2 con el campo a 4K, 50K, 100K, 150K, 200K y 300K. b) Mismas dependencias en el régimen de -600 Oe a 600 Oe.

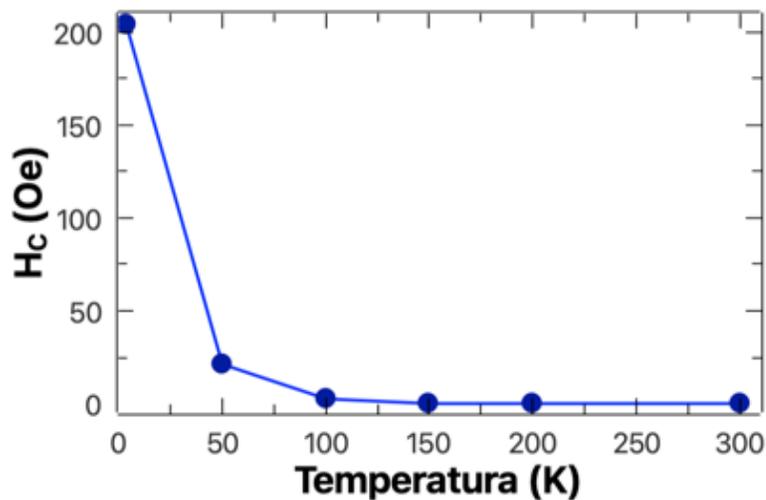


Figura 4.25. Dependencia del campo coercitivo de la muestra MOP2 con la temperatura.

La figura 4.26 muestra las curvas de enfriamiento con campo (FC) y enfriamiento con campo cero (ZFC) exhibidas por las nanoestructuras de la muestra MOP2, con la intención de obtener más información del comportamiento superparamagnético que éstas presentaron.

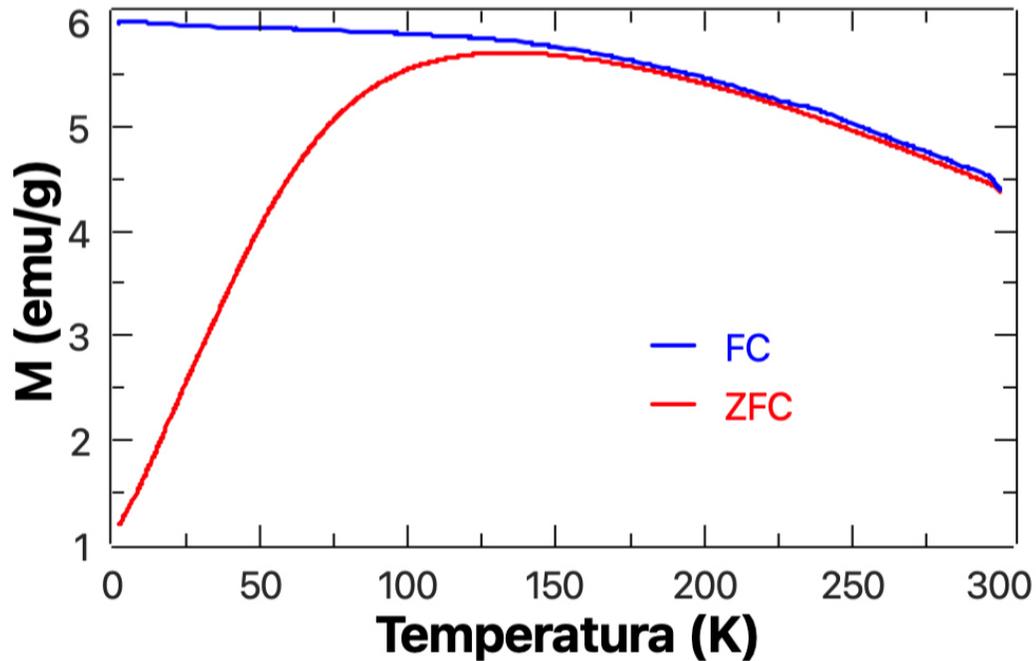


Figura 4.26. Curvas ZFC y FC para la muestra MOP2.

Las mediciones de las curvas ZFC y FC se realizaron en un rango de temperaturas entre los 4K y 300K con la aplicación de un campo magnético de 50 Oe. Se observa que ambas curvas coinciden para valores de la temperatura mayores a los 150K, esto quiere decir que la muestra MOP2 permanecerá superparamagnética a temperaturas mayores que 150K, en concordancia con la dependencia térmica del campo coercitivo (figura 4.25).

La separación de las curvas sucede aproximadamente a los 150K, siendo esta la temperatura de irreversibilidad, T_{irr} , la cual nos indica que los momentos magnéticos de las nanoestructuras se bloquean al alcanzar valores cercanos a esta temperatura. [45] La temperatura de bloqueo promedio de la muestra, T_b , ocurre en el máximo de la curva ZFC, y tiene un valor aproximado de 125K.

En la figura 4.27 se grafica la dependencia isotérmica de la magnetización con el campo magnético externo a 4K, 50K, 100K, 150K, 200K y 300K para la muestra de magnetita con micelas (MM1), la cual no presentó un comportamiento superparamagnético a temperaturas menores de 300K.

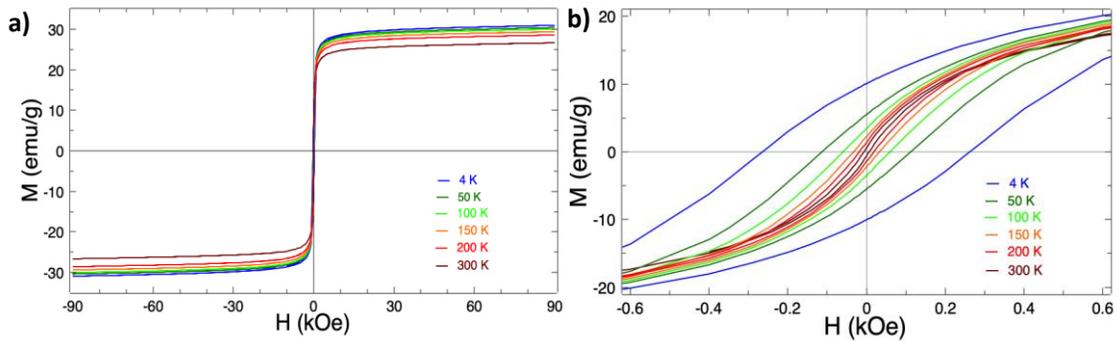


Figura 4.27. a) Dependencia de la magnetización de la muestra MM1 con el campo a 4K, 50K, 100K, 150K, 200K y 300K. b) Misma dependencia en el régimen de -600 a 600 Oe.

A 300K la muestra MM1 tiene un campo coercitivo muy pequeño de 6.7 Oe. Por tanto, esta temperatura está por debajo de la temperatura de bloqueo, exhibiendo la muestra una pequeña histéresis. Según vamos bajando la temperatura, el campo coercitivo aumenta, alcanzando un valor de 264 Oe. El hecho de que la temperatura de bloqueo sea mayor en esta muestra que en MOP2, aun siendo partículas ligeramente más pequeñas, indica que tienen mayor anisotropía magnética.

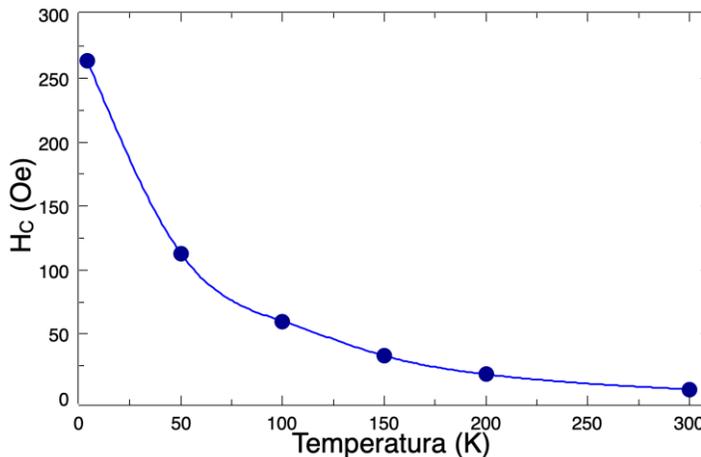


Figura 4.28. Dependencia del campo coercitivo de la muestra MM1 con la temperatura.

La figura 4.29 muestra las curvas de enfriamiento con campo (FC) y enfriamiento con campo cero (ZFC) exhibidas por las nanoestructuras de la muestra MM1, con el fin de analizar el comportamiento magnético presentado por las nanoestructuras.

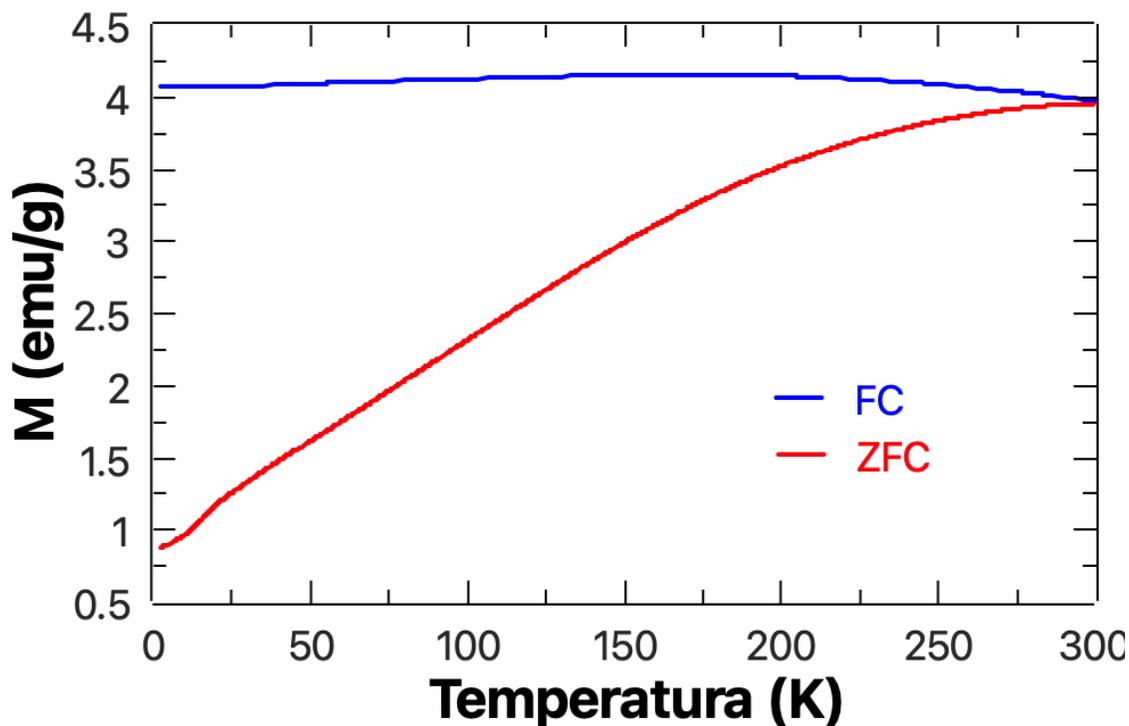


Figura 4.29. Curvas ZFC y FC para la muestra MM1.

Se observa que la temperatura de irreversibilidad se encuentra por encima de los 300K, por lo que podemos suponer que las curvas coincidirán a temperaturas mayores, siendo la temperatura de bloqueo de estas partículas mayor que esta temperatura.

4.5. CARACTERIZACIÓN TÉRMICA

4.5.1. Análisis termogravimétrico

Se llevaron a cabo análisis termogravimétricos con el fin de identificar el recubrimiento en las SPIONs y verificar la eficiencia con la que se adhirió el ácido

oleico y el Pluronic F-127 a la superficie de las nanopartículas en las muestras MO2 y MOP2 y las micelas DDAB a la superficie de las nanoestructuras en la muestra MM1. La temperatura se incrementó desde los 25.24 °C hasta 895.82 °C en 87.49 minutos.

El análisis correspondiente a la muestra MO2, magnetita con ácido oleico, es mostrado en la Figura 4.30. Se puede apreciar una ligera pérdida del 1% de peso cuando la temperatura aumenta hasta los 100 °C, la cual es originada por la evaporación del contenido de agua que permaneció en la muestra de las nanoestructuras húmedas. [149] [150]

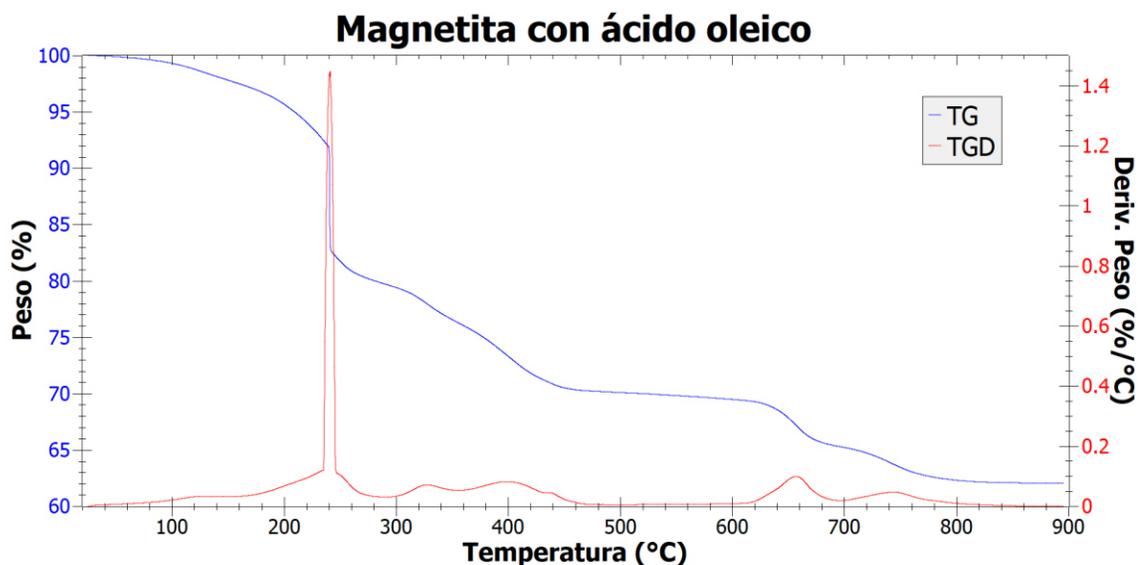


Figura 4.30. Análisis termogravimétrico para la muestra MO2.

Se ha reportado en la literatura que las nanopartículas de óxido de hierro recubiertas con ácido oleico presentan dos pérdidas de peso prominentes a temperaturas por debajo de los 600 °C. [151] La descomposición del ácido oleico se presentó en el rango de temperaturas de 100 a 600 °C.

El primer pico de la derivada del peso se ubica a 241 °C, con una considerable pérdida de peso de aproximadamente el 9%, lo cual sugiere la descomposición de las moléculas libres del ácido oleico situadas en la superficie de las nanoestructuras. [149]

La siguiente pérdida del 12% del peso localizada en el rango de temperaturas de 250 a 450 °C es debida a la descomposición del ácido oleico adherido químicamente a las nanopartículas de magnetita. El pico ubicado a 657 °C es ocasionado por la pérdida del 6% atribuida a la capa de ácido oleico en el rango de 500 a 740 °C. [151] [152]

Un último pico ocurre a 745 °C, con una pérdida de aproximadamente 2% entre los 740 y 800 °C, éste es debido a la transición de fase de la magnetita de Fe_3O_4 a FeO . [153]

El análisis correspondiente a la muestra MOP2, magnetita con ácido oleico y Pluronic F-127, es mostrado en la Figura 4.31. De nuevo, la primer pérdida de peso que ocurre a temperaturas menores a los 200 °C es debida a la evaporación del agua presente en las nanoestructuras.

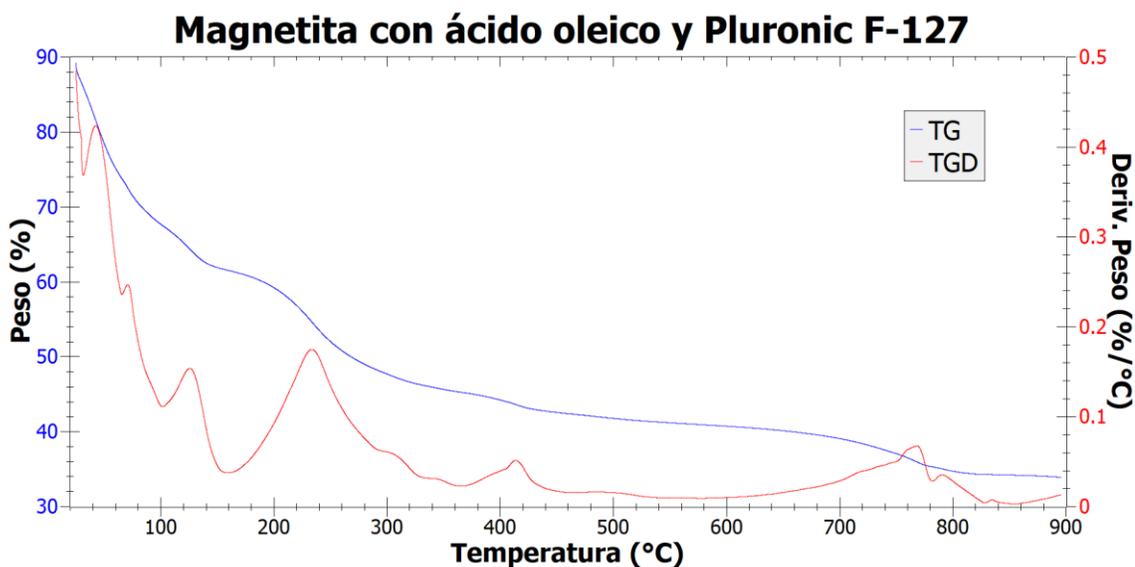


Figura 4.31. Análisis termogravimétrico para la muestra MOP2.

Sin embargo, notamos un mayor porcentaje de aproximadamente 38% de pérdida de masa, esto sugiere que había un mayor contenido de agua en esta muestra, lo cual puede ser debido a la parte hidrofílica del Pluronic F-127, contrario al ácido oleico, que solamente es hidrofóbico.

Un pico prominente de la derivada del peso ocurre a 234 °C, con una pérdida del 15% entre los 200 y 380 °C, ocasionada por la descomposición del material orgánico encontrado en la muestra, en este caso el ácido oleico y el Pluronic F-127, convertido en CO₂ y agua. [154]

El pico ubicado a 417 °C, con una pérdida del 5% del peso entre los 380 y 600 °C, es atribuido a la descomposición térmica del Pluronic F-127. [155] [156] [136] Un último pico a 770 °C, con pérdida de aproximadamente 4% entre 720 y 800 °C, de nuevo puede ser ocasionado por la transición de fase de la magnetita de Fe₃O₄ a FeO. [153]

En la figura 4.32 se puede observar el análisis termogravimétrico realizado a la muestra de magnetita con micelas DDAB (MM1). De manera similar a las muestras MO2 y MOP2, la primera pérdida de peso ocurre hasta antes de alcanzar los 200 °C y es atribuida al agua en las nanoestructuras que es evaporada.

A 203 °C se observa un pico prominente de la derivada del peso, con una pérdida de aproximadamente 11% en el rango de temperaturas entre los 200 y 300 °C. Este cambio en el peso de las nanoestructuras es atribuido a la descomposición de las micelas DDAB adheridas a la superficie de las nanopartículas.

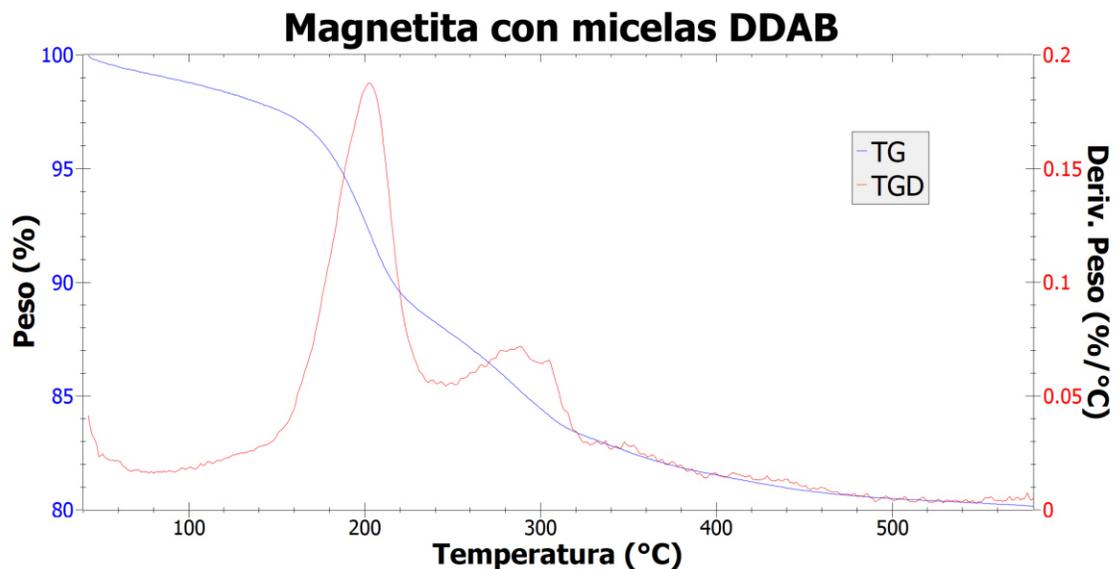


Figura 4.32. Análisis termogravimétrico para la muestra MM1.

4.6. HIPERTERMIA MAGNÉTICA

Se llevaron a cabo mediciones de los perfiles de temperaturas de las muestras MOP2 y MM1 con la intención de recopilar información sobre la capacidad de calentamiento de las NPs en respuesta a la aplicación de un campo magnético externo para su uso potencial en tratamientos de hipertermia magnética.

En la figura 4.33 se grafica el perfil de temperaturas con respecto al tiempo para ambas muestras bajo la aplicación de un campo magnético de corriente alterna, con una amplitud de 20 mT y a una frecuencia de 282 kHz.

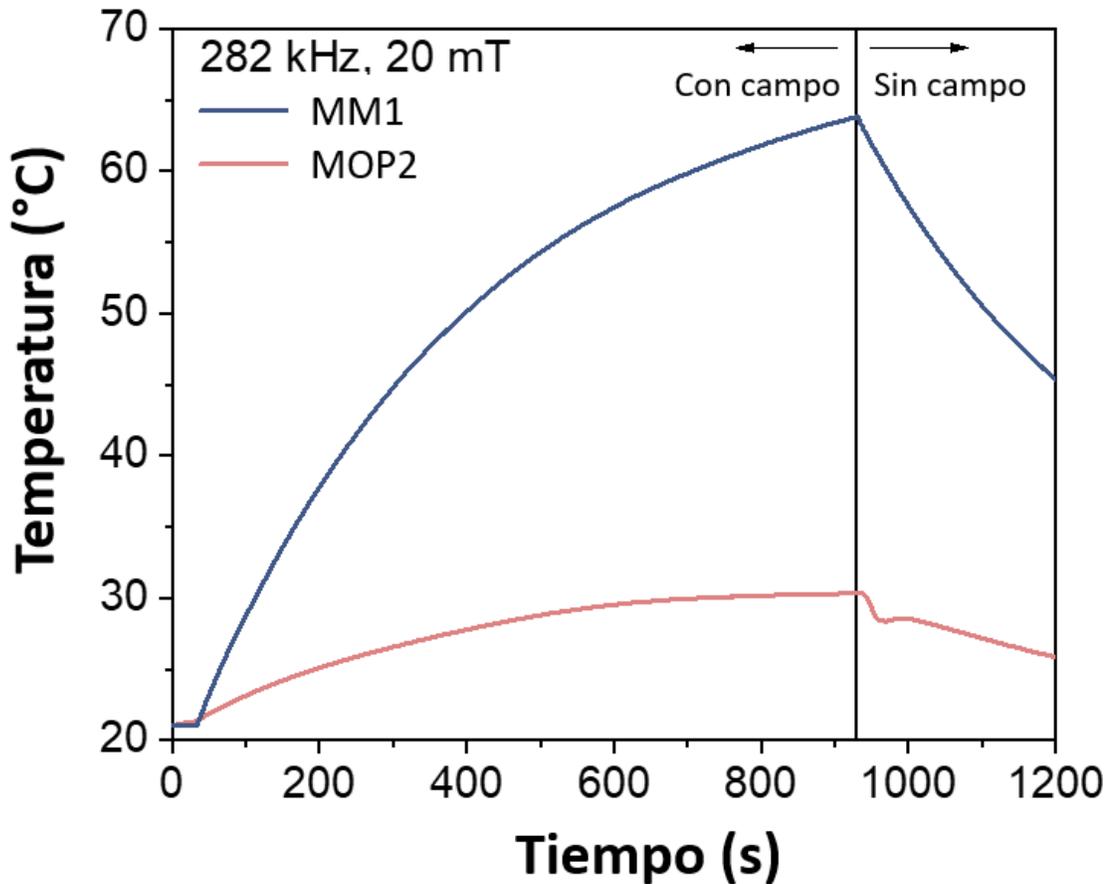


Figura 4.33. Capacidad de calentamiento de las muestras MOP2 y MM1 con la aplicación de un campo magnético de corriente alterna.

La temperatura de las nanoestructuras de la muestra de magnetita con micelas DDAB (MM1) aumentó considerablemente hasta llegar a los 64 °C

aproximadamente, lo cual nos indica que este sistema es un buen candidato para realizar tratamientos de hipertermia magnética.

Tomando en cuenta que en este tipo de tratamientos se busca calentar el tumor hasta un rango de temperaturas entre los 42 y 46 °C, [49] tan solo se requerirían alrededor de 300 segundos (5 minutos) para lograr que las nanoestructuras de la muestra MM1 alcancen dicha temperatura.

En el caso de la muestra de magnetita con ácido oleico y Pluronic F-127 (MOP2), la capacidad de las nanoestructuras para incrementar su temperatura fue menor en comparación con la muestra MM1, alcanzando apenas los 30 °C después de más de 900 segundos (15 minutos).

Bajo estas condiciones las nanoestructuras de la muestra MOP2 no serían capaces de llegar a las temperaturas requeridas para una terapia de hipertermia. Sin embargo, aumentando la amplitud del campo magnético de corriente alterna o la concentración de nanopartículas es posible que las NPs puedan calentarse más que lo mostrado con 20 mT.

La diferencia entre la temperatura final e inicial de la muestra MM1 fue de 43 °C, mientras que el cambio de temperatura de la muestra MOP2 fue de apenas 9 °C. La tabla 4.11 enlista la concentración de hierro en las nanoestructuras de cada muestra, así como las diferencias de temperaturas y sus tasas de absorción específicas (SAR).

Tabla 4.11. Concentración, diferencia de temperaturas y SAR de las muestras MM1 y MOP2.

Muestra	[Fe] (mg/mL)	ΔT (°C)	SAR (W/g_{Fe})
MM1	2.6	43	75
MOP2	7.1	9	20

De la tabla se puede observar que la muestra MM1 alcanzó una tasa de absorción específica de 75 W/g , por otro lado, la tasa de absorción específica de la muestra MOP2 fue de 20 W/g . De aquí se comprueba que las nanoestructuras de la muestra MM1 son capaces de realizar tratamientos de hipertermia magnética, a

diferencia de las NPs de la muestra MOP2, considerando las condiciones con las que se llevaron a cabo las mediciones.

Es difícil comparar los valores para el SAR reportados en la literatura debido a que son obtenidos utilizando diferentes frecuencias, magnitudes de campo magnético y tamaños de NPs. [157] No obstante, los valores calculados para la muestra MM1 y MOP2 se encuentran dentro del rango de 10-200 W/g , lo cual concuerda con lo reportado para las NPs de magnetita y maghemita. [157]

4.7. EXPERIMENTOS CON MEMBRANAS POROSAS

En aplicaciones en las que nanoportadores de carga transporten fármacos antineoplásicos dentro del cuerpo humano para depositarlos directamente en tumores, es probable que se encuentren obstáculos como barreras biológicas que dificulten o impidan el paso de las nanoestructuras, y por ende no logren llegar al objetivo dando como resultado un pobre efecto de los fármacos en las células diana y daños a las células normales. Estas barreras también se encuentran en la propia difusión intratumoral de las nanopartículas dentro del tumor, lo cual es una limitante crucial en las quimioterapias.

Por lo anterior, se realizaron experimentos con membranas porosas (éster de celulosa mixta, ME 27 de GE Healthcare), las cuales se muestran en la figura 4.34, como prueba de concepto para probar el potencial de las nanoestructuras de las muestras MM1 y MOP2 para traspasar barreras biológicas que pudieran presentarse en potenciales aplicaciones, como lo son, por ejemplo, las quimioterapias localizadas.

Los experimentos consistieron en dos cilindros posicionados uno encima del otro con una membrana porosa en medio de ambos. El diámetro de la membrana es de 50 mm con un tamaño de poro de 0.8 μm . Se selló cuidadosamente la unión de los cilindros y la membrana utilizando Parafilm para evitar fugas.



Figura 4.34. Membranas porosas (éster de celulosa mixta, ME 27 de GE Healthcare).

El cilindro inferior (cilindro debajo de la membrana) se llenaba con una suspensión de agua y nanopartículas (de las muestras MM1 o MOP2) a cierta concentración, mientras que el cilindro superior (cilindro encima de la membrana) se llenaba solamente con agua.

Antes de cada experimento se medía el espectro ultravioleta visible de la muestra y se posicionaba el imán debajo del arreglo experimental durante 90 segundos, luego se posicionaba por encima del arreglo para hacer que las nanoestructuras intentaran atravesar la barrera. Al finalizar cada experimento se tomó una muestra del contenido del cilindro superior para medir su espectro ultravioleta visible y calcular el porcentaje de NPs que lograron traspasar la membrana, como se ilustra en la figura 4.35.

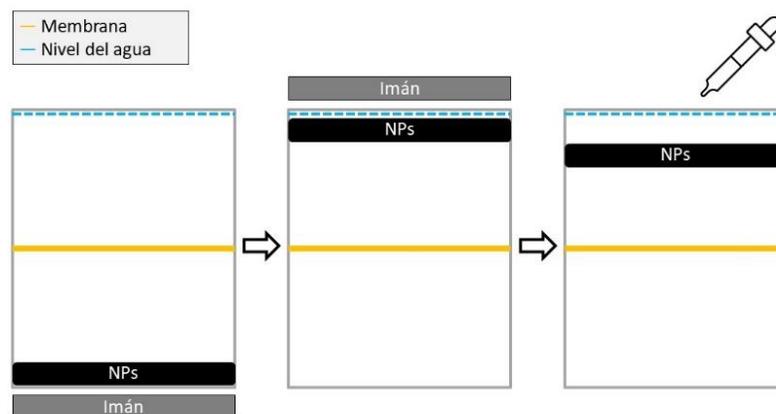


Figura 4.35. Experimentos con membranas.

Se aplicó el campo magnético externo de forma continua y pulsada. El tiempo total en el que las nanoestructuras se encontraron expuestas a la fuerza de atracción del imán fue de 90 segundos en ambos casos, los cuales se explican a continuación.

- **Caso 1: Aplicación continua del campo magnético externo.** En este experimento se posicionó el imán encima del cilindro superior un total de 90 segundos sin interrupción.
- **Caso 2: Aplicación pulsada del campo magnético externo.** En estos experimentos se posicionó el imán encima del cilindro superior un tiempo determinado, después se retiró el imán por 10 segundos, luego se repitió lo anterior hasta alcanzar un tiempo de exposición 90 segundos. Los intervalos de tiempo de exposición al imán empleados fueron de 30, 15 y 5 segundos.

La figura 4.36 muestra el diámetro hidrodinámico promedio de las muestras, ya que este es un factor importante en los experimentos, debido al tamaño de poro de las membranas, el cual es de 800 nm. De la figura 4.36 podemos observar que las nanopartículas de la muestra MOP2 tuvieron un diámetro mayor (309 nm) que el de las nanoestructuras de la muestra MM1 (114 nm).

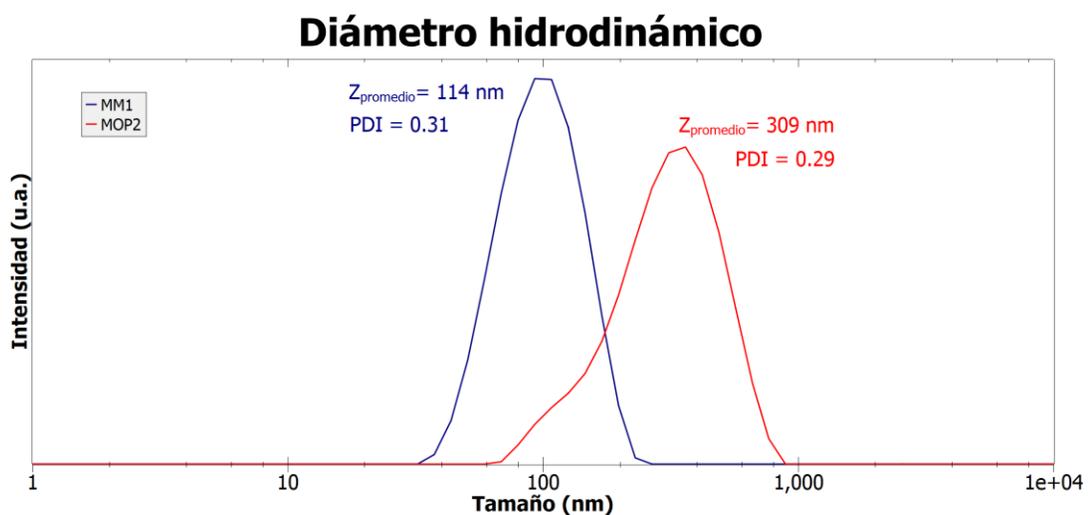


Figura 4.36. Diámetros hidrodinámicos promedio de las muestras MM1 y MOP2.

La tabla 4.12 muestra los porcentajes de las nanoestructuras que lograron atravesar la membrana porosa con la aplicación continua y pulsada del imán para la muestra MM1 y MOP2.

Tabla 4.12. Resultados de la muestra MM1 y MOP2 en los experimentos con membranas porosas.

Intervalos de tiempo		Tiempo de exposición total (s)	NPs que traspasaron la barrera (%)	
Con exposición al imán (s)	Sin exposición al imán (s)		MM1	MOP2 (0.9mg/ml)
90	0	90	35.71	3.04
30	10		21.18	1.35
15			22.96	1.56
5			28.89	1.21

Para cada muestra, los experimentos se realizaron en el orden que se muestra en la tabla, utilizando el mismo arreglo experimental y guiando las nanoestructuras al fondo del cilindro inferior antes de comenzar cada ensayo. Lo anterior sugiere que cada experimento es dependiente del anterior con excepción del primero, el cual es independiente.

Un porcentaje considerable de la muestra de magnetita con micelas DDAB (MM1) logró traspasar la membrana en los cuatro ensayos. Caso contrario al de la muestra de magnetita con ácido oleico y Pluronic F-127 (MOP2), ya que un máximo de apenas el 3.04% fue capaz de atravesar la barrera.

Si bien ambos sistemas no lograron obtener un porcentaje mayor o igual al 50% de nanopartículas en ninguno de los ensayos, la cantidad de NPs de la muestra MM1 que atravesaron la membrana en los cuatro experimentos puede ser considerado un valor alto (entre el 21% y 36%) tomando en cuenta que el tamaño de poro es tan solo de 0.8 μm .

Se realizaron tres experimentos independientes con la muestra MOP2 a una menor concentración, con la intención de aumentar el porcentaje de NPs que pasen la membrana. A diferencia de los experimentos anteriores, este tipo de ensayos ocuparon su propio arreglo experimental, por lo que todos los casos son independientes entre sí. Los resultados se enlistaron en la tabla 4.13.

Tabla 4.13. Resultados de la muestra MOP2 en los experimentos con membranas porosas realizados de manera independiente.

Muestra MOP2 (0.25mg/ml)			
Intervalos de tiempo		Tiempo de exposición total (s)	NPs que traspasaron la barrera (%)
Con exposición al imán (s)	Sin exposición al imán (s)		
90	0	90	29.65
30	10		12.62
15			40.52

De la tabla 4.13 vemos que los porcentajes de partículas de la muestra MOP2 que atravesaron la membrana aumentaron considerablemente en comparación a los resultados de la tabla 4.12. Esta mejora se debe a la menor cantidad de concentración que se utilizó.

Notamos que, en este caso, el mayor porcentaje de NPs (40%) se obtuvo con intervalos de exposición al imán de 15 segundos, intervalos sin exposición de 10 segundos, hasta llegar a un tiempo de exposición total de 90 segundos. Estos resultados también difieren de lo visto con los experimentos dependientes, donde el mayor porcentaje se obtuvo con una aplicación continua del imán.

5. CONCLUSIONES

En la investigación presente se logró sintetizar con éxito dos sistemas de nanopartículas de magnetita estabilizadas en agua con posibles usos en el tratamiento del cáncer como portadores de fármacos guiados magnéticamente y en tratamientos de hipertermia magnética. En uno de ellos, denominado MOP2, las nanopartículas se sintetizaron por medio del método de coprecipitación química y se recubrieron con ácido oleico y Pluronic F-127. En estas partículas se pueden anexar fármacos antineoplásicos hidrófobos. [45] En el segundo sistema, denominado MM1, las nanopartículas se prepararon mediante un proceso combinado de oxidación/reducción y coprecipitación en el interior de estructuras micélicas. En este sistema se pueden anexar fármacos antineoplásicos hidrófobos en el interior hidrofóbico de las micelas junto a las nanopartículas de magnetita. [35] De los estudios de estos dos sistemas se deducen las siguientes conclusiones:

- 1) Con el método de coprecipitación química, se pueden obtener nanopartículas casi esféricas de magnetita con un diámetro promedio de 6.7 ± 0.8 nm. Estas nanopartículas pueden estabilizarse en agua añadiendo ácido oleico al medio de reacción y recubriéndolas posteriormente con Pluronic F-127.
- 2) Modificando la síntesis anterior sustituyendo la presencia de AO y Pluronic F-127 por micelas de bromuro de didecil dimetilamonio (DDAB), no se forman nanopartículas de magnetita. Sin embargo, reemplazando el hidróxido de amonio por borohidruro de sodio (NaBH_4) se logró la formación de nanopartículas de magnetita equiaxiales con un diámetro promedio de 5 ± 1 nm.

- 3) Las reacciones involucradas en el método de preparación propuesto con micelas no son todavía bien conocidas. Nuestra propuesta es la siguiente. El NaBH_4 reduce a los iones Fe^{3+} y Fe^{2+} a Fe^{2+} y Fe^0 , respectivamente, sin embargo, estos iones vuelven a oxidarse a Fe^{3+} y Fe^{2+} al entrar en contacto con las moléculas de O_2 disueltas en el agua durante la efervescencia de la reacción. También el NaBH_4 produce una gran cantidad de iones OH^- mediante la reacción (29). Estos iones reaccionan con los iones Fe^{3+} y Fe^{2+} formándose la magnetita mediante la reacción de coprecipitación (28).
- 4) Mediante la difracción de electrones de área selecta (SAED) y difracción de rayos X se pudo observar que las nanopartículas de las muestras MOP2 y MM1 solamente presentan a la magnetita como fase cristalina.
- 5) Se confirmó la presencia de ácido oleico y Pluronic F-127 en las partículas MOP2, y DDAB en las partículas MM1 por medio de espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier y análisis termogravimétricos.
- 6) Todas las muestras presentaron una alta absorción de la radiación electromagnética en el rango de longitudes de onda de 300 a 400 nm debido a la transición de carga directa de 2p en iones de O_2 a 3d en iones de Fe^{3+} en la región de absorción ultravioleta (UV). En la región visible de 400 a 800 nm se produce una caída en la absorción de la luz. En el caso de la muestra con micelas este decaimiento ocurre antes. Esto, tentativamente se ha asociado a las micelas presentes en la superficie de las NPs.
- 7) A partir de los espectros UV-visible y la aplicación del método de Tauc, se estimaron las energías de la brecha de bandas de las diferentes muestras, el valor para las NPs MOP2 fue 2.25 eV, valor próximo reportado para nanopartículas de magnetita con tamaño similar, en cambio, para las NPs

MM1 se obtuvo un valor mayor, 3.14 eV posiblemente debido a su tamaño ligeramente menor y/o al efecto de las micelas DDAB en la superficie de las nanoestructuras.

- 8) Las nanoestructuras de la muestra MOP2 resultaron superparamagnéticas a temperaturas mayores de 150K, mientras que la muestra MM1 no presentó un comportamiento superparamagnético a temperaturas menores a 300K, aunque su campo coercitivo a 300K fue muy cercano a cero, lo cual indica que la temperatura de bloqueo debe estar por encima y cercano a 300K. Esta conclusión se confirma con las curvas ZFC-FC, las cuales no se superponen en todo el rango de medición de 4K-300K.
- 9) La muestra MM1 es capaz de alcanzar las temperaturas requeridas para realizar un tratamiento de hipertermia en aproximadamente 5 minutos, utilizando un campo magnético de corriente alterna con una amplitud de 20 mT y a 282 kHz. La muestra MOP2 no fue capaz de llegar a temperaturas mayores a los 30°C, por lo que es necesario aumentar la frecuencia y/o la amplitud del campo para que logre alcanzar los 42°C-46°C requeridos. Dada la diferencia de comportamientos magnéticos de las dos muestras, se infiere que en hipertermia magnética es favorable que las nanopartículas tengan un comportamiento ligeramente histerético.
- 10) En los experimentos de localización magnética realizados de forma dependiente, lo cual significa que, para cada muestra, los ensayos se realizaron en el orden mostrado en la tabla 4.12, utilizando el mismo arreglo experimental y guiando las nanoestructuras al fondo del cilindro inferior antes de comenzar cada experimento, el mayor porcentaje de NPs de la muestra MM1 que lograron traspasar la membrana porosa fue 35.71%, mientras que para la muestra MOP2 fue de 3.04%. Ambos con 90 segundos seguidos de exposición al imán. En los experimentos

independientes, se confirmó que con menor concentración (0.25 mg/ml) un mayor porcentaje de NPs es capaz de traspasar la barrera para todos los intervalos de exposición mostrados en la tabla 4.13.

- 11) Al realizar los experimentos de forma independiente, el porcentaje más alto de NPs que traspasaron la membrana fue de 40.52% para la muestra MOP2, aplicando el campo de manera pulsada con intervalos de exposición de 15 segundos e intervalos sin exposición de 10 segundos.
- 12) Las grandes diferencias entre las nanopartículas MM1 y MOP2 para atravesar las membranas porosas son debidas a que la muestra MM1 tiene un tamaño hidrodinámico considerablemente menor que las nanopartículas MOP2.
- 13) Podemos concluir de estos resultados que las nanopartículas sintetizadas con micas DDAB obtenidas por el método propuesto en esta tesis, tienen un mayor potencial en su aplicación como vectores de fármacos y fuentes de calor en tratamientos de hipertermia magnética que las nanopartículas MOP2, cuya síntesis ya se había propuesto en trabajos anteriores. [45]

REFERENCIAS

- [1] F. Bay, H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram y A. Jemal, «Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries,» *CA: A Cancer journal for Clinicians*, vol. 0, 2021.
- [2] American Cancer Society, «American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2021,» 2021. [En línea]. Available: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2021/cancer-facts-and-figures-2021.pdf>. [Último acceso: 28 Febrero 2021].
- [3] G. Papaccio, F. Papaccio, F. Paino, T. Regad, V. Desiderio y V. Tirino, «Concise Review: Cancer Cells, Cancer Stem Cells, and Mesenchymal Stem Cells: Influence in Cancer Development,» *Stem Cells Translational Medicine*, vol. 12, 2017.
- [4] American Cancer Society, «Cancer.org,» 2020. [En línea]. Available: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/6041.00.pdf>. [Último acceso: 28 Febrero 2021].
- [5] S. H. Hassanpour y M. Dehghani, «Review of cancer from perspective of molecular,» *Journal of Cancer Research and Practice*, vol. 4, 2017.

- [6] National Cancer Institute, «cancer.gov,» National Cancer Institute at the National Institutes of Health, 2019. [En línea]. Available: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types>. [Último acceso: 28 Febrero 2021].
- [7] Z. Villines y C. Chun, «Medical News Today,» 2018. [En línea]. Available: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/323485>. [Último acceso: 30 Marzo 2021].
- [8] X. Wang, F. Tang, Q. Cao, X. Qi, M. Pearson, M. Li, H. Pan, Z. Zhang y Z. Lin, «Comparative Study of Three Carbon Additives: Carbon Nanotubes, Graphene, and Fullerene-C60, for Synthesizing Enhanced Polymer Nanocomposites,» *Nanomaterials*, vol. 10, 2020.
- [9] «nanografi.com,» Nanografi, 06 Septiembre 2019. [En línea]. Available: <https://nanografi.com/blog/applications-of-fullerenes/#:~:text=It%20has%20various%20applications%20such,be%20used%20as%20an%20antioxidant..> [Último acceso: 03 Junio 2022].
- [10] S. Filali, F. Pirot y P. Miossec, «Biological Applications and Toxicity Minimization of Semiconductor Quantum Dots,» *Trends in Biotechnology*, vol. 38, 2020.
- [11] S. Bhattacharya, «Chapter 4 - Nanostructures in gene delivery,» de *Advances in Polymeric Nanomaterials for Biomedical Applications*, Elsevier, 2021, pp. 101-135.

- [12] J. Dulinska-Litewka, A. Lazarczyk, P. Halubiec, O. Szafranski, K. Karnas y A. Karewicz, «Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles-Current and Prospective Medical Applications,» *Materials*, vol. 12, 2019.
- [13] A. V. Samrot, K. Sai Bhavya, D. Sruthi, R. P y P. Ponnaiah, «Synthesis of SPIONs to Deliver Drug In-vitro and to Use as Contrasting Agent,» *International Journal of Advanced Research in Engineering and Technology (IJARET)*, vol. 11, 2020.
- [14] H. Jahangirian, K. Kalantari, Z. Izadiyan, Roshanak, Rafiee-Moghaddam, K. Shameli y T. J. Webster, «A review of small molecules and drug delivery applications using gold and iron nanoparticles,» *International Journal of Nanomedicine*, vol. 14, 2019.
- [15] K. Shameli, Y. P. Yew, M. Miyake, N. B. Bt Ahmad Khairudin, S. E. Bt Mohamad, T. Naiki y K. X. Lee, «Green biosynthesis of superparamagnetic magnetite Fe₃O₄ nanoparticles and biomedical applications in targeted anticancer drug delivery system: A review,» *Arabian Journal of Chemistry*, vol. 13, 2020.
- [16] X. Qian, R. Yin, Y. Gu, H. Zhang y W. Zhang, «Drug-attached magnetic nanoparticles: Locomotion control and in vivo biocompatibility,» *Journal of Physics: Conference Series*, vol. 1549, 2020.
- [17] D. Lachowicz, A. Kaczynska, R. Wirecka, A. Kmita, W. Szczerba, A. Bodzon-Kulakowska, M. Sikora, A. Karewicz y S. Zapotoczny, «A Hybrid

- System for Magnetic Hyperthermia and Drug Delivery: SPION Functionalized by Curcumin Conjugate,» *Materials*, vol. 11, 2018.
- [18] Y. Patil-Sen, E. Torino, F. De Sarno, A. M. Ponsiglione, V. Chhabria, W. Ahmed y T. Mercer, «Biocompatible superparamagnetic core-shell nanoparticles for potential use in hyperthermia-enabled drug release and as an enhanced contrast agent,» *Nanotechnology*, vol. 31, 2020.
- [19] S. S. Khiabani, M. Farshbaf, A. Akbarzadeh y S. Davaran, «Magnetic nanoparticles: preparation methods, applications in cancer diagnosis and cancer therapy,» *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, vol. 45, 2017.
- [20] C. Liang, X. Zhang, Z. Cheng, M. Yang, W. Huang y X. Dong, «Magnetic iron oxide nanomaterials: A key player in cancer nanomedicine,» *View*, vol. 1, 2020.
- [21] A. Samrot, C. S. Sahithya, J. Selvarani, S. K. Purayil y P. Ponnaiah, «A review on synthesis, characterization and potential biological applications of superparamagnetic iron oxide nanoparticles,» *Current Research in Green and Sustainable Chemistry*, vol. 4, 2021.
- [22] G. Faraji, H. S. Kim y T. H. Kashi, «1.3.2 Physical Vapor Deposition,» de *Severe Plastic Deformation. Methods, Processing and Properties*, Elsevier, 2018, pp. 1-17.

- [23] H. Abdallah, S. Amin y M. Hassan, «An Overview of Production and Development of Ceramic Membranes,» *International Journal of Applied Engineering Research*, vol. 11, 2016.
- [24] E. J. Frankberg, A. Singh, J. Vihinen y L. Hyvärinen, «Pulsed Laser Ablation-Induced Green Synthesis of TiO₂ Nanoparticles and Application of Novel Small Angle X-Ray Scattering Technique for Nanoparticle Size and Size Distribution Analysis,» *Nanoscale Research Letters*, vol. 11, 2016.
- [25] S. Wang y L. Gao, «Chapter 7 - Laser-driven nanomaterials and laser-enabled nanofabrication for industrial applications,» de *Industrial Applications of Nanomaterials*, Elsevier, 2019, pp. 181-203.
- [26] G. Faraji, S. H. Kim y T. H. Kashi, «Introduction,» de *Severe Plastic Deformation. Methods, Processing and Properties*, Elsevier, 2018, pp. 1-17.
- [27] T. L. Mabe, J. G. Ryan y J. Wei, «Chapter 7 - Functional thin films and nanostructures for sensors,» de *Fundamentals of Nanoparticles. Clasifications, Synthesis Methods, Properties and Characterization.*, Elsevier, 2018, pp. 169-213.
- [28] F. Deganello y A. K. Tyagi, «Solution combustion synthesis, energy and environment: Best parameters for better materials,» *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials*, vol. 64, 2018.

- [29] N. N. Al-Rawi, B. A. Anwer, N. H. Al-Rawi, A. T. Uthman y I. S. Ahmed, «Magnetism in drug delivery: The marvels of iron oxides and substituted ferrites nanoparticles,» *Saudi Pharmaceutical Journal*, vol. 28, 2020.
- [30] S. Khodadoost, A. Hadi, J. Karimi-Sabet, M. Mehdipourghazi y A. Golzary, «Optimization of hydrothermal synthesis of Bismuth titanate nanoparticles and application for photocatalytic degradation of Tetracycline,» *Journal of Environmental Chemical Engineering*, vol. 5, 2017.
- [31] A. V. Rane, K. Kanny, V. Abitha y S. Thomas, «Chapter 5 - Methods for Synthesis of Nanoparticles and Fabrication of Nanocomposites,» de *Synthesis of Inorganic Nanomaterials. Advanced and Key Technologies*, Woodhead Publishing, 2018, pp. 121-139.
- [32] S. Al-Musawi, S. Albukhaty, H. Al-Karagoly y F. Almalki, «Design and Synthesis of Multi-Functional Superparamagnetic Core-Gold Shell Nanoparticles Coated with Chitosan and Folate for Targeted Antitumor Therapy,» *Nanomaterials*, vol. 11, 2021.
- [33] S. Zhang, D. Zhi, T. Yang, J. Yang y S. Fu, «Targeting strategies for superparamagnetic iron oxide nanoparticles in cancer therapy,» *Acta Biomaterialia*, vol. 102, 2019.
- [34] D. J. Burgess y J. Li, «Nanomedicine-based drug delivery towards tumor biological and immunological microenvironment,» *Acta Pharmaceutica Sinica B*, vol. 10, 2020.

- [35] M. K. Hossain, S. Hossen, M. K. Basher, M. Mia, M. T. Rahman y M. J. Uddin, «Smart nanocarrier-based drug delivery systems for cancer therapy and toxicity studies: A review,» *Journal of Advanced Research*, vol. 15, 2018.
- [36] A. K. Jain y S. Thareja, «In vitro and in vivo characterization of pharmaceutical nanocarriers used for drug delivery,» *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, vol. 47, 2019.
- [37] B. H. M.D. y E. F. M.D., «Nanoparticles for drug delivery in cancer treatment,» *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, vol. 26, 2008.
- [38] Y. Liu, C. Lu, T. Zhao, X. Luo, Z. Hua, Z. Xue, Z. Zhang, Y. Li y D. Zhu, «Recent advances of nanotechnology-based tumor vessel-targeting strategies,» *Journal of Nanobiotechnology*, vol. 19, 2021.
- [39] J. K. Patra, G. Das, L. Fernandes Fraceto, E. V. Ramos Campos, M. d. P. Rodriguez-Torres, L. S. Acosta-Torres, L. A. Diaz-Torres, R. Grillo, M. K. Swamy, S. Sharma, S. Habtemariam y H.-S. Shin, «Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects,» *Journal of Nanobiotechnology*, vol. 16, 2018.
- [40] A. M. Abu-Dief y A. Abdel-Mawgoud, «Functionalization of Magnetic Nanoparticles for Drug Delivery,» *SF Journal of Nanochemistry and Nanotechnology*, vol. 1, 2018.

- [41] Z. Zhang, L. Zhuang, Y. Lin, M. Yan, J. Lv, X. Li, H. Lin, P. Zhu, Q. Lin y Y. Xu, «Novel drug delivery system based on hollow mesoporous magnetic nanoparticles for head and neck cancers--targeted therapy in vitro and in vivo,» *American Journal of Cancer Research*, vol. 10, 2020.
- [42] K. Nguyen, B. Nuß, M. Mühlberger, H. Unterweger, R. P. Friedrich, C. Alexiou y C. Janko, «Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles Carrying Chemotherapeutics Improve Drug Efficacy in Monolayer and Spheroid Cell Culture by Enabling Active Accumulation,» *Nanomaterials*, vol. 10, 2020.
- [43] C. D. Gwenin, V. V. Gwenin y S. D. Anderson, «Magnetic Functionalized Nanoparticles for Biomedical, Drug Delivery and Imaging Applications,» *Nanoscale Research Letters*, vol. 14, 2019.
- [44] M. Wu y S. Huang, «Magnetic nanoparticles in cancer diagnosis, drug delivery and treatment (Review),» *Molecular and Clinical Oncology*, vol. 7, 2017.
- [45] C. Luna, S. V. Ortega, E. D. Barriga-Castro, R. Mendoza-Reséndez y A. Gómez-Treviño, «Synthesis, characterization, and magnetically guided antiproliferative activity studies of drug-loaded superparamagnetic nanovectors,» vol. 117, 2015.
- [46] G. Liu, J. Gao, H. Ai y X. Chen, «Applications and Potential Toxicity of Magnetic Iron Oxide Nanoparticles,» *Small*, vol. 9, 2013.

- [47] U. S. Ezealigo, B. N. Ezealigo, S. O. Aisida y F. I. Ezema, «Iron oxide nanoparticles in biological systems: Antibacterial and toxicology perspective,» *JCIS Open*, vol. 4, 2021.
- [48] F. Abnisa, Z. Hedayatnasab, A. Dabbagh y W. M. Ashri Wan Daud, «Polycaprolactone-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles for in vitro magnetic hyperthermia therapy of cancer,» *European Polymer Journal*, vol. 133, 2020.
- [49] J. Sánchez, M. Rodríguez-Reyes, D. A. Cortés-Hernández, C. A. Ávila-Orta y P. Y. Reyes-Rodríguez, «Heating capacity and biocompatibility of Pluronic-coated manganese gallium ferrites for magnetic hyperthermia treatment,» *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, vol. 612, 2021.
- [50] K. Wu, J. Liu, D. Su, R. Saha y J.-P. Wang, «Magnetic Nanoparticle Relaxation Dynamics-based Magnetic Particle Spectroscopy for Rapid and Wash-Free Molecular Sensing,» *ACS Applied Materials & Interfaces*, vol. 11, 2019.
- [51] N. T. K. Thanh, S. Sharma, N. Shrivastava, F. Rossi y D. L. Tung, «Nanoparticles-based magnetic and photo induced hyperthermia for cancer treatment,» *Nano Today*, vol. 29, 2019.
- [52] M. Kavallaris, D. Chang, M. Lim, J. A. Goos, R. Qiao, Y. Y. Ng, F. M. Mansfeld, M. Jackson y T. P. Davis, «Biologically Targeted Magnetic

- Hyperthermia: Potential and Limitations,» *Frontiers in Pharmacology*, vol. 9, 2018.
- [53] M. Salimi, S. Sarkar, M. Hashemi y R. Saber, «Treatment of Breast Cancer-Bearing BALB/c Mice with Magnetic Hyperthermia using Dendrimer Functionalized Iron-Oxide Nanoparticles,» *Nanomaterials*, vol. 10, 2020.
- [54] M. Soleymani, M. Velashjerdi, Z. Shaterabadi y A. Barati, «One-pot preparation of hyaluronic acid-coated iron oxide nanoparticles for magnetic hyperthermia therapy and targeting CD44-overexpressing cancer cells,» *Carbohydrate Polymers*, vol. 237, 2020.
- [55] Q. Ding, D. Liu, D. Guo, F. Yang, X. Pang, R. Che, N. Zhou, J. Xie, J. Sun, Z. Huang y N. Gu, «Shape-controlled fabrication of magnetite silver hybrid nanoparticles with high performance magnetic hyperthermia,» *Biomaterials*, vol. 124, 2017.
- [56] F. Crippa, L. Rodriguez-Lorenzo, X. Hua, B. Goris, S. Bals, J. S. Garitaonandia, S. Balog, D. Burnand, A. M. Hirt, L. Haeni, M. Lattuada, B. Rothen-Rutishauser y A. Petri-Fink, «Phase Transformation of Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles via Thermal Annealing: Implications for Hyperthermia Applications,» *ACS Applied Nano Materials*, vol. 2, 2019.

- [57] O. Lemine, A. Alanazi, E. L. Albert, M. Hjiri, M. O. M'hamed, S. A. Alrub, A. Alkaoud y C. A. Che Abdullah, « γ -Fe₂O₃/Gd₂O₃-chitosan magnetic nanocomposite for hyperthermia application: structural, magnetic, heating efficiency and cytotoxicity studies,» *Applied Physics A*, vol. 126, 2020.
- [58] X. Liu, Y. Zhang, Y. Wang, W. Zhu, G. Li, X. Ma, Y. Zhang, S. Chen, S. Tiwari, K. Shi, S. Zhang, H. M. Fan, X. Y. Zhao y X.-J. Liang, «Comprehensive understanding of magnetic hyperthermia for improving antitumor therapeutic efficacy,» *Theranostics*, vol. 10, 2020.
- [59] L. Nickelson, «Main types of Magnetic Materials,» de *Electromagnetic Theory and Plasmonics for Engineers*, Springer, 2019, pp. 180-185.
- [60] C. Tannous y J. Gieraltowski, «Magnetic Properties: From Traditional to Spintronic,» de *Springer Handbook of Electronic and Photonic Materials*, Springer, Cham, 2017, pp. 85-110.
- [61] S. V. Kusminskiy, «Chapter 3. Magnetism in Solids,» de *Quantum Magnetism, Spin Waves, and Optical Cavities*, Springer, 2019, pp. 25-44.
- [62] Z. WenMing, G. Meng, Z. Peng, W. Li, H. Zou, H. Yan y O. Gao, «Magnetic levitation using diamagnetism: Mechanism, applications and prospects,» *Science China Technological Sciences*, vol. 64, 2021.

- [63] Z. Liu, Z. Feng, H. Yan, X. Wang, X. Zhou, P. Qin, H. Guo, R. Yu y C. Jiang, «Antiferromagnetic Piezospintronics,» *Advanced Electronic Materials*, vol. 5, 2019.
- [64] V. Bhatt, «Chapter 1 - Basic Coordination Chemistry,» de *Essentials of Coordination Chemistry*, Academic Press, 2016, pp. 1-35.
- [65] J. M. Cole y C. J. Court, «Auto-generated materials database of Curie and Néel temperatures via semi-supervised relationship extraction,» *Scientific Data*, vol. 5, 2018.
- [66] L. B. Kong, L. Liu, Z. Yang, S. Li, T. Zhang y C. Wang, «15 - Theory of ferrimagnetism and ferrimagnetic metal oxides,» de *Magnetic, Ferroelectric, and Multiferroic Metal Oxides*, Elsevier, 2018, pp. 287-311.
- [67] M. M. Shahri, «Chapter 3 - Magnetic materials and magnetic nanocomposites for biomedical application,» de *Harnessing Nanoscale Surface Interactions*, Elsevier, 2019, pp. 77-95.
- [68] J. Franklin, «Chapter 8. Magnetization and Ferromagnetism,» de *Classical Electromagnetism*, Dover Publications, 2017, pp. 249-267.
- [69] O. Ozatay, T. Hauet, P. Braganca, L. Wan, P. Mather, M. Schneider y J.-U. Thiele, «5.04 - Spin-Based Data Storage,» de *Comprehensive Nanoscience and Nanotechnology (Second Edition)*, Academic Press, 2016, pp. 67-122.

- [70] J. P. Liu y J. Mohapatra, «Chapter 1 - Rare-Earth-Free Permanent Magnets: The Past and Future,» de *Handbook of Magnetic Materials*, Elsevier, 2018, pp. 1-57.
- [71] P. Gruszecki, C. Banerjee, M. Mruczkiewicz, O. Hellwig, A. Barman y M. Krawczyk, «Chapter Two - The influence of the internal domain wall structure on spin wave band structure in periodic magnetic stripe domain patterns,» de *Solid State Physics*, Elsevier, 2019, pp. 79-132.
- [72] J. Nelson y S. Sanvito, «Predicting the Curie temperature of ferromagnets using machine learning,» *Physical Review Materials*, vol. 3, 2019.
- [73] B. Moskowitz, M. Jackson y V. Chandler, «11.05 - Geophysical Properties of the Near-Surface Earth: Magnetic Properties,» de *Treatise on Geophysics (Second Edition)*, Elsevier, 2015, pp. 139-174.
- [74] Y. Slimani, E. Hannachi, H. Tombuloglu, S. Güner, M. Almessiere, A. Baykal, M. Aljafary, E. Al-Suhaimi, M. Nawaz y I. Ercan, «Chapter 14 - Magnetic nanoparticles based nanocontainers for biomedical application,» de *Smart Nanocontainers*, Elsevier, 2020, pp. 229-250.
- [75] G. Florio, «Structural Features of Magnetic Materials,» de *Encyclopedia of Smart Materials*, Elsevier, 2022, pp. 1-9.
- [76] M. Yan, S. H. Liyanage y W. Ndugire, «Carbohydrate-Presenting Metal Nanoparticles: Synthesis, Characterization and Applications,» de

Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering, Elsevier, 2020, pp. 1-20.

- [77] M. Montazer y T. Harifi, «16 - Magnetic nanofinishes for textiles,» de *Nanofinishing of Textile Materials*, Woodhead Publishing, 2018, pp. 225-240.
- [78] P. J. Camp, A. O. Ivanov y E. A. Elfimova, «Static magnetization of immobilized, weakly interacting, superparamagnetic nanoparticles,» *Nanoscale*, vol. 11, 2019.
- [79] X. J. Zhang y K. Hoshino, «Chapter 7 - Nanomaterials for molecular sensing,» de *Molecular Sensors and Nanodevices*, Academic Press, 2019, pp. 413-487.
- [80] R. Kotnala y J. Shah, «Chapter 4 - Ferrite Materials: Nano to Spintronics Regime,» de *Handbook of Magnetic Materials*, Elsevier, 2015, pp. 291-379.
- [81] I. M. Obaidat, A. Y. Alqasrawi, A. A. Imam, K. Manna y C. Nayek, «Size-dependent magnetic anisotropy of PEG coated Fe₃O₄ nanoparticles; comparing two magnetization methods,» *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, vol. 305, 2018.
- [82] T. D. Clemons, R. H. Kerr y A. Joos, «3.10 - Multifunctional Magnetic Nanoparticles: Design, Synthesis, and Biomedical Applications,» de

Comprehensive Nanoscience and Nanotechnology (Second Edition), Elsevier, 2019, pp. 193-210.

- [83] S. Bedanta, A. Barman, W. Kleemann, O. Petravic y T. Seki, «Magnetic Nanoparticles: A Subject for Both Fundamental Research and Applications,» *ChemInform*, vol. 47, 2016.
- [84] P. Datta, «17 - Magnetic gels,» de *Polymeric Gels*, Woodhead Publishing Series in Biomaterials, 2018, pp. 441-465.
- [85] J. Du y Y. Xiao, «Superparamagnetic nanoparticles for biomedical applications,» *Journal of Materials Chemistry B*, vol. 8, 2020.
- [86] V. E. Kuncser, N. Iacob y A. Kuncser, «On the relaxation time of interacting superparamagnetic nanoparticles and implications for magnetic fluid hyperthermia,» *Beilstein Journal of Nanotechnology*, vol. 10, 2019.
- [87] I. M. El-Sherbiny, A. S. Abo Dena, K. Arafa y O. A. Abdel Aziz, «Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles (SPIONs): Preparation and Recent Applications,» *Journal of Nanotechnology & Advanced Materials*, vol. 8, 2020.
- [88] R. Van Durme, G. Crevecoeur, L. Dupré y A. Coene, «Model-based optimized steering and focusing of local magnetic particle concentrations for targeted drug delivery,» *Drug Delivery*, vol. 28, 2021.

- [89] S. Afkhami y Y. Renardy, «Ferrofluids and magnetically guided superparamagnetic particles in flows: A review of simulations and modeling,» *Journal of Engineering Mathematics*, vol. 107, 2017.
- [90] S. Y. Motlagh, A. Sharifi y H. Badfar, «Numerical investigation of magnetic drug targeting using magnetic nanoparticles to the Aneurysmal Vessel,» *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 474, 2019.
- [91] G. Richardson y A. D. Grief, «Mathematical modelling of magnetically targeted drug delivery,» *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 293, 2005.
- [92] I. Rukshin, J. Mohrenweiser, P. Yue y S. Afkhami, «Modeling Superparamagnetic Particles in Blood Flow for Applications in Magnetic Drug Targeting,» *Fluids*, vol. 2, 2017.
- [93] J. D. Jackson, «Magnetostatics, Faraday's Law, Quasi-Static Fields,» de *Classical Electrodynamics*, Wiley, 1999, pp. 225-226.
- [94] C. Mircioiu, V. Voicu, V. Anuta, A. Tudose, C. Celia, D. Paolino, M. Fresta, R. Sandulovici y I. Mircioiu, «Mathematical Modeling of Release Kinetics from Supramolecular Drug Delivery Systems,» *Pharmaceutics*, vol. 11, 2019.

- [95] P. Dogra, J. D. Butner, Y.-I. Chuang, S. Caserta, S. Goel, C. J. Brinker, V. Cristini y Z. Wang, «Mathematical modeling in cancer nanomedicine: a review,» *Biomedical Microdevices*, vol. 21, 2019.
- [96] I. de la Calle y V. Romero-Rivas, «Chapter 9 - The Role of Nanomaterials in Analytical Chemistry: Trace Metal Analysis,» de *Applications of Nanomaterials*, Woodhead Publishing, 2018, pp. 251-301.
- [97] A. M. Ealias y S. M P, «A review on the classification, characterisation, synthesis of nanoparticles and their application,» *IOP conference Series: Materials Science and Engineering*, vol. 263, 2017.
- [98] P. S. Nnamchi y C. S. Obayi, «Chapter 4 - Electrochemical Characterization of Nanomaterials,» de *Characterization of Nanomaterials*, Woodhead Publishing, 2018, pp. 103-127.
- [99] G. V. Lowry y X. Gao, «Progress towards standardized and validated characterizations for measuring physicochemical properties of manufactured nanomaterials relevant to nano health and safety risks,» *NanoImpact*, vol. 9, 2018.
- [100] J. Kaur, A. T. Mohamad, N. A. Che Sidik y S. Rahman, «Nanoparticles: A Review on their Synthesis, Characterization and Physicochemical Properties for Energy Technology Industry,» *Journal of Advanced Research in Fluid Mechanics and Thermal Sciences*, vol. 46, 2018.

- [101] I. Khan, K. Saeed y I. Khan, «Nanoparticles: Properties, applications and toxicities,» *Arabian Journal of Chemistry*, vol. 12, 2019.
- [102] S. M. Bhagyaraj y O. S. Oluwafemi, «Chapter 1 - Nanotechnology: The Science of the Invisible,» de *Synthesis of Inorganic Nanomaterials*, Woodhead Publishing, 2018, pp. 1-18.
- [103] P. H. Salame, V. B. Pawade y B. A. Bhanvase, «Chapter 3 - Characterization Tools and Techniques for Nanomaterials,» de *Nanomaterials for Green Energy*, Elsevier, 2018, pp. 83-111.
- [104] A. F. Ismail, K. N. Koo, M. H. Dzarfan Othman, M. A. Rahman y T. Z. Sheng, «Preparation and characterization of superparamagnetic magnetite (Fe₃O₄) nanoparticles: A short review,» *Malaysian Journal of Fundamental and Applied Sciences*, vol. 15, 2019.
- [105] K. Rasmussen, H. Rauscher, A. Mech, J. R. Sintes, D. Gilliland, M. González, P. Kearns, K. Moss, M. Visser, M. Groenewold y E. A. Bleeker, «Physico-chemical properties of manufactured nanomaterials - Characterisation and relevant methods. An outlook based on the OECD Testing Programme,» *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 92, 2018.
- [106] N. Ninan, H. Albrecht y A. Blencowe, «Chapter 5 - Mammalian Cell-Based Assays for Studying Bio-Nano Interactions,» de *Characterization of Nanomaterials*, Woodhead Publishing, 2018, pp. 129-166.

- [107] A. Mayeen, L. K. Shaji, A. K. Nair y N. Kalarikkal, «Chapter 12 - Morphological Characterization of Nanomaterials,» de *Characterization of Nanomaterials*, Woodhead Publishing, 2018, pp. 335-364.
- [108] A. Leong-Hoi, C. Hairaye, S. Perrin, S. Lecler, P. Pfeiffer y P. Montgomery, «High Resolution Microsphere-Assisted Interference Microscopy for 3D Characterization of Nanomaterials,» *Physica status solidi A*, vol. 215, 2017.
- [109] T. N. Phuong Lan, D. H. Giao, T. T. Bich Quyen, P. M. Tien, P. T. Diem Trang, D. L. Gia Hao y L. H. Vu Thanh, «Green and facile synthesis of Fe₃O₄ nanoparticles using the Citrus aurantifolia fruit juice associated with NaBH₄ and its adsorption of Cr(VI) in aqueous solution,» *Vietnam Journal of Catalysis and Adsorption*, vol. 10, 2021.
- [110] O. T. Mefford, B. Fellows y S. E. Sandler, «Best Practices for Characterization of Magnetic Nanoparticles for Biomedical Applications,» *Analytical Chemistry*, vol. 91, 2019.
- [111] N. T. K. Thanh, R. M. Pallares y S. Mourdikoudis, «Characterization techniques for nanoparticles: comparison and complementarity upon studying nanoparticle properties,» *Nanoscale*, vol. 10, 2018.
- [112] S. Wuttke, T. P. Burg, B. Rühle y M. M. Modena, «Nanoparticle Characterization: What to Measure?,» *Advanced Materials*, vol. 31, 2019.

- [113] M. Kaliva y M. Vamvakaki, «Chapter 17 - Nanomaterials characterization,» de *Polymer Science and Nanotechnology*, Elsevier, 2020, pp. 401-433.
- [114] J. Epp, «4 - X-ray diffraction (XRD) techniques for materials characterization,» de *Materials Characterization Using Nondestructive Evaluation (NDE) Methods*, Woodhead Publishing, 2016, pp. 81-124.
- [115] B. Landeros Sanchez, V. A. Reyes Villegas, J. I. De León Ramírez, E. Hernandez Guevara, S. Perez Sicairos y L. A. Hurtado Ayala, «Synthesis and characterization of magnetite nanoparticles for photocatalysis of nitrobenzene,» *Journal of Saudi Chemical Society*, vol. 24, 2020.
- [116] A. C. Sekhar Talari, M. A. García Martínez, Z. Movasaghi, S. Rehman y I. U. Rehman, «Advances in Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy of biological tissues,» *Applied Spectroscopy Reviews*, vol. 52, 2017.
- [117] H. S. N. Jayawardena, M. Yan, S. H. Liyanage, K. Rathnayake y U. Patel, «Analytical Methods for Characterization of Nanomaterial Surfaces,» *Analytical Chemistry*, vol. 93, 2021.
- [118] D. Titus, E. J. Jebaseelan Samuel y S. M. Roopan, «Chapter 12 - Nanoparticle characterization techniques,» de *Green Synthesis, Characterization and Applications of Nanoparticles*, Elsevier, 2019, pp. 303-319.

- [119] L. E. Franken, M. C. A. Stuart, K. Grünewald y E. J. Boekema, «A Technical Introduction to Transmission Electron Microscopy for Soft-Matter: Imaging, Possibilities, Choices, and Technical Developments,» *Small*, vol. 16, 2020.
- [120] F. Paraguay-Delgado, «Electron microscopy techniques used in the study of nanoparticles,» *Mundo Nano*, vol. 13, 2020.
- [121] J. M. Zuo y J. C. Spence, «1.3. Transmission Electron Microscope,» de *Advanced Transmission Electron Microscopy*, Springer, 2017, pp. 5-7.
- [122] M. Picollo, M. Aceto y T. Vitorino, «UV-Vis spectroscopy,» *Physical Sciences Reviews*, vol. 4, 2018.
- [123] C. J. Chirayil, J. Abraham, R. K. Mishra, S. C. George y S. Thomas, «Chapter 1 - Instrumental Techniques for the Characterization of Nanoparticles,» de *Thermal and Rheological Measurement Techniques for Nanomaterials Characterization*, Elsevier, 2017, pp. 1-36.
- [124] S. C. Moldoveanu y V. David, «Chapter 2 - Short Overviews of Analytical Techniques Not Containing an Independent Separation Step,» de *Selection of the HPLC Method in Chemical Analysis*, Elsevier, 2017, pp. 31-53.

- [125] A. Sarfraz, A. H. Raza, M. Mirzaeian, Q. Abbas y R. Raza, «Electrode Materials for Fuel Cells,» de *Reference Module in Materials Science and Materials Engineering*, Elsevier, 2020, pp. 1-17.
- [126] P. S. Kumar, K. G. Pavithra y M. Naushad, «Chapter 4 - Characterization techniques for nanomaterials,» de *Nanomaterials for Solar Cell Applications*, Elsevier, 2019, pp. 97-124.
- [127] Z. You, «Chapter 9 - Magnetometer Technology,» de *Space Microsystems and Micro/nano Satellites*, Butterworth Heinemann, 2018, pp. 341-360.
- [128] R. Asmatulu y W. S. Khan, «Chapter 13 - Characterization of electrospun nanofibers,» de *Synthesis and Applications of Electrospun Nanofibers*, Elsevier, 2019, pp. 257-281.
- [129] T. F. Scientific, «thermofisher.com,» Thermo Fisher Scientific, [En línea]. Available:
<https://www.thermofisher.com/mx/es/home/industrial/spectroscopy-elemental-isotope-analysis/spectroscopy-elemental-isotope-analysis-learning-center/trace-elemental-analysis-tea-information/inductively-coupled-plasma-mass-spectrometry-icp-ms-information.htm>. [Último acceso: 09 Junio 2022].
- [130] S. C. Wilschefski y M. R. Baxter, «Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry: Introduction to Analytical Aspects,» *The Clinical Biochemist Reviews*, vol. 40, 2019.

- [131] F. Babick, «Chapter 3.2.1 - Dynamic light scattering (DLS),» de *Characterization of Nanoparticles*, Elsevier, 2020, pp. 137-172.
- [132] M. Paluga, «fritsch.es,» Fritsch, 2022. [En línea]. Available: <https://www.fritsch.es/medicion-de-particulas/conocimientos-de-fritsch/diametro-hidrodinamico/>. [Último acceso: 09 Junio 2022].
- [133] S. Masur, B. Zingsem, T. Marzi, R. Meckenstock y M. Farle, «Characterization of the oleic acid/iron oxide nanoparticle interface by magnetic resonance,» *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 415, 2016.
- [134] M. Masuku, L. Ouma y A. Pholosi, «Microwave assisted synthesis of oleic acid modified magnetite nanoparticles for benzene adsorption,» *Environmental Nanotechnology, Monitoring & Management*, vol. 15, 2021.
- [135] J. Ibarra, J. Melendres, M. Almada, M. G. Burboa, P. Taboada, J. Juárez y M. A. Valdez, «Synthesis and characterization of magnetite/PLGA/chitosan nanoparticles,» *Materials Research Express*, vol. 2, 2015.
- [136] R. O. Rodrigues, G. Baldi, S. Doumet, L. Garcia-Hevia, J. Gallo, M. Bañobre-López, G. Drazic, R. C. Calhelha, I. C. Ferreira, R. Lima, H. T. Gomes y A. M. Silva, «Multifunctional graphene-based magnetic nanocarriers for combined hyperthermia and dual stimuli-responsive drug delivery,» *Materials Science & Engineering C*, vol. 93, 2018.

- [137] A. Abuelsamen, S. Mahmud, N. H. M. Kaus, O. F. Farhat, S. M. Mohammad, F. S. R. Al-Suede y A. M. S. A. Majid, «Novel Pluronic F-127-coated ZnO nanoparticles: Synthesis, characterization, and their in-vitro cytotoxicity evaluation,» *Polymers advanced technologies*, vol. 32, 2021.
- [138] N. Andhariya, B. Chudasama, R. V. Mehta y R. V. Upadhyay, «Biodegradable thermoresponsive polymeric magnetic nanoparticles: a new drug delivery platform for doxorubicin,» *Journal of Nanoparticle Research*, vol. 13, 2011.
- [139] R. Prakash, C. Upadhyay, S. Mishra y R. Mishra, «DDAB-Triggered, Size-Sorted, Instant Phase-Switching of Silver Nanoparticles,» *Chemistry Select*, vol. 2, 2017.
- [140] Y. Wang, W. Wang, Q. Qi, N. Xu y D. Yu, «Layer-by-layer assembly of PDMS-coated nickel ferrite/multiwalled carbon nanotubes/cotton fabrics for robust and durable electromagnetic interference shielding,» *Cellulose*, vol. 27, 2020.
- [141] G. A. Seilkhanova, A. B. Rakhym y Y. Mastai, «Physicochemical evaluation of the effect of natural zeolite modification with didodecyldimethylammonium bromide on the adsorption of Bisphenol-A and Propranolol Hydrochloride,» *Microporous and Mesoporous Materials*, vol. 318, 2021.

- [142] M. Caciandone, A.-G. Niculescu, A. R. Rosu, V. Grumezescu, I. Negut, A. M. Holban, O. Oprea, B. S. Vasile, A. C. Birca, A. M. Grumezescu, M. S. Stan, A. G. Anghel y I. Anghel, «PEG-Functionalized Magnetite Nanoparticles for Modulation of Microbial Biofilms on Voice Prosthesis,» *Antibiotics*, vol. 11, 2022.
- [143] N. Torres-Gómez, O. Nava, L. Argueta-Figueroa, R. García-Contreras, A. Baeza-Barrera y A. R. Vilchis-Nestor, «Shape Tuning of Magnetite Nanoparticles Obtained by Hydrothermal Synthesis: Effect of Temperature,» *Journal of Nanomaterials*, vol. 2019, 2019.
- [144] L. H. Gaabour, «Analysis of Spectroscopic, Optical and Magnetic Behaviour of PVDF/PMMA Blend Embedded by Magnetite (Fe₃O₄) Nanoparticles,» *Optics and Photonics Journal*, vol. 10, 2020.
- [145] P. R. Solanki, A. Pandey, D. Mohan, A. Sarswat y Y. Bagbi, «Lead and Chromium Adsorption from Water using L-Cysteine Functionalized Magnetite (Fe₃O₄) Nanoparticles,» *Scientific Reports*, vol. 7, 2017.
- [146] A. A. Qureshi, S. Javed, H. M. Asif Javed, M. Jamshaid, U. Ali y M. A. Akram, «Systematic Investigation of Structural, Morphological, Thermal, Optoelectronic, and Magnetic Properties of High-Purity Hematite/Magnetite Nanoparticles for Optoelectronics,» *Nanomaterials*, vol. 12, 2022.

- [147] A. B. Puthirath, S. N. Shirodkar, G. Gao, F. C. Robles Hernandez, L. Deng, R. Dahal, A. Apte, G. Costin, N. Chakingal, A. P. Balan, L. M. Sassi, C. S. Tiwary, R. Vajtai, C.-W. Chu, B. I. Yakobson y P. M. Ajayan, «Scale-Enhanced Magnetism in Exfoliated Atomically Thin Magnetite Sheets,» *Nano Micro Small*, vol. 16, 2020.
- [148] M. I. Ismail, M. M. Khalil, H. M. Zidan y H. Ghandoor, «Synthesis and Some Physical Properties of Magnetite (Fe₃O₄) Nanoparticles,» *International Journal of Electrochemical Science*, vol. 7, 2012.
- [149] C. W. Lai, F. W. Low, M. F. Tai y S. B. A. Hamid, «Iron oxide nanoparticles decorated oleic acid for high colloidal stability,» *Advances in Polymer Technology*, vol. 37, 2018.
- [150] J. Zuluaga-Parra, S. Sánchez-Valdés, L. Ramos-deValle, F. Beltrán-Ramírez, L. da-Silva, E. Ramírez-Vargas, S. Vázquez-Rodríguez, S. Flores-Gallardo, J. Méndez-Nonell, M. Valera-Zaragoza y E. Cabrera-Álvarez, «A novel method for the modification of magnetite nanoparticles for the enhancement of its dispersibility in hydrophobic media,» *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 514, 2020.
- [151] F. Sentürk, S. Cakmak y G. G. Ozturk, «Synthesis and Characterization of Oleic Acid Coated Magnetic Nanoparticles for Hyperthermia Applications,» *Natural & Applied Sciences Journal*, vol. 2, 2019.

- [152] Y. Urian, J. Atoche-Medrano, L. T. Quispe, L. L. Félix y J. Coaquira, «Study of the surface properties and particle-particle interactions in oleic acid-coated Fe₃O₄ nanoparticles,» *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 525, 2021.
- [153] M. S. Darwish, «Effect of carriers on heating efficiency of oleic acid-stabilized magnetite nanoparticles,» *Journal of Molecular Liquids*, vol. 231, 2017.
- [154] J. Sánchez, M. Rodríguez-Reyes, D. A. Cortés-Hernández, C. A. Ávila-Orta y P. Y. Reyes-Rodríguez, «Heating capacity and biocompatibility of Pluronic-coated manganese gallium ferrites for magnetic hyperthermia treatment,» *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, vol. 612, 2021.
- [155] F. Caputo, M. Mameli, A. Sienkiewicz, S. Licoccia, F. Stellacci, L. Ghibelli y E. Traversa, «A novel synthetic approach of cerium oxide nanoparticles with improved biomedical activity,» *Scientific Reports*, vol. 7, 2017.
- [156] G. B. Heggannavar, C. G. Hiremath, D. D. Achari, V. G. Pangarkar y M. Y. Kariduraganavar, «Development of Doxorubicin-Loaded Magnetic Silica-Pluronic F-127 Nanocarriers Conjugated with Transferrin for Treating Glioblastoma across the Blood-Brain Barrier Using an in Vitro Model,» *ACS Omega*, vol. 3, 2018.

- [157] S. V. Spirou, M. Basini, A. Lascialfari, C. Sangregorio y C. Innocenti, «Magnetic Hyperthermia and Radiation Therapy: Radiobiological Principles and Current Practice,» *Nanomaterials*, vol. 8, 2018.
- [158] V. Bhatt, «Chapter 1 - Basic Coordination Chemistry,» de *Essentials of Coordination Chemistry*, Academic Press, 2016, pp. 1-35.