

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICO MATEMÁTICAS



**SÍNTESIS DE NANOCOMPOSITOS MAGNÉTICOS, LUMINISCENTES Y
BIOCOMPATIBLES, (Fe_3O_4 @ SiO_2 @ CdTeQDs /Chitosan) CON
POTENCIAL APLICACIÓN EN NANOBIOTECNOLOGÍA**

POR

LIC. ALEXANDER VICENTE LARA MARTÍNEZ

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

JUNIO 2024

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICO MATEMÁTICAS



**SÍNTESIS DE NANOCOMPOSITOS MAGNÉTICOS, LUMINISCENTES Y
BIOCOMPATIBLES, (Fe₃O₄@SiO₂@CdTeQDs/Chitosan) CON
POTENCIAL APLICACIÓN EN NANOBIOTECNOLOGÍA**

POR

LIC. ALEXANDER VICENTE LARA MARTÍNEZ

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

JUNIO 2024

**SÍNTESIS DE NANOCOMPOSITOS MAGNÉTICOS, LUMINISCENTES Y
BIOCOMPATIBLES, (Fe₃O₄@SiO₂@CdTeQDs/Chitosan) CON
POTENCIAL APLICACIÓN EN NANOBIOTECNOLOGÍA**

Los miembros del comité de tesis aprueban la tesis realizada por el alumno Lic. Alexander Vicente Lara Martínez con matrícula 1745506, como opción al grado de Maestro en Ingeniería Física Industrial.

Dr. Mitchel Abraham Ruiz Robles
Director del comité

Dr. Francisco José Solís Pomar
Secretario

Dr. Claudio Davet Gutiérrez Lazos
Vocal

Dr. Edgar Martínez Guerra
Coordinador
del programa de Posgrado en
Ingeniería Física Industrial

Dr. Álvaro Eduardo Cordero
Franco
Subdirector Académico

JUNIO 2024

i. Dedicatoria

A mis amados padres, Patricia y Román, quienes siempre me han apoyado en mis decisiones y en lo que he querido hacer.

A mi sobrino Angelito, que me cambió la vida desde el momento en que llegó. Espero que en un futuro leas esto y te interese la ciencia.

A mis hermanos, por siempre estar cuando los he necesitado.

A Yarethzi, por todo su amor y su apoyo incondicional, por ser mi compañera los últimos diez años, esperando que sean muchos más.

A la familia Bazaldúa, por siempre hacerme sentir parte de la familia y recibirme como un miembro más.

ii. Agradecimientos

A mi director de tesis, el **Dr. Mitchel Abraham Ruiz Robles**, por todo su tiempo, apoyo, conocimiento, caracterizaciones por SEM, TEM, XRD y dirección en este proyecto de tesis.

Al **Dr. Claudio Davet Gutiérrez Lazos** y al **Dr. Francisco José Solís Pomar**, miembros del comité, por su tiempo, conocimiento y apoyo en la revisión de este trabajo.

Al **Dr. Manuel García Méndez** por el préstamo del equipo “Thermo Evolution 600” para las caracterizaciones por UV-vis

Al **Dr. Juan Manuel Alcocer González** y la **Dra. Itza Eloisa Luna Cruz** del Laboratorio de Microbiología e Inmunología de la Facultad de Ciencias Biológicas por permitir el uso de sus instalaciones.

A la **Lic. Becky Annette Hernández González** por las pruebas de biocompatibilidad por ensayo MTT y al **M. en C. Azael Adrián Cavazos Jaramillo** por las caracterizaciones de Fluorescencia

Al **Dr. Eduardo Gerardo Pérez Tijerina** y al **Laboratorio de Nanociencias y Nanotecnología (LN²)** por permitirme utilizar equipos, reactivos y todo lo necesario para la realización del proyecto.

A la **Facultad de Ciencias Físico Matemáticas** y al **Centro de Investigación en Ciencias Físico Matemáticas** de la UANL por permitir el acceso y uso de sus instalaciones.

Al **CONAHCYT**, por la beca otorgada que me permitió realizar este trabajo.

iii. Lista de tablas

Tabla IV-1: Propiedades de los principales óxidos de hierro.....	33
Tabla IV-2: Energía de absorción y tamaño de punto cuántico reportado por M A Ruiz-Robles et al 2019 [31].....	38
Tabla VI-1: Reactivos y soluciones necesarias para la solución precursora de CdTe.....	52
Tabla VI-2: Parámetros de funcionamiento del modelo JEOL JSM-6390LV [67]	57
Tabla VII-1: Temperaturas de síntesis para los distintos colores de fluorescencia de CdTeQDs	79
Tabla VII-2: Tamaños aproximados de los CdTeQDs calculados con la ecuación de Brus.....	82

iv. Lista de figuras

Figura I-1: Principales causas de muerte en el mundo mostrando una tendencia en aumento de enfermedades no transmisibles [1]	14
Figura I-2: Ejemplos de nanomateriales inteligentes producto del avance de la nanotecnología en la medicina [12]	17
Figura I-3: Nanomateriales más utilizados en la medicina y su aplicación [13]	19
Figura I-4: Diagrama sobre las aplicaciones de la nanobiotecnología encaminadas a la medicina	20
Figura I-5: Esquema de las principales aplicaciones de las nanopartículas magnéticas como métodos de tratamiento y diagnóstico de cáncer [16] .	22
Figura I-6: Representación de un excitón en las bandas de conducción y de valencia de un semiconductor	25
Figura I-7: Principales aplicaciones biomédicas de los puntos cuánticos [29]	27
Figura I-8: Esquemización de nanopartículas de Fe_3O_4 -DDA-CdTeQDs funcionalizadas e identificación de Células cancerígenas de Leucemia (Molt 4) [32]	28
Figura I-9: Ejemplo de una nanopartícula multifuncional de Silicio con diferentes materiales [33]	29
Figura IV-1: Distinción entre los colores y las fórmulas químicas de los óxidos de hierro más utilizados	32
Figura IV-2: Estructura de espinela inversa característica de Fe_3O_4 [36] .	34
Figura IV-3: Dependencia del tamaño y del ancho prohibido o band gap que determina la luminiscencia de los QDs [28].....	36
Figura IV-4: a) Espectro de absorbancia y luminiscencia sin radiación UV (b) y con radiación UV (c) reportado por M A Ruiz-Robles et al 2019 [31]	38
Figura IV-5: Estructura del Quitosano (www.sigmaaldrich.com)	40
Figura V-1: Comparación entre los métodos de síntesis de Fe_3O_4 más reportados [47]	41
Figura V-2: Representación de las nanopartículas de magnetita obtenidas por el método de coprecipitación química	42
Figura V-3: Representación de la formación del nanocomposito $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$	44
Figura V-4: Sistema Monowave 300 de Anton Paar (a) y reactor G30 (b) (www.antonpaar.com)	46
Figura V-5: Modelo de los puntos cuánticos de telurio de cadmio	46
Figura V-6: Formación de una bicapa entre moléculas de DDA (a) [32], esquematización de la unión entre $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ con CdTeQDs a través de DDA (b) y representación del nanocomposito $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2@ \text{CdTeQDs}$.	48

Figura V-7: Modelo representativo del nanocomposito Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ @CdTeQDs/Chitosan	49
Figura VI-1: Diagrama de las señales generadas por la interacción del haz de electrones con la muestra [67].....	54
Figura VI-2: Ley de Bragg para la difracción de Rayos X en un cristal.....	61
Figura VI-3: Espectro electromagnético y distinción entre el ultravioleta- visible utilizado en UV-Vis	63
Figura VI-4: Representación esquemática de la espectroscopía ultravioleta-visible	65
Figura VI-5: Arreglo más sencillo de un espectroscopio fluorescente [75]	67
Figura VII-1: (a-d) Imágenes por SEM de nanopartículas de magnetita (Fe ₃ O ₄)	73
Figura VII-2: Patrón de difracción de rayos X (XRD) de Fe ₃ O ₄	74
Figura VII-3: Imágenes por SEM de Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ (a-d), notándose una mejora en la dispersión del material y uniformidad de tamaños	75
Figura VII-4: (a-d) Imágenes por TEM de Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ . Se observa una capa de SiO ₂ alrededor de las nanopartículas de Fe ₃ O ₄	76
Figura VII-5 Distribución de tamaño de nanopartículas de magnetita	77
Figura VII-6: Patrón de difracción de rayos X de Fe ₃ O ₄ @SiO ₂	78
Figura VII-7: Colores de emisión bajo excitación con luz UV de los CdTeQDs	79
Figura VII-8: Patrón de difracción de rayos X de CdTeQDs mostrando los picos de difracción característicos para este material	80
Figura VII-9: Gráfica de las curvas de absorbancia de CdTeQDs para distintos valores de temperatura (140-169°C)	81
Figura VII-10: a) Curvas de espectroscopía de fluorescencia de CdTeQDs para distintos valores de temperatura (140-169°C) y b) curvas normalizadas mostrando los picos de máxima emisión.....	83
Figura VII-11: Imágenes por SEM (a-d) de FSDQ en las que se observa la morfología y dispersión del material	84
Figura VII-12: Imágenes (a-d) por TEM de Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ @CdTeQDs en la que se observan el nanocomposito formado por nanopartículas de magnetita en una matriz de SiO ₂ junto a los CdTeQDs.....	85
Figura VII-13 Imágenes obtenidas por HRTEM de Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ @CdTeQDs. En las figuras a) y b) se observa difracción de electrones (imágenes insertadas) y las distancias interplanares correspondientes a las direcciones (111) de CdTe y (311) de Fe ₃ O ₄ respectivamente. Los incisos c) y d) representan distintas zonas que muestran la estructura del nanocomposito.....	86
Figura VII-14: Patrón de difracción de rayos X de las muestras de Fe ₃ O ₄ (F), Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ (FS), CdTeQDs y Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ @CdTeQDs (FSDQ)....	87

Figura VII-15: Fotografías de CdTeQDs y FSDQ con UV-On (a) y UV-Off (b) así como la atracción magnética entre FSDQ y un imán de neodimio (c)	88
Figura VII-16: Espectro fluorescente de CdTeQDs y FSDQ.....	89
Figura VII-17: Pruebas de biocompatibilidad por ensayo de MTT del material $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2@ \text{CdTeQDs}$ antes de ser recubierto por quitosano, mostrando un $CC50 = 3.8 \mu\text{g}/\mu\text{L}$	90
Figura VII-18: (a-d) Imágenes por SEM de $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2@ \text{CdTeQDs}/\text{Chitosan}$	91
Figura VII-19: Imágenes por TEM de (FSDQC) $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2@ \text{CdTeQDs}/\text{Chitosan}$. En las imágenes c) y d) se pueden observar distancias interplanares correspondientes a Fe_3O_4 (4.8 Å) y CdTe (3.6 Å).....	92
Figura VII-20: Estructura del material $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2@ \text{CdTeQDs}/\text{Chitosan}$ en la que se observa la capa de SiO_2 y de Chitosan.....	93
Figura VII-21: CdTeQDs, FSDQ y FSDQC con UV-On (a), UV-Off (b), FSDQC en presencia de un imán de neodimio (c) y comparativa entre FSDQ y FSDQC en presencia del imán	94
Figura VII-22: a) espectro de Fluorescencia de CdTeQDs, FSDQ y FSDQC, b) Fotografía de FSDQC donde se observa que se mantiene altamente luminiscente	95
Figura VII-23: Resultados de la prueba de biocompatibilidad por MTT del nanocomposito $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2- \text{CdTeQDs}/\text{Chitosan}$ comparado con $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2- \text{CdTeQDs}$	96

v. Abreviaturas

\AA	Angstroms (10^{-10} m)
<i>ADN</i>	Ácido desoxirribonucleico
<i>AMF</i>	Campo Magnético Alternante
<i>Au</i>	Oro
<i>BC</i>	Banda de Conducción
<i>BV</i>	Banda de Valencia
<i>CdS</i>	Sulfuro de Cadmio
<i>CdSe</i>	Seleniuro de Cadmio
<i>CdTe</i>	Teluro de Cadmio
<i>Co</i>	Cobalto
<i>COV</i>	Coefficiente de variación (<i>Coefficient of Variation</i>)
<i>CQDs</i>	Puntos cuánticos de carbono
<i>CuCl</i>	Cloruro de Cobre
<i>DDA</i>	Dodecilamina
<i>FDA</i>	Administración de Alimentos y Medicamentos (<i>Food and Drug Administration</i>)
<i>Fe</i>	Hierro
Fe_3O_4	Magnetita
H_2O_2	Peróxido de Hidrógeno
<i>InAs</i>	Arseniuro de Indio
<i>InP</i>	Fosfuro de Indio
<i>InSb</i>	Antimoniuro de Indio
<i>M</i>	Molar
<i>MgO</i>	Óxido de Magnesio
<i>MPI</i>	Imágenes de Partículas Magnéticas
<i>MRI</i>	Imágenes por Resonancia Magnética
<i>Ni</i>	Níquel

<i>nm</i>	Nanómetros (10^{-9} m)
<i>NPS</i>	Nanopartículas (<i>nanoparticles</i>)
<i>OMS</i>	Organización Mundial de la Salud
<i>p/v</i>	Peso/volumen
<i>PbS</i>	Sulfuro de Plomo
<i>PbSe</i>	Seleniuro de Plomo
<i>pH</i>	Potencial de Hidrógeno
<i>PI/PDI</i>	Índice de polidispersión (Polydispersion index)
<i>PL</i>	Fluorescencia
<i>QDs</i>	Puntos cuánticos (<i>Quantum Dots</i>)
<i>QY</i>	Rendimiento Cuántico
<i>ROS</i>	Especies de oxígeno reactivo
<i>SD</i>	Desviación estándar (<i>Standard Deviation</i>)
<i>SEM</i>	Microscopio Electrónica de Barrido (<i>Scanning Electron Microscope</i>)
<i>SiO₂</i>	Dióxido de Silicio
<i>SPION</i>	Nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas
<i>TEM</i>	Microscopio Electrónico de Transmisión (<i>Transmission Electron Microscope</i>)
<i>TiO₂</i>	Óxido de Titanio
<i>UV-Vis</i>	Espectroscopía ultravioleta-visible
<i>v/v</i>	Volumen/volumen
<i>XRD</i>	Difracción de rayos X (<i>X Ray Diffraction</i>)
<i>ZnS</i>	Sulfuro de Zinc
<i>ZnSe</i>	Seleniuro de Zinc

vi. Resumen

En el presente trabajo se realizó la síntesis de nanocompositos magnéticos, luminiscentes y biocompatibles a base de magnetita (Fe_3O_4) recubierta con dióxido de silicio (SiO_2), puntos cuánticos de telurio de cadmio (CdTeQDs) y quitosano (Chitosan) mediante métodos químicos. Su posterior caracterización por Microscopía Electrónica de Barrido y de Transmisión (SEM y TEM) permitieron determinar su morfología y tamaño aproximado. Se caracterizó por difracción de rayos X (XRD) para corroborar las estructuras cristalinas en cada fase y encontrar el tamaño del nanocristalito tanto de Fe_3O_4 como de los CdTeQDs. Se determinaron sus propiedades ópticas mediante espectroscopía ultravioleta-visible (UV-vis) y de fluorescencia, encontrando los picos de máxima absorbancia y de emisión.

Finalmente, se llevaron a cabo pruebas de viabilidad por ensayo MTT en células de cáncer de colon (*Caco-2*) y se concluye que el nanocomposito presenta buena biocompatibilidad a una concentración de 1 mg/mL en una dosis máxima de 10 μL , alta respuesta magnética en presencia de un campo magnético externo y fluorescencia, demostrando su potencial aplicación en nanobiotecnología.

ÍNDICE

i.	Dedicatoria.....	i
ii.	Agradecimientos	ii
iii.	Lista de tablas.....	iii
iv.	Lista de figuras.....	iv
v.	Abreviaturas.....	vii
vi.	Resumen.....	ix
I	Introducción	13
1.1	Antecedentes y justificación	13
1.2	Nanotecnología y nanobiotecnología	16
1.2.1	Aplicaciones de la nanotecnología y los nanomateriales.....	18
1.3	Nanopartículas magnéticas	20
1.3.1	Aplicaciones de las nanopartículas magnéticas en la nanobiotecnología.....	21
1.4	Propiedades de las partículas magnéticas más utilizadas	23
1.5	Puntos cuánticos	24
1.5.1	Aplicaciones de los puntos cuánticos	26
1.6	Nanopartículas multifuncionales.....	28
II	Hipótesis	30
III	Objetivos	30
3.1	Objetivo General	30
3.2	Objetivos particulares.....	30
IV	Marco teórico	32
4.1	Nanopartículas de Magnetita (Fe_3O_4).....	32
4.1.1	Nanopartículas magnéticas de óxidos de hierro	32
4.2	Nanopartículas de Magnetita recubiertas por Dióxido de silicio ($\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$).....	34
4.3	Puntos cuánticos de CdTe (CdTeQDs)	35
4.4	Quitosano (Chitosan)	39
V	Diseño experimental	41

5.1	Método de síntesis química de Fe ₃ O ₄	41
5.1.1	Método de Coprecipitación	41
5.2	Recubrimiento Fe ₃ O ₄ @SiO ₂	42
5.2.1	Método sol-gel: proceso de Stöber	43
5.3	Síntesis de puntos cuánticos de CdTe	44
5.3.1	Método <i>one-pot</i> hidrotermal asistido por microondas	44
5.4	Funcionalización de Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ con CdTeQDs: Dodecilamina (DDA).....	47
5.5	Síntesis de Nanopartículas multifuncionales de Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ @CdTeQDs/Chitosan.....	48
VI	Metodología	50
6.1	Síntesis de los materiales.....	50
6.1.1	Síntesis de Fe ₃ O ₄ por el método de Coprecipitación	50
6.1.2	Recubrimiento con dióxido de silicio	51
6.1.3	Síntesis de puntos cuánticos de telurio de cadmio	51
6.1.4	Funcionalización de Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ con CdTeQDs	52
6.1.5	Recubrimiento con Chitosan.....	53
6.2	Caracterización	54
6.2.1	Microscopía electrónica de barrido (SEM)	54
6.2.2	Microscopía electrónica de transmisión (TEM)	57
6.2.3	Difracción de rayos X (XRD).....	59
6.2.4	Espectroscopía ultravioleta-visible (UV-vis).....	62
6.2.5	Espectroscopía de Fluorescencia.....	66
6.2.6	Pruebas de biocompatibilidad: Viabilidad por Ensayo MTT ..	68
VII	Resultados y discusiones	72
7.1	Nanopartículas de magnetita Fe ₃ O ₄	72
7.1.1	SEM.....	72
7.1.2	XRD	73
7.2	Nanocomposito de Fe ₃ O ₄ @SiO ₂	75
7.2.1	SEM.....	75
7.2.2	TEM	76
7.2.3	XRD	78

7.3	CdTeQDs	79
7.3.1	XRD	80
7.3.2	UV-vis	81
7.3.3	Fluorescencia	82
7.4	Nanocompositos Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ @CdTeQDs.....	83
7.4.1	SEM.....	83
7.4.2	TEM.....	84
7.4.3	XRD	87
7.4.4	Fluorescencia	88
7.4.5	Pruebas de Biocompatibilidad MTT	89
7.5	Nanocomposito Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ @CdTeQDs/Chitosan	91
7.5.1	SEM.....	91
7.5.2	TEM.....	92
7.5.3	Fluorescencia	93
7.5.4	Pruebas de Biocompatibilidad MTT	95
VIII	Conclusiones	98
IX	Trabajo a futuro.....	100
X	Bibliografía.....	101

I Introducción

1.1 Antecedentes y justificación

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), dentro de las 10 principales causas de muerte en el año 2019, el 74% de las muertes en el mundo ocurrieron por enfermedades no transmisibles y los casos continúan en aumento. De este grupo se destacan la cardiopatía isquémica, el cáncer, el Alzheimer y varios tipos de demencias. Estas dos últimas son de las más preocupantes por el continuo aumento de casos desde el año 2000 y debido a la importancia de contar con un protocolo de diagnóstico temprano y eficaz para la aplicación de un posible tratamiento o evitar progreso de la enfermedad en el caso de las demencias.

En la Figura I-1 se muestran las principales causas de muerte entre el año 2000 y 2019 (antes de la pandemia provocada por el SARS-COV 2) dividido entre enfermedades transmisibles y no transmisibles, asimismo, se hace una comparativa entre el número de muertes durante los años mencionados [1].

Causas principales de defunción en el mundo

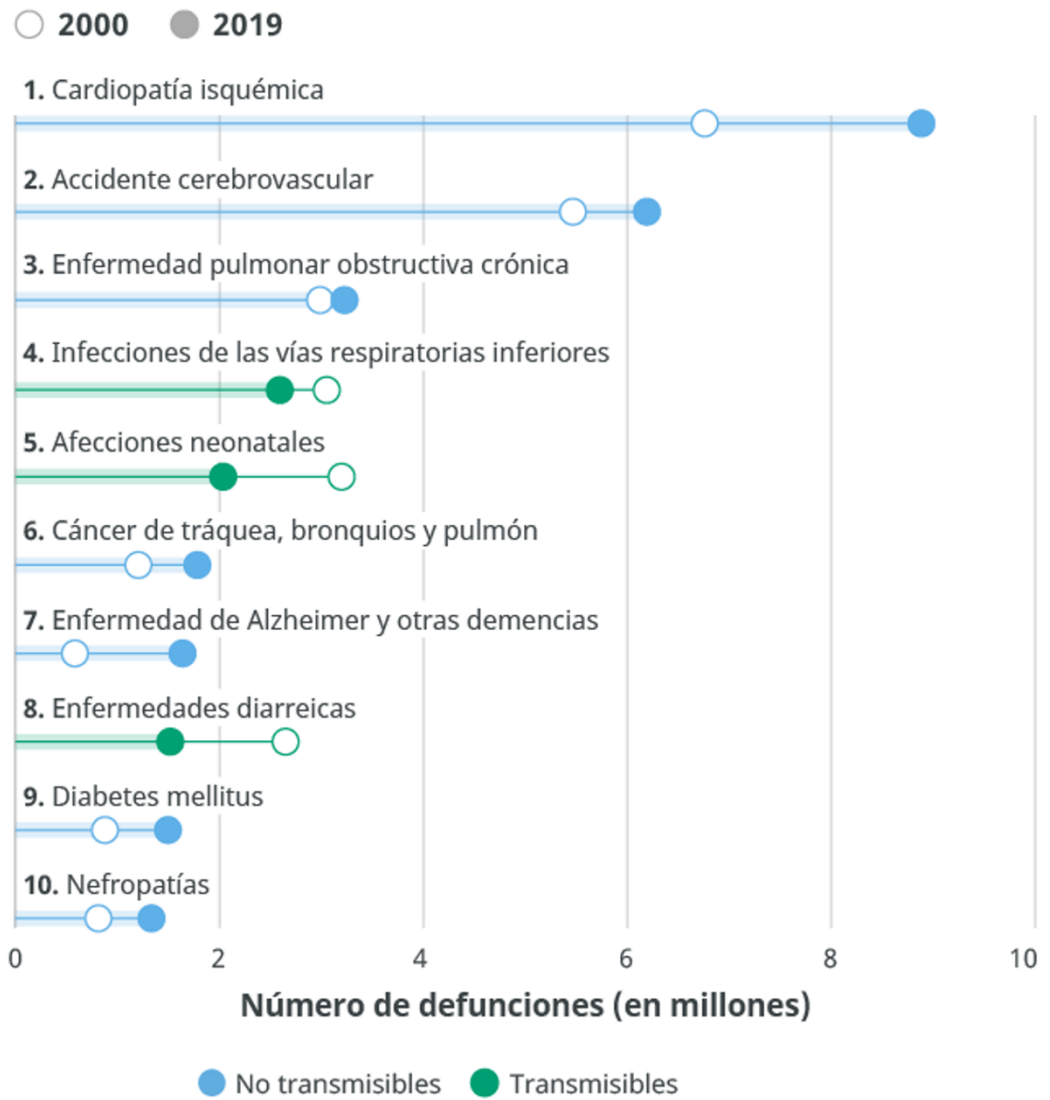


Figura I-1: Principales causas de muerte en el mundo mostrando una tendencia en aumento de enfermedades no transmisibles [1]

El diagnóstico preciso de estas enfermedades contribuye en gran medida al incremento en los índices de supervivencia y se ha demostrado que, gracias a la nanotecnología, materiales como nanopartículas de oro recubiertas por antibióticos, pueden ser utilizadas para detectar células cancerígenas específicas [2].

En los últimos años, las nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4) se han estudiado en profundidad sobre otras nanopartículas magnéticas, debido a que tienen una prometedora aplicación como agente de diagnóstico y tratamiento de enfermedades gracias a sus propiedades magnéticas y buena biocompatibilidad. Esto ya se ha comprobado al ser utilizadas en la obtención imágenes por resonancia magnética como agente de contraste. Sin embargo, la falta de eficiencia del material como posible tratamiento, la necesidad de ser funcionalizado, el poder observar y focalizarse en ciertas zonas específicas, son unos de los principales problemas para ser considerados un método de diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades como el cáncer [3] [4].

Es aquí donde surge este proyecto de investigación, en el cual se busca sintetizar un material con las propiedades necesarias que tenga el potencial de resolver los principales problemas de los materiales que ya se han estudiado en la actualidad. Debido a que, una vez que se logre sintetizar dicho material, se podrá utilizar como material activo para métodos de diagnóstico de diversas enfermedades, ser utilizado como método de transporte de fármacos, agente de contraste e incluso como marcador biológico. Con características como la magnetización para tener un buen control de movimiento y ser dirigido hacia una zona específica. La luminiscencia que, al ser activada por irradiación óptica, resalte la zona donde se encuentre el material adherido. Biocompatibilidad para ser posible su uso en pruebas *In vitro* e *In vivo*, asegurar su reproducibilidad, así como la capacidad para ser biofuncionalizado, lo cual permitirá entre otras cosas,

ser utilizado para estas y múltiples aplicaciones en las áreas biomédica y biotecnología.

Todo esto es posible gracias a la nanotecnología, especialmente a la nanobiotecnología, pero ¿Qué son estas ramas de la ciencia?

1.2 Nanotecnología y nanobiotecnología

Podemos definir la nanotecnología como el entendimiento, control y aprovechamiento de las propiedades fisicoquímicas de la materia a escala nanométrica (1 nm es equivalente a 10^{-9} m y 10 Å). Estos materiales, llamados *nanomateriales*, tienen un mayor número de átomos en su superficie con respecto al volumen del (nano)material, lo que los hace más reactivos por interacciones superficiales contrario a los materiales a gran escala, que cuentan con una mayor concentración de átomos en el volumen y superficies estables. Esta alta capacidad reactiva ocurre cuando al menos una de sus dimensiones está comprendida entre 1 y 100 nm lo que permite observar únicos y nuevos fenómenos de los materiales, dando lugar a novedosas aplicaciones.

Las nanopartículas son un conjunto de entre 10 y 10^7 átomos o moléculas en escala nanométrica. Sin embargo, podemos hablar de manera más general sobre los *nanocompositos* o nanocompuestos, los cuales son aquellos materiales conformados por dos o más fases (componentes) y al menos una es un nanomaterial, es decir, tiene una, dos o sus tres dimensiones por debajo de los 100 nm [5].

En poco más de 50 años, la nanotecnología ha tenido un crecimiento exponencial gracias a sus extraordinarias aplicaciones en la ciencia e industria [6]. Prácticas farmacéuticas [7], aplicaciones médicas como los biosensores para diagnóstico de enfermedades [8], transporte y suministro

de medicamentos (*drug delivery*) [9] e incluso en la industria alimenticia [10] y cosmética [11] son sectores que tuvieron mejoras considerables gracias a las nuevas tecnologías desarrolladas por la aparición de estos nanomateriales.

La Figura I-2 muestra los principales nanomateriales que se han estudiado para algunas de las aplicaciones mencionadas en la sección 1.1 y que se han generado gracias al gran avance en la ciencia y la nanotecnología.

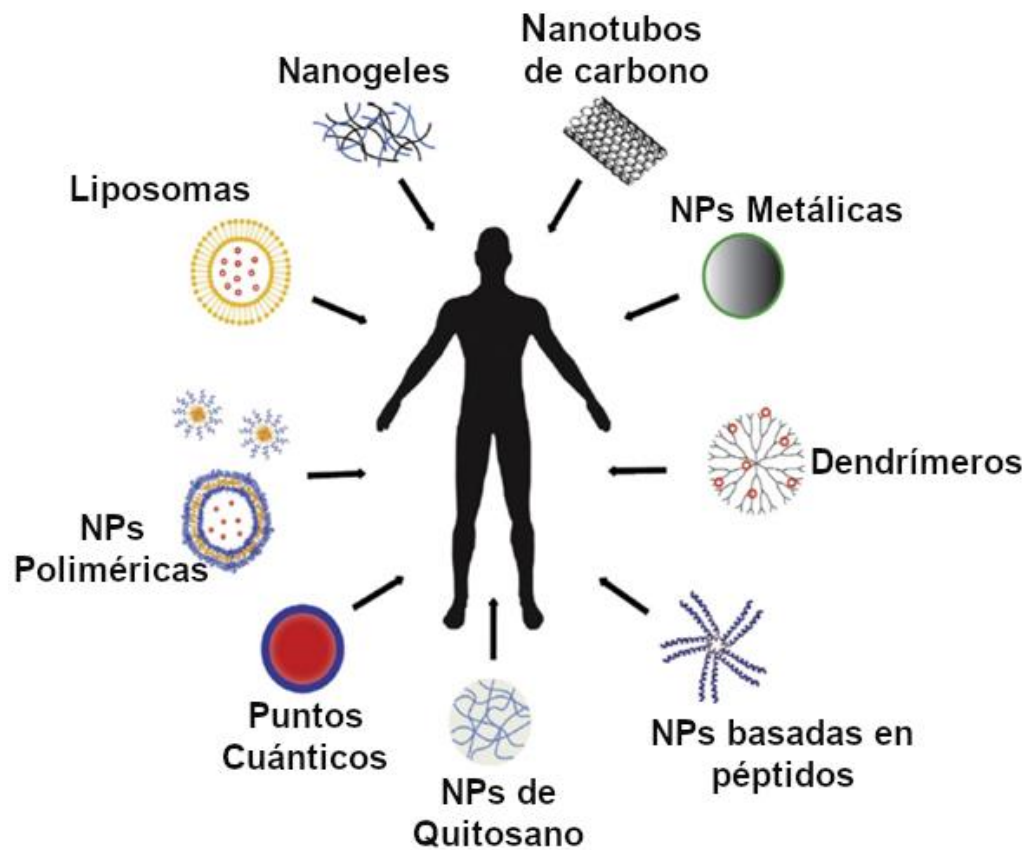


Figura I-2: Ejemplos de nanomateriales inteligentes producto del avance de la nanotecnología en la medicina [12]

1.2.1 Aplicaciones de la nanotecnología y los nanomateriales

La nanotecnología y los nanomateriales se encuentran en nuestra vida cotidiana aún sin darnos cuenta, con membranas poliméricas semipermeables que funcionan como filtros de agua para retener grandes cantidades de sal. Liposomas, nanopartículas de oro y nanomateriales a base de óxido de titanio y de zinc para bloqueadores solares. Nanofibras a base de polímeros en prendas textiles para la absorción de olores, sudor y propiedades antibacterianas en prendas deportivas. En el control del crecimiento de la bacteria *E. coli* mediante el recubrimiento con TiO_2 de algunos empaques de alimentos, así como en vidrios inteligentes que se pueden limpiar solos y otros antirreflejantes que ayudan a conservar la energía de los aires acondicionados. Estamos rodeados de este tipo de materiales y se espera que en un futuro sus aplicaciones sean todavía mayores.

En particular, las aplicaciones en medicina son las más trascendentes y prometedoras debido a los tratamientos que se están desarrollando a base de nanotecnología y nanobiotecnología. El uso de nanopartículas magnéticas y nanogeles como transporte de medicamentos, genes, ADN, proteínas y péptidos entre otros. Nanomateriales para diagnóstico y tratamiento de enfermedades, nanopartículas basadas en péptidos para posibles vacunas, terapias contra el cáncer, agentes de contraste en técnicas de imagenología. Nanopartículas de óxido de hierro que han mostrado la mejora de la respuesta inmune en estudios realizados en ratones. Puntos cuánticos utilizados como biosensores luminiscentes y un gran número de aplicaciones novedosas que pueden conllevar un extraordinario avance en la medicina moderna [12]. La Figura I-3 muestra los principales nanomateriales que se han utilizado en aplicaciones médicas y la función que tiene.





















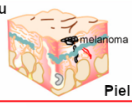
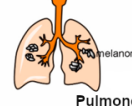

Medicamentos	Nanocarriers	Estímulos	Diagnóstico Temprano	Melanoma Maligno
Quimioterapia  Fármacos con anticuerpos  Inmunoadyuvantes  Vacunas de ARNm  Fotosensibilizadores  Radionúclidos 	 Liposomas  NPs Poliméricas  Dendrímeros  NPs Oro  NPs Sílice  NPs Magnéticas  Nanotubos de Carbono  Nano-eritrocitos	 Luz  pH  Calor  Campo Magnético  Rayos X	Quimioterapia  Inmunoterapia Terapias con Vacunas ARNm Terapia fotodinámica Terapias Combinadas	In-situ  Piel Metástasis  Pulmones  Cerebro

Figura I-3: Nanomateriales más utilizados en la medicina y su aplicación [13]

La nanobiotecnología es la unión entre la nanotecnología y la biotecnología [14]. La biotecnología la podemos entender como el uso de algún *biosistema*, (organismo o cualquier derivado de estos) con el fin de obtener una aplicación o desarrollo tecnológico, principalmente en productos derivados de recursos biológicos utilizados en distintos sectores como la agricultura, el sector farmacéutico, marítimo, biomédico, medio ambiental, etc. A diferencia de la definición clásica de nanotecnología, en la nanobiotecnología se suele considerar como nanoestructura a aquellas formada por átomos o moléculas con al menos una de sus dimensiones por debajo de los 1000 nm [15]. Si bien la nanobiotecnología tiene muchas ramas o vertientes, una de las más importantes es la *Nanomedicina*, la cual se espera sea el futuro de la medicina moderna. El diagrama mostrado en la Figura I-4 muestra las principales aplicaciones de la nanobiotecnología y cómo estas llegan a la nanomedicina.

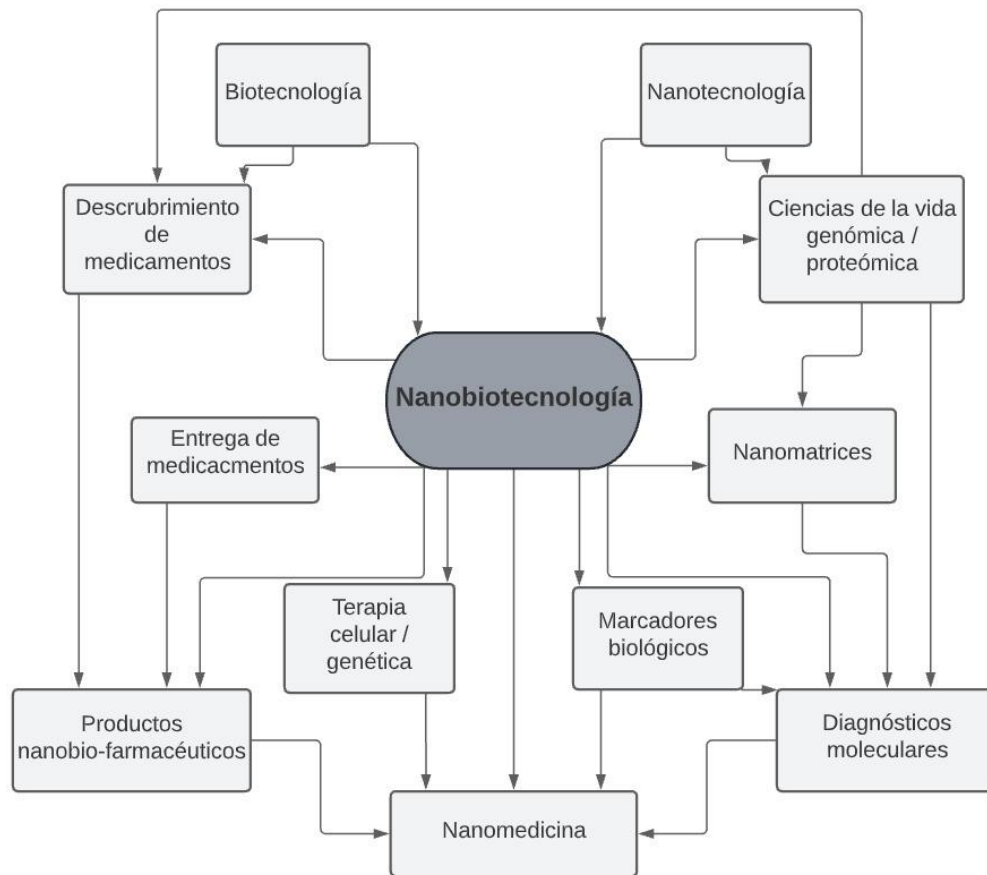


Figura I-4: Diagrama sobre las aplicaciones de la nanobiotecnología encaminadas a la medicina

1.3 Nanopartículas magnéticas

Las nanopartículas magnéticas están comúnmente compuestas por metales puros o de óxidos de metales puros, como el hierro (Fe), cobalto (Co), níquel (Ni) y algunas tierras raras. Tienen la gran capacidad de ser manipuladas mediante campos magnéticos externos [16], gracias a esta característica, han tenido un gran auge debido a sus diversas aplicaciones entre las cuales se destaca su potencial aplicación biomédica, principalmente las nanopartículas coloidales de óxido de hierro Fe_3O_4 debido a que pueden prepararse en solventes biocompatibles, su baja toxicidad, su propiedad superparamagnética como consecuencia de su

escala nanométrica y pocos efectos secundarios durante diversas terapias llevadas a cabo con estas [17]. Entre sus principales aplicaciones se encuentran la hipertermia para el tratamiento contra el cáncer [18], técnicas de imagen por resonancia magnética [19], agentes de terapia fototérmica [20] y métodos de separación magnética [21].

1.3.1 Aplicaciones de las nanopartículas magnéticas en la nanobiotecnología

Dentro de las aplicaciones más investigadas dentro de la biomedicina y la nanobiotecnología, tenemos el tratamiento contra el cáncer. También se ha estudiado el uso de nanopartículas magnéticas para el transporte y administración tanto de fármacos como de genes, esto con la intención de generar diversas terapias.

En la farmacología, se presenta un problema a la hora de suministrar medicamentos, ya que se estima que menos del 10% del medicamento suministrado llega a las células objetivo. Las nanopartículas magnéticas se presentan como buenas candidatas a resolver estos problemas y su estudio en este campo se ha intensificado debido a que la FDA (*Food and Drug Administration* o Administración de Alimentos y Medicamentos) aprobó ciertas aplicaciones de nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas (*SPIONS*)

En el diagnóstico de enfermedades, son utilizadas como agentes de contraste en las Imágenes por Resonancia Magnética (IMR) ya que se pueden obtener imágenes no invasivas y con una alta resolución. Esta una de las aplicaciones más comunes en la actualidad.

También se han utilizado en la separación de células mediante anticuerpos o proteínas como marcadores. Dando lugar a la mejora de dispositivos que

se conocen como “lab on a chip” o “laboratorio en un chip” para aplicaciones biomédicas [22].

La hipertermia es una técnica propuesta y utilizada para el tratamiento contra el cáncer, la cual se basa en el calentamiento por encima de la temperatura normal de células o tejido cancerígeno mediante la vibración de partículas magnéticas al estar expuestas a un campo magnético alternante (AMF). Se utilizan materiales ferrimagnéticos (Fe_3O_4) ya que se produce el calentamiento necesario al darse una pérdida de histéresis durante el ciclo de magnetización. En la Figura I-5 se ilustran algunas representaciones de las aplicaciones mencionadas, separadas por diagnóstico y tratamiento de enfermedades.

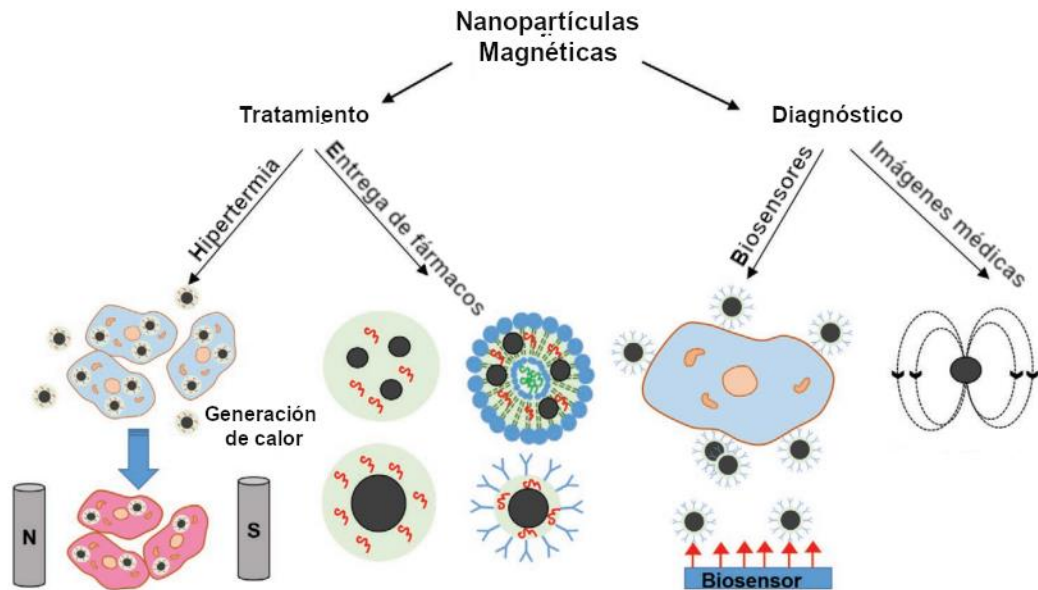


Figura I-5: Esquema de las principales aplicaciones de las nanopartículas magnéticas como métodos de tratamiento y diagnóstico de cáncer [16]

1.4 Propiedades de las partículas magnéticas más utilizadas

- **Hematita.** Dentro de los óxidos de hierro, la fase hematita es la más estable, su fórmula química es $\alpha - Fe_2O_3$. Es amigable con el medio ambiente, además de ser no tóxica y biocompatible. Los métodos de síntesis son relativamente económicos, además de ser resistente a agentes corrosivos. Presenta una estructura cristalina romboédrica y propiedades semiconductoras, teniendo un ancho de banda prohibida (band gap) de 2.1 eV. Su temperatura de Neel es de 960 K y su temperatura de transición (Morin) es de alrededor de los 263 K. Superando esta temperatura, la hematita se comporta como un compuesto ferromagnético y por debajo de esta temperatura, se comporta como un material antiferromagnético [23]. Sin embargo, su comportamiento magnético cambia a superparamagnetismo al reducir su tamaño por debajo de los 10 nm [24].
- **Magnetita.** Con fórmula química Fe_3O_4 o $Fe^{+2}Fe_2^{+3}O_4$ difiere de los otros óxidos de hierro por la presencia de estos hierros divalentes y trivalentes. Tiene una estructura cristalina cúbica de espinela inversa, grupo espacial Fd3m y es biocompatible. Se han reportado muchos métodos de síntesis tanto químicos como físicos donde la magnetita exhibe ferrimagnetismo. Cuando las nanopartículas se llevan a dimensiones inferiores a los 20 nm, se da un cambio de propiedades magnéticas, presentándose el superparamagnetismo, el cuál es muy llamativo para los investigadores de todo el mundo por su nula magnetización remanente [23].
- **Maghemita.** Se puede describir químicamente mediante la fórmula $\gamma - Fe_2O_3$. La maghemita es un semiconductor con ancho de banda prohibida de 2.0 eV, también cuenta con una estructura cúbica

compacta y grupo espacial Fd3m (temperatura ambiente) [23]. Presenta ferrimagnetismo, pero se transforma en monodominios magnéticos cuando sus dimensiones se reducen entre 5 y 20 nm. Es ampliamente utilizada en ferrofluidos, tratamientos de agua, aplicaciones en energía solar y en biomedicina [25]

1.5 Puntos cuánticos

Los puntos cuánticos (QDs) son nanocristales semiconductores inorgánicos de pocos nanómetros (generalmente entre 2 y 10 nm, es decir, de cientos a pocos miles de átomos), que presentan un arreglo de átomos similares a los materiales a gran escala, pero con propiedades comunes a átomos o moléculas discretas (también se les llama “átomos artificiales”), debido a un fenómeno llamado *confinamiento cuántico*. Este confinamiento ocurre sobre las tres dimensiones espaciales del par electrón-hueco o excitón, por debajo del radio excitónico de Bohr. Un excitón es generado cuando un electrón de la Banda de Valencia (BV), con energía suficiente, es promovido a la Banda de Conducción (BC) generando un hueco en la BV que se atrae electrostáticamente con el electrón.

Este comportamiento de la materia dota a los puntos cuánticos de propiedades ópticas y eléctricas excepcionales, en particular, de (foto)luminiscencia. Para comprender el funcionamiento de este fenómeno, tomemos como referencia la Figura I-6. Aquí se muestra cómo al excitar un electrón de la BV de un semiconductor mediante radiación electromagnética, este puede adquirir la energía suficiente para hacer una transición a través de la banda prohibida a la BC (formación del excitón). Posteriormente, cuando se da la *recombinación* del electrón excitado, este transita nuevamente a la BV liberando un fotón con energía igual al ancho de banda prohibida (band gap) del excitón. Como veremos en la sección

4.3, el ancho de banda prohibida depende del tamaño del punto cuántico y del material del que esté formado [26] [27] [28].

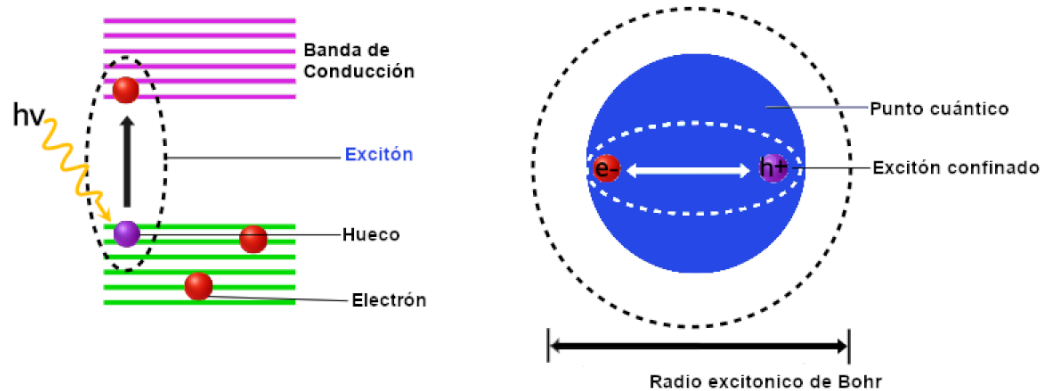


Figura I-6: Representación de un excitón en las bandas de conducción y de valencia de un semiconductor

Propiedades fisicoquímicas

- Modificación de la emisión de luz mediante ajustes de tamaño. Debido a la luminiscencia que presentan, se puede variar la longitud de onda que irradian al cambiar los tamaños del nanocristal como se mostró en la Figura I-6. Se han reportado emisiones desde el ultravioleta, hasta el infrarrojo cercano, lo que equivaldría de entre 400 y 4000 nm. Debido a que la energía de emisión es inversamente proporcional a la longitud de onda de la luz emitida, se necesita una energía de band gap muy grande para emitir longitudes de onda en el espectro azul y aún más en el ultravioleta.
- Modificación de la emisión de la luz mediante la composición. Gracias a que, la luz emitida depende del band gap del material (como se ilustra más adelante en la Figura IV-3), la longitud de onda emitida por los QDs se puede ajustar cambiando la composición

química. Un ejemplo serían los QDs de sulfuro de cadmio (CdS) los cuales pueden emitir longitudes de onda la región azul y en el ultravioleta, mientras que los de seleniuro de cadmio (CdSe) solo emiten en el espectro visible [28].

1.5.1 Aplicaciones de los puntos cuánticos

En general, los puntos cuánticos se han utilizado en diferentes aplicaciones desde su aparición en la década de 1980 [29]. En el sector tecnológico, la fabricación de pantallas con LEDs a base de puntos cuánticos (QLEDs) donde se generan los colores directamente y no utilizan filtros para la luz emitida por la fuente. En la creación de celdas solares más eficientes gracias a su incremento en la eficiencia energética mediante puntos cuánticos, debido a su ampliamente explorada relación entre el tamaño y composición, con la absorción que presentan [30].

En el 2019, Ruiz Robles et al [31] sintetizaron un tóner que luminesce al ser irradiado mediante luz ultravioleta, a base de puntos cuánticos de telurio de cadmio que puede ser utilizado en impresiones de alta seguridad, dificultando la falsificación y podemos continuar mencionando un gran número de aplicaciones en diversos sectores en los que se puedan aprovechar sus propiedades ópticas y eléctricas.

En particular, para el propósito del presente trabajo, mencionaremos algunas de las principales aplicaciones en nanobiotecnología y biomedicina de los puntos cuánticos en la Figura I-7.

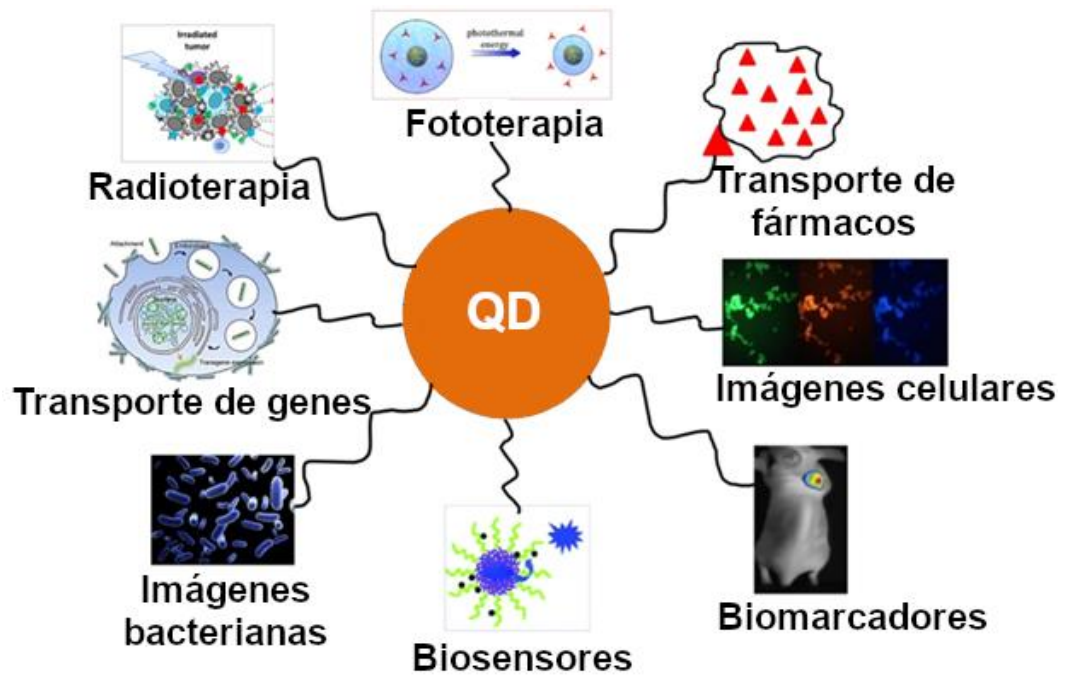


Figura I-7: Principales aplicaciones biomédicas de los puntos cuánticos [29]

En el caso de los biomarcadores, se ha reportado la funcionalización de Magnetita con QDs para adherirse a células cancerígenas, para esto, se utilizaron nanopartículas de Fe_3O_4 -DDA-CdTeQDs (DDA=Dodecilamina) con anticuerpos (Anti-EGFR) para células Molt 4 (células de leucemia) con el fin de identificarlas y hacer una separación entre células cancerígenas y células sanas en un medio líquido. La representación de este material y las células marcadas son mostrados en la Figura I-8, resultado del trabajo reportado por Kale, A. et al (2011) [32].

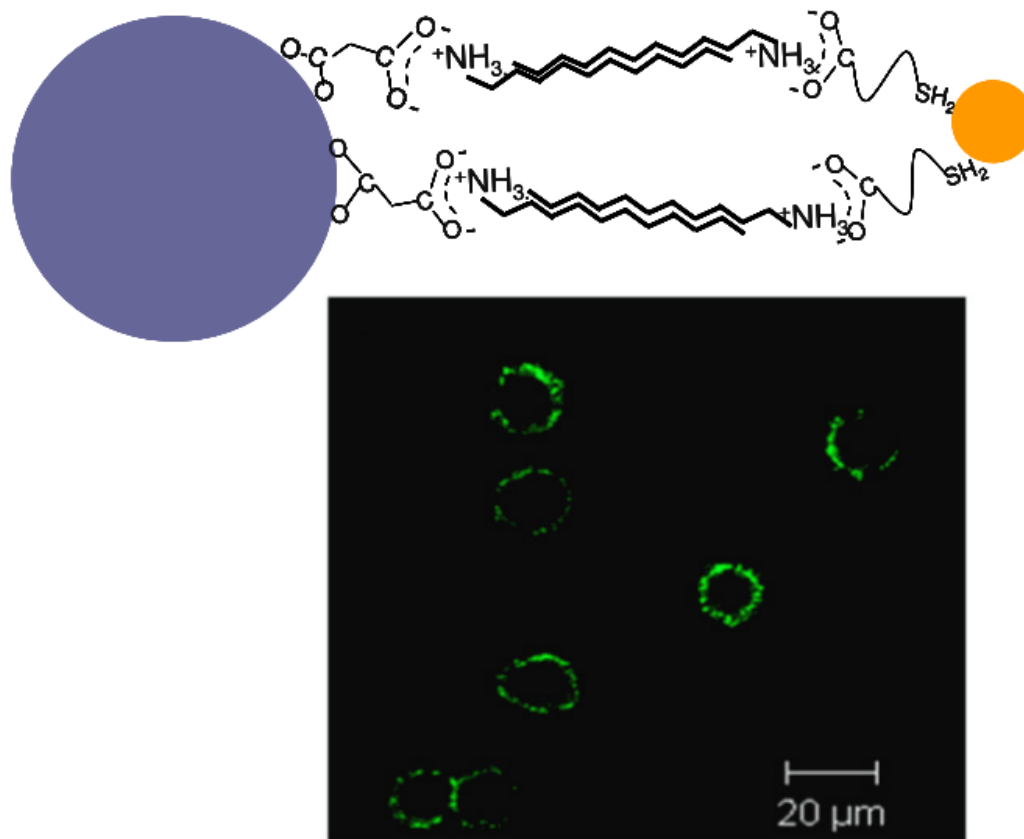


Figura I-8: Esquemización de nanopartículas de Fe_3O_4 -DDA-CdTeQDs funcionalizadas e identificación de Células cancerígenas de Leucemia (Molt 4) [32]

1.6 Nanopartículas multifuncionales

Los nanomateriales muestran propiedades diferentes a los materiales en bulto, algunas de estas propiedades son de gran interés debido a las ventajas que presentan. Las nanopartículas multifuncionales cambian el comportamiento o las propiedades de los materiales simples, un ejemplo muy común es el Silicio que al ser integrado con, por ejemplo, QDs tiene una multimodalidad para aplicaciones en la formación de imágenes. En general están formadas por dos o más materiales mezclando propiedades de ambos. En la Figura I-9 se muestra una nanopartícula de Silicio y algunos

ejemplos de materiales con la cual puede ser funcionalizadas para distintas aplicaciones, en la medicina, tratamiento de aguas, etc.

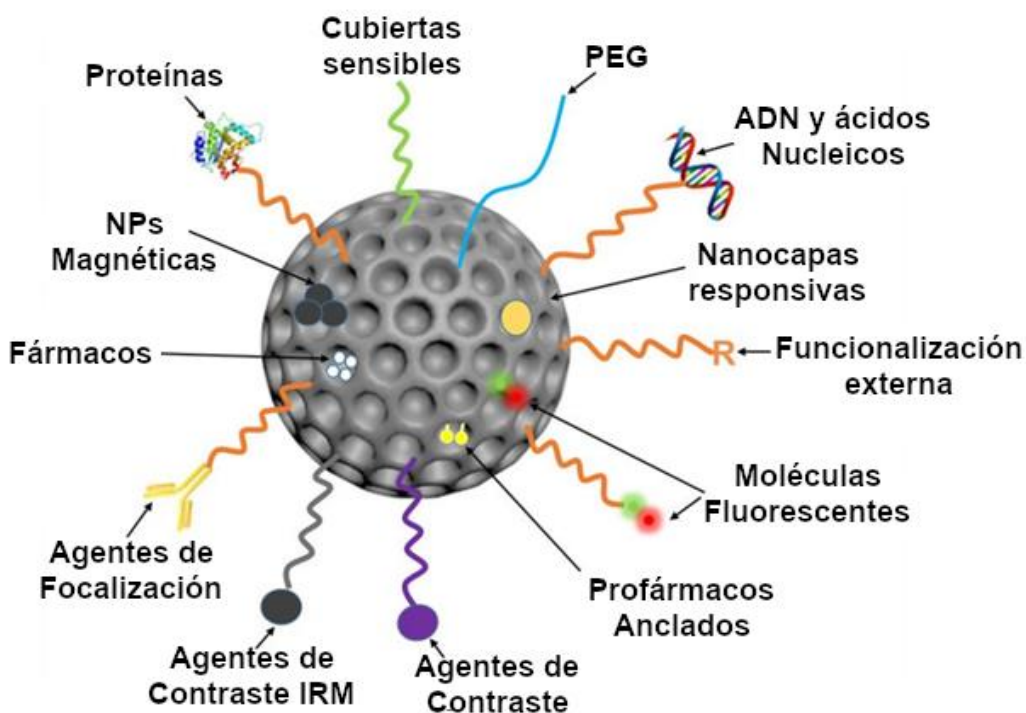


Figura I-9: Ejemplo de una nanopartícula multifuncional de Silicio con diferentes materiales [33]

El propósito principal de los materiales multifuncionales en nanobiotecnología es combinar dos o más características (de las distintas fases del material) para aumentar enormemente su eficiencia, de esta manera, se han desarrollado materiales que combinan la conversión de energía (hipertermia) con el transporte de fármacos, la combinación entre materiales de diagnóstico (por imagenología) y tratamiento de enfermedades (transporte de fármacos), materiales para imágenes de contraste y generación de señales (resonancia magnética, tomografías por rayos X, fluoroscopías) con efectos de actividad catalítica, entre otras [34].

II Hipótesis

Es posible sintetizar nanocompositos magnéticos, luminiscentes y biocompatibles con potenciales aplicaciones nanobiotecnológicas a base de magnetita recubierta con dióxido de silicio, puntos cuánticos de telurio de cadmio y quitosano ($Fe_3O_4@SiO_2@CdTeQDs/Chitosan$).

III Objetivos

3.1 Objetivo General

Sintetizar nanocompositos magnéticos, luminiscentes y biocompatibles ($Fe_3O_4@SiO_2@CdTeQDs/Chitosan$) con potencial aplicación en nanobiotecnología.

3.2 Objetivos particulares

- Sintetizar nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4) mediante el método de coprecipitación química.
- Recubrir Fe_3O_4 con dióxido de silicio (SiO_2) con el método sol-gel, obteniendo $Fe_3O_4@SiO_2$
- Sintetizar con el método *one-pot* hidrotérmal asistido por microondas, puntos cuánticos de telurio de cadmio ($CdTeQDs$)

- Funcionalizar $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ con CdTeQDs utilizando Dodecilamina (DDA), para obtener nanocompositos magnéticos y luminiscentes de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CdTeQDs}$
- Recubrir los nanocompositos con quitosano logrando nanocompositos de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CdTeQDs}/\text{Chitosan}$.
- Caracterizar los nanomateriales mediante SEM, TEM, XRD, UV-vis y espectrofotometría de Fluorescencia para determinar su morfología y propiedades estructurales, cristalinas y ópticas.
- Realizar pruebas de biocompatibilidad (citotoxicidad por ensayo MTT) y analizar sus posibles aplicaciones en nanobiotecnología

IV Marco teórico

4.1 Nanopartículas de Magnetita (Fe_3O_4)

4.1.1 Nanopartículas magnéticas de óxidos de hierro

Las nanopartículas magnéticas y en especial de óxidos de hierro son de gran interés por sus propiedades magnéticas, así como sus potenciales y prometedoras aplicaciones. Existen muchos tipos de óxidos de hierro, sin embargo, para las aplicaciones más prometedoras, no todos los óxidos de hierro cumplen las propiedades necesarias. En la Figura IV-1 se muestran los óxidos de hierro más comunes que son utilizados en diversas aplicaciones y que se continúan investigando.

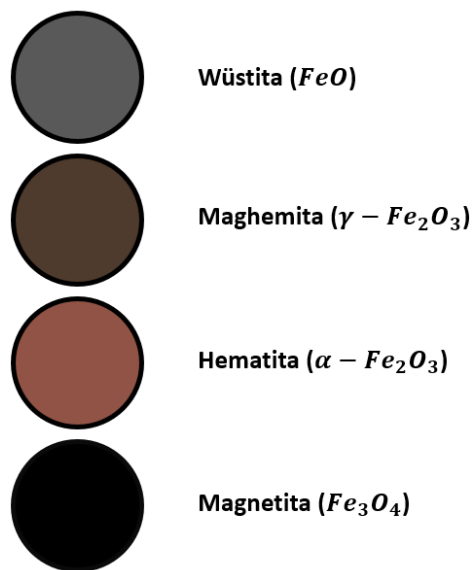


Figura IV-1: Distinción entre los colores y las fórmulas químicas de los óxidos de hierro más utilizados

Las diferentes aplicaciones de los óxidos de hierro dependen del tipo de magnetismo que exhiben, el tamaño de las partículas, estructura cristalina, biocompatibilidad en el caso de aplicaciones (nano)biotecnológicas entre

otras propiedades físicas y químicas. En la Tabla IV-1 se muestran propiedades básicas estos de óxidos de hierro.

Nombre	Fórmula química	Arreglo del cristal	Densidad ($g\ cm^{-3}$)	Color	Clasificación de magnetismo
Wüstita	FeO	Cúbico	5.99	Gris – Negro	Antiferromagnético
Maghemita	$\gamma - Fe_2O_3$	Cúbico o tetragonal	4.87	Rojizo – Café	Ferrimagnético
Hematita	$\alpha - Fe_2O_3$	Romboédrica o hexagonal	5.26	Rojo	Débilmente ferromagnético o antiferromagnético
Magnetita	Fe_3O_4	Cúbico	5.18	Negro	Ferrimagnético

Tabla IV-1: Propiedades de los principales óxidos de hierro

La magnetita tiene una fórmula química $FeO(Fe_2O_3)$ la cual está compuesta por Wüstita (FeO) y Hematita (Fe_2O_3) con una estructura cúbica centrada en las caras (FCC). Presenta un color Negro y es un mineral que puede encontrarse naturalmente. Dentro de sus propiedades físicas, presenta un comportamiento ferrimagnético, este comportamiento está dado por la alineación antiparalela de los momentos magnéticos de los átomos de hierro octaédricos (Fe^{+2}) y tetraédricos (Fe^{+3}) cuya magnitud es diferente, dando como resultado un momento magnético resultante no nulo. Este comportamiento ferrimagnético puede cambiar a **superparamagnetismo** cuando sus dimensiones son reducidas a su tamaño crítico por debajo de los 20 nm. Además, tiende a un comportamiento paramagnético al acercarnos a su temperatura de Curie la cual es de 858K (585°C). Presenta una densidad de $5.18\ g/cm^3$, así como una dureza de 5.5. Tiene estructura molecular de espinela inversa (ver Figura IV-2), grupo espacial $Fd3m$ y un parámetro de red de $a = 0.8396\ nm$ [35].

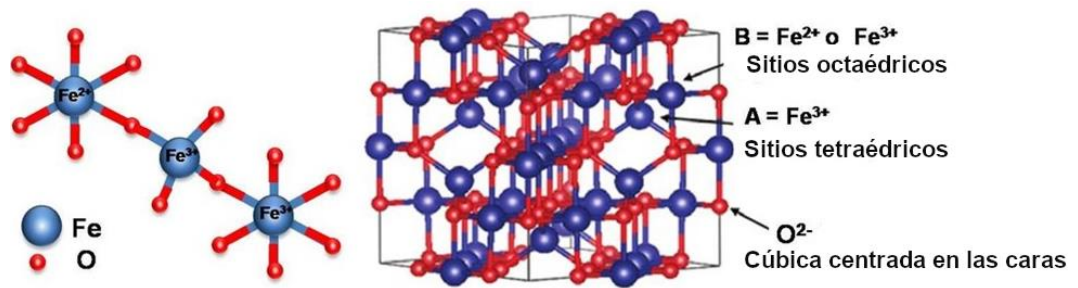


Figura IV-2: Estructura de espinela inversa característica de Fe_3O_4 [36]

4.2 Nanopartículas de Magnetita recubiertas por Dióxido de silicio ($Fe_3O_4@SiO_2$)

En las últimas décadas, gracias al auge que han tenidos las nanopartículas de magnetita, se han estudiado distintos materiales con los cuales poder combinar las propiedades magnéticas para diversas aplicaciones. En particular, las estructuras *core-shell* o núcleo-coraza formadas por un núcleo de magnetita con un recubrimiento de dióxido de silicio ($Fe_3O_4@SiO_2$) han sido extensamente usadas tanto en la industria, como en aplicaciones médicas y biomédicas.

Los materiales con estructura tipo *core-shell* son aquellos en los cuales se parte de un material núcleo (*core*) el cual es recubierto con otro material (*shell*) con el propósito de aprovechar propiedades de ambos materiales. En la nanobiotecnología, este tipo de estructuras es ampliamente utilizada gracias a que permite el uso de materiales que en condiciones normales no podrían ser utilizados (por ejemplo, los puntos cuánticos de telurio de cadmio que se mencionarán en la sección 4.3) al recubrirlos con materiales que le doten de características viables, como lo puede ser la baja citotoxicidad, biocompatibilidad, conjugación con moléculas bioactivas, etc. [37]

Si bien se sabe que el material con estructura *core-shell* $Fe_3O_4@SiO_2$ es biocompatible gracias a la cubierta con SiO_2 [38], en el presente trabajo el propósito principal del recubrimiento con SiO_2 de las nanopartículas de

Fe_3O_4 es evitar la disminución en la fluorescencia de los puntos cuánticos al estar en contacto con la magnetita, disminuyendo o evitando el intercambio de cargas y energía entre Fe_3O_4 y los CdTeQDs y, además, evitará la absorción en la región infrarrojo-cercano, característica de los óxidos de hierro [39]

4.3 Puntos cuánticos de CdTe (CdTeQDs)

Las propiedades únicas presentes en los puntos cuánticos de CdTe son debidas a su tamaño que, generalmente, se encuentra entre los 2 y 10 nm de diámetro [29]. Una de estas propiedades que destaca sobre las demás es la fluorescencia, que se produce porque los efectos excitónicos propios de un material semiconductor, son más intensos en estructuras donde el excitón es sensible a los efectos de borde (confinamiento cuántico), debido a la relación entre los átomos en su superficie y el volumen que presenta el nanocrystal. Esta frecuencia luminiscente depende, entre otras cosas, del tamaño de los QDs, pues esto determina la energía necesaria para la formación de un par electrón-hueco o excitón y, por ende, del valor de la energía de banda prohibida del material. La Figura IV-3 muestra una representación visual de la luminiscencia de los QDs conforme va aumentando su tamaño y disminuyendo su band gap.

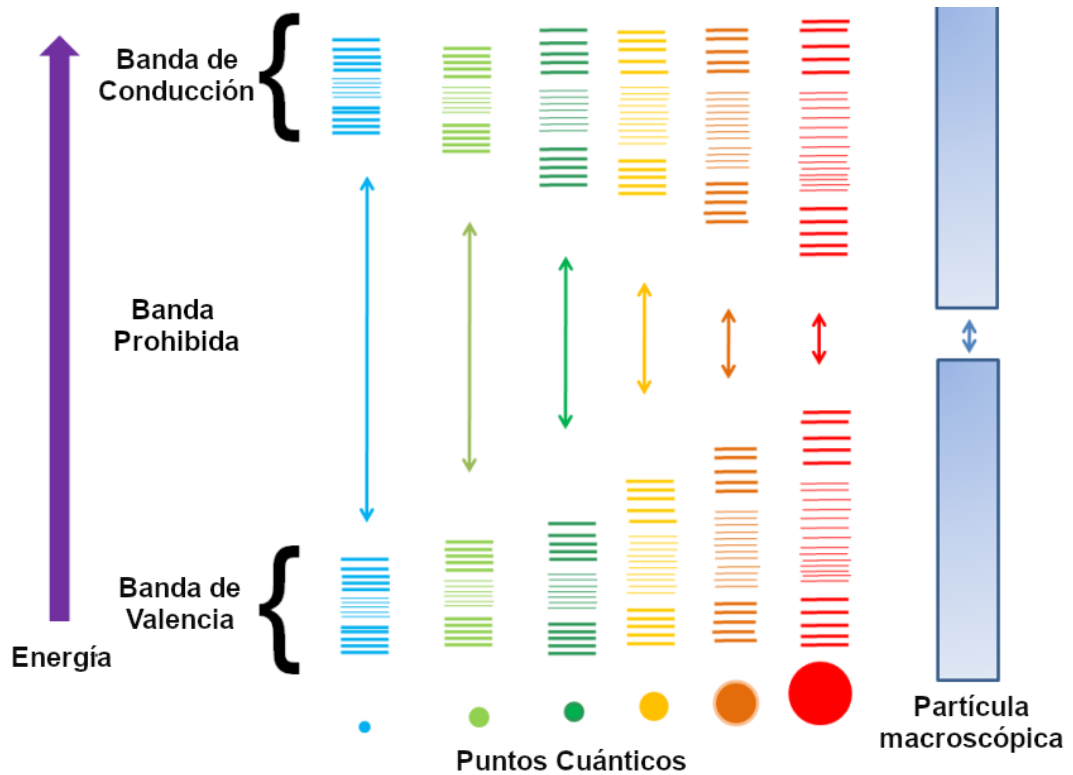


Figura IV-3: Dependencia del tamaño y del ancho prohibido o band gap que determina la luminiscencia de los QDs [28]

Para describir el band gap del material, recurrimos a la *ecuación de Brus* (Ecuación IV-1) la cual nos relaciona el band gap asociado al punto cuántico y el band gap del material en bulto de la siguiente manera:

$$E_{g(QD)} = E_{bulk} + \frac{h^2}{8R^2} \left(\frac{1}{m_e^*} + \frac{1}{m_h^*} \right) - \frac{1.786e^2}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r R}$$

Ecuación IV-1: Ecuación de Brus [26]

Dónde

$E_{g(QD)}$	Band gap del punto cuántico
E_{bulk}	Band gap del material en bulto (1.5 eV para CdTe)
h	Constante de Planck (6.626×10^{-34} J s)
m_e^*	masa efectiva del electrón excitado ($0.1m_0$ para CdTe)
m_h^*	masa efectiva del hueco ($0.4m_0$ para CdTe)
m_0	masa del electrón en reposo (9.11×10^{-31} Kg)
ϵ_r	permitividad relativa del material (7.1 para CdTe)
ϵ_0	permitividad eléctrica en el vacío (8.85×10^{-12} F/m)
R	Radio del punto cuántico
e	Es la carga fundamental (1.60×10^{-19} C)

En términos de la longitud de onda

$$E_{g(QD)} = h \frac{c}{\lambda} = \frac{1240[eV \text{ nm}]}{\lambda[nm]}$$

Ecuación IV-2: Relación entre el Band gap del punto cuántico y la longitud de onda de emisión

M A Ruiz-Robles *et al* 2019 [31] reportaron la síntesis de puntos cuánticos de telurio de cadmio y calcularon su tamaño y band gap correspondiente a la longitud de onda emitida. En la Tabla IV-2 se muestran los valores que obtuvieron y en la Figura IV-4 se encuentran los resultados que obtuvieron al caracterizar el material por *UV-Vis*.

Color	Temperatura (°C)	Tamaño (nm)	E _g (eV)	Pico de máxima absorción (nm)
Verde	100	2.32	2.64	479
Amarillo	130	2.51	2.524	509
Naranja	140	3.34	2.032	518
Rojo	160	4.24	1.795	580

Tabla IV-2: Energía de absorción y tamaño de punto cuántico reportado por M A Ruiz-Robles *et al* 2019 [31]

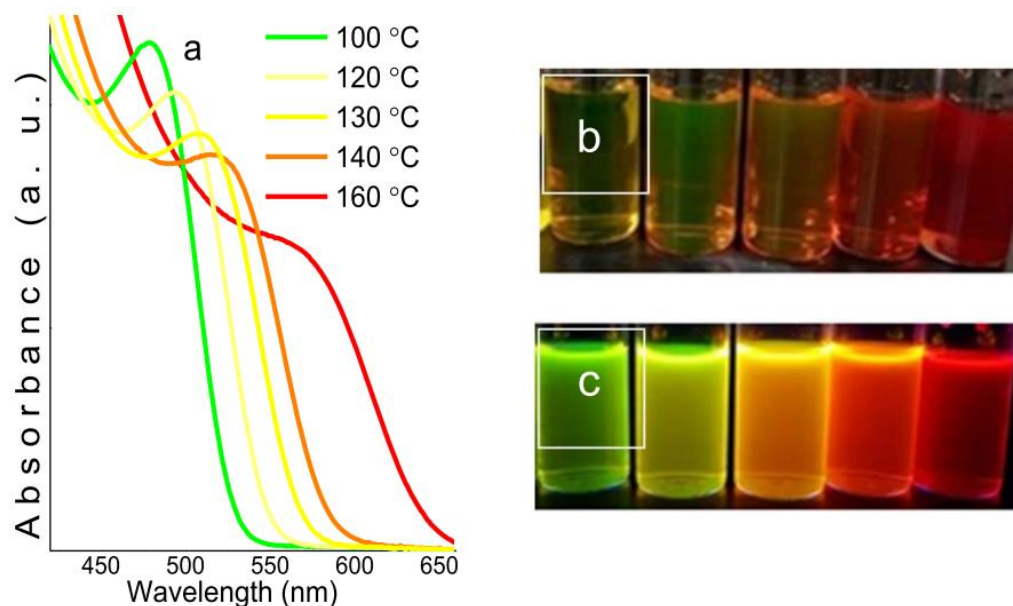


Figura IV-4: a) Espectro de absorción y luminiscencia sin radiación UV (b) y con radiación UV (c) reportado por M A Ruiz-Robles *et al* 2019 [31]

4.4 Quitosano (Chitosan)

El Quitosano (Chitosan en inglés) ha tenido un amplio interés por investigadores en el área de la nanobiotecnología desde hace años. Es el segundo biopolímero más abundante en la naturaleza después de la celulosa y se puede obtener principalmente de crustáceos. Es uno de los materiales más utilizados para recubrir la superficie de otros materiales, dotando de grupos funcionales, mejorando la estabilidad fisicoquímica, además, en la nanobiotecnología es muy utilizado por su gran control y eficiencia en el transporte de fármacos, promueve la adherencia y penetración del material a tejidos, modula la interacción celular, mejora los efectos antibacterianos en algunos tratamientos y provee de biocompatibilidad a los materiales e incluso se ha observado actividad antitumoral [40].

Las propiedades del quitosano como la solubilidad, carga superficial y capacidad para interactuar con otras moléculas o superficies suele depender principalmente del grado de *desacetilación* (la proporción de unidades de glucosamina no N-acetiladas en relación con el total de unidades presentes en el polisacárido), mientras que la viscosidad, actividad biológica, el grosor del recubrimiento de nanopartículas suele depender del peso molecular (bajo, medio o alto peso molecular), a menor peso molecular, mayor solubilidad y actividad biológica, menor viscosidad y recubrimientos más delgados [41]. En el presente trabajo, se optó por trabajar en el punto medio entre estas propiedades con Chitosan de medio peso molecular y un grado de desacetilación $\geq 75\%$. Es importante mencionar que estos datos no siempre son reportados en la literatura.

Generalmente, suele disolverse en medio ácido (típicamente en una solución de ácido acético) con pH alrededor 3-4.5 y posteriormente se efectúa un reajuste del pH al valor deseado. Cuando se trabaja con nanopartículas a base de metales u óxidos metálicos, la interacción suele darse mediante la absorción del quitosano en la superficie de las partículas [42].

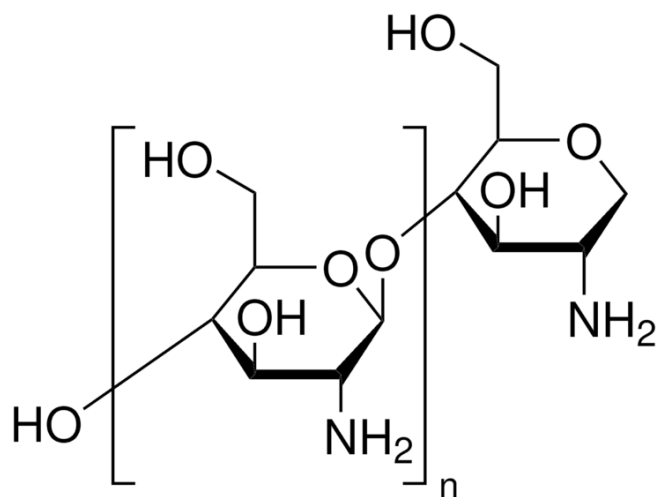


Figura IV-5: Estructura del Quitosano (www.sigmaaldrich.com)

V Diseño experimental

En este capítulo se describe la metodología seguida para realizar los experimentos durante el presente trabajo de tesis.

5.1 Método de síntesis química de Fe_3O_4

5.1.1 Método de Coprecipitación

Si bien existen diversos métodos de síntesis de Fe_3O_4 como el solvotermal [43], ablación laser [44], descomposición térmica [45], micro-emulsión [46], etc. En la Figura V-1, podemos ver una comparación entre el número de reportes que se han realizado de los distintos métodos de síntesis, dejando ver que el método de coprecipitación química es el más utilizado con amplia diferencia, [47] debido a su fácil y rápida metodología, su posibilidad de realizar síntesis a gran escala al ser relativamente barata y no requerir de equipo muy especializado comparado con otros métodos de síntesis (hornos, sistemas de vacío, autoclaves, etc.).

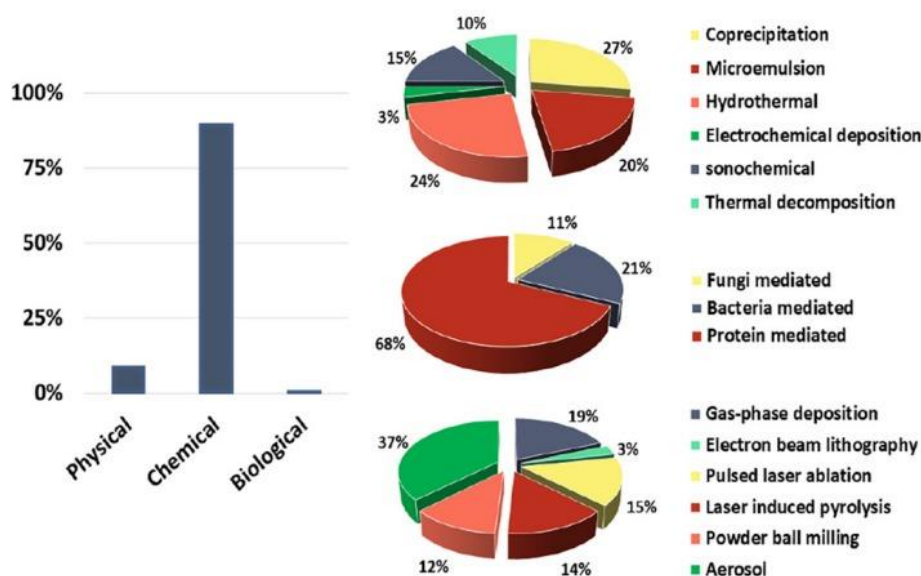


Figura V-1: Comparación entre los métodos de síntesis de Fe_3O_4 más reportados [47]

En general, se utilizan agentes estabilizantes para evitar la aglomeración de las nanopartículas sintetizadas por este método, sin embargo, como mencionaremos en la siguiente sección, nos evitaremos este paso al realizar el recubrimiento con SiO₂. La temperatura de reacción, el pH, la relación entre el precursor de hierro (Fe^{2+}/Fe^{3+}), el agente reductor e incluso la velocidad de agitación durante la reacción son factores que determinan el tamaño y morfología del material. El mecanismo de formación de la magnetita por el método de coprecipitación se puede describir con la siguiente ecuación [48].



La Figura V-2 muestra un modelo representativo de las nanopartículas que se obtendrán mediante este método de síntesis



Figura V-2: Representación de las nanopartículas de magnetita obtenidas por el método de coprecipitación química

5.2 Recubrimiento Fe₃O₄@SiO₂

Si bien, comúnmente se usan estabilizantes como el etilenglicol (EG), Polietilenglicol (PEG) [49], Polivinil-alcohol (PVA) [50], entre otros, se sabe que el recubrimiento de Fe₃O₄ con sílice provee de mecanismos por los cuales son estabilizadas las nanopartículas magnéticas: al formar una capa

de SiO₂ en la superficie, disminuimos la interacción entre los dipolos magnéticos de las nanopartículas y a su vez, esta capa de sílice posee cargas negativas, lo que genera una repulsión de naturaleza coulombiana entre las nanopartículas [51], para evitar el aglomeramiento de las partículas y mejorar tanto su homogeneidad, como su dispersión de tamaño.

5.2.1 Método sol-gel: proceso de Stöber

El método de síntesis *sol-gel* consiste en la preparación química de polímeros inorgánicos o cerámicos. El método se basa en la hidrólisis y condensación de un precursor para formar un coloide, generalmente se utilizan alcóxidos metálicos (*R-O-M*) por la facilidad que tienen de ser hidrolizados. A esta suspensión coloidal se le denomina *sol*. Posteriormente ocurre una etapa de coalescencia (gelación) entre los núcleos formando redes en 3D, esta formación es a lo que llamamos *gel* [52] .

En el presente trabajo, se utiliza el método de Stöber con algunas modificaciones. El método o proceso de Stöber, fue descrito por primera vez en 1968 por Werner Stöber y desde entonces, se ha convertido en uno de los métodos más citados y utilizados para la formación de coloides y recubrimientos de SiO₂ de partículas metálicas como el oro, plata y óxidos metálicos (en especial magnetita) usando principalmente tetraetil ortosilicato (TEOS) como precursor. El método de Stöber permite la síntesis de partículas de sílice homogéneas y esféricas sin la necesidad de utilizar equipos sofisticados, siendo un método simple, efectivo, con la posibilidad de realizarse a gran escala y permite el control de tamaños de las nanopartículas. Esta es la razón por la que se comenzó a utilizar en recubrimientos y en la formación de estructuras tipo *core-shell*.

El método de Stöber consiste en la hidrólisis y condensación del TEOS en la superficie de Fe₃O₄ en un medio alcohólico, reacción catalizada mediante hidróxido de amonio (NH₄OH) [53]. El grosor de la capa de SiO₂ puede

ajustarse al variar la cantidad de TEOS utilizada durante la reacción [54]. La Figura V-3 muestra un modelo de la formación del nanocomposito *core-shell* $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ en el cual se observa una capa de dióxido de silicio o sílice recubriendo nanopartículas de magnetita.



Figura V-3: Representación de la formación del nanocomposito $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$

5.3 Síntesis de puntos cuánticos de CdTe

5.3.1 Método *one-pot* hidrotérmal asistido por microondas

El método solvotérmal se refiere a cualquier proceso o reacción química en un sistema cerrado, realizada en presencia de un solvente a condiciones de alta temperatura (generalmente superiores a su punto de ebullición) provocando altas presiones, con el propósito de disolver o “recristalizar” materiales (solutos) que difícilmente serían disueltos bajo condiciones ordinarias. En caso de que el solvente sea agua, el proceso es llamado *Hidrotérmal* y ocurre a temperaturas superiores a 100°C y presiones mayores a 1 atm [55], sin embargo, algunos autores consideran procesos hidrotérmal a partir de superar la temperatura ambiente. Las posibles aplicaciones del método son las siguientes:

- Síntesis de nuevas fases de los materiales, así como su estabilización
- Permite el crecimiento cristalino de compuestos inorgánicos
- Se utiliza para la síntesis de cristales con un tamaño controlado, así como la uniformidad en la morfología del material
- Facilita la descomposición, alteración, corrosión o grabado del material durante este proceso [56].

Materiales como nanopartículas, nanovarillas (*nanorods*), nanotubos, nanoesferas, láminas de grafeno y puntos cuánticos han reportado grandes avances en su síntesis mediante el método hidrotermal [57]. Si hablamos de los puntos cuánticos (QDs), los altos tiempos de reacción (desde horas hasta días) y los altos defectos superficiales generados por el método hidrotermal tradicional (típicamente a base de métodos de reflujo) provocó la modificación del método para la síntesis de QDs con alta fotoluminiscencia. De aquí, surge la incorporación de hornos de microondas que, gracias a la irradiación por microondas, permite un rápido y homogéneo calentamiento, mejorando la calidad de la síntesis y la fotoluminiscencia [58]. Se utiliza el término *one-pot* cuando en un proceso de síntesis química, todos los pasos se llevan a cabo en el mismo recipiente, con el fin de simplificar la reacción, minimizar la manipulación de los reactivos y aumentar la eficiencia de la síntesis.

Para la síntesis, se empleará como reactor hidrotermal un sistema asistido por irradiación de microondas *Monowave 300* de *Anton Paar* mostrado en la Figura V-4 a), el equipo tiene una potencia máxima de 850 W, puede calentar hasta 300°C y permite tiempos de reacción de hasta 100 horas. Además, cuenta con agitación de hasta 1200rpm y una fase de enfriamiento rápido a temperatura ambiente. La Figura V-4 b) muestra el *reactor G30*, el recipiente utilizado para las reacciones el cual es capaz de soportar una

presión máxima de 30 bar y permite procesar volúmenes de hasta 20 mL. Este sistema nos permite disminuir los tiempos de reacción de horas-días a cuestión de minutos. Los parámetros de síntesis utilizados se mencionan en la sección 6.1.3



Figura V-4: Sistema Monowave 300 de Anton Paar (a) y reactor G30 (b) (www.antonpaar.com)

La Figura V-5 muestra la representación de los CdTeQDs, nanocristales de pocos nanómetros y homogéneos, los cuales utilizaremos para dotar al nanocomposito de luminiscencia.

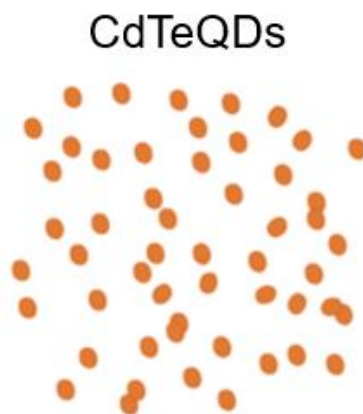


Figura V-5: Modelo de los puntos cuánticos de telurio de cadmio

5.4 Funcionalización de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ con CdTeQDs: Dodecilamina (DDA)

La Dodecilamina es una amina primaria, es una molécula amina de cadena larga (12 carbonos) que contiene grupos catiónicos (NH_3^+) y grupos de cadena alquílica que tiene como característica la fuerte absorción sobre la superficie de un material metálico mediante interacción electrostática. Se ha utilizado en recubrimientos de carbono de diversos materiales y puede actuar como inhibidor del crecimiento de nanocristales [59] y agente de control en morfologías en la síntesis de Fe_3O_4 [60].

El motivo de incorporar la Dodecilamina en el material es servir como medio de enlace entre $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ y los CdTeQDs. Como lo menciona Kale, A. et al (2011) [32], la Dodecilamina forma una bicapa o *doble cadena* dejando grupos catiónicos NH_3^+ libres (ver Figura V-6 a). Estos grupos se unen mediante interacción electrostática con los grupos Hidroxilos OH presentes en la superficie de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ y los grupos $-\text{COO}^-$ de la superficie de los CdTeQDs provenientes del MPA, como se muestra en la Figura V-6 b). La Figura V-6 c) muestra la representación del nanocomposito $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CdTeQDs}$, en donde se observa una ligera capa de DDA recubriendo $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ que permite la funcionalización con CdTeQDs mediante el mecanismo previamente explicado.

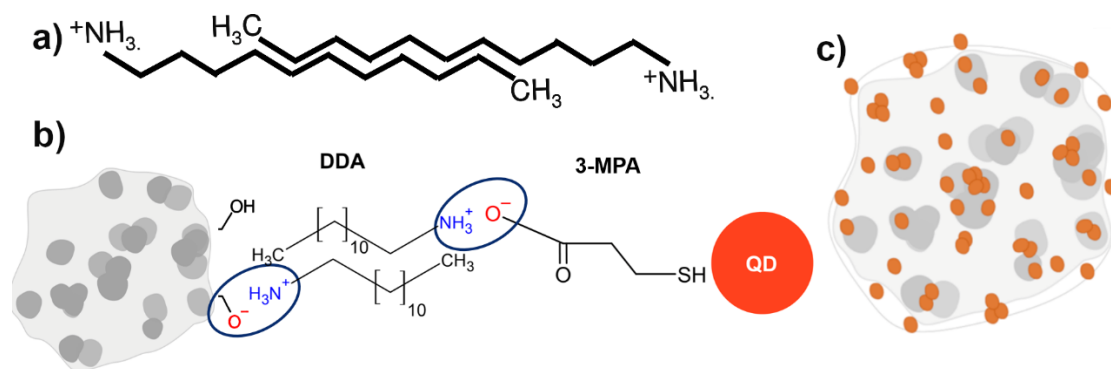


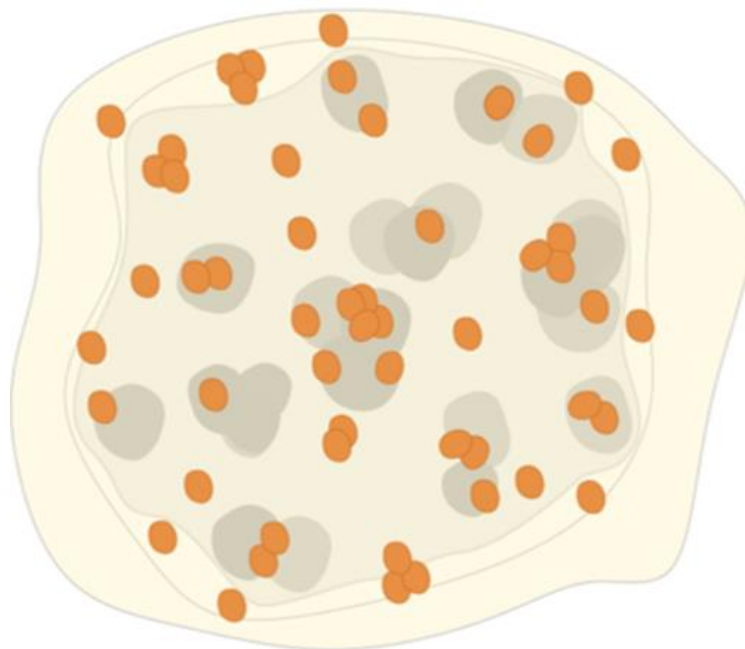
Figura V-6: Formación de una bicapa entre moléculas de DDA (a) [32], esquematización de la unión entre $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2$ con CdTeQDs a través de DDA (b) y representación del nanocomposito $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2@CdTeQDs$

5.5 Síntesis de Nanopartículas multifuncionales de $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2@CdTeQDs/Chitosan$

Se plantea que el material $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2@CdTeQDs/Chitosan$ sea un nanocomposito que presente múltiples capas, la Figura V-7 representa gráficamente el modelo del nanocomposito $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2@CdTeQDs/Chitosan$ que se propone en el presente trabajo. Partimos de núcleos de magnetita por debajo de los 20 nm, los cuales se encontrarán recubiertos por una capa de dióxido de silicio. Una segunda capa de Dodecilamina permitirá la unión con los puntos cuánticos de telurio de cadmio y la capa final de Chitosan permitirá la funcionalización además de asegurar la biocompatibilidad del material.

Se espera que el nanocomposito se encuentre entre los 50-150 nm, intervalo de tamaños suficiente para ser empleado en un gran porcentaje de las aplicaciones e investigaciones en (nano)biotecnología y biomedicina de materiales basados en Fe_3O_4 , se pueden abarcar en este rango de tamaños como lo es el transporte de fármacos, marcaje celular, bioseparación, biosensores, hipertermia, entre otras [61] [62]. Además, al trabajar con nanomateriales de este tamaño se tienen grandes beneficios en estas aplicaciones, como lo es su maniobrabilidad precisa hacia

entidades biológicas y la posibilidad de interactuar celular, subcelular y genéticamente [63].



$\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2@CdTeQDs/Chitosan$

Figura V-7: Modelo representativo del nanocomposito $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2@CdTeQDs/Chitosan$

Para lograr este recubrimiento final de Chitosan, el método más utilizado es la ultra centrifugación y posterior limpieza del material [42], sin embargo, se optó por la adición del Chitosan por goteo y posterior tratamiento ultrasónico para evitar la aglomeración del material y promover la homogeneidad del recubrimiento.

VI Metodología

En este capítulo se describe la metodología experimental que se utilizó para la síntesis de los materiales, así como una descripción de las técnicas de caracterización empleadas.

6.1 Síntesis de los materiales

6.1.1 Síntesis de Fe_3O_4 por el método de Coprecipitación

La síntesis de las nanopartículas de magnetita se realizó en base a lo reportado por Escobar, A. et al 2019 [64] con algunas modificaciones.

1. Se prepara una solución 100ml a una concentración de 0.2M de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.
2. En simultaneo, es preparada otra solución de 100ml a una concentración de 0.1M de $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.
3. Luego de disolver bien ambos reactivos, se mezclaron en un vaso de precipitado por 10 minutos (relación molar 2:1).
4. Posteriormente, se genera una atmósfera inerte mediante flujo de N_2 durante 10 minutos.
5. Luego, son agregados 20 ml de NH_4OH (28-30%) mediante goteo constante a un ritmo de 1ml/min, provocando un cambio de color de amarillo-naranja a negro, indicando la formación de Fe_3O_4 .
6. Se deja reaccionar manteniendo el flujo de N_2 durante 10 minutos más.
7. Se decanta magnéticamente el sobrenadante y se limpian las nanopartículas 5 veces con agua desionizada.

6.1.2 Recubrimiento con dióxido de silicio

Para el recubrimiento de las nanopartículas de magnetita con dióxido de silicio, se siguió un protocolo reportado por Guo, X. et al (2015) [65] con las pertinentes modificaciones

1. En un vaso de precipitado, se dispersan las nanopartículas de Fe_3O_4 en una mezcla de agua y etanol con una relación 1:4 (v:v) mediante ultrasonido.
2. Una vez dispersas, se agrega TEOS (tetraetil ortosilicato) y NH_4OH como catalizador. Se mantiene bajo tratamiento ultrasónico durante 40 minutos.
3. Finalmente, se realizan 5 ciclos de lavado con agua desionizada.

6.1.3 Síntesis de puntos cuánticos de telurio de cadmio

La síntesis de puntos cuánticos de telurio de cadmio (CdTeQDs) se llevó a cabo mediante lo reportado por M A Ruiz-Robles *et al* 2019 [31] con algunas modificaciones.

Típicamente, para elaborar una solución precursora de 500ml de CdTe fue utilizado el siguiente protocolo de síntesis:

1. Se colocan 407 ml agua desionizada (agua DI) en un vaso de precipitado de 1L.
2. Con ayuda de una plancha, se mezcla el agua DI con una solución de CdCl_2 a 0.04M mediante agitación magnética.
3. Posteriormente se agrega Trisodio en polvo a la mezcla hasta su completa disolución.
4. Se incorpora una solución de Na_2TeO_3 a 0.01M y se mantiene la agitación hasta su completa agregación.

- Subsecuentemente, ácido 3-mercaptopropionico (MPA) es agregado a la mezcla anterior.
- Por último, se añade Borohidruro de sodio, se ajusta el pH a 7 con NaOH a 1M y se deja reaccionar manteniendo la agitación durante 30 minutos.

Las cantidades de los reactivos y soluciones utilizadas se describen en las tablas siguientes

Reactivos		
Reactivo	Cantidad	unidad
H ₂ O	407.8	ml
CdCl ₂	42.9	ml
Trisodio	1073	mg
Na ₂ TeO ₃	42.9	ml
MPA	1.1	ml
Boroh. Na	536.5	mg
NaOH	5.4	ml
Total	500	ml

Soluciones		
solución de CdCl ₂		
H ₂ O	CdCl ₂ (g)	Molaridad
42.92	0.31	0.04
Solución Na ₂ TeO ₃		
H ₂ O	Na ₂ TeO ₃ (g)	Molaridad
42.92	0.09	0.01
Solución NaOH		
H ₂ O	NaOH	Molaridad
10.73	0.43	1

Tabla VI-1: Reactivos y soluciones necesarias para la solución precursora de CdTe

6.1.4 Funcionalización de Fe₃O₄@SiO₂ con CdTeQDs

Para funcionalizar la magnetita recubierta con dióxido de silicio con los puntos cuánticos de telurio de cadmio se utilizó Dodecilamina mediante el siguiente procedimiento

- Es preparada una solución de Dodecilamina a una concentración de 0.1M utilizando agua y etanol como solventes con relación 1:1
- Una vez obtenida dicha solución, se agrega súbitamente a la magnetita dispersa en agua y se le da tratamiento por baño ultrasónico durante 5 minutos

3. Luego, se agrega la misma cantidad de puntos cuánticos de telurio de cadmio y se mantiene en tratamiento ultrasónico durante 5 minutos más
4. Finalmente, se realiza la limpieza del material mediante 10 ciclos de lavado con agua desionizada o hasta remover el exceso de Dodecilamina

6.1.5 Recubrimiento con Chitosan

El recubrimiento con Chitosan se realizó mediante la dispersión en tratamiento ultrasónico disolviendo el Chitosan en agua a pH ácido, utilizando la siguiente metodología:

1. Primero, se prepara una disolución de ácido acético al 1% (v/v), partiendo de agua desionizada y ácido acético los cuales se mezclaron mediante agitación vigorosa
2. Se ajustó el pH de la solución a pH 4 agregando hidróxido de sodio (NaOH) a concentración 1M mediante goteo
3. Posteriormente, se agrega 1g de Chitosan a la solución de ácido acético al 1% (v/v) para obtener una solución de Chitosan a concentración de 0.5% (p/v) y se deja disolver durante 24h
4. Una vez se obtiene la solución de Chitosan al 0.5%, se agrega por goteo al material $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CdTeQDs}$ disperso en agua y se mantiene en tratamiento ultrasónico durante 10 minutos.

6.2 Caracterización

6.2.1 Microscopía electrónica de barrido (SEM)

El Microscopio Electrónico de Barrido o SEM por sus siglas en inglés, se ha convertido en una de las técnicas fundamentales para la caracterización de materiales gracias a la versatilidad que tiene. Imágenes de alta calidad y resolución (un microscopio actual puede llegar a una resolución de entre 1 y 10 nm), distintos modos de operación los cuales proporcionan diferente información, relativa facilidad en la preparación de las muestras e incluso técnicas complementarias dentro del mismo equipo como espectroscopías y técnicas de difracción.

Como su nombre lo indica, a diferencia de un microscopio óptico tradicional, el SEM utiliza un haz de electrones generado por una fuente de emisión termoiónica (generalmente un filamento de Tungsteno). Cuando el haz de electrones interactúa con la muestra, se generan distintas señales mostradas en la Figura VI-1. De todas estas señales, en nuestro caso particular, nos interesan los electrones retrodispersados y los electrones secundarios [66].

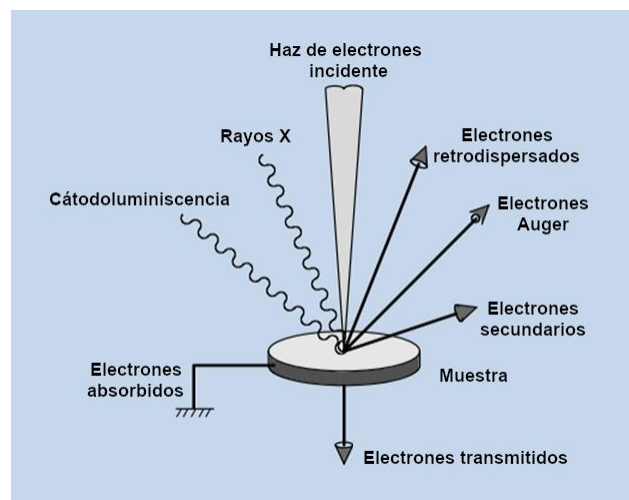


Figura VI-1: Diagrama de las señales generadas por la interacción del haz de electrones con la muestra [67]

Electrones retrodispersados: En el caso del SEM, los electrones retrodispersados son muy importantes a la hora de obtener información. Estos son generados cuando el haz de electrones incide sobre la muestra y son desviados por el núcleo del átomo. Con estos electrones podemos obtener información acerca del número atómico de los elementos que conforman nuestro material, debido a que los elementos que contengan un mayor número atómico se observarán como zonas más iluminadas y son útiles para obtener información cristalográfica.

Electrones secundarios: Los electrones secundarios son aquellos en los que el haz de electrones al interactuar con la muestra, proporcionan la energía suficiente a electrones próximos a la superficie de la muestra y son despedidos de esta, proporcionándonos información topográfica. Son de baja energía en el rango de 1 a 50 eV.

Al igual que con otras técnicas de caracterización, las muestras que se analizan mediante el microscopio electrónico de barrido requieren de ciertas características básicas necesarias para el correcto funcionamiento del equipo y análisis. Dentro de estas características, podemos desglosarlas en 2 grandes aspectos:

a) Estables en vacío y superficie expuesta:

Debido a que el SEM trabaja a bajas presiones, llegando al alto vacío, es necesario que las muestras que se quieren analizar no se dañen debido a baja estabilidad en el vacío para evitar deformaciones en la muestra. Además, es necesario que la superficie que se quiera observar esté expuesta para hacer el barrido con electrones. A diferencia del TEM, con el SEM podemos observar la morfología de los materiales, por lo que si la superficie del material está cubierta no será posible observarla.

b) Muestras conductoras:

Gracias a que los electrones que detectamos son “despedidos” de la muestra, es necesario que las muestras sean eléctricamente conductoras para evitar que la esta absorba los electrones incidentes del haz. Para evitar este fenómeno, es necesario recubrir las muestras con una pequeña capa de un material conductor. Para el SEM, se utiliza una metalizadora (JFC-1100) la cuál funciona mediante *Sputtering*. Lo que se hace es bombardear un blanco (target) con un plasma generado al ionizar el aire de una pequeña cámara. Estos iones al golpear con el target desprenden átomos de este, generando una “lluvia” del material, recubriendo las muestras. Generalmente se utilizan targets de Au, Pd, Pt y aleaciones Au-Pd y Pd-Pt, sin embargo, el recubrimiento con oro es el más común. El grosor ideal para evitar que la recubierta interfiera con la muestra es alrededor de 10 nm o menos.

El microscopio electrónico de barrido que se utilizará para la caracterización de los materiales es el “*JEOL JSM-6390LV*”. Este equipo cuenta con un detector de electrones secundarios y otro de electrones retrodispersados, además, cuenta con la posibilidad de operar en el modo STEM. Complementando el uso del microscopio, se tiene una metalizadora *JEOL Ion Sputter JFC-1100* para el recubrimiento de muestras no conductoras. Los parámetros de operación del *JSM-6390LV* se muestran en la siguiente tabla:

Característica	JEOL JSM-6390LV
Filamento	Tungsteno
Corriente de operación	75-90 μ A
Voltaje de operación	Hasta 30KV
Presión	de 10^{-4} a 100 Pa

Detector de Electrones	Secundarios y Retrodispersados
Tamaño máximo de muestra	12cm x 12cm x 25cm (alto)
Magnificaciones	hasta 25,000X
Límite de Resolución	5 nm

Tabla VI-2: Parámetros de funcionamiento del modelo JEOL JSM-6390LV [67]

Para la preparación de las muestras, las nanopartículas fueron suspendidas en etanol. Se colocaron 10 µl de esta suspensión sobre cinta de carbono conductora y se dejaron secar a temperatura ambiente. Una vez seca se metalizó la cinta con oro (metalizadora: *JEOL FINE COAT JFC-1100*) para asegurar su conductividad eléctrica de las nanopartículas.

6.2.2 Microscopía electrónica de transmisión (TEM)

El Microscopio Electrónico de Transmisión o TEM por sus siglas en inglés, fue un invento revolucionario desarrollado por E. Ruska entre 1931 y 1933. A diferencia de los microscopios ópticos los cuales están limitados por la longitud de onda de la luz, los microscopios electrónicos (TEM y SEM) aprovechan el comportamiento ondulatorio de la materia. Cuando un electrón tiene altas energías (100-200KeV), su longitud de onda de De Broglie asociada se encuentra en el rango de los picómetros (1 pm = 1x10⁻¹² m), menor que la de los fotones en el espectro visible (380-750nm). Utilizando el criterio de Rayleigh para microscopios de luz visible, la distancia mínima que podemos distinguir con un microscopio está dada por la siguiente ecuación

$$D = \frac{\lambda}{2n\sin(\alpha)} \approx \frac{\lambda}{2NA}$$

Donde NA es conocida como la apertura numérica del sistema. Este mismo concepto se aplica al TEM, sin embargo, al tener electrones viajando a velocidades comparables a la velocidad de la luz, es necesario considerar los efectos relativistas para altas energías de aceleración (>100 kV)

$$\lambda_e = \frac{h}{\left[2m_0eV \left(1 + \frac{eV}{2m_0c^2}\right)\right]^{1/2}}, \quad eV = \frac{m_0v^2}{2}$$

h Constante de Planck

eV Energía cinética

m_0 Masa del electrón

c Velocidad de la luz

Se utilizan fuentes termoiónicas que dependen del calor para generar el haz de electrones. A medida que se aplica una corriente por el filamento (comúnmente W o LaB₆), este se va calentando hasta que los electrones tienen la suficiente energía para escapar de la superficie y son atraídos por un ánodo para ser dirigidos y acelerados por altos voltajes (100-300KV) hacia una columna de alto vacío ($10^{-5} Pa = 10^{-7} Torr$) para posteriormente interactuar con la muestra.

Las grandes ventajas con las que cuenta el TEM frente a otros análisis de materiales, es la capacidad de analizar estructuras cristalinas mediante la difracción de electrones y la composición elemental de la muestra por la emisión de rayos X, determinar defectos en la estructura de un material, la química local, así como la estructura electrónica y relacionar información a escala nanométrica, así como identificar morfología y superficies de nanopartículas (al trabajar en modo STEM, modo también presente en el

SEM). Algo a considerar a la hora de trabajar con este microscopio electrónico, es que al estar interesados (generalmente) en los electrones que son transmitidos a través de la muestra, éstas no pueden tener alto grosor. Se recomienda que los materiales analizados tengan grosores menores de los 100 nm, generando una limitante en las muestras a estudiar [68] [66].

Las muestras analizadas mediante esta técnica fueron suspendidas en etanol y posteriormente tratadas por ultrasonido. Con ayuda de una micropipeta, se colocaron 10 μ l de la suspensión sobre rejillas de cobre, las cuales tienen una malla de carbono (*Formvar Film on 400 Mesh CopperGrid*) y se dejaron secar a temperatura ambiente. El microscopio utilizado es el “*JEOL JEM 2010*” con un filamento de LaB₆ para generar el haz de electrones, el voltaje de aceleración fue de 120KV a condiciones de ultra alto vacío (10^{-7} Pa).

6.2.3 Difracción de rayos X (XRD)

Los rayos X fueron descubiertos por Wilhelm Röntgen finales del siglo XIX, es un tipo de radiación electromagnética la cuál posee la suficiente energía (entre 100 y 100keV) para ionizar átomos y romper enlaces moleculares cuya longitud de onda varía entre los 0.001 y 10 nm. Los rayos X son producidos cuando un haz de electrones generado por emisión termoiónica por un cátodo de Tungsteno (W), es acelerado hacia un ánodo generalmente de Cu (pero se pueden utilizar otros metales como Mo, Al, Mg) e interactúa con los átomos de éste, causando una desaceleración (pérdida de energía cinética) o frenado, generando así fotones de rayos X. A este proceso se le conoce como radiación de frenado o *Bremsstrahlung* (del alemán, ‘*bremsen*’=frenar y ‘*Strahlung*’= radiación). También, cuando los electrones tienen la energía necesaria, pueden expulsar a otros

electrones de niveles energéticos internos los cuales causan una recombinación de electrones de niveles superiores, provocando la liberación energía en forma de fotones de rayos X. Este fenómeno da origen al espectro característico de rayos X.

Para describir la caracterización de materiales mediante la Difracción de Rayos X, es necesario comprender la Ley de Bragg, la cual describe cómo un haz de rayos X al incidir sobre un cristal con un ángulo θ , puede ser difractado por los planos atómicos de la red cristalina cuando se genera una interferencia constructiva, es decir, cuando las ondas electromagnéticas incidentes están fase. La Ley de Bragg se describe mediante la siguiente ecuación.

$$n\lambda = 2d_{hkl}\text{sen}(\theta)$$

Ecuación VI-1: Ley de Bragg para la difracción de Rayos X [69]

Dónde, n indica el orden difracción (condición para que se de interferencia constructiva) el cual es un número entero, λ es la longitud de onda de los rayos X incidentes que depende de la fuente de radiación utilizada, d_{hkl} es la distancia interplanar entre los 2 planos que generan la difracción, descritos por los Índices de Miller (hkl) que son un conjunto de números enteros, positivos o negativos que ayudan a determinar la dirección u orientación del cristal y θ es el ángulo de incidencia al cuál se da la difracción. Esta ocurre debido a la interacción entre los electrones de la materia y el haz de rayos X incidente, se ilustra una imagen que permite visualizar este fenómeno

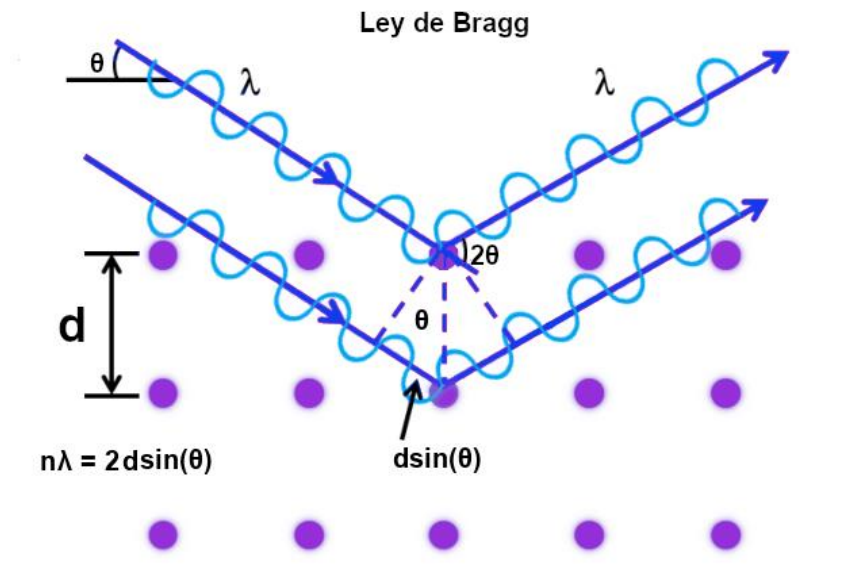


Figura VI-2: Ley de Bragg para la difracción de Rayos X en un cristal

Para formar los patrones de difracción, se hace un barrido de la muestra por medio del goniómetro el cual depende de la configuración geométrica que se esté utilizando. Las configuraciones más utilizadas, son Bragg-Brentano (B-B) y el Haz con Incidencia rasante (*Grazing Incidence X Ray Difracción* o *GIXRD* por sus siglas en ingles). [70] En la configuración B-B o configuración $\theta - 2\theta$, tanto la fuente (θ) como el detector (2θ) se mueven, permitiendo una alta penetración de la muestra haciéndola ideal para muestras en polvo como en nuestro caso. En la geometría *GIXRD*, la fuente se fija a un ángulo pequeño (comúnmente menor a 3°) y el detector se barre en un ángulo 2θ lo que permite la disminución de ruido comparado con la configuración B-B, haciéndola ideal para películas delgadas y recubrimientos de grosor pequeño.

Se utilizará la ecuación de Debye-Scherrer para calcular el tamaño del cristalito (*crystallite size*) mediante el patrón de difracción obtenido.

$$D_{hkl} = \frac{k\lambda}{\beta_{hkl} \cos(\theta_{hkl})}$$

Ecuación VI-2: Ecuación de Debye-Scherrer

Donde

hkl	Son los índices de Miller del pico de mayor intensidad
D_{hkl}	Es el diámetro de la nanopartícula o nanocristalito
k	Factor de forma (0.89 para estructura cúbica)
λ	Longitud de onda de los rayos X utilizados
β_{hkl}	Es la anchura a media altura del pico más intenso (FWHM)
θ_{hkl}	El ángulo al cual se dio el pico más intenso de difracción

Para la caracterización se utilizó el difractómetro “X PANalytical X’Pert³ Powder”. Este equipo cuenta con un ánodo de Cu a 45kV y 40mA, generando una radiación electromagnética de $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$ y un paso angular mínimo (step size) de $2\theta = 0.001^\circ$. Además, todas las caracterizaciones se realizaron con una configuración B-B con un barrido de 20 a 70° en 2θ y las muestras fueron secadas a baja temperatura (40°) hasta obtener polvos.

6.2.4 Espectroscopía ultravioleta-visible (UV-vis)

La espectroscopía Ultravioleta Visible es una de las técnicas de análisis más utilizadas en la caracterización de nanomateriales debido a que es una técnica cuantitativa y cualitativa. Permite determinar propiedades ópticas de los materiales, como la absorbancia y transmitancia del material, la concentración de soluciones e identificar grupos funcionales presentes. Esta espectrofotometría se basa en las transiciones electrónicas,

rotacionales y vibracionales producidas cuando se excitan átomos o moléculas de un material al absorber energía a través de radiación electromagnética. Estas transiciones dependen de la radiación utilizada, las microondas, al tener una longitud de onda mayor (lo que se traduce en menor energía), solo permiten transiciones rotacionales. En cambio, la radiación infrarroja brinda la energía suficiente para provocar transiciones vibracionales y rotacionales. A diferencia de estas últimas, el espectro electromagnético correspondiente al ultravioleta cercano y visible que abarca el intervalo de 190-750nm (ver Figura VI-3) proporciona la energía suficiente para que se generen transiciones electrónicas, vibracionales y rotacionales, generando estados excitados. [71]

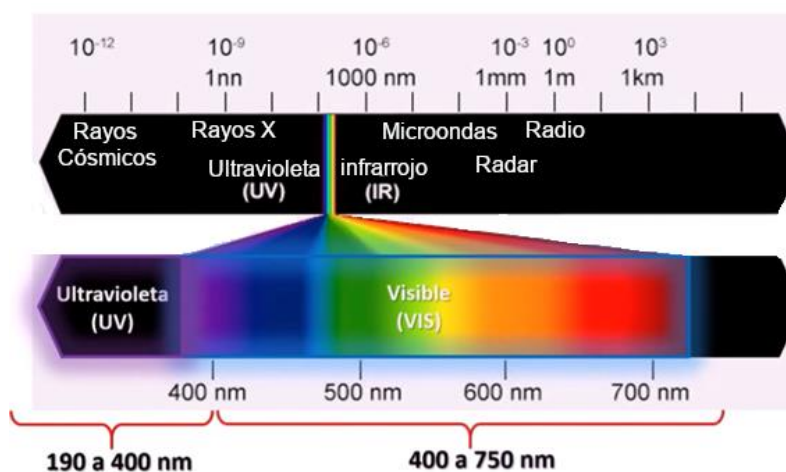


Figura VI-3: Espectro electromagnético y distinción entre el ultravioleta-visible utilizado en UV-Vis

La Ley de Lambert-Beer es el principio matemático detrás del fenómeno cuantitativo de esta técnica de análisis. Lambert encontró que la intensidad de la luz que pasa a través de un medio disminuye al aumentar el camino óptico o el espesor del medio (generalmente soluciones homogéneas) por el que debe transitar la luz, esto es, la intensidad $\frac{I}{I_0} < 1$ decreciendo exponencialmente. Por su parte, Beer demostró que lo mismo ocurre al incrementar la concentración de la solución. De estos dos descubrimientos,

surgen los conceptos de absorbancia y transmitancia. La transmitancia o la relación entre intensidad de la luz que atraviesa la muestra y la irradiada,

$$T = \frac{I}{I_0}$$

Por practicidad, generalmente se utiliza la absorbancia A para la generación de espectrogramas. A continuación, se muestra la ley de Lambert-Beer:

$$A = -\log T = \epsilon cl$$

Ecuación VI-3: Ley de Lambert-Beer [72]

A	Absorbancia
T	Transmitancia
ϵ	Coeficiente de absorción molar
c	Concentración
l	Camino óptico o espesor de la celda

El principio básico del funcionamiento de esta técnica consiste en la interacción de radiación electromagnética en el espectro ultravioleta-visible con las muestras que se van a analizar, para esto, se utilizan fuentes térmicas generalmente de Tungsteno para el espectro visible y fuentes por descarga eléctrica, como las de Deuterio para el espectro ultravioleta. Esta radiación pasa por colimadores para formar un haz uniforme y es dirigida hacia un monocromador que difracta la luz separándola por su longitud de onda. Posteriormente, pasa a través de una rendija que permite seleccionar la longitud de onda a la cual se va a irradiar el material, esta suele ser la longitud de onda a la cual el material presenta su máxima absorbancia. Finalmente, la luz transita a través de la muestra y llega a detectores para obtener los datos sobre la absorbancia [73] [74]. La Figura VI-4 muestra un esquema simplificado del funcionamiento de esta técnica.

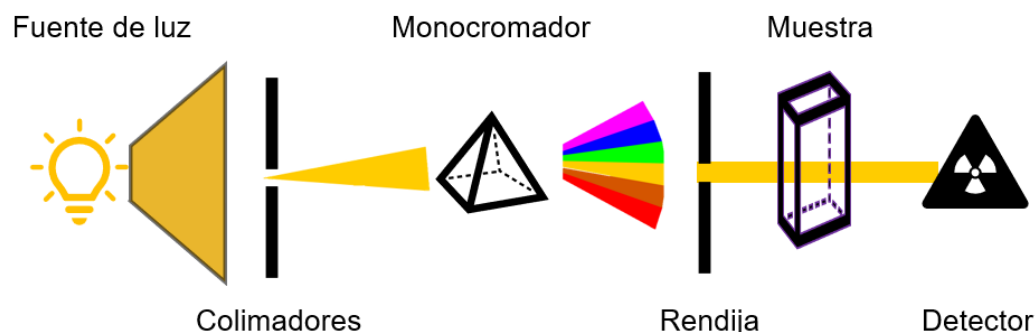


Figura VI-4: Representación esquemática de la espectroscopía ultravioleta-visible

Para contener las muestras, se utilizan cubetas o celdas dependiendo del material a analizar, estas pueden ser de plástico, las cuales son baratas y desechables, pero absorben la radiación en el rango ultravioleta, por lo que son recomendables para el espectro visible, caso similar a las celdas de vidrio, las cuales también absorben en estas longitudes de onda, sin embargo, tienen mejor resolución que las de plástico. Las celdas de cuarzo permiten hacer análisis tanto en ultravioleta, como en visible, tienen mejor resolución que las de plástico y vidrio, sin embargo, tiene alto costo comparada con estas.

Existen diversos equipos con diferentes configuraciones estructurales, los más utilizados son los de *haz simple* y *haz doble*. En el esquema de *haz simple*, un solo haz de luz pasa a través de la muestra, por lo que, en caso de analizar soluciones o sistemas coloidales, es necesario realizar un espectro de calibrado del solvente utilizado, para evitar posibles efectos provocados por la absorción de la luz por este. También, se utilizan sistemas de *haz doble* en los cuales este proceso ocurre en simultaneo con el análisis de la muestra, optimizando el proceso de análisis. Los factores que pueden modificar los resultados obtenidos son el pH, la concentración, temperatura, disolventes utilizados, tipo de celda y grosor de esta, entre otros.

Dado que para esta técnica no se requiere un tratamiento especial de las muestras, únicamente fue necesario utilizar una celda de cuarzo para

disminuir la posible interferencia si se hubiera utilizado una de plástico. El equipo de espectroscopía UV-visible utilizado fue el “*Thermo Evolution 600*”, el cual cuenta con una fuente de Deuterio para la región ultravioleta y una de Tungsteno (W) para la región visible. El rango de excitación fue de 190-800nm para todas las muestras. Las muestras no fueron preparadas de manera especial para su caracterización.

6.2.5 Espectroscopía de Fluorescencia

La espectroscopía de Fluorescencia o fotoluminiscencia es una técnica no destructiva que permite determinar la estructura electrónica de los materiales, es utilizada principalmente para caracterizar las propiedades ópticas y su relación con las propiedades eléctricas al investigar las transiciones electrónicas intrínsecas entre las bandas de energía y las transiciones electrónicas extrínsecas de impurezas y defectos de semiconductores, moléculas orgánicas y aislantes. El espectro de emisión obtenido por esta técnica está estrechamente relacionado con la energía de cada nivel excitado, además, tiene analogía con el espectro de absorción, ya que teóricamente, es posible encontrar un espectro de emisión a partir de un espectro de absorción.

La técnica consiste en hacer incidir luz (fotoexcitación) sobre la muestra, cuya longitud de onda dependerá de las características ópticas del material analizado. Para el caso de semiconductores, se emplean energías de excitación del orden de su energía de banda prohibida. La luz es absorbida por la muestra generando un par electrón-hueco (excitón), cuando un electrón de la banda de valencia es promovido (excitado) a la banda de conducción dejando el hueco en la banda de valencia. Este estado excitado implica un exceso de energía o un estado excitado en el material el cual se disipa en forma de energía lumínica al recombinarse a su estado basal

emitiendo un fotón con la energía equivalente al band gap del material cuando la transición es banda-banda (BC-BV). Los fotones absorbidos suelen ser más energéticos que los emitidos por el material (el cuál puede tener defectos que generan estados interbanda), a esta diferencia de energía se le llama *desplazamiento de Stokes*, que se genera por transiciones interbanda-banda.

La *fluorescencia* surge cuando ocurre una transición radiativa desde un estado excitado al estado fundamental, tiene duración muy corta (0.1-10 ns) y es lo que ayuda a determinar las propiedades del material, en base a su intensidad, espectro y duración [75].

El arreglo común junto con los elementos más importantes en esta técnica se muestra en la Figura VI-5. Se utiliza como fuente un láser que tenga la energía suficiente para exceder el band gap del material analizar.

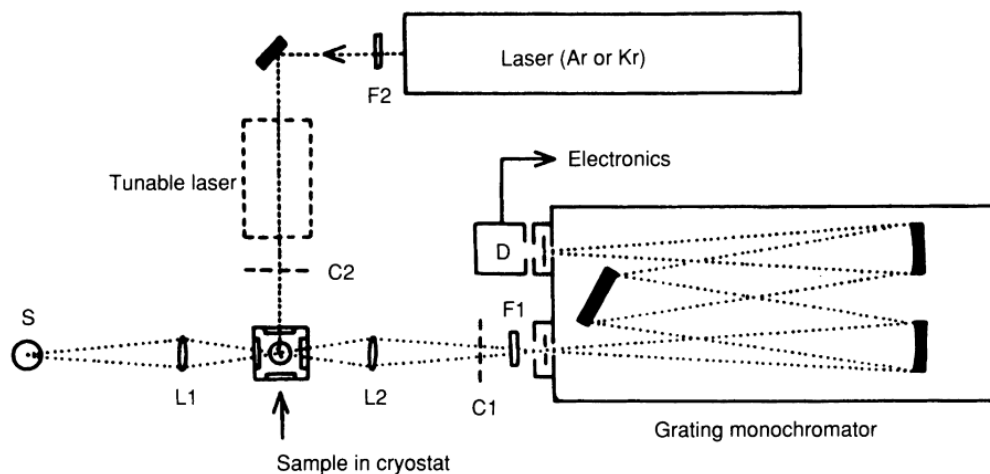


Figura VI-5: Arreglo más sencillo de un espectroscopio fluorescente [75]

Esta técnica es relativamente simple de utilizar y de interpretar. Los equipos generalmente tienen buena sensibilidad en caso de presentar impurezas o bajas concentraciones de las muestras analizadas y es ampliamente utilizada en bioquímica y biología molecular (procesos celulares, ensayos inmunológicos, clínicos, etc.), en química analítica (identificación y

cuantificación de muestras), en la industria farmacéutica (eficiencia y seguridad de fármacos así como en su control de calidad), ciencia de materiales (análisis de las propiedades estructurales y ópticas de los materiales), etc. [76]

El equipo que se utilizó para las mediciones de la fluorescencia es el espectrofotómetro “*Varioskan™ LUX Thermo Fisher Scientific*”, tiene la capacidad de medir una placa de 96 pocillos en 15s y cuenta con una fuente de Xenón tipo flash que permite un intervalo de longitud de onda de excitación de 200 a 1000 nm y de 270 a 840 en emisión, además, utiliza monocromadores de doble excitación y emisión para la selección de dicha longitud de onda (fuente: www.thermofisher.com). Las caracterizaciones se efectuaron en el Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias Biológicas con la colaboración del M. en C. Azael Adrián Cavazos Jaramillo.

6.2.6 Pruebas de biocompatibilidad: Viabilidad por Ensayo MTT

Las pruebas de biocompatibilidad por ensayo MTT de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CdTeQDs}/\text{Chitosan}$ fueron llevadas a cabo en colaboración con la Facultad de Ciencias Biológicas por la estudiante de la Maestría en Ciencias en Inmunobiología, Lic. Becky Annette Hernández González en el Laboratorio de Microbiología, a cargo del Dr. Juan Manuel Alcocer González.

El ensayo MTT es una prueba basada en la colorimetría, su principio se basa en la capacidad que tienen las células vivas de absorber y transformar el *MTT* en *Formazan*, una sustancia que es insoluble dentro de ellas y presenta un color azul-púrpura. Este proceso solo ocurre en células vivas, ya que se da por la metabolización del *MTT*, por lo cual, a mayor *Formazan*, mayor cantidad de células viables se presenta. En otras palabras, podemos

medir directamente el número de células vivas o viables, midiendo directamente la cantidad de Formazan el cual tiene un pico de máxima absorbancia cerca de los 570nm, por ende, se utiliza un espectrofotómetro para determinar su intensidad. Para determinar la posible biocompatibilidad que tiene el material, analizaremos el porcentaje de **viabilidad** que presenta cada muestra evaluada analizada posterior su interacción con las células.

Ecuación VI-4. [77]

$$\% \text{ de viabilidad celular} = \left(\frac{DO_{Muestra}}{DO_{Control}} \right) * 100$$

Ecuación VI-4: Porcentaje de viabilidad celular

Donde

$DO_{Muestra}$ *Densidad óptica de la muestra*

$DO_{Control}$ *Densidad óptica del control negativo*

Si bien el término *Densidad óptica* es ampliamente utilizado en microbiología y en este tipo de ensayos, el término hace referencia a la absorbancia. Por lo tanto, el porcentaje de viabilidad es el cociente escalado entre la absorbancia medida de la muestra analizada y el del cultivo de control.

Otro concepto importante cuando se realizan ensayos por MTT es el factor **CC₅₀** el cuál mide la concentración necesaria para causar una citotoxicidad del 50% o en nuestro caso, la cantidad de material necesario para aniquilar con el 50% del muestreo celular probado.

Cultivo celular

Para las pruebas de viabilidad por ensayo MTT, se realizó un cultivo celular de línea celular humana Caco 2 de carcinoma de colon (ATCC), la cual fue cultivada y mantenida en medio *Eagle* modificado de *Dulbecco* (*DMEM/F12*) suplementado con 10% de *Suero Fetal Bovino* (*SFB*) y 1% de antibiótico-antimicótico (*anti-anti*, 100X) (*Gibco Life Technologies*) en una incubadora a 5% de CO₂, 50% de RH y a 37°C (*Incubadora de CO₂ Forma™ Steri-Cult™*, *Thermo Fisher Scientific*). Estas condiciones están en rango estándar de las típicamente utilizadas para el cultivo de este tipo de células [78]. La línea celular fue mantenida en subcultivos semanales en cajas de 25 cm². Para la disgregación de las células se realizó un lavado previo con 1 mL de PBS (buffer *fosfato salino*, 1X, pH 7.4), se añadió 500 µL de *Tripsina-EDTA* (0.25%) *rojo fenol* (*Gibco Life Technologies*) y se incubó durante 1-3 min en condiciones de cultivo, posteriormente se inactivó la tripsina con 500 µL de medio de cultivo nuevo y se recuperó el mililitro que posee las células disgregadas en un tubo el cual fue centrifugado a 1,000g por 5 min, al término de la centrifugación se retiró el sobrenadante y se resuspendieron las células en 1 mL de medio de cultivo nuevo para su posterior uso. El protocolo del ensayo MTT utilizado para la prueba fue el descrito a continuación.

Prueba de citotoxicidad por MTT

En una microplaca de 96 pocillos (Corning) se sembraron 4×10^3 células **Caco-2** en 200 µL de medio *DMEM/F12* suplementado con 10% de *SFB* y 1% de *anti-anti* (100X) por pocillo. Luego de 24 horas y una vez tenida una confluencia del 80-90% se retiró el medio de cultivo, se les agregó 100 µL de medio fresco y las nanopartículas a evaluar. Posteriormente, se dejaron

incubar durante 24 horas más para que se diera la interacción entre las células y el material. Al término de la incubación, se le retiró el medio a cada pocillo para añadirles 100 μL de medio fresco y 20 μL de solución **Bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol (MTT**, Sigma-Aldrich) (5 mg/mL en H_2O *Mili-Q*) para incubar nuevamente en condiciones de cultivo celular. Al cabo de una hora, se descartó el medio y se detuvo la reacción de cada pocillo con 100 μL de *Dimetilsulfóxido (DMSO)* y se leyó la microplaca a 540 nm en un lector de *ELISA (Varioskan™ LUX multi mode microplate reader, Thermo Fisher Scientific)*. Los valores evaluados fueron de **1, 5 y 10 μL** de muestra a una concentración de **1mg/mL** de nanopartículas dispersas en agua desionizada (equivalente a **1 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$**), además, las pruebas se realizaron por triplicado para obtener un promedio de las lecturas de absorbancia y disminuir la probabilidad de errores o factores externos al ensayo.

VII Resultados y discusiones

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos durante el proyecto de investigación. Se muestran los análisis mediante las técnicas de caracterización mencionadas en el capítulo anterior, sobre las propiedades físicas del material. Dado que el propósito principal del presente trabajo es sintetizar un material magnético, luminiscente y biocompatible que pueda ser utilizado como base para diversas aplicaciones en nanobiotecnología, se harán las discusiones correspondientes. A continuación, se detallan los resultados obtenidos de las caracterizaciones.

7.1 Nanopartículas de magnetita Fe_3O_4

7.1.1 SEM

La Figura VII-1 (a-d) muestra las imágenes obtenidas por microscopía electrónica de barrido. En los incisos a-b) se observan nanopartículas con morfologías semiesféricas y con aparente baja dispersión de tamaños por debajo de los 100 nm. Debido a las limitaciones de la técnica y a la preparación de la muestra, no es posible obtener una estadística adecuada para este tamaño de las nanopartículas, por lo cual, esta información se obtendrá a través del TEM. También se observa cómo se forman cúmulos de nanopartículas de magnetita (incisos c-d). Estos cúmulos son formados debido a la falta de un agente estabilizante durante la síntesis por coprecipitación química, sin embargo, como se mencionó en la sección 5.2, no será necesario al recubrir el material con SiO_2 . También, las aglomeraciones disminuirán al darle un tratamiento por baño ultrasónico al momento del recubrimiento.

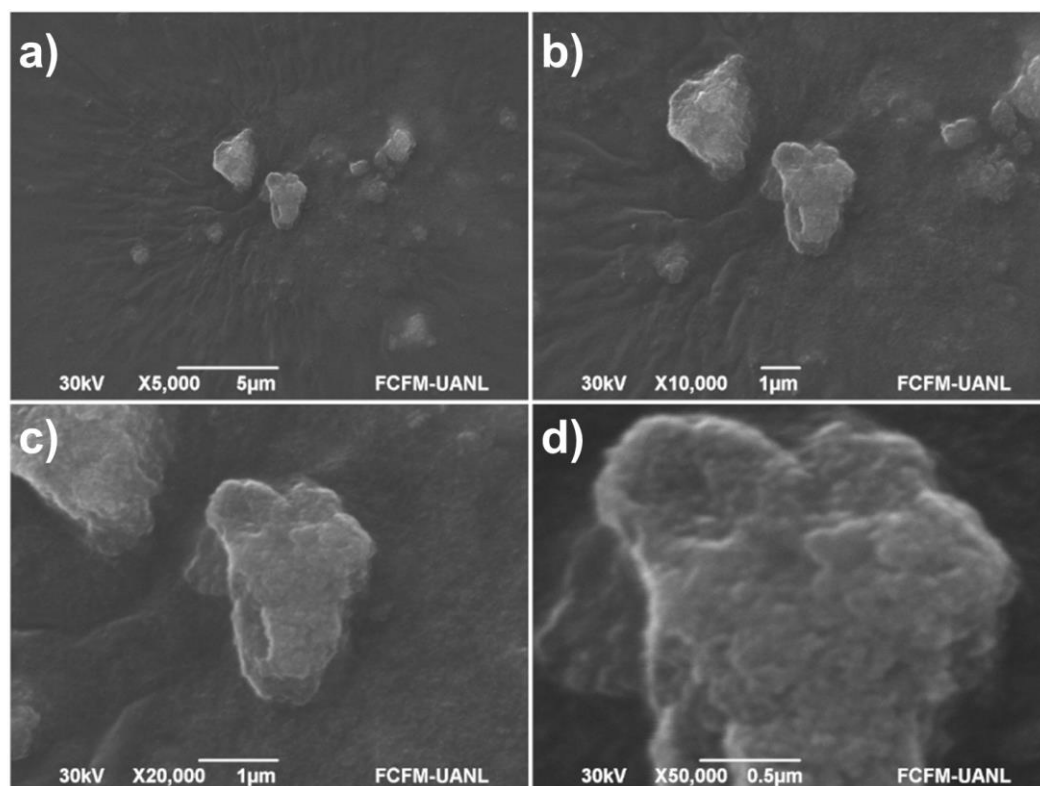


Figura VII-1: (a-d) Imágenes por SEM de nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4)

A pesar de que en este trabajo no estamos priorizando la morfología de las nanopartículas, es importante la homogeneidad del material para posibles aplicaciones futuras, ya que nos permite asegurar su reproducibilidad y que mantendrá sus propiedades. Esta morfología semiesférica y su aparente baja dispersión de tamaños son dos de las principales características que podemos encontrar en la literatura [79] [80] que dan lugar a que el método de coprecipitación química sea uno de los más utilizados para sintetizar este material.

7.1.2 XRD

El análisis estructural de las nanopartículas de magnetita se realizó mediante la difracción de rayos-X (XRD). La Figura VII-2 muestra picos de difracción bien definidos para valores de 2θ de 29.8° , 35.3° , 42.9° , 53.3° ,

56.9° y 62.5° correspondientes a los planos (220), (311), (400), (422), (511) y (440) respectivamente, ampliamente reportados en la literatura [81] y característicos de la magnetita con una estructura cúbica (espinela inversa), comparado con la ficha *ICDD 19-629* [82]. Se calculó el tamaño promedio del *nanocristalito* mediante la Ecuación VI-2 de Debye-Scherrer para el pico de difracción más intenso (311), considerando un factor de forma esférica ($k = 0.89$) y para una fuente de rayos-X de cobre ($\lambda_{Cu} = 1.5418 \text{ \AA}$) dando un valor calculado de $D_{311} = 10.88 \text{ nm}$

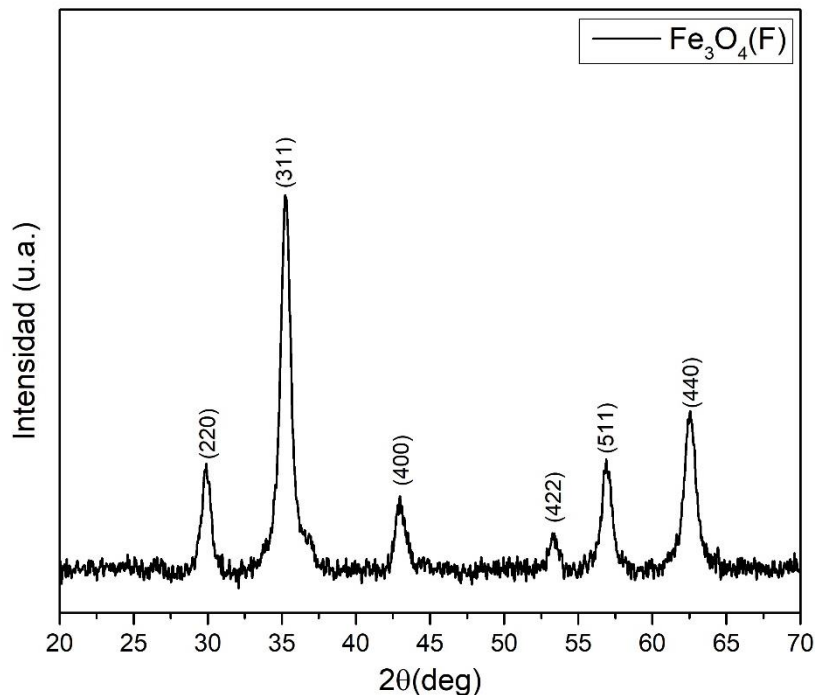


Figura VII-2: Patrón de difracción de rayos X (XRD) de Fe₃O₄

A pesar de no contar con las mediciones de Magnetometría de Muestra Vibrante (VSM) para determinar las propiedades magnéticas del material, estos resultados son importantes ya que se ha reportado que a tamaños de nanocristalito cercanos a 10 nm, las nanopartículas de magnetita presentan un comportamiento *superparamagnético* [83] [84] [85].

7.2 Nanocomposito de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$

7.2.1 SEM

La Figura VII-3 (a-d) muestra imágenes por SEM de las nanopartículas de magnetita recubiertas por dióxido de silicio. Como se mencionó en el apartado 7.1.1, los cúmulos de nanopartículas (inciso a-b) se disminuyeron en gran medida, gracias al tratamiento ultrasónico y al recubrimiento con SiO_2 , promoviendo la estabilización de las nanopartículas, haciéndolo morfológicamente más homogéneo. Así mismo, en los incisos c-d) se observa de manera más clara la morfología semiesférica de las nanopartículas.

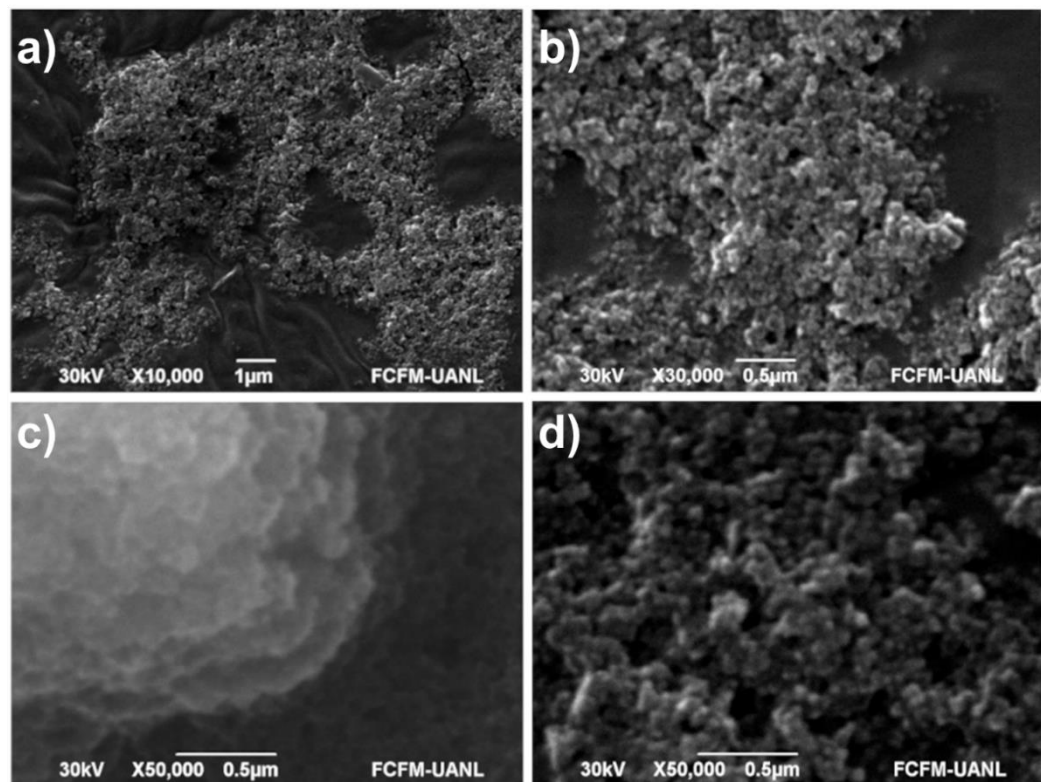


Figura VII-3: Imágenes por SEM de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ (a-d), notándose una mejora en la dispersión del material y uniformidad de tamaños

7.2.2 TEM

Debido al tamaño aparente del nanocomposito de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$, se decidió utilizar el Microscopio Electrónico de Transmisión para determinar mejor su estructura y su morfología. La Figura VII-1Figura VII-4 (a-d) muestra las nanopartículas de Fe_3O_4 (núcleos oscuros) recubiertas por una capa externa de SiO_2 (recubrimiento gris).

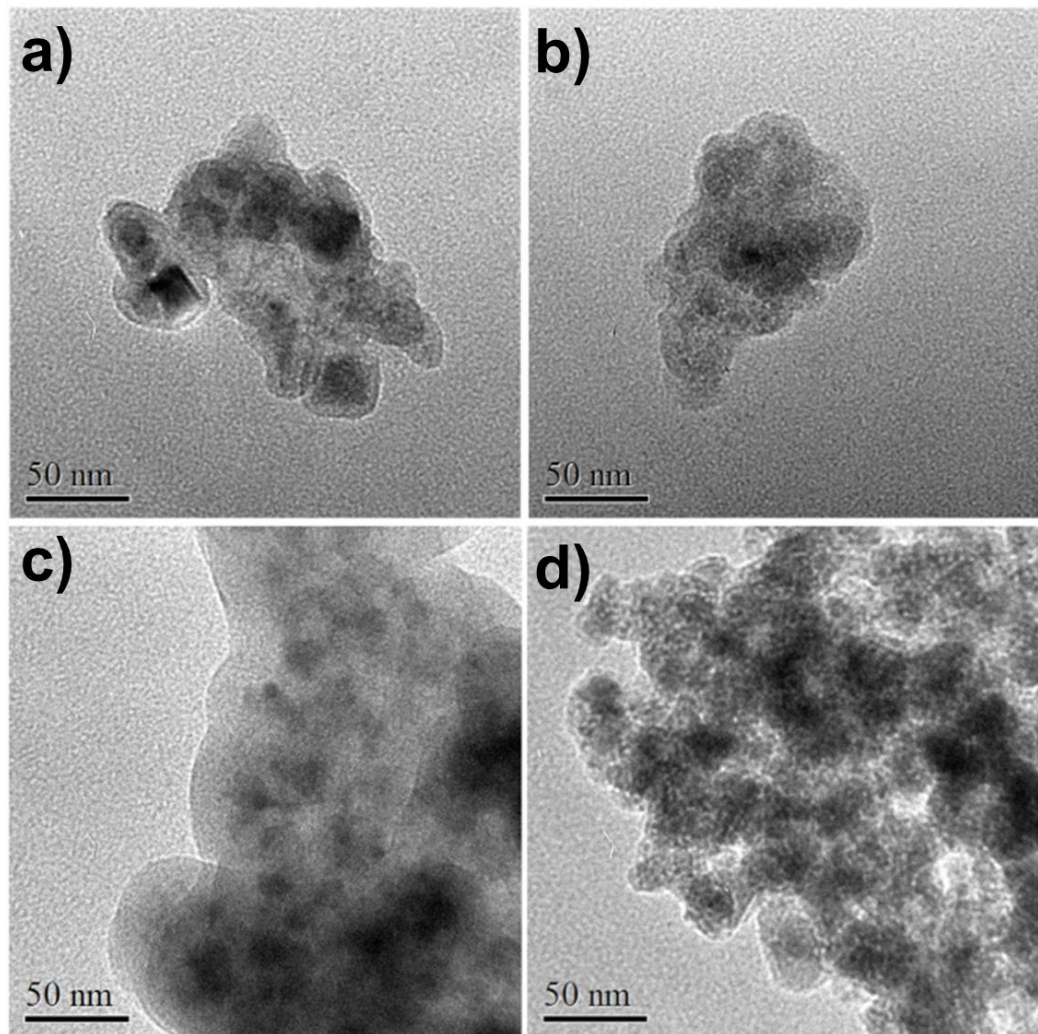


Figura VII-4: (a-d) Imágenes por TEM de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$. Se observa una capa de SiO_2 alrededor de las nanopartículas de Fe_3O_4

Realizando una estadística de distribución de tamaños con un número total de 350 nanopartículas, obtuvimos el histograma de la Figura VII-5 , con un tamaño promedio para las nanopartículas de magnetita de 15.26 nm, valor

aproximado al que se calculó para el tamaño de nanocrystalito con la ecuación de Debye-Scherrer de la sección 7.1.2, una desviación estándar (SD) de 3.7 nm y con una distribución de *Gaussiana* de tamaños (ajuste *Gaussiano*, $R^2 = 0.979$). El tamaño mínimo obtenido fue de 8 nm y con un tamaño máximo aproximado de 26 nm. No hay una manera única de describir la distribución de tamaños de un material, ya que depende de la técnica de caracterización y criterio utilizado, como el criterio de la desviación estándar, el índice de polidispersión (PI o PDI por sus siglas en inglés), coeficiente de variación (COV), cálculo de percentiles, entre otros. En el presente trabajo, se consideró el coeficiente de variación (σ/d , $\sigma=SD$, $d=tamaño\ promedio$) cuyo valor es menor o igual a 0.1 (10%) para partículas monodispersas y 0.15 (15%) para casi monodispersas (*near-monodisperse*) [86] [87]. Por ende, estos resultados nos indican una baja dispersión de tamaños al obtener un COV de 0.24.

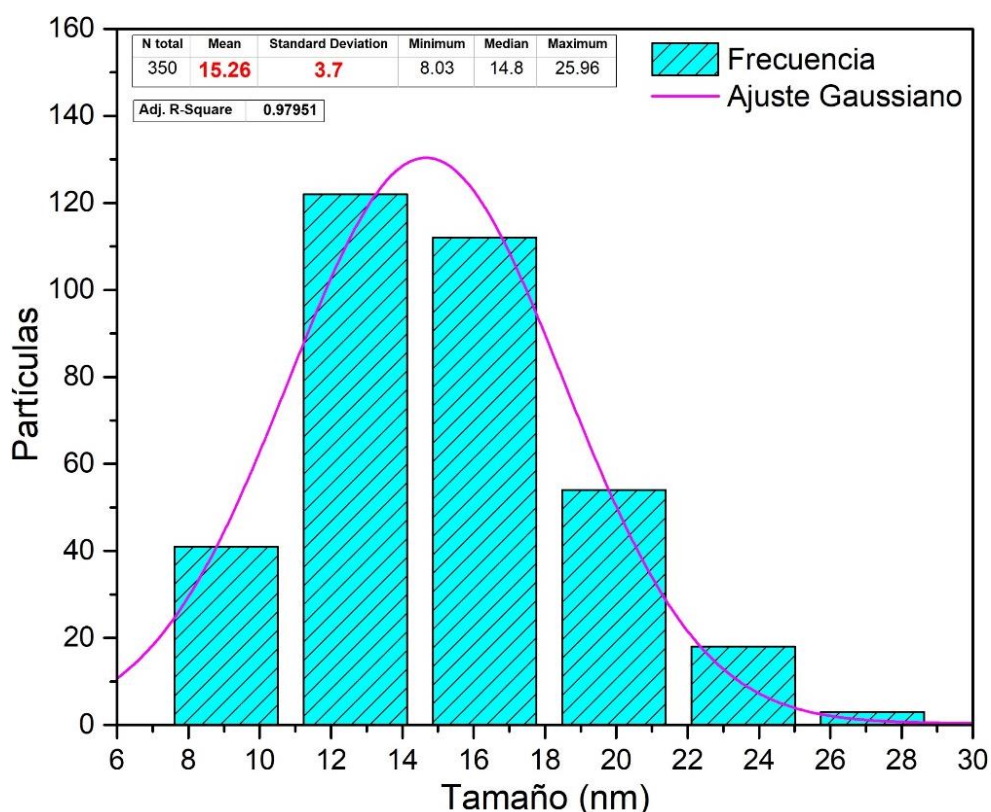


Figura VII-5 Distribución de tamaño de nanopartículas de magnetita

Si bien, no tenemos un tamaño homogéneo del grosor de la capa de SiO₂ que está recubriendo las nanopartículas de Fe₃O₄, este valor varía entre los 10 y 20 nm.

7.2.3 XRD

La Figura VII-6 muestra el patrón de difracción de rayos X correspondiente a Fe₃O₄@SiO₂. Es de esperar que al no implicar calentamiento a temperaturas elevadas o algún otro mecanismo que altere la estructura cristalina durante el recubrimiento con SiO₂, se mantengan los picos de difracción característicos de la magnetita sola, mostrados en la Figura VII-2. Sin embargo, podemos notar un 'pico amplio o ancho' (*broad peak*) entre 20 y 25°, lo que nos indica la presencia del SiO₂ con naturaleza amorfa. Este resultado concuerda con diversos patrones reportados anteriormente en la literatura [88] [89] [90]

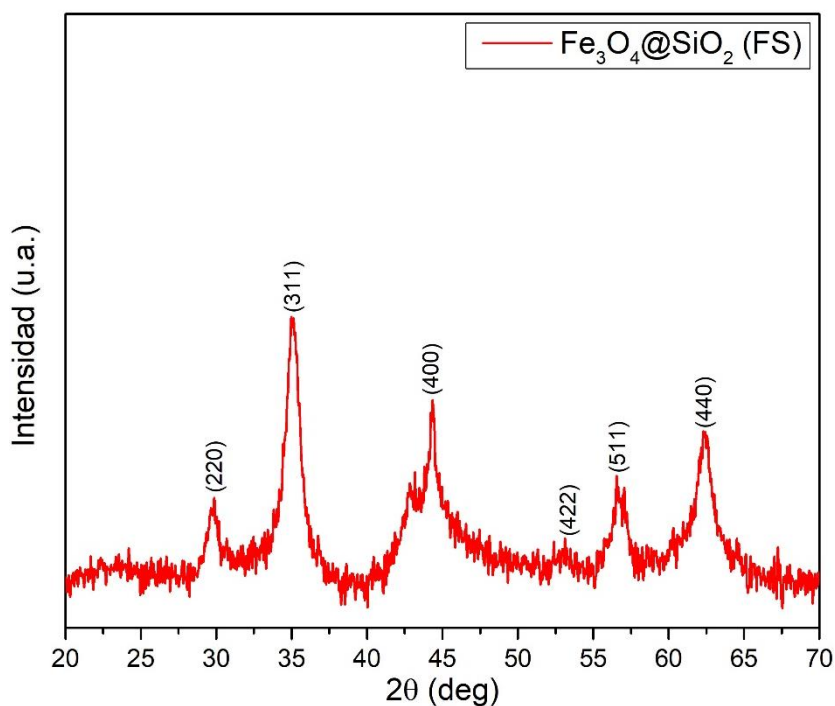


Figura VII-6: Patrón de difracción de rayos X de Fe₃O₄@SiO₂

7.3 CdTeQDs

Para la síntesis de los puntos cuánticos de telurio de cadmio se fijó el pH a 7 y el tiempo de reacción a 10 minutos, variando únicamente la temperatura de calentamiento. Las temperaturas necesarias para obtener los distintos colores de fluorescencia característicos de los CdTeQDs (verde, amarillo, naranja y rojo) se muestran en la Tabla VII-1 y se exhiben los colores de emisión al ser sometidas a luz UV en la Figura VII-7

Color	Temperatura (°C)	Tiempo (Min)
Verde	140	10
Amarillo	150	10
Naranja	160	10
Rojo	169	10

Tabla VII-1: Temperaturas de síntesis para los distintos colores de fluorescencia de CdTeQDs



Figura VII-7: Colores de emisión bajo excitación con luz UV de los CdTeQDs

7.3.1 XRD

Se caracterizó la estructura cristalina de los puntos cuánticos de telurio de cadmio mediante difracción de rayos X, la Figura VII-8 muestra el patrón de difracción. Se identificaron los picos de difracción en los valores 2θ de 25.1° , 41.8° y 49.8° correspondientes a los planos (111), (220) y (311) respectivamente, indicando una estructura cúbica tipo 'blenda de zinc' (*zinc-blend*), comparándolo con la ficha cristalográfica JCPDF No. 19-0191 [91]. Se puede observar cómo los picos son muy amplios, lo cual es una característica de los patrones de difracción de este material debido al tamaño promedio nanométrico del nanocristalito. Para corroborar esto, utilizamos nuevamente la ecuación de Debye-Scherrer (Ecuación VI-2) considerando un factor de forma esférica ($k = 0.89$) y para una fuente de rayos X de cobre ($\lambda_{Cu} = 1.5418 \text{ \AA}$) para el pico (111) dando un valor promedio de $D_{111} = 2.44 \text{ nm}$. Este valor es próximo al reportado por distintos autores que utilizaron metodologías similares [92] [93] [94].

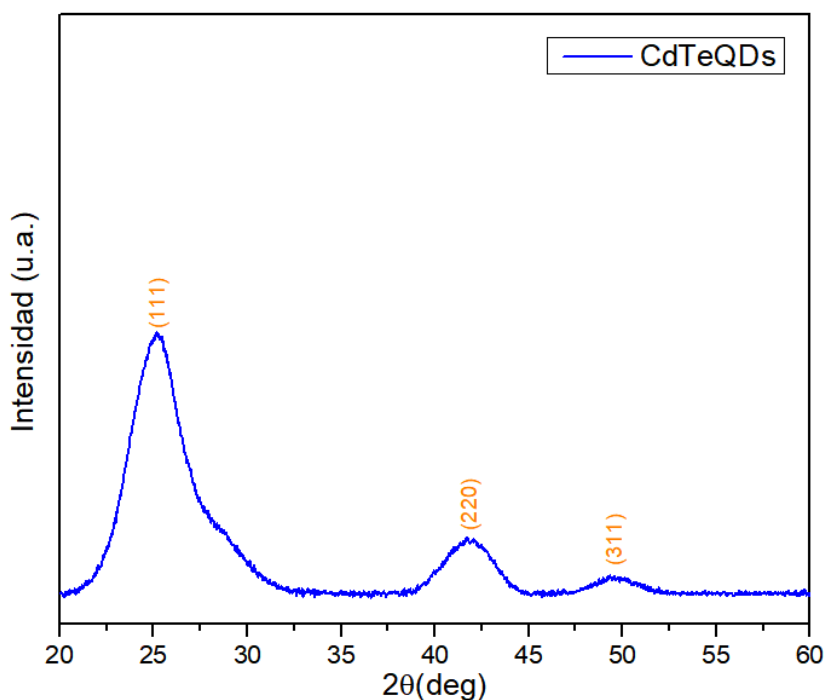


Figura VII-8: Patrón de difracción de rayos X de CdTeQDs mostrando los picos de difracción característicos para este material

7.3.2 UV-vis

La caracterización por espectroscopía ultravioleta visible nos permitió determinar los picos de máxima absorbancia excitónica dependiendo de la fluorescencia de los CdTeQDs. Para aquellos con emisión en verde, el pico de máxima absorbancia es en los 489 nm, el cual se desplaza según aumenta el tamaño del nanocrystal a los 613 nm para los que fluorescen en rojo como se muestra en la Figura VII-9. Estos valores son muy cercanos a los reportados H M Leija Gutiérrez et al 2021 [95], utilizaron el mismo método de síntesis y parámetros similares.

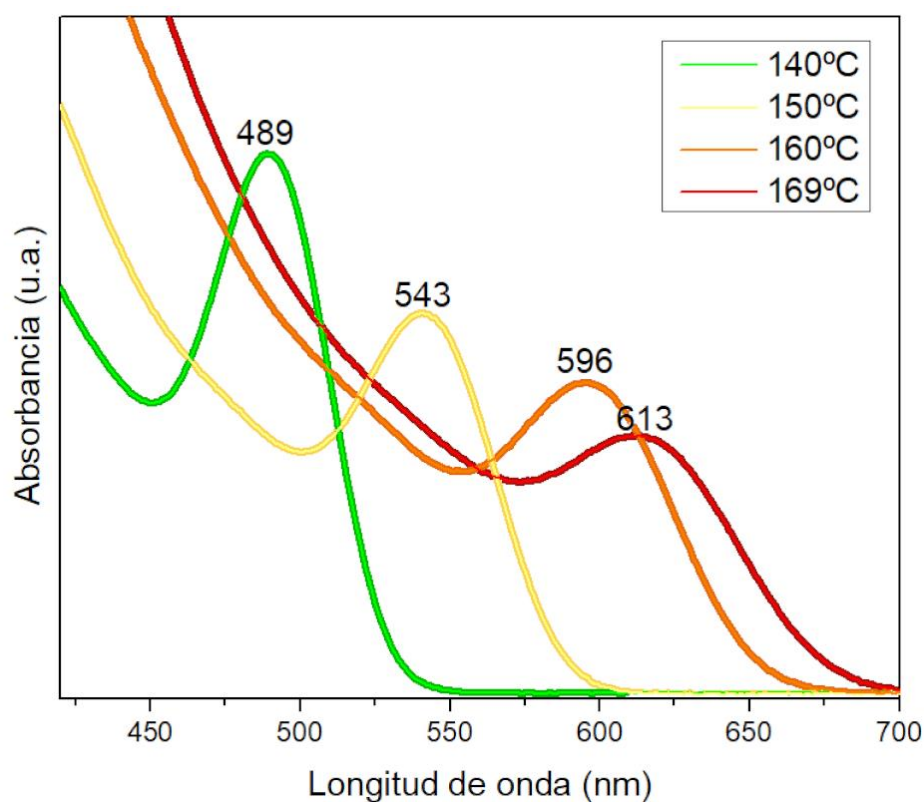


Figura VII-9: Gráfica de las curvas de absorbancia de CdTeQDs para distintos valores de temperatura (140-169°C)

Estos picos de máxima absorbancia nos permiten realizar un cálculo aproximado del tamaño del nanocrystal, obteniendo el band gap del punto cuántico mediante el *método de Tauc* para los valores de máxima

absorbancia y posteriormente resolviendo la Ecuación IV-1 (ecuación de Brus). Los valores calculados se muestran en la Tabla VII-2

CdTeQDs	T (°C)	Max abs (nm)	Band gap (eV)	D _{Brus} (nm) (Ecuación IV-1)
Verde	140	489	2.384	2.31
Amarillo	150	543	2.132	2.73
Naranja	160	596	1.909	3.39
Rojo	169	613	1.806	3.92

Tabla VII-2: Tamaños aproximados de los CdTeQDs calculados con la ecuación de Brus

Estos tamaños son equiparables a los reportados por diversos autores [31] [95] [96] [97], quienes usando una metodología similar a la de este trabajo, obtuvieron valores similares de λ para los picos de máxima absorbancia y mostraron valores de tamaños muy cercanos a los calculados.

7.3.3 Fluorescencia

Continuando con la caracterización de las propiedades ópticas de los CdTeQDs, se obtuvo el espectro de Fluorescencia mostrado en la Figura VII-10 a). Se puede observar cómo los CdTeQDs obtenidos al calentar la solución precursora a 160°C (CdTeQDs naranja) son los que tienen una mayor intensidad de emisión fluorescente, debido a esto, en el siguiente paso de funcionalizar a los nanocompositos de Fe₃O₄@SiO₂ con los CdTeQDs se usaron estos parámetros para asegurar la fluorescencia máxima. También, la Figura VII-10 b) muestra las curvas normalizadas y los valores de los picos de máxima emisión correspondientes a cada muestra, variando desde los 515 nm para los verdes hasta los 670 nm para los que emiten en rojo, valores comparables a los reportados por Fujun Liu et al 2015 [98]. Con estos resultados, podemos corroborar que el color (longitud de onda) con el que emiten los CdTeQDs, tiene un corrimiento al rojo

conforme aumenta el tamaño de los nanocristales, mostrados en la Tabla VII-2.

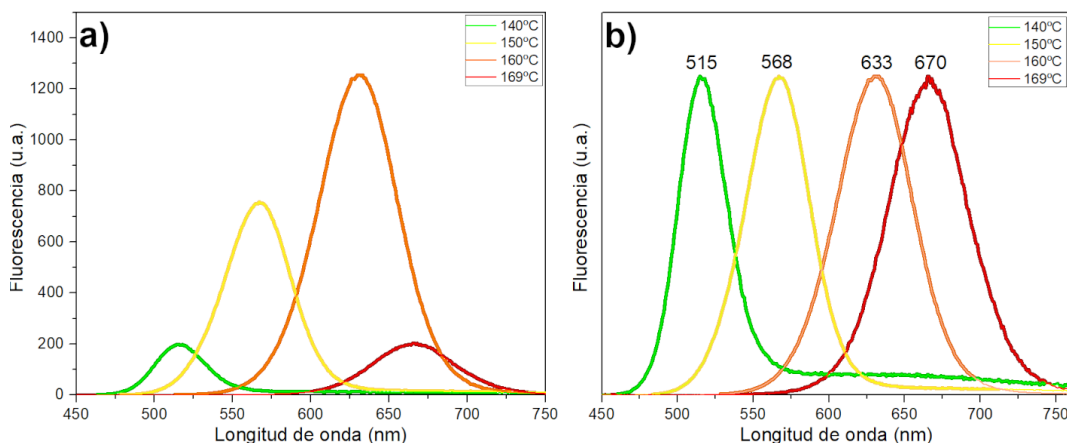


Figura VII-10: a) Curvas de espectroscopía de fluorescencia de CdTeQDs para distintos valores de temperatura (140-169°C) y b) curvas normalizadas mostrando los picos de máxima emisión.

7.4 Nanocompositos Fe₃O₄@SiO₂@CdTeQDs

7.4.1 SEM

La siguiente etapa fue la síntesis y caracterización del nanocomposito de Fe₃O₄@SiO₂@CdTeQDs (FSDQ). La Figura VII-11 muestra las imágenes obtenidas por microscopía electrónica de barrido para esta muestra. Se puede observar en la Figura VII-11 a) que la morfología de las nanopartículas sigue tendiendo a ser esférica y exhiben una mejor uniformidad en el tamaño comparándolas con Fe₃O₄@SiO₂ (sección 7.2.1) y Fe₃O₄ (sección 7.1.1). También disminuyó en gran medida la excesiva aglomeración que se tenía apareciendo pequeños cúmulos o *clusters* de nanopartículas como lo podemos notar en las Figura VII-11 b-c). Estos cúmulos están formados por nanopartículas con tamaños por debajo de los 100nm según la Figura VII-11 d). Para determinar de una mejor manera la estructura, el tamaño y la morfología, se procedió a la caracterización por TEM.

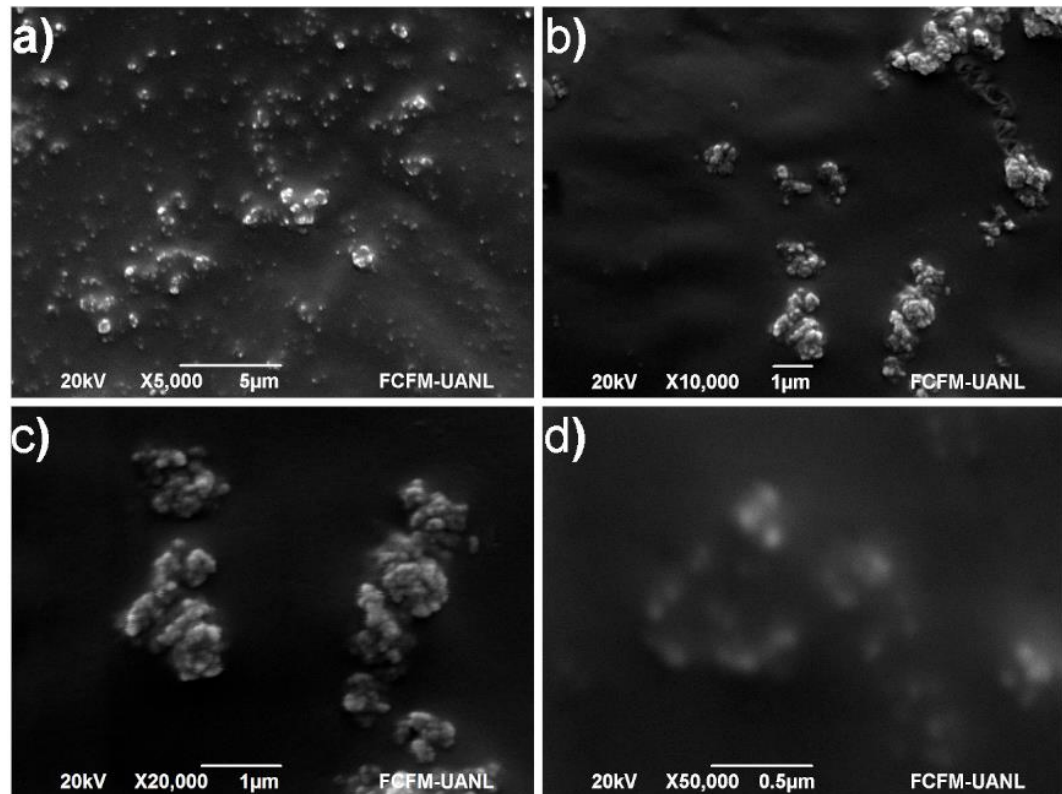


Figura VII-11: Imágenes por SEM (a-d) de FSDQ en las que se observa la morfología y dispersión del material

7.4.2 TEM

En la Figura VII-12 se observan imágenes obtenidas por Microscopía Electrónica de Transmisión de los nanocompositos FSDQ con las cuales se pudo corroborar de manera efectiva la presencia de núcleos de magnetita (las nanopartículas oscuras) envueltos en una matriz de dióxido de silicio (SiO_2) amorfo (recubrimiento más claro).

A pesar de que en la Figura VII-12 a) se muestra que el tamaño del nanocomposito es superior a los 300 nm, el cual sobrepasa al tamaño ideal, es evidente que está formado por partículas nanométricas que coinciden con la distribución de tamaños mostrada en la sección 7.2.2 alrededor de los 15-20 nm. En la Figura VII-12 c-d) se muestran nanocompositos FSDQ con los tamaños ideales y una estructura como la planteada en la sección

5.4 lo cual es ideal para los objetivos planteados de este proyecto y sus potenciales aplicaciones en nanobiotecnología.

En el presente trabajo estos nanocompositos de *FSDQ* no fueron filtrados por ningún método, dando como resultado la gran dispersión de tamaño con el modelo planteado. Es importante mencionar que este problema podría resolverse utilizando filtrados especiales después de su síntesis.

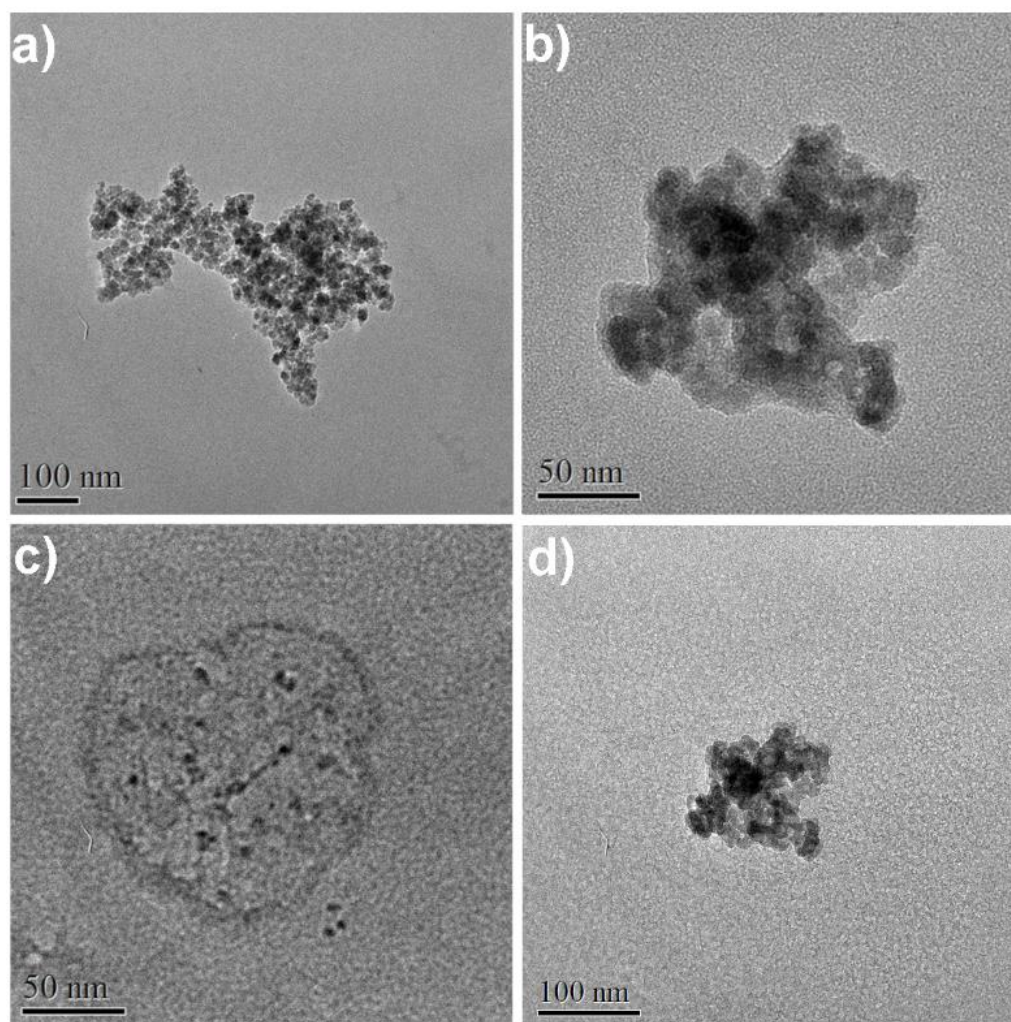


Figura VII-12: Imágenes (a-d) por TEM de $Fe_3O_4@SiO_2@CdTeQDs$ en la que se observan el nanocomposito formado por nanopartículas de magnetita en una matriz de SiO_2 junto a los CdTeQDs

Para corroborar la funcionalización de los puntos cuánticos de telurio de cadmio con los nanocompositos de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ se obtuvieron imágenes TEM de alta resolución (HRTEM) mostradas en la Figura VII-13 (a-d). En la imagen a) se observan planos interatómicos con una distancia interplanar de 3.6 Å. correspondiente a la dirección (111) del CdTe con estructura cúbica de 3.7 Å ampliamente reportado en la literatura [99] [100] [101]. Así mismo, en la imagen del inciso b) se encuentra una distancia interplanar de 4.8 Å correspondiente a la dirección (111) de Fe_3O_4 con estructura cúbica [102] [103] [104]. Las imágenes c-d) contienen las distancias interplanares anteriores comprobando la funcionalización con CdTeQDs de los nanocompositos de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$

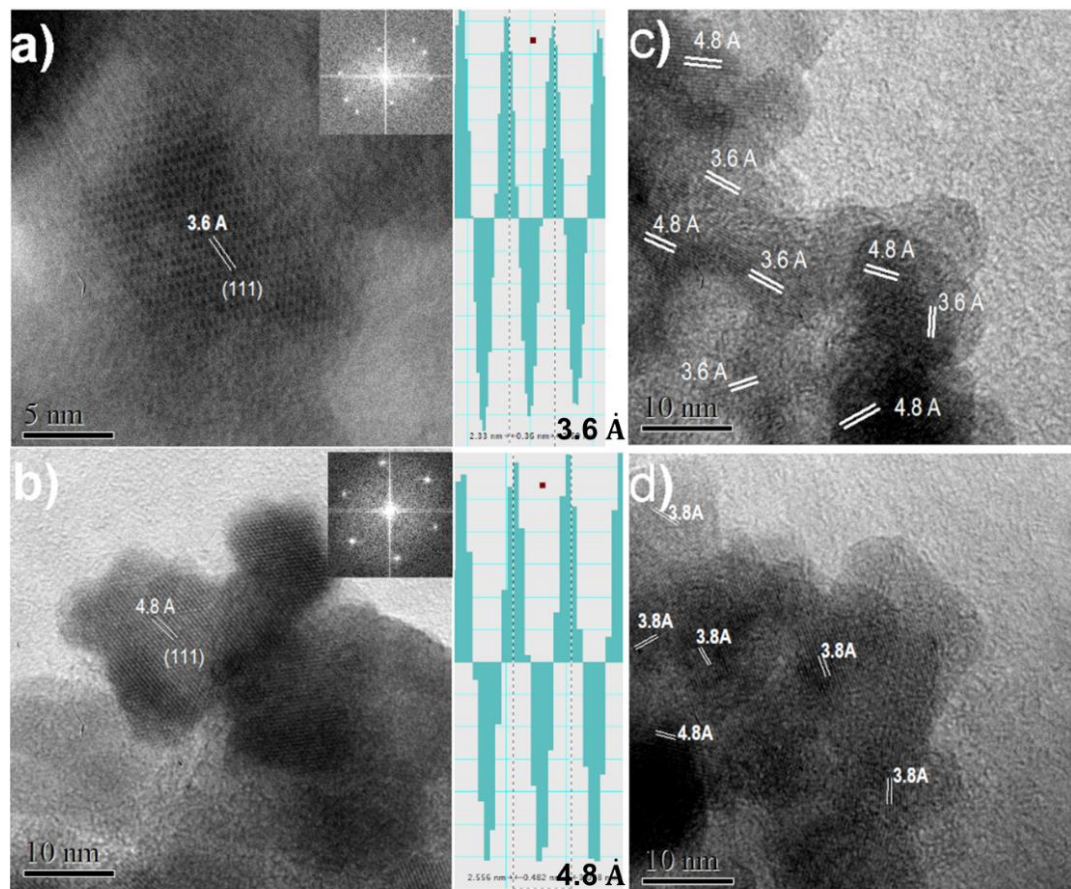


Figura VII-13 Imágenes obtenidas por HRTEM de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CdTeQDs}$. En las figuras a) y b) se observa difracción de electrones (imágenes insertadas) y las distancias interplanares correspondientes a las direcciones (111) de CdTe y (311) de Fe_3O_4 respectivamente. Los incisos c) y d) representan distintas zonas que muestran la estructura del nanocomposito

7.4.3 XRD

Para corroborar la estructura cristalina de las muestras obtenidas, se procedió a caracterizarlas mediante difracción de rayos X. En la Figura VII-14 se observa una comparación entre los patrones de difracción de Fe_3O_4 (F), $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2$ (FS), CdTeQDs y $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2@CdTeQDs$ (FSDQ) mostrados previamente. Observamos como el patrón de difracción de la muestra FSDQ es la combinación entre los patrones de $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2$ (FS) y CdTeQDs mostrados en las secciones 7.2.3 y 7.3.1 respectivamente, se nota claramente la superposición de las fases al ocurrir difracción en los planos (111), (220) y (311) correspondientes al CdTe y los planos (220), (311), (400), (422), (511) y (440) para Fe_3O_4 . Este resultado, junto con los obtenidos gracias a la caracterización por TEM (sección 7.5.2), nos permiten corroborar la funcionalización con CdTeQDs de los nanocompositos de $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2$.

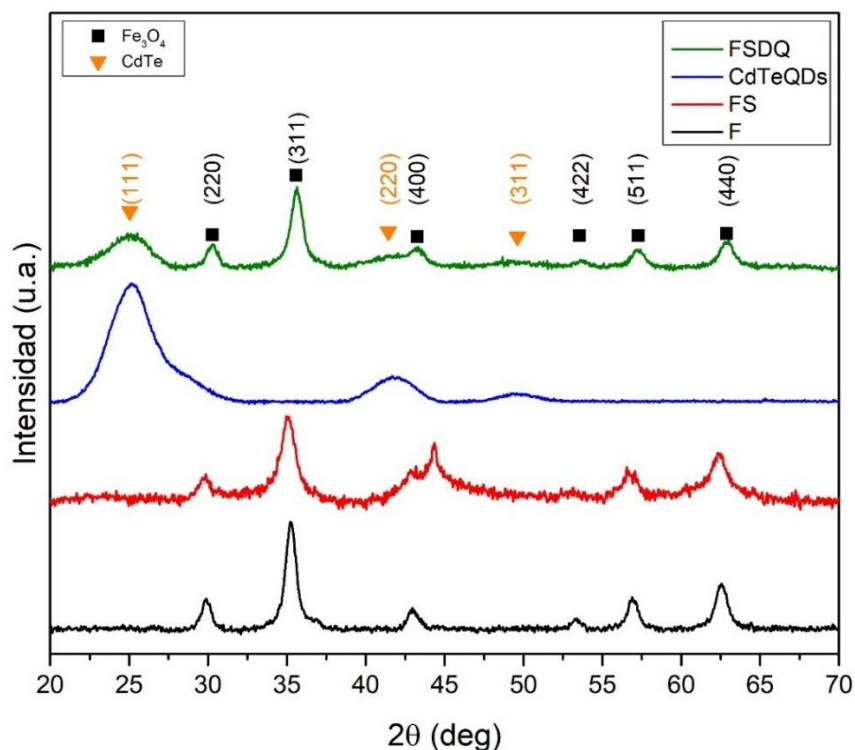


Figura VII-14: Patrón de difracción de rayos X de las muestras de Fe_3O_4 (F), $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2$ (FS), CdTeQDs y $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2@CdTeQDs$ (FSDQ).

7.4.4 Fluorescencia

La luminiscencia tanto de los CdTeQDs y como del nanocomposito de *FSDQ* para su comparación se obtuvo mediante espectroscopía de fluorescencia. El nanocomposito *FSDQ* se puede observar en la Figura VII-15 a-c), en el inciso a), se muestra CdTeQDs y *FSDQ* al ser irradiado por luz ultravioleta (*UV-On*), en el inciso b), se observa el material en luz blanca (*UV-Off*) y en el inciso c) se tiene la muestra *FSDQ* (*UV-On*) en presencia de un imán de neodimio.

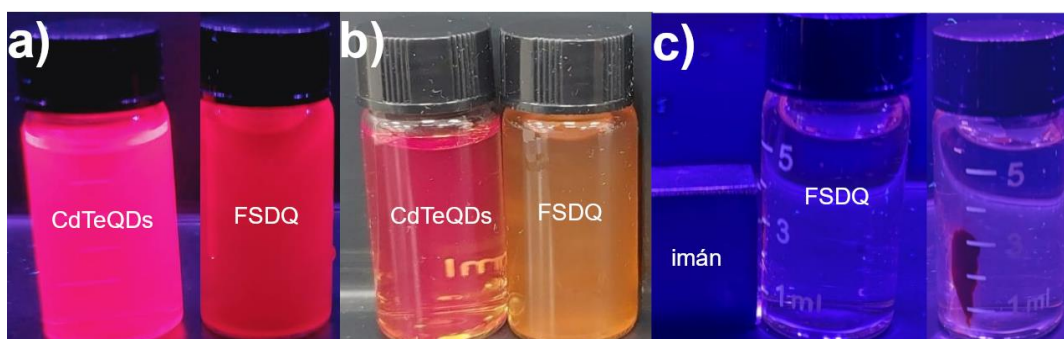


Figura VII-15: Fotografías de CdTeQDs y *FSDQ* con *UV-On* (a) y *UV-Off* (b) así como la atracción magnética entre *FSDQ* y un imán de neodimio (c)

La Figura VII-16 muestra el espectro de Fluorescencia de la muestra *FSDQ* y CdTeQDs (160°C). La disminución en la intensidad de la fluorescencia es provocada por el Fe_3O_4 al tener un fenómeno de *extinción o desactivación fluorescente (quenching)* sobre los CdTeQDs. Esto se debe a que Fe_3O_4 absorbe en el ultravioleta [105], por ende, se disminuyen los fotones con los que son excitados los CdTeQDs al ser irradiados, además de ocurrir un intercambio de cargas y energía. Si se buscara evitar esta disminución, se debe aumentar el grosor del recubrimiento de SiO_2 a costa de disminuir sus propiedades magnéticas y de la posibilidad de tener un corrimiento hacia el azul [106] [107], sin embargo, el material mantiene una fuerte fluorescencia como se puede ver en la Figura VII-15 a) por lo que se optó no modificar el

grosor del SiO₂. Esta disminución en la intensidad de la fluorescencia se ha reportado por diversos autores [108] [109] y generalmente se reporta también un corrimiento al rojo provocado por el cambio de ambiente dieléctrico de los CdTeQDs [110] al estar en una matriz de SiO₂. En este caso, evitamos este corrimiento al rojo al introducir la Dodecilamina como agente de enlace entre estos y observamos como ambos presentan un pico de máxima emisión en 633 nm.

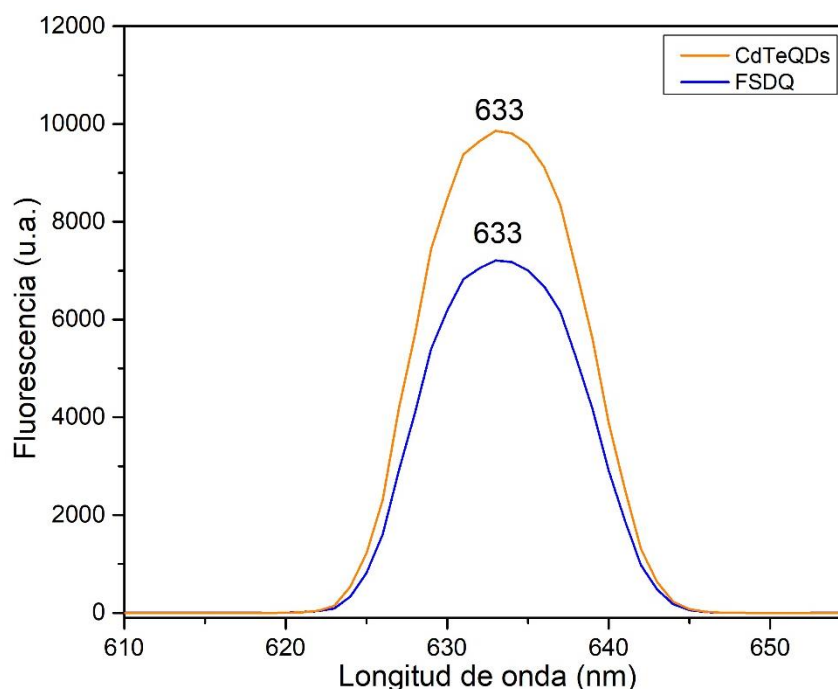


Figura VII-16: Espectro fluorescente de CdTeQDs y FSDQ

7.4.5 Pruebas de Biocompatibilidad MTT

Los resultados de la prueba de biocompatibilidad por MTT realizada en la Facultad de Ciencias Biológicas con células *Caco-2* de carcinoma de colon se muestran en la Figura VII-17. Se obtuvieron los porcentajes de viabilidad celular al interactuar, como mencionamos en la sección 6.2.6, con 1, 5 y 10 μ L de Fe₃O₄@SiO₂@CdTeQDs a una concentración de **1 mg/mL** equivalente a **1 μ g/ μ L** obteniéndose un coeficiente de concentración citotóxica (CC₅₀) de **CC₅₀=3.8 μ g/ μ L** del material. Si bien existen materiales

similares al que presentamos en este trabajo, a fecha de la conclusión del proyecto (abril del 2024), no se han encontrado registros anteriores en la literatura de la viabilidad celular del material $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CdTeQDs}$ al evaluar su citotoxicidad en la línea celular *Caco-2*. Compararemos nuestro resultado con materiales a base de Fe_3O_4 y CdTeQDs los cuales hayan sido estudiados para aplicaciones en el área para tener referencia del grado de biocompatibilidad.

En 2011, J. Ruan et al [111] Reportaron el material " $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{PS}/\text{CdTeQDs}/\text{silica}$ ", evaluaron su biocompatibilidad en células renales embrionarias humanas HEK293 y demostraron su gran potencial en imagenología molecular y terapia hipertérmica. Encontraron que 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ no exhiben toxicidad celular, pero se reduce su viabilidad celular alrededor del 56% cuando utilizaron 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ al cabo de 24h, esto nos da un $\text{CC}_{50}=113.6 \mu\text{g}/\text{mL}$ aproximadamente.

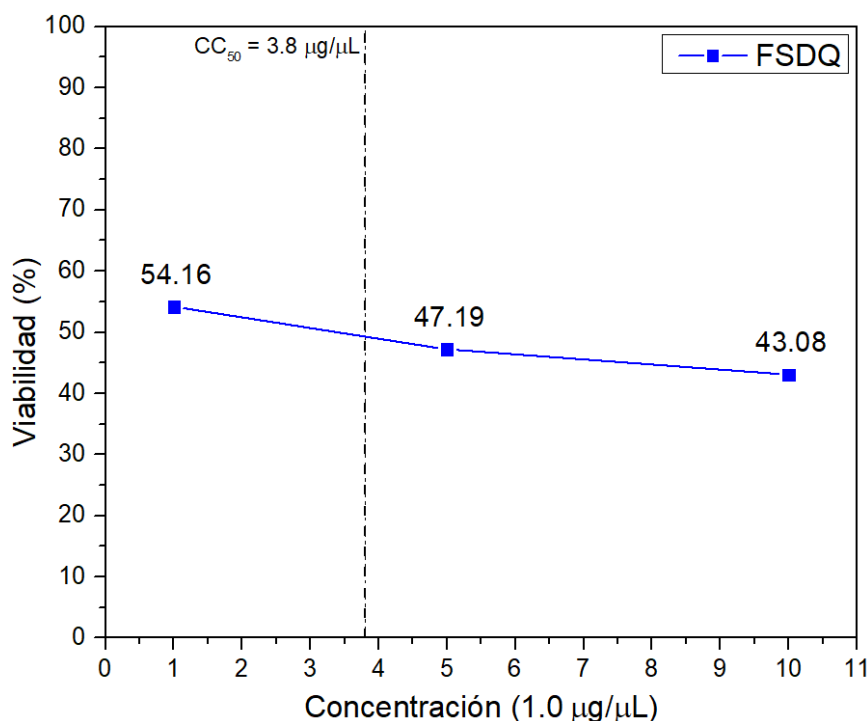


Figura VII-17: Pruebas de biocompatibilidad por ensayo de MTT del material $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CdTeQDs}$ antes de ser recubierto por quitosano, mostrando un $\text{CC}_{50} = 3.8 \mu\text{g}/\mu\text{L}$

Este valor nos indica que tiene una baja biocompatibilidad o una alta citotoxicidad antes de agregar el quitosano.

7.5 Nanocomposito $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CdTeQDs}/\text{Chitosan}$

7.5.1 SEM

Se caracterizó la morfología y la dispersión del material mediante el microscopio electrónico de barrido. La Figura VII-18 a-c) muestra imágenes de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CdTeQDs}/\text{Chitosan}$ (*FSDQC*) notándose una mejora en la uniformidad del material, bajando la dispersión de tamaños y disminuyendo las aglomeraciones. En el inciso d) se puede observar cúmulos de entre 80 y 100 nm los cuales cumplen con los objetivos del proyecto.

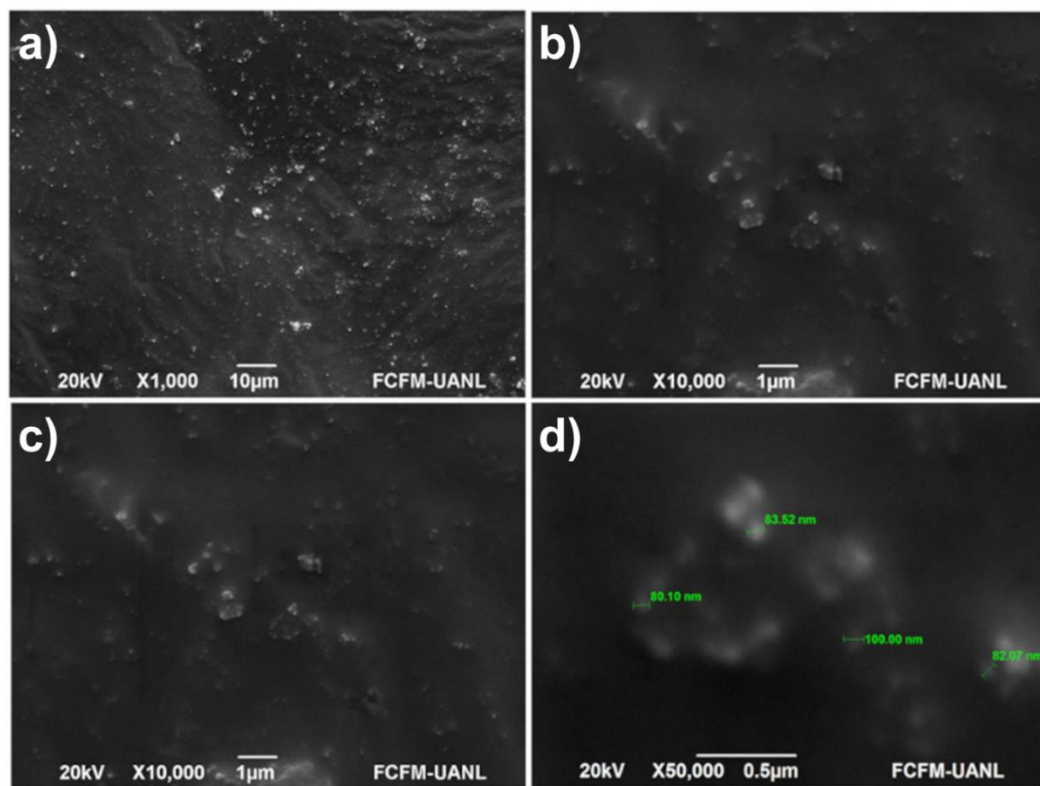


Figura VII-18: (a-d) Imágenes por SEM de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CdTeQDs}/\text{Chitosan}$

7.5.2 TEM

En la Figura VII-19 se muestran las imágenes correspondientes a la caracterización por microscopía electrónica de transmisión del material $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CdTeQDs}/\text{Chitosan}$ (FSDQC). En los incisos a y b) vemos cúmulos de nanopartículas con tamaños superiores a los que se buscan. Estos cúmulos se pueden evitar haciendo un filtrado de la muestra. En los incisos c y d) se observa el nanocomposito con características estructurales similares a las propuestas en el presente trabajo, donde se identifican nuevamente las distancias interplanares de la magnetita (4.8 Å) y los CdTeQDs (3.6 Å) ambos en la dirección (111) que mencionamos en la sección 7.4.2

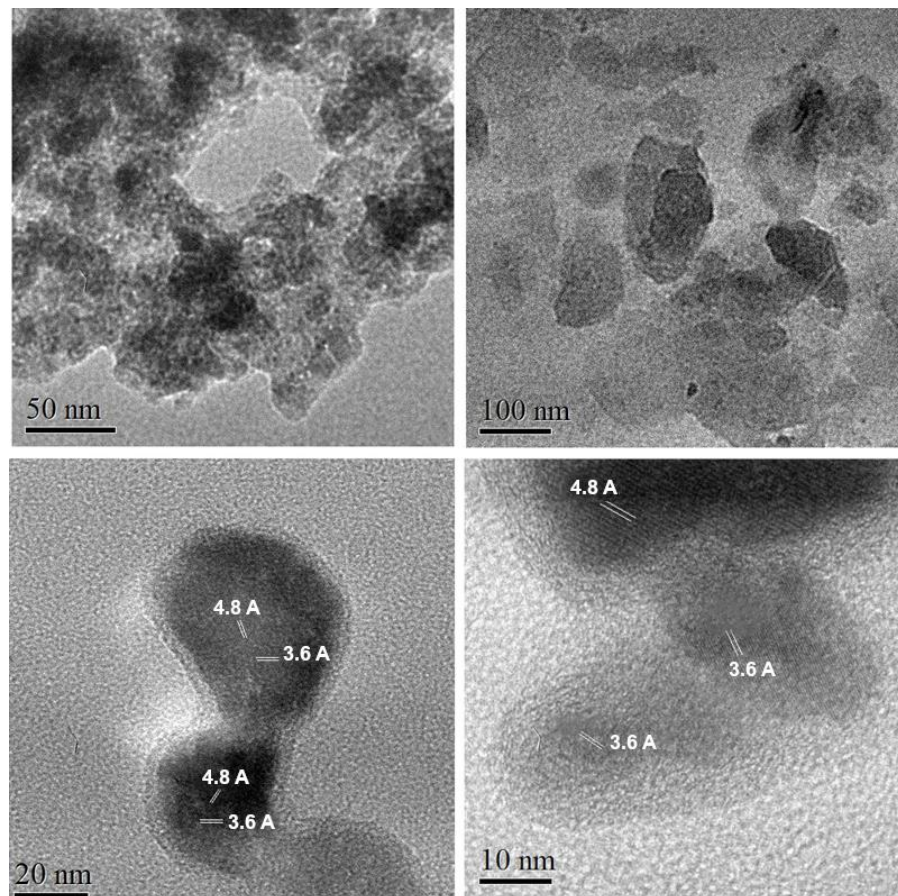


Figura VII-19: Imágenes por TEM de (FSDQC) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CdTeQDs}/\text{Chitosan}$. En las imágenes c) y d) se pueden observar distancias interplanares correspondientes a Fe_3O_4 (4.8 Å) y CdTe (3.6 Å)

Tomando como referencia la Figura VII-20, podemos notar una estructura similar a la planteada en la sección 5.5, donde se observa la capa de SiO₂ recubriendo magnetita y otra capa de Chitosan en el exterior del nanocomposito. Este contraste entre las capas de SiO₂ y de quitosano son identificables al comparar estas imágenes con lo reportado en la literatura, en la que diversos autores las han notado al trabajar con materiales a base de Fe₃O₄@SiO₂@Chitosan [112] [113] [114] [115]

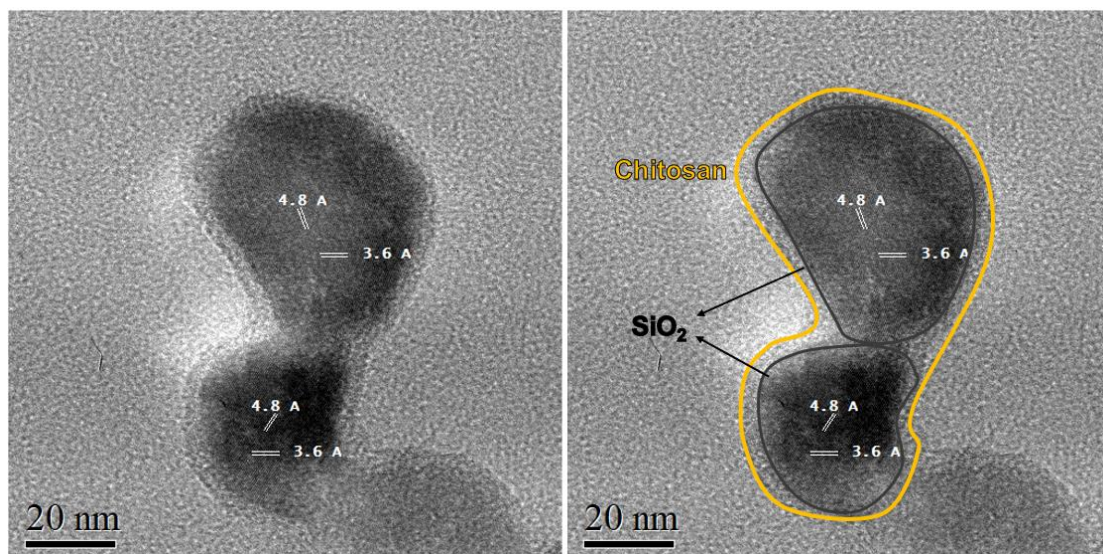


Figura VII-20: Estructura del material $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CdTeQDs}/\text{Chitosan}$ en la que se observa la capa de SiO₂ y de Chitosan

7.5.3 Fluorescencia

En las imágenes presentadas a continuación (Figura VII-21 a-b) se muestra CdTeQDs, FSDQ y FSDQC con *UV-On* (a) y *UV-Off* (b). El inciso c) muestra FSDQC con *UV-On* en presencia de un imán de neodimio y el inciso d) la comparación entre antes (FSDQ) y después (FSDQC) del Chitosan, se mantiene la fluorescencia luego de dicho recubrimiento y no se observa un cambio sustancial a simple vista en la fluorescencia del material.

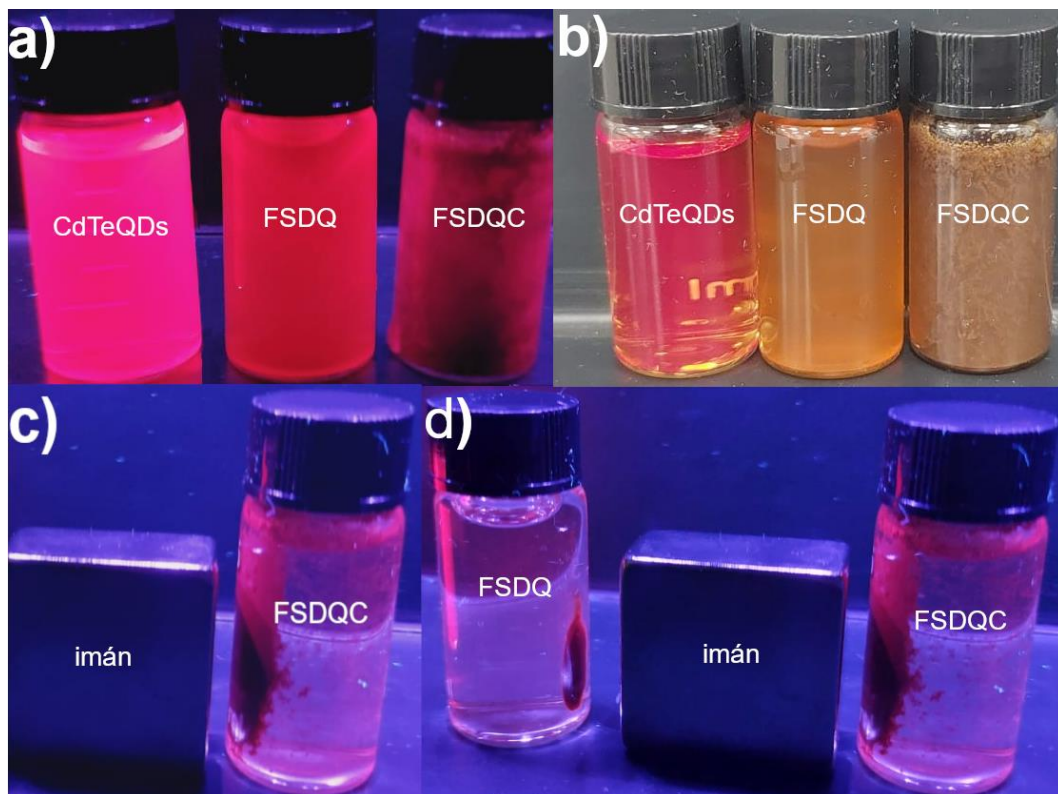


Figura VII-21: CdTeQDs, FSDQ y FSDQC con UV-On (a), UV-Off (b), FSDQC en presencia de un imán de neodimio (c) y comparativa entre FSDQ y FSDQC en presencia del imán

Se obtuvo el espectro de fluorescencia de *FSDQC*, resultados presentados en la Figura VII-22 a). A pesar de que se observa una disminución considerable en la intensidad de la fluorescencia con respecto a *FSDQ*, esto es debido principalmente a la diferencia en la concentración de las muestras analizadas. La Figura VII-22 b) muestra que el material se mantiene altamente luminiscente a pesar de estas mediciones. Si bien no podemos descartar una pérdida en la fluorescencia al incorporar el quitosano, diversos autores que han trabajado con materiales a base de QDs-Chitosan reportan desde pérdidas muy bajas [116], pérdidas significativas [117] hasta un aumento en la fluorescencia [118] dependiendo del tipo de quitosano utilizado, pH y relación QDs/Chitosan.

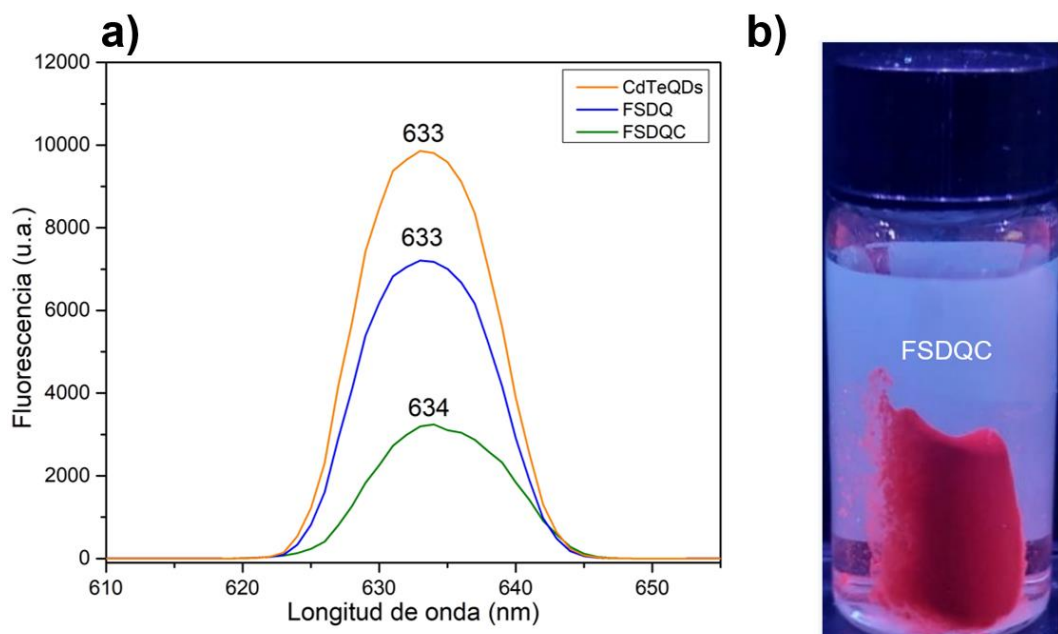


Figura VII-22: a) espectro de Fluorescencia de CdTeQDs, FSDQ y FSDQC, b) Fotografía de FSDQC donde se observa que se mantiene altamente luminiscente

7.5.4 Pruebas de Biocompatibilidad MTT

Las pruebas de biocompatibilidad por MTT de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CdTeQDs}/\text{Chitosan}$ son cruciales para corroborar la factibilidad y las potenciales aplicaciones que tiene este novedoso material. Aunque el objetivo del proyecto no es utilizarlo en una aplicación específica, es importante determinar los lineamientos y las condiciones a las cuales pueda ser seguro utilizar el nanocomposito.

La Figura VII-23 recopila los resultados obtenidos de la prueba de citotoxicidad, mostrando una considerable mejoría en el porcentaje de viabilidad celular comparado con $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CdTeQDs}$, demostrando que el recubrimiento con Chitosan (quitosano) disminuye en gran medida la citotoxicidad. Si tomamos como referencia el valor de la concentración citotóxica antes del recubrimiento con quitosano ($C_{50}=3.8\mu\text{g}/\mu\text{L}$) de la muestra “**FSDQ**”, encontramos que a esta concentración tenemos una

viabilidad estimada del **94.8%** luego del recubrimiento, incluso sin ver una disminución de la viabilidad celular a una concentración de **1 µg/µL**. Además, es sumamente importante notar que la concentración real de las pruebas es de **1 mg/mL** en dosis de **1, 5 y 10 µL**, razón por la cual se reportan datos en **µg/µL**.

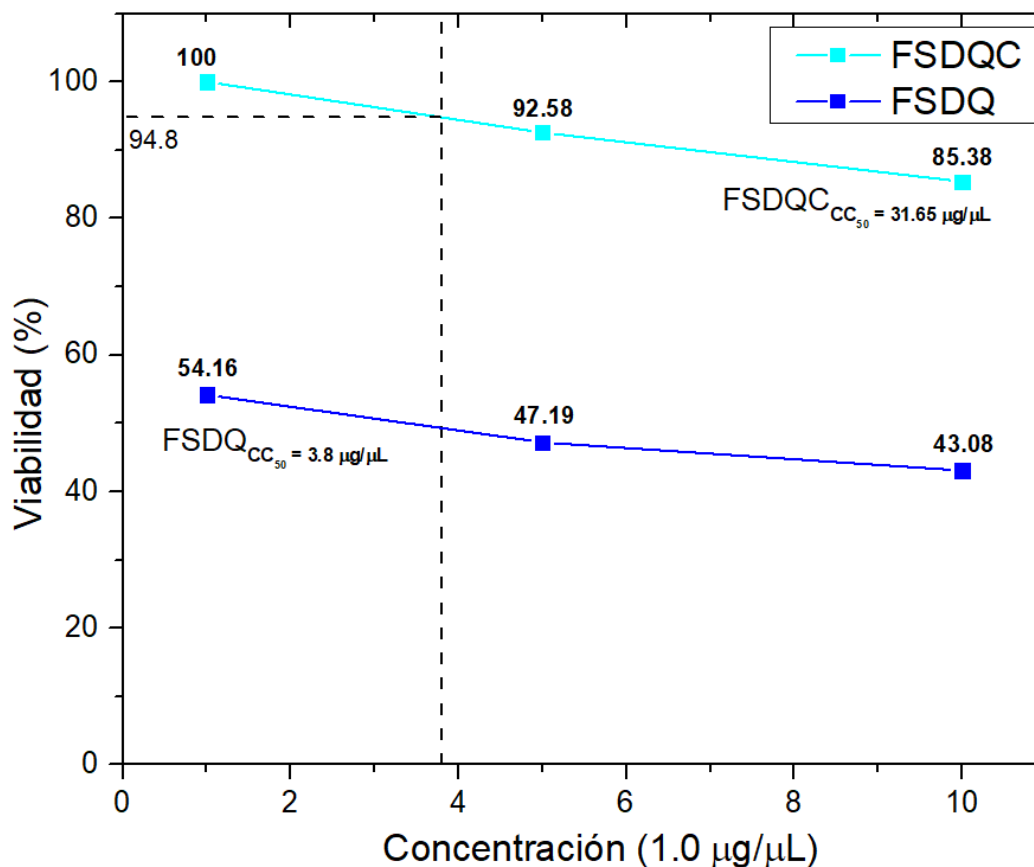


Figura VII-23: Resultados de la prueba de biocompatibilidad por MTT del nanocomposito $Fe_3O_4@SiO_2-CdTeQDs/Chitosan$ comparado con $Fe_3O_4@SiO_2-CdTeQDs$

Estos resultados son muy prometedores, en 2012 J. M. Shen et al [119] reportaron un nanocomposito a base de $Fe_3O_4@CMCH@CdTeQDs@CMCH$ (“CMCH” = Carboxymethyl chitosan o carboximetil quitosano) con el que mostraron su aplicación como transporte de fármacos (ADM: *adriamycin*) y la obtención de imágenes celulares (*celular Imaging*). Al realizar un estudio por MTT en células hepáticas

humanas normales y cancerosas, L02 y HepG2 respectivamente, obtuvieron una baja citotoxicidad y una compatibilidad celular favorable a una máxima concentración de **1 mg/mL** con porcentajes de viabilidad del 85% para L02 y del 70% para HepG2. Años después en el 2014, J. Ou, et al [120] analizaron por ensayo de MTT el nanocomposito "*Fe₃O₄/SiO₂/graphene–CdTe QDs/CS*" ("CS" = Chitosan) como medio de transporte de fármacos (*5-fluorouracil*) con una línea celular *hepatoma SMMC-7721* (cáncer de hígado) y encontraron que no mostró señales obvias de toxicidad a una concentración de **25 µg/mL** al no hacer que disminuyera la viabilidad celular por debajo del 80%. Este mismo año, G. Wang et al [121] reportaron una viabilidad superior al 90% a una concentración de **1000 µg /mL** en células humanas de cáncer de próstata PC3M al estudiar *Fe₃O₄–CdTe@SiO₂–carboxymethyl chitosan* para imágenes celulares y entrega magnética dirigida de fármacos.

Si bien son otras líneas celulares y la citotoxicidad del material puede depender de otros factores, está claro que al obtener un valor del **85.38%** de viabilidad celular para la línea *Caco-2* a una concentración máxima de **10 µg/µL**, el material muestra biocompatibilidad. De esta manera, la concentración máxima evaluada en este trabajo es equivalente a más de 400 veces la reportada por J. Ou, et al. e incluso superior o igual a las mencionadas anteriormente, notándose buena biocompatibilidad dando indicios de su potencial uso en diversas aplicaciones. Haciendo una interpolación lineal de los datos, podemos encontrar un **CC₅₀=31.65 µg/µL**, sin embargo, este valor solamente es referencial debido a que la disminución de la viabilidad celular depende de factores que generalmente no presentan un comportamiento lineal. Para encontrar el valor real, es necesario evaluar concentraciones superiores a las analizadas en este proyecto.

VIII Conclusiones

Se obtuvieron nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4) con alta respuesta magnética mediante el método de coprecipitación química. Al analizarlas por XRD, se encontró que tienen estructura cúbica y la caracterización por TEM permitió determinar su tamaño promedio de $15.2 \text{ nm} \pm 3.7 \text{ nm}$.

Las nanopartículas se recubrieron con dióxido de silicio a través del método sol-gel, obteniéndose el nanocomposito $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ con un coeficiente de variación de 0.24, dejando ver una baja dispersión de tamaños.

Se sintetizaron puntos cuánticos de telurio de cadmio identificando su estructura cúbica tipo blenda de zinc mediante XRD, además, se encontraron sus picos de máxima absorbancia y fluorescencia mediante espectroscopía ultravioleta-visible y de fluorescencia respectivamente.

Se obtuvieron nanocompositos de $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2@ \text{CdTeQDs}$ magnéticos y luminiscentes, los cuales mostraron baja biocompatibilidad antes de incorporar el quitosano al ser evaluada por ensayo MTT en células *Caco-2*.

Fue identificada la formación del nanocomposito $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2@ \text{CdTeQDs/Chitosan}$ mediante TEM, con tamaños cercanos a los propuestos, manteniendo una alta fluorescencia al ser irradiado con luz UV y mostrando alta atracción magnética al acercarse un imán de neodimio.

Se han reportado por primera vez pruebas de citotoxicidad por ensayo de MTT en la línea celular *Caco-2* del nanocomposito $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2@ \text{CdTeQDs/Chitosan}$.

El ensayo de MTT demostró una alta biocompatibilidad en la línea celular Caco-2 del nanocomposito $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CdTeQDs}/\text{Chitosan}$, al obtener un 85.38% de viabilidad celular a una concentración de 1mg/mL ($\mu\text{g}/\mu\text{L}$) y una dosis máxima de 10 μL demostrando su potencial aplicación en nanobiotecnología.

IX Trabajo a futuro

Para futuros proyectos, se sugiere evaluar la citotoxicidad del nanocomposito en otras líneas celulares y corroborar su biocompatibilidad.

Disminuir la dispersión de tamaños por medio de filtrados especiales para obtenerlos dentro del rango establecido viable para aplicaciones *in-vivo*, abarcando la mayor cantidad de aplicaciones posibles.

Asegurar la optimización de las propiedades ópticas del nanocomposito FSDQC como la intensidad de Fluorescencia (*PL*), Rendimiento cuántico (*QY*) y su estabilidad con el paso del tiempo

Comenzar con la evaluación del material en alguna de las aplicaciones planteadas en el presente trabajo.

X Bibliografía

- [1] WHO, «Organización Mundial de la Salud,» 9 Diciembre 2020. [En línea]. Available: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
- [2] K. Kalimuthu, B. Cha, S. Kim y K. Park, «Eco-friendly synthesis and biomedical applications of gold nanoparticles: A review.,» *Microchemical Journal*, vol. 152, 2020.
- [3] M. Qin, M. Xu, L. Niu, Y. Cheng, X. Niu, J. Kong, X. Zhang, Y. Wei y D. Huang, «Multifunctional modification of Fe₃O₄ nanoparticles for diagnosis and treatment of diseases: A review,» *Frontiers fo Materials Science*, vol. 15, nº 1, pp. 36-53, 2021.
- [4] E. Kozenkova, K. Levada, M. v. Efremova, A. Omelyanchik, Y. A. Nalench, A. S. Garanina, S. Pshenichnikov, D. G. Zhukov, O. Lunov, M. Lunova, I. Kozenkov, C. Innocenti, A. M., M. A. Abakumov, C. Sangregorio y V. & Rodionova, «Multifunctional Fe₃O₄-Au nanoparticles for the MRI diagnosis and protential treatment of liver cancer,» *Nanomaterials*, vol. 10, nº 9, pp. 1-15, 2020.
- [5] V. E. Borisenko y S. Ossicini, «From NAA (Neutron Activation Analysis) to Nyquist-Shannon Sampling Theorem,» de *What is What in the Nanoworld (A Handbook on Nanoscience and Nanotechnology)*, Wiley-VCH, 2012, p. 315–333.
- [6] J. Hulla, S. Sahu y A. & Hayes, «Nanotechnology,» *Human & Experimental Toxicology*, vol. 34, nº 12, pp. 1318-1321, 2015.
- [7] M. Ruggeri, E. Bianchi, S. Rossi, B. Vigani, M. C. Bonferoni, C. Caramella y F. Ferrari, «Nanotechnology-Based Medical Devices for the Treatment of Chronic Skin Lesions: From Research to the Clinic,» *Pharmaceutics*, vol. 12, nº 9, p. 815, 2020.
- [8] S. K. Metkar y K. Girigoswami, «Diagnostic Biosensors in Medicine-a Review.,» *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology.*, vol. 17, pp. 271-283, 2019.

- [9] Q. Hu, H. Li, L. Wang, H. Gu y C. Fan, «DNA Nanotechnology-Enabled Drug Delivery Systems,» *Chemical Reviews*, vol. 119, nº 10, pp. 6459-6506, 2019.
- [10] S. Sahani y Y. C. Sharma, «Advancements in applications of nanotechnology in global food industry,» *Food Chemistry*, vol. 342, p. 128318, 2021.
- [11] A. C. Santos, F. Morais, A. Simões, I. Pereira, J. A. D. Sequeira, M. Pereira-Silva y A. Ribeiro, «Nanotechnology for the development of new cosmetic formulations,» *Expert Opinion on Drug Delivery*, vol. 16, nº 4, pp. 313-330, 2019.
- [12] R. Bissessur, «Nanomaterials applications,» de *Polymer Science and Nanotechnology*, R. Narain, Ed., Elsevier, 2020, pp. 435-453.
- [13] M. Song, C. Liu, S. Chen y W. Zhang, «Nanocarrier-based drug delivery for melanoma therapeutics,» *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, nº 4, p. 1873, 2021.
- [14] M. Fakruddin, Z. Hossain y H. Afroz, «Prospects and applications of nanobiotechnology: a medical perspective.,» *Journal of Nanobiotechnology*, vol. 10, nº 1, p. 31, 2012.
- [15] K. Pfeifer, I. Ergal, M. Koller, M. Basen, B. Schuster y K. M. R. Simon, «Archaea biotechnology.,» *Biotechnology Advances*, vol. 47, nº 107668, 2021.
- [16] A. Farzin, S. Etesami, J. Quint, A. Memic y A. Tamayol, «Magnetic Nanoparticles in Cancer Therapy and Diagnosis.,» *Advanced Healthcare Materials*, vol. 9, p. 1901058, 2020.
- [17] Y. Liang, L. Zhang, M. Chen, L. Fan, W. Liao, Y. Xun, L. Fu, J. Liu, F. Liu y A. Yang, «Anisotropic shaped Fe₃O₄ nanoparticles: Microwave-assisted thermal decomposition synthesis and their electromagnetic properties,» *AIP Advances*, vol. 10, nº 8, p. 085208, 2020.
- [18] A. Rajan, B. Kaczmarek-Szczepańska y N. K. & Sahu, «Magneto-thermal response of Fe₃O₄@ CTAB nanoparticles for cancer hyperthermia applications,» *Materials Today Communications*, vol. 28, p. 102583, 2021.

- [19] R. Y. Hong, B. Feng, L. L. Chen, G. H. Liu, H. Z. Li, Y. Zheng y D. G. & Wei, «Synthesis, characterization and MRI application of dextran-coated Fe₃O₄ magnetic nanoparticles.,» *Biochemical Engineering Journal*, vol. 42, n° 3, pp. 290-300, 2008.
- [20] Y. Zhao, W. Song, D. Wang, H. Ran, R. Wang y Y. .. & L. P. Yao, «Phase-shifted PFH@ PLGA/Fe₃O₄ nanocapsules for MRI/US imaging and photothermal therapy with near-infrared irradiation.,» *ACS applied materials & interfaces*, vol. 7, n° 26, pp. 14231-14242., 2015.
- [21] A. Gandon, C. Nguyen, S. Kaliaguine y T. Do, «Synthesis of single-phase and controlled monodisperse magnetite Fe₃O₄ nanoparticles.,» *Canadian Journal Of Chemical Engineering*, vol. 99, n° 2, pp. 479-488, 2021.
- [22] D. Stueber, J. Villanova, I. Aponte, Z. Xiao y V. Colvin, «Magnetic Nanoparticles in Biology and Medicine: Past, Present, and Future Trends.,» *Pharmaceutics*, vol. 13, n° 7, p. 943, 2021.
- [23] R. Bhateria y R. & Singh, «A review on nanotechnological application of magnetic iron oxides for heavy metal removal.,» *Journal of Water Process Engineering*, vol. 31, p. 100845., 2019.
- [24] T. P. Raming, A. J. Winnubst, v. Kats, 1. M. y A. P. & Philipse, «The synthesis and magnetic properties of nanosized hematite (α-Fe₂O₃) particles.,» *Journal of Colloid and Interface Science*, vol. 249, n° 2, pp. 346-350., 2002.
- [25] S. Kour, R. K. Sharma, R. Jasrotia y V. P. & Singh, «A brief review on the synthesis of maghemite (γ-Fe₂O₃) for medical diagnostic and solar energy applications.,» *n AIP Conference Proceedings* , vol. 2142, n° 1, p. 090007, 2019.
- [26] E. O. Chukwuocha, M. C. Onyeaju y T. S. T. & Harry, «Theoretical Studies on the Effect of Confinement on Quantum Dots Using the Brus Equation.,» *World Journal of Condensed Matter Physics*, vol. 2, n° 2, p. 96–100, 2012.
- [27] D. S. Kumar, B. J. Kumar y H. Mahesh, «Chapter 3 - Quantum Nanostructures (QDs): An Overview.,» de *Synthesis of Inorganic Nanomaterials. Advances and Key Technologies*, Woodhead Publishing, 2018, pp. 59-88.

- [28] V. G. Reshma y P. V. & Mohanan, «Quantum dots: Applications and safety consequences.,» *Journal of Luminescence*, vol. 205, pp. 287-298, 2019.
- [29] U. Abd Rani, L. Y. Ng, C. Y. Ng y E. & Mahmoudi, «A review of carbon quantum dots and their applications in wastewater treatment.,» *Advances in Colloid and Interface Science*, vol. 278, p. 102124, 2020.
- [30] Z. Pan, H. Rao, I. Mora-Seró, J. Bisquert y X. & Zhong, «Quantum dot-sensitized solar cells.,» *Chemical Society Reviews.*, vol. 47, pp. 7659-7702, 2018.
- [31] M. A. Ruiz-Robles, F. Solis-Pomar, C. D. Guitérrez Lazos, A. Fundora-Cruz, Á. Mayoral y É. Pérez-Tijerina, «Synthesis and characterization of polymer/silica/QDs fluorescent nanocomposites with potential application as printing toner,» *Materials Research Express*, vol. 6, nº 2, 2019.
- [32] A. Kale, S. Kale, P. Yadav, H. Gholap, R. Pasricha, J. P. Jog y S. ... Ogale, « Magnetite/CdTe magnetic–fluorescent composite nanosystem for magnetic separation and bio-imaging.,» *Nanotechnology*, vol. 22, nº 22, p. 225101, 2011.
- [33] F. Chen, G. Hableel, E. R. Zhao y J. V. & Jokerst, «Multifunctional nanomedicine with silica: Role of silica in nanoparticles for theranostic, imaging, and drug monitoring.,» *Journal of Colloid and Interface Science*, vol. 521, p. 261–279, 2018.
- [34] D. Kim, K. Shin, S. G. Kwon y T. & Hyeon, «Synthesis and Biomedical Applications of Multifunctional Nanoparticles,» *Advanced Materials*, vol. 30, nº 49, p. 1802309, 2018.
- [35] W. M. Daoush, «Co-Precipitation and Magnetic Properties of Magnetite Nanoparticles for Potential Biomedical Applications,» *J Nanomed Res*, vol. 5, nº 3, p. 00118, 2017.
- [36] D. A. Rivani, I. Retnosari, Kusumandari y T. E. & Saraswati, «Influence of TiO₂ addition on the magnetic properties of carbon-based iron oxide nanocomposites synthesized using submerged arc-discharge,» *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, vol. 509, p. 012034, 2019.

- [37] K. Chatterjee, S. Sarkar, K. J. Rao y S. & Paria, «Core/shell nanoparticles in biomedical applications,» *Advances in colloid and interface science*, vol. 209, pp. 8-39, 2014.
- [38] X. Zhao, H. Zhao, H. Yuan y M. & Lan, «Multifunctional Superparamagnetic Fe₃O₄@SiO₂ Core/Shell Nanoparticles: Design and Application for Cell Imaging.,» *Journal of Biomedical Nanotechnology*, vol. 10, n° 2, p. 262–270. , 2014.
- [39] X. Yi, X. Shen, S. Cui, M. Fan y Y. & Li, «Fluorescence-Functionalized Magnetic Nanocomposites as Tracking and Targeting Systems: Their Preparation and Characterizations.,» *Current Nanoscience*, vol. 7, n° 4, p. 563–567, 2011.
- [40] H. Hartati, S. Subaer, H. Hasri, T. Wibawa y H. Hasriana, «Microstructure and Antibacterial Properties of Chitosan-Fe₃O₄-AgNP Nanocomposite,» *Nanomaterials*, vol. 12, p. 3652, 2022.
- [41] S. G. Kou, L. M. Peters y M. R. & Mucalo, «Chitosan: A review of sources and preparation methods.,» *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 169, pp. 85-94., 2021.
- [42] L.A. Frank, G.R. Onzi, A.S. Morawski, A.R. Pohlmann, S.S. Guterres y R.V. Contri, «Chitosan as a coating material for nanoparticles intended for biomedical applications.,» *Reactive and Functional Polymers*, vol. 147, n° 1381-5148, p. 104459, 2020.
- [43] Arnaud Gandon, C. C. Nguyen y S. Kaliaguine, «Synthesis of single-phase and controlled monodisperse magnetite Fe₃O₄ nanoparticles,» *Can J Chem Eng*, vol. 99, n° 2, p. 479–488, 2021.
- [44] M. Muniz-Miranda, F. Muniz-Miranda y E. & Giorgetti, «Spectroscopic and microscopic analyses of Fe₃O₄/Au nanoparticles obtained by laser ablation in water,» *Nanomaterials*, vol. 10, n° 1, p. 132, 2020.
- [45] D. Amara, I. Felner, I. Nowik y S. & Margel, «Synthesis and characterization of Fe and Fe₃O₄ nanoparticles by thermal decomposition of triiron dodecacarbonyl,» *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, vol. 339, n° 1-3, pp. 106-110, 2009.
- [46] G. Asab, E. A. Zereffa y T. & Abdo Seghne, « Synthesis of silica-coated Fe₃O₄ nanoparticles by microemulsion method:

Characterization and evaluation of antimicrobial activity,»
International journal of biomaterials, vol. 2020, 2020.

- [47] G. A. Marcelo, C. Lodeiro, J. L. Capelo, J. Lorenzo y E. & Oliveira, «Magnetic, fluorescent and hybrid nanoparticles: From synthesis to application in biosystems.,» *Materials Science and Engineering: C*, vol. 106, p. 110104. , 2020.
- [48] S. Rani y G. D. & Varma, «Superparamagnetism and metamagnetic transition in Fe₃O₄ nanoparticles synthesized via co-precipitation method at different pH.,» *Physica B: Condensed Matter*, vol. 472, p. 66–77., 2015.
- [49] A. Khodadadi, M. R. Talebtash y M. & Farahmandjou, «Effect of PVA/PEG-coated Fe₃O₄ Nanoparticles on the Structure, Morphology and Magnetic Properties.,» *Physical Chemistry Research*, vol. 10, n^o 4, pp. 537-547, 2022.
- [50] P. Arévalo, J. Isasi, A. C. Caballero, J. F. Marco y F. & Martín-Hernández, «Magnetic and structural studies of Fe₃O₄ nanoparticles synthesized via coprecipitation and dispersed in different surfactants,» *Ceramics International*, vol. 43, n^o 13, p. 10333, 2017.
- [51] S. Laurent, D. Forge, M. Port, Roch, A. Robic, V. E. L. C. y R. N. & Muller, «Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Vectorization, Physicochemical Characterizations, and Biological Applications,» *Chemical Reviews*, p. 2064–2110, 2008.
- [52] G. Valverde Aguilar, «Introductory Chapter: A Brief Semblance of the Sol-Gel Method in Research', Sol-Gel Method - Design and Synthesis of New Materials with Interesting Physical, Chemical and Biological Properties,» *IntechOpen*, pp. 1-6, 2019.
- [53] A. Tiwari y A. P. & Turner, *Biosensors nanotechnology.*, John Wiley & Sons., 2014, pp. 321-324.
- [54] Y. Lu, Y. Yin, B. T. Mayers y Y. & Xia, «Modifying the Surface Properties of Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles through A Sol-Gel Approach,» *Nano Letters*, vol. 2, n^o 3, p. 183–186, 2002.

- [55] E. Yilmaz y M. & Soylak, «Functionalized nanomaterials for sample preparation methods.,» de *Handbook of Nanomaterials in Analytical Chemistry*, Elsevier, 2020, p. 375–413..
- [56] K. Byrappa y M. & Yoshimura, «Hydrothermal Technology—Principles and Applications,» de *Handbook of hydrothermal technology.*, William Andrew., 2012, pp. 1-52.
- [57] Y. X. Gan, A. H. Jayatissa, Z. Yu, X. Chen y M. & Li, «Hydrothermal Synthesis of Nanomaterials.,» *Journal of Nanomaterials*, vol. 2020, pp. 1-3, 2020.
- [58] L. S. & J. Z. Junling Duan, «One-pot synthesis of highly luminescent CdTe quantum dots by microwave irradiation reduction and their Hg²⁺-sensitive properties,» *Nano Research*, vol. 2, pp. 61-68, 2009.
- [59] M.-Y. Cho, S.-B. Yoon, K.-B. Kim, D. S. Jung y K. C. & Roh, «Dodecylamine-derived thin carbon-coated single Fe₃O₄ nanocrystals for advanced lithium ion batteries.,» *RSC Advances*, vol. 6, n° 44, p. 37923–37928., 2016.
- [60] D. Yu, X. Sun, J. Zou, Z. Wang, F. Wang y K. & Tang, «Oriented Assembly of Fe₃O₄ Nanoparticles into Monodisperse Hollow Single-Crystal Microspheres.,» *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 110, n° 43, p. 21667–21671, 2006.
- [61] M. D. Nguyen, H. V. Tran, S. Xu y T. R. & Lee, «Fe₃O₄ Nanoparticles: Structures, synthesis, magnetic properties, surface functionalization, and emerging applications,» *Applied Sciences*, vol. 11, n° 23, p. 11301, 2021.
- [62] L. S. Ganapathe, M. A. Mohamed, R. Mohamad Yunus y D. D. & Berhanuddin, «Magnetite (Fe₃O₄) Nanoparticles in Biomedical Application: From Synthesis to Surface Functionalisation.,» *Magnetochemistry*, vol. 6, n° 4, p. 68, 2020.
- [63] H. Markides, M. Rotherham y A. J. E. Haj, «Biocompatibility and Toxicity of Magnetic Nanoparticles in Regenerative Medicine,» *Journal of Nanomaterials*, vol. 2012, n° 614094, p. 11, 2012.
- [64] A. M. Escobar, M. N. Blanco, J. J. Martínez, J. A. Cubillos, G. P. Romanelli y L. R. & Pizzio, «Biomass derivative valorization using nano core-shell magnetic materials based on keggin-

heteropolyacids: levulinic acid esterification kinetic study with n-butanol,» *Journal of Nanomaterials*, vol. 2019, n° 5710708, 2019.

- [65] X. Guo, F. Mao, W. Wang, Y. Yang y Z. & Bai, «Sulfhydryl-modified Fe₃O₄@ SiO₂ core/shell nanocomposite: synthesis and toxicity assessment in vitro,» *ACS applied materials & interfaces*, vol. 7, n° 27, pp. 14983-14991, 2015.
- [66] D. B. Williams y C. B. Carter, *Transmission Electron Microscopy Part 1: Basics*, NY: Springer, 2009.
- [67] JEOL, *SEM Scanning Electron Microscope A To Z*, Japan: JEOL LTD, 2013.
- [68] R. F. Egerton, *Physical Principles of Electron Microscopy*, Switzerland: Springer, 2016.
- [69] X. Oudet, «Bragg's law, continuity and discreteness 1,» *In Annales de la Fondation Louis de Broglie*, pp. Vol. 38, pp. 33-39.
- [70] J. Kaduk, «Powder diffraction,» *Nat Rev Methods Primers*, p. 77, 2021.
- [71] M. Picollo, M. Aceto y T. Vitorino, «UV-Vis spectroscopy,» *Physical sciences reviews*, vol. 4, n° 4, 20019.
- [72] Y. Gup, C. Liu, R. Ye y Q. Duan, «Advances on Water Quality Detection by,» *Applied Sciences*, vol. 10, n° 19, p. 6874, 2020.
- [73] Z. Chen y e. al., «UV-Vis Spectroscopy. In: Photoelectrochemical Water Splitting,» de *SpringerBriefs in Energy*, New York, NY, Springer, 2013, pp. 49-62.
- [74] W. Mäntele y E. Deniz, «UV–VIS absorption spectroscopy: Lambert-Beer reloaded.,» *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, n° 173, p. 965–968, 2017.
- [75] S. Perkowitz, *Optical characterization of semiconductors: infrared, Raman, and photoluminescence spectroscopy*, Elsevier, 2012.
- [76] H. Borchert, «Fundamentals of Photoluminescence Spectroscopy,» de *Absorption and Photoluminescence Spectroscopy.* , Springer Series in Materials Science, 2014, p. 119–127.

- [77] S. Kamiloglu, G. Sari, T. Ozdal y E. & Capanoglu, «Guidelines for cell viability assays,» *Food Frontiers*, vol. 1, n° 3, pp. 332-349., 2020.
- [78] J. Kowapradit, P. Opanasopit, T. Ngawhirunpat, A. Apirakaramwong, T. Rojanarata, U. Ruktanonchai y W. Sajomsang, «In vitro permeability enhancement in intestinal epithelial cells (Caco-2) monolayer of water soluble quaternary ammonium chitosan derivatives.,» *AAPS PharmSciTech*, vol. 11, n° 2, pp. 497-508, 2010.
- [79] P. L. Hariani, M. Faizal, R. Ridwan, Marsi y D. Setiabudidaya, «Synthesis and Properties of Fe₃O₄ Nanoparticles by,» *International Journal of Environmental Science and Development*, vol. 4, n° 3, pp. 336-340, 2013.
- [80] G. Antarnusa, «Preparation and Application of Magnetite (Fe₃O₄) Nanoparticles by Co-precipitation Method for Removal Rhodamine B in Wastewater,» *International Journal of Hydrological and Environmental for Sustainability*, vol. 1, n° 3, pp. 120-131, 2022.
- [81] Y. Zheng, Y. Cheng, F. Bao y Y. & Wang, « Synthesis and magnetic properties of Fe₃O₄ nanoparticles.,» *Materials Research Bulletin*, vol. 41, n° 3, p. 525–529, 2006.
- [82] M. Yamaura y D. Fungaro, «Synthesis and characterization of magnetic adsorbent prepared by magnetite nanoparticles and zeolite from coal fly ash,» *Journal of Materials Science*, vol. 48, n° 14, pp. 5093-5101, 2013.
- [83] S. Upadhyay, K. Parekh y B. & Pandey, «Influence of crystallite size on the magnetic properties of Fe₃O₄ nanoparticles.,» *Journal of Alloys and Compounds*, vol. 678, p. 478–485, 2016.
- [84] Q. Li, C. Kartikowati, S. Horie y e. al., «Correlation between particle size/domain structure and magnetic properties of highly crystalline Fe₃O₄ nanoparticles.,» *Sci Rep*, vol. 7, n° 1, p. 9894, 2017.
- [85] O. Lemine, S. Algessair, N. Madkhali y B. Al-Najar, «Assessing the Heat Generation and Self-Heating Mechanism of Superparamagnetic Fe₃O₄ Nanoparticles for Magnetic Hyperthermia Application: The Effects of Concentration, Frequency, and Magnetic Field,» *Nanomaterials*, vol. 13, n° 453, 2023.

- [86] Y. Makinose, «Hydrothermal synthesis of near-monodisperse iron oxide nanoparticles using an ammonia-treated Fe-oleate precursor.,» *Journal of the Ceramic Society of Japan*, vol. 130, n° 9, pp. 680-685., 2022.
- [87] N. M. Fhionnlaioich y S. Guldin, «Information Entropy as a Reliable Measure of Nanoparticle Dispersity,» *Chemistry of Materials*, vol. 32, n° 9, pp. 3701 - 3706, 2020.
- [88] M. Gao, W. Li, J. Dong, Z. Zhang y B. & Yang, «Synthesis and Characterization of Superparamagnetic Fe₃O₄@SiO₂ Core-Shell Composite Nanoparticles,» *World Journal of Condensed Matter Physics*, vol. 01, n° 02, p. 49–54, 2011.
- [89] M. Abbas, B. P. Rao, M. N. Islam, S. M. Naga, M. Takahashi y C. & Kim, «Highly stable-silica encapsulating magnetite nanoparticles (Fe₃O₄/SiO₂) synthesized using single surfactantless-polyol process,» *Ceramics International*, vol. 40, n° 1, pp. 1379-1385, 2014.
- [90] S. Alterary y A. & AlKhamees, « Synthesis, surface modification, and characterization of Fe₃O₄@SiO₂ core@shell nanostructure,» *Green Processing and Synthesis*, vol. 10, n° 1, pp. 384-391, 2021.
- [91] J. Liu, Z. Shi, Y. Yu, R. Yang y S. & Zuo, «Water-soluble multicolored fluorescent CdTe quantum dots: Synthesis and application for fingerprint developing.,» *Journal of Colloid and Interface Science*,, vol. 342, n° 2, p. 278–282, 2010.
- [92] A. Arivarasan, G. Sasikala y R. & Jayavel, «In situ synthesis of CdTe:CdS quantum dot nanocomposites for photovoltaic applications.,» *Materials Science in Semiconductor Processing*, vol. 25, p. 238–243., 2014.
- [93] M. H. H. & K. M. Molaei, «Synthesizing and investigating photoluminescence properties of CdTe and CdTe@CdS core-shell quantum dots (QDs): A new and simple microwave activated approach for growth of CdS shell around CdTe core.,» *Electronic Materials Letters*, vol. 11, n° 1, pp. 7-12, 2015.
- [94] Y. Huang, Z. Zhuang, X. Z. J. Xue y Z. & Lin, «Growth kinetics study revealing the role of the MPA capping ligand on adjusting the growth

modes and PL properties of CdTe QDs.,» *CrystEngComm*, vol. 16, nº 8, p. 1547–1552, 2014.

- [95] H. M. Leija Gutiérrez, F. Solís-Pomar, C. D. Gutiérrez-Lazos, M. A. Ruíz-Robles, G. V. Buitimea-Cantúa, K. del Angel Sánchez, A. Elías-Zúñiga, M. F. Meléndrez y E. Pérez-Tijerina, «Forcespinning fabrication of CdTe-quantum dot/polylactic acid microfibers for novel surface-engineered application,» *Materials Research Express*, vol. 8, nº 9, 2021.
- [96] C. Ge, M. Xu, J. Liu, J. Lei y H. & Ju, «Facile synthesis and application of highly luminescent CdTe quantum dots with an electrogenerated precursor.,» *Chemical communications*, vol. 4, pp. 450-452., 2008.
- [97] B. J. Kumar, D. S. Kumar y H. M. & Mahesh, «A facile single injection Hydrothermal method for the synthesis of thiol capped CdTe Quantum dots as light harvesters.,» *Journal of Luminescence*, vol. 178, pp. 362-367, 2016.
- [98] F. Liu, S. Laurent, L. Vander Elst y R. N. & Muller, «Synthesis of CdTe QDs by hydrothermal method, with tunable emission fluorescence,» *Materials Research Express*, vol. 2, nº 9, p. 095901, 2015.
- [99] G. R. Bhand y N. B. & Chaure, «Synthesis of CdTe, CdSe and CdTe/CdSe core/shell QDs from wet chemical colloidal method.,» *Materials Science in Semiconductor Processing*, vol. 68, p. 279–287, 2017.
- [100] S. Patra y S. K. & Pradhan, «Microstructure and optical characterization of CdTe quantum dots synthesized in a record minimum time.,» *Journal of Applied Physics*, vol. 108, nº 8, p. 083515., 2010.
- [101] X. Zhang, Z. Liu, L. Ma, M. Hossu y W. & Chen, «Interaction of porphyrins with CdTe quantum dots,» *Nanotechnology*, vol. 22, nº 19, p. 195501, 2011.
- [102] P. Zhiyao, Q. Jiang, P. Peng y a. F. Li, «NH₃-activated Fullerene Derivative Hierarchical Microstructures to Porous Fe₃O₄/N-C for Oxygen Reduction Reaction and Zn-air Battery,» *Engineered Science*, vol. 14, p. 27–38, 2021.

- [103] C. W. Z. Lian, R. Lin, D. Wang, C. Chen y Y. & Li, «An efficient, controllable and facile two-step synthesis strategy: Fe₃O₄@RGO composites with various Fe₃O₄ nanoparticles and their supercapacitance properties.,» *Nano Research*, vol. 10, nº 10, pp. 3303-3313, 2017.
- [104] G. B. Oliveira-Filho, J. J. Atoche-Medrano, F. F. H. Aragón, J. C. Mantilla Ochoa, D. G. Pacheco-Salazar, S. W. da Silva y J. A. H. & Coaquira, «Core-shell Au/Fe₃O₄ nanocomposite synthesized by thermal decomposition method: Structural, optical and magnetic properties,» *Applied Surface Science*, vol. 563, p. 150290, 2021.
- [105] K. Tedsree, N. Temnuch, N. Sriplai y S. & Pinitsoontorn, «Ag modified Fe₃O₄@TiO₂ magnetic core-shell nanocomposites for photocatalytic degradation of methylene blue.,» *Materials Today: Proceedings*, vol. 4, nº 5, p. 6576–6584, 2017.
- [106] V. Salgueiriño-Maceira, M. A. Correa-Duarte, M. Spasova, L. M. Liz-Marzán y M. & Farle, «Composite Silica Spheres with Magnetic and Luminescent Functionalities,» *Advanced Functional Materials*, vol. 16, nº 4, p. 509–514, 2006.
- [107] P. Niu, B. Liu, Y. Li, Q. Wang, A. Dong, H. Hou y J. ... Zhang, «CdTe@SiO₂/Ag nanocomposites as antibacterial fluorescent markers for enhanced latent fingerprint detection.,» *Dyes and Pigments*, vol. 119, p. 1–11, 2015.
- [108] M. Wang, K. Y. Zheng, S. W. Lv, H. F. Zou, H. S. Liu, G. L. Yan y X. F. ... & Fei, «Preparation and characterization of universal Fe₃O₄@SiO₂/CdTe nanocomposites for rapid and facile detection and separation of membrane proteins,» *New Journal of Chemistry*, vol. 42, nº 7, pp. 4981-4990, 2018.
- [109] S. Han, X. Li, Y. Wang y C. & Su, «A core-shell Fe₃O₄ nanoparticle-CdTe quantum dot-molecularly imprinted polymer composite for recognition and separation of 4-nonylphenol.,» *Analytical Methods*, vol. 6, nº 9, pp. 2855-2861, 2014.
- [110] N. Yin, P. Wu, G. Liang y W. Cheng, «A multifunctional mesoporous Fe₃O₄/SiO₂/CdTe magnetic-fluorescent composite nanoprobe,» *Applied Physics A: Materials Science and Processing*, vol. 122, nº 3, 2016.

- [111] J. Ruan, K. Wang, H. Song, X. Xu, J. Ji y D. & Cui, «Biocompatibility of hydrophilic silica-coated CdTe quantum dots and magnetic nanoparticles.,» *Nanoscale Research Letters*, vol. 6, p. 299, 2011.
- [112] N. Nguyen, H. Luong, D. Pham y e. al., «Chitosan-functionalized Fe₃O₄@SiO₂ nanoparticles as a potential drug delivery system.,» *Chem. Pap.*, vol. 76, p. 4561–4570, 2022.
- [113] Z. Lei, X. Pang, N. Li, L. Lin y Y. & Li, «A novel two-step modifying process for preparation of chitosan-coated Fe₃O₄/SiO₂ microspheres.,» *Journal of Materials Processing Technology*, vol. 209, n^o 7, p. 3218–3225., 2009.
- [114] L. U. Khan, G. H. Da Silva, A. M. Z. de Medeiros, Z. U. Khan, M. Gidlund, H. F. Brito y D. S. T. ... Martinez, «Fe₃O₄@SiO₂ Nanoparticles Concurrently Coated with Chitosan and GdOF:Ce³⁺,Tb³⁺ Luminophore for Bioimaging: Toxicity Evaluation in Zebrafish Model.,» *ACS Applied Nano Materials*, vol. 2, n^o 6, pp. 3414-3425, 2019.
- [115] H. Veisi, T. Ozturk, B. Karmakar, T. Tamoradi y S. & Hemmati, « In situ decorated Pd NPs on chitosan-encapsulated Fe₃O₄/SiO₂-NH₂ as magnetic catalyst in Suzuki-Miyaura coupling and 4-nitrophenol reduction.,» *Carbohydrate Polymers*, , vol. 235, p. 115966., 2020.
- [116] W. B. Tan, N. Huang y Y. & Zhang, «Ultrafine biocompatible chitosan nanoparticles encapsulating multi-coloured quantum dots for bioapplications.,» *Journal of Colloid and Interface Science*, vol. 310, n^o 2, pp. 464-470, 2007.
- [117] V. Ghormade, H. Gholap, S. Kale, V. Kulkarni, S. Bhat y K. Paknikar, «Fluorescent cadmium telluride quantum dots embedded chitosan nanoparticles: a stable, biocompatible preparation for bioimaging,» *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, vol. 26, n^o 1, pp. 42-56, 2015.
- [118] Q. Nie, W. B. Tan y Y. Zhang, «Synthesis and characterization of monodisperse chitosan nanoparticles with embedded quantum dots.,» *Nanotechnology*, vol. 17, n^o 1, p. 140–144, 2006.
- [119] J.-M. Shen, W.-J. Tang, X.-L. Zhang, C. T. y H.-X. & Zhang, «A novel carboxymethyl chitosan-based folate/Fe₃O₄/CdTe

nanoparticle for targeted drug delivery and cell imaging.,»
Carbohydrate Polymers, vol. 88, nº 1, p. 239–249, 2012.

- [120] J. Ou, F. Wang, Y. Huang, D. Li, Y. Jiang, Q.-H. Qin y T. ... Zhang, «Fabrication and cyto-compatibility of Fe₃O₄/SiO₂/graphene–CdTe QDs/CS nanocomposites for drug delivery.,» *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 118, p. 466–472, 2014.
- [121] G. Wang, L. Jin, Y. Dong, L. Niu, Y. Liu, F. Ren y X. & Su, «Multifunctional Fe₃O₄–CdTe@ SiO₂–carboxymethyl chitosan drug nanocarriers: synergistic effect towards magnetic targeted drug delivery and cell imaging,» *New Journal of Chemistry*, vol. 38, nº 2, pp. 700-708, 2014.
- [122] J. Zhang, K. Wang, Y. Zhou, F. Cheng y S. Guo, «Beyond Yolk–Shell Nanoparticles: Fe₃O₄@Fe₃C Core@Shell Nanoparticles as Yolks and Carbon Nanospindles as Shells for Efficient Lithium Ion Storage,» *Acs Nano*, vol. 9, nº 3, pp. 3369-3376, 2015.
- [123] L. M. y R. Palmer, *Structure Determination by X-ray Crystallography*, Springer Publishing, 2013, pp. 1-7.
- [124] W. W. Yu, L. Qu, W. Guo y X. & Peng, «Experimental Determination of the Extinction Coefficient of CdTe, CdSe, and CdS Nanocrystals.,» *Chemistry of Materials*, vol. 15, nº 14, p. 2854–2860, 2003.
- [125] S. S. M. Rodrigues, D. S. M. Ribeiro, L. Molina-Garcia, A. Ruiz Medina, J. A. V. Prior y J. L. M. & Santos, «Fluorescence enhancement of CdTe MPA-capped quantum dots by glutathione for hydrogen peroxide determination,» *Talanta*, vol. 122, p. 157–165, 2014.
- [126] F. P. García de Arquer, D. V. Talapin, V. I. Klimov, Y. Arakawa, M. Bayer y E. H. & Sargent, «Semiconductor quantum dots: Technological progress and future challenges.,» *Science*, vol. 373, nº 6555, 2021.
- [127] A. M. Wagner, J. Knipe, G. Orive y N. Peppas, «Quantum dots in biomedical applications.,» *Acta Biomater.*, vol. 94, pp. 44-63, 2019.