



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**“ANÁLISIS DE PROPIEDADES FÍSICAS DE CORE-SHELL
NANOESTRUCTURADO ($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$) PARA APLICACIONES EN
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE CÁNCER”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADO EN TECNOLOGÍA**

**PRESENTA:
RODRIGO ALBERTO OSORIO ARCINIEGA**

ASESOR: DR. JAIME SANTOYO SALAZAR

COASESOR: DR. RICARDO GAITÀN LOZANO

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MEXICO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

M. A. M.
MÉXICO, D. F. 2018

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGÉ ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE.

ATN: M. en A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes y la Dirección de la Facultad nos permitimos
notificar a usted que revisamos La Tesis:

"ANÁLISIS DE PROPIEDADES FÍSICAS DE CORE-SHELL NANOESTRUCTURADO (Fe₃O₄/ SiO₂) PARA
APLICACIONES EN DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE CÁNCER."

Del presente pasante: RODRIGO ALBERTO OSORIO ARCINIEGA
Con número de cuenta: 41109102-0 para obtener el Título de: Licenciado en Tecnología

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL
correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
Cuautitlán local, Méx. a 29 de marzo de 2018.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M. en I. Ramon Domínguez	
VOCAL	Ing. Ana María Jiménez de la Rosa	
SECRETARIO	Dr. José María Montes de Oca Torres	
1er SUPLENTE	M. en E.M. César Rivera Legorreta	
2do SUPLENTE	M. en C. José Luis Sánchez Guerra	

NOTA: Los miembros del jurado de exámenes profesionales de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, inscritos en el Registro de Examinadores Profesionales (REPE) de la Universidad Nacional Autónoma de México, deben estar inscritos en el Registro de Examinadores Profesionales (REPE) de la Universidad Nacional Autónoma de México.

DEDICATORIA

A mis padres:

Ma. Del Rosario Arciniega Prieto
Carlos Alberto Osorio Aranda

A mi hermana:

Ariadne Osorio Arciniega

A mis profesores:

Jimmy, Gaity, Isaac, Pablin, Esther,
Tinoco, Terreros y a todos los
profesores que nos enseñaron durante la
carrera.

A la pandilla:

Jarel, Alto, Pichi, Cuau, Fisico,
Chicken, Mike, Teo, Veintitres, Ferras,
Raulin, Omar y muchos otros que no
menciono pero igual de importantes.

**A mi hermosa escuela la cual siempre
le estaré agradecido por el resto de mi
vida, a mi gloriosa UNAM.**

AGRADECIMIENTOS

Quisiera empezar diciendo que durante el trayecto de mi carrera como profesionista, han habido muchas personas las cuales me han guiado, orientado y brindado grandes enseñanzas durante el tiempo que estuve realizando mi licenciatura en la Universidad Nacional Autónoma de México.

Antes que nada quisiera agradecer al Dr. Jaime Santoyo Salazar (CINVESTAV-I.P.N.) por su invaluable apoyo, lo cual hizo posible esta investigación; gracias a su ayuda, mi investigación pudo adoptar un enfoque extendido sobre la síntesis y la caracterización para el estudio de las nanopartículas magnéticas.

También quisiera agradecer el papel incesante en esta investigación que desempeñó el Dr. Ricardo Gaitán Lozano y en mi vida como profesionista. Con su ayuda supe lo que es en verdad tener un gran aprecio a las matemáticas y usarlas como una herramienta fundamental en nuestra vida diaria, ya que él fue quien inspiró ese sentimiento en mí.

Quisiera agradecer a los miembros del comité y colaboradores por servir en mi comité; ya que marcaron una etapa de mi vida muy importante, me apoyaron a continuar mis sueños, me alentaron a seguir adelante y culminar la licenciatura. Inclusive cuando había tiempos difíciles siempre tenían sabias palabras de aliento las cuales me brindaban con un énfasis de grandeza el cual nunca olvidaré.

A todos mis compañeros de clase, los cuales les agradezco infinitamente el proveerme de apoyo científico en la realización de esta investigación, pero siendo más importante, el haber creado un ambiente de trabajo excepcional que en ninguna otra aula de clases he podido ver realizado, tantas experiencias encerradas en un periodo tan corto de tiempo, el cual siempre llevaré en el corazón.

Por último y no por eso siendo el menos importante, agradezco a mi familia. A mi madre y padre los cuales desde edad muy temprana me inculcaron el amor por la ciencia y me brindaron de todas las herramientas posibles para lograr mis metas. A mi hermana, la cual siempre ha sido mi confidente y mi apoyo moral para esta investigación. A mi padre el cual estaría muy orgulloso viendo a su hijo crecer y volverse un hombre de bien.

“Quae medicamenta non sanat; ferrum sanat. Quae ferrum non sanat; ignis sanat. Quae vero ignis non sanat; insanabilia reportari oportet”

Esas enfermedades las cuales la medicina no cura, el cuchillo lo hace, aquellas las cuales el cuchillo no cura, el fuego las cura, y aquellas las cuales el fuego no cura, deben de ser reconocidas como incurables.
Hipocrates (460-370 C)

ABSTRACT

This thesis aims to provide a description of the development of magnetic nanoparticles, their physical properties and their possible application in the diagnosis and treatment of cancerous tumors by hyperthermia. Control in obtaining nanoparticles by their magnetic interactions are of vital importance for targeting and destroying localized cells. In the last 15 years scientific investigations have made significant progresses in multidisciplinary researches focused on generating nanomedicine, functionalized nanoparticles by biocompatible and bioactivity to perform specific functions. Future expectations are to create encapsulated systems and new molecule arrangements that allows the application of nanotechnology in biological systems. The application fields in this research area are of great impact as the development of diagnostic agents also allowing the generation of hyperthermia at the same time applying powerful tools in possible theranostics. This work focuses on obtaining nanoparticles of iron oxide with the route challenge in aqueous medium with the presence of an external magnetic field, the analysis of their properties and determinate if they are candidates for generating magnetic hyperthermia for future applications in local cancer treatments. The functionalization of iron oxide with silicon oxide nanoparticles is also proposed to formulate a multifunctional system. Significantly, a localized treatment would help reduce side effects compared to treatments such as chemotherapy and radiation therapy for cancer.

RESUMEN

Este trabajo de tesis tiene como finalidad aportar una descripción del desarrollo de nanopartículas magnéticas, sus propiedades físicas y su posible aplicación en el diagnóstico y tratamiento de tumores cancerosos por hipertermia. El control en la obtención de las nanopartículas mediante su interacción magnética son de vital importancia para direccionar y destruir células en forma localizada. En los últimos 15 años se han realizado avances importantes en investigación multidisciplinaria enfocada a la nanomedicina generando nanopartículas funcionalizadas biocompatibles y con bioactividad para realizar funciones específicas. Las perspectivas a futuro son crear sistemas encapsulados y arreglos de moléculas que permitan aplicar la nanotecnología en sistemas biológicos. Los campos de aplicación en esta área de investigación son de gran impacto, ya que es posible el desarrollo de agentes de diagnóstico que además permitan la generación de hipertermia al mismo tiempo para aplicar poderosas herramientas en Teranóstica. Este trabajo se enfoca en obtener nanopartículas de óxido de hierro con el reto de direccionarlas en medio acuoso, en presencia de un campo magnético externo, analizar sus propiedades y determinar si son candidatas para generar hipertermia magnética para futuras aplicaciones en tratamiento local del cáncer. También se propone la funcionalización de nanopartículas de óxido de hierro con óxido de silicio para formular un sistema multifuncional. Cabe resaltar que un tratamiento localizado ayudaría a reducir los efectos secundarios en comparación a tratamientos como: quimioterapia y radioterapia contra el cáncer.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	15
OBJETIVOS	17
Capítulo 1 . ANTECEDENTES	18
1.1 EL CÁNCER	18
1.2 INTRODUCCIÓN HISTÓRICA A LA HIPERtermIA	19
1.3 LA NANOTECNOLOGÍA Y EL NANOMAGNETISMO	21
1.4 MAGNETITA: ESTRUCTURA ATÓMICA, PROPIEDADES MAGNÉTICAS Y POSIBLES APLICACIONES EN LA MEDICINA	22
1.5 SUPERPARAMAGNETISMO EN MAGNETITA	24
1.6 GENERACIÓN DE CALOR: HIPERtermIA MAGNÉTICA CON NANOPARTÍCULAS	27
1.7 PROCESO SOL-GEL	29
1.8 FUNCIONALIZACIÓN DE MAGNETITA ($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$)	30
1.9 FUTURAS APLICACIONES EN DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO LOCAL DEL CÁNCER	31
Capítulo 2 . DESARROLLO EXPERIMENTAL	33
2.1 REACTIVOS	33
2.2 EQUIPOS	34
2.3 SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS POR EL MÉTODO DE COPRECIPITACIÓN	34
2.4 MÉTODO DE SOL-GEL	38
2.5 CARACTERIZACIÓN DE LAS MUESTRAS	39
2.6 DIFRACCIÓN DE RAYOS X	39
2.7 ESPECTROSCOPÍA INFRARROJA	44
2.8 MICROSCOPÍA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN	47
2.9 MAGNETIZACIÓN	48
2.10 MODELAJE DEL ACTUAR DE LAS NANOPARTÍCULAS EN UN SISTEMA HIPERTÉRMICO	50
Capítulo 3 . RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	53
3.1 ANÁLISIS DE ESTRUCTURA CRISTALINA DE MAGNETITA POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X (XRD)	58
3.2 ANÁLISIS XRD DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS DESNUDAS	58
3.3 ANÁLISIS CUANTITATIVO PARA LA DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO PROMEDIO DEL CRISTALITO	61
3.4 MICROSCOPIO DE TRANSMISIÓN (TEM)	62

3.5 ANÁLISIS TEM DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS CON ESTRUCTURA AMORFA.....	63
3.6 ANÁLISIS TEM DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS DESNUDAS	64
3.7 ANÁLISIS XRD DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS RECUBIERTAS DE SiO ₂	65
3.8 ESPECTROSCOPÍA INFRARROJA (IR).....	66
3.9 ANÁLISIS IR DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS DESNUDAS	67
3.10 ANÁLISIS IR DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS RECUBIERTAS DE SiO ₂	68
3.11 ANÁLISIS CUANTITATIVO	70
3.12 MAGNETIZACIÓN.....	71
Capítulo 4 . CONCLUSIONES.....	75
Capítulo 5 . EXPECTATIVAS Y ALCANCES DE ESTA INVESTIGACIÓN	76
5.1 EXPECTATIVAS	76
5.2 POSIBLES ALCANCES DE ESTA INVESTIGACIÓN	78
BIBLIOGRAFÍA.....	79

LISTA DE TABLAS

página

Tabla 1. Parámetros de la magnetita obtenidos mediante programa Diamon 3.0, Crystal Impact en base a las posiciones de átomos de hierro Fe ²⁺ y Fe ³⁺ .	23
Tabla 2. Futuras Aplicaciones de Nanopartículas Magnéticas aplicadas en Hipertermia.	32
Tabla 3. Reactivos y sus Especificaciones.	33
Tabla 4. Equipos y Modelos empleados.	34
Tabla 5. Volumen de Fe ³⁺ / Fe ²⁺ empleado en la reacción para la base de Hidróxido de tetraetilamonio.	34
Tabla 6. Parámetros de Celda con su respectivo sistema cristalino.	41
Tabla 7. Relación entre el espaciado “dhkl” y los parámetros de red.	43
Tabla 8. Relación base/pH	58
Tabla 9. Tamaño de partícula obtenido en la síntesis de Fe ₃ O ₄ empleando N(CH ₃) ₄ -OH como agente precipitante.	61
Tabla 10. Espectro Infrarrojo de SiO ₂ (Gel) Análisis Cualitativo y Características de Frecuencia.	70

LISTA DE GRÁFICOS

página

Gráfico 1. Gráfico circular el cual denota la tasa de mortalidad por cáncer en México en el año 2012.	19
Gráfico 2. Difractogramas obtenidos las Nanoparticulas de Magnetita desnudas.	59
Gráfico 3. Difractogramas obtenidos las Nanopartículas de Magnetita recubierta de SiO ₂ (FeO ₂ /SiO ₂).	65
Gráfico 4. Prueba de identidad mediante la correspondencia de los espectros de Fe ₃ O ₄ : a) M1, b) M2, c) M3	67
Gráfico 5. Prueba de identidad mediante la correspondencia de los espectros de Fe ₃ O ₄ /SiO ₂ .	68
Gráfico 6. Cálculo de absorbancia A max determinado en nuestro producto final de Fe ₃ O ₄ /SiO ₂ .	70
Gráfico 7. Respuesta de magnetización A) Nanopartículas desnudas y B) Nanopartículas con SiO ₂ .	72

LISTA DE FIGURAS

página

Figura 1. Futuras Aplicaciones de la Nanotecnología para nuevos tratamientos a enfermedades.	15
Figura 2. Imagen la cual demuestra el uso de diferentes técnicas aplicadas para disminuir o erradicar el tejido canceroso.	19
Figura 3. Funcionamiento del tratamiento mediante nanopartículas magnéticas y un campo magnético alterno puede alterar las nanopartículas obteniendo grandes beneficios.	21
Figura 4. Diferentes escalas de medición para obtener un orden comparativo entre ellas.	21
Figura 5. Estructura de la red cristalina de magnetita vista desde diferentes ángulos.	23
Figura 6. Estructura de Espinela. En rojo se presentan los 32 iones de oxígeno, en gris se representa los 9 iones en sitios tetraédricos y en morado los 16 sitios octaédricos. En la espinela inversa, los 8 sitios tetraédricos son ocupados por iones Fe^{3+} , mientras que los octaédricos por iones Fe^{2+} y Fe^{3+} en igual proporción.	24
Figura 7. Estructuras Nanometricas magnéticas.	24
Figura 8. a) Relajación Néel, b) Relajación Browniana, c) Diagramas del proceso de relajación de las partículas mediante un campo magnético externo.	25
Figura 9. Momento magnético del movimiento orbital de un electrón alrededor de su núcleo de protones y neutrones y momento magnético de su giro axial (spin axial).	26
Figura 10. Diferentes tipos de comportamiento magnético. Las flechas rellenas indican el campo aplicado y las vacías la magnetización del material bajo el campo aplicado (lado izquierdo). Curva de histéresis (lado derecho).	27
Figura 11. Esquema sobre el actuar de la Inducción por Hipertermia.	28
Figura 12. Esquema sobre el funcionamiento y diversas propiedades del sistema Core-Shell.	28
Figura 13. Reacción Sol-Gel con sus diferentes variantes.	29
Figura 14. Imagen FESEM de PS Core y PS/SiO ₂ Composición de Partículas.	31
Figura 15. Sistema desarrollado para la obtención de nanopartículas magnéticas.	35
Figura 16. Soluciones obtenidas de Cloruro de Hierro (III) en color café y Cloruro de hierro(II) en color verde.	35
Figura 17. Síntesis y Formación de nanopartículas magnéticas las cuales deben estar en parámetros constantes.	36
Figura 18. a) Comparación del ferrofluido después de haberle realizado su tratamiento magnético. b) Producto final de nanopartículas magnéticas precipitadas.	37
Figura 19. Uso de la Liofilizadora, resecando nuestras muestras.	37
Figura 20. a) Formación del recubrimiento del SiO ₂ a nuestras Nanopartículas, al modificar parámetros se puede cambiar el tamaño de las esferas de Si, b) Microesferas en nuestra solución, c) Producto final liofilizado.	39
Figura 21. a) Se muestra la formación de curvas obtenidas b) Concepto de celda unitaria.	41
Figura 22. La difracción: Es un fenómeno de dispersión. Los átomos dispersan la radiación	43

incidente en todas direcciones, y en algunas direcciones los rayos dispersados estarán completamente en fase y por tanto se refuerzan mutuamente para formar rayos difractados..	
Figura 23. Una molécula lineal de N átomos posee $3N-5$ modos de vibración, y una no lineal $3N-6$. Ejemplos: CO_2 $3 \times 3 - 5 = 4$; H_2O $3 \times 3 - 6 = 3$; SF_6 $3 \times 7 - 6 = 15$.	46
Figura 24. Las absorciones stretching de un enlace aparecen a frecuencias más altas que las correspondientes absorciones de tipo bending asociadas a ese enlace. La excitación de un modo asimétrico requiere mayor energía que el correspondiente modo simétrico.	47
Figura 25. a) Partes que Componen al TEM, b) Funcionamiento general del TEM.	48
Figura 26. Representación esquemática del efecto superparamagnético A) remanencia, B) no hay remanencia	49
Figura 27. Magnetómetro de balanza vibrante.	50
Figura 28. Modelo esquemático sobre de la temperatura inducida a un tumor mediante Nanopartículas magnéticas - Hipertermia.	52
Figura 29. $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ “Café Oscuro”, $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ “Amarillo Intenso” .	54
Figura 30. Producto final negro el cual posee magnetita (Fe_3O_4).	55
Figura 31. Esquema de Deprotonación y Oxidación que permiten la síntesis de Nanopartículas Magnéticas.	55
Figura 32. Demostración de la precipitación de magnetita, a) 5 lavados aprox. / tiempo de 48 hr b) 10 lavados aprox. / tiempo de 144 hr c) 20 lavados / tiempo de 288 hr.	56
Figura 33. Estructuras químicas de los precursores de silanos.	57
Figura 34. Esquema de Nanopartículas Magnéticas Core-Shell.	57
Figura 35. Interacción magnética en la estructura de magnetita.	60
Figura 36. Modo de empleo del sonicador de baño	62
Figura 37. Imágenes obtenidas de las Nanopartículas de Magnetita Amorfa a 50, 100 y 200 nm de aumento.	63
Figura 38. Distribución homogénea de las Nanopartículas Magnéticas de Magnetita.	64
Figura 39. Espectro Infrarrojo de Si con el cual podemos comparar nuestro espectro analizado.	69
Figura 40. Generación de hipertermia en Nanopartículas de magnetita.	73
Figura 41. Orientación y direccionamiento de Nanopartículas Magnéticas para generar contraste en imagenología..	73
Figura 42. Embobinado prototipo en forma de estrella para un posible mejor funcionamiento hipertérmico	77

INTRODUCCIÓN

La nanomedicina ha revolucionado notablemente en las áreas de diagnóstico y tratamiento del cáncer. Esta ciencia ha permitido la investigación de nuevas terapias, así como de imagenología, con avances en la detección temprana, prevención y control de esta enfermedad. Esta nueva tecnología ofrece una gran variedad de alternativas para observar células individuales y rastrear el movimiento incluso de moléculas individuales en su entorno. La nanotecnología permitirá estudiar, observar y modificar los múltiples sistemas que se ven afectados en el proceso de propagación del cáncer. Así como a identificar “puntos clave de obstrucción”, tanto bioquímicos como genéticos, y controlar enfermedades a través de terapias moleculares.

Las aplicaciones existentes y en proceso que incluyen nanopartículas son muy numerosas. La siguiente lista enumera el desarrollo de las futuras aplicaciones en nanomedicina, entre las más importantes destacan:

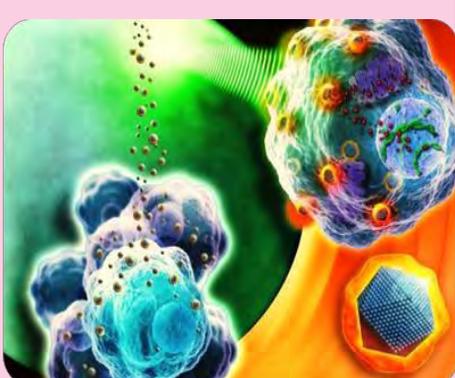
<p>NANOMEDICINA</p> 	<ul style="list-style-type: none">• Cremas y Polvos Antibacteriales (Ag).• Recubrimientos biocompatibles para implantes.• Detección y biomarcadores (Ag,Au,Puntos Cuánticos).• Biosensores (Óxidos Metálico , Polímeros, Nanotubos de Carbono.)• Promotores de crecimiento de hueso (cerámicos de hidroxiapatita).• Diagnóstico y tratamiento de cáncer (Nanopartículas magnéticas).• Receptores de antígenos, Imágenes enzimáticas y celulares (Puntos Cuánticos).• Fungicidas (ZnO₂,Cu₂O).• Entrega de genes (NTC).• Agentes de contraste Resonancia Magnética (Fe₂O₃,Fe₃O₄).• Composición dental.
--	---

Fig. 1 Futuras Aplicaciones de la Nanotecnología para nuevos tratamientos a enfermedades.

El Instituto de Estados Unidos de América, “Project on Emerging Nanotechnologies”, consideró en su lista más de 470 productos en Mayo del 2007, estos han sido analizados y verificados por poseer algún modo de nanotecnología. [1]

En años recientes, las nanopartículas (NPs) han sido objeto de estudio en un amplio rango de aplicaciones biomédicas. Las arquitecturas core-shell permiten combinar múltiples funciones en una nanopartícula singular. Un ejemplo común es un core (Núcleo) inorgánico que es seleccionado por sus propiedades físicas únicas, las cuales son recubiertas mediante una capa (Shell) orgánica que mejora la estabilidad coloidal mientras reduce la toxicidad de las nanopartículas. Esta modificación en la superficie juega un rol esencial en determinar la aplicación exitosa de las nanopartículas, al mantener la estabilidad en medios de suspensión, prevenir aglomeraciones, mejorar la biocompatibilidad, y proveer funcionalidades adicionales como métodos de liberación controlada en determinados casos.

Este trabajo de tesis se ha estructurado en cinco diferentes capítulos.

En el primero de ellos, se plantean los antecedentes a la problemática del cáncer y los avances de la nanotecnología en esta área de la biomedicina, así como el fundamento de la hipertermia.

En el segundo capítulo se describen las metodologías usadas para la síntesis de los materiales. También, se describen las diferentes técnicas empleadas para la caracterización de las propiedades físicas y de estructura de las nanopartículas óxidos de hierro.

En el tercer capítulo se hace una presentación detallada de los resultados obtenidos en el desarrollo de la tesis y a su vez se analizarán a profundidad estos mismos, siendo objetivos en cada técnica empleada.

En el cuarto capítulo se argumentarán las conclusiones representativas de nuestra investigación.

Para finalizar, en el quinto capítulo se presentan las perspectivas de este trabajo de tesis.

OBJETIVOS

GENERAL:

Obtener nanopartículas de magnetita en configuración Core-Shell ($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$) para futuras aplicaciones en diagnóstico y tratamiento de cáncer por hipertermia.

ESPECÍFICOS:

1. Sintetizar nanopartículas monodispersas de magnetita (Fe_3O_4) empleando una base orgánica mediante el método de coprecipitación.
2. Producir nanopartículas menores a 20nm.
3. Caracterizar las propiedades físicas de las nanopartículas sintetizadas en función del tamaño y el recubrimiento SiO_2 .
4. Seleccionar las nanopartículas sintetizadas que presentaron mejor distribución de tamaño con la intención de llevar a cabo su funcionalización mediante el recubrimiento de Sílice.
5. Evaluar las propiedades de las nanopartículas en core-shell ($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$) para su posible aplicación en diagnóstico y generación de hipertermia.

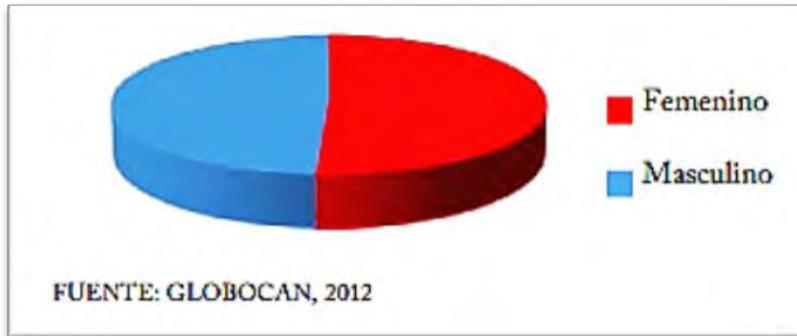
Capítulo 1 . ANTECEDENTES

1.1 EL CÁNCER

El término “cáncer” es genérico y designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del cuerpo; es caracterizado por el crecimiento incontrolable y el esparcimiento de células anormales. Puede ser causado por factores externos como: organismos infecciosos, dieta no saludable, uso frecuente del tabaco, factores internos como: mutaciones genéticas hereditarias, problemas hormonales e inmuno deficiencias. Estos factores podrían actuar en conjunto o independientemente para causar cáncer. Los actuales tratamientos incluyen, cirugías, radiación, quimioterapia, terapia hormonal, inmunoterapia y terapia dirigida. [2]

Cuando una célula pierde su dependencia a factores de crecimiento, y adquiere autonomía del medio para proliferar sin control de señales externas, se considera cancerosa, ésta pierde el control de su propio desarrollo. Una célula cancerosa está rodeada por un tejido sano y se replica a una velocidad más alta que otras, provocando un desequilibrio en el suministro de nutrientes y eliminación de productos de desecho metabólico. Una vez que una masa tumoral pequeña se ha formado, el tejido sano no podrá competir con las células cancerosas en cuanto al suministro insuficiente de nutrientes en el torrente sanguíneo. Las células tumorales desplazan a las células sanas hasta que el tumor alcance un tamaño máximo, sin iniciar “apoptosis”, lo cual es una muerte celular programada o provocada por el mismo organismo, con el fin de autocontrolar su desarrollo y crecimiento, está desencadenada por falta de nutrientes como el oxígeno, glucosa o aminoácidos; sin embargo, en el fondo del tumor en crecimiento diversas células se extinguen por necrosis debido a la falta de nutrientes y a una descompensación entre la entrada y eliminación de productos, en caso contrario el tumor se vasculariza para llevar nutrientes necesarios al interior del tumor. [3]

En México, para el año 2012 se registraron 78,719 defunciones por esta causa con una tasa de mortalidad general de 67.8 por cada 100,000 habitantes, siendo el sexo femenino ligeramente más afectado con una tasa de mortalidad de 68 y el masculino 67.5 consecuentemente. [4]



Gráfica1. Gráfico circular el cual denota la tasa de mortalidad por cáncer en México en el año 2012.

1.2 INTRODUCCIÓN HISTÓRICA A LA HIPERTERMIA

De acuerdo al National Institutes of Health (por sus siglas en ingles NIH) la hipertermia, la cual es llamada también termoterapia, es definida como un tipo de tratamiento alternativo contra el cáncer en éste, el tejido del cuerpo es expuesto a temperaturas de alrededor de 40°C para dañar y matar a las células cancerosas (sensibles al calor), o para volver más sensibles los efectos de radiación y ciertos fármacos anticáncer. Esta es utilizada como una terapia adjunta a la radioterapia y/o quimioterapia para incrementar su efectividad, diversos estudios científicos han demostrado que por sí sola puede alterar de modo favorable los efectos inmunológicos y antineoplásicos.

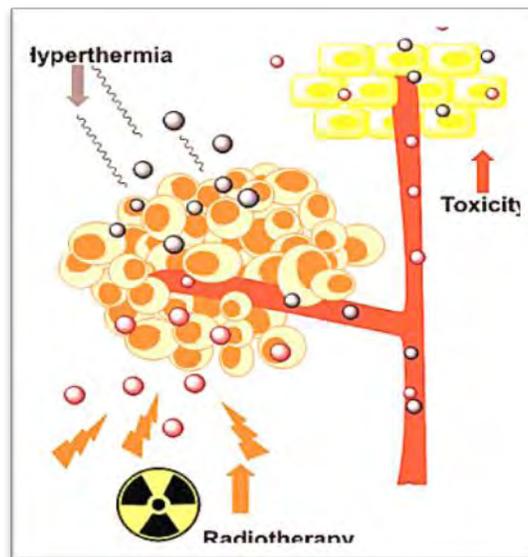


Fig. 2 Imagen la cual demuestra el uso de diferentes técnicas aplicadas para disminuir o erradicar el tejido canceroso.

Históricamente, la hipertermia se ha utilizado desde hace muchos siglos atrás, por los Romanos, Griegos y Egipcios, para curar cáncer de mama en específico. Los médicos de la India practicaban hipertermia local y completa del cuerpo, en el año 3000 A.C., mediante por lo menos 5 fases de oleación, las cuales consistían en masajes de cuerpo entero con aceites medicinales, un exhaustivo régimen dietético y la purgación local o completa del cuerpo mediante aplicación del calor.

En 1868 en Alemania, Busch concluyó que la fiebre inducida por ciertas bacterias como las erisipelas, podrían causar una regresión tumoral o curar cáncer. En la última década muchos estudios en combinación con la radioterapia (RT) y quimioterapia en diferente orden, fueron realizados para obtener un mejor control local y específico de superficies tumorales.

La hipertermia local (LHT) ha demostrado inducir quimio-radio-sensibilización a temperaturas $>42^{\circ}\text{C}$, y al aumento de oxigenación, un problema el cual parcialmente explicaría el efecto de radiosensibilización. [5]

Los sistemas de hipertermia convencionales son diseñados para provocar calor a los tejidos; aproximadamente desde 40°C hasta 44.0°C . En principio, la hipertermia puede erradicar un extenso número de células tumorales.

Este concepto se basa en el principio que mediante un campo magnético alterno (AMF), una partícula magnética puede generar calor por pérdida de histéresis. En 1979, Gordon et al. fué el primero en proponer el concepto de inducción intracelular por hipertermia, utilizando nanopartículas de dextrano-magnetita. Ellos inocularon el carcinoma mamario y administraron nanopartículas magnéticas vía intravenosa a ratas Sprague-Dawley, demostrando el calor inducido debido al campo magnético alterno aplicado, siendo éste gradual en varios de sus experimentos in vivo. También se ha propuesto la hipertermia mediante fluidos magnéticos en diversos estudios comprensivos in vitro.

La importancia de las propiedades en las partículas magnéticas para inducir hipertermia son diversas ya que son biocompatibles, inyectables y no son tóxicas; tienen un gran nivel de acumulación en el tumor y una absorción efectiva de energía del campo magnético alterno adquirido. [6]

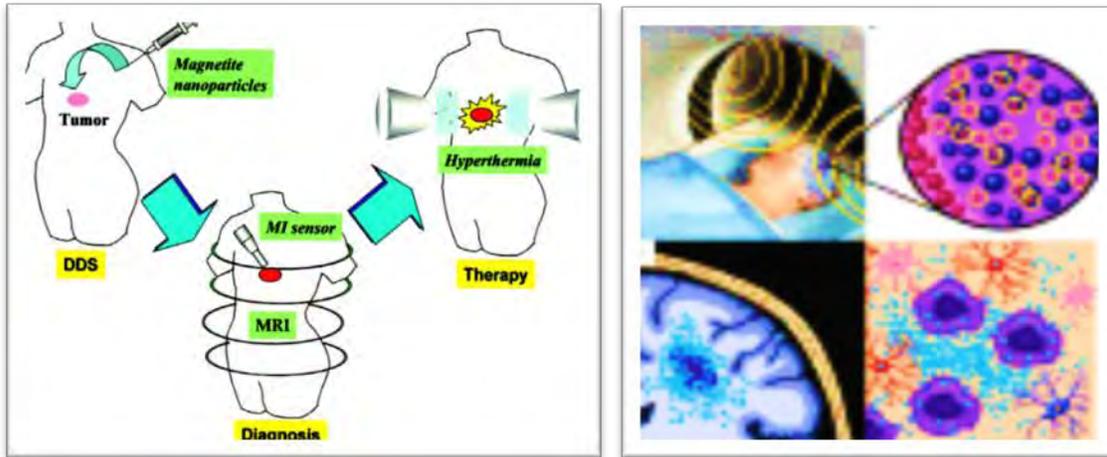


Fig. 3 Funcionamiento del tratamiento mediante nanopartículas magnéticas y un campo magnético alterno puede alterar las nanopartículas obteniendo grandes beneficios.

1.3 LA NANOTECNOLOGÍA Y EL NANOMAGNETISMO

La nanotecnología engloba la interacción multidisciplinaria de diversas áreas de la ciencia y la tecnología en los que se estudian, obtienen y/o manipulan, de manera controlada, materiales, sustancias y dispositivos de dimensiones desde 1 nanómetro (millonésima parte de un milímetro) hasta 1000 nanómetros, con el objetivo de explotar las nuevas propiedades y fenómenos que emergen a nivel atómico y supramolecular.

El acercamiento a la nanotecnología o nanociencia ha permitido el surgimiento de nuevos campos como la nanobiología, nanoelectrónica, y nanoquímica. Un parteaguas y área fundamental es el nanomagnetismo. Desde los primeros precursores en la primera mitad del siglo XX hasta los recientes desarrollos magnéticos estructurados, han sido objeto de carácter científico con muchas presentes aplicaciones emergentes.

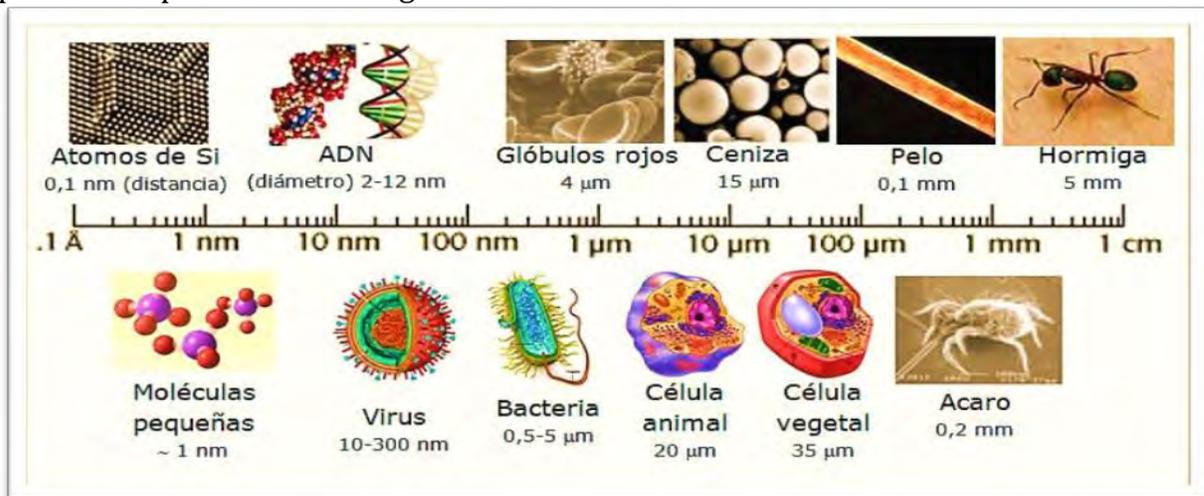


Fig. 4 Diferentes escalas de medición para obtener un orden comparativo entre ellas.

Las nanopartículas pueden ser obtenidas de diversos materiales químicos naturales, los más comunes son los metales, óxidos metálicos, silicatos, cerámicos noóxidos metálicos, polímeros orgánicos, carbono y biomoléculas. Las nanopartículas existen en diversas morfologías como esferas cilíndricas, alambres, tubos, etc. Generalmente, son designadas con modificaciones superficiales encaminadas a proceder las necesidades específicas de las aplicaciones a las que vayan a ser sometidas. [1]

Un fascinante aspecto del nanomagnetismo es que la física involucrada va más allá de la mezcla entre la escala atómica y los efectos macroscópicos. La principal competencia entre las interacciones electrostáticas, así como el intercambio magnético, y las correcciones relativistas, dando hincapié a una gran variedad de fenómenos los cuales van desde cero hasta una temperatura finita, gobernando el comportamiento de la estática y dinámica de las estructuras. [7]

1.4 MAGNETITA: ESTRUCTURA ATÓMICA, PROPIEDADES MAGNÉTICAS Y POSIBLES APLICACIONES EN LA MEDICINA

Los óxidos de magnetita, especialmente magnetita y magemita, han sido estudiados por mucho tiempo debido a su gran alcance, potencial científico y tecnológico, estos también son empleados como blancos para la entrega de fármacos y para terapia de cáncer por hipertermia.

Estudios recientes han demostrado que Fe^{2+} (acuoso), reaccionó con una última clase de óxidos de Fe resultando en una recristalización extensiva y en un intercambio de iones de Fe entre el mineral sólido y la fase acuosa. El mecanismo y la fuerza del manejo termodinámico de recristalización sigue siendo un tema a debatir, pero se ha propuesto que este proceso involucra la conducción del electrón, más que la difusión de Fe, especialmente a temperaturas bajas. Además, la magnetita (Fe_3O_4), la cual contiene hierro en dos estados de oxidación (Fe^{2+} y Fe^{3+}) puede ser fácilmente oxidada en magemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$), dejándonos con una magnetización más débil. El conocimiento del contenido del oxígeno es un indicador y punto clave para la obtención de nuestro material deseado. [8]

La magnetita Fe_2O_4 tiene un peso fórmula de 1852.31 g/mol, presentando una estructura cristalográfica cúbica; esta a su vez tiene un parámetro de red de $a=8.3969 \text{ \AA}$, un radio de red de $a/b= 1.0000$, $b/c= 1.0000$ $c/a= 1.0000$, un volumen de red de 591.86 \AA^3 y una densidad de 5.1966 g/cm^3 .

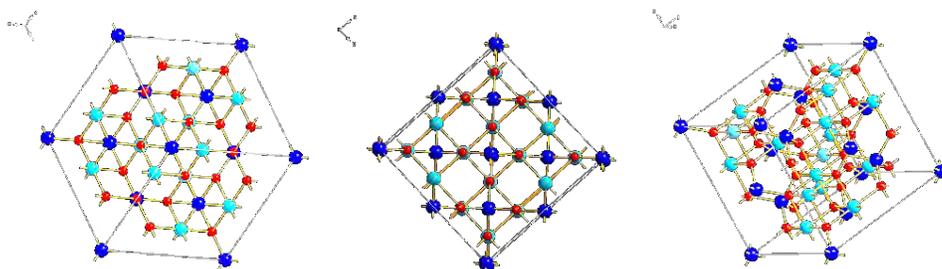


Fig. 5 Estructura de la red cristalina de magnetita vista desde diferentes ángulos.

General							
Bibliographic data							
Phase data							
Space-group		Fd-3m (227) - cubic					
Cell		a=8.3960 Å					
		V=591.86 Å ³					
Atomic parameters							
Atom	Ox.	Wyck.	Site	S.O.F.	x/a	y/b	z/c u [Å ²]
Fe1		8a	-43m		0	0	0
Fe2		16d	-3m		5/8	5/8	5/8
O1		32e	0,3m		7/8	7/8	7/8

Tabla 1. Parámetros de la magnetita obtenidos mediante programa Diamon 3.0, Crystal Impact en base a las posiciones de átomos de hierro Fe²⁺ y Fe³⁺.

Dos métodos principales han sido desarrollados para obtener nanopartículas de magnetita. La descomposición de precursores organometálicos como el hierro pentacarbonil, hierro (III) ferronato de cobre (FeCu₃), o hierro (III) acetilacetato (Fe(acac)₃) en la presencia de surfactantes y la precipitación de iones Fe²⁺ y Fe³⁺ en un medio básico acuoso. [8]

A lo que respecta a la magnetita Fe, el intercambio atómico es de particular importancia en el trabajo de investigación sobre radionucleidos en el campo próximo como pueden ser: Cesio, Estroncio, Molibdeno y Selenio que son estructuralmente incorporados dentro de red cristalina de la magnetita. [9]

En todos los métodos de síntesis para obtener nanopartículas de magnetita es importante tener control sobre parámetros como pH, relación Fe²⁺/Fe³⁺, volumen de reactivos, tiempo y temperatura de reacción porque de esto dependerá la tasa de nucleación, crecimiento y consecuentemente el tamaño de partícula, también es posible el uso de surfactantes para reducir la aglomeración y mantener estables a las nanopartículas en suspensión. Con las técnicas mencionadas anteriormente es posible obtener nanopartículas con tamaños entre 2 y 30 nm. [8]

La magnetita (Fe₃O₄) y magemita (Fe₂O₃) son los mejores candidatos para hipertermia magnética debido a su biocompatibilidad. Goya et al. Presentó un estudio de la eficiencia de absorción en diferentes haces de magnetita coloidal para tener un rango del potencial a ser usada en hipertermia. Otros materiales como el hierro en aleación con cobalto, níquel, platino han sido investigados para ser usados en hipertermia de fluidos magnéticos. [10]

1.5 SUPERPARAMAGNETISMO EN MAGNETITA

La energía térmica, los efectos en tamaño cuántico y la amplia superficie de área de las nanopartículas magnéticas individuales, son responsables del fenómeno superparamagnético de los ferrofluidos. La hidrodinámica del rango de tamaño de partícula de los superparamagnéticos es de un orden de 50-500 nm, y superparamagnéticas ultra pequeñas menores a 20nm. [11]

Desde el punto de vista cristalográfico, la magnetita posee muchas posibles estructuras cristalinas, las cuales van desde estructuras inversas cúbicas hasta haces de perovskita octaédrica. Aún más importante, cualquier pequeño cambio en la estructura cristalográfica podría causar alteraciones en la simetría magnética. [12]

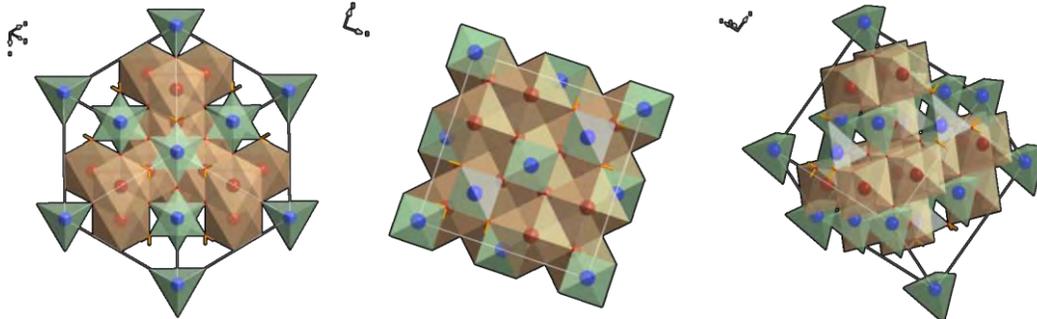


Fig. 6. Estructura de Espinela. En rojo se presentan los 32 iones de oxígeno, en gris se representa los 9 iones en sitios tetraédricos y en morado los 16 sitios octaédricos. En la espinela inversa, los 8 sitios tetraédricos son ocupados por iones Fe^{3+} , mientras que los octaédricos por iones Fe^{2+} y Fe^{3+} en igual proporción.

Los principales mecanismos de disipación del calor por corriente alterna mediante un campo magnético para nanopartículas superparamagnéticas son: el movimiento Browniano y la pérdida en la relajación de Néel. Andreas Jordan et al. realizó una gran aportación en las bases de fluidos magnéticos mediante hipertermia usando nanopartículas superparamagnéticas biocompatibles. Rosenweig ha desarrollado relaciones analíticas y poder computacional de la disipación del fluido magnético sujeto a un campo magnético de corriente alterna.

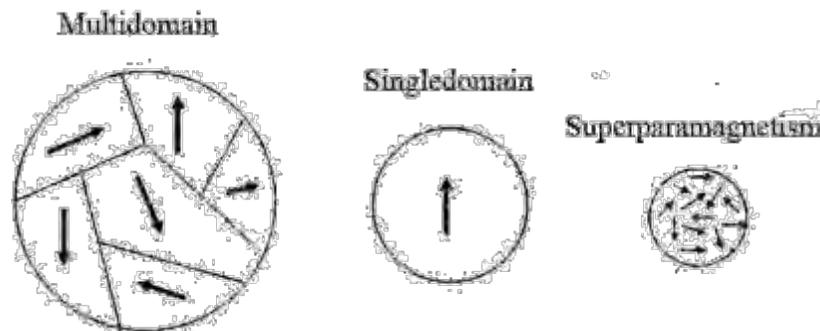


Fig. 7 Estructuras Nanometricas magnéticas.

En el mecanismo de relajación de Néel, el momento magnético dentro de la partícula magnética rota hacia el campo magnético externo denominado “Fricción Interna” debido al movimiento del momento magnético el resultado es la generación de calor. Por otra parte, en el mecanismo de relajación Browniana, la partícula por si sola rota en la base del fluido hacia el campo externo. La fricción entre partícula y la base del fluido produce calor. [10]

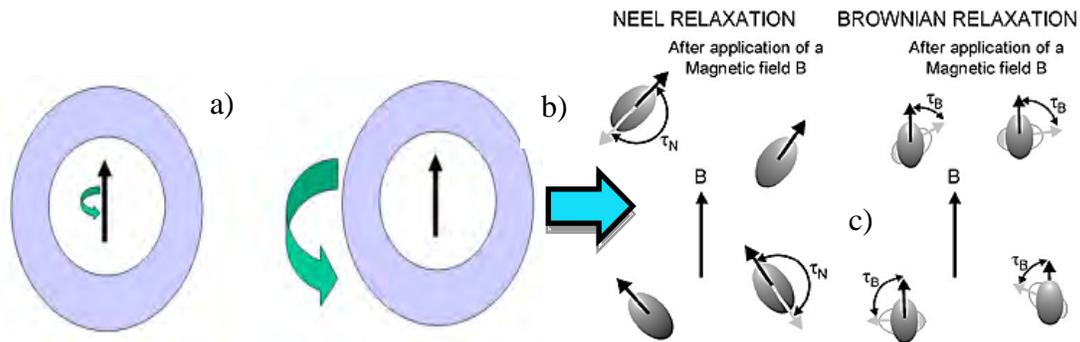


Fig. 8 a) Relajación Néel, b) Relajación Browniana, c) Diagramas del proceso de relajación de las partículas mediante un campo magnético externo.

El magnetismo de los materiales se debe a la presencia de momentos magnéticos atómicos. Los elementos más importantes que producen momentos magnéticos son los que poseen electrones no compartidos en los orbitales 3d de la primera serie de transición. Entre estos elementos se encuentran algunos constituyentes de minerales muy comunes, como el Fe, Mn, Ti y Cr. Los momentos magnéticos de estos elementos de transición son el resultado del espín de electrones solitarios, no apareados. Si una estructura tiene una distribución aleatoria de dipolos magnéticos (causados por cationes constituyentes específicos con espines no apareados), se dice que es paramagnética. Situada esta estructura en un campo magnético, los pequeños dipolos tienden a alinearse con el campo magnético externo. [13]

Cuando un material se expone a un campo magnético, el giro de sus electrones se bambolea hasta producir un momento magnético paralelo al campo al que está expuesto; esto es, en el material se ha inducido una magnetización (M) que es proporcional (k) al campo de exposición (H).

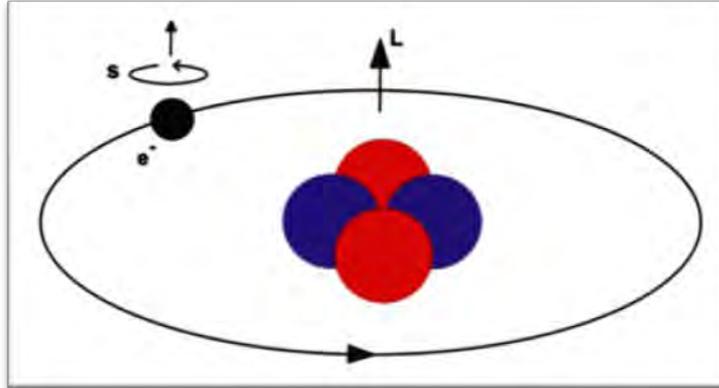


Fig. 9 Momento magnético del movimiento orbital de un electrón alrededor de su núcleo de protones y neutrones y momento magnético de su giro axial (spin axial).

$$M = kH$$

La intensidad del campo de exposición o externo H (unidades en Amp/m), es proporcional al campo de inducción magnética (B), e inversamente proporcional a la permeabilidad del espacio vacío ($\mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7} \text{Henry}^8/\text{m}$) $H = B/\mu_0$. La magnetización M es el momento del dipolo magnético (grado de alineación de los dipolos magnéticos) por unidad de volumen (sus unidades en Amp/m).

El grado de proporcionalidad k , es la susceptibilidad, la cual es una constante adimensional para cada material, reportada en unidades SI (Sistema Internacional).

En un cristal ferromagnético, todos los momentos individuales se alinean incluso sin un campo externo. Por otro lado, un cristal ferromagnético, tiene un momento magnético neto a partir de dos tipos de átomos con momentos magnéticos de diferente magnitud que se disponen en forma antiparalela; un ejemplo de un material ferromagnético puede ilustrarse con el comportamiento de la magnetita [14].

En un material ferromagnético de bulto, la magnetización M es la suma vectorial de todos los momentos magnéticos de los átomos en el material por unidad de volumen. La magnitud de M es generalmente menor que su valor inicial cuando todos los momentos atómicos están perfectamente alineados, ya que el material de bulto se compone de dominios, cada dominio tiene su propio vector de magnetización que surge de una alineación de los momentos magnéticos atómicos dentro del dominio. El vector de magnetización de todos los dominios puede no estar alineado, lo que lleva a una disminución de la magnetización total. Cuando el volumen de una pequeña partícula es reducido por debajo de un valor determinado, llamado tamaño de dominio crítico, (D_{Critico}), la proximidad de las paredes de muchos dominios en un volumen pequeño no es energéticamente estable, por lo que una configuración de un único dominio se adopta. Dentro de este único dominio magnético todos los momentos magnéticos atómicos se

magnetizan en la misma dirección, la suma de estos se comportarían como un momento magnético gigante (superparamagnético).

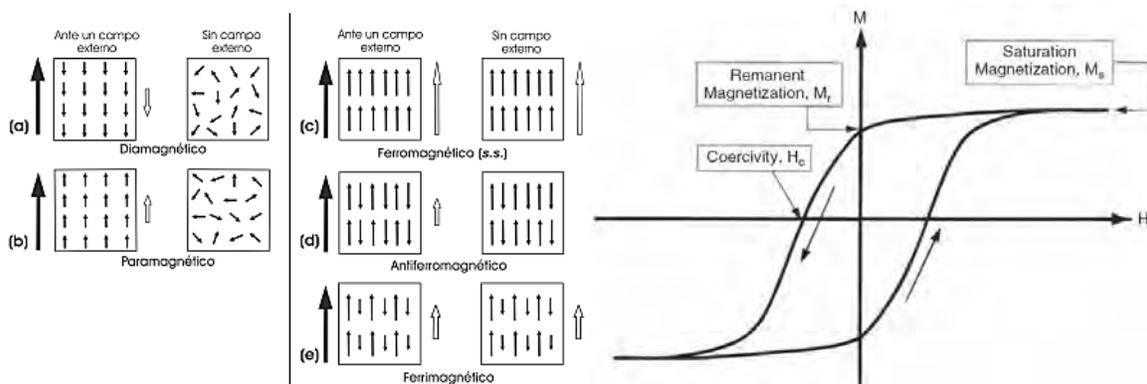


Fig. 10 Diferentes tipos de comportamiento magnético. Las flechas rellenas indican el campo aplicado y las vacías la magnetización del material bajo el campo aplicado (lado izquierdo). Curva de histéresis (lado derecho).

1.6 GENERACIÓN DE CALOR: HIPERTERMIA MAGNÉTICA CON NANOPARTÍCULAS

Las aplicaciones por hipertermia requieren partículas en el rango de 15-50 nm, mientras que tamaños menores de 10 nm son apropiados para inducir resonancia magnética (MRI). Obteniendo partículas estrechas en tamaños de distribución en el rango de 10-50 nm y así haciendo posible su descripción. Los efectos del tamaño de partícula y la contribución de superficie en la magnetización no son del todo entendidos. [8]

El acercamiento clásico de la hipertermia consiste en exponer al paciente a ondas electromagnéticas con algunos cientos de frecuencias MHz. El Instituto Nacional del Cáncer reconoce tres tipos diferentes de tratamientos por hipertermia.

1: Hipertermia Local: El calor es aplicado a un área pequeña, usando varias técnicas que liberan energía para calentar el tumor. Diferentes tipos de energía podrían ser usadas para aplicar calor, incluyendo microondas, radiofrecuencia, ultrasonido, laser, entre otras. El sitio del tumor tiene pequeñas protuberancias, permitiendo a las NPs entrar a la célula tumoral por un acercamiento de objetivo pasivo de acuerdo a las propiedades biofísicoquímicas de las partículas.

2: Hipertermia Regional: Grandes áreas de tejido, como pueden ser cavidades del cuerpo, órganos o miembros, son calentados usando diferentes acercamientos como aplicadores externos o de perfusión regional.

3: Hipertermia completa del cuerpo: Es usado como tratamiento metastásico de cáncer que se ha expandido por todo el cuerpo. [15]

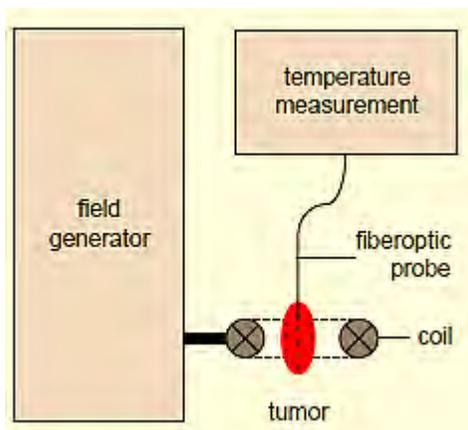


Fig. 11 Esquema sobre el actuar de la Inducción por Hipertermia.

SISTEMAS CORE DE NANOPARTÍCULAS

Las nanopartículas de sílice mesoporosas son actualmente estudiadas al servir como sistemas de liberación de fármacos controlados; ya que poseen un diseño único y particular. Las nanopartículas de sílice pueden ser templadas con canales mesoporosos que pueden servir a su vez como agentes acarreadores de fármacos potenciales.

Al diseñar un sistema de nanopartículas de liberación controlada, es de particular interés el seleccionar el core apropiado. Como se ha mencionado en diversos artículos, las nanopartículas esféricas core-shell son de mayor interés, siendo un nuevo método para combinar diferentes propiedades fisicoquímicas desde el core (núcleo) hasta materiales shell (recubrimiento o coraza).

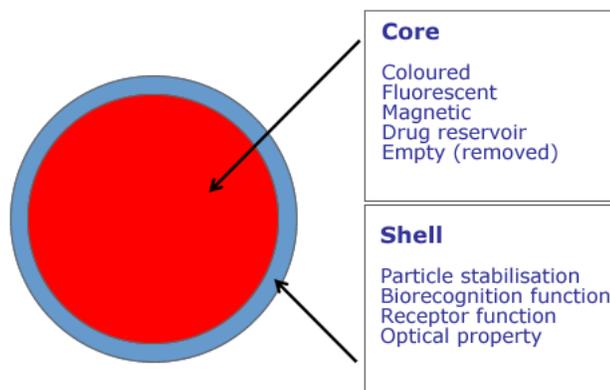


Fig. 12 Esquema sobre el funcionamiento y diversas propiedades del sistema Core-Shell.

1.7 PROCESO SOL-GEL

Uno de los métodos empleados para generar óxidos a partir de precursores en medio acuoso fue propuesto por Brinker y Sherer, ahora conocido como "sol-gel" y consiste en la "obtención de materiales óxidos por medio de la preparación de un sol, la gelación del sol y la eliminación del solvente". Un sol es una dispersión de partículas coloidales sólidas en una fase líquida, en donde las partículas son suficientemente pequeñas para permanecer suspendidas por el movimiento browniano. Un gel consiste de dos fases, en donde la fase sólida forma una red que atrapa e inmoviliza a la parte líquida. El crecimiento de las partículas se puede llevar a cabo por difusión entre las fronteras al formar aglomerados. Las condiciones en la superficie o en la frontera entre partículas determinará el proceso de difusión de moléculas o átomos. También la presencia de impurezas en la frontera puede cambiar el mecanismo de los procesos.

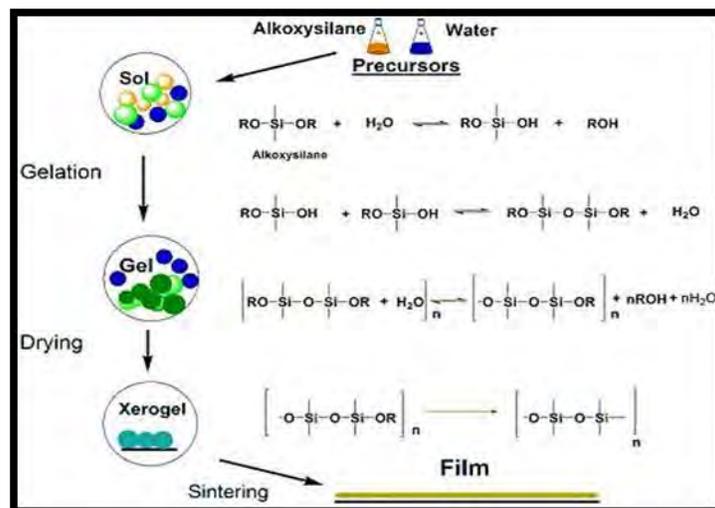


Fig. 13 Reacción Sol-Gel con sus diferentes variantes.

En 1946 Cogan y Setterstrom publicaron sobre las propiedades del tetraetoxisilicato (TEOS) ($\text{Si-O-CH}_2\text{-OH}$) como una fuente para obtener sílice. Ésta referencia promovió la investigación industrial para perfeccionar la utilización del método y la preparación de las soluciones de tetraetoxisilano parcialmente hidrolizadas.

Durante la etapa inicial (pregelación), los reactantes (alcóxidos y el metal precursor) se hidrolizan y se condensan para formar un gel.

La hidrólisis ocurre cuando el agua se adiciona al alcóxido, el cual generalmente se disuelve en alcohol o en algún otro solvente apropiado. Las principales reacciones involucradas en este proceso son: hidrólisis (formación del "sol" con el alcóxido metálico y adición de agua o una solución de agua/alcohol), para formar especies MOH sumamente reactivas, seguida de una reacción de condensación o

polimerización de estas especies mediante los mecanismos en competencia de alcoxolación, oxolación y olación para formar el gel. Después se añeja y se seca a temperatura ambiente y finalmente, el gel se trata químicamente. [16]

1.8 FUNCIONALIZACIÓN DE MAGNETITA ($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$)

Debido a las propiedades nobles fisicoquímicas, hay grandes esperanzas para el desarrollo de un nuevo tratamiento y posibilidades en medicina basadas en SPIONs, (Nanopartículas de Oxido de Hierro Superparamagnéticas). De cualquier modo, se establece que para ser usados para seguridad y campos biomédicos de alto nivel, las NPs deben estar recubiertas por materiales que satisfacen los siguientes requerimientos:

- (i) Prevenir la opsonización de SPIONs, la cual dirige el movimiento acelerado de las nanopartículas por la sangre.
- (ii) Evitar la aglomeración de las nanopartículas en el medio biológico.
- (iii) Lograr la carga de superficie deseada para el propósito en específico de las NPs.
- (iv) Preservar las funcionalidades de los nanomateriales.
- (v) Exhibir la absorción de las proteínas en la superficie de los SPIONs y su correspondiente desnaturalización.
- (vi) Asegurar la biocompatibilidad de los SPIONs.

En consecuencia para lograr estos requerimientos, diversos recubrimientos orgánicos e inorgánicos han sido aplicados en la superficie de las Nanopartículas. Estos recubrimientos incluyen materiales como: polietilenglicol, polietilenglicol fumarato, polivinil alcohol, recubrimientos con base de acrilato, recubrimientos con base de polisacáridos, poliéster sintéticos, alginato, quitosán / polietilenamina, oro, y sílice. La citotoxicidad de los recubrimientos de las nanopartículas desnudas, han sido evaluadas por varios métodos, desde in vivo e in vitro, entre otros. [15]

Diferentes investigaciones demuestran que una vez cargadas las nanopartículas con el fármaco, pueden ser ubicadas en una región de interés mediante un campo magnético externo, siguiendo este procedimiento por un periodo de semanas. Esto ayuda a lograr la óptima dosificación al reducir la toxicidad sistemática del fármaco, y reduce la probabilidad de resistencia del fármaco, la cual resulta por la insuficiencia del fármaco presente. La distribución de las nanopartículas e

indirectamente la concentración de los fármacos pueden ser determinados mediante resonancia magnética (MRI). [17]

El uso de Silice en el recubrimiento de NPs está siendo de gran influencia para el estudio de caracterización adecuado y así poder determinar el tamaño de partícula, la homogeneidad de nuestras NPs y su recubrimiento.

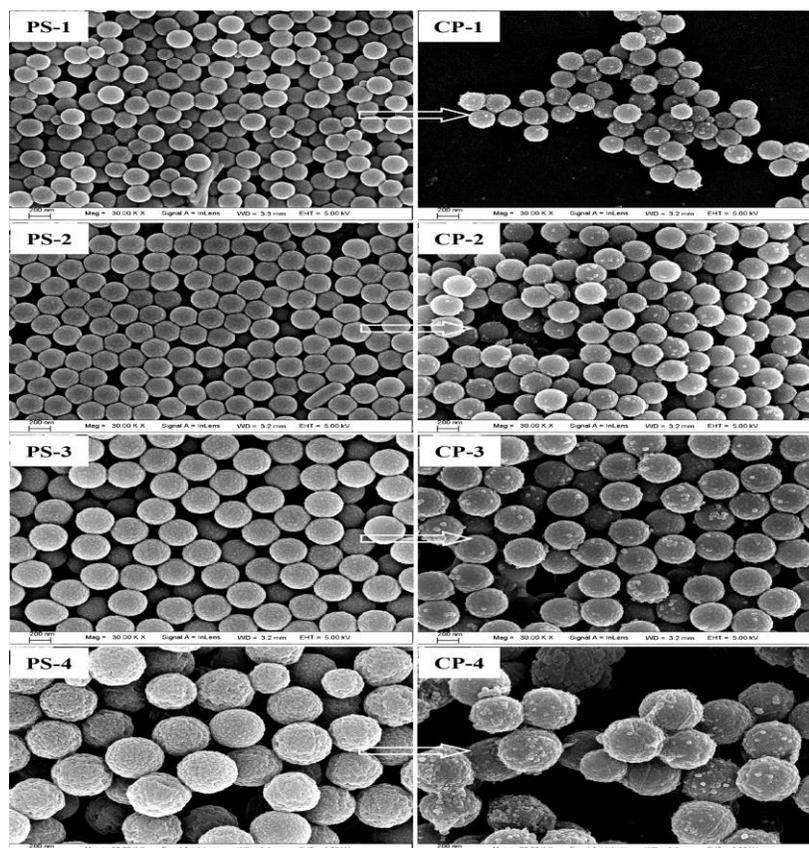


Fig. 14 Imagen FESEM de PS Core y PS/SiO₂ Composición de Partículas.

1.9 FUTURAS APLICACIONES EN DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO LOCAL DEL CÁNCER

Por otra parte: La nanotecnología puede tener un impacto importante al cambiar el paradigma de cómo los investigadores clínicos detectarán el cáncer en sus primeros estadios. La nanotecnología se está aplicando para hacer uso de biomarcadores, los cuales pueden ayudar a investigadores por medio del análisis molecular mediante imágenes de lesiones malignas y permitir a los médicos ver células y moléculas que no son detectables por métodos convencionales de estudios de imágenes. Además, las nanopartículas fotoluminiscentes podrían ayudar a oncólogos a distinguir entre células cancerosas y células sanas. [18]

La siguiente tabla nos muestra el uso más frecuente de sistemas con partículas magnéticas en hipertermia.

TIPO DE SISTEMA	TRABAJOS
Sistemas Core-Shell	Sistemas de objetivos pasivos, usados para tratamiento local a baja y alta capacidad de objetivo. Utilización de pH y polímeros termosensitivos, pudiendo utilizarse como sistemas de liberación controlada.
Magnetoliposomas y Encapsulamiento de SPIONs en la coraza liposomal	El tiempo de circulación de la sangre ha sido incrementado en comparación con los SPIONs.
Microesferas magnéticas y microcápsulas	El tiempo de circulación de la sangre es incrementado, el sistema tiene potencial de ser utilizado en aplicaciones teranósticas.

Tabla 2. Futuras Aplicaciones de Nanopartículas Magnéticas aplicadas en Hipertermia.

Capítulo 2 . DESARROLLO EXPERIMENTAL

En este capítulo se describen los materiales y equipos, así como el procedimiento experimental desarrollado.

2.1 REACTIVOS

REACTIVOS	ESPECIFICACIONES
Hidróxido de tetraetilamonio (N(C₂H₅)₄-OH)	Sigma-Aldrich, pureza 20%, peso molecular 147.31g/mol, densidad=1.01g/cm ³
Cloruro de hierro hexahidratado (FeCl₃• 6H₂O)	Sigma-Aldrich, pureza >98%, peso molecular 270.3 g/mol, punto de fusión 37°C, punto de ebullición 280 - 285 °C, densidad= 1.820 g/cm ³
Cloruro ferroso tetrahidratado (FeCl₂ • 4H₂O)	Sigma-Aldrich, pureza 99%, peso molecular 198.81g/mol, punto de fusión 105-110°C, densidad= 1.93 g/cm ³
Agua destilada	J.T. Baker, reactivo, peso molecular 18g/mol
Ácido Clorhídrico (HCl)	Sigma-Aldrich, pureza 37%, peso molecular 36.46g/mol, punto de ebullición >100°C, densidad 1.2 g/cm ³ (25°C)
Metanol (CH₃OH)	J.T. Baker, pureza 99.97%, peso molecular 32.04 g/mol
Argón (Ar)	Pureza 99.997%, peso molecular 39.95g/mol
Aceite de oliva	Extra virgen, refinado de baja acidez
Tetraetoxysilano (TEOS)	Sigma-Aldrich, pureza 10 g
Ácido Cítrico	J.T. Baker, pureza 90.%, 7 mL
Etanol	J.T. Baker, pureza 99.90%, 10%

Tabla 3. Reactivos y sus Especificaciones.

2.2 EQUIPOS

EQUIPO	MODELO
Baño de Ultrasonido	SHARPERTEK, modelo SH80
Difractómetro de Rayos X (RXD)	Bruker-D8, Cu-K α
Microscopio Electrónico de Transmisión	JEOL JEM-4000EX
Espectroscopía Infrarojo (IR)	
Agitador digital de pedestal	IKA RW20 115V 60Hz
Agitador magnético	Fisher
Parrilla de calentamiento con agitación magnética	Fisher
Agitadora Mecánica	Burrell Sci. Wrist Action
Liofilizadora	LABCONCO
Potenciómetro	Thermo Scientific
Bomba Peristáltica de Inyección de bajo flujo (0.03-8.20mL/min)	
Sistema de Vacío	BRUKER

Tabla 4. Equipos y Modelos empleados.

2.3 SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS POR EL MÉTODO DE COPRECIPITACIÓN

Para la obtención de nanopartículas de magnetita homogénea se utilizaron las siguientes reacciones.



La síntesis de las nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4) se realizó en solución acuosa sin ningún surfactante. Una combinación estequiométrica de $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ en relación 2:1 del cloruro de hierro y el cloruro ferroso en un medio básico mediante la preparación del pH=11-12. En adición, 0.85 mL de 12.1 N HCl y 25 mL de agua purificada, agua desoxigenada fue añadida.

2:1	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{-OH}$
Fe^{3+}	20 mL
Fe^{2+}	10 mL

Tabla 5. Volumen de Fe^{3+} / Fe^{2+} empleado en la reacción para la base de Hidróxido de tetraetilamonio.

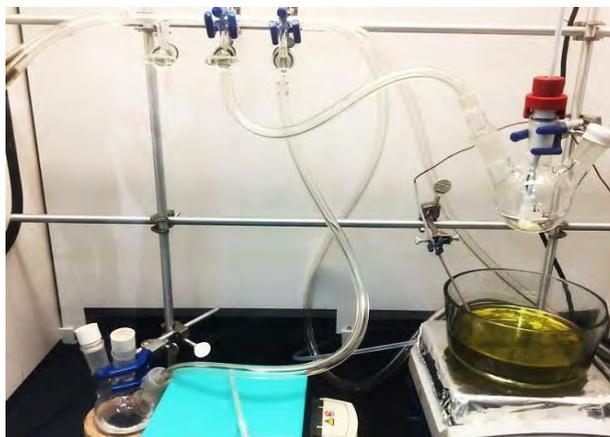


Fig. 15 Sistema desarrollado para la obtención de nanopartículas magnéticas.

SOLUCIÓN I

1. Se colocan 55 ml de agua destilada (H_2O) en un matraz de bola con tres cuellos.
2. Se agregan 15 ml de ácido clorhídrico al 37% (HCl) a la solución anterior, al mismo tiempo se mantiene bombeando Argón en nuestro sistema durante treinta minutos.
3. Se introduce el peso apropiado de nuestro $Fe(III)$ en vaso de precipitado de acuerdo a la proporción establecida con anterioridad dependiendo de la cantidad que deseamos reaccionar. Se sustraen 30 mL del matraz de bola y se le adicionan a nuestro vaso de precipitado dando como reacción ($FeCl_3$).
4. Se agita durante 6 hrs a temperatura ambiente.

SOLUCIÓN II

1. Se coloca el peso apropiado de nuestro $Fe(II)$ en vaso de precipitado dependiendo de la cantidad que deseamos reaccionar. Se sustraen 6.50 mL de nuestro matraz de bola con la primera reacción llevada a cabo y se le adicionan a nuestro $Fe(II)$ para obtener ($FeCl_2$).
2. Se mantiene en agitación durante 4 hrs a temperatura ambiente.



Fig.16 Soluciones obtenidas de Cloruro de Hierro (III) en color cafe y Cloruro de hierro(II) en color verde.

SOLUCIÓN III

1. Procedemos en un matraz de tres cuellos a vaciar 2.5 ml de la solución I, una relación 2:1 a la solución II y III.
2. Esta solución se mantendrá a una temperatura de 70°C y también en constante agitación mecánica de 415 rev/min aprox, por lo que antes de realizar las mezclas se prepara la parrilla y el agitador mecánico, ya que si llegara a tocar las paredes de nuestro matraz de bola podría alterar la reacción y el sistema consecuentemente.
3. Se mantiene con una atmósfera de Argón por uno de los cuellos durante 30-35 minutos.
4. Se adiciona Hidróxido de tetraetilamonio ($N(CH_2)_4OH$); este procedimiento es por goteo utilizando una bomba peristáltica, la cual debe estar previamente calibrada y esterilizada para su uso.
5. Se mantienen parámetros constantes (temperatura, presión, agitación, bombeo peristáltico, entre otros factores) ya que el no tomarlos en cuenta podría ocasionar que nuestra reacción fracasara causando malformaciones en las nanopartículas magnéticas.

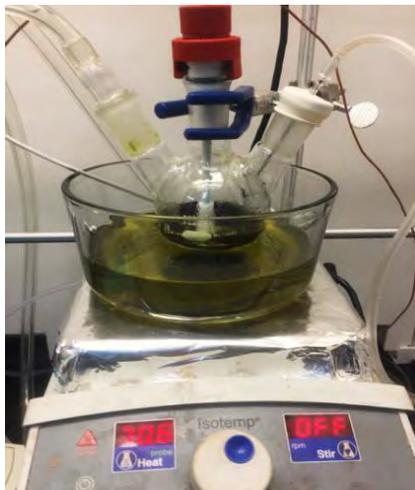


Fig. 17 Síntesis y Formación de nanopartículas magnéticas las cuales deben estar en parámetros constantes.

6. Finalmente la solución obtenida se colocó dentro del baño de ultrasonido durante 10 min con el fin de eliminar aglomerados y posteriormente se determinó el pH.
7. Ya teniendo nuestra solución final procedemos a realizar diversos lavados con agua destilada teniendo cuidado de no extraer y contaminar nuestro sustrato con las nanopartículas en cada lavado. Se extrajo el exceso de base con una Micropipeta de 0.5-5 mL y posteriormente el precipitado se lavó con una solución acuosa MeOH: H₂O 1:1 utilizando la agitadora Mecánica Burrell durante 30 min de agitación con la finalidad de eliminar Cl⁻ y restos de material orgánico proveniente de las bases, después se dejó precipitar. Se realizaron 5 a 8 lavados a cada muestra bajo las condiciones anteriores.

8. Mediante un sistema de imanes se deja reposar nuestra solución para que precipiten las nanopartículas de nuestro ferrofluido obtenido, el tiempo depende siempre de la reacción anterior y puede variar desde 24 hrs hasta semanas.

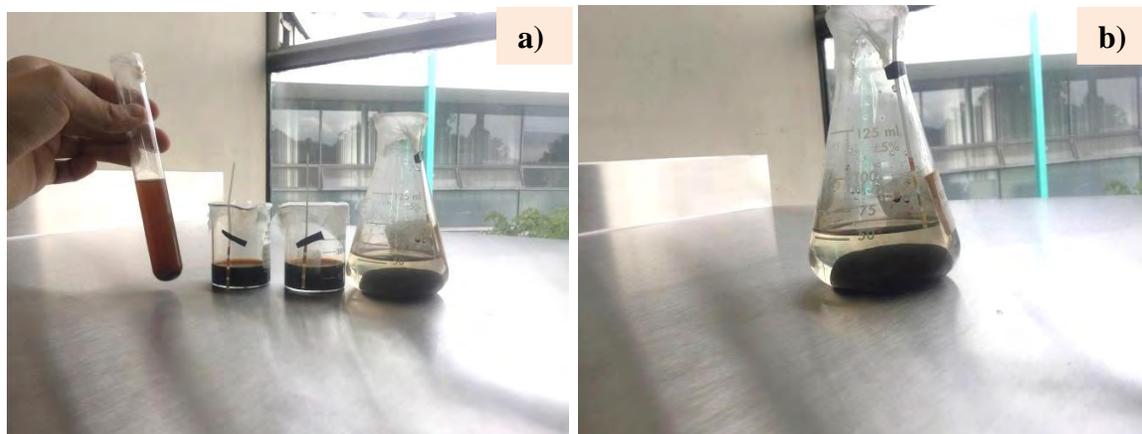


Fig. 18 **a)** Comparación del ferrofluido después de haberle realizado su tratamiento magnético. **b)** Producto final de nanopartículas magnéticas precipitadas.

9. Finalmente se sumergen los frascos en nitrógeno líquido (N_2 liq) y se deja Liofilizar (extraer H_2O de la muestra) durante 78 horas aproximadamente, siendo este procedimiento diferente en tiempo en relación a qué tan concentradas hayan salido nuestras nanopartículas; si presentan uniformidad o tienen diferentes tamaños de partículas debido a que llegaron a oxidar o a contaminarse en cierto momento de la síntesis.

La presión irá bajando hasta obtener una cercana a 0.0235 Torr y una temperatura menor a $-42^{\circ}C$



Fig. 19 Uso de la Liofilizadora, resecaando nuestras muestras.

10. Se recogen las muestras en un área previamente sanitizada teniendo precaución de no suspender los polvos con nuestras nanopartículas al aire, ya que podría causar daños a nuestra salud. Se depositan las nanopartículas en viales, o en frascos pequeños color ambar de preferencia para protegerlos de la luz, a éste se le administró Ar en las paredes para desplazar el oxígeno y así evitar la rápida oxidación de las nanopartículas de magnetita. Cada vial se aseguró en el desecador base polipropileno y posteriormente procedimos a dejar reposar las

nanopartículas en un sistema de vacío para evitar oxidación acelerada y contaminación.

11. Se caracterizan las nanopartículas elaboradas y se seleccionan las más adecuadas.

12. Posteriormente se realizó un ataque químico para empezar el recubrimiento de Silicio y así obtener nuestras muestras tipo core-shell; las cuales dependen del tamaño de las nanopartículas obtenido como se menciona en la literatura.

2.4 MÉTODO DE SOL-GEL

El Método de Sol Gel con el que se trabajó en esta tesis es un método modificado el cual es reportado en diversos artículos , el cual desarrollaremos a continuación.

SOLUCIÓN I

1. Se colocan 10 mL de H₂O y 10 g de Tetraetoxysilano (TEOS) en un vaso de precipitado.

SOLUCIÓN II

2. Se agregan 20 mL H₂O y 7 mL ácido cítrico.

SOLUCIÓN III

1. Se combinan Solución I y II mediante rigurosa agitación reaccionando para formar ácido ortosilicato por medio de la acidificación (en presencia de iones de H⁺) de una sal de silicato en solución.

2. Es muy común el utilizar 1-2 g aproximadamente de nanopartículas de Fe₂O₄ tratadas previamente con tratamiento químico por 10 min, estas partículas magnéticas fueron separadas, lavadas en agua destilada, posteriormente dispersadas homogéneamente en la mezcla de 40 mL de etanol y 10 mL de agua deionizada por ultrasonificación por 30 min.

3. Se agregan a nuestra Solución III.

4. Se elimina exceso de H₂O y así facilitar nuestras técnicas de caracterización a realizar nuevamente.

5. Por último procedemos a eliminar moléculas de H₂O mediante liofilización para su caracterización.

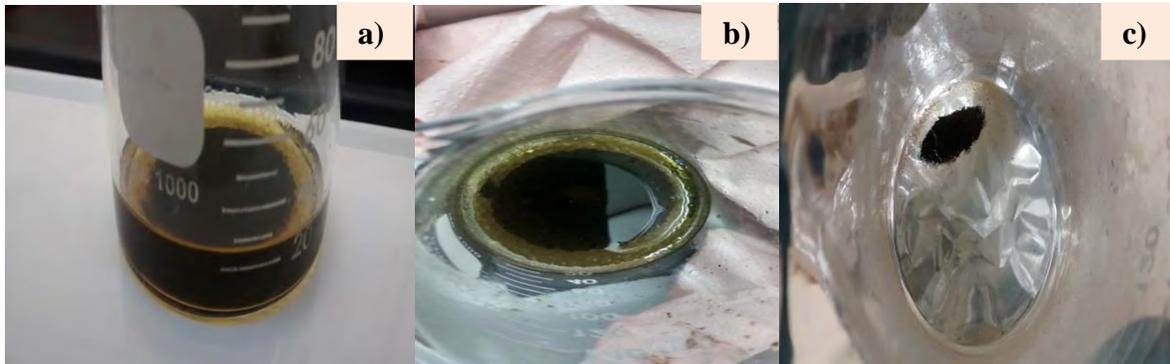


Fig. 20 **a)** Formación del recubrimiento del SiO₂ a nuestras Nanopartículas, al modificar parámetros se puede cambiar el tamaño de las esferas de Si, **b)** Microesferas en nuestra solución, **c)** Producto final liofilizado.

Para la caracterización del producto se aplicaron las técnicas de:

- Difracción de Rayos X.
- Espectroscopía Infrarroja.
- Microscopía Electrónica de Transmisión.

2.5 CARACTERIZACIÓN DE LAS MUESTRAS

Ya que las aplicaciones biomédicas de las nanopartículas de magnetita dependen del tamaño y la forma de éstas, su microestructura, así como la fase química en la que está presente. Varias técnicas fisicoquímicas son empleadas para determinar estos parámetros. Las técnicas que se emplearon en este proyecto fueron: Difracción de Rayos-X, DRX; Espectroscopia Infrarojo, IR; Microscopía Electrónica de Transmisión, TEM; éstas con el fin de identificar y caracterizar los productos obtenidos y pruebas de magnetización para definir la respuesta superparamagnética del material.

Se hace una breve reseña de estas técnicas utilizadas, para proporcionarnos información sobre su funcionamiento y uso, del mismo modo, conocer sus ventajas y desventajas de cada una de ellas. Mediante la metodología aplicada en esta investigación se plantea un modelaje sencillo del actuar de las nanopartículas magnéticas en un sistema hipertérmico.

2.6 DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Espectro electromagnético y Rayos X

Los Rayos X se descubrieron en 1895 por el físico alemán Röntgen y recibieron ese nombre porque se desconocía su naturaleza en ese momento.

En 1912 se estableció de manera precisa la naturaleza de los rayos X. En ese año se

descubrió la difracción de rayos X en cristales; este descubrimiento probó la naturaleza de los rayos X, proporcionando un nuevo método para investigar la estructura de la materia de manera simultánea.

Los rayos X son radiación electromagnética de la misma naturaleza que la luz pero de longitud de onda mucho más corta. La unidad de medida en la región de los rayos X es el angstrom (Å), igual a 10^{-10} m y los rayos X usados en difracción tienen longitudes de onda en el rango 0.5-2.5 Å mientras que la longitud de onda de la luz visible está en el orden de 6000 Å.

Los rayos X se producen cuando una partícula cargada eléctricamente con suficiente energía cinética es frenada rápidamente. Los electrones son las partículas utilizadas habitualmente y la radiación se obtiene en un dispositivo conocido como tubo de rayos X. La variación de intensidad con λ depende del voltaje del tubo y fuente de radiación.

El espectro característico cuando el voltaje de un tubo de R-X supera cierto valor crítico, aparecen picos estrechos y agudos a ciertas longitudes de onda superpuestos sobre el espectro continuo. Dado que son picos estrechos y que la longitud de onda depende del metal usado como blanco se denominan *líneas características*. Estas líneas se agrupan en conjuntos denominados K, L, M, en orden de λ creciente y todas juntas forman el **espectro característico** del metal usado como blanco.

Normalmente únicamente las líneas K son útiles en difracción, las de λ más larga son absorbidas con demasiada facilidad. Hay varias líneas en el conjunto K, pero sólo las tres más intensas se observan en el trabajo de difracción habitual: son $K\alpha_1$, $K\alpha_2$ y $K\beta_1$.

Las líneas de R-X características fueron sistematizadas por Moseley; éste encontró que la longitud de onda de una línea particular descendía conforme el n° atómico del emisor aumentaba. En concreto, encontró una relación lineal entre la raíz cuadrada de la frecuencia y el n° atómico Z:

$$\sqrt{\nu} = C(Z - \sigma) \quad \text{donde } C \text{ y } \sigma \text{ son ctes.}$$

Mientras que el espectro continuo tiene su origen en la deceleración de los electrones que inciden sobre el blanco de un tubo de R-X, el origen del espectro característico está en los átomos mismos del blanco. Para comprender este fenómeno es suficiente considerar un átomo como un núcleo central rodeado por electrones formando capas donde los términos K,L,M (consecutivamente) corresponden al n° cuántico principal $n=1,2,3$ (consecutivamente). Si uno de los electrones que bombardean el blanco posee suficiente energía cinética puede arrancar un electrón de la capa K dejando el átomo en un estado excitado de alta energía. Uno de los electrones en niveles superiores cae inmediatamente en la

vacante generada emitiendo energía en el proceso; la energía emitida tiene una λ definida, es de hecho radiación K.

Estado cristalino

Todos los materiales cristalinos adoptan una distribución regular de átomos o iones en el espacio. La porción más simple de la estructura que al repetirse mediante traslación reproduce todo el cristal se define como celda unidad.

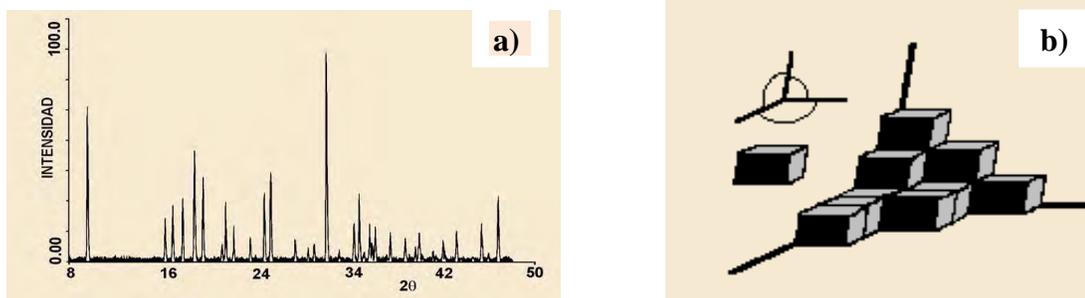


Fig. 21 a) Se muestra la formación de curvas obtenidas b) Concepto de celda unitaria.

Un nivel creciente de simetría origina relaciones entre los diferentes parámetros de celda y da lugar a los 7 sistemas cristalinos.

PARÁMETROS DE CELDA DE UNIDAD		SISTEMA CRISTALINO
$a \neq b \neq c$	$\alpha \neq \beta \neq \gamma$	TRICLÍNICO
$a \neq b \neq c$	$\alpha = \gamma = 90^\circ \beta \neq 90^\circ$	MONOCLÍNICO
$a \neq b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	ORTORRÓMBICO
$a = b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	TETRAGONAL
$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$	TRIGONAL
$a = b \neq c$	$\alpha = \beta = 90^\circ \gamma = 120^\circ$	HEXAGONAL
$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	CÚBICO

Tabla 6. Parámetros de Celda con su respectivo sistema cristalino.

La posición de un átomo dentro de la celda unidad se describe normalmente usando coordenadas fraccionarias. La simetría traslacional de una estructura cristalina se caracteriza mediante la red de Bravais, existen 14 redes de Bravais diferentes. Estas redes pueden ser:

- (i) **Tipo P:** Se denomina primitiva y tiene puntos de red en los vértices de la celda.
- (ii) **Tipo I:** Red centrada en el interior. Esta presenta puntos de red en los vértices de la celda y en el centro de la celda.

- (iii) **Tipo F:** Red centrada en todas las caras. Presenta puntos de red en los centros de todas las caras, así como en los vértices.
- (iv) **Tipo C:** Red centrada en la base. Una red tipo C se refiere al caso en el que la simetría traslacional coloca puntos de red en los centros de las caras delimitados por las direcciones a y b así como en el origen.

Además de la simetría traslacional descrita en una red cristalina existen elementos de simetría. Estos elementos son:

- a) centro de inversión
- b) plano de reflexión
- c) ejes de rotación de orden 2, 3, 4 y 6.
- d) ejes de rotación-inversión de orden 3, 4 y 6.

Los elementos de simetría anteriores pueden coexistir en una estructura cristalina dando lugar a lo que se conoce como grupo puntual de simetría. Existen 32 grupos puntuales de simetría y el nombre alude a que las operaciones asociadas forman un grupo matemático y los elementos tienen un punto en común que no se mueve al realizar las operaciones.

Cuando se acoplan traslacionalmente con los ejes de rotación y planos de simetría surgen nuevos elementos de simetría: ejes helicoidales y planos de deslizamiento. Cuando se combinan los 32 grupos puntuales de simetría con los elementos de simetría traslacional y las 14 redes de Bravais se obtienen los 230 grupos espaciales de simetría posibles. Estos grupos determinan los tipos y posiciones de los elementos de simetría que son posibles para una estructura cristalina.

Los puntos de red que muestran la simetría traslacional de una estructura pueden ser conectados mediante los planos de red.

Cada plano pertenece a un conjunto de planos equiespaciados que contienen todos los puntos de red. Estos planos se nombran usando los índices de Miller. Estos índices se designan convencionalmente h, k, y l, se escriben entre paréntesis (h,k,l) y son enteros: positivos, negativos o cero.

La separación de los planos se conoce con el término de espaciado " d_{hkl} ". La relación entre el espaciado d y los parámetros de red puede determinarse geoméricamente y depende del sistema cristalino, las expresiones son las que se presentan en la figura. Como se observa, tienen una complejidad creciente al disminuir la simetría del sistema cristalino.

SISTEMA CRISTALINO	EXPRESIÓN PARA d_{hkl}
CÚBICO	$1/d^2 = (h^2 + k^2 + l^2)/a^2$
TETRAGONAL	$1/d^2 = (h^2 + k^2)/a^2 + l^2/c^2$
ORTORRÓMBICO	$1/d^2 = h^2/a^2 + k^2/b^2 + l^2/c^2$
HEXAGONAL	$1/d^2 = 4(h^2 + hk + k^2)/3a^2 + l^2/c^2$
MONOCLÍNICO	$1/d^2 = (1/\text{sen}^2\beta)(h^2/a^2 + k^2\text{sen}^2\beta/b^2 + l^2/c^2 - 2hl\text{cos}\beta/ac)$
TRICLÍNICO	EXPRESIÓN COMPLEJA

Tabla 7. Relación entre el espaciado " d_{hkl} " y los parámetros de red.

Difracción- Interacción de los R-X con la materia.

La interacción de los rayos X con la materia esencialmente ocurre mediante dos procesos:

- a) Algunos fotones del haz incidente son desviados sin pérdida de energía, constituyen la radiación dispersada exactamente con la misma λ que la radiación incidente (es la que origina el fenómeno de la difracción).
- b) Los fotones pueden sufrir una serie de choques inelásticos al incidir sobre un blanco y su energía incrementa las colisiones en la muestra o da lugar al fenómeno de fluorescencia.

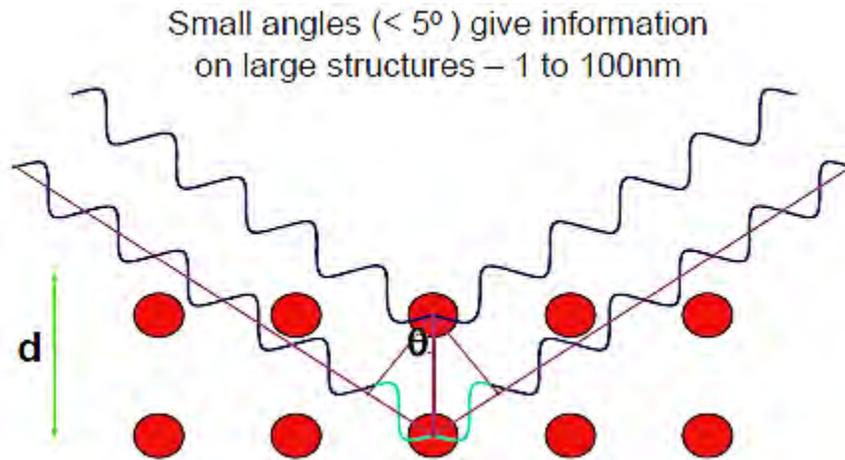


Fig. 22 La difracción: Es un fenómeno de dispersión. Los átomos dispersan la radiación incidente en todas direcciones, y en algunas direcciones los rayos dispersados estarán completamente en fase y por tanto se refuerzan mutuamente para formar rayos difractados..

Los rayos dispersados estarán completamente en fase si esa diferencia de fase es igual a un número entero n de longitudes de onda:

$$n\lambda = 2d\text{sen}\theta$$

Esta relación se conoce como **Ley de Bragg** y establece la condición esencial que debe cumplirse para que ocurra la difracción; **n** se denomina orden de difracción y debe ser un n° entero consistente con $\text{sen}\theta$ menor o igual que 1.

Aunque físicamente no es un proceso de reflexión, los términos planos de reflexión y el rayo reflejado se usan con frecuencia para referirse a los planos de difracción o rayos difractados respectivamente.

En resumen, la difracción es esencialmente un fenómeno de dispersión en el que cooperan un gran número de átomos. Puesto que los átomos están dispuestos periódicamente en una red, los rayos dispersados tienen unas relaciones de fase definidas entre ellos; estas relaciones de fase son tales que en la mayoría de las direcciones se produce una interferencia destructiva pero en unas pocas direcciones se produce una interferencia constructiva y se forman rayos difractados.

La dispersión de rayos X por un átomo es la resultante de la dispersión por cada electrón. El factor de dispersión atómico, **f**, de un átomo es por tanto proporcional al número de electrones (e^-) que posee ese átomo. La diferencia de fase en la onda generada por 2 electrones origina una interferencia parcialmente destructiva; el efecto neto de interferencia entre los rayos dispersados por todos los e^- en el átomo origina un descenso gradual en la intensidad dispersada al aumentar el ángulo 2θ .

La amplitud dispersada por una celda unidad se obtiene sumando la amplitud dispersada por todos los átomos en la celda unidad, de nuevo la suma debe tener en cuenta la diferencia de fase entre todas las ondas dispersadas. [19] [20]

2.7 ESPECTROSCOPÍA INFRARROJA

Es el estudio de cómo las moléculas absorben la radiación infrarroja y en última instancia, la convierten en calor.

La región infrarroja del espectro electromagnético se encuentra entre $12800\text{-}10\text{ cm}^{-1}$. Tanto desde el punto de vista de las aplicaciones como de los aparatos se puede dividir en tres zonas:

- (i) **IR cercano (NIR):** $12800\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$
- (ii) **IR medio:** $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$
- (iii) **IR lejano:** $400\text{-}10\text{ cm}^{-1}$

Siendo en el infrarrojo medio donde se dan la mayoría de las aplicaciones analíticas tradicionales, aunque desde la década de los 80 la utilización del NIR ha

experimentado un innegable auge. El NIR requiere una mínima o nula preparación de la muestra y ofrece un análisis cuantitativo sin consumir o destruir la muestra. Con frecuencia se combina con un espectrofotómetro Visible-Ultravioleta y dispositivos de fibra óptica para análisis remoto, encontrando especial interés en control de procesos.

Por su parte el IR lejano requiere el uso de fuentes y materiales ópticos especiales. Es utilizado para el análisis de compuestos orgánicos, inorgánicos u organometálicos que contengan átomos pesados (masa atómica superior a 19) y proporciona información útil en estudios estructurales.

Por lo que respecta al infrarrojo medio, existen espectrofotómetros comerciales desde 1940, aunque los avances más significativos en la técnica se produjeron con el desarrollo de instrumentos que incorporan el método de **Transformada de Fourier (FTIR)**, que ha mejorado la calidad de los espectros y minimizado el tiempo requerido para la obtención de datos. Hoy en día, casi todos los instrumentos utilizados en espectroscopia infrarroja están equipados con sistema de análisis que utilizan transformadas de Fourier de haz de luz sencillo.

Como primera aproximación, un espectro IR se obtiene al pasar radiación a través de una muestra y determinar que fracción de esta radiación incidente ha sido absorbida. La energía particular a la que aparece cada pico en un espectro guarda relación con la frecuencia de vibración de una parte de la molécula.

Modelo mecánico-cuántico de vibraciones: oscilador armónico

Una simple molécula diatómica como el monóxido de carbono ($C\equiv O$) mantiene unidos sus átomos mediante el solapamiento de varios orbitales. A una cierta distancia internuclear hay un balance entre las fuerzas atractivas y las interacciones repulsivas que tienen lugar entre los electrones internos de los dos átomos. Esta distancia de equilibrio se puede modificar suministrando energía, y en este sentido podemos pensar en la molécula como dos masas conectadas por un resorte: un enlace químico actuaría como un muelle que conecta dos átomos con masas **M1** y **M2**. Las masas vibran con unas frecuencias características que dependen de ellas y de la fortaleza del muelle (**k**) según la expresión de la física clásica:

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}} \qquad \mu = \frac{M1M2}{M1+M2}$$

Donde **v** es la frecuencia natural de vibración de las masas; **k** es la constante de fuerza del muelle (enlace químico) que es una medida de su rigidez; y **μ** es la masa reducida. Las tendencias que marca esta expresión se observan experimentalmente y por tanto permiten su aplicación con cierto éxito:

- Cuanto más fuertes o rígidos son los enlaces químicos, mayores son las frecuencias observadas.
- Las masas atómicas menores tienden a originar frecuencias mayores.

Además, a escala atómica la teoría cuántica requiere que sólo sean posibles ciertos niveles de energía, en otras palabras, el “muelle molecular” sólo podría ser estirado en porciones de magnitud determinada. Así, una vez realizada esta transición entre la mecánica clásica y la cuántica, las soluciones de la **Ecuación de Schrödinger** para un oscilador armónico de masa μ muestran que las energías permitidas son:

$$E = hv\left(v + \frac{1}{2}\right) \quad v = 0, 1, 2, \dots$$

Hay dos aspectos interesantes de los niveles de energía en un oscilador armónico que conviene resaltar: el estado energético más bajo no tiene energía vibracional cero sino $E = 1/2hv$, mientras que la separación entre dos niveles contiguos cualesquiera es de hv . En ambos casos estas cantidades son mayores si el enlace es rígido y las masas de los átomos implicados en la vibración son pequeñas.

Por último, comentar que considerando un oscilador no-armónico como modelo se afinan los resultados, sobre todo en los comportamientos extremos. Las principales diferencias son que la separación entre niveles se hace más pequeña conforme aumenta el número cuántico y que la regla de selección es ahora $\Delta v = \pm 1, 2, 3, \dots$. Esto implica que además de la transición fundamental son posibles otras a niveles más altos, aunque con probabilidad menor y decreciente. Son los ya mencionados sobretonos que aparecerán a valores de frecuencia múltiplos de la vibración fundamental.

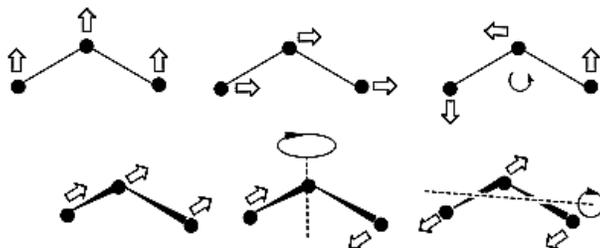


Fig. 23 Una molécula lineal de N átomos posee $3N-5$ modos de vibración, y una no lineal $3N-6$. Ejemplos: CO_2 $3 \times 3 - 5 = 4$; H_2O $3 \times 3 - 6 = 3$; SF_6 $3 \times 7 - 6 = 15$.

En teoría se podría alterar cada enlace de la molécula, por lo que el número máximo de modos vibracionales stretching para un enlace dado vendría dado por el número de enlaces de ese tipo en la molécula. En el caso del H_2O tenemos dos enlaces O-H que darían lugar a dos modos stretching $\nu(\text{O-H})$. En realidad los dos enlaces no vibran de forma independiente, sino que sus movimientos se acoplan y

vibran en fase o en oposición de fase, dando lugar a un modo simétrico y otro asimétrico de las vibraciones ($\nu_1 = 3652 \text{ cm}^{-1}$ y $\nu_3 = 3756 \text{ cm}^{-1}$) con frecuencias parecidas porque ambos modos suponen el estiramiento de los enlaces O-H. De forma análoga, sólo un ángulo define esta molécula y genera un único modo vibración bending para el H_2O . ($\nu_2 = 1595 \text{ cm}^{-1}$)

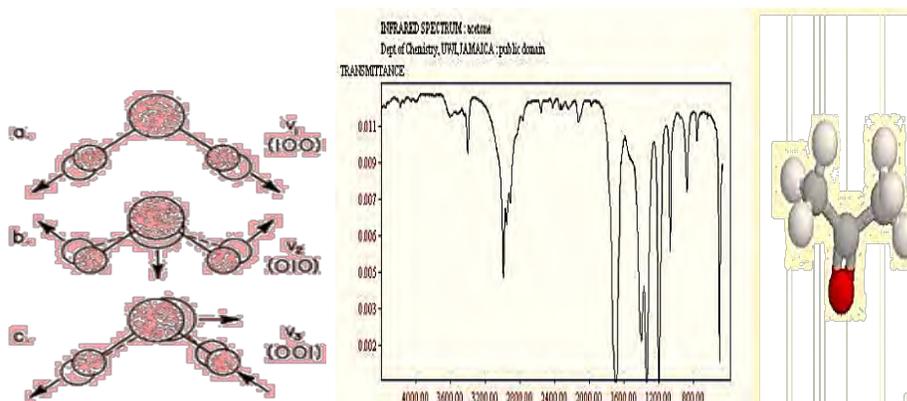


Fig. 24 Las absorciones stretching de un enlace aparecen a frecuencias más altas que las correspondientes absorciones de tipo bending asociadas a ese enlace. La excitación de un modo asimétrico requiere mayor energía que el correspondiente modo simétrico.

Los enlaces vibran al absorber la energía adecuada dando lugar a un espectro característico. Según la fortaleza de los enlaces y la masa de los átomos implicados será necesaria más o menos energía para que se produzca la absorción de la radiación. Además la simetría de la molécula y la de cada modo normal definen las absorciones activas, por lo que el espectro IR se convierte en una propiedad molecular específica del compuesto en cuestión. [20] [21]

2.8 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN

En la década de los setenta se construyeron ya microscopios electrónicos que permitieron ver átomos confiablemente. Esto dio origen a una revolución en el entendimiento de la física de los sólidos, al poder investigar a nivel atómico las estructuras cristalinas. Las primeras imágenes de átomos en moléculas, cristales y aglomerados atómicos han estimulado la observación in situ de los movimientos de los átomos solos y sus aglomerados. Usando estas técnicas se han visualizado con mucho éxito estructuras atómicas de metales, cerámicas, semiconductores, superconductores, minerales y óxidos complejos.

A diferencia del procedimiento seguido para observar imágenes de campo claro y campo oscuro, para obtener las imágenes de alta resolución la apertura objetiva debe de permitir el paso de varios haces difractados junto con el haz transmitido; de esta forma, la imagen es formada por la interferencia de un número grande de haces difractados. Mientras más grande es el número de haces difractados que son

usados para formar la imagen final, más confiable será su contraste para conocer las características de la muestra. [20]

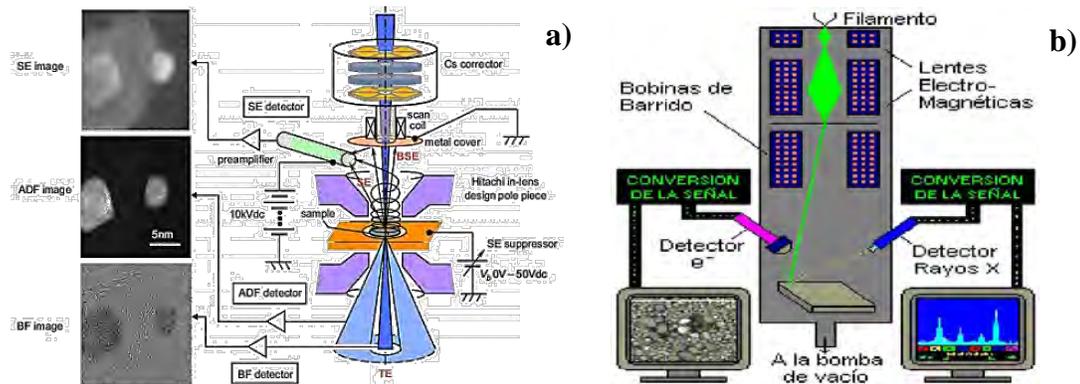


Fig. 25 a) Partes que Componen al TEM, b) Funcionamiento general del TEM.

Dispersión de un haz de electrones **(I)** por una muestra cristalina. **(D)** Haz de electrones difractados. **(T)** Haz de electrones sin desviar. **(N)** haz de electrones muy poco intensos. El fundamento de la difracción de electrones es el mismo que el de la difracción de rayos X. Aplicación de la **Ley de Bragg**..... $n\lambda = 2d\sin\theta$ [20]

A diferencia de otros microscopios, éste no explora superficies, por el contrario el haz de electrones incidente atraviesa la muestra o espécimen observado y la sombra de detalles finos o ultra-estructura es capturada en una pantalla fosforescente con propiedades de emisión de luz, ubicada en la parte inferior de la columna. El tener una adecuada preparación de la muestra da lugar a una excelente definición de imagen. Son múltiples las facetas en las que interviene este tipo de microscopio. Así, en control de calidad señalamientos morfológicos, conformación de agregados, técnicas forenses, determinación de estratos en restauración y diferenciación histológica entre otros. [22]

2.9 MAGNETIZACIÓN

Superparamagnetismo

La teoría superparamagnética considera que todos los momentos magnéticos dentro de la partícula rotan coherentemente, es decir, el momento magnético puede ser representado por un vector clásico único, con magnitud $\mu = \mu_{at}N$ donde μ_{at} es el momento magnético del átomo y **N** es el número de átomos magnéticos que forman parte de la partícula. La suposición más simple es considerar una constante de anisotropía uniaxial efectiva, **K**, que conduce a una barrera de energía para la rotación de la magnetización la cual es proporcional a **KV**, donde **V** es el volumen de la partícula monodominio. El término anisotropía magnética básicamente es utilizado para describir la dependencia de la energía interna con la

dirección de la magnetización espontánea, creando por tanto direcciones o ejes de fácil y difícil magnetización.

Existe una temperatura crítica **T_B**, llamada temperatura de bloqueo, por debajo de la cual se pueden despreciar las fluctuaciones térmicas. Por debajo de T_B los espines, y por tanto la magnetización, están bloqueados. El campo coercitivo coincide con el campo de anisotropía y nos encontramos en la región de comportamiento monodominio, en que el campo coercitivo depende únicamente de la anisotropía de la partícula. Por encima de esta temperatura la energía térmica vence fácilmente la barrera de energía de la anisotropía y la magnetización del conjunto de partículas sigue la **Ley de Langevin**, de forma análoga a como lo hacen los átomos paramagnéticos, con la salvedad de que en este caso los portadores del momento magnético son partículas, del orden de miles de magnetones de Bohr.

A este comportamiento a alta temperatura se le denomina superparamagnetismo y se caracteriza por la desaparición de remanencia en el lazo histéresis, que en definitiva es sólo un efecto de cinética lenta respecto al tiempo de medido

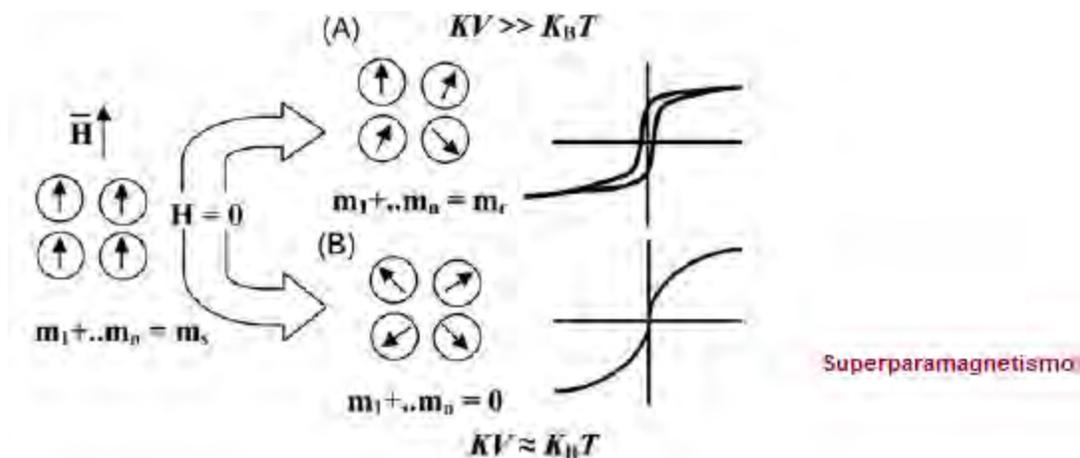


Fig. 26 Representación esquemática del efecto superparamagnético **A)** remanencia, **B)** no hay remanencia

Para realizar las medidas de saturación magnética se usa una Balanza de Faraday o Balanza Vibrante (VSM), que consiste de dos imanes fuertes, alineados horizontalmente y una varilla para colocar la muestra sobre las líneas de campo para saturarla magnéticamente con el campo aplicado por los electroimanes.

En esta caracterización se utilizó un magnetómetro comercial Lakeshore modelo 7300 que sensa el momento magnético de la muestra con métodos inductivos. Cuenta con un electroimán con yugo de 7 pulgadas y piezas polares de 4 y 2 pulgadas que permiten campos magnéticos máximos de ± 1 o ± 2 Teslas, respectivamente. La sensibilidad del equipo es de aproximadamente 10 micro-emu.

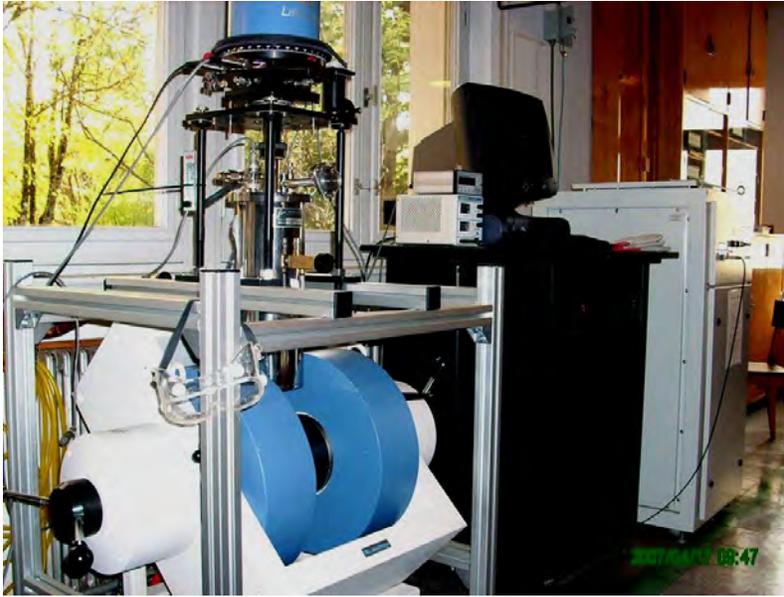
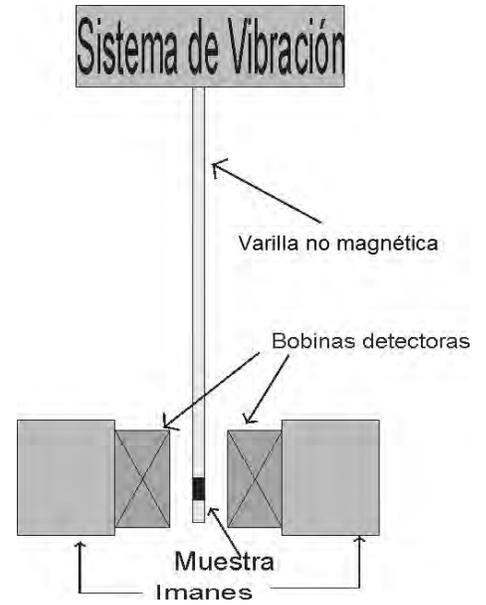


Fig. 27 Magnetómetro de balanza vibrante.



2.10 MODELAJE DEL ACTUAR DE LAS NANOPARTÍCULAS EN UN SISTEMA HIPERTÉRMICO

Mediante la aplicación de campo magnético alterno, las nanopartículas magnéticas en “clúster” (conjunto) actúan como un punto de fuente de calor y calientan el tejido rodeándolo.

Cuando un campo magnético externo es aplicado a un ferrofluido es reducido a cero, su magnetización decrementa a cero debido a la energía térmica del ambiente. Esta relajación puede ser debido al movimiento Browniano y ocurre rápidamente mientras el campo magnético alterno aumenta su amplitud máxima entre positivo y negativo; por relajación de Néel, donde el momento magnético de la partícula rota internamente para alinearse con el campo. Mientras que en la relajación Browniana, la partícula rota físicamente para alinearse con el momento del campo. El proceso de relajación es caracterizado por tiempos de relajación.

Para la relajación Browniana, el tiempo de relajación τ_B está dado por:

$$\tau_B = \frac{3\eta V_H}{k_B T} \quad (1)$$

Donde η es la viscosidad del fluido, T la temperatura y V_H el volumen hidrodinámico de la partícula. El tiempo de relajación de Néel está dado τ_N está dado por:

$$\tau N = \tau B \frac{\sqrt{\pi}}{2} \tau_0 \frac{e^{\left(\frac{KVM}{k_B T}\right)}}{\sqrt{\frac{KVM}{k_B T}}} \quad (2)$$

Donde K es la constante de anisotropía, VM es el volumen magnético, y $\tau_0 = 10^{-9}$. Como la relajación Browniana y de Néel ocurren en paralelo, la relajación efectiva del tiempo está dada por:

$$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau B} + \frac{1}{\tau N} \quad (3)$$

El término del tiempo de relajación más corto es el que domina la eficaz relajación del tiempo dado para un tamaño de partícula. τB está determinado en parte por las propiedades hidrodinámicas del fluido, mientras τN está gobernado por la energía relativa magnética de anisotropía para energía térmica. Ambos procesos consecutivamente, Browniano y Néel pueden ocurrir en presencia de un ferrofluido pero, solo la relajación de Néel ocurre en las partículas superparamagnéticas inmovilizadas. El poder de disipación de volumen puede ser expresado como:

$$P = \pi \mu_0 X_0 H_0 f \frac{2\pi f \tau}{1 + (2\pi f \tau)^2} \quad (4)$$

Donde μ_0 es la permeabilidad del espacio libre, X_0 es la susceptibilidad del equilibrio, H_0 es la fuerza del campo magnético alterno (AMF), y f es la frecuencia del campo magnético alterno.

X_0 puede ser calculada a partir de la siguiente expresión:

$$X_0 = X_i \frac{3}{\xi} \left(\coth \xi - \frac{1}{\xi} \right) \quad (5)$$

Experimentalmente, la cuantificación de calor de las Nanopartículas Magnéticas está dada por el rango de calor absorbido (SAR).

$$SAR = C \left(\frac{\Delta T}{\Delta t} \right) \frac{\text{masa del ferrofluido}}{\text{masa de las nanopartículas}} \quad (6)$$

Donde C es la capacidad de peso de la masa calorífica del ferrofluido y $(\Delta T/\Delta t)$ es la pendiente de la sección inicial de la temperatura vs la curva de tiempo. [23]

Esto asumiendo que las nanopartículas son esféricas y están monodispersas; el diámetro hidrodinámico (D_H) tendría que ser tomado para ser el diámetro magnético de partícula (D_M).

Este análisis excluye ciertos comportamientos que podrían tener las nanopartículas magnéticas con sus diferentes posibles variables de cambio. A pesar del poco conocimiento que se tiene a nivel mundial sobre el verdadero comportamiento de éstas, sería interesante examinar a detalle el posible modelaje asertivo de las nanopartículas magnéticas, cuando se les aplica un campo magnético alterno y cómo afectarían tejidos cancerosos.

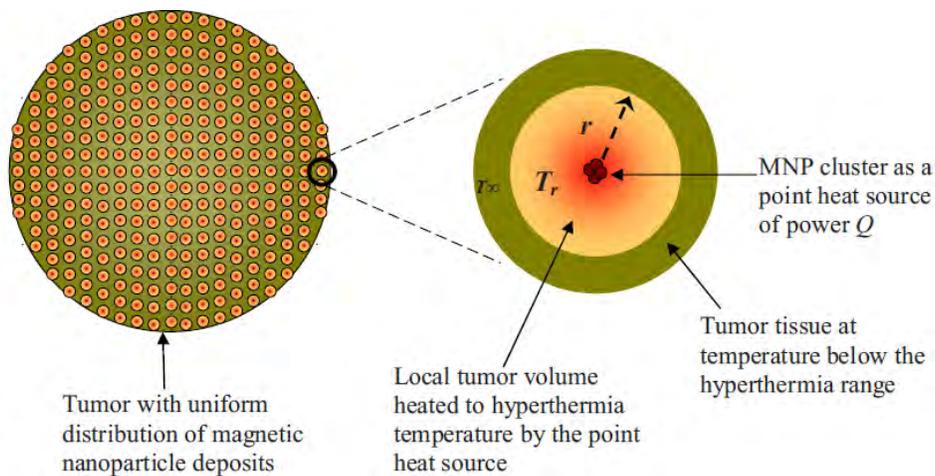


Fig. 28 Modelo esquemático sobre de la temperatura inducida a un tumor mediante Nanopartículas magnéticas - Hipertermia.

Capítulo 3 . RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Esta investigación revisa sistemáticamente el análisis y el efecto de las propiedades físicas que se producen en las nanopartículas de magnetita; teniendo por objetivo, el evaluar y examinar críticamente su tamaño, composición y estructura en relación a sus propiedades.

Se determinaron parámetros de síntesis por el método de coprecipitación, debido a su bajo costo en la preparación y en la eficacia del método, constituyendo un estudio exploratorio inicial para la obtención del tamaño de las nanopartículas en rangos menores a 15 nm.

Las múltiples formas metodológicas de caracterización tienen como fin proporcionar un análisis detallado de inspección al definir la estructura interna y responder comparativamente a las propiedades del material . La vía más revolucionaria de esta investigación fue el permitir recubrir las nanopartículas con SiO₂, de esta forma fuimos capaces de poder encapsular nuestras nanopartículas, modificando su superficie para una mejor adaptación a un posible medio biológico, teniendo como principal ventaja mejorar las propiedades físicas y químicas de las nanopartículas magnéticas.

En cada experimento realizado, las sales precursoras siempre fueron preparadas al momento de realizar la síntesis, con el fin de evitar la oxidación y garantizar la formación de magnetita, previniendo procesos alternos que conciernen a otro tipo de estructuras cristalinas las cuales no estuviéramos interesados en su obtención.

La finalidad de preparar las soluciones de hierro con ácido clorhídrico concentrado es el de usar como estrategia la disolución de las sales, a su vez obteniendo la relación molar Fe²⁺/Fe³⁺ = 0.5 para la formación de magnetita Fe₃O₄. La figura 35 muestra las disoluciones concentradas obtenidas de Fe²⁺ y Fe³⁺, a la izquierda tenemos el complejo [Fe(H₂O)₆]²⁺ que da lugar a una solución café oscuro y a la derecha el complejo [Fe(H₂O)₆]³⁺ dando lugar a una solución amarillo intenso.



Fig. 29 $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ "Café Oscuro", $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ "Amarillo Intenso" .

Cuando se lleva a cabo una reacción química, la observación experimental es de suma importancia, indicándonos si nuestro proceso se está llevando exitosamente, y basándonos en estos resultados en el caso de la obtención de magnetita, verificar si se obtiene el precipitado negro intenso al final de la reacción. En todos los experimentos realizados de la síntesis de nanopartículas magnéticas pude observar que ocurrieron tres cambios principales en la coloración durante el proceso de formación de magnetita.

La siguiente figura nos indica la presencia de estos cambios de coloración que se mostraron. Como en toda reacción, estos cambios en la coloración nos indicarían que existen intermediarios hasta llegar al producto final, de acuerdo a la literatura es prácticamente ambiguo el sintetizar un óxido mixto a partir de una solución que contiene sus iones constitutivos sin pasar, por lo menos, por una fase sólida intermedia. El primer hallazgo interesante observable es el cambio que se genera al ser modificada la coloración amarilla que de acuerdo con las fuentes bibliográficas se debe a la presencia de goethita ($\alpha\text{-FeOOH}$), también se pudo distinguir un nuevo tipo de fase al ir agregando más base, el cambio de coloración fue a marrón; esto por la presencia de lepidocrocita ($\gamma\text{-FeOOH}$) y finalmente por implicación se obtuvo el precipitado de color negro intenso por la presencia de magnetita (Fe_3O_4). [24]

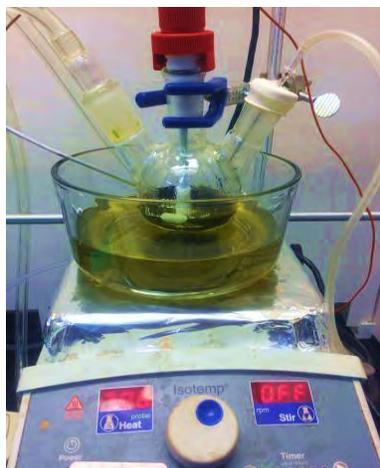


Fig. 30 Producto final negro el cual posee magnetita (Fe_3O_4).

La síntesis de nanopartículas de Fe_3O_4 en medio acuoso por la precipitación de sistemas alcalinos de una solución mixta de $\text{Fe}^{\text{II}}/\text{Fe}^{\text{III}}$ involucra las siguientes reacciones: [25] [26]

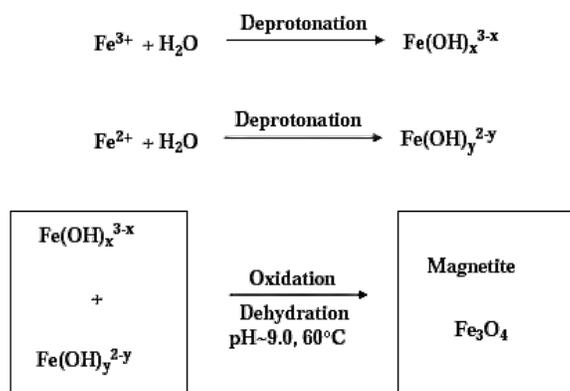


Fig. 31 Esquema de Deprotonación y Oxidación que permiten la síntesis de Nanopartículas Magnéticas.

En estas reacciones $\text{Fe}(\text{OH})_x^{3-x}$ y $\text{Fe}(\text{OH})_y^{2-y}$, ofrecen una visión general e indican todas las posibles especies intermediarias formadas. Antes de proceder a examinar la caracterización de nuestras muestras, es necesario comprender que la formación del producto final depende del valor de pH del medio por implicación, influyendo en el rendimiento seguido de la obtención de una sola fase. En este caso solo queremos la presencia de magnetita, es decir a medida que vamos agregando el agente precipitante, éste influirá en la formación de los intermediarios hasta la total formación de magnetita.

Igualmente, tomando como antecedentes que en la síntesis por coprecipitación la concentración y fuerza iónica de la base empleada son parámetros cruciales en el tamaño de las nanopartículas de Fe_3O_4 . Una cuestión relacionada como otro factor importante en el control de la nucleación y el crecimiento de las nanopartículas es el grupo R que acompaña a cada base.

A continuación, en la siguiente figura, se ofrece una visión general de los resultados obtenidos durante cada lavado; dando a conocer un enfoque que va de la mano con la fuerza de sujeción de nuestro sistema de imanes, el cual implica que entre mayor sea la fuerza de sujeción de nuestro sistema de imanes, mayor será nuestro agregado de nanopartículas magnéticas precipitadas, pero este factor a su vez dependerá del tamaño final de las nanopartículas magnéticas.

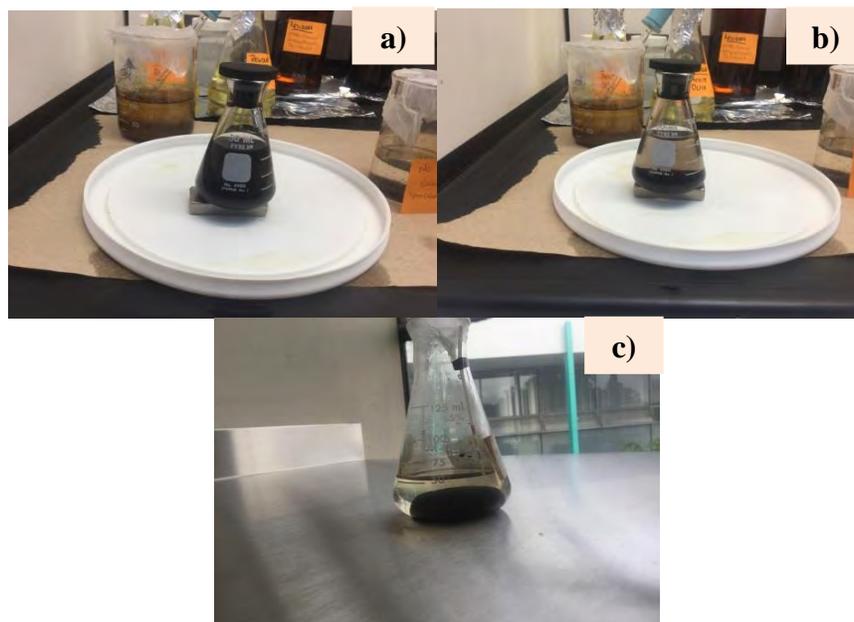


Fig. 32 Demostración de la precipitación de magnetita, **a)** 5 lavados aprox. / tiempo de 48 hr **b)** 10 lavados aprox, / tiempo de 144 hr **c)** 20 lavados / tiempo de 288 hr.

Una explicación lúcida del por qué se deben liofilizar las nanopartículas magnéticas comprenderían diversos aspectos; ya que es un método por el cual se elimina H_2O mediante la congelación del producto húmedo y posteriormente la sublimación del hielo en condiciones de vacío. La principal idea de cómo funciona la liofilización, se enfoca en suministrar calor en el sistema, llevando a que el hielo sublime y así evitar el paso por la fase líquida. Esta explicación tiene como principales ventajas:

- (i)** Debido a la baja temperatura a la cual se opera, la pérdida de constituyentes volátiles es mínima, reduciendo posibles roces con contaminantes.
- (ii)** Dado que se opera y envasa a alto vacío, los fenómenos de oxidación se eliminan.
- (iii)** El producto puede ser almacenado, constituyendo productos de larga estabilidad.

Vale la pena señalar que posteriormente a una primera fase de caracterización después de nuestra primera liofilización, se seleccionaron las nanopartículas magnéticas que presentaran mejor distribución y tamaño de partícula, siendo

éstas las más apropiadas homogéneamente, con el fin de realizar el recubrimiento conformado de SiO₂.

La técnica empleada en este trabajo de investigación fue la siguiente: la transferencia de nanopartículas magnéticas a un medio de etanol/agua, se le adicionó ácido cítrico con Tetraetoxisilano (TEOS), conjuntando moléculas bifuncionales y silanos. Obteniendo una evidencia directa de la formación visible de los ligandos de Sílice mediante la gelación oportuna en nuestro medio acuoso. Se observó la plausible precipitación de las nanopartículas magnéticas, las partículas pasaron al medio acuoso después de ser recubiertas. El color de las partículas se tornó más claro confirmando el argumento del Sílice rodeando nuestras partículas. El producto final acuoso dado pudo permanecer estable durante días.

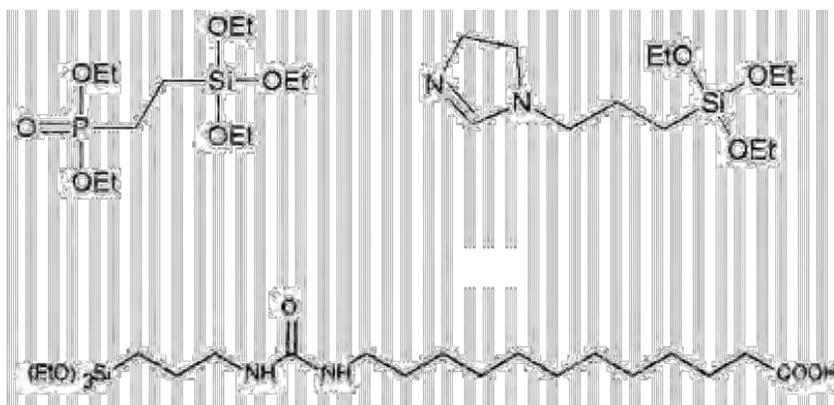


Fig. 33 Estructuras químicas de los precursores de silanos.

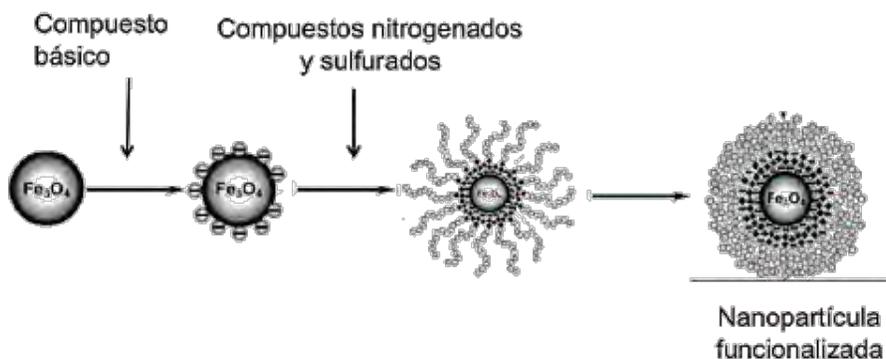


Fig. 34 Esquema de Nanopartículas Magnéticas Core-Shell.

3.1 ANALISIS DE ESTRUCTURA CRISTALINA DE MAGNETITA POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X (XRD)

En particular, para la realización y obtención de nuestros resultados mediante el proceso de XRD, se procedió a la preparación correcta de las muestras.

El portamuestras utilizado tiene una profundidad aproximada de 1 mm y es adecuado para muestras del orden de gramos. El porta de bajo fondo es un cristal de Si con una cavidad aproximada de 50 micras, esto con el motivo de analizar pequeñas cantidades de muestra. El porta de retrocarga permite minimizar los efectos de orientación preferente. También se hace alusión al posible uso de capilares que permitieran trabajar en transmisión.

Una opinión común expresada por los técnicos en XRD es el error en la posición de los picos de difracción, esto a causa del desplazamiento de la muestra respecto al eje del difractómetro. El efecto habitual es un desplazamiento de los picos a menor ángulo para la obtención de valores de 2θ bajos.

Los siguientes difractogramas que se presentan a continuación denotan las siguientes relaciones entre la base de hidróxido de tetrametilamonio la cual nos permitio precipitar a Fe_3O_4 y el pH final alcanzado a cierta temperatura aproximada de entre 65 - 70 °C.

RELACIÓN MOLAR CON BASE DE HIDRÓXIDO DE TETRAMETILAMONIO (%)	pH FINAL
4.6	11.51
5.4	12.76
5.1	11.79

Tabla 8. Relación base/pH

Esta caracterización fue posible gracias al análisis fino de los espectros mediante el software "PowderX" y "Origin Graph", haciendo una sustracción de la línea base y un suavizado de los difractogramas. Los parámetros usados para estas operaciones se mantuvieron constantes para todas las muestras.

3.2 ANÁLISIS XRD DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS DESNUDAS

Los picos de difracción por XRD se presentan en las posiciones de los planos cristalográficos (hkl) característicos de la magnetita en fase cúbica (FFC), de acuerdo a la base de datos 19-0629 PDF. El parámetro de red corresponde en todos los casos a la fase magnetita con $a=0.8396\text{Å}$. (gráfico 2).

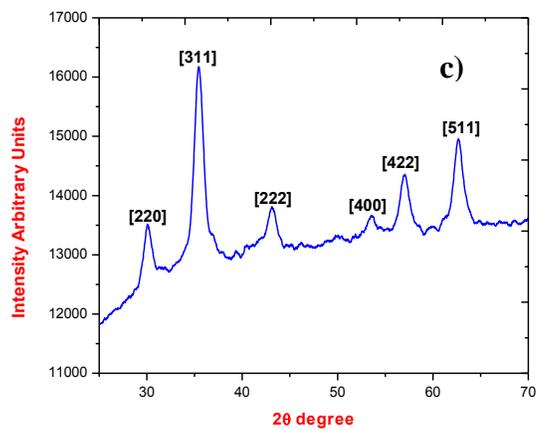
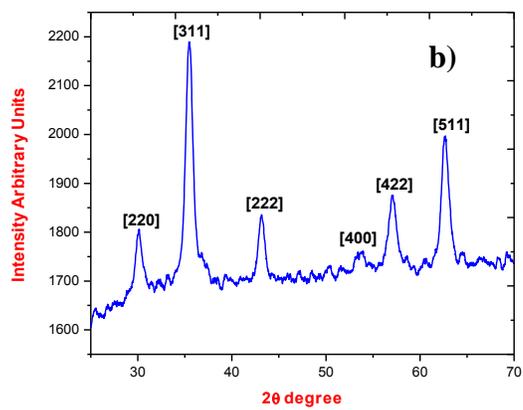
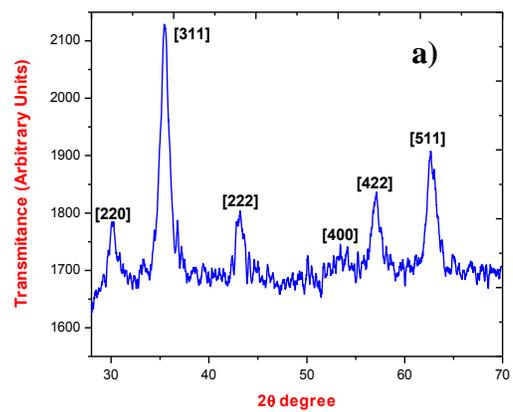


Gráfico 2. Difractogramas obtenidos las Nanopartículas de Magnetita desnudas.

El mecanismo arrojado por los difractogramas [a) b) y c)], demuestra la obtención de un pico más intenso en el punto [311] no habiendo cambios significativos en el ángulo de la reflexión se sobre entiende que no hay un cambio en la constante de la red dentro de los límites de calidad del difractograma.

Como se muestra en las imágenes del gráfico 2, los resultados concuerdan con estudios previos, en los que los picos anchos, cuya anchura se incrementa consecuentemente, indicarían sobre un sistema con distribución de tamaños de partícula nanométricos. Es muy común que conforme se reduce el tamaño de partícula ocurran efectos de dispersión y la respuesta presente con una cierta tendencia a la amorficidad por interacciones atómicas de corto y largo alcance con XRD.

En el contexto de que entre más grande sea la anchura del pico menor será nuestro tamaño promedio de partículas magnéticas, es importante tener en cuenta que nuestras muestras analizadas por XRD correspondieron a los difractogramas reportados que se mencionan en la bibliografía para la obtención de magnetita.

Este resultado es un buen punto de partida nos indica que en el interior de la estructura se presentaran interacciones ferromagnéticas entre los cationes Fe^{2+} y Fe^{3+} , octaédricas. Estas interacciones forman momentos magnéticos que dan la posibilidad de ser orientados en dirección al campo magnético aplicado. Mientras que en el caso contrario las interacciones entre átomos Fe^{3+} en posiciones octaédricas y tetraédricas se anulan uno a otro y no dan respuesta magnética Fig. xxxx. Con esto se cumple con parte de los objetivos planteados en la tesis obtener nanopartículas de magnetita que permitan ser direccionadas con campo magnético externo.

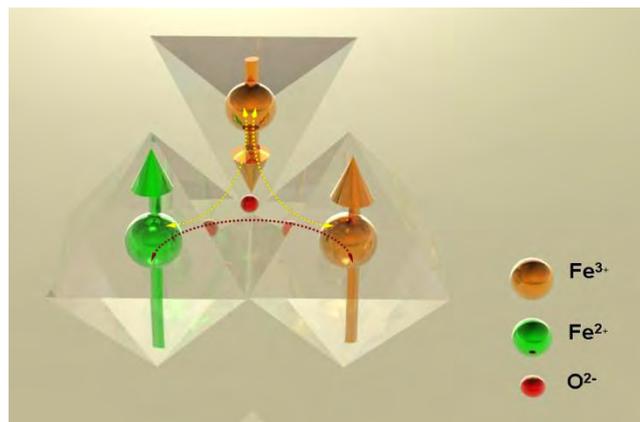


Fig. 35 Interacción magnética en la estructura de magnetita.

3.3 ANÁLISIS CUANTITATIVO PARA LA DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO PROMEDIO DEL CRISTALITO

Por medio de la **Ecuación de Scherrer**, se estimó el tamaño promedio del cristal ϕ , a partir del pico de difracción máximo **(311)** de los difractogramas mostrados anteriormente:

$$D = \frac{K\lambda}{\beta \cos\theta} \quad (1)$$

$$\phi = \frac{0.9\lambda}{\beta \cos\theta} \quad (2)$$

Donde **K** es constante, λ es la longitud de onda del haz incidente del Rayo X, β es la mitad del ancho del pico de la línea **hkl** y θ es el ángulo de **Difracción de Bragg**.

Muestra	Reflexión	Tamaño de partícula (nm)
1	(311)	12.46
2	(311)	11.38
3	(311)	11.52

Tabla 9. Tamaño de partícula obtenido en la síntesis de Fe_3O_4 empleando $\text{N}(\text{CH}_3)_4\text{-OH}$ como agente precipitante.

Los patrones de XRD de las nanopartículas de magnetita mostraron los seis picos característicos para el Fe_3O_4 (2θ) en 30.06° , 35.42° , 43.05° , 53.4° , 57.15° y 62.79° , las cuales corresponden a los picos de difracción de [111], [220], [311], [400], [422], [511], [440], etc. Estos son característicos de los cristales de Fe_3O_4 con una estructura cristalina spinel con parámetro de red de 8.37 \AA aproximadamente, **lo cual concuerda con el valor de las bases de datos $a=0.8396 \text{ \AA}$** . En el marco de referencia estructurado está claro que la única fase de Fe_3O_4 fue encontrada. No se detectó otra fase como el $\text{Fe}(\text{OH})_3$ o de Fe_2O_3 , los cuales son productos usuales al emplear el procedimiento químico de coprecipitación. También se puede observar que el tamaño de partícula es demasiado pequeño, nos podemos dar cuenta de esto por la anchura en el pico [311]. [28]

3.4 MICROSCOPIO DE TRANSMISIÓN (TEM)

Para investigar la posible estructura observable, se realizó esta prueba de caracterización en la cual encontramos muchos detalles interesantes los cuales abordaremos en este apartado. Se demostró la existencia de magnetita, pudiendo apreciar que las partículas independientes fueron de tamaños demasiado pequeños; en un orden menor a 15 nm aproximadamente, conformaban la presencia de lo antes mencionado en las caracterizaciones por XRD.

Se preparó la muestra de acuerdo a la metodología asertiva para la introducción de ésta al TEM. Se sometieron las nanopartículas magnéticas a un tratamiento mediante la adición aproximada de 1 mL máximo de agua deionizada para su oportuna sonicación, siendo el motivo principal, el de dispersar nuestras nanopartículas magnéticas en el medio y evitar conglomeraciones que fueran a ser detectables posteriormente en el TEM, se empleó como herramienta el uso del sonicador de baño marca BRANSONIC.

Estos homogeneizadores ultrasónicos son una herramienta común e indispensable para hacer posible la lisis (ruptura) de ciertas moléculas o partículas exitosamente. La intensidad ultrasónica puede nivelarse ajustando los parámetros de proceso: la intensidad óptima sonicadora desde suave hasta duro, puede ajustarse individualmente para que cada sustancia y medio cumplan con los requisitos de la aplicación específica.



Fig. 36 Modo de empleo del sonicador de baño

A continuación, se tomó una alícuota de nuestra muestra ya previamente tratada y se introdujo en una rejilla de Si de aproximadamente 1 mm, esto con el fin de crear una matriz la cual nos facilitará el análisis posteriormente. Se retira con un papel la acumulación excesiva de la muestra, teniendo cuidado de no generar residuos de ésta en nuestra rejilla base. Después se procede a unir esta pequeña rejilla con una varilla porta muestras del TEM y se introduce en el equipo con cuidado, esperando a que se realice un vacío correcto, ya que el no tomar en cuenta estas precauciones podría traer consecuencias fatales. La muestra puede desplazarse, girar e inclinar.

3.5 ANÁLISIS TEM DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS CON ESTRUCTURA AMORFA

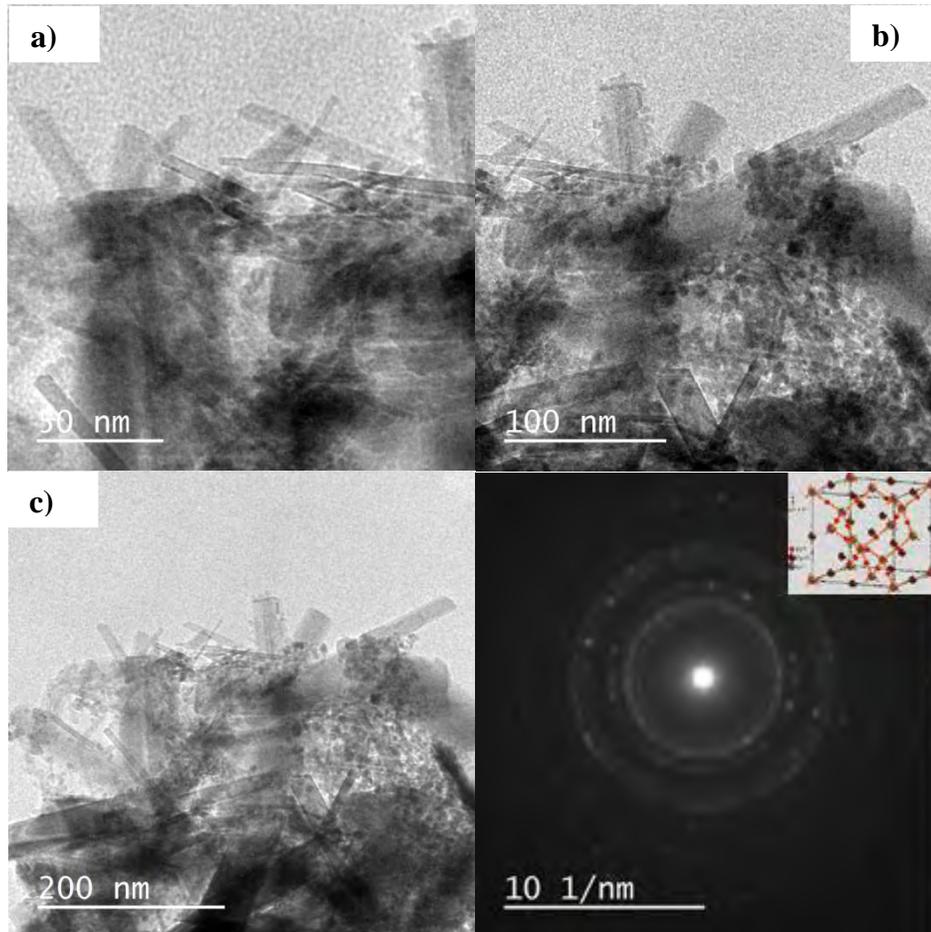


Fig. 37 Imágenes obtenidas de las Nanopartículas de Magnetita Amorfa a 50, 100 y 200 nm de aumento.

Al empezar a realizar un paneo correspondiente sobre la superficie de nuestras nanopartículas magnéticas, se detectó que éstas comprendían un orden aproximado de 5 a 15 nm. Los datos acontecidos mediante nuestras imágenes fueron superiores a lo inferido, pues nos pudimos percatar que además de obtener nuestras nanopartículas en forma esférica como se suponía, se apreciaron cambios en su estructura cristalina.

Claramente se proporcionó una evidencia definitiva en la aparición de nanorods y nanowires, pues esta fue imprescindible. Según la literatura hay formas de sintetizar este tipo de geometría en la magnetita pero la mayoría de estos promueven una síntesis de cloruro férrico ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), hidrato de diamina ($\text{H}_4\text{N}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) y PEG, la cual nosotros nunca utilizamos. Basándonos en estos resultados el primordial detalle en haber obtenido este tipo de estructuras quizás tan sorprendentes, fue el pequeño cambio que se le imprimió a nuestra síntesis en la diferencia de tiempos al ir introduciendo nuestra base por método de goteo, otra

tentativa posibilidad sería que la muestra pudiera estar ligeramente contaminada causando un reacción estructural con nuestras nanopartículas magnéticas.

Este estudio ha identificado una serie de tendencias generales de suma importancia debido a que con esta técnica de caracterización pudimos entender la importancia sobre qué intervalo de tiempo es el más apropiado para obtener nuestras muestras homogéneas y al tamaño de partícula deseado para su posible aplicación. La investigación reveló que la nucleación y el pH deben de mantenerse en un estándar constante, ya que cualquier posible cambio traería repercusiones en nuestro producto final. Estas fascinantes estructuras halladas, podrían servir en futuras aplicaciones tecnológicas, desde nuevos materiales industriales para un posible ilimitado número de estudios, hasta llegar a tratar de crear nuevas técnicas o terapias para combatir enfermedades que nos aquejan hoy en día; facilitando el entendimiento y la síntesis mostrada al comprender y desarrollar más pruebas analíticas.

3.6 ANÁLISIS TEM DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS DESNUDAS

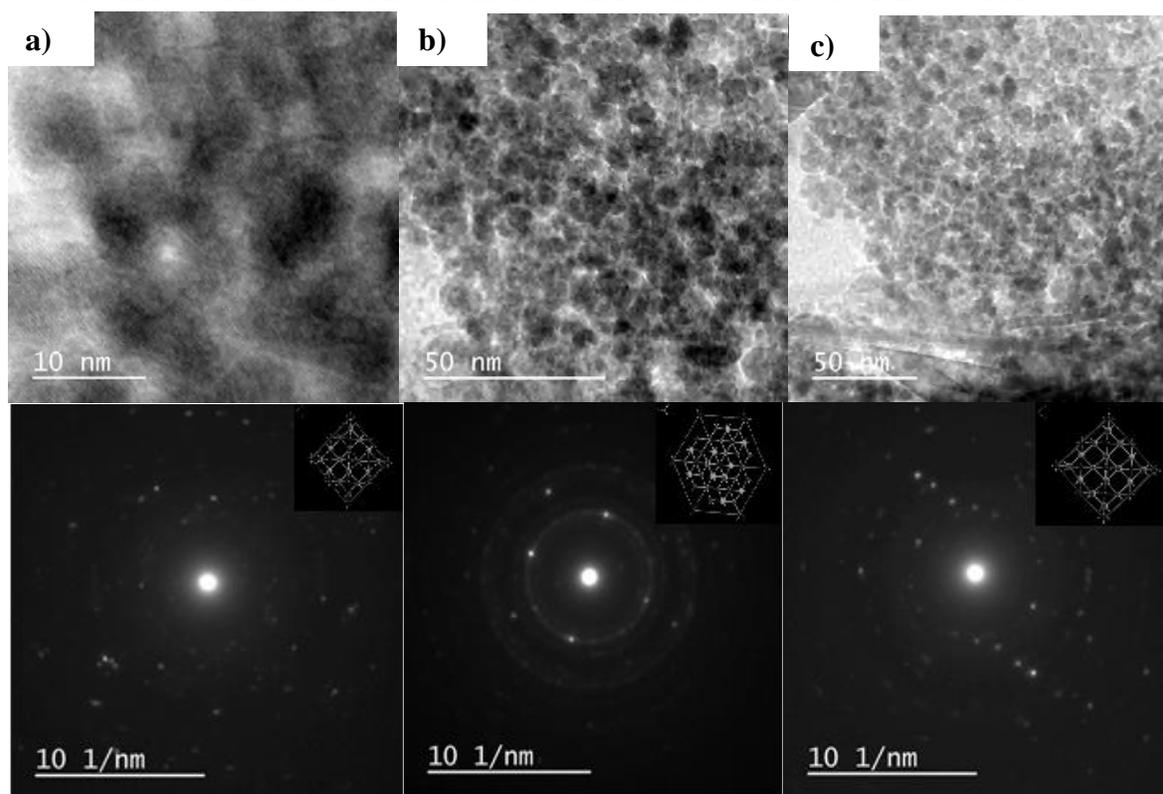


Fig. 38 Distribución homogénea de las Nanopartículas Magnéticas de Magnetita.

Se puede expresar de forma simple que las imágenes relacionadas en la Figura 38 presentan una morfología poco regular, su significativa aglomeración presente, es debido al magnetismo de la muestra representativa, de igual forma se estima una media en tamaño menor a 15 nm; esto se puede corroborar con nuestra imagen **a)** en la cual se siguen apreciando nanopartículas pequeñas del orden de 10 nm.

Todos los patrones de difracción de electrones muestran que la estructura corresponde a la magnetita. Es importante resaltar que en las muestras de la figura 38 (b) y (c), el tamaño de partícula que se obtuvo está dentro del orden del diámetro superparamagnético de la magnetita con tamaño 10 nm menor o igual a 20nm.

De aquí se seleccionó a la muestra que presentó mayor definición de difracción de en XRD, con mayor intensidad de los picos y buena distribución en el tamaño de partícula por TEM, que fue la muestra 2 para su encapsulación con SiO₂.

3.7 ANÁLISIS XRD DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS RECUBIERTAS DE SiO₂

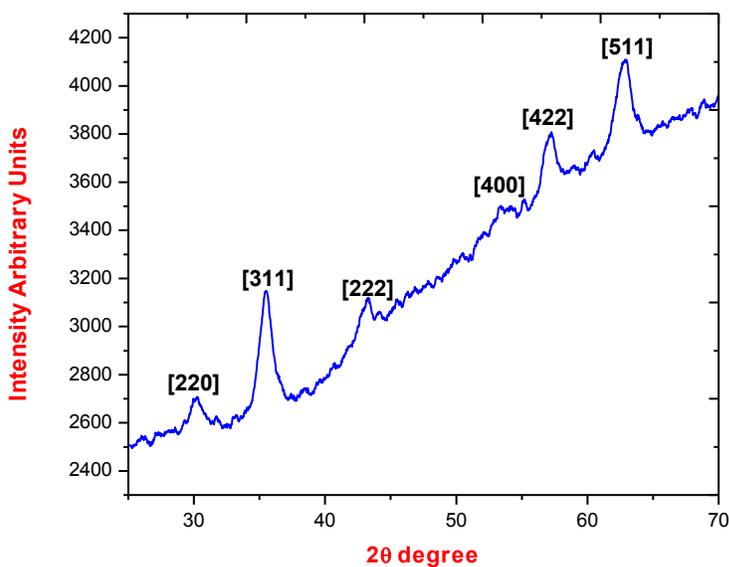


Gráfico 3. Difractogramas obtenidos las Nanopartículas de Magnetita recubierta de SiO₂ (FeO₂/SiO₂).

En la gráfico 3 se muestra el patrón obtenido al sintetizar nanoesferas de magnetita recubiertas de Sílice. Se puede inferir que se mantienen los enlaces Fe₂O₃ fuertemente, aunque la disminución de picos esenciales de nuestra magnetita como el [311] se debe a una sobresaturación de la muestra debido al sílice, haciendo nuestro tamaño de partícula más grande.

El fondo difractado obtenida en el rango de $20 < 2\theta < 55$, corresponde a los nanocristales de sílice en la superficie de las nanoesferas, con contribución de modo amorfo sobre la muestra.

Haciendo uso del software llamado “Jade”, se analizó más a detalle nuestra muestra encapsulada y encontramos fuertes enlaces de SiO_2 y Fe_2O_3 en todo nuestro difractograma, lo que confirma lo antes descrito.

3.8 ESPECTROSCOPÍA INFRARROJA (IR)

Para la realización de ésta técnica se procedió a la formación de una pastilla compuesta de KBr, la cual es un haluro metálico alcalino. Estos tipos de sales de haluros tienen propiedades de flujo en frío (*cold flow*), por lo que, cuando se someten bajo una presión adecuada, este material finamente pulverizado, sinteriza y forma una tableta transparente que se asemeja a un cristal.

Bajo este estudio dirigido se mezcló a fondo un poco menos de un miligramo de nuestro polvo con las nanopartículas magnéticas cubiertas y desnudas con aproximadamente 100-200 mg del polvo de KBr. La mezclanza se realizó con ayuda de un mortero, consecuentemente procedimos a presionar la mezcla en un troquel especial de entre 700-1000 kg/cm^2 hasta obtener un disco transparente, toda esta técnica fue empleada en un sistema al vacío para eliminar el aire ocluido y obtener mejores resultados espectroscópicos.

Se realizaron diferentes pruebas de IR a nuestras muestras de magnetita con/sin recubrimiento, coincidiendo con los espectros encontrados en la literatura de acuerdo a los estándares mencionados por la International Union of Crystallography. [21]

El espectro infrarrojo de magnetita mostró la característica de sus bandas, las posiciones tetraédricas y octaédricas las cuales las distinguen como lo menciona la bibliografía. Las características dominantes en la banda del espectro corresponde entre 550-570 cm^{-1} aproximadamente; ésta juega un rol dual, ya que es amplia cuando el tamaño de partícula decrece.

Una vez que fueron registrados nuestros espectros, mediante el uso del software “Origin Graph”, procedimos a relacionar los puntos dados en nuestra gráfica e ir limpiándola del ruido obtenido para un mejor análisis que demuestre las características típicas de nuestra muestra y su significativa interpretación de la misma.

3.9 ANÁLISIS IR DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS DESNUDAS

Está claro que las bandas se pueden asignar a partes concretas de la molécula dada, ya que éstas absorben radiación generando bandas de IR en un intervalo concreto de frecuencias.

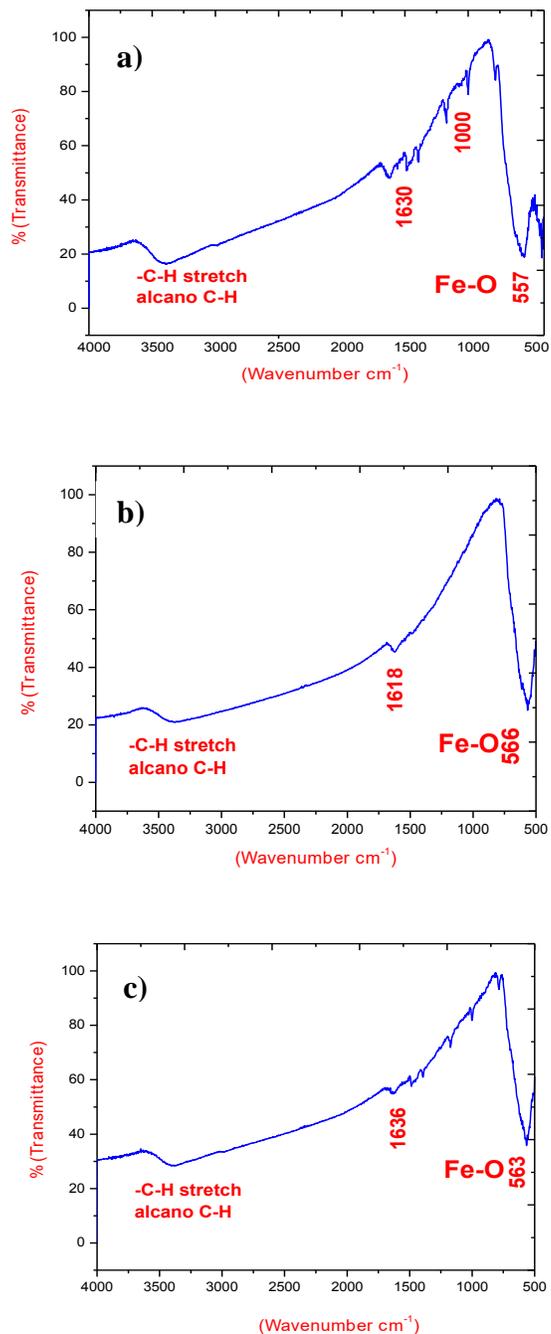


Gráfico 4. Prueba de identidad mediante la correspondencia de los espectros de Fe₃O₄: a) M1, b) M2, c) M3

Como se muestra en el gráfico 4 [a),b),c)] el resultado sugiere que la presencia de nanopartículas de magnetita puede ser fuertemente apreciada debido a los picos reflejados en la banda de absorción que va de 557 a 570 cm^{-1} ; especialmente para los enlaces de Fe-O de magnetita; los cuales aparecen en los puntos: a) 557 cm^{-1} , b) 566 cm^{-1} y c) 563 cm^{-1} respectivamente. La influencia de los picos arrojados en los puntos: a) 1630 b) 1618 y c) 1636 sugieren un posible grupo carbonilo C=O con un segundo grupo de C=C, siendo el primer grupo mucho más intenso que el segundo, la evidencia preliminar sugiere que los picos apenas observables en nuestro espectro corresponderían a zonas con tipo de enlaces C=N lo cual con lleva a la flexión de aminas y alcoholes.

También se puede apreciar una banda de absorción entre los 3400 cm^{-1} a 3500 cm^{-1} en nuestros tres espectros correspondientes, éstos corresponden a la extensión de enlaces con hidrógeno (alcoholes, aminas y enlaces C-H), ocasionando que no se vea muy afectado el espectro por el resto de la molécula, por lo que las bandas son bastante constantes en esta zona. Se hace hincapié en la referencia vibracional tipo *stretching* de C-H y O-H *bending*, por lo cual se puede inferir que en nuestras nanopartículas de magnetita hay cierta parte estructural orgánica.

3.10 ANÁLISIS IR DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS RECUBIERTAS DE SiO_2

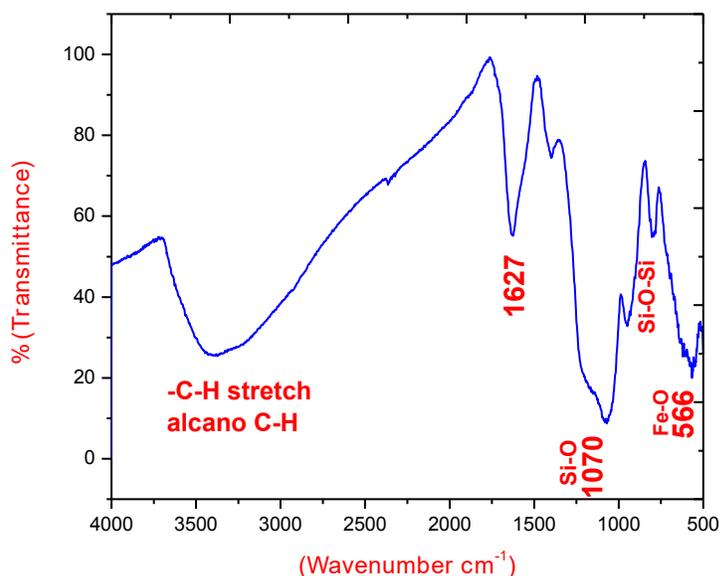


Gráfico 5. Prueba de identidad mediante la correspondencia de los espectros de $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$.

Se considera ahora la cuestión mostrada en el gráfico 5. En esta, se pueden apreciar las absorbancias reflejadas de nuestra muestra de magnetita recubierta de Sílice. Siendo un desarrollo relacionado mediante la presentación de una banda

de absorbancia en el rango de 566 cm^{-1} ; éste nos indica la existencia del compuesto muestra Fe-O.

De forma alternativa, el rango de absorbancia consecuente al punto 1070 cm^{-1} hace referencia al Sílice, el cual es reflejado en conjunto con nuestras nanopartículas de magnetita, por lo que podemos asumir en los puntos de absorbancia consecuentes que efectivamente se creó una relación Si-O que revistieron a nuestros enlaces de Fe-O obteniendo enlaces tipo $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$.

Podemos examinar una banda de absorción que ronda por los 800 cm^{-1} . Mediante la bibliografía, podemos entender que esta banda corresponde a un compuesto dado por Si-O-Si, la cual siguiendo la condición de que a mayor amplitud del pico de absorción el tamaño de partícula será menor se sobre entiende que sí pudo llegar a alterar de cierto modo a nuestras nanopartículas magnéticas, puesto que presentan un tamaño menor en comparación a los espectros analizados anteriormente.

De igual manera se sugiere la presencia de enlaces C=C, C=O y C=N en el punto de absorción 1627 cm^{-1} . Se identificó un pico de absorción que ronda de entre los 3400 cm^{-1} a 3500 cm^{-1} con una enorme amplitud denotada en comparación con los espectros analizados anteriormente, éste siendo correspondiente a la extensión de enlaces con hidrógeno. Fueron recogidas de igual forma la referencia vibracional tipo *stretching* de C-H y O-H *bending*, por lo que se sobre entiende que en nuestra muestra de nanopartículas de magnetita recubiertas de Sílice, se identificó cierta parte estructural orgánica constante.

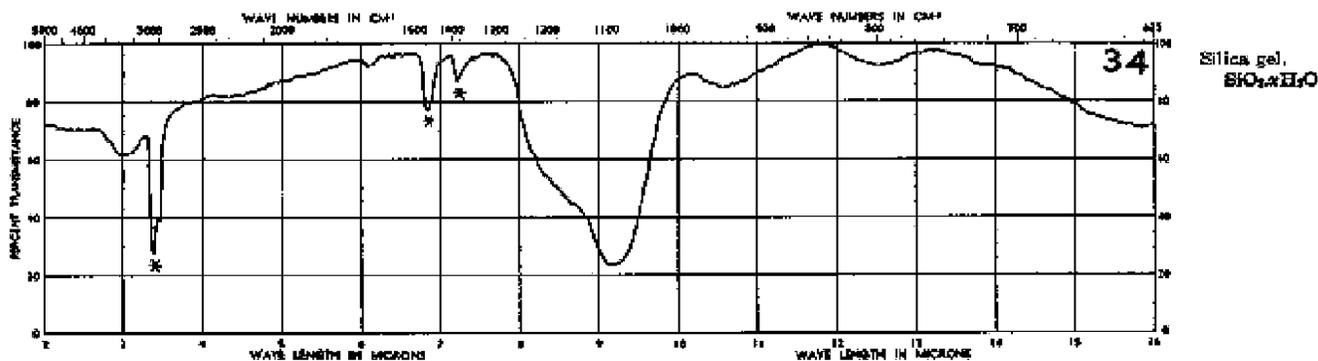


Fig. 39 Espectro Infrarrojo de Si con el cual podemos comparar nuestro espectro analizado.

34. PUNTOS DE ABSORBANCIA DEL SÍLICE (gel) SiO_2-H_2O	
800	
948	
1070	
1190	
1640	
3330	

Tabla 10. Espectro Infrarrojo de SiO_2 (Gel) Analisis Cualitativo y Características de Frecuencia.

3.11 ANÁLISIS CUANTITATIVO

Previo al comienzo del estudio cuantitativo, es indispensable discernir que cada sustancia que dependa de su concentración puede ser empleada como base para un posible método de análisis cuantitativo. En el caso del Infrarrojo se utiliza la cantidad de radiación electromagnética absorbida, y el parámetro a medir es el cociente entre la intensidad de la radiación (de una longitud de onda determinada) antes y después de atravesar la muestra. La **Ley Beer** describe la relación entre esta magnitud determinada experimentalmente y la concentración:

$$A = -\log(I/I_0) = a \cdot b \cdot c \quad (1)$$

Donde **b** es el espesor de la celda que atraviesa la radiación y **a** es la absorptividad molar, la cual es una constante para cada longitud de onda. Finalmente una representación de la absorbancia frente a la concentración debe ser lineal con una pendiente **ab** la cual debe pasar por el origen.

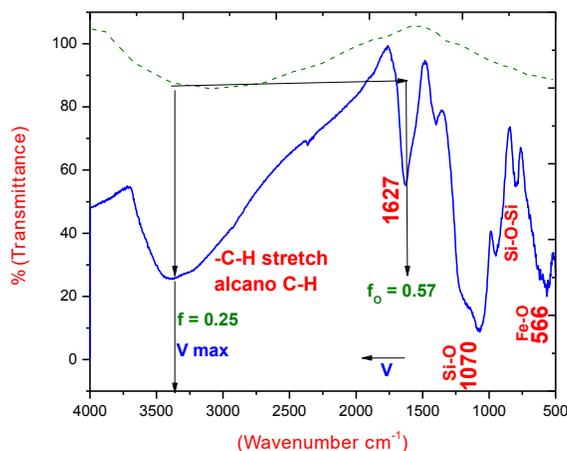


Gráfico 6. Cálculo de absorbancia A max determinado en nuestro producto final de Fe_3O_4/SiO_2 .

$$A_{\max} = -\log (0.25 / 0.57) = 0.3579$$

Es importante recordar que estos experimentos se realizaron a valores de pH donde las nanopartículas de magnetita presentan carga negativa superficial. De acuerdo a los procedimientos estandarizados para la realización de buenas prácticas, podrían existir varias fuentes de errores, las cuales hacemos mención a continuación: termostatado insuficiente, una resolución espectral demasiado baja, divergencia del haz en la celda, camino óptico variable, ventanas no paralelas, reflexión o efectos de interferencia y por último contaminación de la muestra. [27]

3.12 MAGNETIZACIÓN

Después de todos los resultados obtenidos se hicieron pruebas de magnetización de saturación y así observar el comportamiento de las nanopartículas. En esta prueba se usan las nanopartículas secas, previamente se pesan en un portamuestras que es un cilindro de 4 mm de diámetro. Este cilindro se coloca en una barilla que se alinea en forma perpendicular a los imanes de la balanza vibrante. Los resultados se muestran únicamente para la muestra 2 de nanopartículas de magnetita desnudas y se compara con la misma muestra encapsulada.

Los resultados muestran que las nanopartículas de magnetita desnudas mantienen un lazo cerrado, con magnetización de saturación 68.6073 emu/gr, en la que se orienta las nanopartículas en dirección al campo aplicado. Pero lo más importante es que esta característica indica que no hay energía de remanencia. Las nanopartículas no se magnetizan una vez que se deja de aplicar campo magnético. Se puede confirmar que las nanopartículas son superparamagnéticas cuando están desnudas en nuestro gráfico 7 A).

Cuando las nanopartículas son encapsuladas con SiO₂ se puede observar que estas mantienen su propiedad superparamagnética con remanencia cero pero disminuye su magnetización de saturación a 46.8695 emu/gr debido a la formación de barreras por el SiO₂, en el recubrimiento, gráfico 7 B) Esto es bueno porque el silicio cumple con tres funciones:

- 1) Dar biocompatibilidad a las nanopartículas.
- 2) Mantener la respuesta de direccionamiento de las nanopartículas.
- 3) Generar hipertermia.

La idea es que estas propiedades se puedan aprovechar para futuras aplicaciones como agente de contraste y terapia de hipertermia al mismo tiempo.

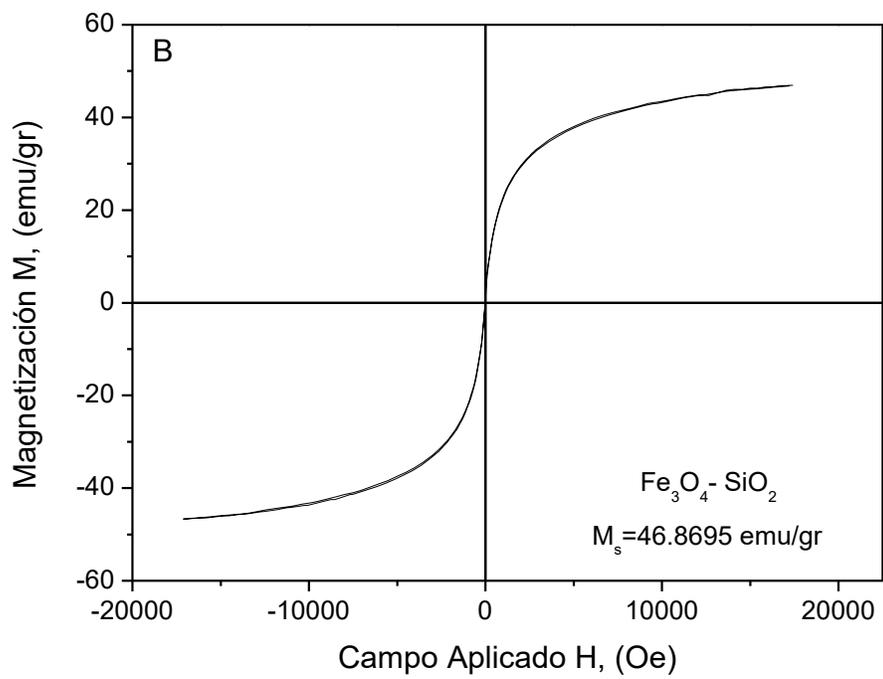
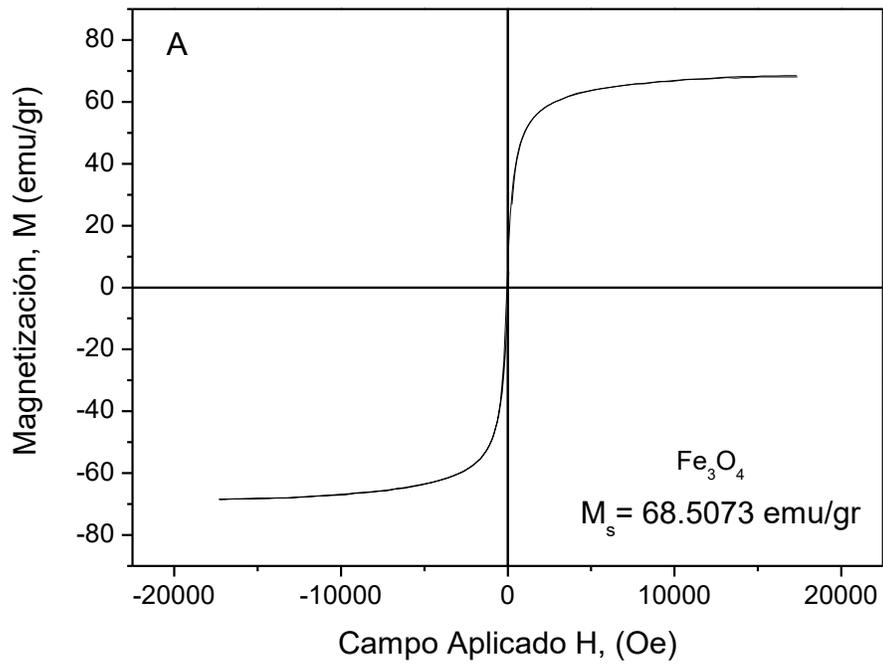


Gráfico 7. Respuesta de magnetización A) Nanopartículas desnudas y B) Nanopartículas con SiO₂.

El comportamiento superparamagnético es de gran importancia porque las nanopartículas se podrán direccionar en presencia de campo magnético y al quitarlo no almacenarán energía de remanencia magnética. Esto permite hacer vibrar a las nanopartículas y generar cambios de energía magnética en energía térmica. Normalmente esto ocurre a determinadas frecuencias del orden de 120kHz, en campos de 384 Oe, como se muestra en la siguiente figura.

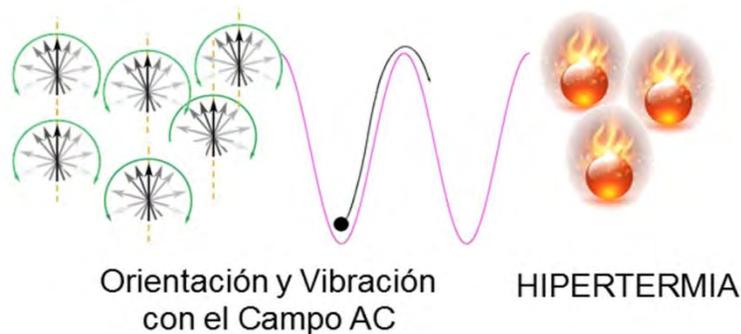


Fig. 40 Generación de hipertermia en Nanopartículas de magnetita.

Mientras que en el caso del diagnóstico es posible direccionar a las Nanopartículas y hacerlas rotar con campos magnéticos elevados a frecuencias similares del orden de MHz. Esto dará Tiempos de Relajación para generar los contrastes T1 y T2 para definir regiones tumorales o lesiones en el organismo.

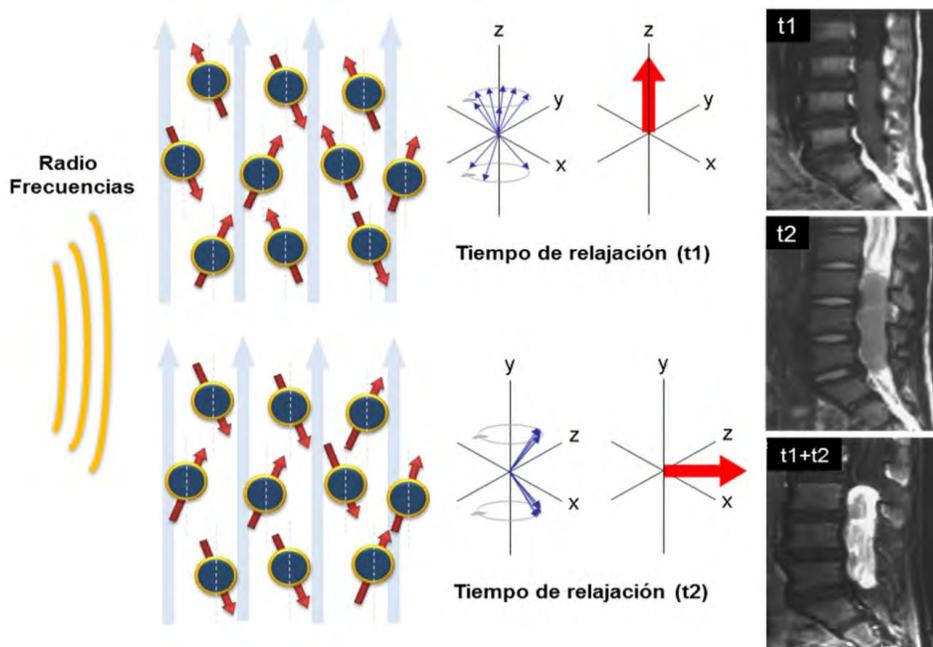


Fig. 41 Orientación y direccionamiento de Nanopartículas Magnéticas para generar contraste en imagenología..

Se requiere de cierta investigación adicional antes de atribuir el recubrimiento total o parcial de nuestras nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$. Ya que una gran limitación fue la falta de caracterización de nuestra muestra clave que presenta el recubrimiento, esto debido a las fallas técnicas que se llegaron a presentar en nuestra instrumentación, con motivo a que son instrumentos de alta tecnología a veces es demasiado complicado encontrar las piezas adecuadas o el técnico apropiado que pudiera reparar el equipo.

Se deben tomar las precauciones correspondientes al entendimiento de este apartado en específico, pudiendo cuestionarnos que tan recubiertas están nuestras nanopartículas magnéticas y si en verdad cumplirían los parámetros establecidos en la bibliografía mencionada para la eficaz aplicación en tratamiento de tumores malignos. [29] [30].

Este trabajo aporta un método para reproducir Nanopartículas Superparamagnéticas en core shell y en el futuro se pretende estudiar su interacción con diferentes medios de suspensión, medir la temperatura que generan, medir su respuesta óptica y correlacionarla con tiempo de relajación. Este trabajo es el principio de un proyecto que podría tener impacto una vez que se pase a las pruebas biológicas para controlar la acumulación de nanopartículas funcionalizadas en áreas tumorales específicas, analizar su toxicidad, hacer pruebas preclínicas y analizar sus efectos. Hay mucho que investigar en este campo y se requiere de mucho trabajo para llegar a la aplicación a nivel clínico.

Capítulo 4 . CONCLUSIONES

- Se logró la síntesis de nanopartículas de magnetita menores a 15 nm en forma reproducible.
- Se produjeron características muy similares a las reportadas en la literatura en cuanto al tamaño de partícula, su comportamiento magnético y estabilidad.
- Se podría considerar el método de coprecipitación como un método efectivo para obtener nanopartículas de magnetita.
- Se aplicó un recubrimiento de SiO_2 el cual pudo ser observado mediante nuestras pruebas de caracterización pos XRD e IR.
- Los análisis mostrados explicaron el notable recubrimiento de las nanopartículas de Fe_3O_4 con SiO_2 el cual permite minimizar la sinterización y preservar la morfología particular de las nanopartículas revestidas.
- Se aprovecharon dichas técnicas de caracterización para realizar un análisis robusto de las nanopartículas magnéticas.
- A pesar del hecho que las imágenes en la prueba de caracterización TEM muestra que las nanopartículas de Fe_3O_4 no fueron bien dispersadas, es posible aplicar dispersantes para mejorar los resultados.
- Es importante destacar que influyen en los resultados la estructura cristalina y el tamaño de partícula sobre las propiedades de la magnetita, así como evitar su oxidación.
- Los espectros de infrarrojo muestran la interacción polímero-partícula magnética a través del desplazamiento y ensanchamiento de los picos del espectro.
- Las muestras presentaron respuesta superparamagnética, lo cual permite que sean direccionadas con campo magnético externo y también puedan generar hipertermia para destruir células cancerosas con calor.
- Se pueden considerar este tipo de nanopartículas como candidatas para hacer más pruebas encaminadas a la imagenología y tratamiento local de cáncer por hipertermia. Pero habría que hacer más pruebas para explicar ahora su interacción en medios biológicos.

Capítulo 5 . EXPECTATIVAS Y ALCANCES DE ESTA INVESTIGACIÓN

5.1 EXPECTATIVAS

Actualmente se dedican grandes esfuerzos en física mediante la determinación experimental y el análisis teórico de las propiedades eléctricas, ópticas, térmicas y magnéticas de los nanomateriales. Esta investigación está orientada al conocimiento de las propiedades magnéticas de los materiales la cual se mantiene como un tema de actualidad y alta importancia en ciencia y tecnología. Más aun, en este estudio, es evidente el gran interés por las técnicas de simulación y su aplicación en los fenómenos mencionados. Todos estos esfuerzos han contribuido a enfocar la atención en variados sistemas magnéticos y han permitido aumentar de algún modo la comprensión de fenómenos que presentan ahora tanta controversia en investigación básica y experimental.

De particular relevancia para esta revisión; han resultado las nanoestructuras conformadas por $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ debido a sus propiedades superparamagnéticas y su alcance a una posible funcionalización *a posteriori* en medios biológicos para el tratamiento de diferentes tumores malignos.

Siendo la mayor expectativa de esta tesis el impulsar este tipo de investigaciones multidisciplinarias para conseguir nuevos tipos de tratamientos o técnicas para tratamientos de enfermedades que nos aquejan a nivel mundial hoy en día, haciendo énfasis en el uso de la nanotecnología como herramienta empleada eficazmente, en base a su amplia gama de correlaciones con diferentes estudios de enfoque.

Se espera mejorar los métodos mencionados en esta investigación para poder realizar una caracterización perfecta al conocer los verdaderos parámetros necesarios para la obtención de nuestras nanopartículas deseadas. Al ir mejorando estos detalles, podremos inferir que ya teniendo nuestras nanopartículas magnéticas revestidas con Si de modo correcto, se podrían hacer diversos estudios consecuentes en distintos tipos de medios biológicos.

El primer paso sería realizar pruebas *in vitro* mediante líneas celulares previamente seleccionadas, en específico, de ciertas células tumorales que de un modo más simple fueran capaces de recibir en su citoplasma nuestras nanopartículas magnéticas, al lograr dicho suceso, seríamos capaces de hacer estudios de nuestro campo magnético y verificar qué parámetros son los correctos para su posible apoptosis, y mediante la observación de resultados cerciorarnos si en realidad hubo un proceso secundario de necrosis.

Es fundamental realizar pruebas de dosis letal (DL50), ya que éstas nos proporcionarán información sobre los límites en los niveles de toxicidad que se pudieran desarrollar, teniendo como prioridad el conocer un porcentaje óptimo a estabilizar nuestras nanopartículas magnéticas revestidas en nuestro medio celular, estas pruebas serían factibles a realizarse *in vitro* e *in vivo*, inclusive se podría llegar a pensar en una posible primer etapa mediante un fitoanálisis.

Ya teniendo más información sobre nuestras nanopartículas revestidas, sería de particular interés ver cómo se relacionan bioquímicamente, analizando los posibles enlaces consecuentes y, mediante técnicas con biomarcadores, reconocer los tejidos y órganos que comprenderían la estática y dinámica de estas. Abogando como principal argumento el método de desecho de éstas.

Ahora bien, se podrían realizar pruebas *in vivo* en ratas tipo Wistar, ya que han servido como un importante modelo animal para investigaciones, gracias a su fácil manejo y comportamiento dócil.

Cabe mencionar que se pretende mejorar el campo de hipertermia aplicado mediante el uso de diferentes embobinados y circuitos para que tengamos beneficios en nuestras aplicaciones posteriormente. En esta investigación se tocó muy superficialmente este tema, pues se trató de implementar un embobinado prototipo que se demuestra a continuación.

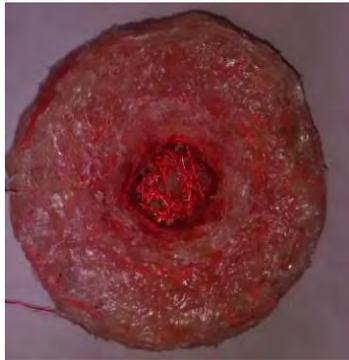


Fig. 42 Embobinado prototipo en forma de estrella para un posible mejor funcionamiento hipertérmico

Se analizó bibliográficamente qué tipo de embobinado sería el adecuado, se procedió a realizar un embobinado en forma de estrella; éste se recubrió de un material aislante, pero debido a sus altas temperaturas mostradas en pruebas piloto al inducirle corriente eléctrica no pudimos estabilizar este mecanismo.

5.2 POSIBLES ALCANCES DE ESTA INVESTIGACIÓN

Las nanopartículas magnéticas son de sumo interés en biomedicina por sus diversas e importantes aplicaciones:

- i)** Para transporte de drogas terapéuticas o de radioisótopos.
- ii)** Como separadores magnéticos de células marcadas.
- iii)** Para el catabolismo de tumores vía hipertermia.
- iv)** Como agentes de contraste en aplicaciones de resonancia magnética.

El hecho de que puedan fabricarse con un tamaño homogéneo que va desde unos pocos nanómetros hasta decenas, las coloca en una dimensión comparable a una entidad biológica como una célula (10-100 μm), un virus (20-450 nm), una proteína (5-50 nm) o un gen (2 nm de ancho por 10-100 nm de largo).

Mediante este estudio podemos mantenernos claramente conscientes de que el posible mayor alcance sería el gran impacto causado de las nanopartículas magnéticas recubiertas en estructuras celulares mediante la hipertermia; revolucionando la medicina actual, a su vez, beneficiando aplicaciones oncológicas tradicionales al tratar de disminuir el daño causado por la radiación y quimioterapia en tejidos y células sanas, señalando nuevas técnicas de tratamientos para cáncer de modo personalizado.

BIBLIOGRAFÍA

[1] R.Nagarajan, T. Hatton. (2008.) *Nanoparticles: Building blocks for Nanotechnology, Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Passivation and Functionalization, ACS Symposium Series.* USA

[2] American Cancer Society. (n.d.). Overview of bladder cancer. Retrieved from http://www.cancer.org/docroot/CRI/CRI_2_1x.asp?dt=44

[3] Dunne, E. F., Unger, E. R., Sternberg, M., McQuillan, G., Swan, D. C., Patel, S. S., & Markowitz, L. E. (2007.) *Prevalence of HPV infection among females in the United States. Journal of the American Medical Association, 297(8), 813-819.*

[4] Vicenzco Turco Liveri. (2005). *Controlled Synthesis of Nanoparticles in Microheterogeneous Systems.* USA: J.Lockwood.

[5] Gian Franco Baronzio, E. Dieter Hager. (2006.) *Hyperthermia in Cancer Treatment: A Primer, Landes Bioscience and Springer Science+Business Media:* Cambridge, England:Phyton.

[6] A. Ito, M. Shinkai, H.Honda, and T. Koayashi, (2005.) *Medical Application of Functionalized Magnetic Nanoparticles, Journal of Bioscience and Engineering,* Tampa: University of Florida.

[7] David Sellmyer, Ralph Skomski. (2006.) *Advanced Magnetic Nanostructures, Landes Bioscience and Springer Science+Business Media:* Lincoln, Nebraska.

[8] J.Santoyo, L.Perez, O. de Aril, L.T. Phuoc, D. Ihiawakrim, M.Vazquez, J.Greeneche, S..Colin and G.Pourroy.. (2011.) *Magnetic Iron Oxid Nanoparticles in 10-40 nm Range: Composition in Terms of Magnetite/Maghemite Ratio and Effect on the Magnetic Properties, Journal of Chemistry of Materials, 1-20*

[9] C. A. Gorski, R. M. Handler, B. L. Beard, T. Pasakarnis, C. M. Johnson, and M. M. Scherer. (2007.) *Fe Atom Exchange between Aqueous Fe²⁺ and Magnetite.* New York: USA

[10] M.M. Attar, M.Haghapanahi, S.Amanpour and M. Mohaqeq, (2014.) *Analysis of bioheat transfer equation for hyperthermia cancer treatment, Journal of Mechanical Science and Technology, 28 (2) 763-771.*

[11] V.I. Shuayec, T.R. Pisanic II, S. Jin, (2009.) *Magnetic nanoparticles for theragnostics, Elsevier Advance Drug Delivery Reviews, 61.*

- [12] Y.Liu, Z. Gao, Q. Sun, Y.Zeng, (2013.) *The structure tunable synthesis and magnetic properties of Fe₃O₄ nanocrystals*, Springer Science, New York:USA
- [13] Cornelis Klein, Cornelius S. Hurlbut, Jr. (1996.) *Manual de Mineralogía*, Cuarta Edición, Editorial Reverté, 125-260.
- [14] Vijay K. Varadan, Linfeng Chen, Jining Xie, (2008.) *Nanomedicine Design and Applications of Magnetic Nanomaterials, Nanosensors and Nanosystems*, WILEY 1st ed, Columbus:USA
- [15] S. Laurent, S. Dultz,, U.O.Häfeli,, M. Mahmoudi,(2011.) *Magnetic fluidy: Focus on Superparamagnetic iron oxide nanoparticles*, *Advances in Colloid and Interface*, Science 166, 8-23
- [16] T.M. López Goerne. (2011.) *Nanotecnología y Nanomedicina: La ciencia del futuro...hoy*, Arkhé Ediciones, 300-423.
- [17] S. P. Foy, A.Stine, T. K. Jain and V.Labhasetwar. (2009.) *Magnetic Nanoparticles for Drug Delivery*, *Methods in Bioengineering Nanoscale Bioengineering and Nanomedicine*,123-134.
- [18] Betty Y.S. Kim, James T. Rutka, and Warren C.W. Chan, Ph.D. (2010.) *Nanomedicine, The New England Journal of Medicine*, Institute of Biomaterials and Biomedical Engineering, Cambridge: England.
- [19] Luis Goita. (2008). Difraccion de Rayos X. Febrero 2016, de Ciencia Sitio web: http://www.upct.es/~minaees/difraccion_rayosx.pdf
- [20] M.J. Yacamán, J.R. Gasga, (1998.) *Microscopía Electrónica Una visión del microcosmos*, Fondo de Cultura Económica, Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, Ciudad de México: México
- [21] F. A. Miller, C.H. Wilkins. (2007.) *Infrared Spectra and Characteristic Frequencies of Inorganic Ions*, *Department of Research in Chemical Physics*, Mellon Institute: Pittsburgh.
- [22] Ross. (2009). Cancer. Marzo 2016, de Health Care Sitio web: <http://www.luton.ac.uk/Healthcare/Ross/mitochon.htm>
- [23] S.Purushotham, R.V. Ramanujan. (2010.) *Modeling the performance of magnetic nanoparticles in multimodal cancer therapy*, *Journal of Applied Physics*, 107,114 -701.

- [24] K. T. Wu, P. C. Kuo, Y. D. Yao, and E. H. Tsai. (2001.) *Magnetic and Optical Properties of Fe₃O₄ Nanoparticle Ferrofluids Prepared by Coprecipitation Technique*, IEEE Transactions on Magnetics, Vol.37
- [25] U. Schwertmann, R.M. Cornell. (2003.) *Iron Oxides*, WILEY-VCH 2nd edition, 316-578.
- [26] Ajay Kumar Gupta, Mona Gupta. (2005.) *Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications*, *Biomaterials*, Wiley, 26, 395-421.
- [27] A.R. Clarke, A. Reginald; (2012). *Microscopy techniques for materials science*, CRC Pres.
- [28] Heimendahl, Manfred von. (2000); *Electron Microscopy of Materials: an Introduction*, Academic Press, New York :USA.
- [29] R. Williams, David B. (1996.) *Transmission electron microscopy : a textbook for materials science*, Plenum Pres.
- [30] JOLIVET Jean Pierre.(2012.)*Metal Oxide Chemistry and Synthesis. From Solutions to Solid State*. Chichester: Jhon Wiley & Sons, INC, 1994. 321 p. ISBN 041970565.
- [31] Tesis Maricela Santana Vázquez, *Síntesis y Funcionalización de Nanopartículas Superparamagnéticas de Magnetita (Fe₃O₄) para la generación de hipertermia magnética*, POSGRADO EN CIENCIA E INGENIERÍA DE MATERIALES-UNAM, 2014, pp. 11-17
- [32] David J. Griffiths. (1999.) *Introduction to Electrodynamics*. Upper Saddle River, New Jersey: Prentice Hall.