



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada**

**Síntesis y caracterización de nanopartículas  
magnéticas con posibles aplicaciones médicas  
para la liberación controlada de fármacos**

**TESIS**

Que para obtener el título de:

**Licenciado en Tecnología**

**P R E S E N T A:**

Daniel Salas Meza

**DIRECTORA DE TESIS:**

Dra. Miriam Roció Estévez González



**Juriquilla, Qro. 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

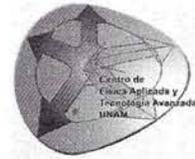


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.



Votos Aprobatorios

COMITÉ ACADÉMICO DE LA  
 LICENCIATURA EN TECNOLOGÍA

Presente

En cumplimiento del Artículo 26 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis de título

*Dinámica y caracterización de nanopartículas magnéticas con posibles aplicaciones en la liberación controlada de fármacos*  
 que realizó el (la) pasante

*Daniel Dulce Maya*

con número de cuenta: 911046556, bajo la opción de titulación por Tesis y Examen profesional en la Licenciatura en Tecnología.

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

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	<i>Dr. Rodrigo Alonso Espinoza Muñoz</i>	<i>Rodrigo A. Espinoza Muñoz</i>
VOCAL	<i>Dr. Fernando García Hernández</i>	<i>Fernando García Hernández</i>
SECRETARIO	<i>Dr. Jorge Herrera Cordero</i>	<i>Jorge Herrera Cordero</i>
1er. SUPLENTE	<i>Dr. Miciam Rocío Estévez González</i>	<i>Miciam Rocío Estévez González</i>
2º SUPLENTE	<i>Dr. Angel Ramón Hernández Martínez</i>	<i>Angel Ramón Hernández Martínez</i>

Atentamente  
 "POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

UNAM, Campus Juriquilla, Qro. a 07 de Junio de 2016.

## ÍNDICE GENERAL

1.	INTRODUCCIÓN .....	1
2.	MARCO TEÓRICO.....	3
2.1.	Nanotecnología .....	3
2.2.	Medicina .....	5
2.3.	Cáncer .....	6
2.4.	Tratamientos tradicionales .....	8
2.5.	Justificación .....	10
2.6.	Antecedentes .....	11
2.6.1.	Nanopartículas .....	11
2.6.1.1.	Orgánicas .....	13
2.6.1.1.1.	Liposomas .....	13
2.6.1.1.2.	Conjugados fármaco-polímero.....	13
2.6.1.1.3.	Nanopartículas poliméricas.....	13
2.6.1.1.4.	Micelas.....	14
2.6.1.1.5.	Nanopartículas biológicas .....	14
2.6.1.2.	Inorgánicas .....	14
2.6.1.3.	Híbridadas.....	15
2.6.2.	Tipos de localización .....	16
2.6.2.1.	Localización pasiva.....	16
2.6.2.2.	Localización activa .....	17
2.6.2.3.	Métodos de síntesis de nanopartículas magnéticas .....	18
2.6.2.4.	Coprecipitación de sales.....	18
2.6.2.5.	Reacción de sol-gel .....	18
2.6.2.6.	Síntesis libre de solvente.....	19
2.6.2.7.	Poliol.....	19
2.6.2.8.	Micro-emulsión.....	19
2.7.	Técnicas de Caracterización.....	20
2.7.1.	DISPERSIÓN DE LUZ DINÁMICA .....	20
2.7.2.	MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN & DE BARRIDO.....	22

2.7.3.	DIFRACCIÓN DE RAYOS-X .....	23
2.7.4.	Magnetismo.....	24
3.	OBJETIVOS .....	27
3.1.	General.....	27
3.2.	Específico.....	27
4.	HIPÓTESIS.....	28
5.	MATERIAL Y MÉTODOS:.....	29
5.1.	Material y reactivos: .....	29
5.2.	Caracterización .....	32
5.2.1.	Dispersión de luz dinámica .....	32
5.2.2.	Difracción de rayos-X.....	34
5.2.3.	Curva de histéresis magnética.....	35
5.2.4.	Microscopía electrónica de barrido & Microscopía electrónica de transmisión .....	35
6.	RESULTADOS, ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIONES .....	37
6.1.	Síntesis .....	37
6.2.	Caracterización .....	39
6.2.1.	Difracción de Rayos-X.....	39
6.2.2.	Dispersión de Luz Dinámica .....	44
6.2.3.	Magnetismo.....	48
6.2.4.	Microscopía Electrónica de Barrido.....	52
6.2.5.	STEM.....	55
7.	CONCLUSIONES .....	59
8.	REFERENCIAS .....	61

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2.1 Nanoestructuras 0-D [3].	3
Figura 2.2 Nanoestructuras 1-D [7].	4
Figura 2.3 Nanoestructuras 2-D [7].	4
Figura 2.4 Distribución de fármaco sin encapsular contra la distribución del fármaco encapsulado en nanopartículas. [8].	10
Figura 2.5 Diagramas de diversos tipos de nanopartículas [8].	12
Figura 2.6 Esquema del proceso de apoptosis celular por medio de hipertermia. [6]	15
Figura 2.7 Diagramas de localización pasiva donde la permeabilidad y retención aumentada conducen al fármaco a las células cancerígenas. [8].	16
Figura 2.8 Diagramas de localización activa donde las nanopartículas tienen como objetivo (A) las células endoteliales angiogénicas y (B) las células cancerígenas. [8].	18
Figura 2.9 Cambio normal de intensidad, en un intervalo de tiempo, dependiendo del tamaño de las partículas (medido por la técnica de DLS). [56]	20
Figura 2.10 En (A) Representación de la obtención del patrón de puntos obtenidos mediante la técnica de DLS. En (B) se muestra interferencia destructiva, mientras que en (C) se muestra interferencia constructiva. [56]	21
Figura 2.11 Resultados que se obtendrían mediante la técnica de DLS si se graficara por numero (A), volumen (B) o intensidad (C) de las nanopartículas (para una muestra bimodal de 5 y 50nm con la misma cantidad de nanopartículas en cada moda). [56]	22
Figura 2.12 Esquema de interaccion de un haz incidente de electrones con una muestra. [57]	23
Figura 2.13 Curvas de histéresis magnética [4]	24
Figura 2.14 (A) Relación entre tamaño de partícula y propiedades magnéticas. (B)Tamaño critico de las nanopartículas donde pasan de dominio único (Du) a dominio superparamagnético (Dsp) [3]	25
Figura 5.1 Diagrama del proceso de síntesis.	31
Figura 5.2 Diagrama de síntesis de magnetita por método de coprecipitación de sales [58].	32
Figura 5.3 Equipo de Dispersión de Luz, BrookhavenInstrument Bi-220SM.	33
Figura 5.4 Equipo Rigaku modelo Ultima IV.	34
Figura 5.5 Equipo Magnetometer MicroMag 2900.	35

Figura 5.6 Imagen de equipo Hitachi SU8230.....	36
Figura 6.1 Resultado de las síntesis durante el proceso de precipitación. ....	37
Figura 6.2 Fotografía de las partículas obtenidas después del proceso de lavado. ....	38
Figura 6.3(A) En estas imágenes se puede apreciar como existe un cambio en el color de las partículas durante el proceso de pulverización. (B) Aquí se puede observar el cambio de color negro a uno café oscuro durante el proceso de molienda. ....	38
Figura 6.4 Difractogramas de las formulaciones, NPMS(1:1) S-C y NPMS(1:2) S-C.....	39
Figura 6.5 Difractogramas de las formulaciones NPMA(1:1) C-C, NPMA(1:2) C-C y NPMA(1:3) C-C. ....	40
Figura 6.6 Difractogramas de las formulaciones NPMS(1:1) C-C, NPMS(1:2) C-C y NPMS(1:3) C-C... ..	40
Figura 6.7 Difractogramas de dos formulaciones entre las cuales se modificó el precursor. ....	41
Figura 6.8 Difractogramas de diferentes síntesis donde se variaba un iniciador de reacción respecto a otro. ....	42
Figura 6.9 Difractograma de magnetita[59].....	44
Figura 6.10 Histogramas obtenidos mediante la técnica de DLS. Para estas formulaciones se utilizó hidróxido de amonio como iniciador y se usaron las relaciones molares 1:1 (A), 1:2 (B) y 1:3 (C). ....	45
Figura 6.11 Histogramas obtenidos mediante la técnica de DLS. Para estas formulaciones se utilizó hidróxido de sodio como iniciador de reacción y usaron las relaciones molares 1:1 (A), 1:2 (B) y 1:3 (C). ....	46
Figura 6.12 Curva de histéresis magnética para las NPMA (1:3) C-C. ....	49
Figura 6.13 Curva de histéresis magnética para las NPMA (1:1) C-C, donde en (A) se utiliza un campo de -0.2 a 0.2 Teslas, mientras que en (B) se fluctúa de -0.01 a 0.01 Teslas. ....	50
Figura 6.14 Curva de histéresis magnética de las NPMS (1:1) C-C, donde en (A) se utiliza un campo de -0.1 a 0.1 Teslas, mientras que en (B) se fluctúa de -0.01 a 0.01 Teslas.....	50
Figura 6.15 Curva de histéresis magnética para las NPMS (1:2) C-C, donde en (A) se utiliza un campo de -0.1 a 0.1 Teslas, mientras que en (B) se fluctúa de -0.01 a 0.01 Teslas. ....	51
Figura 6.16 Imágenes de SEM de la formulación NPMA (1:1) C-C, las ampliaciones obtenidas son (A) x30K, (B) x30K y (C) x350K .....	53
Figura 6.17 Imágenes obtenidas analizando mediante SEM las con la formulación NPMS (1:2) C-C, las ampliaciones fueron (A) x150K, (B) x350K, (C) x350K y (D) x800K. ....	54
Figura 6.18 Imágenes obtenidas mediante SEM de las partículas con la formulación NPMA (1:3) C-C, las ampliaciones corresponden a (A) x8K, (B) x150K,(C) x350K y (D) x800K .....	54

Figura 6.19 Imágenes obtenidas mediante la técnica de STEM para la síntesis de NPMS (1:2) C-C ..... 56

Figura 6.20 Imágenes obtenidas mediante la técnica de STEM para la síntesis de NPMA (1:1) C-C ..... 57

Figura 6.21 Imágenes obtenidas mediante la técnica de STEM para la síntesis de NPMA (1:3) C-C ..... 58

## **Agradecimientos**

A mis padres por haberme apoyado y enseñado durante todos estos años.

A mi familia que me apoyo y alentó a seguir, aun sabiendo que eso significaba pasar menos tiempo con ellos.

A Stephy por apoyarme en los malos momentos, estar ahí para animarme y enfocarme cuando lo necesite.

A mi asesora, Dra. Miriam Estévez, por apoyarme durante mi carrera, con el proyecto y hacer todo lo posible para que pudiese seguir mi formación académica.

A la Dra. Beatriz Millán, por su ayuda como profesora, y apoyo y asesoría durante las pruebas de Rayos-X.

Al Dr. Rodrigo Esparza, por su apoyo y asesoramiento para realizar las pruebas de SEM y STEM.

Al Dr. Harald Böhnel, por su apoyo con las pruebas de curvas de histéresis magnética.

A la Dra. Genoveva Hernández, por su apoyo para realizar las síntesis de las nanopartículas.

A todos mis amigos, en especial a Adrián, Alan, Alonso, Cristian, Daniele, Memo, Hannia, Chucho, Juman, Karen, Karina, Nat, Oscar, Roy y Via, por tantos años de recuerdos, risas y buenos momentos.

A todos mis profesores por haberme enseñado y participado en mi formación

A mis compañeros con los cuales tuve el placer de convivir durante mi carrera.

Al grupo de trabajo con los cuales espero poder colaborar en el futuro.

A mi Abuelo Fernando Meza Delgadillo, descansa en paz.

### 1. INTRODUCCIÓN

Contrario a la percepción general, los organismos vivos estamos en constante estado de cambio y adaptación. La cantidad de cambios y adaptaciones se ve regido por el estado en el que se encuentra el entorno del organismo. La medicina ha tenido que evolucionar debido a los procesos adaptativos que tiene todo organismo, ya sea la evolución de virus, bacterias y otros microorganismos ante los cuales se deben proteger los humanos, o los nuevos y diversos problemas que conlleva el vivir más años (como especie). Los desarrollos farmacéuticos se han centrado en los nuevos medicamentos y en las formas de administrar los mismos.

Los nuevos fármacos están hechos para actuar de manera más eficaz. Por un lado, los microorganismos como las bacterias tienen una tendencia a desarrollar resistencia, por lo que se necesita constantemente generar medicamentos más agresivos mediante los cuales combatirlos. Por otro lado, los tratamientos de nuevas generaciones tienen el objetivo de crear medicamentos nuevos y personalizados. Finalmente, se trabaja en la mejora de los medicamentos ya existentes, haciéndolos tener menos efectos secundarios, aumentando así la dosis en las que pueden ser administrados.

Gracias a los avances tecnológicos, el uso de nanopartículas en el ámbito médico se presentan como el siguiente gran peldaño en el ámbito de avances médicos [1]. Y por el tamaño y propiedades que presentan las nanopartículas, su uso en la rama de la medicina es tan amplio como creatividad e ingenio se posea. Un uso atractivo de las nanopartículas ha sido como transportador de fármaco. Usando nanopartículas como vehículo, se pueden alcanzar de mejor manera los lugares específicos donde se requiere que actúe el fármaco. Esto permite maximizar el efecto, aun si se utilizan menores dosis. También existen métodos mediante los cuales se puede controlar la cantidad de fármaco liberado y el momento en el que se libera. Finalmente existen formas de rastrear el lugar donde se encuentra el fármaco (incluso en tiempo real) y guiarlo de forma activa o pasiva, permitiendo una mayor eficacia, tanto temporal como de localización, con menores dosis [2].

## 1. INTRODUCCIÓN

El problema con el uso de nanopartículas, se centra en la síntesis y funcionalización de las mismas [3]. Dependiendo del uso, debe de cumplir con los requisitos para ser más útil que un tratamiento tradicional y a su vez tener menores efectos secundarios y adversos. Aunque existen muchos diferentes tipos de nanopartículas y diversas formas de sintetizar cada tipo, nuestro interés se centró en el uso de nanopartículas magnéticas. Estas presentan propiedades apropiadas para su uso como vehículo para la liberación controlada de fármacos[4]. Debido a la complejidad, tamaño del proyecto (desde el planteamiento hasta la aplicación) y por limitaciones de tiempo, esta tesis se limitó a la síntesis y la caracterización de nanopartículas magnéticas por el método de coprecipitación de sales.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Nanotecnología

La nanotecnología, nanociencias, nanomateriales, nanoestructuras, son todos nuevos términos que marcan uno de los caminos más recientes que ha tomado la ciencia [5]. Mucho se puede resumir en lo que dijo el físico Richard Feynman “There’s plenty of room at the bottom” (Hay bastante espacio en el fondo). En términos concretos, la nanotecnología se encarga del estudio y desarrollo de los materiales de tamaño nanométrico [2], [6]. Debido a las dimensiones de estos materiales, sus interacciones físicas y químicas son muy diferentes a las de un material en bulto [5] (material que no tiene ninguna de sus dimensiones en la escala nanométrico). Por su comportamiento, existen 4 tipos diferentes de nanomateriales. Los materiales 0D (cero dimensionales) y puntos cuánticos figura 2.1, los materiales 1D (uno dimensionales), figura 2.2, los materiales 2D (dos dimensiones) y finalmente los materiales 3D [5], [7].

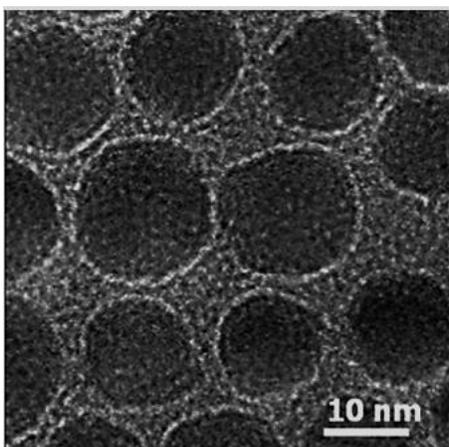


Figura 2.1 Nanoestructuras 0-D [3].

Los materiales 0D y los puntos cuánticos tienen la característica de tener un tamaño nanométrico en todas sus dimensiones (planos). Pueden tener múltiples morfologías, pero en esencia éstas nanoestructuras no miden más de 100 nm en ninguna dirección [5]. Los materiales 1D son conocidos como nanoalambres y nanotubos. Estos materiales presentan dos de las tres diferentes dimensiones con mediciones menores a 100 nanómetros [5].

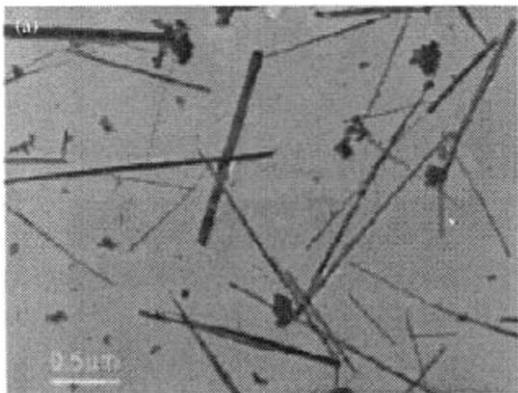


Figura 2.2 Nanoestructuras 1-D [7].

En los nanomateriales 2D se tienen láminas súper delgadas, generalmente teniendo láminas con un grosor de un solo átomo [5]. Los nanomateriales 3D son estructuras que pueden pasar de los 100 nanómetros en todas sus direcciones, pero están formados por múltiples unidades nanodimensionales, confiriéndole así propiedades nanoestructurales aunque el material se encuentre fuera de esta escala [5].

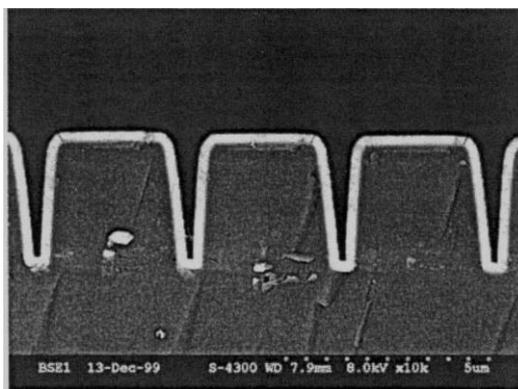


Figura 2.3 Nanoestructuras 2-D [7].

Aunque estos términos y conocimientos sean recientes, las nanopartículas han existido desde que las bacterias las sintetizaban, los egipcios usaban coloides de forma médica y los chinos como colorantes de porcelana, incluso existe en el vaso de Lycurgus (vaso romano) [2], [5]. El estudio y uso ha tomado gran interés por el hecho de que es posible que manipulando a los materiales a escala atómica, se puedan fabricar limpiadores, mejorar productos deportivos, usar de manera

militar o por sus aplicaciones médicas (como el uso de detección y tratamiento de padecimientos y enfermedades) [5].

Todos estos nanomateriales tienen dos formas de ser sintetizados, una siendo "bottom-up" y la segunda siendo "top-down" [2]. Las nanopartículas sintetizadas usando métodos bottom-up son aquellas que comienzan con los elementos y comenzando del nivel atómico generan nanopartículas o nanoestructuras [4]. Por otro lado están los métodos top-down, los cuales pasan a escala un molde macroscópico a un tamaño de nanoescala (como por ejemplo los circuitos electrónicos). Para controlar mejor la síntesis y obtener nanopartículas más pequeñas es mejor tener una aproximación bottom-up.

### 2.2. Medicina

Tratándolo de una manera más formal, las especies (no los organismos vivos) están en constante estado de cambio y adaptación. Las modificaciones se pueden dar por diversas razones, ya sea selección natural, artificial o simples alteraciones aleatorias debidas a factores externos o internos. Algunos cambios son favorables para los individuos, otros desfavorables y también pueden no tener mayor efecto sobre la tasa de supervivencia del mismo. Debido a los cambios que hacen a algunos virus, bacterias, hongos y otros organismos más resistentes a la medicina tradicional, la medicina ha tenido que evolucionar para mantenerse al corriente. Por lo tanto se han tenido que desarrollar nuevos fármacos y medicamentos, así como mejorar los ya existentes y las formas de administrar los mismos.

Un claro ejemplo de la necesidad de crear nuevos fármacos es el problema de la resistencia desarrollada por ciertas bacterias. Estos microorganismos se reproducen de manera acelerada, y cada vez que se reproducen existe la ligera posibilidad de mutación. Muchas de las mutaciones que tenga una cepa no le dará mejores posibilidades de sobrevivir a un fármaco, pero en caso de que una de las millones de mutaciones posibles le dé una ventaja (y esta mutación específica ocurra), entonces y solo entonces, esta bacteria tendrá la posibilidad de reproducirse más que sus hermanas y generar así una cepa resistente al fármaco. Esta resistencia adquirida, lleva a la necesidad de generar un compuesto totalmente novedoso para tratar a la nueva bacteria.

Otro aspecto que se debe de tomar en cuenta es el mejoramiento de los medicamentos ya existentes. En algunos casos los medicamentos usados no son ideales, ya sea por la estabilidad o farmacocinética que presentan [8]. Pocos vehículos de administración tienen la capacidad de ser lo suficientemente específicos, esto genera que las dosis de medicamento que se debe usar (para que el fármaco sea efectivo) sea muy alta. Generalmente se hacen experimentos in vitro para ver el efecto del fármaco, in vivo para ver la reacción del organismo y luego pruebas de dosis letal media para determinar la cantidad del compuesto que puede ser utilizado antes de considerarse tóxico. En caso de generar nuevos métodos, más efectivos para llevar a los fármacos a la zona donde se requiere que actúe, las dosis de medicamento se podrían disminuir, permitiendo así mayor seguridad para el paciente [9].

### 2.3. Cáncer

Tomando en cuenta que el cáncer es la principal causa de muertes a nivel mundial [4] y es una enfermedad que si no es detectada a tiempo tiene muchas dificultades en su tratamiento; se requieren nuevos métodos (y más efectivos) para detectarla y tratarla. Aunque la Organización Mundial de Salud (OMS) cataloga las enfermedades de corazón isquémico como la principal causa de muerte (alrededor de 7.4 millones de casos anuales), mientras que el cáncer de pulmón, tráquea y bronquios como el quinto (1.6 millones de casos anuales), las estadísticas pueden verse alteradas dependiendo de la forma en la que se interpreten. El problema reside en una idea errónea ya que (debido al cáncer), en el 2012, se diagnosticaron alrededor de 14 millones de nuevos casos, 8.2 millones de muertes y un se estimaba que 36 millones de personas, aun vivas, habían sido diagnosticadas con cáncer (en algún punto de los últimos 5 años). También es importante mencionar que las predicciones indican que, en menos de dos décadas, el número de nuevos casos anuales deje atrás la marca de los 14 millones y sobrepase los 22 millones.

La OMS no está equivocada al presentar sus datos como lo hace. El problema es que (contrario a la creencia popular) el cáncer no es una enfermedad única, es la forma coloquial en la que se agrupan varias enfermedades (las cuales son parecidas pero no idénticas). Para comprender el cáncer hay que retomar un poco una línea de pensamiento anterior, “modificación de organismos”. Como se trató antes, algunas de las modificaciones que tiene una bacteria pueden

## 2. MARCO TEÓRICO

ser o no útiles para sí misma. En el caso de un organismo multicelular los cambios a nivel genético pueden ser benéficos (activación epigenética), intrascendentales (cambios a áreas genéticas “basura”), ambiguas (tener anemia falciforme) y negativas (cáncer). Ya consiente de este último punto, se puede tratar ahora el tema de cáncer de manera más directa.

Primero hay que tener en cuenta de la existencia de diversos tipos de células, cada una específica a un tejido en específico. Un órgano puede tener diversos tipos de tejidos y cada tejido tiene células altamente específicas y especializadas en su tarea. Cada una de estas células debe reproducirse mediante un proceso mitótico, el cual da como resultado dos células iguales a la progenitora. Este proceso es normal y altamente regulado durante los procesos de desarrollo y regeneración de todo organismo, el problema surge cuando este proceso se sale de control. Este proceso puede verse afectado por muchos diversos factores, daño de las hebras de ADN por rayos UV, acumulación de errores debido a la cantidad de divisiones celulares llevadas a cabo (envejecimiento), químicos como el asbesto o componentes del cigarro y algunos tipos de bacterias (entre muchos otros factores). Todos los diversos tipos de cáncer tienen unos cuantos factores en común, los cuales son su formación, y forma de actuar.

Todos los tipos de cáncer (o neoplasias) son la multiplicación sin regulación de un solo tipo de célula en un organismo. Estas células pasan de ser ordenadas, diferenciadas y funcionales a ser des-diferenciadas, perder su estructura, orden y función, haciendo que los tejidos afectados pierdan su funcionalidad. También comienzan a reproducirse de forma acelerada y descontrolada, liberando factores de crecimiento (que bajo otras circunstancias sería considerado normal). Todo esto provoca que se produzcan cúmulos de células llamados tumores, los cuales provienen de células propias del organismo. Como el organismo reconoce el crecimiento de las células como algo que necesita nutrientes, se lleva un proceso de angiogénesis (formación de nuevas venas), las cuales nutren al propio tumor. Dado a que las células cancerígenas no tienen estructura, son propensas a desprenderse. Al desprenderse y viajar por el torrente sanguíneo (o vasos linfáticos), pueden terminar en otras partes del organismo, donde (en caso de proliferar) generan nuevos tumores (cáncer en estado de metástasis). En caso de haber metástasis, se le conoce a la fuente como cáncer primario y es el tipo de neoplasia para la que se deben de tratar todos los tumores.

### 2.4. Tratamientos tradicionales

Ya que los diferentes tipos de neoplasia se diferencian por el origen que tienen, los tratamientos son muy diferentes dependiendo del tejido, lugar del tumor y el grado de avance en el que se encuentra. Esto es lo que diferencia entre los diferentes tipos de cáncer y por lo cual se subdividen todos los tipos de neoplasia en diferentes categorías. También esto explica porque algunos tipos de cáncer como el melanoma (el cual se encuentra en la superficie de la piel), son generalmente tratado mediante la extracción quirúrgica, mientras que el glioblastoma (neoplasia en el sistema nervioso central) tiene que ser tratado mediante otros medios.

A grandes rasgos existen dos tipos principales de tratamiento, los métodos invasivos y no invasivos. Los métodos invasivos se pueden reducir a los que requieren de cirugías o extracciones quirúrgicas [4]. Pueden ser mediante el uso de técnicas tradicionales como el uso de bisturí, o mediante técnicas más recientes como lo es el usar láser. Por otro lado existen las técnicas no invasivas (las cuales no son menos agresivas) como la radioterapia, quimioterapia y tratamiento hormonal [4]. Cada caso debe analizarse y planearse de manera personalizada, dependiendo del paciente, aunque de forma general, debe de ser sometido a una combinación de diferentes tratamientos.

La necesidad de combinar los tratamientos, proviene de la poca eficacia que tienen los diferentes procedimientos por separado. El usar laser o cirugía, para remover la mayor parte del tumor visible, trae consigo problemas de efectividad. Debido a que se debe asegurar la eliminación de todas las células dañadas, el cirujano debe extraer parte del tejido sano alrededor de la zona afectada para cerciorarse de que no quedan atrás células tumorosas. Esto limita el tamaño que debe de tener el tumor antes de ser retirado, o en caso contrario el paciente puede sufrir mayores complicaciones. En caso de que queden células cancerígenas adentro del paciente, estas pueden volver a multiplicarse, produciendo un nuevo tumor. Aparte de los riesgos que conlleva una cirugía, algunos autores han teorizado que, en caso de que el procedimiento no se lleve de la manera adecuada, existe la posibilidad de diseminar el cáncer de manera no intencional [4].

## 2. MARCO TEÓRICO

Por otro lado están los métodos no invasivos tradicionales como lo son el uso de radioterapia, quimioterapia y tratamiento hormonal. En la radioterapia, se usan rayos-X, gama o neutrones (entre otros) con los cuales se bombardea un área específica. El médico puede colocar protecciones para que la radiación no afecte áreas sanas del cuerpo. El procedimiento se lleva a cabo con la finalidad de dañar a las células mediante la radiación incidente. Este tratamiento se basa en la premisa de que las células sanas tienen una mayor capacidad de autoreparación, lo cual les da ventaja sobre las cancerígenas. El tratamiento suele traer efectos secundarios, y el operador debe de reajustar la máquina y focalizarla al área deseada, aparte de que tiene múltiples efectos secundarios como lo son la fatiga, irritación, fiebre o escalofríos, náusea, vómito, pérdida de apetito, dolor, ataques epilépticos, entre muchos otros.

Si el cáncer se encuentra en estado de metástasis (en múltiples lugares), en vez de usar radioterapia se usa quimioterapia. Cuando se presenta este caso, se utilizan químicos que inhiben la reproducción celular. Estos químicos son liberados en el torrente sanguíneo, y se dejan esparcir mediante las venas (aprovechando el proceso de angiogénesis) para llegar al tumor. Al inhibir la duplicación celular evita que el tumor se siga multiplicando, y entre en un estado de remisión. Este tratamiento no es específico (Figura 2.4), lo cual lo hace afectar a todas las células que se están multiplicando (mecanismo por el cual el cuerpo se regenera). Generando así múltiples efectos secundarios, como lo son la pérdida de cabello, daños al corazón y sistema nervioso, daño a todos los sistemas que tienen células de ciclo celular corto como el reproductivo, digestivo, fatiga, entre muchos otros efectos secundarios.

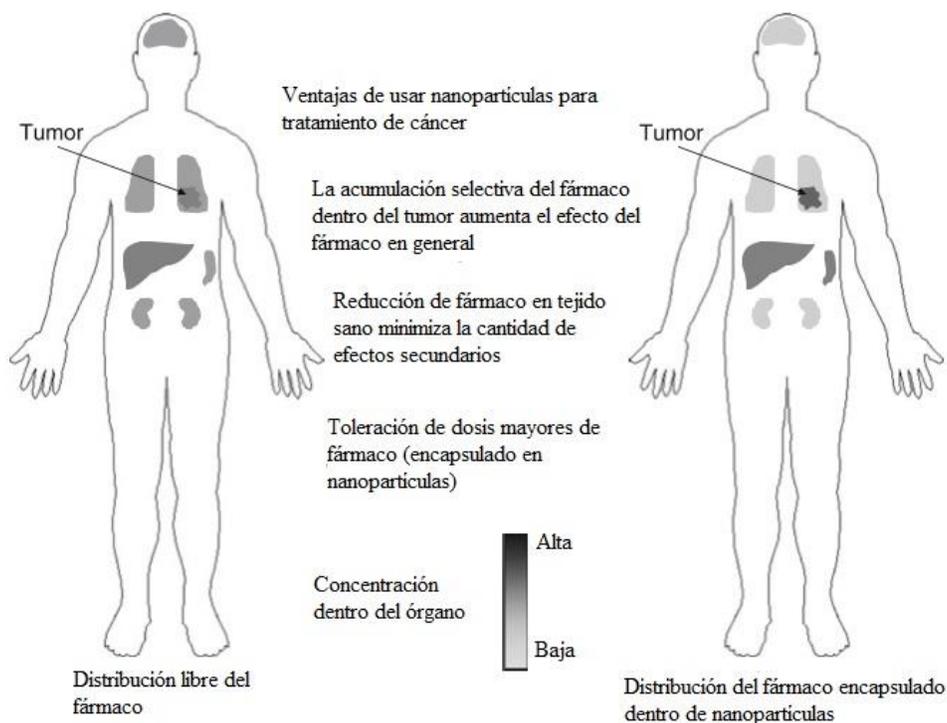


Figura 2.4 Distribución de fármaco sin encapsular contra la distribución del fármaco encapsulado en nanopartículas. [8]

Finalmente está la terapia hormonal, la cual no se emplea para deshacerse del cáncer sino para controlar su crecimiento, sus efectos o evitar que se desarrolle. En estos casos el cáncer se puede dar o pudo haber dado por un desbalance hormonal, el cual es tratable supliendo las hormonas de manera externa. No se puede eliminar de esta manera al tumor, pero se puede mantener controlado o evitar una reincidencia del mismo. Igual que los otros tratamientos, tiene sus efectos secundarios, y aunque ninguno es óptimo debido a ellos, el combinar varios tratamientos incrementa las probabilidades de supervivencia.

### 2.5. Justificación

La causa principal de muerte, es debido a la metástasis de los tumores (90% de muertes debidas al cáncer), y su propagación a otras áreas como el cerebro, pulmones, corazón e hígado. Por ello mismo, de todos los diversos tipos de cáncer (más de 100) el cáncer “cerebral y del sistema nervioso central” tiene la 8va tasa de mortandad más alta, siendo esta de casi el 74%. Cuando se

desarrolla un glioblastoma agresivo, la vida media de los pacientes es de 14.6 meses, con una supervivencia media a dos años del 30% y de casi un 10% a cinco años [10]. Este tipo de cáncer es difícil de detectar, las neuronas no tienen una tendencia a multiplicarse, y este tipo de cáncer solo es detectable cuando los daños comprometen el funcionamiento de la persona. Para poder tratar estos tipos de neoplasia, existen varias complicaciones. Principalmente el hecho de que las conexiones cerebrales son altamente delicadas (y en algunos casos incomprendidas), por lo que cualquier cirugía puede tener efectos secundarios graves e irreparables.

Debido a su alta complejidad e importancia, existen peculiares y diversas protecciones que tiene el cerebro para preservarse y protegerse de cualquier influencia exterior. Comenzando por la piel y hueso que lo protege, pasando por las meninges y finalizando con la barrera hematoencefálica. El cráneo previene el uso de inyecciones con jeringas normales, mientras que la barrera hematoencefálica no permite el paso de químicos, bacterias, virus o agentes externos. Por esta barrera el uso de quimioterapia no es eficaz cuando el cáncer se encuentra dentro del cerebro, (ya que solo un 3% del fármaco introducido al sistema termina en el cerebro). Para poder pasar la barrera hematoencefálica, los fármacos tendrían que estar dentro de vehículos pequeños, los cuales no deben de tener cargas en la superficie, para mejorar el pase a través de la barrera.

Tomando en cuenta todas las características deseadas para un vehículo eficaz de tratar las neoplasias, y gracias a los avances en el campo de la nanotecnología, la investigación alrededor de las nanopartículas con posibles aplicaciones médicas ha incrementado [6]. En caso de diseñar nanopartículas de tal manera que fuesen biocompatibles, biodegradables, controlables y sintetizadas para cumplir con las otras características necesarias, podría avanzar no solo en el tratamiento de cáncer, sino como un nuevo vehículo [11] que revolucione la medicina como en su momento lo hicieron las capsulas médicas, o la inyección.

### **2.6. Antecedentes**

#### **2.6.1. Nanopartículas**

Gracias al desarrollo de las nanopartículas se han logrado avances en la detección, imagenología y terapia [4], [6]; el "National Cancer Institute" declaró que la nanotecnología tiene el poder de

cambiar paradigmas en la detección, tratamiento y prevención del cáncer [12]. Los trabajos para desarrollar nanopartículas que funcionen como vehículos de fármacos antitumorales son extensos [4], [8], [13]–[17]. El uso de nanoestructuras como encapsulamiento de fármaco permite aumentar la vida media que se encuentra en el organismo, el tamaño y recubrimiento permite a las nanopartículas llevar al fármaco a zonas donde antes el propio cuerpo las hubiese rechazado, además los diversos métodos para dirigir las nanopartículas a un objetivo específico permiten administrar cantidades menores y por tanto reducir en muchos casos los efectos secundarios adversos [4], [9].

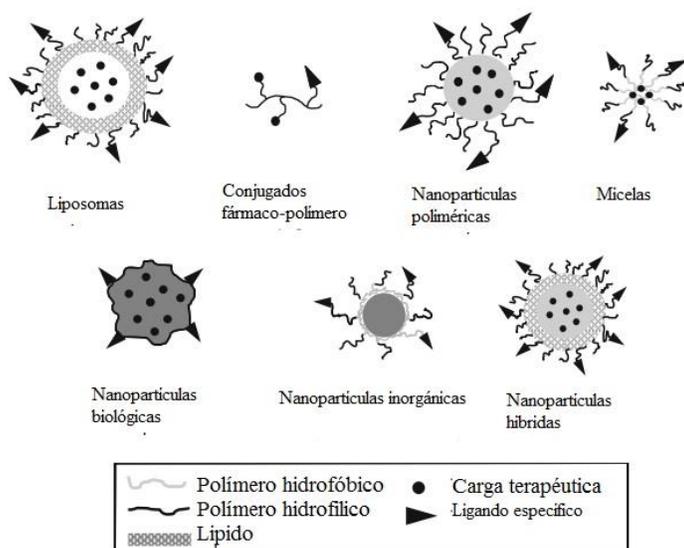


Figura 2.5 Diagramas de diversos tipos de nanopartículas [8].

Cada tipo de nanopartículas tiene ventajas y desventajas sobre las otras y se dividían en orgánicas, inorgánicas e híbridas. Los principales objetivos que se deben tener en mente al sintetizar un vehículo para administrar un fármaco son, centralizar la concentración del fármaco durante el tratamiento, reducir los efectos citotxicológicos y mejorar el efecto en el paciente. Aunque se pueden utilizar lineamientos generales, cada tratamiento tiene que ser diseñado especialmente para el paciente.

### 2.6.1.1. *Orgánicas*

#### 2.6.1.1.1. Liposomas

Las nanopartículas lipídicas (Figura 2.5) se formaban por autoensamblaje de lípidos anfipáticos [18]. En estos casos funcionan como vehículo para liberación de fármaco, pero contaban con desventajas como el que debían de transportar medicamentos de alta potencia debido a la poca cantidad del mismo que podían transportar. También tenían la desventaja de ser inestables en el torrente sanguíneo, poca solubilidad del fármaco en el lípido y tendencia a liberar de forma acelerada el fármaco. Debido a que la liberación del fármaco no podía llevarse a cabo de manera controlada, se crearon métodos para que el entorno del liposoma fomentase la liberación del fármaco [19]–[23].

#### 2.6.1.1.2. Conjugados fármaco-polímero

El desarrollo de conjugados polímero-fármaco (Figura 2.5) se llevó a cabo al unir fármaco al costado de una cadena polimérica. Este tipo de nanopartículas no solía exceder los 20 nm y permite usar dosis altas de medicamentos quimioterapéuticos. Un beneficio de este tipo de unión era la disminución de algunos efectos neurotoxicológicos. El problema era encontrar el tamaño ideal de cadena polimérica, y que cualquier cambio a esta podía resultar en una farmacocinética diferente a la requerida [24].

#### 2.6.1.1.3. Nanopartículas poliméricas

Las nanopartículas poliméricas (Figura 2.5) pueden ser uno de los vehículos más versátiles para el transporte de medicamento anticancerígeno. Tomando en cuenta la vasta cantidad de polímeros que existen, se pueden diseñar nanopartículas que sean o no biodegradables, sintéticas o naturales y controlar si liberaran fármaco por medio de difusión a través del tiempo o como respuesta al entorno. Si se funcionaliza, puede también reducir la aglomeración en el hígado y aumentar la vida media de circulación en el organismo [25], [26]. Las características fisicoquímicas como la forma, el tamaño y la flexibilidad mecánica contribuyen a su interacción con la célula y por tanto controlan la manera en la que se internaliza [14], [27]–[29].

### 2.6.1.1.4. Micelas

Las micelas (Figura 2.5) están compuestas de lípidos anfipáticos, por lo cual son pequeños transportadores de medicamentos (aproximadamente 60 nm) y pueden llevar dentro de sí un 15% del peso total como medicamento [30]–[32].

### 2.6.1.1.5. Nanopartículas biológicas

Las bacterias pueden ser utilizadas como nanopartículas biológicas (Figura 2.5), las cuales pueden transportar tanto moléculas hidrofóbicas como hidrofílicas. Estas nanopartículas son bacterias sin núcleo de alrededor de 400nm (EnGeneIC Pty Ltd) y pueden transportar una mayor gama de sustancias, pero existe la posibilidad de que el sistema inmune reaccione a la presencia de lipopolisacáridos [33].

### 2.6.1.2. Inorgánicas

Las nanopartículas inorgánicas (Figura 2.5) son generalmente hechas en base a metales, y para su uso deben encontrarse lo más cercano a monodispersas que sea posible. Sus propiedades las han hecho útiles para imágenes de alta resolución en resonancia magnética [34] y su capacidad de excitación mediante ondas en el infrarrojo cercano y oscilación de campos magnéticos las hacen ideales para tratamiento de cáncer. Usando el proceso de hipertermia (convertir las ondas en calor, 70°C aproximadamente) [35]–[37], las nanopartículas pueden destruir las células cancerígenas (se presentaba daño al tumor en ratas entre los 28-60°C) [38] (Figura 2.6). Su tamaño es de alrededor de 20 nm, lo que les permite penetrar tumores e ingresar a células.

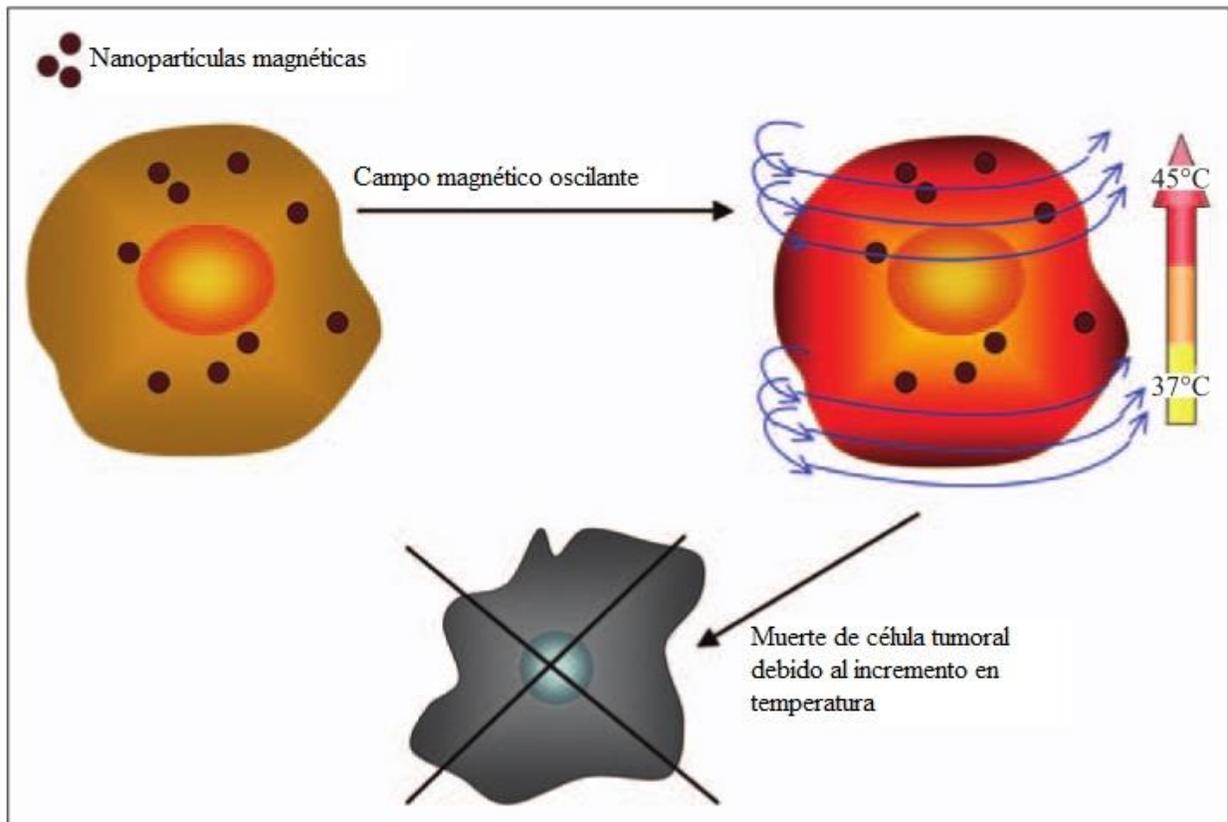


Figura 2.6 Esquema del proceso de apoptosis celular por medio de hipertermia. [6]

También existe la capacidad de magnéticamente guiar a las nanopartículas, logrando así guiarlas al tumor. Los problemas de estas nanopartículas son que pueden dañar tejido sano, no suelen ser biodegradables, no presentan liberación controlada de fármaco y solo pueden transportar cargas muy pequeñas.

### 2.6.1.3. Híbridas

Estas nanopartículas (Figura 2.5) están hechas por lo menos de dos materiales diferentes. Generalmente presentan un núcleo (típicamente metálico o polimérico), con un recubrimiento similar al liposoma, el cual forma una membrana protectora [11], [39]. Dependiendo de la funcionalización se puede controlar la carga y el ligando del recubrimiento, aumentando así la estabilidad de la nanopartículas y su interacción con las células. Debido a la combinación de

nanopartículas, se puede tener liberación de múltiples fármacos [40], [41], tener rastreo en tiempo real junto con liberación controlada de fármaco [42], [43] y tanto localización activa como pasiva de la nanopartículas.

### 2.6.2. Tipos de localización

#### 2.6.2.1. Localización pasiva

La localización pasiva se basa en el efecto de retención y permeabilidad [2], [4], [8]. Cuando existe un tumor no solamente tiende a llevarse el proceso de angiogénesis (vascularización) también se crean zonas de alta permeabilidad [44], las cuales permiten pasar nanopartículas de hasta 400 nm [4], [45]. Esto permite que se liberen las mismas en la sangre y que por medio de la vascularización lleguen a los tumores y sean internalizados en los mismos (Figura 2.7).

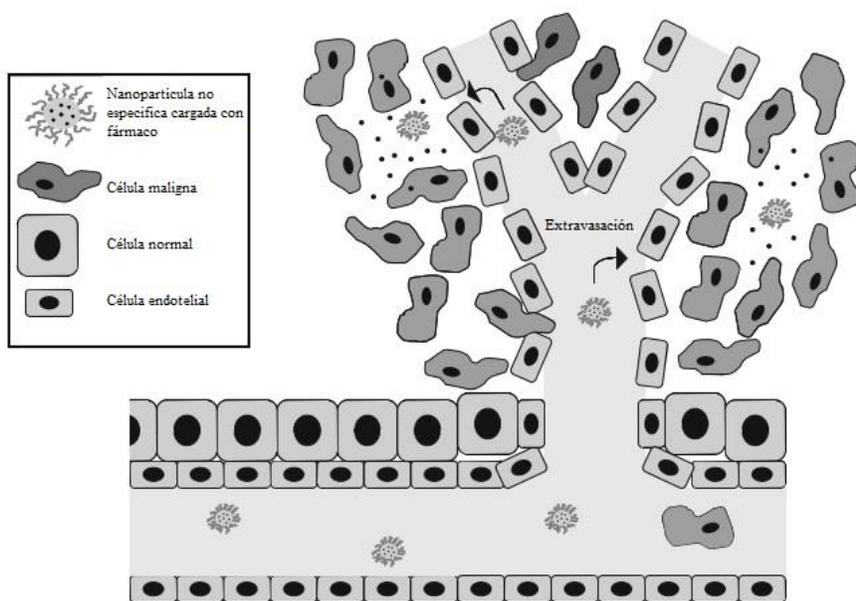


Figura 2.7 Diagramas de localización pasiva donde la permeabilidad y retención aumentada conducen al fármaco a las células cancerígenas. [8]

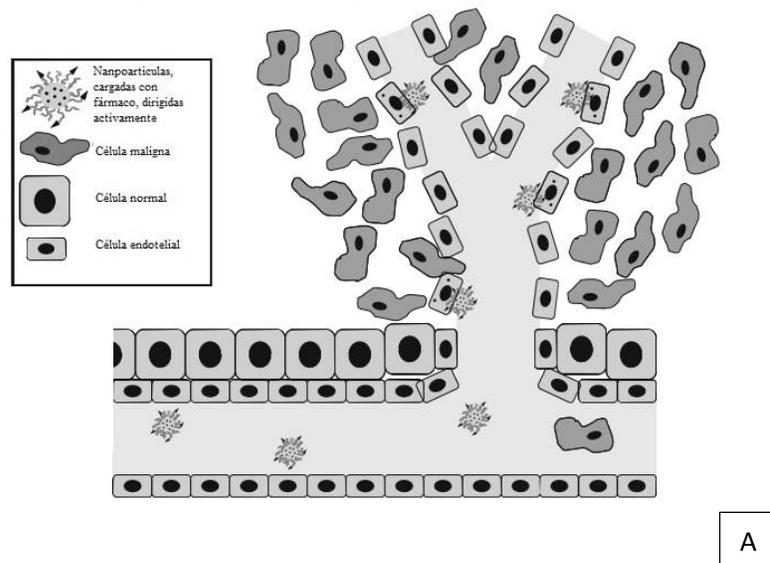
Las nanopartículas deben de ser modificadas para que al entrar en contacto con el medio ambiente del tumor (ya sea reacción al pH) se libere el fármaco y este sea absorbido por las células cancerígenas. Las características críticas son la carga, el tamaño, la forma de la nanopartículas y su capacidad de pasar desapercibida por el organismo [2]. Debido a este tipo de

forma de localizar su lugar de activación estas nanopartículas generalmente actuaban directamente en el tumor.

### 2.6.2.2. Localización activa

La localización activa se concibió con el descubrimiento de los anticuerpos [8], [46], y debido a su especificidad de apareamiento se referían a estas nanopartículas como balas mágicas Paul Ehrlich [4], [47]. A las nanopartículas se les adicionaban anticuerpos, péptidos o pequeñas moléculas que reconocieran a los antígenos tumorales o asociados a tumores [2], [6], [39], [48]–[50]. Con estos detectores en la superficie de las nanopartículas se puede atacar al medio que mantiene al tumor (Figura 2.8 A), o al tumor mismo (Figura 2.8 B).

Localización activa de células angiogénicas endoteliales



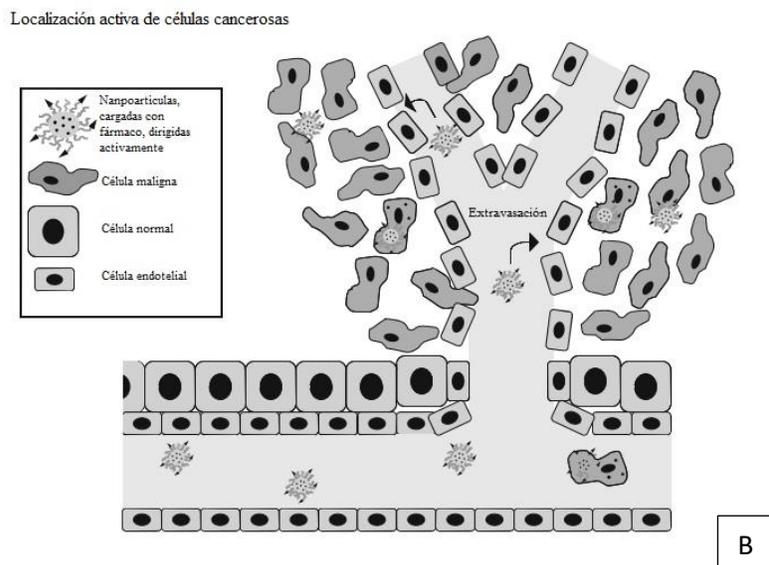


Figura 2.8 Diagramas de localización activa donde las nanopartículas tienen como objetivo (A) las células endoteliales angiogénicas y (B) las células cancerígenas. [8]

### 2.6.2.3. Métodos de síntesis de nanopartículas magnéticas

### 2.6.2.4. Coprecipitación de sales

El método de coprecipitación de sales se considera la manera más fácil de conseguir óxidos de hierro [13], [51]. Es un método económico y altamente reproducible el cual involucra la coprecipitación de dos sales [52]. En este procedimiento se deben de tener ambos precursores en una solución líquida, la cual puede ser una solución ácida. Para llevar a cabo la reacción se debe de agregar alguna solución básica para elevar el pH, agitación vigorosa y ambiente carente de oxígeno. La desventaja está, en la dificultad de controlar la distribución del tamaño de partícula [13], [53]. La nucleación ocurre cuando la concentración de la solución alcanza la supersaturación crítica, mientras que el crecimiento se da de manera lenta mediante la difusión de los solutos hacia la superficie del cristal. Para producir nanopartículas monodispersas se debe de evitar la nucleación y crecimiento del núcleo [54].

### 2.6.2.5. Reacción de sol-gel

La reacción de sol-gel se lleva a cabo en la interface de aceite y agua, por lo que a una solución acuosa que contiene los sales de  $\text{Fe}^{+2}/\text{Fe}^{+3}$  se le agrega un solvente orgánico que contenga un

estabilizador. Esta reacción se basa en la hidroxilación y condensación de los precursores en la solución y lleva a una red tridimensional del óxido de hierro [51]. Las propiedades del gel son dependientes de la estructura generada en estado de sol proveniente del proceso de sol-gel.

### *2.6.2.6. Síntesis libre de solvente*

Cuando se sintetiza la magnetita por medio de este proceso se obtiene de una forma sencilla, sin el uso de solventes tóxicos y económica. Se utilizan las sales de hierro junto con el NaOH en estado sólido. Se lleva la síntesis a temperatura ambiente, con una atmosfera inerte, moliendo en un mortero de ágata los tres compuestos. La duración de reacción de la síntesis es de unos minutos y se obtiene una alta cantidad de magnetita monodispersa [13].

### *2.6.2.7. Polioliol*

En este procedimiento se calienta el metal precursor (sin sobrepasar la temperatura de ebullición del polioliol). El polioliol actúa primero como solvente, y después como surfactante. Se puede conseguir magnetita de alto desempeño si se usa un proceso modificado. Primero se debe de usar un solo precursor (alto en hierro) y ningún otro agente reductor o surfactante. Las nanopartículas se pueden recubrir usando los ligandos hidrofílicos del polioliol [55].

### *2.6.2.8. Micro-emulsión*

Las emulsiones se comienzan con dos fases que no se pueden mezclar. A la emulsión se le agrega un surfactante, con lo cual se obtienen las nanopartículas. Estas suelen estar de forma polidispersa, el método es difícil de controlar y la obtención es menor a las otros tipos de síntesis.

### 2.7. Técnicas de Caracterización

#### 2.7.1. DISPERSIÓN DE LUZ DINÁMICA

La técnica de dispersión de luz dinámica (DLS) permite medir el tamaño de partículas. Esta técnica se basa en el movimiento browniano de partículas. Cuando las partículas se encuentran dispersas en un solvente, se genera movimiento browniano (aleatorio) dependiente del tamaño, de tal manera que las partículas de mayor tamaño tendrán menor cantidad de movimiento que las partículas más pequeñas [56] (Figura 2.9.)

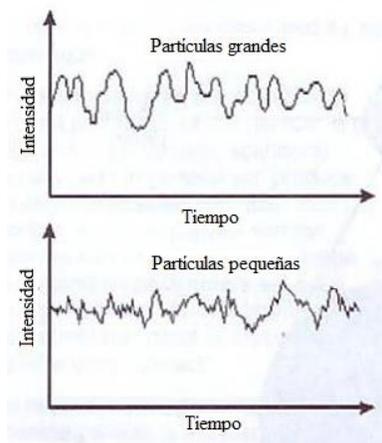


Figura 2.9 Cambio normal de intensidad, en un intervalo de tiempo, dependiendo del tamaño de las partículas (medido por la técnica de DLS). [56]

Para que esta técnica sea fiable tienen que cumplirse ciertas características. Primero la temperatura debe de ser estable. En caso de no haber temperatura constante, se pueden generar movimientos no aleatorios, lo cual afecta el principio en el que se basan las mediciones y por lo tanto la medición se ve comprometida. Segundo que la muestra se encuentre suspendida en estado coloidal. El que se encuentre en estado coloidal es lo que permite que exista el movimiento browniano, que es la base del método. Por último se requiere que las partículas estén monodispersas y sean de tamaños pequeños a comparación del láser usado para la medición [56].

La velocidad del movimiento browniano es conocida como el coeficiente de difusión transnacional. Este coeficiente es utilizado en la ecuación de Stokes-Einstein para calcular el diámetro hidrodinámico de las partículas [56]:

$$d(h) = \frac{kT}{3\pi\eta D}$$

- $d(H)$  es el tamaño hidrodinámico
- $D$  es el coeficiente de difusión translacional
- $k$  es la constante de Boltzmann
- $T$  es la temperatura absoluta
- $\eta$  es la viscosidad

El coeficiente, no solo dependerá del tamaño de la partícula, sino de la concentración, estructura superficial y lo que la rodea (siendo lo que la rodea otras partículas que generan un aglomerado, iones o una capa superficial).

En DSL se trabaja midiendo la relación a la que la intensidad de la luz dispersada y su fluctuación mientras es detectada usando los arreglos ópticos apropiados. Cuando las partículas están estacionarias, el patrón generado es estacionario, pero debido al movimiento browniano, el patrón generado es cambiante (Figura 2.10 A). La relación con la que este cambio ocurre es dependiente del tamaño y la forma en la que interactúen las ondas dispersadas por las partículas (Figura 2.10 B, C) y se puede usar para calcular el diámetro hidrodinámico.

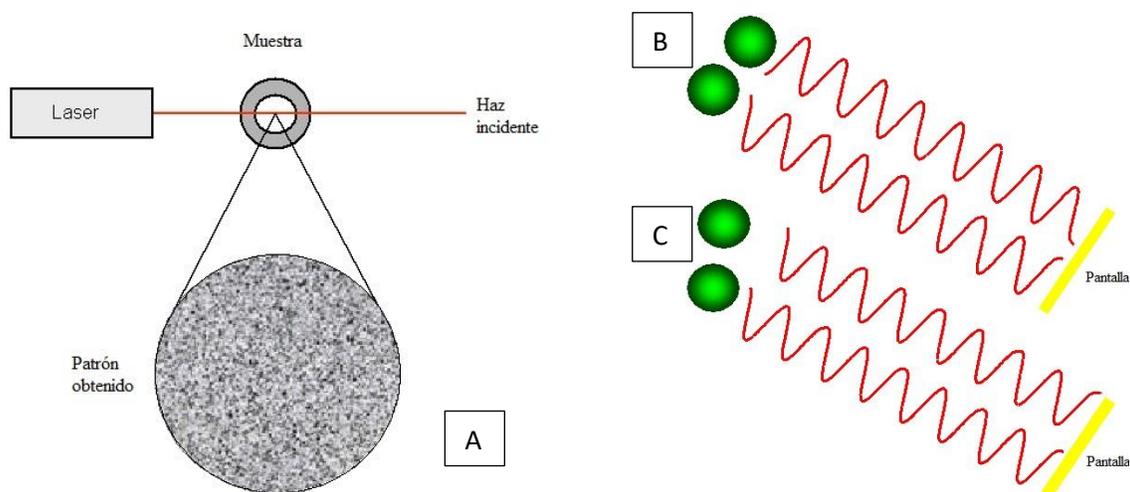


Figura 2.10 En (A) Representación de la obtención del patrón de puntos obtenidos mediante la técnica de DLS. En (B) se muestra interferencia destructiva, mientras que en (C) se muestra interferencia constructiva.

[56]

Un punto importante a notar es el hecho de que la dispersión de luz es (siempre y cuando la partícula sea de menor tamaño a la longitud de onda del láser) igual en todas las direcciones, pero que la intensidad de la luz dispersada por una partícula de 50nm va a ser  $10^6$  veces mayor [56] que la intensidad de la dispersión provocada por una partícula de 5nm (Figura 2.11).

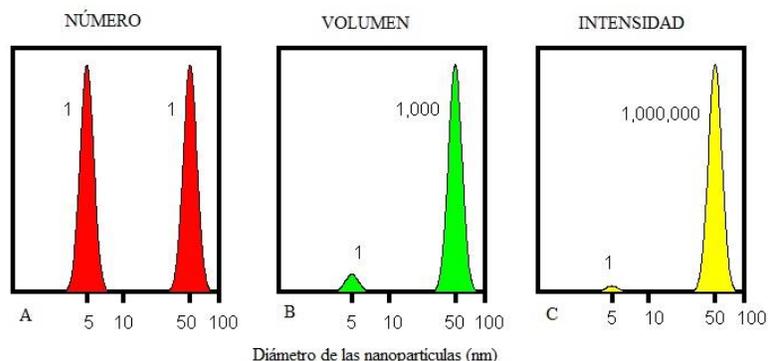


Figura 2.11 Resultados que se obtendrían mediante la técnica de DLS si se graficara por numero (A), volumen (B) o intensidad (C) de las nanopartículas (para una muestra bimodal de 5 y 50nm con la misma cantidad de nanopartículas en cada moda). [56]

### 2.7.2. MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN & DE BARRIDO

La microscopía electrónica de transmisión (TEM) y microscopía electrónica de barrido (SEM) tienen un funcionamiento en común. El poder analizar muestras que no pueden ser analizadas por métodos ópticos. Debido a las limitaciones que tiene el usar un haz de luz visible para poder formar una imagen, se desarrollaron diversos métodos, de los cuales surgió la microscopía electrónica. Usando un haz de electrones y usando sus propiedades de onda, se pueden hacer incidir estos en la muestra y dependiendo los tipos detectores usados, se puede obtener diferentes tipos de información. Como se puede notar de la imagen obtenida de la facultad de ciencias de la pontificia universidad Javeriana, un haz de electrones incidentes en una muestra pueden generar diferentes tipos de resultados [7], [57].

Cuando un haz de electrones es acelerado y colisiona con una muestra delgada, este puede atravesar una muestra, generando así una proyección de esta en un material fluorescente. Esta proyección se genera al detectar los electrones transmitidos y dispersados inelásticamente y con ello se proyecta una imagen bidimensional del material (Figura 2.12). Esto genera una imagen de

contraste donde solo se puede ver aquello que los electrones no atravesaron, permitiendo apreciar así los bordes y en caso de que existan planos cristalinos (y se cumplan las condiciones de Bragg) se puede dar un diagrama de difracción (aunque este tipo de microscopía no podrá analizar la superficie).

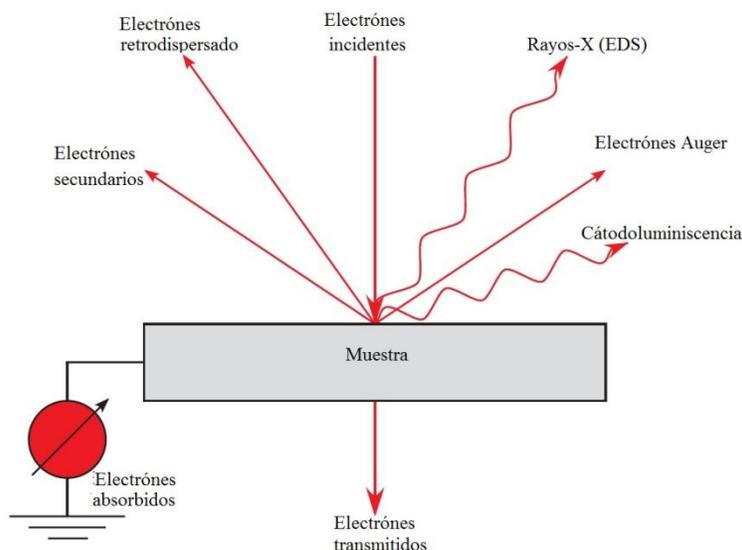


Figura 2.12 Esquema de interacción de un haz incidente de electrones con una muestra. [57]

Por el contrario, con el uso de bobinas y un haz de electrones que no sea tan intenso, se puede generar un barrido de la muestra, y utilizar los electrones secundarios y retrodispersados para analizar la superficie de la muestra. Cuando el haz de electrones incide en la muestra, este hace que a su vez la muestra emita electrones secundarios, los cuales son colectados para generar una imagen tridimensional de la muestra (Figura 2.12). Con esta técnica no se puede tener una resolución tan grande como con el TEM pero permite ver la morfología del material analizado. Debido a la susceptibilidad de los electrones al viajar, necesitan encontrarse a un alto vacío para poder generar imágenes de alta calidad. Las muestras deben de estar totalmente secas y deben de tener ser conductoras, o ser sometidas a un tratamiento de tal forma que su superficie sea conductora [7], [57].

### 2.7.3. DIFRACCIÓN DE RAYOS-X

## 2. MARCO TEÓRICO

Los análisis de difracción de rayos-X (DRX) consisten en que se incide un haz de radiación-x, el cual es generado mediante el calentamiento de un filamento y aplicación de voltaje, en una muestra que presente cristalinidad. Los planos cristalinos, tienen una distancia interpelaran entre sí, lo cual es característico de los elementos de los cuales estén formados los mismos. Analizando las intensidades y orientaciones de los rayos-X difractados, debido a la dispersión elástica de los rayos, se puede conocer las propiedades físicas. Ya que la conformación física de los planos cristalinos está basada en los átomos que conforman dichos planos, se puede conocer los átomos que están presentes en la red cristalina si se analizan los resultados de los difractogramas a diferentes ángulos. Al conocer los átomos que conforman a un material y sus propiedades físicas, se pueden conocer las propiedades químicas de los materiales [7], [57].

### 2.7.4. Magnetismo

Los materiales se dividen en cuatro categorías según sus propiedades magnéticas (Figura 2.13):

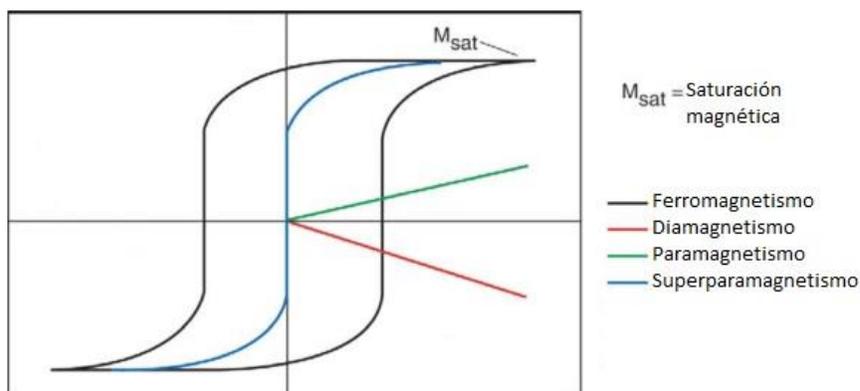


Figura 2.13 Curvas de histéresis magnética [4]

1. Ferromagnéticos: Son aquellos materiales que presentan un ordenamiento a nivel atómico. Estos materiales tienden a permanecer magnetizados en caso de ser sometidos a un campo magnético externo. Todos los imanes tienen una temperatura crítica (temperatura de Curie), la cual marca la temperatura máxima a la que presentan propiedades magnéticas.

2. Diamagnéticos: Aquellos materiales que se oponen a los campos magnéticos.
3. Paramagnéticos: Estos materiales no presentan propiedades magnéticas, a menos de que se encuentren en presencia de un campo magnético. En caso de encontrarse ante uno, sus propiedades son proporcionales al campo en el que se encuentren.
4. Superparamagnéticos: En caso de que un material ferromagnético esté por debajo de un cierto tamaño crítico, puede pasar a presentar propiedades paramagnéticas (Figura 2.14) [2], [3], [13]. En este caso no presentarían remanencia magnética.

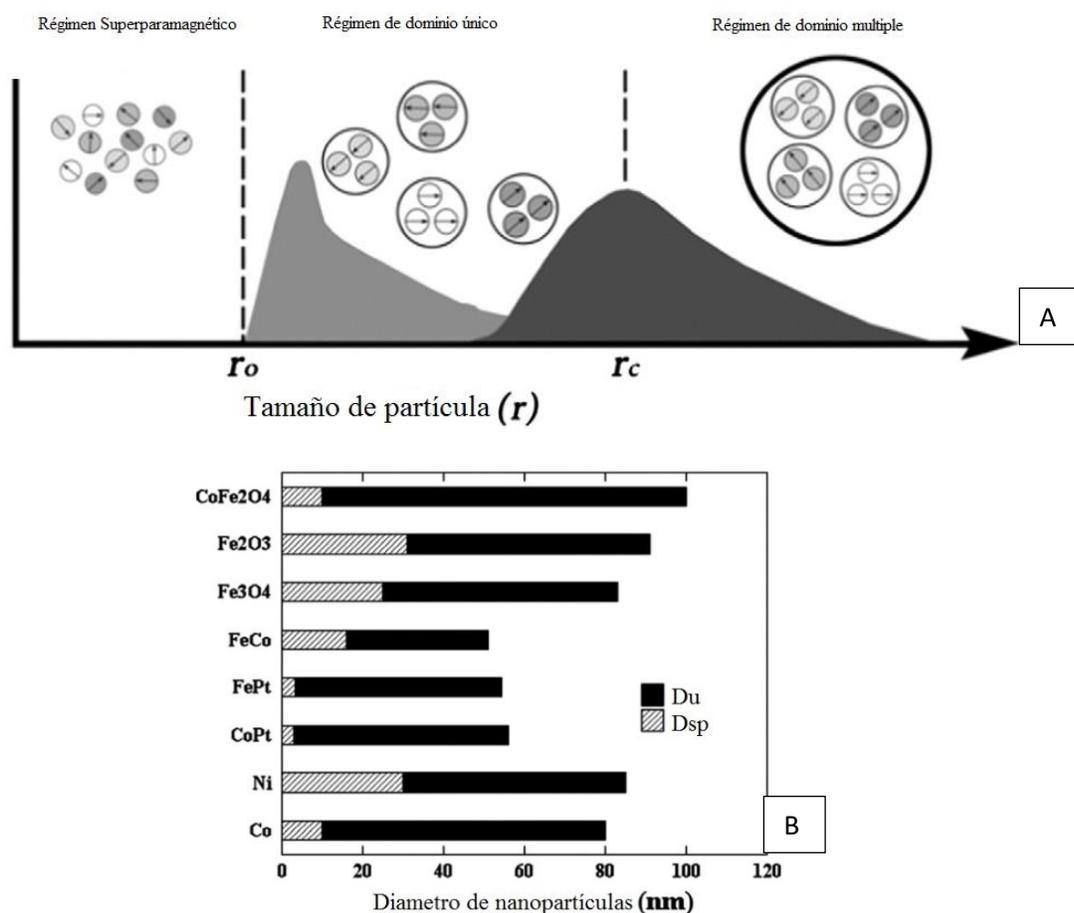


Figura 2.14 (A) Relación entre tamaño de partícula y propiedades magnéticas. (B)Tamaño crítico de las nanopartículas donde pasan de dominio único (Du) a dominio superparamagnético (Dsp) [3]

Para poder analizar el comportamiento que tienen, así como su punto de saturación magnética, es importante hacer pruebas de histéresis magnética. Con esto se puede apreciar cómo cambia la

## 2. MARCO TEÓRICO

respuesta a un campo magnético variable. También si existe la histéresis presente en materiales ferromagnéticos o si se trata de partículas superparamagnéticas.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. General

- 1) Sintetizar nanopartículas magnéticas mediante el método de coprecipitación de sales y caracterizarlas usando las siguientes técnicas: dispersión de luz dinámica, difracción de rayos-X, curvas de histéresis magnética, microscopía electrónica de barrido y microscopía electrónica de transmisión.

#### 3.2. Especifico

- 1) Sintetizar partículas de magnetita usando el método de coprecipitación de sales.
- 2) Caracterizar el tamaño de las partículas obtenidas usando la técnica de dispersión de luz dinámica y difracción de rayos-X
- 3) Utilizar las curvas de histéresis magnética en las partículas obtenidas, para determinar su punto de saturación magnética
- 4) Caracterizar las partículas obtenidas por microscopía electrónica de barrido y microscopía electrónica de transmisión para observar su morfología y tamaño de las mismas.

#### 4. HIPÓTESIS

Mediante el método de coprecipitación de sales se podrán sintetizar de manera reproducible, nanopartículas magnéticas que tengan homogeneidad en sus características físicas, químicas y magnéticas.

### 5. MATERIAL Y MÉTODOS:

#### 5.1. Material y reactivos:

Para llevar a cabo la síntesis de las nanopartículas, se usaron los siguientes reactivos:

- Sulfato Ferroso heptahidratado( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ )
- Cloruro Férrico ( $\text{FeCl}_3$ )
- Cloruro Ferroso ( $\text{FeCl}_2$ )
- Hidróxido de amonio ( $\text{NH}_4\text{OH}$ )
- Hidróxido de sodio ( $\text{NaOH}$ )
- Citrato de sodio dihidratado( $\text{HOC}(\text{COONa})(\text{CH}_2\text{COONa})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ )
- Nitrógeno (gas)
- Alcohol etílico
- Alcohol isopropílico
- Tolueno

Material:

- Matraz de tres bocas
- Tapones
- Parrilla eléctrica
- Agitador magnético
- Viales y cristalería
- Imán de neodimio
- Desecador
- Mortero de ágata

Se llevaron a cabo 12 diferentes formulaciones. Las relaciones molares fueron definidas basándose en la magnetita natural. En estado natural, el mineral, tiene una relación de un ion de  $\text{Fe}^{+2}$  por cada dos iones de  $\text{Fe}^{+3}$ . Aunque algunas fuentes indican llevar a cabo la síntesis con una relación molar de 2:1 es la idónea para una síntesis con mayor rendimiento [58], utilizamos también una relación de un ion de  $\text{Fe}^{+2}$  por cada ion de  $\text{Fe}^{+3}$ , y un ion de  $\text{Fe}^{+2}$  por cada tres iones de  $\text{Fe}^{+3}$  por si esta variación resultaba en magnetita con propiedades idóneas para futuras aplicaciones. Las relaciones de las síntesis donde se utilizó sulfato ferroso y cloruro férrico como precursores se pueden observar en la Tabla 5.1:

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

Abreviación	NPMA 1:1 S-C	NPMA 1:2 S-C	NPMA 1:3 S-C	NPMS 1:1 S-C	NPMS 1:2 S-C	NPMS 1:3 S-C
Precursor 1	(FeSO <sub>4</sub> •7H <sub>2</sub> O)					
Cantidad de Precursor 1	10 ml; 1 M	10 ml; 0.5 M	10 ml; 0.33 M	10 ml; 1 M	10 ml; 0.5 M	10 ml; 0.33 M
Precursor 2	(FeCl <sub>3</sub> )					
Cantidad de Precursor 2	10 ml; 1 M					
Iniciador	(NH <sub>4</sub> OH)	(NH <sub>4</sub> OH)	(NH <sub>4</sub> OH)	(NaOH)	(NaOH)	(NaOH)
Cantidad de Iniciador	15 ml; 5 M					
Agente Quelante	(HOC(COONa) (CH <sub>2</sub> COONa) <sub>2</sub> •2H <sub>2</sub> O)					
Cantidad Agente Quelante	10 ml; 0.85 M					

Tabla 5.1 Formulaciones para las síntesis donde se utilizó sulfato ferroso y cloruro férrico como precursores

Abreviación	NPMA 1:1 C-C	NPMA 1:2 C-C	NPMA 1:3 C-C	NPMS 1:1 C-C	NPMS 1:2 C-C	NPMS 1:3 C-C
Precursor 1	(FeCl <sub>2</sub> )					
Cantidad de Precursor 1	10 ml; 1 M	10 ml; 0.5 M	10 ml; 0.33 M	10 ml; 1 M	10 ml; 0.5 M	10 ml; 0.33 M
Precursor 2	(FeCl <sub>3</sub> )					
Cantidad de Precursor 2	10 ml; 1 M					
Iniciador	(NH <sub>4</sub> OH)	(NH <sub>4</sub> OH)	(NH <sub>4</sub> OH)	(NaOH)	(NaOH)	(NaOH)
Cantidad de Iniciador	15 ml; 5 M					
Agente	(HOC(COONa) (CH <sub>2</sub> COONa) <sub>2</sub>					

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

| Quelante                    | •2H <sub>2</sub> O) |
|-----------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Cantidad de Agente Quelante | 10 ml; 0.85 M       |

Tabla 5.2 Formulaciones para las síntesis donde se utilizó cloruro ferroso y cloruro férrico como precursores.

La síntesis de las partículas se llevó a cabo siguiendo el siguiente proceso

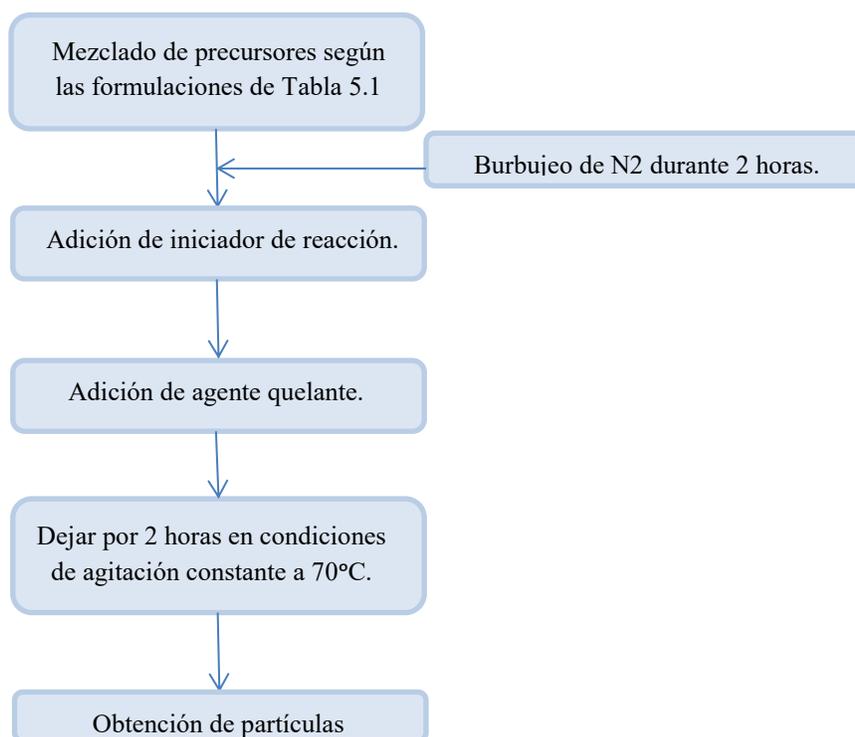


Figura 5.1 Diagrama del proceso de síntesis.

La síntesis se llevó a cabo eligiendo una de las formulaciones establecidas en las tablas anteriores. Los dos parámetros importantes que se controlaron fueron la temperatura y el tiempo de reacción ya que se ha observado que de éstos depende el tamaño y distribución de las partículas obtenidas. La reacción por la cual se obtiene magnetita se puede observar a continuación (Figura 5.2).

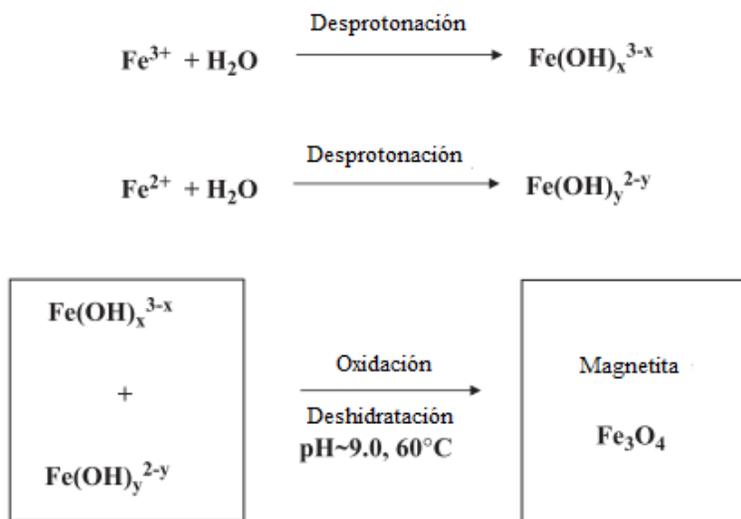


Figura 5.2 Diagrama de síntesis de magnetita por método de coprecipitación de sales [58].

Para acelerar la precipitación de las partículas obtenidas y evitar pérdidas de las mismas durante la decantación, se utilizaron imanes de neodimio. Los lavados de las partículas se realizaron utilizando etanol como medio dispersante, y un imán de neodimio para acelerar la precipitación de las mismas.

Para remover la mayor cantidad de impurezas, cada muestra fue dispersada 8 veces en etanol (con sus correspondientes precipitaciones y decantaciones). El secado de las partículas se realizó usando un desecador, y una bomba de vacío. Finalmente para caracterizar el material obtenido, éste se molió usando un mortero de ágata.

El material obtenido se guardó en tubos de ensayo con tapa, donde se mantuvieron hasta el momento de caracterizarlas por: dispersión de luz dinámica, difracción de rayos-X, curvas de histéresis magnética, microscopía electrónica de barrido y microscopía electrónica de transmisión.

## 5.2. Caracterización

### 5.2.1. Dispersión de luz dinámica

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

El material obtenido se dispersó en un vial con 8 ml de tolueno filtrado usando una membrana de 0.2 micras, la cantidad de muestra fue de 0.02 gramos, la muestra fue sonicada previamente por 10 minutos. El análisis se realizó usando un tiempo de integración de 10 segundos a una temperatura de 22°C. El equipo utilizado fue un equipo de Dispersión de Luz, Brookhaven Instrument Bi-220SM Research Goniometer con un láser de Helio-Neon de 35mW de 633nm.

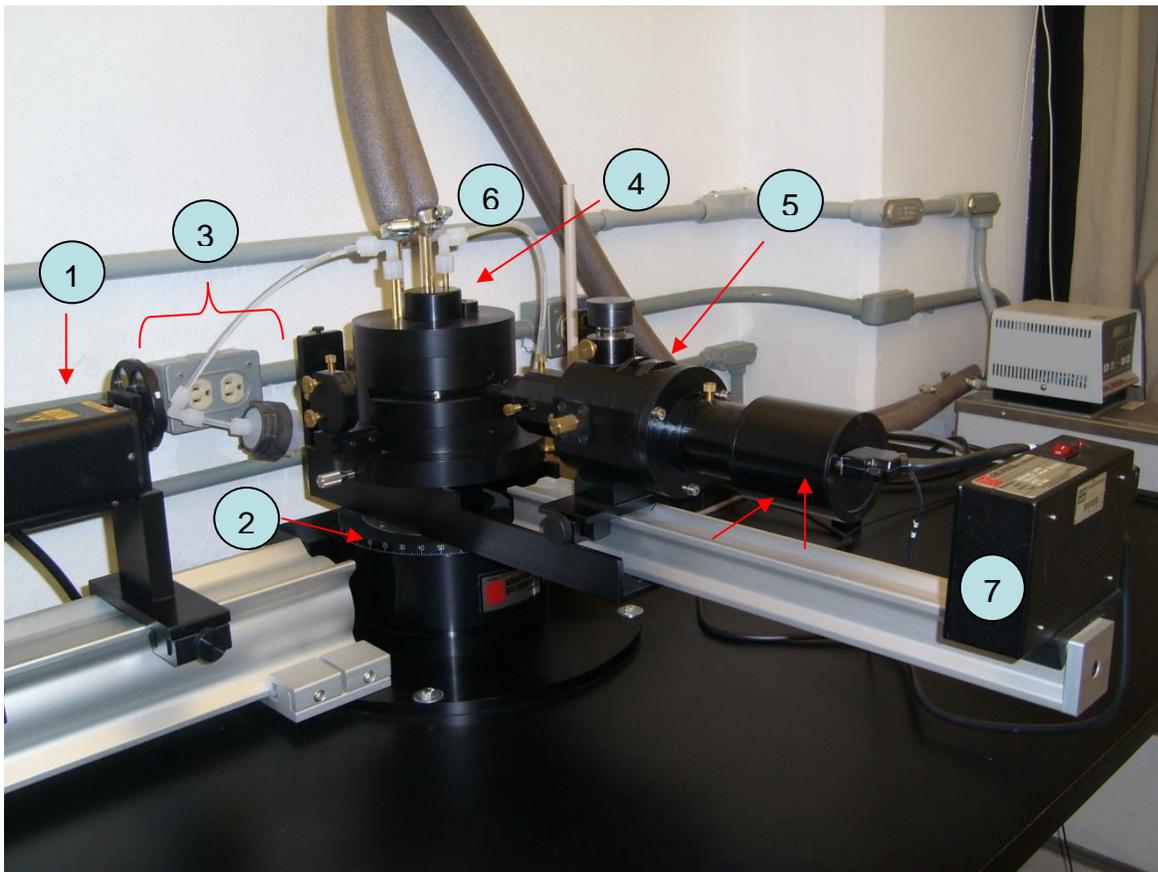


Figura 5.3 Equipo de Dispersión de Luz, BrookhavenInstrument Bi-220SM.

- 1.- Láser
- 2.- Goniómetro
- 3.- Paso del Laser después de Filtros para llegar hasta la muestra

- 4.- Porta celdas
- 5.- Sistema óptico
- 6.- Sistema de filtración del líquido del porta celdas
- 7.- Contador de fotones

### 5.2.2. Difracción de rayos-X

Las pruebas de caracterización por difracción de rayos-X se realizaron usando un equipo Rigaku modelo Ultima IV. La difracción se realizó por el método de haz paralelo, con radiación generada con un tubo de cobre. Las pruebas se llevaron a cabo variando el ángulo de incidencia de  $5^{\circ}$ - $80^{\circ}$ , a una velocidad de  $1^{\circ}/\text{min}$  y muestreos de 0.02s. Para cada muestra se utilizó aproximadamente 0.1g de muestra, la cual era depositada sobre un portamuestras (Figura 5.4).



Figura 5.4 Equipo Rigaku modelo Ultima IV.

### 5.2.3. Curva de histéresis magnética

Las curvas de histéresis magnética se obtuvieron utilizando el un magnetómetro modelo MicroMag 2900. El cual generaba campos variables dentro del eje x. Para medir las propiedades magnéticas, se prepararon en viales plásticos, con bases de acetato, colocando de entre 4 y 10 mg de muestra. Los cuales se analizaron en un campo variable que tenía una fluctuación máxima entre -1 y 1 Tesla (Figura 5.5).



Figura 5.5 Equipo Magnetometer MicroMag 2900.

### 5.2.4. Microscopía electrónica de barrido & Microscopía electrónica de transmisión

Cada muestra se montó sobre un portamuestras de aluminio, para asegurarse de la permanencia de las mismas, en el portamuestras, se utilizó una ligera capa de pintura de carbono como adhesivo. Se utilizaron voltajes de aceleración de los electrones de 3kV, para la caracterización por SEM, se trabajó con aumentos de entre x20k y x800k. Para la caracterización por espectrometría de dispersión de energía de rayos-X (EDS rayos-X) se aumentó el voltaje de aceleración de electrones a 10kV y se trabajó con aumentos de x30k. Para la caracterización por TEM la muestra se diluyó en alcohol isopropílico y se dispersó utilizando un baño ultrasónico. Después de eso se extrajo una gota con un capilar, la cual se depositó sobre una rejilla de 300 mesh (malla) de carbón fino. Se analizó la muestra utilizando aceleración de electrones de 25kV,

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

ampliando hasta x800k. Para ambas técnicas se utilizó un equipo Hitachi SU8230 de emisión de campo frío (Figura 5.6).



Figura 5.6 Imagen de equipo Hitachi SU8230.

## 6. RESULTADOS, ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIONES

### 6. RESULTADOS, ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIONES

#### 6.1. Síntesis

Como se puede observar en las siguientes fotografías, las partículas obtenidas fueron en todos los casos de color oscuro, durante el transcurso de algunas horas las partículas comenzaban a precipitar (Figura 6.1). Las formulaciones donde se utilizó hidróxido de sodio como iniciador de reacción precipitaban en sólo 30 minutos, mientras que las síntesis donde se utilizó hidróxido de amonio tardaban en promedio 3 horas.



Figura 6.1 Resultado de las síntesis durante el proceso de precipitación.

Se realizaron entre 8 y 10 lavados con etanol en cada una de las formulaciones y entre cada lavado se ayudó a precipitar a las partículas colocando un imán debajo del vaso de precipitado.

Después del proceso de lavado, las partículas obtenidas se secaron, utilizando un desecador por un periodo de 24 h, durante este proceso los precipitados tuvieron un cambio de coloración, pasando de un color negro o café oscuro a un café más claro. Al terminar el proceso se observaron aglomerados (Figura 6.2), de color negro o café oscuro.

## 6. RESULTADOS, ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIONES



Figura 6.2 Fotografía de las partículas obtenidas después del proceso de lavado.

Para tener las muestras en polvo, se llevó a cabo un proceso de molienda con ayuda de un mortero de ágata, al final de este proceso se observó nuevamente un cambio de coloración (Figura 6.3 A), disminuyendo el tono oscuro de la muestra e incluso en algunos casos se observó una tonalidad rojiza (Figura 6.3 B).

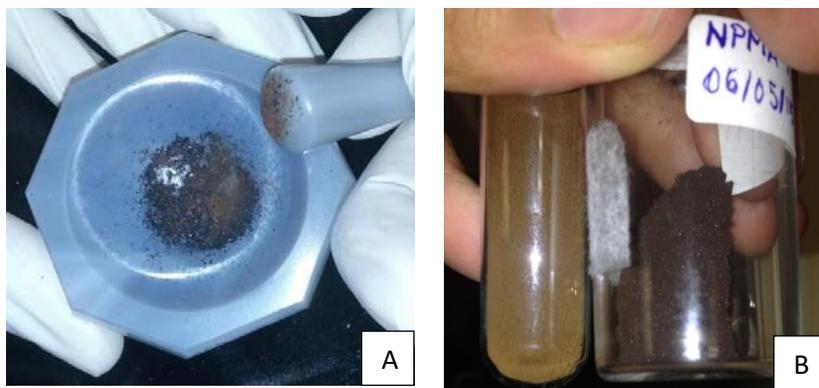


Figura 6.3(A) En estas imágenes se puede apreciar como existe un cambio en el color de las partículas durante el proceso de pulverización. (B) Aquí se puede observar el cambio de color negro a uno café oscuro durante el proceso de molienda.

Es posible que el cambio de color se deba a que las partículas se están oxidando, ya que las nanopartículas metálicas son altamente propensas a oxidarse cuando no se encuentran recubiertas. Como se puede notar en el proceso de secado (Figura 6.2) no se observa un cambio de color considerable. Esto puede ser porque durante el proceso de precipitación, la muestra tenía citrato de sodio, el cual actúa como agente quelante y surfactante. Durante el proceso de lavado la muestra se encontraba dispersa en etanol, o en condiciones de vacío dentro del desecador,

## 6. RESULTADOS, ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIONES

ayudando a retrasar el proceso de oxidación. Sin embargo una vez terminado este proceso las muestras entran en contacto con el oxígeno del medio ambiente, presentándose el proceso de oxidación.

### 6.2 Caracterización

#### 6.2.1 Difracción de Rayos-X

El cambio de color es indicativo de la oxidación de las nanopartículas, las cuales pasan de ser magnetita/maghemita a hematita, la cual no nos es útil, ya que no presenta las mismas propiedades magnéticas. Debido al cambio de color que presentaron algunas muestras (de color café oscuro o negro a un color café muy claro o rojizo) se decidió solo caracterizar las muestras que presentaban el color normal de la magnetita (8 formulaciones). Los difractogramas obtenidos de estas muestras, se presentan a continuación. Los resultados obtenidos se compararon con el difractograma de la magnetita (según la base de datos que tiene el equipo de difracción de rayos-X).

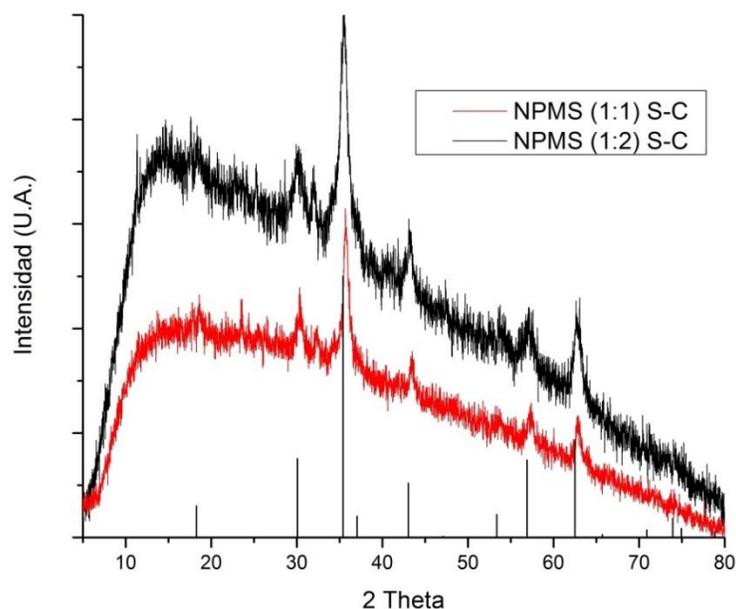


Figura 6.4 Difractogramas de las formulaciones, NPMS(1:1) S-C y NPMS(1:2) S-C.

## 6. RESULTADOS, ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIONES

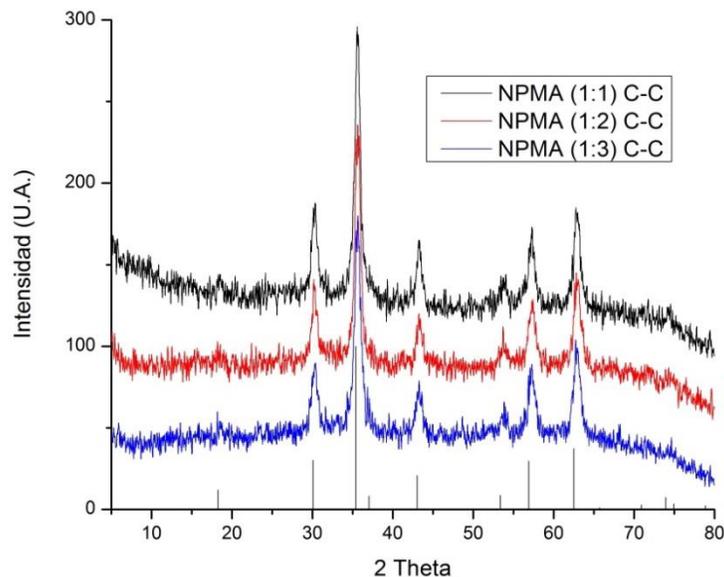


Figura 6.5 Difractogramas de las formulaciones NPMA(1:1) C-C, NPMA(1:2) C-C y NPMA(1:3) C-C.

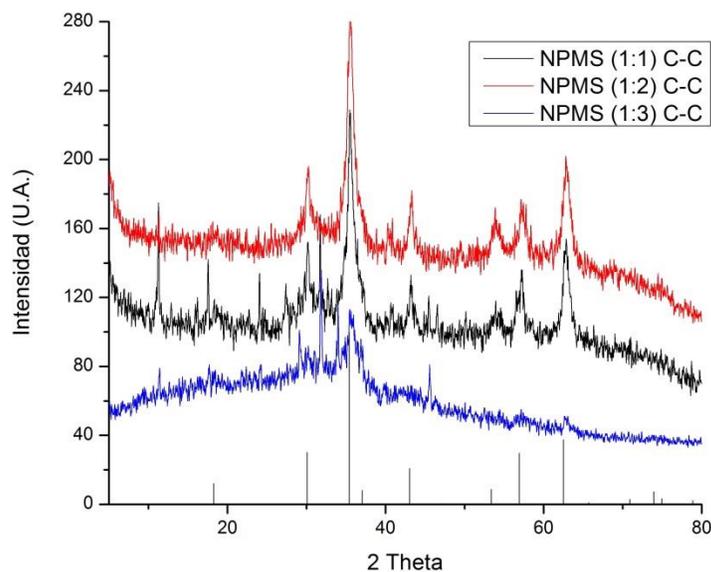


Figura 6.6 Difractogramas de las formulaciones NPMS(1:1) C-C, NPMS(1:2) C-C y NPMS(1:3) C-C.

Para poder observar de una forma más clara las diferencias entre las síntesis llevadas a cabo con los diferentes precursores, comparamos los resultados de la síntesis NPMS (1:2) S-C y NPMS (1:2) C-C, donde la única variación que se tuvo fue el precursor que se utilizó.

## 6. RESULTADOS, ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIONES

En la formulación NPMS (1:2) S-C, se utilizó sulfato de hierro (II) mientras que en NPMS (1:2) C-C se utilizó cloruro de hierro (II).

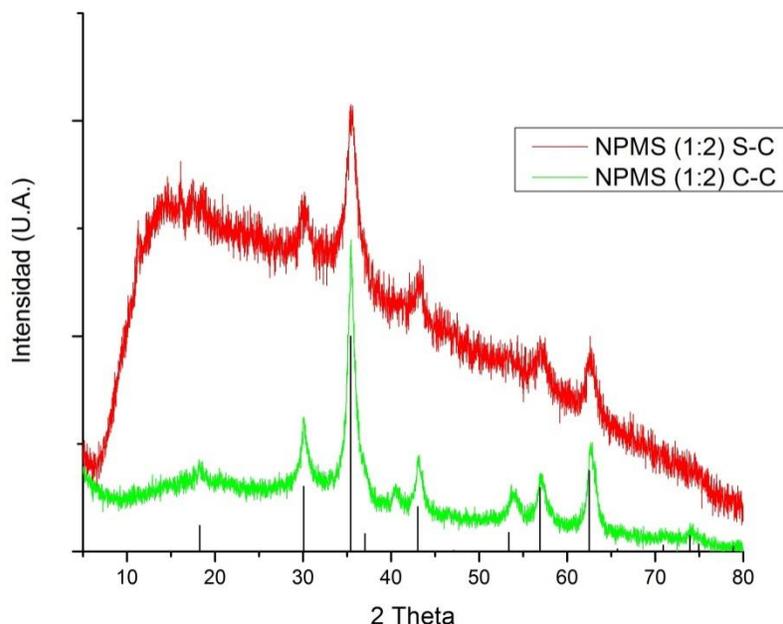


Figura 6.7 Diffractogramas de dos formulaciones entre las cuales se modificó el precursor.

También se compararon dos síntesis donde la única diferencia entre ellas fue el iniciador de reacción (Figura 6.8). En todos los difractogramas (Figura 6.4-Figura 6.8) se pueden distinguir, de manera clara, 6 de los 7 picos de intensidad más significativos (picos en ángulos de incidencia de  $30^\circ$ ,  $35^\circ$ ,  $43^\circ$ ,  $53^\circ$ ,  $56^\circ$  y  $62^\circ$ ) que son característicos de la magnetita. En dos de los difractogramas (Figura 6.5 y Figura 6.6-Figura 6.8) se puede apreciar los 7 picos más intensos, característicos de la magnetita (los anteriores 6 más el que se encontraba con un ángulo de incidencia de  $18^\circ$ ). En ambos difractogramas, las formulaciones donde son más evidentes los 7 picos que coincidirían con aquellos de la magnetita, son aquellos donde se utilizó una relación molar 1:1 o 1:2 de  $\text{Fe}^{+2}/\text{Fe}^{+3}$ .

En contraste, las muestras que presentaron más problemas para ser analizadas fueron aquellas en se utilizó  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{FeCl}_3$  como precursores, obteniéndose difractogramas que tenían un

## 6. RESULTADOS, ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIONES

incremento en intensidad al inicio, el cual disminuía de forma aparentemente lineal, pero hacia que solo los picos de intensidad más grandes fuesen apreciados. En estos difractorgramas se puede apreciar un pequeño pico de intensidad cuando el ángulo de incidencia es cerca de los  $24^\circ$  (lo cual sería parecido al que presenta la maghemita a los  $23.8^\circ$ ). Aunque es posible suponer que existen otros picos de intensidad, no se puede confirmar si se perciben debido al decremento lineal de intensidad que presentan los difractorgramas.

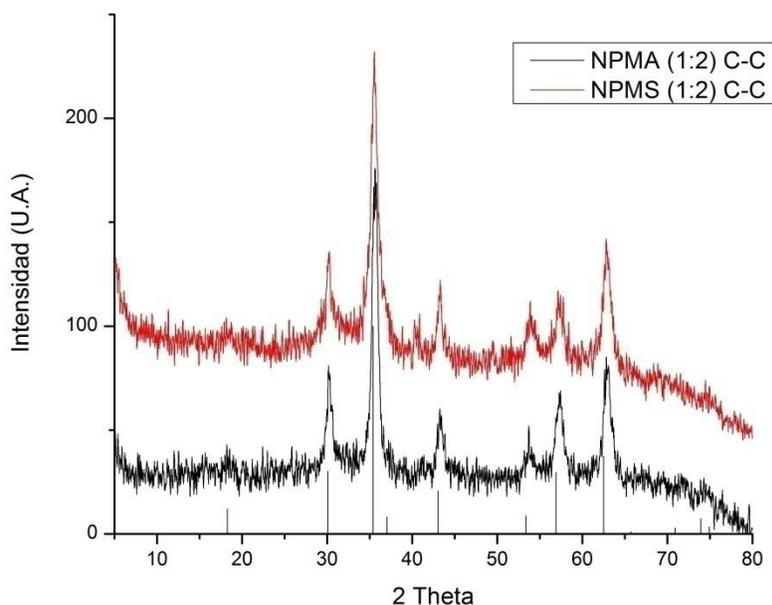


Figura 6.8 Difractorgramas de diferentes síntesis donde se variaba un iniciador de reacción respecto a otro.

Los resultados que se obtuvieron de las muestras sintetizadas, con los precursores sulfato ferroso y cloruro férrico (Figura 6.4) presentan un aumento de intensidad acelerado al principio de la medición. Tras este aumento, la intensidad disminuía de manera constante, permitiendo apreciar algunos picos de intensidad. Es posible que existan picos de intensidad no visibles debido a la forma repentina en que aumento al inicio de la medición, por lo tanto se puede asumir que presentan menor cristalinidad las síntesis que tienen esta característica que las que no lo tienen. Si se compara (Figura 6.4) con el difractorgrama (Figura 6.9) se puede argumentar que los picos visibles coinciden con aquellos de la magnetita.

## 6. RESULTADOS, ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIONES

Por el contrario, con el uso de los precursores cloruro de hierro (II) y cloruro de hierro (III) (Figura 6.5 y Figura 6.6), se pueden apreciar una mayor semejanza al difractograma reportado por F.-Y. Cheng, et al [59](Figura 6.9). Usando estos precursores no se aprecian mayores diferencias (en los resultados de los difractogramas) en el uso de los diferentes agentes iniciadores de reacción (ya sea hidróxido de sodio o hidróxido de amonio, evidente en la Figura 6.8). Lo único que parece diferenciar el resultado de la síntesis, son los precursores utilizados (ya sea utilizando sulfato ferroso contra cloruro ferroso).

Derivado de los resultados obtenidos por difracción de rayos-X, se tomó la decisión de trabajar con las muestras donde se utilizó como precursor cloruro de hierro (II) en lugar de la de sulfato de hierro (II) ya que los difractogramas obtenidos presentaban menor fluorescencia (Figura 6.7) y mayor parecido a los difractogramas reportados por otros autores (Figura 6.9). También fue notorio que no se observaron diferencias apreciables en los difractogramas de las síntesis donde se usó ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ) y ( $\text{NaOH}$ ) (Figura 6.8), como agentes de reacción. Como resultado de lo anterior, se decidió trabajar con las formulaciones que presentaban difractogramas con mayor cristalinidad, picos de emisión más claros y que presentaban mayor semejanza a los difractogramas de magnetita reportados por otros autores (Figura 6.9) [59] (utilizando así las siguientes 5 formulaciones NPMA 1:1 C-C, NPMA 1:2 C-C, NPMA 1:3 C-C, NPMS 1:1 C-C y NPMS 1:2 C-C).

## 6. RESULTADOS, ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIONES

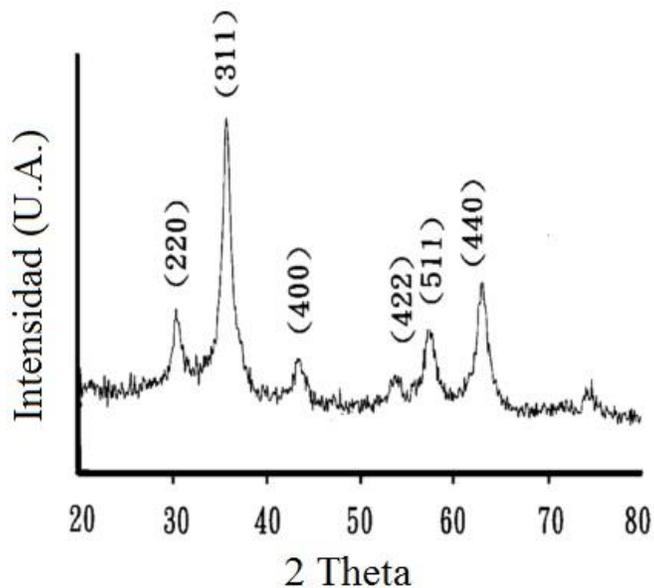


Figura 6.9 Difractograma de magnetita[59].

### 6.2.2 Dispersión de Luz Dinámica.

Como las muestras donde se utilizó  $(\text{FeCl}_2)$  y  $(\text{FeCl}_3)$  fueron las que presentaron mayor facilidad de lectura en difracción de rayos-X (lo cual posiblemente sea un indicador de mayor pureza), se decidió que solo se analizarían por Dispersión de Luz Dinámica aquellas síntesis donde se usaba cloruro de  $\text{Fe}^{+2}$  como precursor. Los histogramas de tamaño de partícula se muestran en la Figura 6.10 y 6.11; los tamaños promedio de partícula se muestran en la Tabla 6.1.

## 6. RESULTADOS, ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIONES

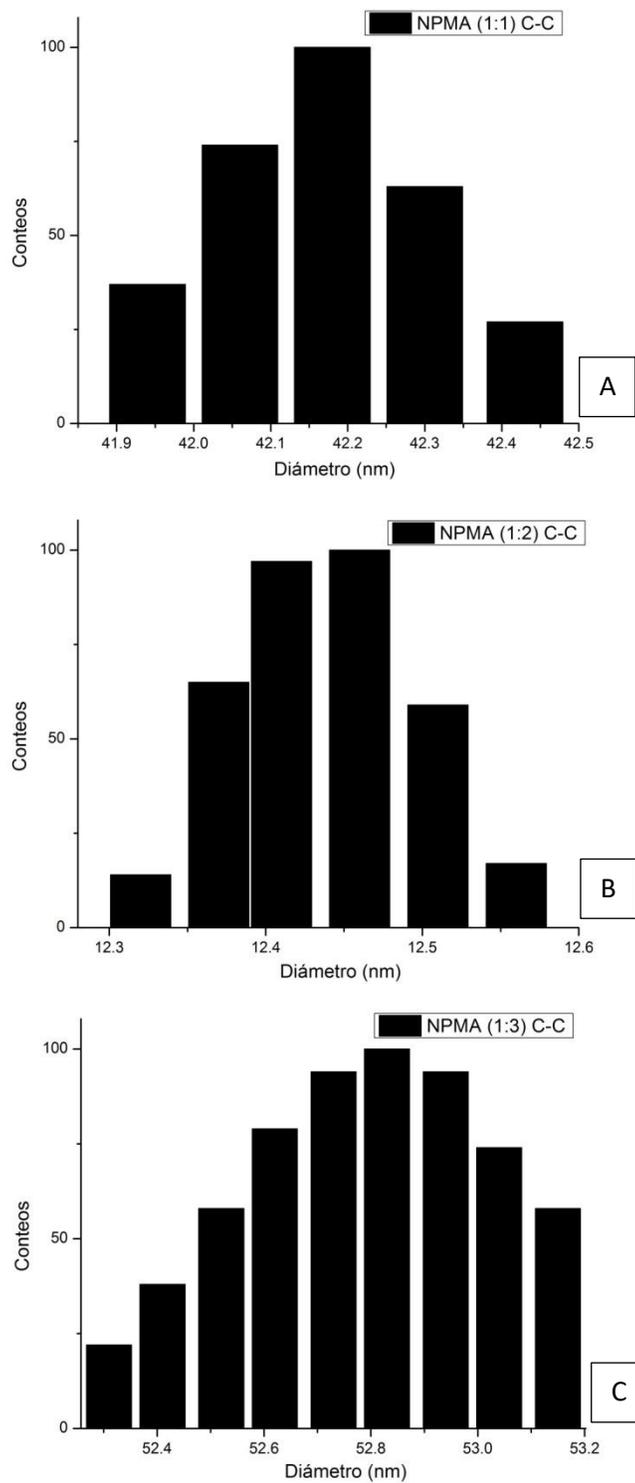


Figura 6.10 Histogramas obtenidos mediante la técnica de DLS. Para estas formulaciones se utilizó hidróxido de amonio como iniciador y se usaron las relaciones molares 1:1 (A), 1:2 (B) y 1:3 (C).

## 6. RESULTADOS, ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIONES

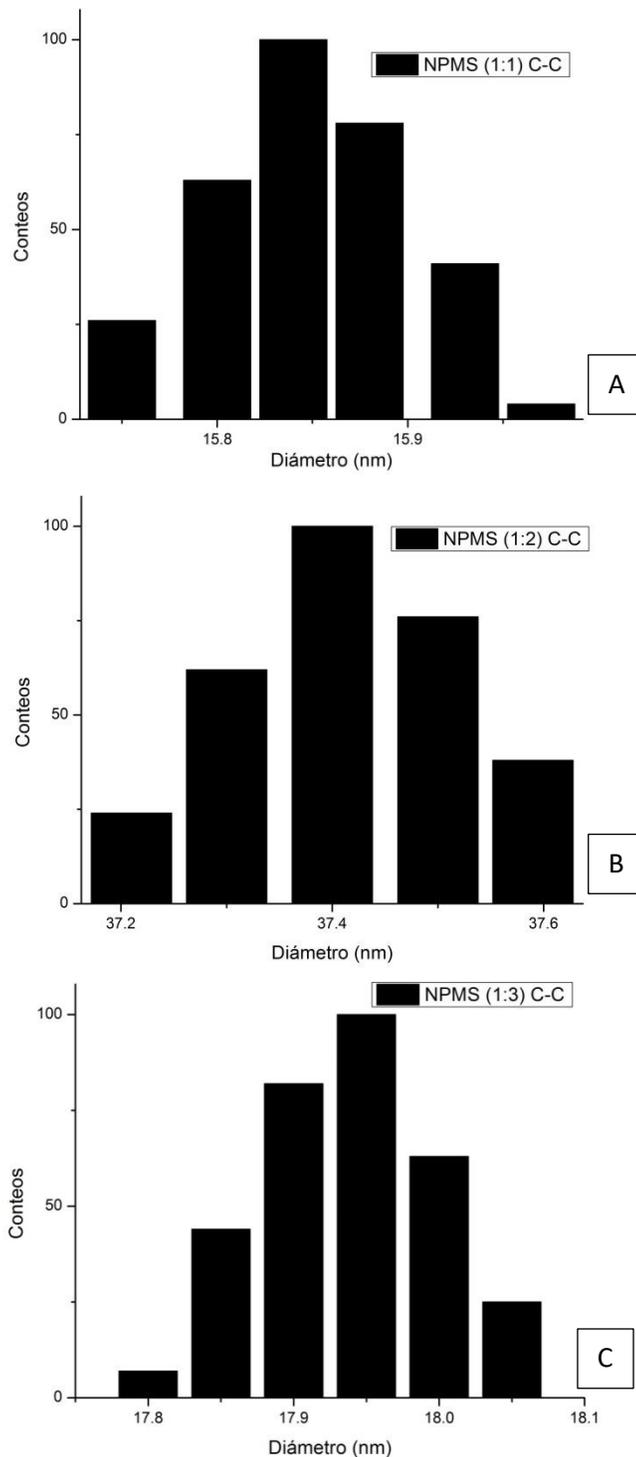


Figura 6.11 Histogramas obtenidos mediante la técnica de DLS. Para estas formulaciones se utilizó hidróxido de sodio como iniciador de reacción y usaron las relaciones molares 1:1 (A), 1:2 (B) y 1:3 (C).

## 6. RESULTADOS, ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIONES

En la tabla 6.1 se muestran los diámetros obtenidos según la técnica de Dispersión de Luz Dinámica para cada una de las muestras analizadas.

Muestra	Media (nm)	Mediana (nm)	Desviación estándar (nm)
NPMA 1:1	42.1685	42.18	0.1385
NPMA 1:2	12.4372	12.43	0.0579
NPMA 1:3	52.7864	52.83	0.2273
NPMS 1:1	15.8479	15.84	0.0512
NPMS 1:2	37.4135	37.40	0.1920
NPMS 1:3	17.9379	17.95	0.0603

Tabla 6.1 Resultados de mediciones mediante la técnica de DLS.

De los resultados obtenidos por DLS, se puede observar que la muestra que presentó un tamaño promedio menor de partícula fue la NPMA 1:2 y la que presentó el tamaño promedio mayor fue la NPMA 1:3. Todas las muestras analizadas presentaron resultados con distribuciones de partículas homogéneas, con una media y mediana casi del mismo tamaño y una desviación estándar debajo de los 0.25nm (en la mitad de los casos por debajo de los 0.07nm).

La diferencia entre el grupo más pequeño de nanopartículas fue de 5.5nm, mientras que la diferencia entre el grupo más grande de nanopartículas fue de 10.7nm, lo anterior se pudo deber a una aglomeración de las partículas, obteniéndose diámetros promedios superiores a lo esperado.

En caso de que no se trate de aglomerados, no podemos tener la certeza de que existe una constante o relación entre iniciador de reacción y/o las relaciones molares con el tamaño de las nanopartículas. Los resultados hasta ahora obtenidos, indican que el uso de hidróxido de amonio como iniciador de reacción, provoca que se obtengan los tamaños de partículas más pequeñas o bien las más grandes de todas las formulaciones realizadas. Por ejemplo en la formulación NPAMS (1:1) C-C, se obtuvieron tamaños de partícula de 15.84nm, (Figura 6.11-A), este resultado no fue el mismo cuando se utilizó hidróxido de amonio como iniciador de reacción, ya que con esta misma relación (Figura 6.10-A), se obtuvieron las segundas nanopartículas más grandes (42.16nm) de todas las formulaciones analizadas.

Cuando se utilizó la síntesis de NPMS (1:2) C-C (Figura 6.11-B), se obtuvieron las nanopartículas más grandes (solo tomando en cuenta las que fueron sintetizadas usando este

## 6. RESULTADOS, ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIONES

iniciador de reacción). Aunque fueron las partículas con mayor tamaño para este iniciador de reacción (37.41nm), fueron las terceras más grandes. También es notorio que al usar esta misma relación molar, pero utilizando hidróxido de amonio como iniciador de reacción (Figura 6.10-B), las partículas obtenidas fueron las más pequeñas de todas las nanopartículas sintetizadas (12.43nm).

Por último, se puede notar que cuando se utilizó una relación molar 1:3 (de cloruro ferroso con respecto a cloruro férrico), al usar diferentes iniciadores de reacción se obtenían tamaños de partículas diferentes. Por un lado al usar hidróxido de amonio (Figura 6.10-C), las nanopartículas eran las más grandes (52.78nm), mientras que al usar hidróxido de sodio (Figura 6.11-C) las nanopartículas se encontraban en un tamaño medio en comparación con las demás nanopartículas (17.93nm). La constante que se puede obtener de estos análisis es que las nanopartículas con tamaños promedio mayores a los 30nm tenían distribuciones de tamaño de partícula mayores (desviación estándar entre 0.13 y 0.23nm) a aquellas síntesis que tenían diámetro promedio menor a los 20nm (desviación estándar entre 0.050 y 0.061nm).

Formulación	Iniciador de reacción	Relación $Fe^{+2}/Fe^{+3}M$	Media (nm)
NPMA 1:1	( $NH_4OH$ )	1:1	42.1685
NPMA 1:2	( $NH_4OH$ )	0.5:1	12.4372
NPMA 1:3	( $NH_4OH$ )	0.33:1	52.7864
NPMS 1:1	( $NaOH$ )	1:1	15.8479
NPMS 1:2	( $NaOH$ )	0.5:1	37.4135
NPMS 1:3	( $NaOH$ )	0.33:1	17.9379

Tabla 6.2 Media de las nanopartículas según la síntesis.

Los diámetros promedios de partícula más pequeños, se obtuvieron para el caso de usar  $NH_4OH$  como iniciador de reacción en la relación molar 0.5:1 de  $Fe^{+2}/Fe^{+3}$

### 6.2.3 Magnetismo

Debido a las propiedades que mostraban las muestras cuando se acercaban a un imán de neodimio, y tomando en cuenta los resultados obtenidos tanto por la técnica de Difracción de Rayos-X, como por la técnica de Dispersión de Luz Dinámica, se decidió trabajar con las siguientes 4 formulaciones:

## 6. RESULTADOS, ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIONES

1. NPMA (1:1) C-C
2. NPMA (1:3) C-C
3. NPMS (1:1) C-C
4. NPMS (1:2) C-C

La primera muestra en ser analizada fue la NPMA (1:3) C-C (Figura 6.12) donde la curva de histéresis magnética obtenida muestra que esta formulación tiene una saturación magnética de alrededor de  $48\text{Am}^2/\text{kg}$  y un comportamiento parecido a las nanopartículas superparamagnéticas.

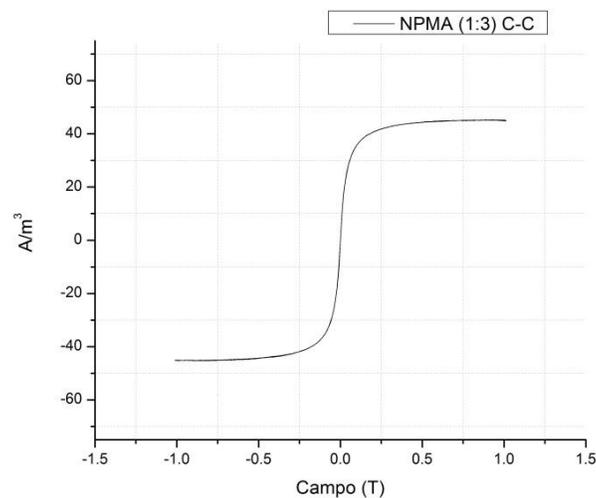


Figura 6.12 Curva de histéresis magnética para las NPMA (1:3) C-C.

Como es difícil generar múltiples campos oscilantes, de tal manera que se puedan guiar a las partículas magnéticas en las tres coordenadas espaciales, no fue necesario hacer las pruebas de histéresis magnética entre -1 y 1 Tesla. Por ello se redujo el campo y se hicieron dos mediciones, una entre -0.2 y 0.2 Teslas y otra entre -0.01 y 0.01 Teslas (Figura 6.13). Con estos nuevos parámetros obtuvimos resultados que sugieren que sintetizamos nanopartículas (argumentable debido a los resultados de la Tabla 6.1) superparamagnéticas. Aunque en ninguno de los dos casos se llegó al punto de saturación magnética, con un campo de 0.2 Teslas, parece ser que las nanopartículas están cerca de su punto de saturación magnética alrededor de los  $52\text{Am}^2/\text{kg}$ .

## 6. RESULTADOS, ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIONES

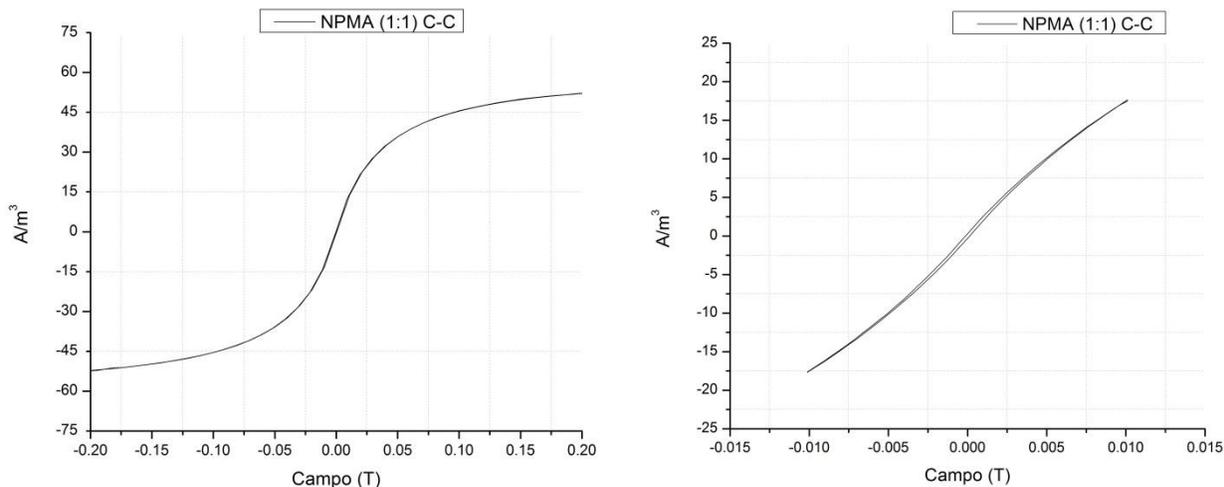


Figura 6.13 Curva de histéresis magnética para las NPMA (1:1) C-C, donde en (A) se utiliza un campo de -0.2 a 0.2 Teslas, mientras que en (B) se fluctúa de -0.01 a 0.01 Teslas.

Para las mediciones de NPMS (1:1) C-C (Figura 6.14) se redujo el intervalo de los campos, quedando entre -0.1 y 0.1 Teslas y otra entre -0.01 y 0.01 Teslas. Con estos nuevos parámetros se observó que la formulación de partículas (NPMS (1:2) C-C), llegaba a un punto de saturación magnética, dentro de este rango, y que el punto de saturación magnética que mostraba (20Am<sup>2</sup>/kg), era menor al mostrado por las formulaciones NPMA (1:3) C-C (Figura 6.12) y NPMA (1:1) C-C (Figura 6.13).

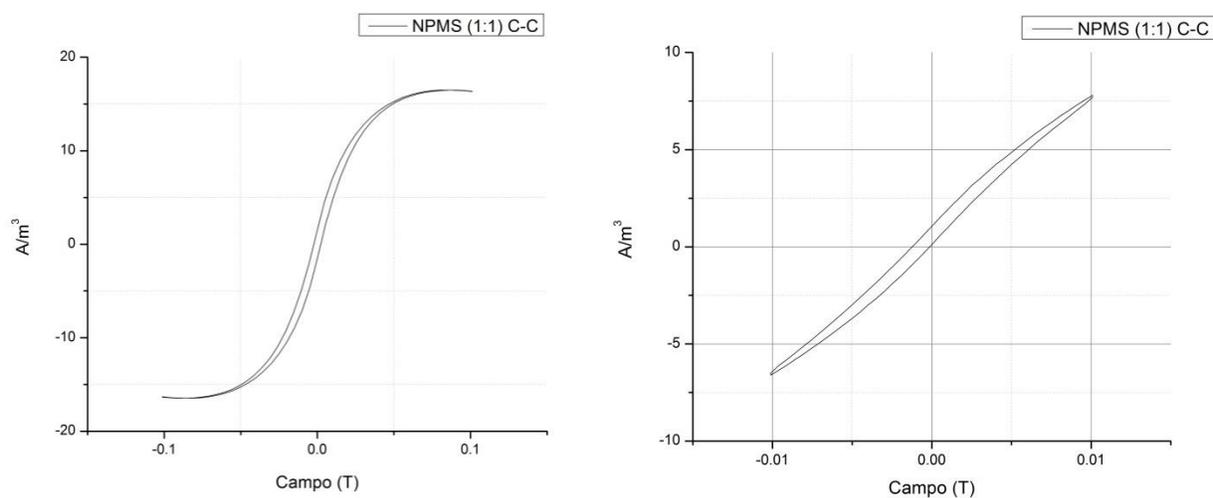


Figura 6.14 Curva de histéresis magnética de las NPMS (1:1) C-C, donde en (A) se utiliza un campo de -0.1 a 0.1 Teslas, mientras que en (B) se fluctúa de -0.01 a 0.01 Teslas.

## 6. RESULTADOS, ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIONES

Los mismos parámetros se mantuvieron para las mediciones de NPMS (1:2) C-C (Figura 6.15) que los del experimento de NPMS (1:1) C-C. Aparentemente en el campo que variaba entre -0.1 y 0.1 Teslas no se puede definir un nivel de saturación magnética y aunque el crecimiento no parece tan acelerado alrededor de 0.1 Teslas, todavía no llega a una meseta, por lo que se puede afirmar que la saturación magnética de esta síntesis está por encima de los  $40\text{Am}^2/\text{kg}$ .

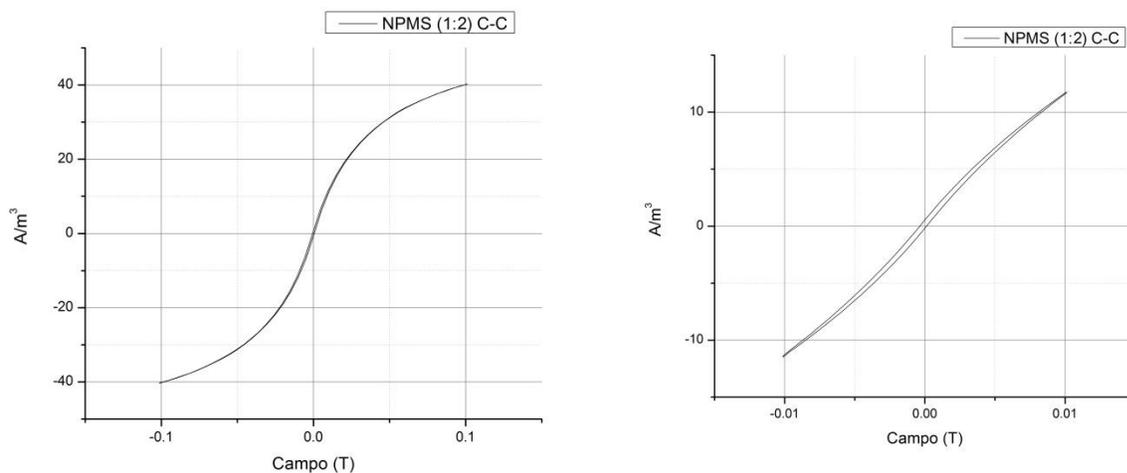


Figura 6.15 Curva de histéresis magnética para las NPMS (1:2) C-C, donde en (A) se utiliza un campo de -0.1 a 0.1 Teslas, mientras que en (B) se fluctúa de -0.01 a 0.01 Teslas.

En las pruebas de histéresis magnética se puede apreciar como las nanopartículas sintetizadas con hidróxido de amonio como iniciador de reacción (Figura 6.12 y Figura 6.13), mostraron mayores y mejores propiedades superparamagnéticas que las que fueron sintetizadas con hidróxido de sodio (Figura 6.14 y Figura 6.15). Cabe mencionar que al llevar a cabo la síntesis y los lavados, las nanopartículas sintetizadas utilizando hidróxido de sodio precipitaban de una manera más rápida que las que eran sintetizadas utilizando hidróxido de amonio y que se utilizaban imanes de neodimio para aumentar la velocidad de precipitación.

Tomando en cuenta que la saturación magnética reportada de la magnetita en bulto es de alrededor de  $92.8\text{Am}^2/\text{kg}$  y que logramos entre 15-50% de esta cantidad, se puede considerar que mejorando la síntesis con lo aprendido con este trabajo se obtendrán resultados cercanos a los de la magnetita natural.

También es posible que al tardar más en precipitar las nanopartículas sintetizadas con hidróxido de amonio, el amonio o el citrato de sodio haya precipitado junto con las partículas. En caso de

## 6. RESULTADOS, ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIONES

que esto haya ocurrido, es posible que estos compuestos estén actuando como una capa entre el oxígeno ambiental y las partículas. Esta barrera entre las partículas y el oxígeno podría, evitar su degradación y mantener sus propiedades magnéticas intactas por más tiempo.

Las propiedades magnéticas, junto con la (Figura 2.14-B) sugieren que las partículas sintetizadas mediante hidróxido de amonio son superparamagnéticas, y por lo tanto tienen un tamaño de alrededor de los 30nm o menos. Si no fuese así sobrepasarían el tamaño crítico y no presentarían propiedades superparamagnéticas.

### 6.2.4 Microscopía Electrónica de Barrido

No todas las muestras tuvieron la misma cristalinidad, intensidad de pico en los difractogramas, saturación magnética, ni curvas de histéresis magnéticas. Debido a esto las muestras que se analizaron por microscopía electrónica de barrido fueron solo aquellas que presentaron mayor cristalinidad, difractogramas de rayos-X (de magnetita) más parecidos a los reportados por otros autores, saturación magnética cercana a aquella de la magnetita natural ( $\sim 93 \text{ Am}^2/\text{kg}$ ) y curvas de histéresis magnéticas parecidas a aquellas de los materiales superparamagnéticos. Las formulaciones seleccionadas para realizar el análisis por microscopía electrónica de barrido se muestran a continuación

Muestra	Relación $\text{Fe}^{+2}/\text{Fe}^{+3}$	Iniciador de reacción
NPMA (1:1) C-C	1:1	Hidróxido de amonio
NPMS (1:2) C-C	1:2	Hidróxido de sodio
NPMA (1:3) C-C	1:3	Hidróxido de amonio

Tabla 6.3 Muestras seleccionadas para el análisis por microscopía electrónica de barrido.

Primero se analizaron las partículas NPMA (1:1) (Figura 6.16) las cuales parecían de tamaño micrométrico, sin embargo cuando se trabajó a mayores aumentos, se pudo observar que eran aglomerados de partículas, y que estos estaban formados de partículas del orden nanométrico.

## 6. RESULTADOS, ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIONES

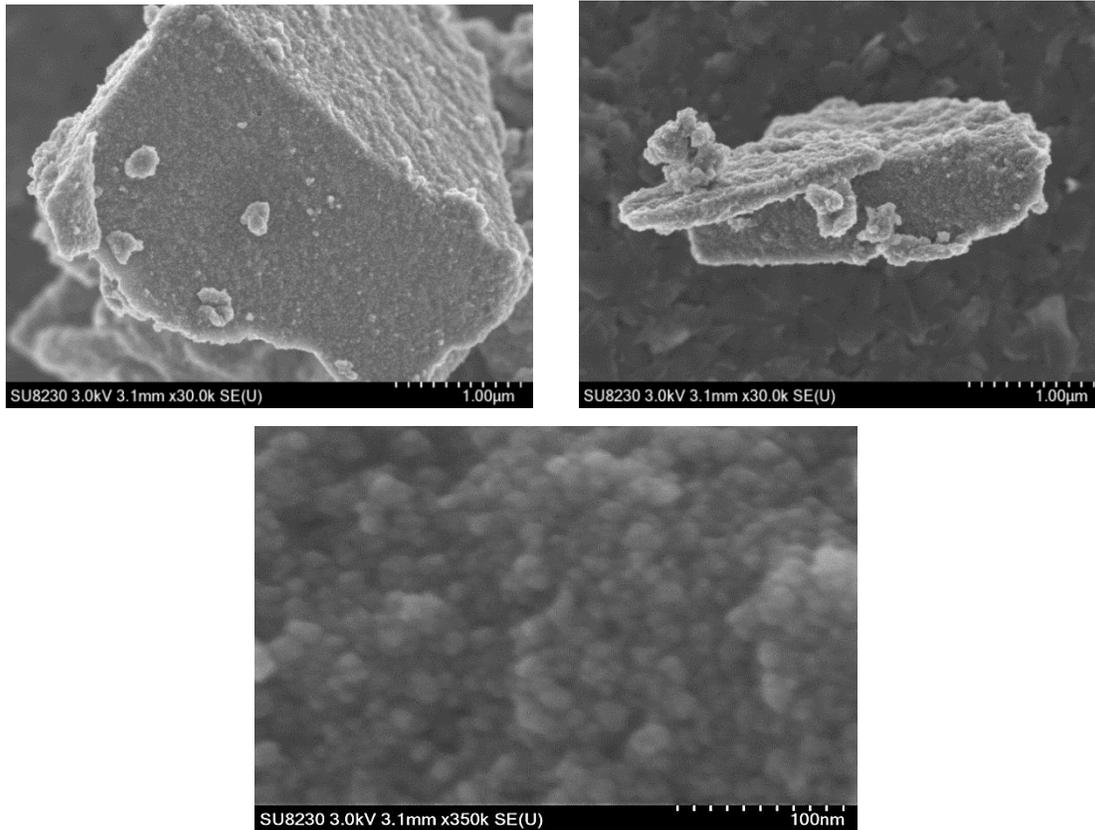
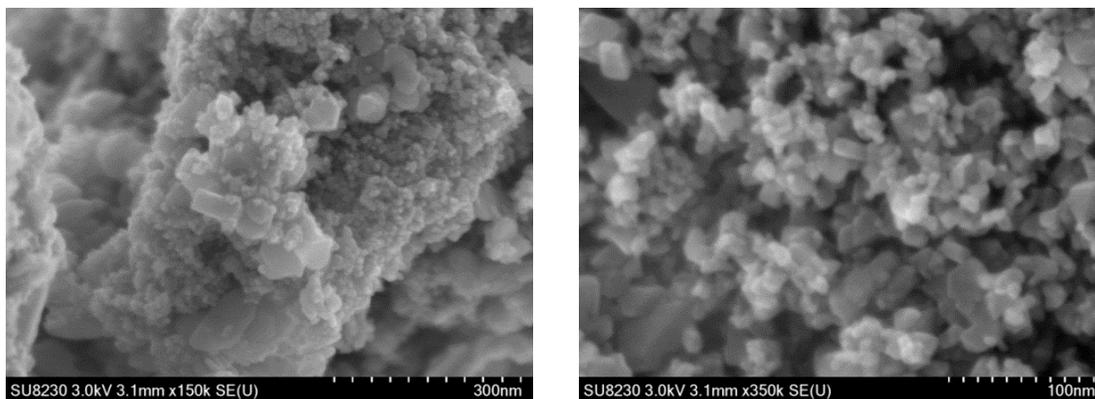


Figura 6.16 Imágenes de SEM de la formulación NPMA (1:1) C-C, las ampliaciones obtenidas son (A) x30K, (B) x30K y (C) x350K

Las imágenes obtenidas de la formulación NPMS 1:2 C-C (Figura 6.17) presentan aglomerados y se observaron partículas de mayor tamaño que lo que los resultados obtenidos por Dispersión de Luz Dinámica. Observamos partículas con dominios dentro de la escala nanométrica, pero existían partículas de formas y tamaños diversos.



## 6. RESULTADOS, ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIONES

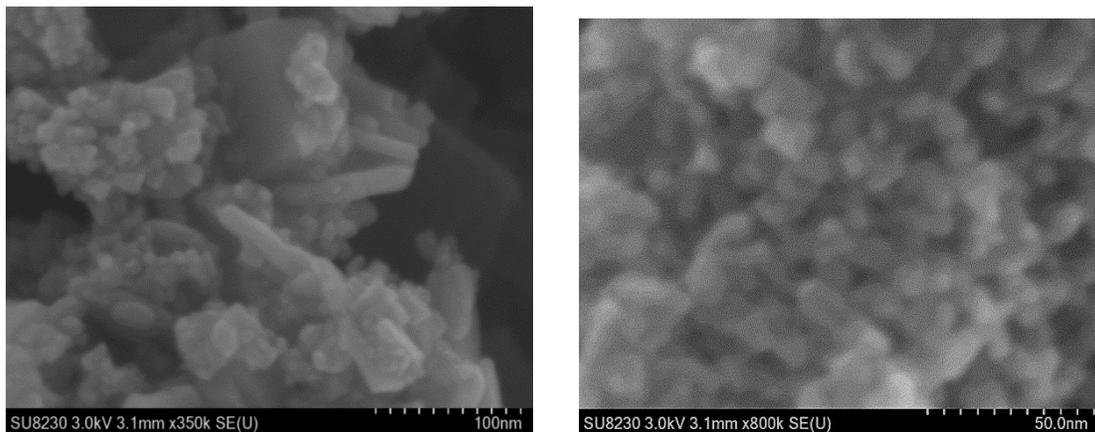


Figura 6.17 Imágenes obtenidas analizando mediante SEM las con la formulación NPMS (1:2) C-C, las ampliaciones fueron (A) x150K, (B) x350K, (C) x350K y (D) x800K.

Así mismo, se analizaron las muestras de la formulación NPMA (1:3) C-C, se observó que existen aglomerados de partículas que se encuentran en la escala nanométrica, con una morfología más uniforme.

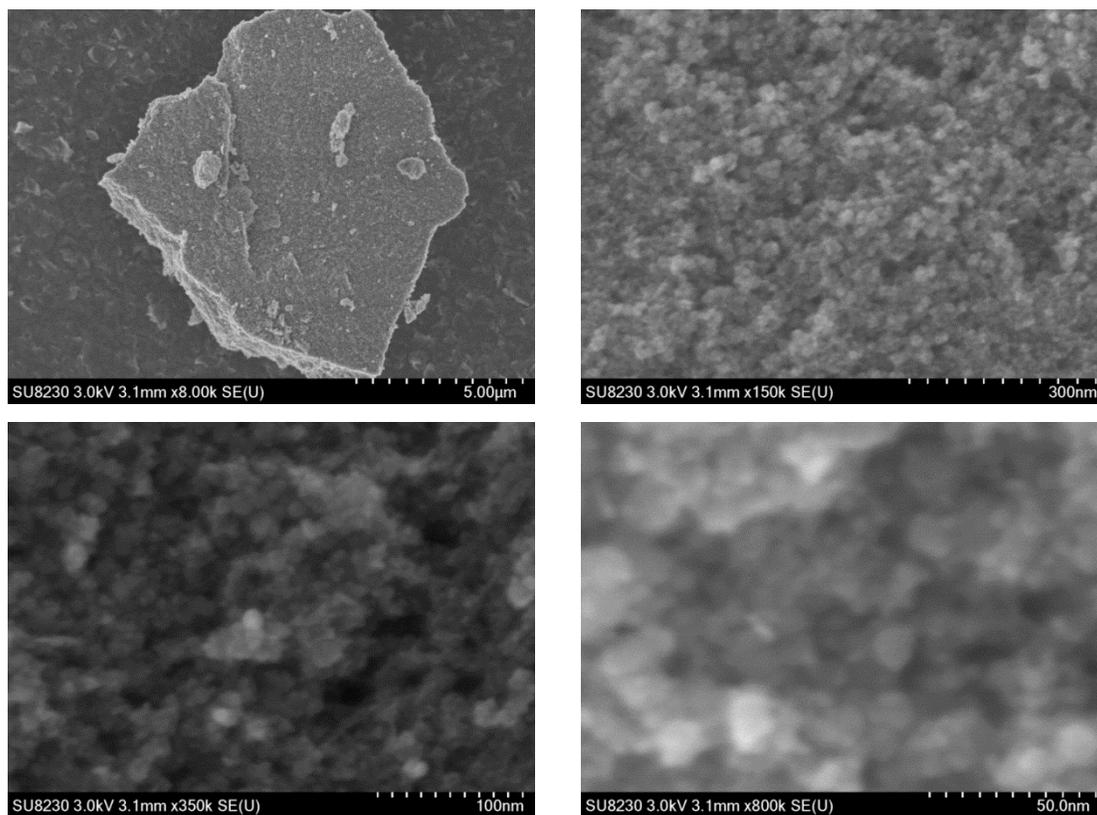


Figura 6.18 Imágenes obtenidas mediante SEM de las partículas con la formulación NPMA (1:3) C-C, las ampliaciones corresponden a (A) x8K, (B) x150K, (C) x350K y (D) x800K

## 6. RESULTADOS, ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIONES

Las imágenes obtenidas mediante el uso de la técnica de SEM, permiten apreciar los contornos de las aglomeraciones de las nanopartículas. En la Figura 6.17, se aprecia los resultados de la síntesis con formulación NPMS (1:2) C-C. En las imágenes se observa que existen nanopartículas de diferentes morfologías, se pueden encontrar tanto partículas amorfas de alrededor de 10nm, como otras de casi 100nm de longitud y aproximadamente 45nm de ancho, lo cual no coincide con los resultados obtenidos mediante DLS, pero si con los autores que indican que este tipo de síntesis genera partículas con distribución de tamaño grande[60].

Por su parte, las formulaciones de NPMA (1:1) C-C y NPMA (1:3) C-C (Figura 6.16 y Figura 6.18) tienen grandes aglomerados de nanopartículas. Estos aglomerados parecen tener bordes lisos, pero al observarlos con mayor ampliación se puede notar que en realidad están conformados por una gran cantidad de nanopartículas. Estas partículas tienen un diámetro entre 7 y 30nm lo cual tiene gran impacto en cuanto a sus propiedades.

Los anteriores resultados reflejan el comportamiento de las muestras en las pruebas de histéresis magnética. Las nanopartículas con formulación NPMS (1:2) C-C, presentaban nanopartículas con tamaños mayores a los 30nm, lo cual presenta el punto crítico (según algunos autores [3]) entre nanopartículas superparamagnéticas y de dominio único. Por otro lado es más difícil observar histéresis magnética en la muestra con formulación NPMA (1:1) C-C (comparada con las formulaciones NPMS (1:1) C-C y NPMS (1:2) C-C), lo cual permite suponer que contrario a los resultados obtenidos mediante la técnica de Dispersión de Luz Dinámica, que el tamaño de estas nanopartículas es menor a los 30nm.

### 6.2.5 STEM

Por la dificultad de manejo de la muestra, debido a la tendencia de las partículas a aglomerarse y a que la única forma en la que se logramos dispersar (de manera consistentemente) consistía en el uso de tolueno. Usamos alcohol isopropílico como solvente y un sonicador para dispersar las partículas.

## 6. RESULTADOS, ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIONES

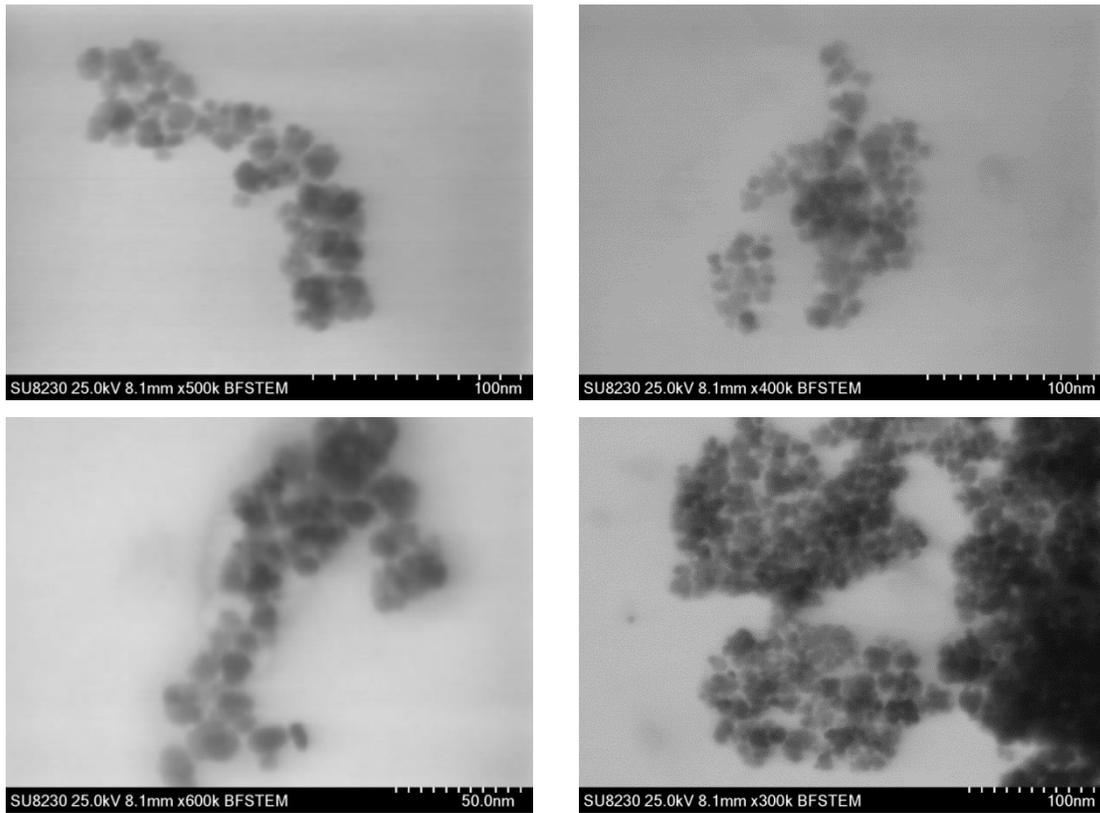


Figura 6.19 Imágenes obtenidas mediante la técnica de STEM para la síntesis de NPMS (1:2) C-C

En las imágenes de STEM podemos ver las nanopartículas de la síntesis de NPMS (1:2) C-C. En esta muestra las nanopartículas están aglomeradas, presentando tamaños alrededor de 5nm hasta menores a 25nm. Esto contrasta con los análisis de DSL, ya que estas nanopartículas deberían de encontrarse con tamaño de alrededor de 37nm. La aglomeración que presentan las muestras hace que en ciertos casos sea difícil apreciar el tamaño de las nanopartículas, pero en donde se logró una buena dispersión, las nanopartículas no parecen tener un tamaño mayor a los 20nm. Esto explicaría las propiedades superparamagnéticas que presentan las partículas. Ya que la magnetita es un cristal, se debe de lograr una mayor ampliación y calidad de imagen para poder observarla con mayor detalle. Con estas observaciones mejoradas se podría determinar si lo observado es o magnetita.

## 6. RESULTADOS, ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIONES

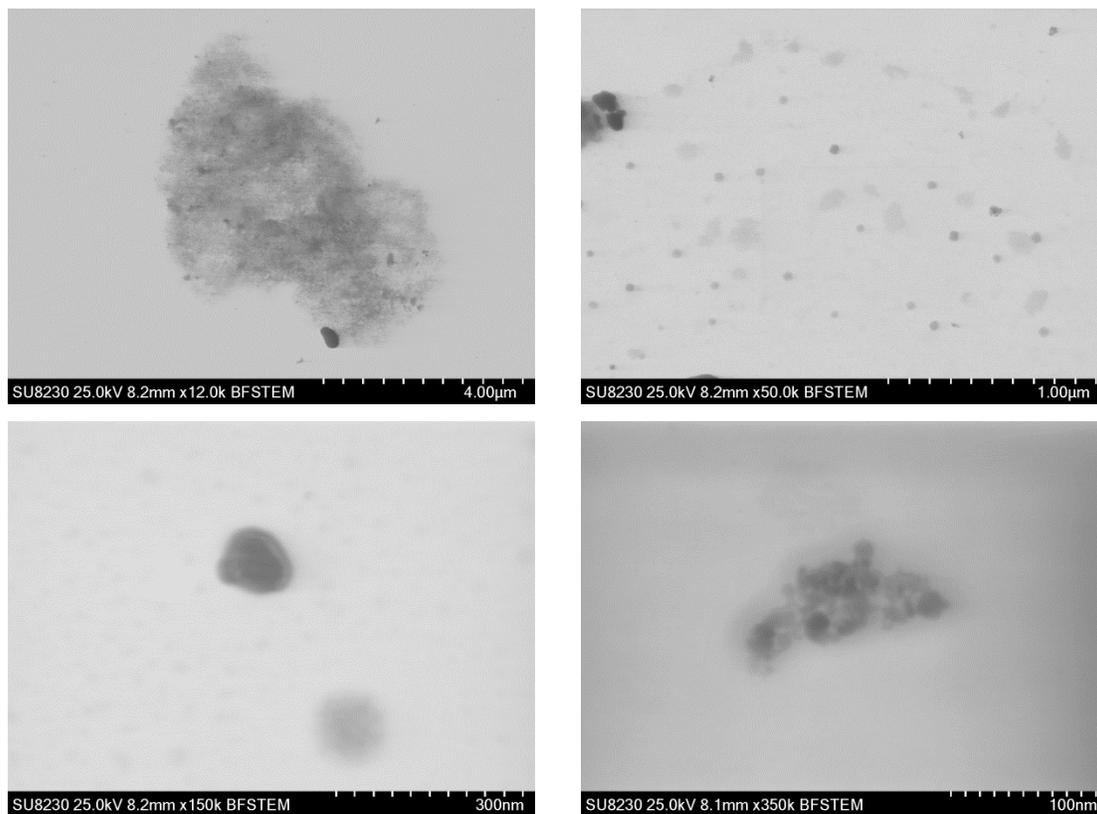


Figura 6.20 Imágenes obtenidas mediante la técnica de STEM para la síntesis de NPMA (1:1) C-C

En las imágenes de STEM podemos ver las nanopartículas de la síntesis de NPMA (1:1) C-C. En esta muestra las nanopartículas están aglomeradas, presentando tamaños menores a 25nm. Esto contrasta con los análisis de DSL. La aglomeración que presentan las muestras hace que en ciertos casos sea difícil apreciar el tamaño de las nanopartículas. Esto explicaría las propiedades superparamagnéticas que presentan las partículas. Ya que la magnetita es un cristal, se debe de lograr una mayor ampliación y calidad de imagen para poder observarla con mayor detalle. Con estas observaciones mejoradas se podría determinar si lo observado es o magnetita.

## 6. RESULTADOS, ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIONES

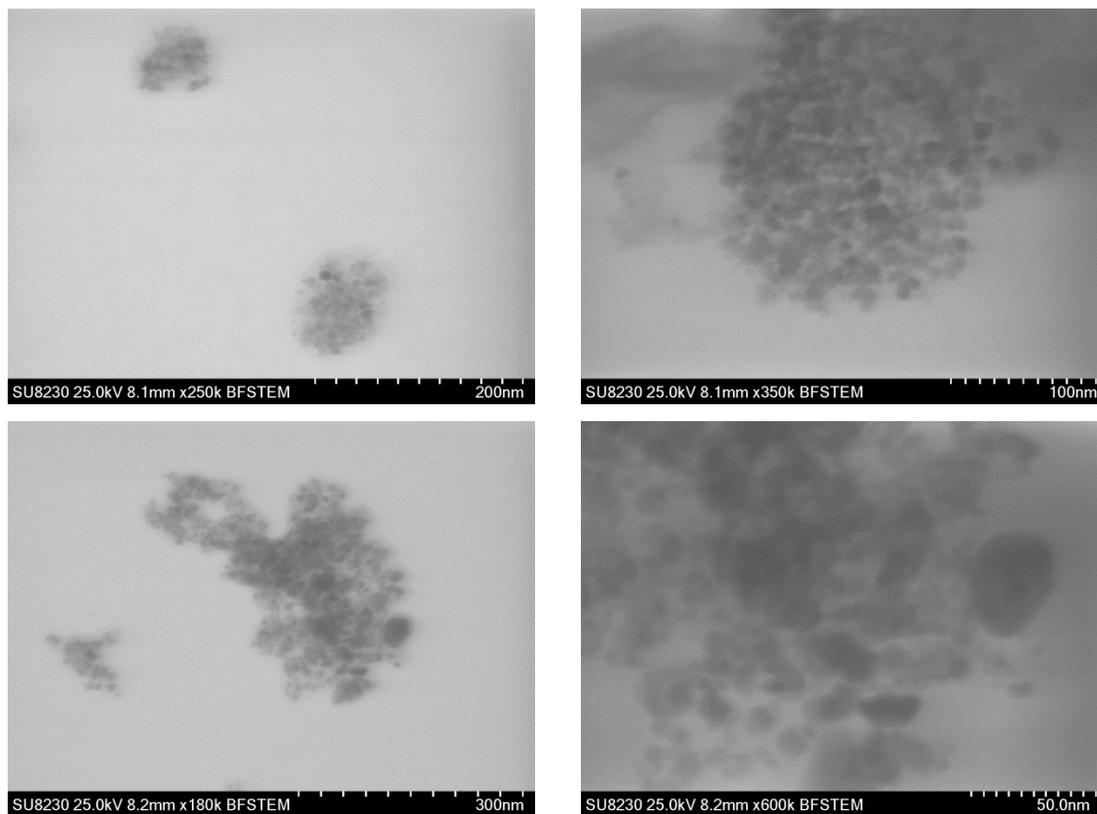


Figura 6.21 Imágenes obtenidas mediante la técnica de STEM para la síntesis de NPMA (1:3) C-C

En las imágenes de STEM podemos ver las nanopartículas de la síntesis de NPMA (1:3) C-C. En esta muestra las nanopartículas están aglomeradas, presentando tamaños alrededor de 5nm hasta menores a 20nm. La aglomeración que presentan las muestras hace que en ciertos casos sea difícil apreciar el tamaño de las nanopartículas. Esto explicaría las propiedades superparamagnéticas que presentan las partículas.

### 7. CONCLUSIONES

Se logró realizar la síntesis de nanopartículas magnéticas mediante el método de coprecipitación de sales y caracterizarlas usando las técnicas de dispersión de luz dinámica, difracción de rayos-X, curvas de histéresis magnética, microscopía electrónica de barrido y microscopía electrónica de transmisión.

Desde el momento en el que finalizo la síntesis, durante el proceso de pulverización y hasta el momento en el que se desecharon los residuos, las muestras pasaron de tener un color oscuro, casi negro, a un color café oscuro o incluso café, quizá durante cualquier parte del proceso (y mayormente durante el proceso de pulverizado), las nanopartículas entraron en contacto con el  $O_2$  atmosférico y esto las oxido, cambiando así sus propiedades e incluso el compuesto del que están formadas.

Los resultados obtenidos mediante la técnica de DRX coinciden con los difractogramas de la magnetita (Figura 6.9, con picos de intensidad en ángulos de incidencia de  $30^\circ$ ,  $35^\circ$ ,  $43^\circ$ ,  $53^\circ$ ,  $56^\circ$  y  $62^\circ$ ), pero existe la posibilidad de que sea una combinación de magnetita con maghemita ya que existen dificultades para confirmar esto (solamente usando las difracciones). Esto es algo de lo que se debe de estar seguro ya que los cambios estructurales y de composición, a tamaños manométricos, pueden tener efectos secundarios inesperados. Debido a esto se debe de asegurar no solamente el tamaño sino la calidad de la síntesis, esta calidad está ligada a la cristalinidad, la cual fue mayor para partículas que usaron cloruro de fierro II y cloruro de fierro III como precursores para la síntesis.

Los tamaños de partícula obtenidos mediante la metodología de DLS se encuentran entre 12 y 53nm, idealmente esperaríamos un tamaño promedio alrededor de los 20nm, ya que algunos artículos afirman que las nanopartículas de magnetita de este tamaño son biocompatibles y presentan propiedades superparamagnéticas.

## 7. CONCLUSIONES

Mediante la técnica de TEM y SEM se notó que se debe mejorar la técnica para dispersar las nanopartículas. Si hubiesen estado bien dispersas se podría haber obtenido más y mejor información sobre las mismas. La forma en la que mejor se dispersaron fue mediante el uso de tolueno y este no es compatible con las rejillas, se debe lograr la misma dispersión utilizando otro solvente. Se observó que las nanopartículas generalmente eran amorfas, con tendencias a esféricas, pero algunas muestras se observaron partículas parecidas a nanoalambres, mientras que otros sitios mostraban nanopartículas posiblemente octaédricas.

Para conocer de forma más precisa las propiedades magnéticas, es necesario llevar a cabo las pruebas de manera inmediata a la síntesis, mantener las nanopartículas en un medio donde no se puedan oxidar o realizar la funcionalización de las nanopartículas inmediatamente después de haberlas sintetizado. En caso de querer medirlas sin ningún recubrimiento, las pruebas deben realizarse conforme se van sintetizando las nanopartículas y no se puede esperar a que estén todas listas. Aunque no deberían de tener propiedades magnéticas como las nanopartículas con Mn o Si, deberían de ser conforme a las reportadas para la magnetita/maghemita. Los resultados muestran partículas con comportamiento casi superparamagnético. Es interesante notar que las nanopartículas sintetizadas utilizando hidróxido de amonio deberían de precipitar más rápido (tomando en cuenta que se utilizaba un imán para mejorar la precipitación) pero fueron las sintetizadas con hidróxido de sodio las que precipitaron antes. Aun teniendo todo esto en cuenta, algunas muestras presentaron propiedades muy cercanas a las de la magnetita natural.

Las síntesis realizadas son un buen inicio para desarrollar un vehículo para la liberación controlada de fármaco. La forma de caracterizar las nanopartículas fue exitosa aun si los resultados pueden ser mejorables. Para mejores resultados propongo el uso de cajas que puedan ser llenadas con algún gas inerte para que las nanopartículas no sufran oxidación innecesaria (ya sea durante la precipitación, los lavados, secados o pulverizados). También es necesario estandarizar el mecanismo de añadir los reactivos para controlar el tamaño y dispersión de las nanopartículas.

## 8. REFERENCIAS

- [1] S. Reichlin, *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 258, no. 5. 1969.
- [2] A. J. Cole, V. C. Yang, and A. E. David, “Cancer theranostics: The rise of targeted magnetic nanoparticles,” *Trends Biotechnol.*, vol. 29, no. 7, pp. 323–332, 2011.
- [3] Z. Karimi, L. Karimi, and H. Shokrollahi, “Nano-magnetic particles used in biomedicine: Core and coating materials,” *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 33, no. 5, pp. 2465–2475, 2013.
- [4] M. Arruebo, R. Fernández-Pacheco, M. R. Ibarra, and J. Santamaría, “Magnetic nanoparticles for drug delivery,” *Nano Today*, vol. 2, no. 3, pp. 22–32, Jun. 2007.
- [5] C. E. W. Gutiérrez, “Las NANOPARTÍCULAS : pequeñas estructuras con gran potencial ¿Por qué el interés en estos materiales? ¿Qué aplicaciones tienen?,” *Contacto Nucl.*, pp. 24–29, 2005.
- [6] C. Bárcena, A. K. Sra, and J. Gao, “Applications of Magnetic Nanoparticles in Biomedicine,” vol. 28, no. 3, pp. 591–626, 2009.
- [7] A. . Fallis, *NANOSTRUCTURES & NANOMATERIALS*, vol. 53, no. 9. 2013.
- [8] S. Reichlin and S. Feature, *Drug Delivery*, vol. 11, no. 5. 2007.
- [9] J. Chomoucka, J. Drbohlavova, D. Huska, V. Adam, R. Kizek, and J. Hubalek, “Magnetic nanoparticles and targeted drug delivering,” *Pharmacol. Res.*, vol. 62, no. 2, pp. 144–149, 2010.
- [10] Q. T. Ostrom, H. Gittleman, P. M. De Blank, J. L. Finlay, J. G. Gurney, R. McKean-Cowdin, D. S. Stearns, J. E. Wolff, M. Liu, Y. Wolinsky, C. Kruchko, and J. S. Barnholtz-Sloan, “American Brain Tumor Association Adolescent and Young Adult Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012,” *Neuro. Oncol.*, vol. 18, pp. i1–i50, 2015.
- [11] J. M. Chan, L. Zhang, K. P. Yuet, G. Liao, J. W. Rhee, R. Langer, and O. C. Farokhzad, “PLGA-lecithin-PEG core-shell nanoparticles for controlled drug delivery,” *Biomaterials*, vol. 30, no. 8, pp. 1627–1634, 2009.
- [12] A. B. Ryerson, C. R. Ehemann, S. F. Altekruze, J. W. Ward, A. Jemal, R. L. Sherman, S. J. Henley, D. Holtzman, A. Lake, A.-M. Noone, R. N. Anderson, J. Ma, K. N. Ly, K. A. Cronin, L. Penberthy, and B. A. Kohler, “Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer.,” *Cancer*, vol. 122, no. 9, pp. 1312–37, May 2016.
- [13] A. Durdureanu-angheluta, “Tailored and Functionalized Magnetite Particles for Biomedical and Industrial Applications,” no. figure 1, 2010.
- [14] L. E. Euliss, J. A. DuPont, S. Gratton, and J. DeSimone, “Imparting size, shape, and composition control of materials for nanomedicine.,” *Chem. Soc. Rev.*, vol. 35, no. 11, pp. 1095–1104, 2006.

## 8. REFERENCIAS

- [15] C. McAllister, R. Ramachandran, and S. Ruetsch, "Impact of Nanotechnology on Hair Attributes," vol. 3, no. 1, pp. 1–7, 2007.
- [16] T. K. Jain, J. Richey, M. Strand, D. L. Leslie-Pelecky, C. a. Flask, and V. Labhasetwar, "Magnetic nanoparticles with dual functional properties: Drug delivery and magnetic resonance imaging," *Biomaterials*, vol. 29, no. 29, pp. 4012–4021, 2008.
- [17] C. Sun, J. S. H. Lee, and M. Zhang, "Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 60, no. 11, pp. 1252–1265, 2008.
- [18] A. D. Bangham, M. M. Standish, and J. C. Watkins, "Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids," *J. Mol. Biol.*, vol. 13, no. 1, p. 238–IN27, Aug. 1965.
- [19] A. Chonn and P. R. Cullis, "Recent advances in liposome technologies and their applications for systemic gene delivery," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 30, no. 1–3, pp. 73–83, 1998.
- [20] X. Guo, J. A. MacKay, and F. C. Szoka, "Mechanism of pH-triggered collapse of phosphatidylethanolamine liposomes stabilized by an ortho ester polyethyleneglycol lipid.," *Biophys. J.*, vol. 84, no. 3, pp. 1784–1795, 2003.
- [21] A. Koçer, "A remote controlled valve in liposomes for triggered liposomal release.," *J. Liposome Res.*, vol. 17, no. 3–4, pp. 219–225, 2007.
- [22] J. J. Sudimack, W. Guo, W. Tjarks, and R. J. Lee, "A novel pH-sensitive liposome formulation containing oleyl alcohol," *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.*, vol. 1564, no. 1, pp. 31–37, 2002.
- [23] F. Vial, S. Rabhi, and C. Tribet, "Association of octyl-modified poly(acrylic acid) onto unilamellar vesicles of lipids and kinetics of vesicle disruption," *Langmuir*, vol. 21, no. 3, pp. 853–862, 2005.
- [24] A. V. Boddy, E. R. Plummer, R. Todd, J. Sludden, M. Griffin, L. Robson, J. Cassidy, D. Bissett, A. Bernareggi, M. W. Verrill, and A. H. Calvert, "A phase I and pharmacokinetic study of paclitaxel poliglumex (XYOTAX), investigating both 3-weekly and 2-weekly schedules," *Clin. Cancer Res.*, vol. 11, no. 21, pp. 7834–7840, 2005.
- [25] R. Gref, M. Lück, P. Quellec, M. Marchand, E. Dellacherie, S. Harnisch, T. Blunk, and R. H. Müller, "'Stealth' corona-core nanoparticles surface modified by polyethylene glycol (PEG): Influences of the corona (PEG chain length and surface density) and of the core composition on phagocytic uptake and plasma protein adsorption," *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, vol. 18, no. 3–4, pp. 301–313, 2000.
- [26] M. T. Peracchia, S. Harnisch, H. Pinto-Alphandary, A. Gulik, J. C. Dedieu, D. Desmaële, J. D'Angelo, R. H. Müller, and P. Couvreur, "Visualization of in vitro protein-rejecting properties of PEGylated stealth® polycyanoacrylate nanoparticles," *Biomaterials*, vol. 20, no. 14, pp. 1269–1275, 1999.
- [27] S. E. a Gratton, P. a Ropp, P. D. Pohlhaus, J. C. Luft, V. J. Madden, M. E. Napier, and J. M. DeSimone, "The effect of particle design on cellular internalization pathways.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 105, no. 33, pp. 11613–11618, 2008.
- [28] J. Y. Kelly and J. M. DeSimone, "Shape-specific, monodisperse nano-molding of protein particles.," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 130, no. 16, pp. 5438–9, 2008.

- [29] J. P. Rolland, B. W. Maynor, L. E. Euliss, A. E. Exner, G. M. Denison, and J. M. DeSimone, "Direct fabrication and harvesting of monodisperse, shape-specific nanobiomaterials," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 127, no. 28, pp. 10096–10100, 2005.
- [30] H. M. Aliabadi, M. Shahin, D. R. Brocks, and A. Lavasanifar, "Disposition of drugs in block copolymer micelle delivery systems: From discovery to recovery," *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 47, no. 10, pp. 619–634, 2008.
- [31] R. T. Liggins and H. M. Burt, "Polyether-polyester diblock copolymers for the preparation of paclitaxel loaded polymeric micelle formulations," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 54, no. 2, pp. 191–202, 2002.
- [32] Y. Matsumura, "Poly (amino acid) micelle nanocarriers in preclinical and clinical studies," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 60, no. 8, pp. 899–914, 2008.
- [33] K. Taylor, C. B. Howard, M. L. Jones, I. Sedliarou, J. MacDiarmid, H. Brahmabhatt, T. P. Munro, and S. M. Mahler, "Nanocell targeting using engineered bispecific antibodies," *MAbs*, vol. 7, no. 1, pp. 53–65, 2015.
- [34] H. Shokrollahi, "Contrast agents for MRI," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 33, no. 8, pp. 4485–4497, 2013.
- [35] Y. Cheng, A. C. Samia, J. D. Meyers, I. Panagopoulos, B. Fei, and C. Burda, "Highly efficient drug delivery with gold nanoparticle vectors for in vivo photodynamic therapy of cancer," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 130, no. 32, pp. 10643–10647, 2008.
- [36] G. F. Paciotti, L. Myer, D. Weinreich, D. Goia, N. Pavel, R. E. McLaughlin, and L. Tamarkin, "Colloidal gold: a novel nanoparticle vector for tumor directed drug delivery," *Drug Deliv.*, vol. 11, no. 3, pp. 169–183, 2004.
- [37] R. Visaria, J. C. Bischof, M. Loren, B. Williams, E. Ebbini, G. Paciotti, and R. Griffin, "Nanotherapeutics for enhancing thermal therapy of cancer," *Int. J. Hyperth.*, vol. 23, no. 0265–6736 (Print), pp. 501–511, 2007.
- [38] L. R. Hirsch, R. J. Stafford, J. a Bankson, S. R. Sershen, B. Rivera, R. E. Price, J. D. Hazle, N. J. Halas, and J. L. West, "Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 100, no. 23, pp. 13549–54, 2003.
- [39] L. Zhang, J. M. Chan, F. X. Gu, J. Rhee, A. Z. Wang, A. F. Radovic-moreno, F. Alexis, R. Langer, and O. C. Farokhzad, "Self-Assembled Lipid Polymer Hybrid Nanoparticles : A Robust Drug Delivery Platform," *ACS Nano*, vol. 2, no. 8, pp. 1696–1702, 2008.
- [40] F. Ahmed, R. I. Pakunlu, G. Srinivas, A. Brannan, F. Bates, M. L. Klein, T. Minko, and D. E. Discher, "Shrinkage of a rapidly growing tumor by drug-loaded polymersomes: pH-triggered release through copolymer degradation," *Mol. Pharm.*, vol. 3, no. 3, pp. 340–350, 2006.
- [41] S. Sengupta, D. Eavarone, I. Capila, G. Zhao, N. Watson, T. Kiziltepe, and R. Sasisekharan, "Temporal targeting of tumour cells and neovasculature with a nanoscale delivery system," *Nature*, vol. 436, no. 7050, pp. 568–572, 2005.

- [42] J. R. McCarthy and R. Weissleder, "Multifunctional magnetic nanoparticles for targeted imaging and therapy," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 60, no. 11, pp. 1241–1251, 2008.
- [43] J. J. Lin, J. S. Chen, S. J. Huang, J. H. Ko, Y. M. Wang, T. L. Chen, and L. F. Wang, "Folic acid-Pluronic F127 magnetic nanoparticle clusters for combined targeting, diagnosis, and therapy applications," *Biomaterials*, vol. 30, no. 28, pp. 5114–5124, 2009.
- [44] H. Maeda, "The enhanced permeability and retention (EPR) effect in tumor vasculature: The key role of tumor-selective macromolecular drug targeting," *Adv. Enzyme Regul.*, vol. 41, no. 0, pp. 189–207, 2001.
- [45] S. K. Hobbs, W. L. Monsky, F. Yuan, W. G. Roberts, L. Griffith, V. P. Torchilin, and R. K. Jain, "Regulation of transport pathways in tumor vessels: role of tumor type and microenvironment," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 95, no. 8, pp. 4607–4612, 1998.
- [46] D. Schrama, R. a Reisfeld, and J. C. Becker, "Antibody targeted drugs as cancer therapeutics.," *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 5, no. 2, pp. 147–159, 2006.
- [47] K. Strebhardt and A. Ullrich, "Paul Ehrlich 's magic bullet concept : 100 years of progress," *Nat. Rev. cancer*, vol. 8, no. june, pp. 473–480, 2008.
- [48] L. M. Bareford and P. W. Swaan, "Endocytic mechanisms for targeted drug delivery," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 59, no. 8, pp. 748–758, 2007.
- [49] O. C. Farokhzad, J. Cheng, B. A. Teply, I. Sherifi, S. Jon, P. W. Kantoff, J. P. Richie, and R. Langer, "Targeted nanoparticle-aptamer bioconjugates for cancer chemotherapy in vivo.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 103, no. 16, pp. 6315–20, 2006.
- [50] J. Sudimack and R. J. Lee, "Targeted drug delivery via the folate receptor," *Adv. Drug Deliv. Rev. Deliv. Rev.*, vol. 41, no. 2, pp. 147–62, 2000.
- [51] S. Laurent, D. Forge, M. Port, A. Roch, C. Robic, L. Vander Elst, and R. N. Muller, "Magnetic iron oxide nanoparticles: Synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations and biological applications," *Chem. Rev.*, vol. 108, no. 6, pp. 2064–2110, 2008.
- [52] R. Massart, "Preparation of aqueous magnetic liquids in alkaline and acidic media," *IEEE Trans. Magn.*, vol. 17, no. 2, pp. 1247–1248, 1981.
- [53] T. Sugimoto, "Formation of modoispersed nano- and micro-particles controlled in size, shape, and internal structure," *Chem. Eng. Technol.*, vol. 26, no. 3, pp. 313–321, 2003.
- [54] D. K. Kim, Y. Zhang, W. Voit, K. V Kao, J. Kehr, B. Bjelke, and M. Muhammed, "Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for bio-medical applications," *Scr. Mater.*, vol. 44, no. 8–9, p. Kim2001, 2001.
- [55] H. L. Liu, S. P. Ko, J. H. Wu, M. H. Jung, J. H. Min, J. H. Lee, B. H. An, and Y. K. Kim, "One-pot polyol synthesis of monosize PVP-coated sub-5 nm Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles for biomedical applications," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 310, no. 2 SUPPL. PART 3, pp. 815–817, 2007.
- [56] Malvern Instruments, "Dynamic Light Scattering: An Introduction in 30 Minutes," [Http://Www.Malvern.Com/En/Products/Technology/Dynamic-Light-Scattering/](http://www.Malvern.Com/En/Products/Technology/Dynamic-Light-Scattering/), pp. 1–8, 2000.

## 8. REFERENCIAS

- [57] W. D. Brandon, David Kaplan, *Microstructural Characterization of Materials*. 2008.
- [58] A. K. Gupta and M. Gupta, "Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications," *Biomaterials*, vol. 26, no. 18, pp. 3995–4021, 2005.
- [59] F.-Y. Cheng, C.-H. Su, Y.-S. Yang, C.-S. Yeh, C.-Y. Tsai, C.-L. Wu, M.-T. Wu, and D.-B. Shieh, "Characterization of aqueous dispersions of Fe(3)O(4) nanoparticles and their biomedical applications.," *Biomaterials*, vol. 26, no. 7, pp. 729–38, Mar. 2005.
- [60] L. Cabrera, S. Gutierrez, N. Menendez, M. P. Morales, and P. Herrasti, "Magnetite nanoparticles: Electrochemical synthesis and characterization," *Electrochim. Acta*, vol. 53, no. 8, pp. 3436–3441, 2008.