



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO  
DE MÉXICO



FACULTAD DE QUÍMICA

PREPARACIÓN DE NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE  
SAMARIO-MANOSA POR TERMOABLACIÓN LÁSER Y  
ESTUDIO DEL EFECTO EN SUS PROPIEDADES  
ESTRUCTURALES AL ACTIVARLAS POR IRRADIACIÓN  
NEUTRÓNICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN INGENIERÍA QUÍMICA

P R E S E N T A :

EMMA LAURA HERNÁNDEZ ALBARRÁN

DIRIGIDO POR:

DRA. EN C. GUILLERMINA FERRO FLORES  
DRA. EN C. NALLELY PATRICIA JIMÉNEZ MANCILLA  
DR. VÍCTOR VARELA GUERRERO



ININ

TOLUCA ESTADO DE MÉXICO, JUNIO 2022



Este trabajo se desarrolló en el Laboratorio Nacional de Investigación y Desarrollo de Radiofármacos (LANIDER-CONACyT), Gerencia de Aplicaciones Nucleares en la Salud del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares bajo la dirección académica de la Dra. Nallely Patricia Jiménez Mancilla y la Dra. Guillermina Ferro Flores con financiamiento del CONACyT (proyecto CB2017-2018-A1-S-36841) y el Consejo Mexiquense de Ciencia y Tecnología (COMECyT) a través del programa para mujeres científicas EDOMEX, beca número FICDTEM-2021-011.

# CONTENIDO

ÍNDICE DE FIGURAS	11
ÍNDICE DE TABLAS	12
ABREVIATURAS	13
RESUMEN	14
ABSTRACT	15
INTRODUCCIÓN	16
<b>1. MARCO TEÓRICO</b>	<b>18</b>
1.1. Nanomateriales . . . . .	18
1.1.1. Clasificación . . . . .	18
1.1.2. Propiedades . . . . .	20
1.1.3. Método de síntesis . . . . .	23
1.1.4. Técnicas de caracterización . . . . .	25
1.1.5. Aplicaciones . . . . .	28
1.2. Láser . . . . .	28
1.2.1. Definición . . . . .	28
1.2.2. Elementos básicos . . . . .	29
1.2.3. Propiedades . . . . .	29
1.2.4. Características físicas . . . . .	32
1.2.5. Tipos de láser . . . . .	34
1.2.6. Descripción del láser Nd: YAG. . . . .	36
1.2.7. Ablación láser . . . . .	37
1.3. Samario-153 ( $^{153}\text{Sm}$ ) . . . . .	39
1.3.1. Uso en medicina . . . . .	40
1.3.2. Óxido de samario ( $\text{Sm}_2\text{O}_3$ ) . . . . .	40
1.4. Manosa ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ ) . . . . .	41
1.4.1. Funcionalización de nanopartículas con manosa . . . . .	42
1.5. Ganglio linfático centinela . . . . .	42
1.6. Irradiación neutrónica . . . . .	43
1.6.1. Análisis por activación neutrónica . . . . .	44
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>45</b>

<b>3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>46</b>
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>47</b>
<b>5. HIPÓTESIS</b>	<b>49</b>
<b>6. OBJETIVOS</b>	<b>50</b>
6.1. General . . . . .	50
6.2. Específicos . . . . .	50
6.2.1. Sintetizar nanopartículas de óxido de samario por irradiación láser.	50
6.2.2. Conjuguar manosa a la superficie de nanopartículas de óxido de samario de 10 nm por reacción espontanea en solución acuosa alcalina, purificarlas y formularlas en agua inyectable. . . . .	50
6.2.3. Obtener la caracterización por espectroscopia IR y UV-Vis de las nanopartículas (NPs) de $Sm_2O_3$ -NPs y $Sm_2O_3$ -NPs-Manosa. . . . .	50
6.2.4. Evaluar el potencial Z y distribución del tamaño de partícula de $Sm_2O_3$ -NPs, $Sm_2O_3$ -NPs-Manosa por dispersión de la luz dinámica (DLS). . . . .	50
6.2.5. Obtener imágenes TEM de NPS de $Sm_2O_3$ -NPs y $Sm_2O_3$ -NPs-Manosa. . . . .	50
6.2.6. Activar por irradiación neutrónica en el reactor Triga Mark III las $Sm_2O_3$ -NPs y $Sm_2O_3$ -NPs-Manosa. . . . .	50
6.2.7. Caracterizar por IR, UV-Vis, DLS y TEM las nanopartículas irradiadas de $Sm_2O_3$ -NPs y $Sm_2O_3$ -NPs-Manosa a fin de evaluar el efecto de la radiación neutrónica en sus propiedades estructurales. . . . .	50
<b>7. DISEÑO METODOLÓGICO</b>	<b>51</b>
7.1. Especificaciones generales del láser Nd: YAG . . . . .	51
7.2. Reactivos . . . . .	52
7.3. Arreglo experimental por PLAL para la obtención de $Sm_2O_3$ -NPs y $Sm_2O_3$ -NPs-Manosa . . . . .	52
7.4. Activación neutrónica de $Sm_2O_3$ -NPs . . . . .	53
7.5. Caracterización fisicoquímica . . . . .	53
7.5.1. Estructura y composición química . . . . .	53
7.5.2. Carga superficial y estado de aglomeración . . . . .	54
7.5.3. Tamaño de las nanopartículas, morfología, estado de aglomeración y distribución de tamaño . . . . .	54
7.5.4. Imagen Óptica . . . . .	55
<b>8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>56</b>
8.1. Determinación de los parámetros físicos utilizados en la irradiación por termoablación láser pulsada en líquidos . . . . .	56
8.2. Síntesis y conjugación de manosa a la superficie de las nanopartículas por PLAL para la obtención de $Sm_2O_3$ -NPs y $Sm_2O_3$ -NPs-Manosa . . . . .	57
8.3. Transformación química para la obtención de $Sm_2O_3$ -NPs y $Sm_2O_3$ -NPs-Manosa por PLAL . . . . .	58
8.4. Caracterización fisicoquímica . . . . .	60

---

8.5. Caracterización y evaluación de las propiedades fisicoquímicas de las nanopartículas $Sm_2O_3$ -NPs después de su activación neutrónica . . .	75
<b>9. CONCLUSIONES</b>	<b>77</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>78</b>

# ÍNDICE DE FIGURAS

1.1.	<i>Esquema de la escala nanométrica.</i>	18
1.2.	<i>Diagrama nanodimensional.</i>	20
1.3.	<i>Diagrama. Relación: superficie: volumen.</i>	21
1.4.	<i>Esquema de síntesis de nanomateriales.</i>	23
1.5.	<i>Esquema del método de síntesis de nanomateriales.</i>	24
1.6.	<i>Elementos básicos de un rayo láser.</i>	29
1.7.	<i>Propiedad del rayo láser: Monocromaticidad.</i>	30
1.8.	<i>Propiedades del rayo láser: Direccionalidad.</i>	30
1.9.	<i>Coherencia entre la luz convencional y la luz láser.</i>	31
1.10.	<i>Salida pulsada de un generador láser.</i>	34
1.11.	<i>Componentes básicos de un rayo láser Nd: YAG.</i>	36
1.12.	<i>Diagrama esquemático de la obtención de nanopartículas por ablación láser en fase líquida.</i>	39
1.13.	<i>Imagen de la ubicación del ganglio linfático centinela en el cuerpo humano</i>	43
1.14.	<i>Irradiación neutrónica a un núcleo estable.</i>	43
7.1.	<i>Esquema del arreglo experimental usado en la síntesis por PLAL para la obtención de <math>Sm_2O_3</math>-NPs y <math>Sm_2O_3</math>-NPs-Manosa.</i>	53
8.1.	<i>Configuración experimental usada en la síntesis por PLAL para la obtención de <math>Sm_2O_3</math>-NPs y <math>Sm_2O_3</math>-NPs-Manosa</i>	57
8.2.	<i>Extracción inducida por termoablación láser en el comprimido circular de <math>Sm_2O_3</math> a una energía de 47.194 mJ/pulso, frecuencia de 10 Hz y tiempo de 10 min.</i>	58
8.3.	<i>Formación de <math>Sm_2O_3</math>-NPs a partir de óxido de samario y citrato de sodio por termoablación láser pulsada en líquidos.</i>	59
8.4.	<i>Conjugación de manosa a la superficie de <math>Sm_2O_3</math>-NPs por termoablación láser pulsada en líquidos.</i>	59
8.5.	<i>Espectro FTIR del reactivo <math>Sm_2O_3</math>.</i>	60
8.6.	<i>Espectro FTIR de las nanopartículas <math>Sm_2O_3</math>-NPs y <math>Sm_2O_3</math>-NPs-Manosa después de sintetizarlas por PLAL en comparación con el espectro del reactivo <math>Sm_2O_3</math>.</i>	62
8.7.	<i>Espectro UV-Vis de <math>Sm_2O_3</math>-NPs y <math>Sm_2O_3</math>-NPs-Manosa después de sintetizarlas por PLAL, antes de su activación neutrónica.</i>	63
8.8.	<i>Espectro UV-Vis del reactivo manosa.</i>	64

8.9. Micrografías TEM de las nanopartículas $\text{Sm}_2\text{O}_3$ NPs sintetizadas por PLAL antes de su activación neutrónica en escala de 100 nm, 5nm y 20 nm. . . . .	66
8.10. Fases del proceso PLAL. . . . .	67
8.11. Formación de la burbuja de cavitación durante la síntesis por ablación láser pulsada en líquidos. . . . .	68
8.12. Histograma del tamaño de las nanopartículas $\text{Sm}_2\text{O}_3$ -NPs sintetizadas por PLAL antes de su activación neutrónica obtenidas mediante el análisis de imágenes TEM. . . . .	69
8.13. Histograma del tamaño de las nanopartículas $\text{Sm}_2\text{O}_3$ -NPs sintetizadas por PLAL después de filtrar y antes de su activación neutrónica obtenidas mediante el análisis de imágenes TEM. . . . .	69
8.14. Diámetro hidrodinámico de las nanopartículas $\text{Sm}_2\text{O}_3$ -NPs antes de su activación obtenidas por DLS. . . . .	70
8.15. Diámetro hidrodinámico de las nanopartículas $\text{Sm}_2\text{O}_3$ -NPs después de filtrar y antes de su activación neutrónica, obtenidas por DLS. . . . .	71
8.16. Espectro de emisión de fotones/segundo/área en función con su longitud de onda de las radionanopartículas $^{153}\text{Sm}_2\text{O}_3$ -NPs. . . . .	72
8.17. A) fotografía de las nanopartículas $\text{Sm}_2\text{O}_3$ -NPs antes de su activación neutrónica. B) fotografía de las radionanopartículas $^{153}\text{Sm}_2\text{O}_3$ -NPs después de su activación neutrónica. . . . .	73
8.18. Fotografía del vial con los polvos de las radionanopartículas $^{153}\text{Sm}_2\text{O}_3$ -NPs después de su activación neutrónica en habitación oscura. . . . .	73
8.19. A) Espectro FTIR de $^{153}\text{Sm}_2\text{O}_3$ -NPs después de su activación neutrónica; B) Espectro UV-Vis de $^{153}\text{Sm}_2\text{O}_3$ -NPs después de su activación neutrónica; C) Histograma del tamaño de NPs mediante análisis TEM de $^{153}\text{Sm}_2\text{O}_3$ -NPs después de su activación neutrónica; D) Diámetro hidrodinámico de $^{153}\text{Sm}_2\text{O}_3$ -NPs por DLS después de su activación neutrónica y E) Micrografía TEM $^{153}\text{Sm}_2\text{O}_3$ -NPs después de su activación neutrónica. . . . .	76

# ÍNDICE DE TABLAS

1.1.	<i>Descripción de los parámetros físicos del rayo láser. Datos tomados de [12]</i>	32
1.2.	<i>Rango espectral de la longitud de onda para algunos ejemplos de rayos láser. Datos tomados de [13], [14]</i>	34
1.3.	<i>Elementos principales en un sistema de ablación láser. Datos tomados de [16]</i>	38
1.4.	<i>Principales usos del radioisótopo <math>^{153}\text{Sm}</math> en medicina</i>	40
7.1.	<i>Parámetros generales del láser Nd: YAG. Datos tomados de [30]</i>	51
7.2.	<i>Reactivos usados para la síntesis de NPs.</i>	52
8.1.	<i>Variación de frecuencia para la determinación de los parámetros físicos en la síntesis por PLAL.</i>	56
8.2.	<i>Tabla descriptiva en relación con el número de onda, enlace y tipo de vibración, en el espectro FTIR del reactivo <math>\text{Sm}_2\text{O}_3</math>.</i>	61
8.3.	<i>Tabla descriptiva en relación con el número de onda, enlace y tipo de vibración, en el espectro FTIR de las NPs <math>\text{Sm}_2\text{O}_3</math>-NPs y <math>\text{Sm}_2\text{O}_3</math>-NPs-Manosa.</i>	62

# ABREVIATURAS

AuNPs	Nanopartículas de oro
$\alpha$	Alfa
Bottom-Up	Ascendente o de abajo hacia arriba
$^{\circ}\text{C}$	Centígrados
CW	Onda continua
D	Dimensión
DLS	Dispersión de luz dinámica
EDTMP	Ácido Etilendiaminotetracético
Eu	Europio
FTIR	Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier
GW	Gigawatt
h	Hora
Hz	Hertz
J	Joules
KeV	Kilo electronvoltio
kW	Kilowatt
LA	Ablación láser
mM	Milimolar
$\mu\text{m}$	Micrómetro
mrad	Miliradian
mW	Miliwatt
N/A	No aplica
Nd: YAG	Neodimio: Granate-itrio-Aluminio
nm	Nanómetros
NPs	Nanopartículas
PLAL	Termoablación láser pulsada en líquidos
PSMA-BN	DOTA-PSMA(inhibidor)Lys3-Bombesina
RDG	Ácido arginilglicilacárstico
Sm	Samario
$\text{Sm}_2\text{O}_3$	Óxido de samario (III)
t	Tiempo
$T_{1/2}$	Tiempo de vida media
TEM	Microscopía electrónica de transmisión
Top-Down	Descendente o de arriba hacia abajo
UV-Vis	Espectroscopía ultravioleta-visible
W	Watt

# RESUMEN

Este proyecto tuvo como objetivo sintetizar nanopartículas de óxido de samario ( $Sm_2O_3$ ) mediante termoablación láser de sólidos en líquidos. Para ello se prepararon tabletas de  $Sm_2O_3$ ; las cuales fueron sumergidas en dos medios, el primero en una solución de citrato de sodio y el segundo en una solución de manosa a una concentración de 1 mg/mL disuelta en citrato. En cada caso se realizó la síntesis de nanopartículas mediante irradiación láser, con el dispositivo de emisión láser: Nd:YAG (Q Smart 100) a una tasa de repetición de 10 Hz (irradiancia de  $16 \text{ W/cm}^2$ ) y una duración de 10 min. Las nanopartículas sintetizadas, es decir, las nanopartículas de óxido de samario ( $Sm_2O_3$ -NPs) estabilizadas en manosa y estabilizadas en citrato fueron caracterizadas por técnicas espectroscópicas y morfológica a través de FTIR, UV-Vis, TEM y DLS; antes y después de su activación neutrónica realizada en el reactor Triga MARK III del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares. Los resultados de síntesis mostraron que las nanopartículas estabilizadas en citrato poseen poblaciones bimodales, una con geometría esférica bien definida y dispersa, con una distribución de tamaño promedio después de purificar el sistema de 69 nm, mientras que la segunda población resulto en aglomeraciones de estructuras irregulares sin tamaño ni forma definidos debido al material precursor. Los grupos funcionales presentados a través de FTIR mostraron las bandas de absorción correspondientes al citrato, conjugado a la superficie del óxido de lantánido, mismas que se corroboran en el espectro UV-Vis. Indicando además buena estabilidad en dispersiones coloidales determinado por el valor de potencial zeta con  $-45.18 \text{ mV}$ . Por otro lado, los estudios realizados por FTIR y UV-Vis demostraron que la biomolécula de manosa no se unió a la superficie de las nanopartículas mostrando solo su conjugación con citrato. Posterior a su irradiación neutrónica para llevar a cabo la activación del lantánido, las radionanopartículas  $^{153}Sm_2O_3$ -NPs mostraron propiedades luminiscentes, permitiendo obtención de imágenes ópticas, con un espectro de emisión de luminiscencia Cerenkov centrada a 750 nm que cae dentro del intervalo de la ventana óptica del tejido biológico. Finalmente sus características estructurales y morfológicas post irradiación neutrónica no se ven afectadas al ser sometidas tras su activación permitiendo con ello aplicaciones biológicas para la obtención de imágenes ópticas preclínicas y su posible uso para radioterapia molecular dirigida.

# ABSTRACT

This project aimed to synthesize samarium oxide ( $Sm_2O_3$ ) nanoparticles by laser thermoablation of solids in liquids. For this,  $Sm_2O_3$  tablets were prepared, which were submerged in two media, the first in a sodium citrate solution and the second in a mannose solution at a concentration of 1 mg/mL dissolved in citrate. In each case, the synthesis of nanoparticles was carried out by means of laser irradiation, with the laser emission device: Nd: YAG (Q Smart 100) at a repetition rate of 10 Hz (irradiance of  $16 \text{ W/cm}^2$ ) and a duration of 10 min. The synthesized nanoparticles, that is, the mannose-stabilized and citrate-stabilized samarium oxide nanoparticles ( $Sm_2O_3$ -NPs) were characterized by spectroscopic and morphological techniques through FTIR, UV-Vis, TEM and DLS; before and after its neutron activation carried out in the Triga MARK III reactor of the National Institute of Nuclear Research. The synthesis results showed that the citrate-stabilized nanoparticles have bimodal populations, one with well-defined and dispersed spherical geometry, with an average size distribution after system purification of 69 nm, while the second population resulted in agglomerations of irregular structures. no definite size or shape due to precursor material. The functional groups presented through FTIR showed the absorption bands corresponding to the citrate, conjugated to the surface of the lanthanide oxide, the same ones that are corroborated in the UV-Vis spectrum. Also indicating good stability in colloidal dispersions determined by the value of zeta potential with  $-45.18 \text{ mV}$ . On the other hand, the studies carried out by FTIR and UV-Vis showed that the mannose biomolecule did not bind to the surface of the nanoparticles, showing only its conjugation with citrate. After their neutron irradiation to carry out the activation of the lanthanide, the  $^{153}Sm_2O_3$ -NPs radionanoparticles showed luminescent properties, obtaining optical images, with a Cerenkov luminescence emission spectrum centered at 750 nm within the interval of the optical window of the biological tissue. Finally, their structural and morphological characteristics after neutron irradiation are not affected as they are subjected, after activation, to biological applications for obtaining preclinical optical images and their possible use for targeted molecular radiotherapy.

# INTRODUCCIÓN

La medicina nuclear ayuda a diagnosticar, tratar, dar seguimiento y determinar la extensión y gravedad de diferentes tipos de cáncer, a través de la administración interna de un radionúclido. Los radionúclidos se unen a una molécula portadora para dirigirse contra un antígeno o proceso específico de algún tipo de cáncer, por medio del desarrollo de radiofármacos. El radionúclido a usar depende de la emisión específica, por lo que, partículas  $\beta+$  y  $\gamma$  permiten la obtención de imágenes por emisión de positrones y por emisión de fotón único (SPECT). Por lo tanto, el radiofármaco es rastreado en el cuerpo para proporcionar información sobre procesos específicos celulares y moleculares del tumor dependiendo la molécula portadora. Los radionúclidos capaces de emitir partículas  $\beta-$  o  $\alpha$  se acoplan a una molécula dirigida y con ello se administra una dosis de radiación citotóxica a las células de cáncer.

Cuando se usan nanomateriales con rango de tamaño entre 1 a 100 nm, en al menos una de sus dimensiones, las propiedades del material pueden ser controlables. Además, al disminuir el tamaño de las NPs su relación área superficial/volumen aumenta considerablemente, y gracias a esta y otras propiedades, los nanomateriales pueden ofrecer una contribución importante a la medicina nuclear. Por ejemplo, una sola nanopartícula puede contener múltiples radionúclidos, logrando cargas útiles de radioactividad más altas en comparación con un radiofármaco convencional. El número de radionúclidos que se requieren por nanopartícula para lograr un buen control del tumor dependerá de las propiedades del radionúclido, tales como su vida media, tipo de emisión, cantidad de energía emitida y profundidad de penetración. Por otro lado, debido al pequeño tamaño, las nanopartículas pueden introducirse a través de los espacios entre las células endoteliales por los vasos sanguíneos y llegar a la masa tumoral. Además, la disminución del drenaje linfático del líquido intersticial dentro del tumor ayuda con la acumulación y retención de NPs radiomarcadas en el tejido tumoral llamado permeabilidad y retención mejoradas (EPR).

Finalmente, la relación área superficial/volumen facilita la funcionalización de la superficie de las nanopartículas con múltiples moléculas dirigidas a diferentes receptores celulares sobre expresados en células de cáncer, promoviendo una unión eficiente. Por lo que el uso de nanopartículas dirigidas podría mejorar la dosis absorbida de radiación entregada al tumor, lo que resulta en una eficiencia terapéutica mejorada. El uso de moléculas dirigidas a ciertos tipos de cáncer, la conjugación de biomoléculas funcionales a la superficie de las NPs como agente de imagen y nanofármaco quimioterapéutico permite la combinación de aplicaciones de diagnóstico y terapia, llamando a la conjunción de estos términos “teragnóstico”, permitiendo un seguimiento no invasivo en tiempo real de la biodistribución in vivo de los nanomateriales [1].

# CAPÍTULO 1

## MARCO TEÓRICO

### 1.1. Nanomateriales

Son materiales a escala nanométrica considerando partículas estructuradas con tamaño igual o inferior a la diezmilésima parte de un milímetro en al menos una de sus dimensiones.

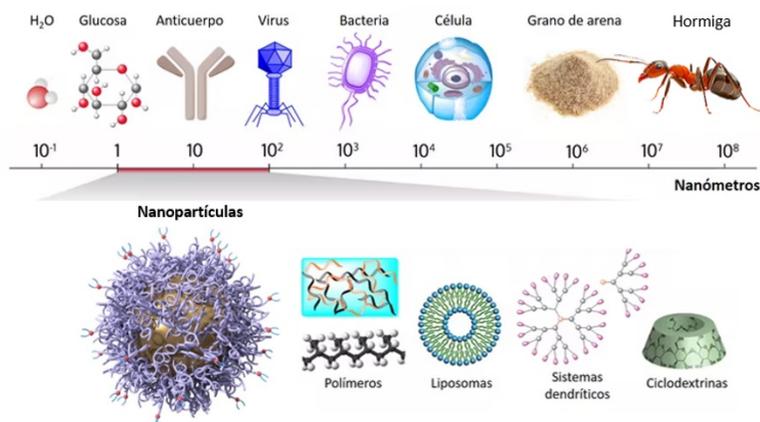


Figura 1.1: *Esquema de la escala nanométrica.*  
*Imagen modificada de [2]*

#### 1.1.1. Clasificación

##### Procedencia

- \* Naturales: pueden ser de origen biológico como virus y bacterias; medioambiental en las cenizas volcánicas o atmosféricas presentes en tormentas de arena.

- \* Antropogénicos: producidos incidentalmente por los seres humanos como sub-productos en procesos industriales y procesos de combustión de diésel o carbón, entre otros.
- \* Sintéticos: producidos mediante la manipulación de materiales a escala, teniendo tamaños, formas y composiciones controladas, mediante dos procesos de fabricación: ascendente “Bottom-Up” y descendiente “Top-Down”.

### Componente principal

- \* Orgánicos: son nanomateriales funcionales a base de carbono con características físico-químicas particulares como conductividad térmica, alta resistencia mecánica, afinidad electrónica, estructura y versatilidad. Dentro de estos nanomateriales destacan los fullerenos, nanotubos de carbono, grafeno y puntos de carbono.
- \* Metálicos: basados en metales (oro, platino, plata, titanio, zinc, hierro, talio, etc.) y sus compuestos (óxidos, hidróxidos, sulfuros, fosfatos, fluoruros y cloruros). Estos nanomateriales tienen propiedades ópticas y eléctricas únicas debido a sus características de resonancia de plasmón superficial localizado. Además, pueden sintetizarse y modificarse con grupos funcionales específicos que les permitan unirse a fármacos, ligandos y anticuerpos.
- \* Dendrimeros: polímeros a escala nanométrica. Están formados por moléculas globulares de capas ramificadas, son radialmente simétricos, con estructuras moleculares bien definidas, un alto grado de uniformidad molecular y baja polidispersidad.
- \* Compuestos: se forman de la combinación de dos o más materiales diferentes con características químicas o físicas distintas; donde uno de los constituyentes tiene dimensiones en la nanoescala ( $<100$  nm) o, por otro lado, la estructura compuesta exhibe una separación de fase nanodimensionadas de los componentes individuales. Éstos pueden ser mezclas de material cerámico, metálico o polimérico, enlaces de hidrógeno, interacciones electrostáticas o mediante enlaces covalentes. También podemos encontrar medios porosos, coloides, geles y copolímeros. Los nanocompuestos exhiben propiedades multifuncionales tales como resistencia mecánica, alta relación superficie-volumen para la carga de biomoléculas, actividad catalítica y alta conductividad eléctrica.

**Por sus dimensiones** Dependiendo el número de dimensiones que se encuentran dentro de la nanoescala se dice que es unidimensional, bidimensional o tridimensional. En la figura 1.2, se puede observar el diagrama nanodimensional para la clasificación de los nanomateriales de acuerdo con sus dimensiones.

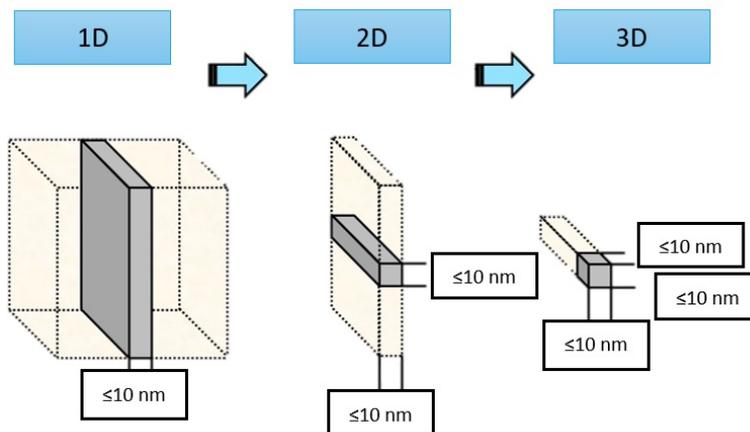


Figura 1.2: *Diagrama nanodimensional.*  
Imagen modificada de [3]

- \* Nanomateriales 1D; en estos nanomateriales una de las tres dimensiones se encuentra dentro de la nanoescala, lo cual les confiere una forma aplanada, es decir, son materiales en forma de láminas, entre ellos se encuentran películas delgadas, nanorecubrimientos y membranas.
- \* Nanomateriales 2D; dos de sus tres dimensiones se encuentran dentro de la nanoescala, de manera que adoptan formas lineales, en esta clasificación se incluyen nanotubos, nanocables, nanobastones y nanofibras de carbono.
- \* Nanomateriales 3D; todas sus dimensiones (x, y, z) están dentro del rango de la nanoescala, es decir, ninguna dimensión supera los 100 nm; por lo cual, en esta clasificación solo encontramos materiales muy pequeños como nanopartículas, puntos cuánticos y coloides.

### 1.1.2. Propiedades

#### Tamaño y área superficial de las partículas

La disminución del tamaño de los nanomateriales demuestra un aumento exponencial del área superficial en relación con el volumen, lo que genera que el nanomaterial en su superficie sea más reactivo y que exista mayor interacción entre átomos y moléculas cercanos.

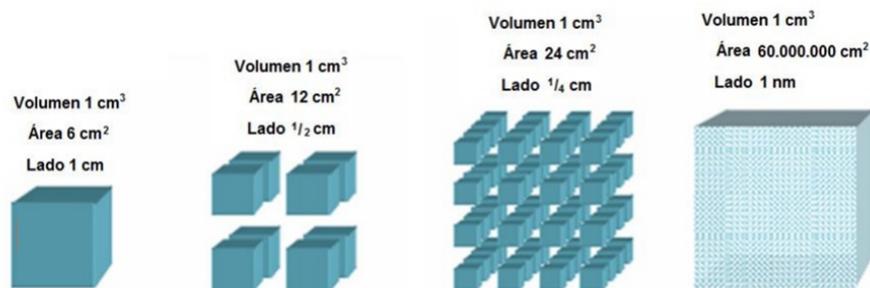


Figura 1.3: *Diagrama. Relación: superficie: volumen.*  
 Imagen tomada de [4]

## Magnetismo

Un elemento no magnético puede cambiar a nivel de la nanoescala. Son manipulables a través de un campo magnético aplicado externamente, muestran alta irreversibilidad del campo, susceptibilidad magnética (relación entre la magnetización y el campo) y superparamagnetismo el cual es causado por efectos térmicos, es decir, poseen coercividad nula y una elevada susceptibilidad magnética (bajo la influencia de la temperatura) para que todos los espines se orienten en una misma dirección y al retirar el campo magnético se produzca una pérdida de magnetización. Materiales como metales puros, óxidos y aleaciones con un alto campo de saturación son los que muestran mayoritariamente esta propiedad.

## Efectos cuánticos

En la nanoescala los efectos cuánticos dominan el comportamiento y las propiedades de las partículas; tales como el punto de fusión, la fotoluminiscencia, la permeabilidad magnética, la conductividad eléctrica y la reacción química de los sistemas. Otro concepto cuántico importante observado es el efecto de tunabilidad de las propiedades, es decir, al modificar el tamaño de la partícula se puede ajustar una propiedad material de interés (ejemplo el color de la fluorescencia). Otro efecto cuántico de la nanoescala es la tunelización para estudiar la superficie de materiales conductores o semiconductores a través de un microscopio de exploración de túneles.

## Conductividad térmica y eléctrica

La conductividad eléctrica en una dimensión reducida disminuye debido a la dispersión de la superficie, sin embargo, en algunos nanomateriales aumenta apreciablemente debido al mejor ordenamiento de la estructura, por ejemplo, existe una elevada conductividad térmica y eléctrica en algunas nanopartículas como la plata y, por el contrario, baja conductividad térmica y eléctrica en otras nanopartículas como el oro.

## Propiedades mecánicas

Aparición de superelasticidad debido a la difusión de átomos, esta difusión se explica como el proceso físico en el cual las partículas se deslizan de una región de alta concentración a una de baja hasta alcanzar la uniformidad. Para algunos nanomateriales se incrementa su dureza y resistencia siguiendo un crecimiento inversamente proporcional a su diámetro. También tienen la capacidad de soportar tensiones externas elevadas sin que se manifiesten fracturas. Otra propiedad importante es su mayor capacidad de deformación atracción antes de una rotura, pudiendo alcanzarse la resistencia teórica máxima del material. Dentro de las propiedades mecánicas que demuestran un importante incremento están; módulo de elasticidad, resistencia atracción, tenacidad, resistencia al impacto, resistencia a la corrosión, fricción y adhesión interfacial.

## Aumento catalítico

La enorme área de superficie de las nanopartículas tiene un efecto directo sobre la velocidad de reacción, por ello, algunos nanomateriales demuestran su capacidad de catalizar reacciones interactuando con sustratos y reactivos. Esta propiedad de las nanopartículas como catalizadores se deriva del gran porcentaje de átomos insaturados ordenadamente ubicados en la superficie, los bordes y las equinas en comparación con el número total de átomos. Principalmente aquellos átomos expuestos en la superficie exhiben la mayor actividad catalítica debido a su bajo número de coordinación y su alta tendencia de aumentar el mismo mediante la coordinación con sustratos y otras especies en el entorno.

## Propiedades ópticas

Las propiedades ópticas de los nanomateriales tales como, la absorción, dispersión, transmisión, emisión de luz y reflexión difieren significativamente de las propiedades por el mismo material a granel. El color de las nanopartículas metálicas cambia en función del tamaño, debido a la resonancia del plasmón superficial y, el máximo de la curva de absorción óptica en partículas semiconductoras cambia de lugar a una longitud de onda corta. Al ajustar la forma y el tamaño, la longitud de onda máxima se puede desplazar a través de la región infrarroja y visible del espectro, lo que permite una amplia gama de ajuste de color. Algunos nanomateriales exhiben una emisión óptica mejorada al igual que propiedades ópticas no lineales debido al efecto de confinamiento cuántico.

### 1.1.3. Método de síntesis

Existen dos técnicas generales para la síntesis de nanomateriales; la técnica descendente o de arriba hacia abajo ("Top-Down") y la técnica ascendente o de abajo hacia arriba ("Bottom-Up").

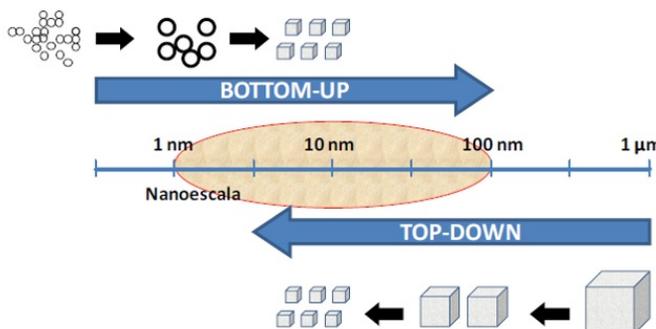


Figura 1.4: *Esquema de síntesis de nanomateriales.*  
Imagen tomada de [5]

**Descendente:** en este método, se emplea un enfoque destructivo. Los materiales a granel se dividen para realizar una reducción de tamaño hasta llegar a límites nanométricos. Básicamente se utilizan procesos mecánico-químicos.

**Ascendente:** en este método se emplea un enfoque de construcción. Se basa de la síntesis de nanopartículas ensamblando sus componentes atómicos y moleculares. Principalmente se utilizan procesos químicos-físicos.

Existen diferentes métodos para ambas técnicas, a continuación en la figura 1.5, se muestran algunos de los más comunes.

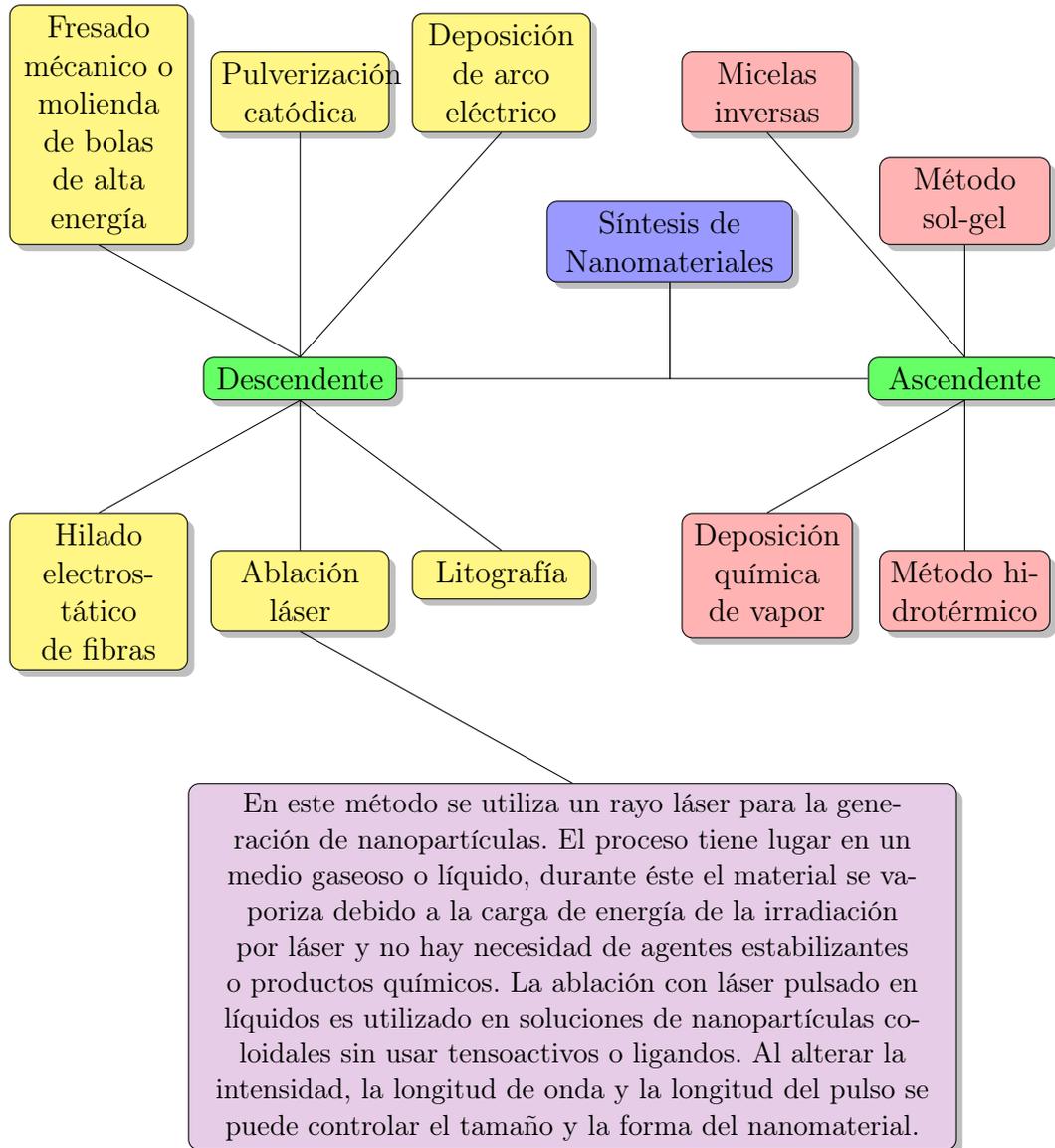


Figura 1.5: Esquema del método de síntesis de nanomateriales.

#### 1.1.4. Técnicas de caracterización

Existen varias técnicas de caracterización para el análisis de diferentes propiedades que adoptan los nanomateriales. Estas propiedades a estudiar pueden ser sus características estructurales (tamaño, forma y composición elemental), estructura cristalina, distribución de tamaños, estado químico, cinética de crecimiento, área de superficie específica, carga superficial, concentración, estado de aglomeración, densidad, visualización 3D, propiedades ópticas, propiedades magnéticas, defectos estructurales, dispersión de nanopartículas, entre otras. En general estas técnicas de caracterización se pueden dividir en aquellas que nos permiten obtener: espectros, imágenes y patrones de difracción. Algunos de estos métodos incluyen:

##### Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR)

Técnica basada en la espectroscopia de infrarrojos que permite obtener la “huella” molecular de una muestra biológica. El equipo genera una serie de bandas identificables de grupos funcionales con longitudes de onda dentro de la región infrarroja media ( $4000 - 400$ )  $cm^{-1}$ . Se utiliza para determinar: composición de la superficie, unión del ligando y estructura de las nanopartículas.

##### Espectroscopía Ultravioleta-Visible (UV-Vis)

Técnica espectroscópica y cuantitativa que se basa en el proceso de absorción de la radiación ultravioleta-visible por molécula mediante la ley de Beer-Lambert. A partir de una muestra se mide la intensidad de la luz reflejada en comparación con la intensidad de la luz de un material de referencia y, después de unos minutos, el espectrómetro escanea automáticamente todas las longitudes de onda de los componentes. La región ultravioleta escaneada va en el rango de (200 a 400) nm, y la porción visible va en el rango de (400 a 800) nm. Se utiliza para determinar propiedades ópticas, tamaño, concentración, estado de aglomeración y sugerencias sobre la forma np.

## Dispersión de la luz dinámica (DLS)

También conocida como espectroscopia de correlación de fotones o dispersión de luz cuasi elástica, es una técnica analítica de dispersión de luz que se utiliza generalmente para determinar la distribución del tamaño de partícula en suspensiones coloidales y detección de aglomerados.

## Microscopía electrónica de transmisión (TEM)

Técnica de microscopia en la que un haz de electrones de alta energía (80 KeV o más) se transmite a través de una muestra ultrafina (menor a los 100 nm de espesor) para formar una imagen altamente magnificada (hasta 2 millones de veces) de la estructura interna de la muestra. Se utiliza para determinar el tamaño de las nanopartículas, monodispersidad de tamaño, forma, estado de aglomeración, localizar NPs en matrices y estudiar cinética de crecimiento.

## Potencial Zeta

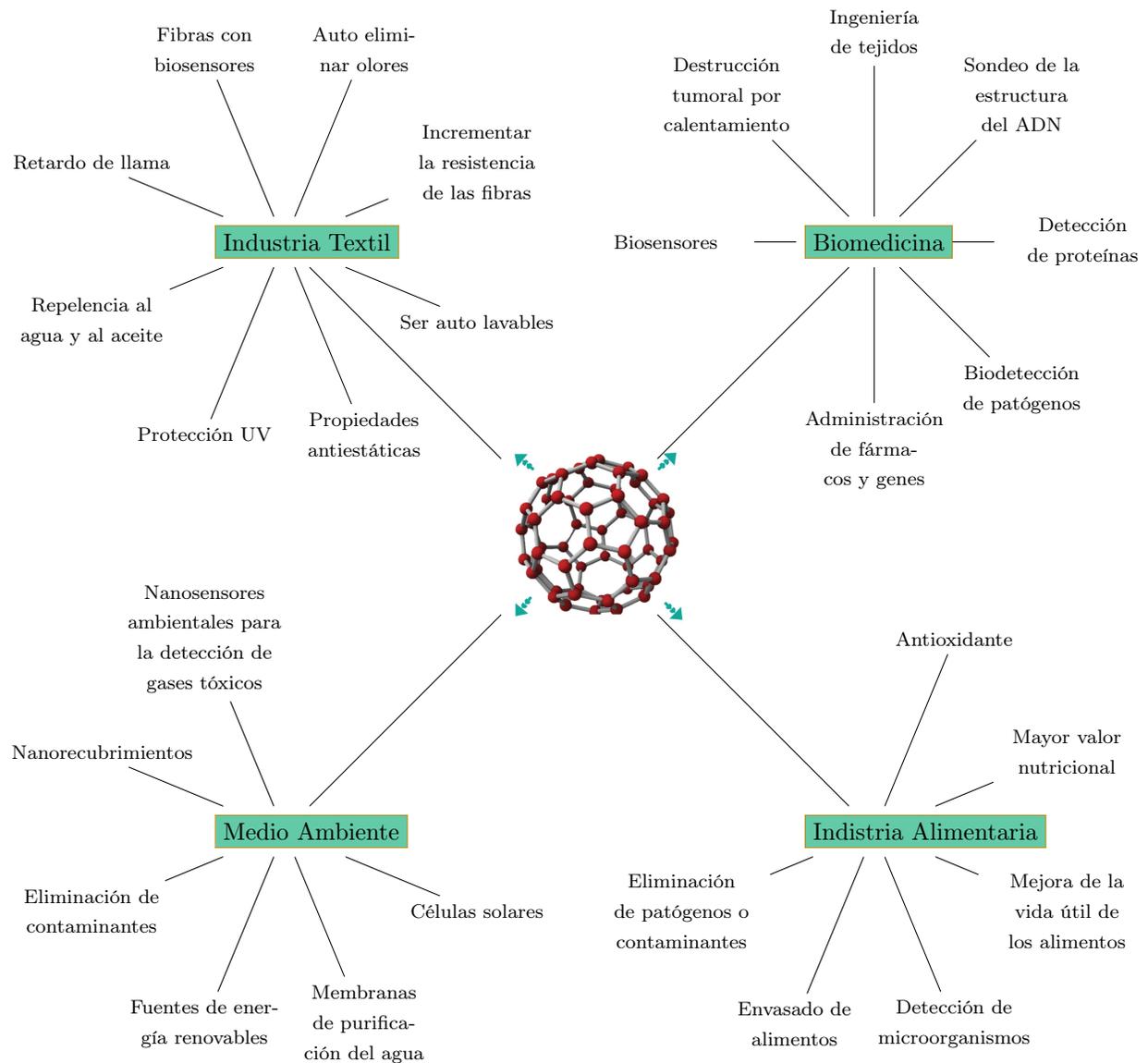
Es un parámetro que representa la magnitud de atracción o repulsión electrostática entre las partículas, manifestada por cualquier partícula en suspensión, es decir, la diferencia de potencial entre el medio de dispersión y la capa estacionaria de fluido unida a la partícula dispersa. Su valor es un indicativo importante de la estabilidad en las dispersiones coloidales, en otras palabras, la vida útil de los materiales. Las partículas con potencial zeta de más de 30 mV, valor negativo o positivo, se estabilizan eléctricamente; en general esto se explica debido a que las fuerzas de repulsión superan las fuerzas de atracción, dando lugar a un sistema estable, por lo que, la solución o dispersión resistirá la aglomeración. Por otro lado, con un bajo potencial zeta las partículas dispersas se pueden unir formando aglomerados y el coloide comenzara a flocular, conjugarse y eventualmente sedimentar por acción de la gravedad, debido a la falta de fuerzas repulsivas causando inestabilidad. Básicamente, para determinar su valor, se mide la velocidad a la que se desplaza una partícula cargada en respuesta a un campo eléctrico.[6]

## Luminiscencia

Es la emisión espontánea de luz producida por medios distintos del calor, por lo tanto, es una forma de radiación de cuerpo frío. Puede ser causada por reacciones químicas, energía eléctrica, movimientos subatómicos o piezoelectricidad. Existen diferentes tipos de luminiscencia, tales como: quimioluminiscencia, bioluminiscencia, electroluminiscencia, fluorescencia, radioluminiscencia, etc.[7] Derivado de la luminiscencia se pueden utilizar técnicas como imagenología óptica, la cual es un procedimiento de imagen molecular, donde se inyectan a través del torrente sanguíneo moléculas productoras de luz para unirse a células o moléculas específicas y luego detectarlas por un dispositivo. Combinar esta técnica con la medicina nuclear presenta una visualización de isótopos para tratamientos médicos.

- \* Radioluminiscencia: es el fenómeno por el cual se produce luz en un material, a partir de la interacción de la radiación ionizante con la materia, como partículas alfa, partículas beta o rayos gamma. Ocurre cuando una partícula entrante de radiación ionizante choca con un átomo o molécula, excitando un electrón orbital a un nivel más alto de energía. La partícula puede provenir de la desintegración radiactiva en el átomo de un radioisótopo, por lo que el electrón regresa a su nivel fundamental emitiendo la energía extra como un fotón de luz. La radioluminiscencia abarca muchos fenómenos causados por diferentes físicas, en los que se incluye en centelleo, la radiación Cerenkov y la inducción de luminiscencia retardada persistente por radiación ionizante. [8]

### 1.1.5. Aplicaciones



## 1.2. Láser

### 1.2.1. Definición

Es un dispositivo que estimula átomos para emitir un haz de luz y amplificarla en longitudes de onda específicas, produciendo un haz de radiación electromagnética. La emisión de luz va en el rango de longitudes de onda visibles, infrarrojas o ultravioletas.

### 1.2.2. Elementos básicos

Como se muestra en la figura 1.6, un láser consiste básicamente en: un medio activo con ganancia óptica, un sistema de bombeo y una cavidad óptica resonante (en donde la luz puede circular). El medio activo se encuentra dentro de la cavidad resonante; es el material que emite la luz y puede ser un sólido, líquido o gas (el gas se encuentra en forma de plasma parcialmente ionizado), su función es amplificar la luz que viaja en él. Para amplificar la luz, el medio activo necesita un aporte de energía, llamado sistema de bombeo (estimula los átomos o moléculas a niveles energéticos superiores al fundamental), este bombeo puede ser un haz de luz (bombeo óptico) o una corriente eléctrica (bombeo eléctrico). La cavidad óptica resonante está compuesta de dos espejos, uno frente al otro, donde la luz viaja repetidamente en trayectos de ida y vuelta, uno de estos espejo es de alta reflectancia y otro un reflector parcial.

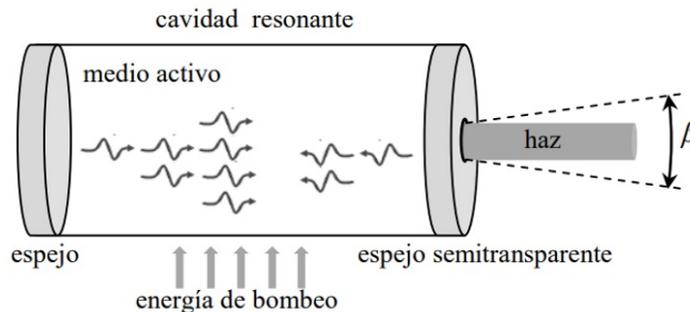


Figura 1.6: *Elementos básicos de un rayo láser.*  
Imagen tomada de [9]

### 1.2.3. Propiedades

#### Monocromaticidad

La luz proviene de una transición atómica con una longitud de onda uniforme, esto es, la luz del láser tiene un solo color espectral (si hacemos pasar el haz a través de un prisma, el haz que entra y sale serán idénticos, figura 1.7) y es casi la luz monocromática más pura disponible. Esta propiedad proviene de dos factores; los láseres generan luz en una banda muy estrecha alrededor de una sola longitud de onda central. En segundo lugar, la cavidad óptica forma un sistema resonante, la oscilación puede ocurrir en las frecuencias de resonancia de esta cavidad; esto conduce a un mayor estrechamiento del ancho de la línea del láser, así que la luz puede ser muy pura en longitud de onda.

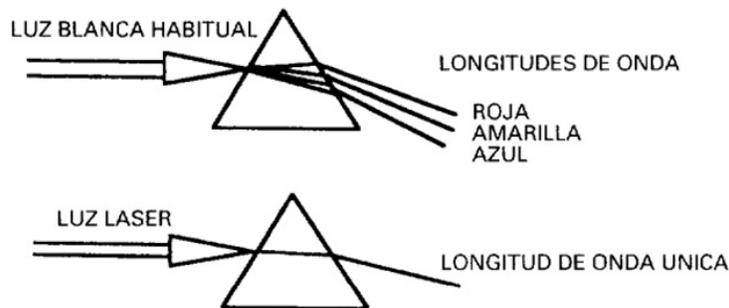


Figura 1.7: *Propiedad del rayo láser: Monocromaticidad.*  
 Imagen tomada de [10]

### Divergencia y direccionalidad

La radiación láser es altamente direccional, lo que implica que es de divergencia muy pequeña. La estructura de la cavidad resonante determina la direccionalidad o la colimación del rayo láser, que a su vez determina la capacidad del haz para ser enfocado en un punto pequeño, es decir, del haz no se dispersa a medida que se aleja de la fuente. Debido a que la cavidad del láser contiene espejos alineados de manera casi paralelos, estos restringen el rayo láser final a un camino perpendicular a los espejos, de aquí surge el grado de colimación. Por lo tanto, la direccionalidad es descrita por el ángulo de divergencia del haz de luz.

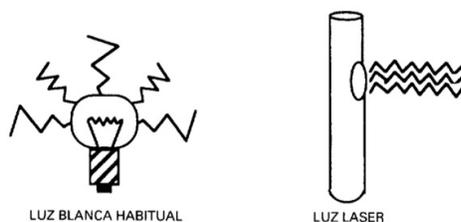


Figura 1.8: *Propiedades del rayo láser: Direccionalidad.*  
 Imagen tomada de [10]

### Coherencia

Se refiere a la perfecta sincronización entre los picos y valles de las ondas de luz, en un rayo láser, conforme estas viajan. Un átomo excitado puede emitir un fotón por otro fotón de la misma frecuencia, es decir, un fotón que salta de un estado a otro puede estimular esta transición de un nivel

superior a un nivel inferior, lo que resulta en la emisión de dos fotones, que es la ganancia. Por lo tanto, los dos fotones emitidos están en fase, lo que significa que la cresta y el valle de la onda asociada con un fotón ocurrirá al mismo tiempo que la onda asociada con el otro fotón. Se producen varios fotones similares y estos fotones tienen una relación de fase fija entre sí. Esta sincronización entre los fotones de varios átomos en el medio activo da como resultado que el rayo láser generado tenga la propiedad de coherencia.

- \* Coherencia temporal: es la capacidad de la luz para mantener una fase constante en un punto del espacio en dos momentos diferentes, separados por retardo  $t$ .
- \* Coherencia espacial: se habla de coherencia espacial si las ondas o fotones en dos puntos cualesquiera en el plano seleccionados al azar mantienen una diferencia de fase constante a lo largo del tiempo.

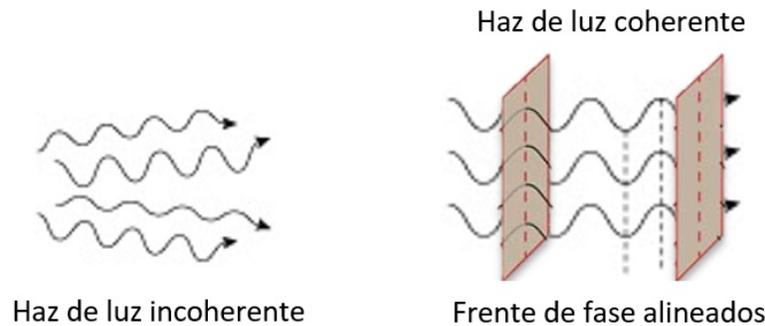


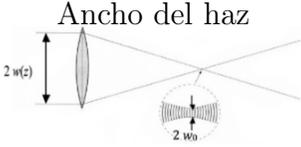
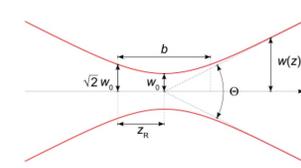
Figura 1.9: *Coherencia entre la luz convencional y la luz láser.*  
 Imagen tomada de [11]

## Brillo

El brillo se define como potencia emitida por unidad de superficie por unidad de ángulo sólido. Por ejemplo, el sol desde su unidad de superficie emite una gran cantidad de radiación, pero se emite en muchas diferentes direcciones. Por otro lado, el rayo láser es altamente direccional con brillo mucho más intenso que el del sol como se experimenta en la superficie de la tierra, por lo mismo, 5 mW de potencia de un rayo láser es más peligroso para el ojo humano que la luz solar directa.

## 1.2.4. Características físicas

Tabla 1.1: Descripción de los parámetros físicos del rayo láser. Datos tomados de [12]

PARÁMETRO DE ESTUDIO	SIMBOLOGÍA	DESCRIPCIÓN	UNIDADES
Energía	$E = hv$	E representa la energía de un fotón donde: $h = constante\ de\ Planck$ y $v = frecuencia$	J
Longitud de onda	$\lambda = \frac{c}{v}$	$\lambda$ representa la longitud de onda de la luz donde: $c = velocidad\ de\ la\ luz$ y $v = frecuencia$	nm
 Ancho del haz	$W_0 = \left(\frac{\lambda Z_0}{\pi}\right)^{1/2}$	$W_0$ representa el radio más pequeño alcanzado por el haz a lo largo de su trayectoria. Donde: $Z_0 = rango\ rayleigh$	$\mu\text{m}$
Ángulo de divergencia	$\tan \theta = \frac{\lambda}{\pi W_0}$	Un ancho de haz pequeño implica un ángulo de divergencia grande y viceversa.	mrad
 Rango Rayleigh ( $Z_R$ )	$Z_R = \left(\frac{\pi}{\lambda}\right)(W_0^2)$	$Z_R$ se define como la distancia a lo largo de la dirección de propagación de un haz desde el ancho del haz hasta que se duplica el área de la sección transversal. Donde: $\lambda = longitud\ de\ onda$ $W_0 = ancho\ del\ haz$	N/A
Periodo de pulso	$\Delta t = \frac{1}{f_{rep}}$	$\Delta t$ representa la cantidad de tiempo entre el inicio de un pulso y el inicio del siguiente.	s
Tasa de repetición	$f_{rep} = \frac{1}{\Delta t}$	Representa la frecuencia con la que se admiten los pulsos. Igual al recíproco del periodo.	Hz
Potencia de pulso	$P_p \approx \frac{E_p}{\tau}$	Potencia de pulso máxima estimada a partir de la energía de pulso, es decir, representa la salida de potencia óptica instantánea máxima por el láser.	W
Densidad de energía o fluencia	$D_e = \frac{E_p}{A}$	La densidad de energía o fluencia es una unidad de energía de pulso láser por área de punto focal (área que esta iluminando) y se utiliza para láseres pulsados.	$J/cm^2$

PARÁMETRO DE ESTUDIO	SIMBOLOGÍA	DESCRIPCIÓN	UNIDADES
Energía de pulso	$E_P = \frac{P_{media}}{f_{rep}} = P_{media} \Delta t$	$E_p$ es una medida de emisión durante un periodo. Cada periodo tiene un solo pulso, y toda la energía emitida durante un periodo completo es entregado por el pulso. La energía de pulso, que se muestra como las regiones sombreadas, es el área bajo un periodo completo de la curva de medición de potencia.	J
Potencia media	$P_{media} = \frac{E_p}{\Delta t} = (E)(f_{rep})$	La potencia media representa la altura en el eje de potencia, si la energía emitida por el pulso se distribuyera uniformemente durante todo el periodo.	W
Ancho del pulso	$\tau = \frac{(P_{media})(\Delta t)}{P_p}$	Es una medida del tiempo entre el comienzo y el final del pulso, generalmente basada en la mitad del máximo de ancho completo (FWHM) de la forma del pulso. También llamada duración del pulso.	s
Densidad de potencia o irradiancia	$D_p = \frac{P_p}{A}$	Se define como la potencia máxima del láser por unidad de área efectiva. Describe la energía total del pulso, así como se distribuye en el espacio como en el tiempo. Se utiliza para determinar como un determinado material responde a la luz láser.	$W/cm^2$

En la figura 1.10 se representa gráficamente la relación de los parámetros del pulso láser descritos en la tabla 1.1.

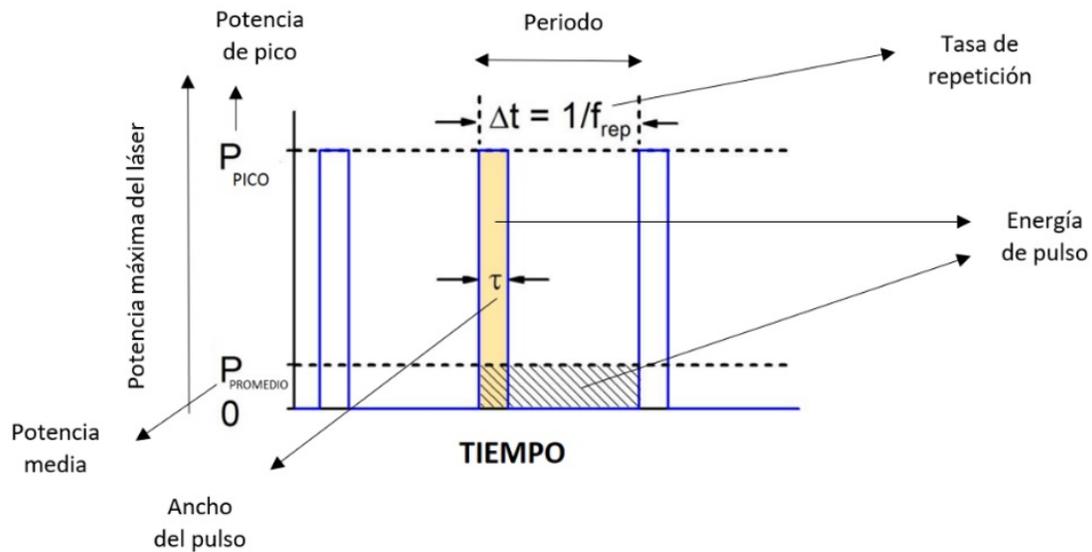


Figura 1.10: Salida pulsada de un generador láser.  
Imagen tomada de [12]

### 1.2.5. Tipos de láser

Los láseres se pueden clasificar de diferentes formas:

#### Rango espectral de la longitud de onda de emisión

Tabla 1.2: Rango espectral de la longitud de onda para algunos ejemplos de rayos láser. Datos tomados de [13], [14]

RADIACIÓN		LONGITUD DE ONDA ( $\lambda$ )	EJEMPLOS DE LÁSER	$\lambda$ (nm)
Ultravioleta (100-400) nm	UV C	100 nm-280 nm	Fluoruro de Argón	193
	UV B	280 nm-315 nm	Cloruro de Xénon	308
	UV A	315 nm-400 nm	Helio-cadmio	325
Visible (400-780) nm		450 nm- 490 nm	Kriptón	476
		490 nm-570 nm	Argón	488
		620 nm-780 nm	Vapor de cobre	510
		620 nm-780 nm	Frecuencia duplicada Nd: YAG	532
Infrarroja (780 nm - 1 mm)	Infrarrojo A	780 nm-1400 nm	Rubí	694
			Titanio: Zafiro	800
	Infrarrojo B	1400 nm-3000 nm	Nd: YAG	1064
			Erbio	1504
Infrarrojo C	3000 nm-1 mm	Fluoruro de hidrogeno	2700	
		$CO_2$	9600	

### Potencia de salida

- \* Baja: menor de 1 W, ejemplo: Helio-Neón y arseniuro de galio con 0.1 W.
- \* Alta: mayor de 1 W, ejemplo: Láser  $CO_2$  (1 kW), Nd: YAG (más de 10 kW).

### Régimen de emisión

- \* Onda continua (CW): el sistema de bombeo suministra continuamente energía (desde su principio hasta su fin) y produce una salida del rayo láser durante un largo tiempo para obtener un láser continuo. La potencia de salida generalmente es baja y estable. Por ejemplo, láser de Helio-Neón, semiconductor, etc.
- \* Pulsado: El modo de operación del pulso trabaja por intervalos que son pulsos de muy corta duración, presentando patrones de repetición y tienen gran potencia de salida con variaciones periódicas en el tiempo. Por ejemplo, Nd: YAG (puede ser pulsado o continuo), rubí, excímero, etc.

### Estado de la materia del medio activo

- \* Sólido: sistemas cuyo medio activo consiste en una matriz sólida, como cristal, vidrio o cerámica, dopada por un ion ópticamente activo (neodimio, cromo, erbio y tulio) que excita los átomos a través de un bombeo óptico. Muchos de estos iones ópticamente activos pertenecen a los lantánidos debido a que los estados excitados de tales iones no están fuertemente acoplados con las vibraciones térmicas de sus redes cristalinas. Por ejemplo: Neodimio: YAG, Nd: vidrio, Rubí, Fibra dopada con erbio, Zafiro dopado con titanio trivalente, Nd:  $YVO_4$  y Erbio: YAG.
- \* Líquido: utiliza un cristal líquido a temperatura ambiente como cavidad resonante a través de un bombeo óptico, esto permite una selección de la longitud de onda de emisión y la polarización del medio activo. Normalmente se emplean láseres de tinte; los cuales generan una banda ancha a partir de los estados de energía excitada de los colorantes orgánicos disueltos en disolventes líquidos. La salida puede ser pulsada o continua y abarca el espectro desde el UV cercano hasta el IR cercano. Por ejemplo: Estilbeno y Rodamina.
- \* Gas: tubo de vidrio o cuarzo sellado donde su medio de ganancia está formado por uno o varias mezclas de gases o vapores que son estimulados por una descarga eléctrica. Requiere un suministro de alto voltaje y una corriente eléctrica de potencia variable para producir una fuente coherente de luz. Por ejemplo:

Helio-Neón;  $CO_2$ ,  $CO$ ,  $N_2$ ; Excímeros (ArF, XeCl y KrF); Argón-iónico; Gas molecular ( $CH_3OH$ ,  $C_2H_2F_2CH_3F$ ) y láseres químicos (productos de reacción como: HF, HCl, HBr,  $CO$ ,  $CO_2$ ).

- \* Semiconductores: laser semiconductor o diodo láser es un diodo que emite luz láser coherente. Formados a partir de una unión p-n y alimentados por una corriente eléctrica. Por ejemplo: Láser de punto cuántico y láser de cascada cuántica.

### 1.2.6. Descripción del láser Nd: YAG.

Dispositivo de emisión láser en estado sólido como medio activo, se compone de un material cristalino claro sintético (granate de itrio y aluminio), dopado con un elemento químico (neodimio), su fórmula química es  $Y_3Al_5O_{12}$ . Funciona en modo pulsado (lámparas de xenón) o continuo (lámparas de tungsteno) y se bombea ópticamente utilizando diodos láser. Los láseres pulsados operan comúnmente en el llamado Conmutación del factor Q-Switching. Emite una longitud de onda principal de 1064 nm (infrarroja), un segundo armónico a 532 nm (láser verde) y un tercer armónico a 355 nm (láser UV). Es un sistema de 4 niveles, es decir, contiene cuatro niveles de energía donde varios electrones, en la estimulación, producen fotones generando un rayo láser coherente de 1.064  $\mu m$ . Sus ventajas son, buenas propiedades térmicas y mecánicas, alta ganancia y bajo consumo de energía. Sus aplicaciones son amplias en distintos campos de estudio, por ejemplo: como soldadura en electrónica y microelectrónica, en cirugía ocular como tratamiento de retina desprendida, corrección de la visión, en tratamientos de termoterapia inducida, eliminación de cánceres de piel, tratamiento de defectos vasculares, etc.

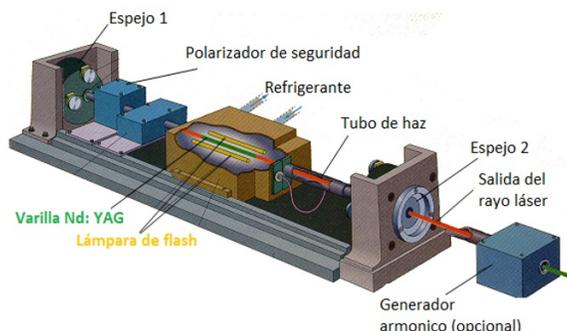


Figura 1.11: *Componentes básicos de un rayo láser Nd: YAG.*  
 Imagen tomada de [15]

### Funcionamiento básico

Como se describió en el apartado 1.2.2 (elementos básicos) y se observa en la figura 1.11, el láser Nd: YAG contiene un medio activo formado por un material sólido cristalino (granate de itrio y aluminio) dopado con neodimio. Al tener 4 niveles de energía, los iones de neodimio de los electrones de estado de menor energía se excitan al estado de energía más alto para proporcionar la acción de láser en el medio activo. Debido a la diferencia de los niveles de energía, los electrones necesitan un bombeo externo, para realizar la transición de un estado a otro; esto es a través de un bombeo óptico tomado de una lámpara flash de xenón (modo pulsado). Contiene un sistema de refrigeración incorporada para mantener la varilla Nd: YAG y la lámpara de xenón a una temperatura menor de  $15^{\circ}$  C. El cristal Nd: YAG está colocado entre dos espejos, a través de una cavidad óptica resonante y cada espejo está recubierto de manera diferente. El espejo 1 es de alta reflectancia y reflejará completamente la luz, el espejo 2 es un reflector parcial, el cual reflejara la mayor parte de la luz, esto permite que una pequeña porción de luz pase a través de él y se produzca el rayo láser.

### 1.2.7. Ablación láser

La ablación con láser (LA) ocurre cuando la radiación láser de alta fluencia y longitud de onda corta interactúan con materiales atenuantes, es decir, es el proceso térmico o no térmico de eliminar átomos de una superficie sólida o líquida irradiando con un haz de láser pulsado o una onda continua intensa (CW). Se habla de termoablación láser cuando la duración del pulso es de picosegundos o más y la densidad de potencia es menor de  $1 \text{ MW}/\text{cm}^2$ , en donde, a bajo flujo del haz, el material se calienta por la absorción del láser, el movimiento térmico de algunas partículas se acelera y una vez que la energía absorbida excede la energía de sublimación, estas partículas se convierten en partículas vaporizadas, es decir, se ablaiona parte del material. A un alto flujo láser, el material se convierte en un plasma. Se usan pulsos láser muy cortos para causar solo un daño mínimo al material durante el proceso, debido a la interacción luz-materia ultracorta.

Por otro lado, a altas densidades de potencia (mayores de  $1 \text{ GW}/\text{cm}^2$ ) con pulsos en el rango de femtosegundos, el tiempo de interacción láser-material es demasiado corto, por lo tanto, no hay difusión de energía térmica, esto hace que la zona irradiada

alcance rápidamente la temperatura de vaporización y las partículas ablacionadas se evaporan en la superficie. Por lo tanto, ocurre una absorción no lineal de la energía del láser y se conoce como proceso de fusión no térmico.

La ablación con láser es una técnica importante para el procesamiento de diversos materiales; se puede utilizar para perforar superficies muy duras como metales o diamantes, producir películas delgadas o nanopartículas, preparar la superficie del material de manera nanocontrolada, entre otras aplicaciones.

Tabla 1.3: *Elementos principales en un sistema de ablación láser. Datos tomados de [16]*

<b>ELEMENTOS PRINCIPALES DE UN SISTEMA LA</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>
Fuente de radiación láser	Puede ser onda continua o láser pulsado.
Blanco	Material objetivo sólido del cual se desean las nanopartículas.
Medio líquido o sustrato	Sus funciones son: confinar a las nanopartículas, que reaccione en el proceso de ablación para formar nanopartículas de distinta composición al blanco y/o recubrir con moléculas orgánicas el nanomaterial generado.
Pluma o plasma	Material vaporizado del blanco por acción del láser y disociado en iones y átomos estimulados.
Cámara de vacío	Para ablación láser pulsada en vacío.

## Mecanismos

Las configuraciones más usuales para los tipos de ablación láser son:

- \* Ablación láser de fase gaseosa: fabricación de nanopartículas o material nanoestructurado a través de la evaporización de una muestra sólida y posteriormente la deposición en el vacío utilizando laser pulsado ultracorto.
- \* Ablación láser pulsada en fase líquida (PLAL): técnica en la cual se hacen incidir pulsos láser sobre un material sólido denominado blanco, el cual se sumerge en un medio líquido (figura 1.12). Se utilizan algunos componentes ópticos como lentes de enfoque y espejos, los cuales se usan para ajustar el haz láser. Un pequeño volumen del blanco se supercalienta, cercano a la superficie y se produce una explosión que expulsa el material. Este material interactúa con la radiación láser incidente formando un plasma que se propaga en la interfaz del blanco sólido y el líquido de confinamiento.

Durante esta síntesis se presentan varios mecanismos: Ionización de material inducida por fotones, formación de fase plasmática, formación de ondas de choque y evolución de la burbuja de cavitación donde hay nucleación de partículas tras la recombinación del plasma en forma de vaporización (fase gas) o colapso (fase líquida). Por lo tanto, la modificación física de la materia inducida por esta técnica debido a la fragmentación del material produce las nanopartículas.

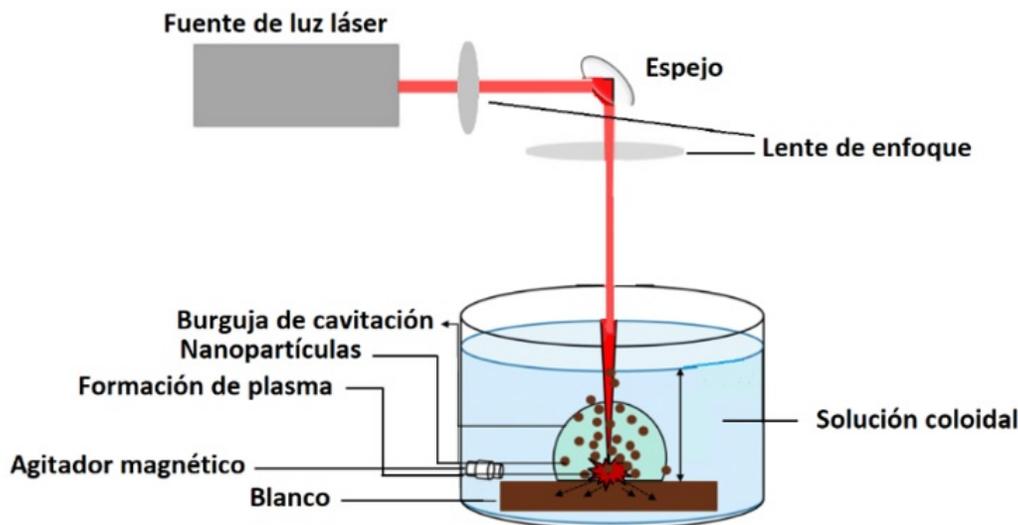


Figura 1.12: *Diagrama esquemático de la obtención de nanopartículas por ablación láser en fase líquida.*

*Imagen tomada de [17]*

### 1.3. Samario-153 ( $^{153}\text{Sm}$ )

Miembro de la serie de los lantánidos con número atómico 62. Radionúclido artificial que se desintegra en un nucleido hijo estable ( $^{153}\text{Eu}$ ) emitiendo partículas  $\beta^-$ : 807.6 KeV (18.4%), 704.4 keV (49.4%) y 634.7 keV (31.3%) y fotones  $\gamma$  de 103.2 keV (29.3%), 69.7 keV (4.7%) y 97.4 keV (0.8%) lo que ayuda a estudiar el tratamiento de tumores malignos, incluidos el cáncer de pulmón, próstata y mama, además de realizar diagnóstico por imágenes de la biodistribución del radionúclido utilizando una cámara gamma. Tiene un periodo de semidesintegración de 46.27 horas y una tasa de dosis relativamente alta. Se puede producir a partir de la reacción  $^{152}\text{Sm} (n, \gamma) ^{153}\text{Sm}$  a través de la activación de neutrones al bombardear el nucleido principal estable de  $^{152}\text{Sm}$  al 98%, cuando en estado natural el  $^{152}\text{Sm}$  se encuentra en un 26.75%, por un flujo de neutrones térmicos en un reactor nuclear, formándose de la captura de neutrones de  $^{152}\text{Sm}_2\text{O}_3$ .

### 1.3.1. Uso en medicina

Tabla 1.4: Principales usos del radioisótopo  $^{153}\text{Sm}$  en medicina

PADECIMIENTO	DESCRIPCIÓN GENERAL	USO DE $^{153}\text{Sm}$
Metástasis ósea	Se produce cuando las ciertas células cancerosas se propagan (hacen metástasis) a un hueso, puede ocurrir con mayor frecuencia en la columna vertebral, la pelvis o fémur, húmero, las costillas y el cráneo.	Tratamiento paliativo con $^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$ .
Artropatía hemofílica	La hemofilia es una Enfermedad que afecta la coagulación de la sangre, por tanto, la artropatía hemofílica es el resultado de los sangrados repetitivos de la destrucción articular, las articulaciones comprometidas con mayor frecuencia son las rodillas, codos, tobillos y con menor frecuencia las caderas, hombros y muñecas.	Tratamiento con $^{153}\text{Sm} - \text{HA}$
Cáncer de próstata	Enfermedad con presencia de células malignas ubicadas en los tejidos de la próstata.	Radioterapia con $^{153}\text{Sm}$
Cánceres de hígado primarios y metastásicos	Cáncer que se ha diseminado al hígado desde alguna otra parte del cuerpo.	Uso de microesferas de $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm}_2\text{O}_3\text{-PS}$ como agente teragnóstico para la radioembolización hepática.

### 1.3.2. Óxido de samario ( $\text{Sm}_2\text{O}_3$ )

Su descripción física es en forma de polvo amarillo pálido (su color es resultado de transiciones ópticas f-f), es un sesquióxido dieléctrico y las nanopartículas de óxido de samario tienen una estructura cristalina cubica, son estables debido a su transición electrónica y contienen propiedades ópticas, catalíticas, magnéticas y eléctricas.

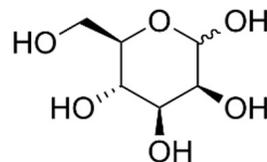
Su configuración electrónica es: Sm  $[\text{Xe}]4f^66s^2$  y O  $[\text{He}]2s^22p^4$ . Pertenece al grupo de los óxidos de metales de transición interna, específicamente a los lantánidos (contiene al metal de transición en estado de oxidación +3) y al tener electrones desapareados en el orbital 4f dan lugar a momentos magnéticos. Una propiedad de los lantánidos es la luminiscencia debido a transiciones dentro de la capa 4f, ya que esta capa se encuentra protegida por electrones de la capa  $5s^2$  y  $5p^6$ , el Sm con estado de oxidación M3+  $[\text{Xe}]4f^5$  en presencia de ligantes orgánicos con átomos donadores, hace que aumente su luminiscencia en las regiones del visible al infrarrojo cercano, debido a que los

ligantes transmiten la energía al ion metálico central del complejo.

## 1.4. Manosa ( $C_6H_{12}O_6$ )

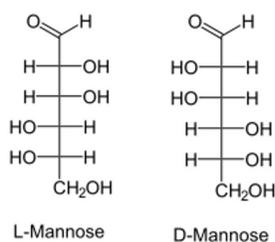
Azúcar simple o monosacárido de la serie de carbohidratos aldohexosa (seis átomos de carbono con un grupo funcional aldehído) y forma parte de algunos polisacáridos de las plantas y en algunas glucoproteínas animales.

La manosa es una piranosa ya que puede derivarse del anillo de seis lados formado por cinco átomos de carbono y uno de oxígeno, por ello en su forma cíclica se denomina manopiranososa.



$\beta/\alpha$ -Manopiranososa

Existe en la forma D y la forma L, siendo la forma D la más abundante de manera natural. Se puede formar por la oxidación de manitol o a partir de la glucosa. Es importante en el metabolismo, especialmente en la glicosilación de algunas proteínas, su principal función es producir energía y participa en la regulación inmune de las células como un prebiótico.



Debido a estudios recientes, se sabe que los tumores sufren cambios en el metabolismo celular, esto revela vulnerabilidad de las células tumorales debido a que muchos de ellos exhiben una mayor absorción de glucosa, de ahí el estudio sobre como las células tumorales responden a

diferentes formas de azúcar. Las alteraciones en los metabolitos intracelulares y extracelulares que acompañan a la reprogramación metabólica asociada al cáncer tienen efectos sobre la expresión genética, la diferenciación celular y el microambiente tumoral. La manosa monosacárida causa retraso y reduce efectivamente el crecimiento de varios tipos de tumores in vitro, mejora la muerte celular en respuesta a las principales formas de quimioterapia y desempeña un papel importante en la modificación química de medicamentos contra el cáncer y nanovacunas. Esto se ha probado en experimentos con ratones después de la administración oral de manosa, sin afectar su peso y salud [18]. Mecánicamente la manosa se absorbe como manosa-6-fosfato en las células por el mismo transportador que la glucosa. Por lo tanto, la administración

de manosa con quimioterapia convencional afecta los niveles de proteínas antiapoptóticas lo que resulta a la sensibilización a la muerte celular [19]. Por tanto el uso de manosa es una buena alternativa para el tratamiento del cáncer aplicable a múltiples tipos de tumores.

### 1.4.1. Funcionalización de nanopartículas con manosa

Se han investigado varias contribuciones en el uso de nanopartículas funcionalizadas con manosa. Se reportó un estudio sobre el desarrollo de nanopartículas (dendrimeros) con manosa para la administración dirigida a macrófagos. Estas nanopartículas funcionalizadas con manosa (mDNP) se sintetizaron para facilitar la absorción activa a través del receptor de manosa expresado exclusivamente por macrófagos utilizando dendrímero de poliamidoamina [20].

En otro estudio reportado, se informa sobre el desarrollo de NP de fosfato de calcio (CP) modificadas con manosa y bifosfonato como vehículo eficiente de administración de vacunas al dirigirse a los receptores de lectina de tipo C en células presentadoras de antígenos (APC), se demostró que las nanopartículas (CP) modificadas con manosa están monodispersadas para una mejor absorción por parte de las APC y, posteriormente, inducen la presentación e inmunoestimulación del antígeno [21].

Otro estudio demuestra el uso de nanopartículas de oro (AuNps) funcionalizadas con manosa y radiomarcadas con  $^{99m}Tc$  para la detección de ganglios linfáticos centinela, en donde se describe un método alternativo para funcionalizar AuNps comerciales con manosa. Se probaron varios niveles de manosa; la molécula tiolato hidrazinonicotinamida-glicina-glicina-cisteína (HYNIC) también se utilizó para  $^{99m}Tc$  radioetiquetado. Las imágenes SPECT revelaron que,  $^{99m}Tc - AuNP$  radiomarcados con tecnecio y funcionalizados con manosa pueden rastrear y acumularse en los ganglios linfáticos de manera similar a la comercial  $^{99m}Coloide$  Tc-Azufre, comúnmente utilizado en la práctica clínica para la detección de ganglios linfáticos centinela [22].

## 1.5. Ganglio linfático centinela

El sistema linfático está formado por vasos, ganglios y líquido linfático, el cual drena a los tejidos del cuerpo. Los ganglios linfáticos son pequeñas redes en forma de frijol ubicadas a lo largo de los vasos linfáticos y están diseñados para atrapar células extrañas o anormales (como bacterias, células cancerosas y otros productos de desecho) que pueden estar contenidas en este líquido.

Aunque el líquido del tejido mamario eventualmente drena a muchos ganglios linfáticos, el líquido generalmente drena primero a través de uno o solo unos pocos ganglios linfáticos cercanos. Tales ganglios linfáticos se llaman ganglios linfáticos centinela y son el primer drenaje linfático que se encuentra cerca del tumor, que pueden advertir metástasis ocultas [24].

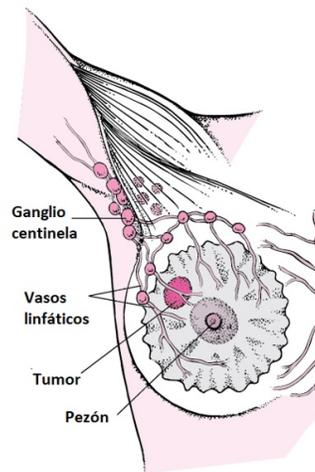


Figura 1.13: *Imagen de la ubicación del ganglio linfático centinela en el cuerpo humano*

*Imagen tomada de [23]*

La propagación de algunas formas de cáncer generalmente sigue una secuencia ordenada, diseminándose primero a los ganglios linfáticos regionales, luego a las más cercanos y así sucesivamente, ya que el flujo de linfa es direccional. Si no hay tumor presente en un ganglio linfático centinela, es poco probable que el tumor esté presente en cualquiera de los otros ganglios. El mapeo de ganglio linfático centinela se ha utilizado para los cánceres de muchos órganos (incluyendo la piel, la mama, el colon, la tiroides, la cabeza y el cuello).

## 1.6. Irradiación neutrónica

Proceso de exposición a neutrones libres en forma de radiación ionizante emitidos a través de los fenómenos de fisión o fusión nuclear, desintegración radiactiva o reacciones de las interacciones de partículas.

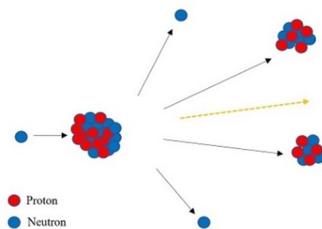


Figura 1.14: *Irradiación neutrónica a un núcleo estable.*

*Imagen tomada de [25]*

Al reaccionar los neutrones libres con los núcleos de otras moléculas se forman nuevos radioisótopos y a este proceso se le denomina activación de neutrones. Debido a que los neutrones no tienen carga eléctrica solo pueden interactuar con el núcleo y al hacer esto el núcleo puede absorber el neutrón, al tener un neutrón adicional se transforma en un isótopo inestable o radioisótopo (material

radiactivo) con energía extra a través de un proceso llamado captura de neutrones. Los átomos para volver a un estado de estabilidad deben expulsar la energía extra mediante la liberación de partículas alfa, beta y gamma. Esto se lleva a cabo en reactores nucleares de investigación o aceleradores de partículas.

### **1.6.1. Análisis por activación neutrónica**

La activación de neutrones es un método muy sensible de análisis cuantitativo. Tiene el potencial para determinar la composición elemental de un material mediante el análisis de diferentes energías. Se usa para experimentos de difracción y dispersión con el fin de evaluar las propiedades y estructuras de los materiales, para el tratamiento de tumores cancerígenos debido a la alta penetración y capacidad de daño a las estructuras celulares, para modificar radioisótopos médicos que sean lo suficientemente potentes para crear niveles detectables de radiación dentro del organismo cuando se incorporen a él, sin provocar daños al paciente, como agente de contraste y etiquetado para las exploraciones médicas, entre otras aplicaciones.

## CAPÍTULO 2

# PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se han investigado nanopartículas marcadas con tecnecio para la detección del ganglio linfático centinela en pacientes con cáncer de mama, sin embargo, el tiempo de vida media del tecnecio-99m limita realizar cirugías radioguiadas hasta 24 h posteriores al estudio diagnóstico, por lo que el estudio de nanopartículas de samario (con tiempo de vida media de 46.3 h) funcionalizadas con manosa resultaría ser una buena alternativa para este tipo de estudio, o bien como alternativa terapéutica para el tipo de cáncer de mamá, debido a la capacidad de la emisión beta ( $\beta$ ) de producir una dosis absorbida de radiación capaz de ocasionar citotoxicidad en las células de cáncer.

## CAPÍTULO 3

# PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La caracterización por espectroscopia de IR, UV-Vis, microscopia por transmisión de electrones (TEM) y por dispersión de luz dinámica (DLS) de nanopartículas de óxido de samario preparadas por termoablación láser y funcionalizadas con manosa proporcionará una alternativa de uso para la detección y tratamiento del ganglio linfático centinela?

# CAPÍTULO 4

## JUSTIFICACIÓN

La investigación sobre radiofármacos basados en nanopartículas para el tratamiento de diversos cánceres es de interés en el ámbito de la salud humana a nivel mundial. En particular, en el laboratorio Nacional de Investigación y Desarrollo de Radiofármacos (ININ-INCan, CONACyT), se ha producido y patentado nanopartículas de oro (AuNPs) con reconocimiento molecular específico (funcionalizadas con manosa) marcadas con  $^{99m}\text{Tc}$  para la detección de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama, así como AuNPs funcionalizadas con péptidos antiangiogénicos para radioterapia dirigida en tumores sólidos. No obstante, el tiempo de vida media del  $^{99m}\text{Tc}$  (6 h) limita realizar cirugías radioguiadas hasta 24 h posteriores al estudio diagnóstico por imagen SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único), por lo que el uso de nanopartículas de  $^{153}\text{Sm}$  (con tiempo de vida media 46.3 h) funcionalizadas con manosa resultaría ser una alternativa viable.

El  $^{153}\text{Sm}$  es un emisor de partículas beta y fotones gamma que permite la realización de imágenes después del tratamiento, comercialmente es administrado en forma de complejo con el ácido etilendiaminotetrametil fosfónico (EDTMP). Indicaciones de su uso demuestran que puede emplearse en la paliación del dolor, detección de metástasis, en pacientes que han desarrollado simple o múltiples metástasis óseas, comúnmente a cánceres primarios de mama, pulmón y próstata. A través de este tratamiento se han realizado diversos estudios para evaluar la toxicidad en el uso del radioisótopo, dentro de los efectos secundarios reportados produce una mielosupresión leve y transitoria, en algunos casos (dependiendo la dosis administrada y el tipo de paciente), es decir, una disminución en el recuento de glóbulos blancos y plaquetas entre la tercera y quinta semana después de la administración, recuperando los niveles basales a partir de las 8 semanas. No hay reportes de contraindicaciones, tampoco se han detectado

efectos adversos mayores. Como efectos secundarios leves no hematológicos, se puede presentar náuseas y vómito [26]-[29]. Estas investigaciones se han realizado con dosis altas de hasta 30 mCi/Kg, por lo tanto, su uso y toxicidad permiten el estudio en pacientes con cáncer de mama, como un agente teragnóstico prometedor, por lo que será necesario realizar un estudio más detallado para determinar la dosis óptima, toxicidad y eficacia del radionúclido conjugado a la biomolécula. La disponibilidad de samario en forma de nanopartículas funcionalizadas con biomoléculas masa de lantánidos es suficiente para obtener radiofármacos con actividades adecuadas para uso médico directo (Ejemplo: 100  $\mu\text{g}$  de  $^{153}\text{Sm}$  en forma de nanopartículas, 100 nm,  $3 \times 10^9$  NPs/mL, actividad teórica alcanzada de 0.33 GBq/mL).

## CAPÍTULO 5

# HIPÓTESIS

La caracterización fisicoquímica de nanopartículas de  $^{153}\text{Sm}$  preparadas por termoablación láser y funcionalizadas con manosa y posteriormente activadas por irradiación neutrónica proporcionarían bases científicas para el uso de estas, permitiendo un mejor tratamiento y detección del ganglio linfático centinela en pacientes con cáncer de mama.

# CAPÍTULO 6

## OBJETIVOS

### 6.1. General

Preparar por termoablación láser y caracterizar por espectroscopia de infrarrojo (IR), UV-Vis, microscopia por transmisión de electrones (TEM) y por dispersión de luz dinámica (DLS), nanopartículas de óxido de samario conjugadas a manosa, así como estudiar el efecto de sus propiedades estructurales al activarlas por irradiación neutrónica en el reactor Triga Mark III.

### 6.2. Específicos

- 6.2.1. Sintetizar nanopartículas de óxido de samario por irradiación láser.
- 6.2.2. Conjugar manosa a la superficie de nanopartículas de óxido de samario de 10 nm por reacción espontánea en solución acuosa alcalina, purificarlas y formularlas en agua inyectable.
- 6.2.3. Obtener la caracterización por espectroscopia IR y UV-Vis de las nanopartículas (NPs) de  $Sm_2O_3$ -NPs y  $Sm_2O_3$ -NPs-Manosa.
- 6.2.4. Evaluar el potencial Z y distribución del tamaño de partícula de  $Sm_2O_3$ -NPs,  $Sm_2O_3$ -NPs-Manosa por dispersión de la luz dinámica (DLS).
- 6.2.5. Obtener imágenes TEM de NPs de  $Sm_2O_3$ -NPs y  $Sm_2O_3$ -NPs-Manosa.
- 6.2.6. Activar por irradiación neutrónica en el reactor Triga Mark III las  $Sm_2O_3$ -NPs y  $Sm_2O_3$ -NPs-Manosa.
- 6.2.7. Caracterizar por IR, UV-Vis, DLS y TEM las nanopartículas irradiadas de  $Sm_2O_3$ -NPs y  $Sm_2O_3$ -NPs-Manosa a fin de evaluar el efecto de la radiación neutrónica en sus propiedades estructurales.

# CAPÍTULO 7

## DISEÑO METODOLÓGICO

### 7.1. Especificaciones generales del láser Nd: YAG

En el Laboratorio Nacional de Investigación y Desarrollo de Radiofármacos (LANIDER) del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares se hizo uso de un láser de estado sólido (materia del medio activo) Neodimio: YAG. Marca: Quantel, modelo: Q-Smart 100. La tabla 7.1 muestra la ficha técnica del fabricante, donde podemos observar los parámetros generales del láser pulsado:

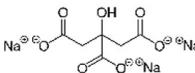
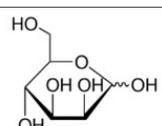
Tabla 7.1: *Parámetros generales del láser Nd: YAG. Datos tomados de [30]*

<b>PARÁMETROS DEL HAZ LÁSER</b>	<b>LONGITUD DE ONDA FUNDAMENTAL (1064 nm)</b>	<b>SEGUNDO ARMÓNICO (532 nm)</b>
Tasa de repetición [Hz]	1 - 21	1 - 21
Energía de pulso [mJ]	112.2	45.9
Ancho de pulso [ns]	7.13	5.45
Divergencia al 86.5% [mrad]	0.88	0.51
Diámetro del haz [mm]	3.87	3.56
Temperatura de funcionamiento [°C]	15 - 30	15 - 30

Durante las irradiaciones se determinó la energía total del láser midiendo la energía por pulso entregada a través de un sensor de energía picoeléctrico, marca: Thorlabs, de revestimiento cerámico, modelo:ES220C. Este sensor se configuro para medir los niveles de energía con un conteo de 60 pulsos a 1 Hz para la longitud de onda fundamental a 1064 nm y su segundo armónico a 532 nm.

## 7.2. Reactivos

Tabla 7.2: *Reactivos usados para la síntesis de NPs.*

TIPO DE REACTIVO	FÓRMULA MOLECULAR	ESTRUCTURA QUÍMICA	CARACTERÍSTICAS	PROVEEDOR
Óxido de samario	$Sm_2O_3$	$(2Sm^{3+})(3[O]^{2-})$	Polvo, pureza 99.9 %	Sigma-Aldrich
Agua purificada nivel 1	$H_2O$	H-O-H	Líquido, transparente, incoloro	Equipo Milli-Q, ININ
Agua estéril para uso inyectable	$H_2O$	H-O-H	Agua inyectable esterilizada y libre de pirógenos	PiSA
Citrato de sodio	$Na_3C_6H_5O_7$		Solución líquida	Sigma-Aldrich
Manosa	$C_6H_{12}O_6$		Polvo, pureza 99.4 %	Sigma-Aldrich

## 7.3. Arreglo experimental por PLAL para la obtención de $Sm_2O_3$ -NPs y $Sm_2O_3$ -NPs-Manosa

Con el reactivo de  $Sm_2O_3$  se pesaron 300 mg y se elaboraron comprimidos circulares de 10 mm de diámetro y 3 mm de ancho a través de compresión manual con una prensa hidráulica a 3000 psi. Para cada experimento se hizo el mismo arreglo observado esquemáticamente en la figura 7.1. El láser Nd: YAG se colocó frente a un espejo altamente reflectivo a  $45^\circ$  de la normal, de tal manera que el haz incidiera en él, y la luz que refleja pudiera pasar a través de una lente biconvexa, cuya distancia focal coincidiera con la superficie del sólido.

Los medios líquidos fueron: a) solución de citrato de sodio a 1 mM y b) solución conteniendo manosa a una concentración de 1 mg/mL. Para ambas pruebas se colocó un comprimido circular en el fondo de un vaso de precipitados, al cual se le añadieron los medios líquidos correspondientes para cada experimento. Sobre la superficie del comprimido se le hizo incidir un haz láser pulsado Nd: YAG, enfocado a través de una lente biconvexa N-BK7 Bi-Convex Thorlabs, a una distancia focal de 20 cm. Para la funcionalización de las nanopartículas con manosa, la biomolécula fue previamente disuelta en la solución acuosa donde las nanopartículas fueron formadas por termoablación láser con el objetivo de estabilizarlas por interacción electrostática o enlace covalente con los átomos del lantánido  $Sm^{3+}$  no reducidos presentes en la superficie de las nanopartículas.

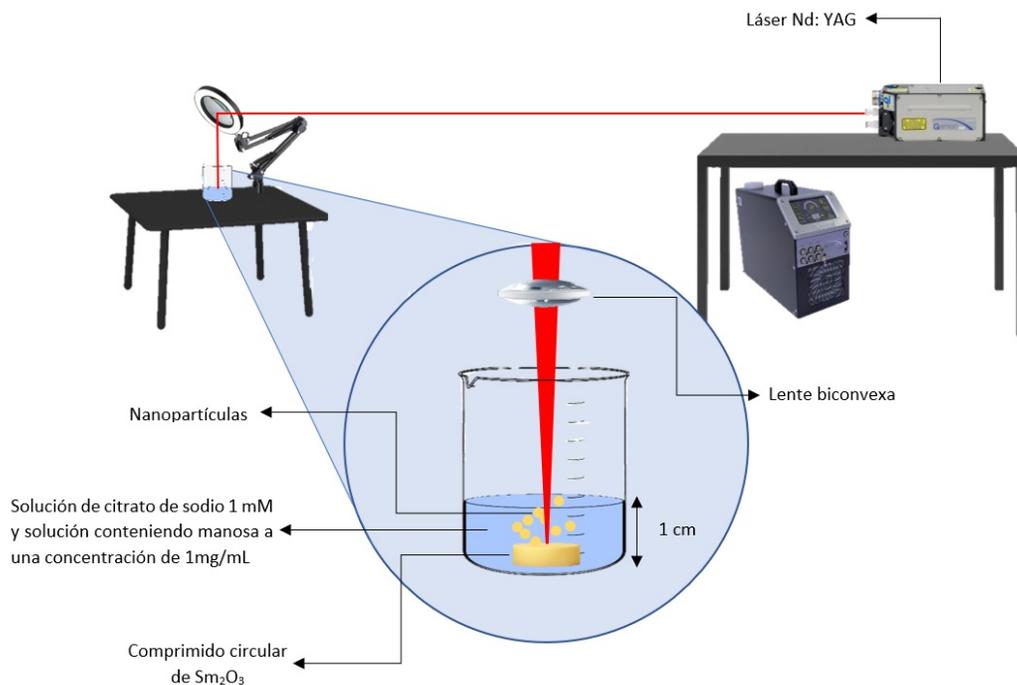


Figura 7.1: Esquema del arreglo experimental usado en la síntesis por PLAL para la obtención de  $Sm_2O_3$ -NPs y  $Sm_2O_3$ -NPs-Manosa.

## 7.4. Activación neutrónica de $Sm_2O_3$ -NPs

Las nanopartículas  $Sm_2O_3$ -NPs obtenidas de la síntesis por PLAL, se activaron por irradiación neutrónica, utilizando 20 mg de muestra y se irradiaron en el reactor Triga MARK III del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, durante un tiempo de 20 h a un flujo de  $1 \times 10^{13} n/cm^2 s$ , en la posición SIFCA, para producir por captura electrónica  $^{153}Sm_2O_3$ -NPs. Posteriormente el sistema se dejó decaer ( $>8$  vidas medias, aproximadamente 20-30 días) para realizar su posterior caracterización y evaluar sus propiedades estructurales post-irradiación neutrónica.

## 7.5. Caracterización fisicoquímica

Para efectuar el estudio de las nanopartículas, se realizó la caracterización de sus propiedades fisicoquímicas en sus diferentes síntesis, a través de las técnicas TEM, FTIR, UV-Vis, determinación del diámetro hidrodinámico por dispersión de luz dinámica (DLS) e imagen óptica de luminiscencia.

### 7.5.1. Estructura y composición química

- \* Espectroscopia FTIR: el estudio se realizó a través de un sistema de microscopía infrarroja Perkin-Elmer System 2000 con plataforma ATR (reflexión total atenuada) por transformada de Fourier, los espectros se obtuvieron en un rango de  $(4000 \text{ a } 400) \text{ cm}^{-1}$ , a resolución de 1 cm y un barrido de 20 repeticiones. Se analizaron las nanopartículas  $Sm_2O_3$ -NPs y  $Sm_2O_3$ -NPs-Manosa antes de su

activación neutrónica y después de su decaimiento radiactivo.

- \* UV-Vis: las nanopartículas  $Sm_2O_3$ -NPs y  $Sm_2O_3$ -NPs-Manosa fueron analizadas para determinar su espectro de absorción en la región ultravioleta visible a través del espectrofotómetro Perkin-Elmer Lambda Bio, usando una celda de cuarzo de 1 cm (la cual antes de usarse se lavó con etanol para limpiarla y evitar errores). Primero se introdujo un blanco con agua inyectable para realizar la corrección por fondo y posteriormente se introdujo la muestra para ser analizada, con barridos en el rango de (200 a 350) nm. Las nanopartículas se analizaron antes de su activación neutrónica y después de su decaimiento radiactivo, empleando como solvente agua tipo I.

### 7.5.2. Carga superficial y estado de aglomeración

- \* Potencial Zeta: el valor se estableció a través del analizador de partículas Nanotracs wave modelo: MN401. Las muestras de las nanopartículas  $Sm_2O_3$ -NPs se disolvieron en soluciones acuosas antes y después de su activación neutrónica. Con una longitud de onda de 657 nm, campo eléctrico de 14.38 V/cm, 21°C, tiempo de muestreo de 128  $\mu$ s, analizando la muestra por triplicado.

### 7.5.3. Tamaño de las nanopartículas, morfología, estado de aglomeración y distribución de tamaño

- \* TEM: las nanopartículas  $Sm_2O_3$ -NPs fueron analizadas para determinar su tamaño, forma, distribución y estado de aglomeración utilizando el microscopio electrónico de transmisión de alta resolución JEOL JEM2010 HT a un voltaje de aceleración de 200 kV. Las muestras fueron preparadas colocando una gota de la solución en rejillas de cobre recubiertas por carbono (especiales para TEM) a partir de las distintas soluciones de nanopartículas, posteriormente, se dejaron secar durante 15 minutos y se realizó el estudio. Utilizando el programa ImageJ se realizó el análisis de distribución de tamaño, cuantificando alrededor de 300 nanopartículas. Estas NPs se analizaron antes de su activación neutrónica y después de su decaimiento radiactivo.
- \* DLS: a través de la técnica por dispersión de luz dinámica, se realizó la determinación del potencial zeta (para conocer el estado de aglomeración y la carga superficial de las NPs en suspensión) y el diámetro hidrodinámico de las nanopartículas  $Sm_2O_3$ -NPs, utilizando un analizador de partículas Nanotracs wave, modelo MN401. Las muestras se analizaron en soluciones acuosas a una concentración de 100  $\mu$ L de muestra, diluida en un volumen de 1mL, con longitud de onda de 657 nm y 21 °C, con una corriente de 15.79 mA y un tiempo de muestreo de 128  $\mu$ s. Estos análisis se realizaron por triplicado, antes de su activación neutrónica y después de su decaimiento.

#### 7.5.4. Imagen Óptica

Las propiedades de luminiscencia Cerenkov se obtuvieron de los viales que contenían los polvos de las radionanopartículas de  $^{153}\text{Sm}_2\text{O}_3$ -NPs después de su activación neutrónica, en el equipo Bruker, con sistema óptico preclínico multimodal Xtreme, sin filtros de emisión para comprobar la radioluminiscencia y con filtros de 535, 600, 700, 750, 790 y 800 nm para obtener el espectro de intensidad de luminiscencia (fotones/segundo/ $\text{mm}^2$  en función de su longitud de onda).

Los viales que contenían los polvos de las radionanopartículas de  $^{153}\text{Sm}_2\text{O}_3$ -NPs fueron fotografiados antes y después de su activación neutrónica en presencia y ausencia de luz, con el propósito de observar las diferencias de color y radioluminiscencia que son observables a simple vista.

# CAPÍTULO 8

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 8.1. Determinación de los parámetros físicos utilizados en la irradiación por termoablación láser pulsada en líquidos

En general hay dos parámetros modificables en la técnica PLAL: parámetros de material (blanco y solvente) y parámetros de la irradiación láser que van desde la energía de irradiación, longitud de onda, frecuencia, tiempo de duración del pulso y punto de daño en el blanco. Estas características de la radiación láser se enfocan con la finalidad de lograr los valores de energía por unidad de área (fluencia de energía) por encima del umbral de ablación. Por lo tanto, para este proyecto se realizaron varios experimentos en la síntesis de nanopartículas  $Sm_2O_3$ -NPs, variando la frecuencia de repetición, como se muestran esquemáticamente en la tabla 8.1

Tabla 8.1: Variación de frecuencia para la determinación de los parámetros físicos en la síntesis por PLAL.

ENERGÍA DE PULSO [mJ]	FRECUENCIA DE REPETICIÓN [Hz]	TIEMPO DE IRRADIACIÓN [min]	DIÁMETRO HIDRODINÁMICO [nm]	No. DE POBLACIÓN NPs (%)
47.194	20	10	1674	75
			466	22
			103.9	3
47.194	10	10	183	89
			1583	11
47.194	5	10	161	2
			1639	98

La tabla 8.1 muestra los resultados obtenidos para el diámetro hidrodinámico y el porcentaje de población de las nanopartículas obtenidos por DLS, variando la frecuencia de repetición. También se realizaron otras irradiaciones, manteniendo constante la energía en (13.306 y 25.419) mJ, sin embargo, los resultados no fueron convergentes.

De acuerdo con los monitoreos realizados, se concluyó que los parámetros a usar para la irradiación láser con mejores resultados en tamaño y número de población fueron 47.194 mJ de energía a una frecuencia de 10 Hz y un tiempo de irradiación de 10 min.

## 8.2. Síntesis y conjugación de manosa a la superficie de las nanopartículas por PLAL para la obtención de $Sm_2O_3$ -NPs y $Sm_2O_3$ -NPs-Manosa

Para ambos experimentos, se hizo el mismo arreglo construido en laboratorio para la implementación del método por termoablación láser de un sólido sumergido en un ambiente líquido. La imagen de la configuración experimental, se observa en la figura 8.1.

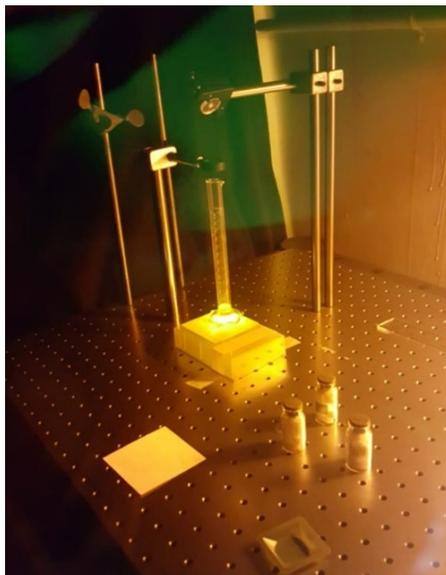


Figura 8.1: Configuración experimental usada en la síntesis por PLAL para la obtención de  $Sm_2O_3$ -NPs y  $Sm_2O_3$ -NPs-Manosa

Para la prueba se colocó un comprimido circular del reactivo  $Sm_2O_3$  en el fondo de una probeta (con capacidad de 50 mL), al cual se le añadió, para el primer experimento, una solución de citrato de sodio a 1 mM para la síntesis de  $Sm_2O_3$ -NPs y en la segunda prueba, manosa a una concentración de 1 mg/mL previamente disuelta en la solución acuosa de citrato para la obtención de  $Sm_2O_3$ -NPs-Manosa; hasta alcanzar una altura de 1 cm, con un volumen final de 2 mL. Sobre la superficie del comprimido se le hizo incidir un haz láser pulsado Nd: YAG con longitud de onda de 532 nm, el cual se colocó frente a un espejo altamente reflectivo a  $45^\circ$  de la normal, posteriormente el haz incidió en el espejo, y la luz que reflejó pasó a través de una lente biconvexa, a una distancia focal de 20 cm con una energía de 47.194 mJ/pulso y una tasa de repetición de 10 Hz (irradiancia de  $16 \text{ Watts/cm}^2$ ), observando la formación de las nanopartículas a través del enturbiamiento de la solución acuosa.

Usando su segundo armónico (532 nm de longitud de onda) y una duración de 10 min para cada irradiación, como resultado de este proceso, una capa delgada del

blanco se eliminó de la superficie generando un punto de daño de  $(0.9 \pm 0.2)$  mm, como se observa en la figura 8.2. Una vez concluido cada experimento, se recuperó el líquido irradiado que contenía a las nanopartículas y se purificaron ambos sistemas mediante lavados con agua tipo I vía ultracentrifugación (2500 g / 0.5 h) utilizando membranas de 100 kD. Finalmente los sistemas se esterilizaron por filtración ( $0.22 \mu\text{m}$ ) y se liofilizaron por 19 horas para su posterior caracterización química e irradiación neutrónica.



Figura 8.2: *Extracción inducida por termoablación láser en el comprimido circular de  $\text{Sm}_2\text{O}_3$  a una energía de 47.194 mJ/pulso, frecuencia de 10 Hz y tiempo de 10 min.*

### 8.3. Transformación química para la obtención de $\text{Sm}_2\text{O}_3$ -NPs y $\text{Sm}_2\text{O}_3$ -NPs-Manosa por PLAL

Durante la síntesis por PLAL existen varios tipos de reacciones químicas, como se representa en la figura 8.3. En la primera reacción ocurre la interacción de grupos ionizados inducida por fotones del material objetivo entre si dentro de la nube de plasma, derivado de esta reacción se forman fases metaestables. La siguiente reacción ocurre entre el blanco sólido y las moléculas ionizadas del líquido; esto es debido a que el líquido se calienta en el límite plasma/líquido a la temperatura del plasma. Encontramos otro tipo de reacción entre el límite plasma/líquido a alta presión y temperatura incluidos los procesos de estimulación adicional por la radiación láser. Posteriormente pasan por un proceso de nucleación y posterior crecimiento de las moléculas y finalmente ocurre otra reacción después del colapso del plasma directamente en el líquido, cuando las partículas formadas continúan interactuando con el agente estabilizante por interacción electrostática del ambiente líquido.

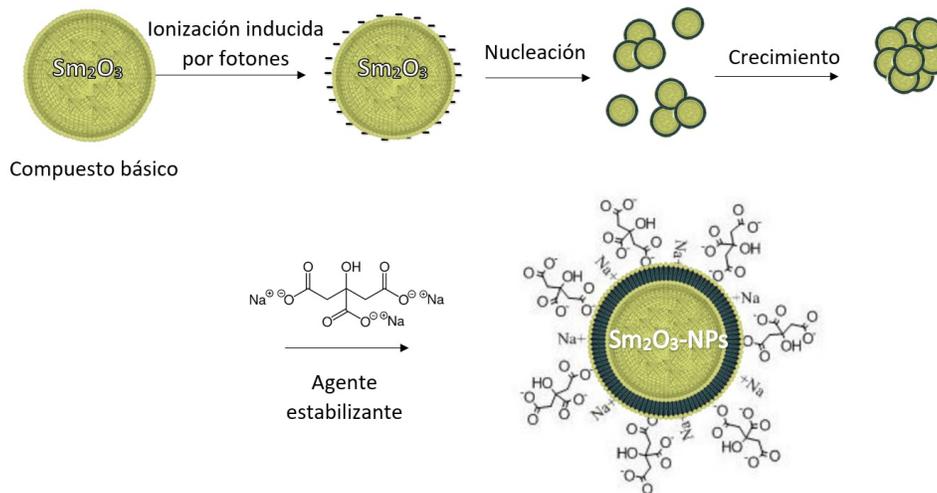


Figura 8.3: *Formación de  $\text{Sm}_2\text{O}_3$ -NPs a partir de óxido de samario y citrato de sodio por termoablación láser pulsada en líquidos.*

Para controlar el crecimiento y la posible desestabilización o adición irreversible de las nanopartículas, se le añade el citrato de sodio como un agente estabilizante que ayuda a definir el tamaño y forma final de la nanopartícula. Por otro lado, para que las nanopartículas permitan un mejor tratamiento y detección del ganglio linfático centinela es necesario conjugar la molécula de manosa a la superficie de las NPs. Por lo tanto, siguiendo el mismo concepto, para el segundo experimento que se realizó, se usó citrato de sodio como agente enlazador y manosa para actuar como la molécula funcionalizadora. Se esperaba que se uniera por reacción espontánea en solución acuosa alcalina a través de la oxidación del compuesto básico o por enlaces covalentes. Sin embargo, como se muestra en los estudios de caracterización realizados por FTIR y UV-Vis no se logró la conjugación de la biomolécula manosa a la superficie de las nanopartículas, como se representa en la figura 8.4.

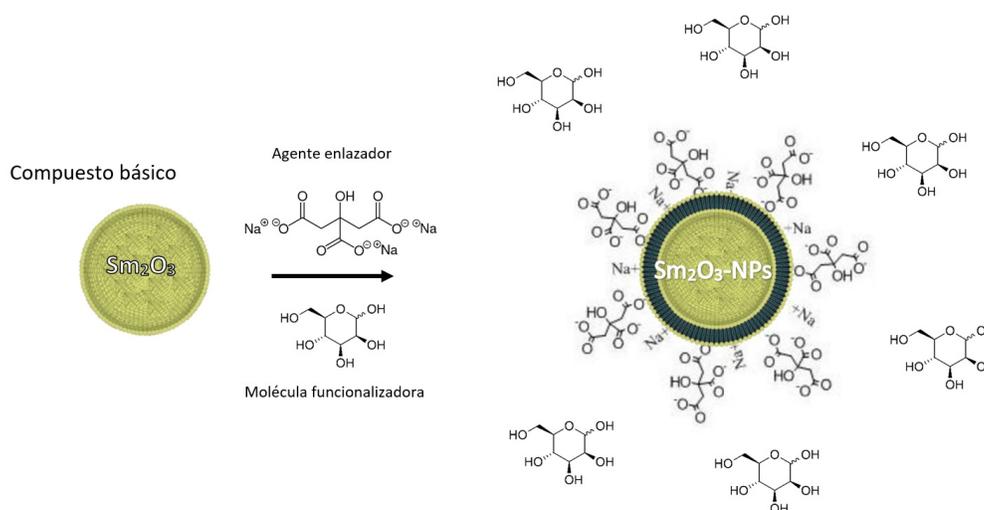


Figura 8.4: *Conjugación de manosa a la superficie de  $\text{Sm}_2\text{O}_3$ -NPs por termoablación láser pulsada en líquidos.*

Después del proceso de síntesis para la formación de  $Sm_2O_3$ -NPs-Manosa se obtuvo una solución coloidal donde las nanopartículas suspendidas en la solución con manosa se purificaron con lavados vía ultracentrifugación hasta la eliminación del monosacárido no enlazado, por lo que la conjugación de manosa no es encontrada en la caracterización fisicoquímica; y a través de este procedimiento, se pierde la biomolécula.

## 8.4. Caracterización fisicoquímica

### Estructura, grupos funcionales presentes en la molécula y vibración de los enlaces por espectroscopia infrarroja transformada de Fourier

Se realizó el espectro FTIR del reactivo  $Sm_2O_3$  antes de sintetizarlo por PLAL, para verificar sus grupos funcionales, como se muestra en la figura 8.5, fue registrado en la región de  $(4000-400) \text{ cm}^{-1}$ . En él se observa un enlace de tensión C-H muy débil, presente en alcanos con hibridación  $sp^3$  en las bandas de absorción de  $2924 \text{ cm}^{-1}$  y  $2854 \text{ cm}^{-1}$ , esto se explica por la cantidad de carácter s del orbital que el carbono utiliza para formar el enlace, ya que el orbital s está más próximo al núcleo que los orbitales p por lo que los enlaces que forman son más fuertes y rígidos. También aparece una banda mayoritaria en  $3609 \text{ cm}^{-1}$  a vibraciones de tensión O-H libre con intensidad media. Se observa una pequeña banda de absorción alrededor de  $(1600-1400) \text{ cm}^{-1}$  del ion lantánido y el grupo carboxilato con vibración de estiramiento en el grupo R-COOH. El samario es un metal de transición de alta oxofiliidad (es más probable que se una a los átomos de oxígeno) por lo que tenderá a unirse a ligandos de base dura para obtener un complejo estable; en la región de la huella dactilar del espectro la banda debida al enlace de flexión de (Sm-O) aparece en el rango de entre  $675 \text{ cm}^{-1}$  a  $490 \text{ cm}^{-1}$  [31].

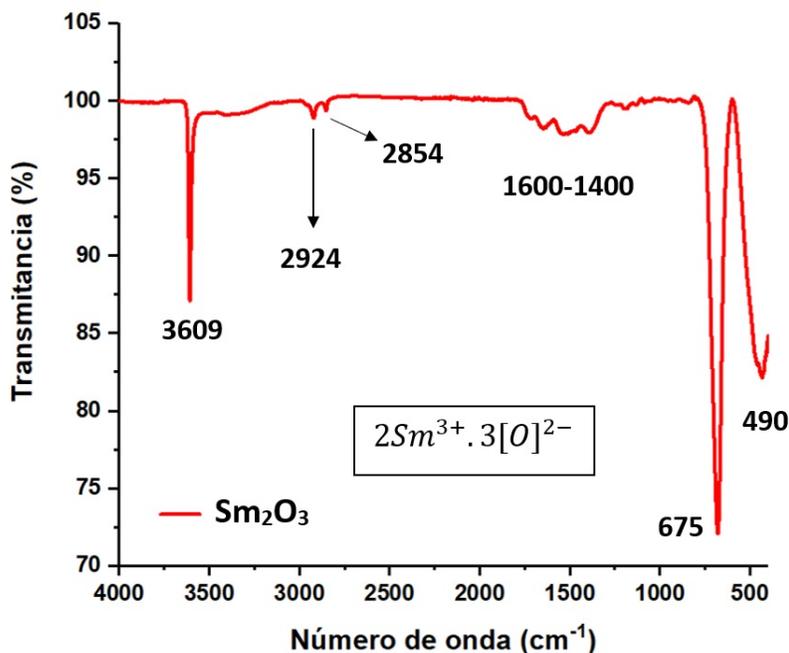


Figura 8.5: Espectro FTIR del reactivo  $Sm_2O_3$ .

Tabla 8.2: *Tabla descriptiva en relación con el número de onda, enlace y tipo de vibración, en el espectro FTIR del reactivo  $Sm_2O_3$ .*

NÚMERO DE ONDA ( $cm^{-1}$ )	ENLACE	TIPO DE VIBRACIÓN
3609	O-H	Tensión
2924-2854	C-H	Tensión
1600-1400	R-COOH	Estiramiento
675-490	Sm-O	Flexión

Después de la síntesis por PLAL se obtuvieron las nanopartículas de  $Sm_2O_3$ -NPs y  $Sm_2O_3$ -NPs-Manosa, las cuales se caracterizaron por FTIR para obtener sus espectros de absorción, como se muestra en la figura 8.6, se registraron en la región de  $(4000-400) cm^{-1}$ . En él se observa vibración de estiramiento de los grupos  $\nu(O-H)$ , un poco ancha e intensa, en la banda de absorción de  $3297 cm^{-1}$  reflejando la diversidad de reordenamiento de los enlaces de hidrógeno, confirmando la presencia de moléculas de agua en la estructura del complejo, lo que hace que las absorciones se produzcan en un rango de número de onda en torno a  $(3600-3200) cm^{-1}$ . También aparecen las absorciones de tensión C-H débil presente en alcanos con hibridación  $sp^3$  en las bandas de absorción de  $2924 cm^{-1}$  y  $2854 cm^{-1}$ . Además, la ausencia de las bandas de absorción alrededor de  $1700 cm^{-1}$  confirma que los grupos carboxílicos en los ligandos están completamente desprotonados formando así los complejos de samario. En la banda de absorción a  $1582 cm^{-1}$  encontramos un doble enlace en el grupo C=O presente al final del compuesto en formulación con el citrato. La coordinación del ion lantánido a través de los grupos carboxilatos resultó en la aparición de vibraciones de estiramiento asimétricas y simétricas de los grupos COO en los espectros de los complejos en las regiones  $1582 cm^{-1}$  a  $1400 cm^{-1}$  respectivamente. También encontramos una absorción de tensión C-O centrada alrededor de  $1100 cm^{-1}$  y  $1062 cm^{-1}$ . La banda de absorción en aproximadamente  $520 cm^{-1}$  en la zona de la huella dactilar, es producto del enlace Sm-O que también se observa en el reactivo, con desplazamiento a una señal débil y vibración de estiramiento.

Este espectro, muestra la formación de las nanopartículas con el agente estabilizante de citrato de sodio de acuerdo al análisis de las bandas de absorción mostradas. Por otro lado, al realizar el espectro de la conjugación de manosa a la superficie de las NPs obtenemos las mismas bandas de absorción donde no se observa cambio ni corrimiento de estas, lo cual indica que el proceso donde se unen los grupos funcionales del monosacárido en la superficie de las nanopartículas a través del agente enlazador del citrato no se logró. Para este experimento se esperaba la conjugación directa de la manosa a la superficie de las nanopartículas  $Sm_2O_3$ -NPs mediante reacción espontánea en solución acuosa o enlace covalente desplazando de su superficie al citrato como agente estabilizante, no obstante, las NPs se pueden vincular a varias moléculas diagnósticas y terapéuticas de interés a través de enlazadores secundarios cuando la conjugación no es posible por medio de grupos reactivos en la superficie.

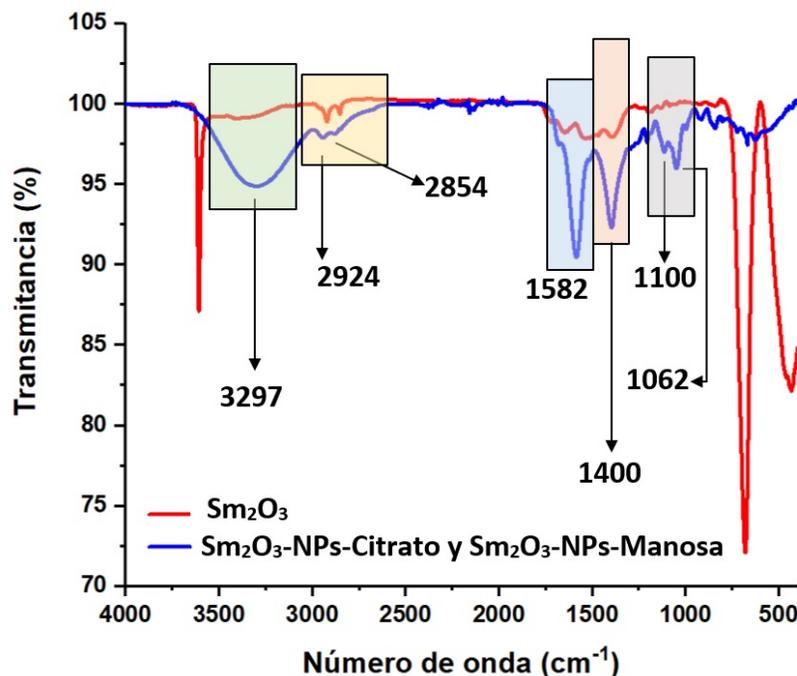


Figura 8.6: Espectro FTIR de las nanopartículas  $Sm_2O_3$ -NPs y  $Sm_2O_3$ -NPs-Manosa después de sintetizarlas por PLAL en comparación con el espectro del reactivo  $Sm_2O_3$ .

Tabla 8.3: Tabla descriptiva en relación con el número de onda, enlace y tipo de vibración, en el espectro FTIR de las NPs  $Sm_2O_3$ -NPs y  $Sm_2O_3$ -NPs-Manosa.

NÚMERO DE ONDA ( $cm^{-1}$ )	ENLACE	TIPO DE VIBRACIÓN
3297	O-H	Estiramiento
2924-2854	C-H	Tensión
1582	C=O	Tensión
1582-1400	R-COOH	Estiramiento
1100-1062	C-O	Tensión

En conclusión, se esperaba observar una banda de absorción intensa entre  $3000\text{ cm}^{-1}$  y  $3100\text{ cm}^{-1}$  perteneciente al grupo de estiramiento C-H del grupo protector aromático y una banda con vibración de tensión de  $2800\text{ cm}^{-1}$  a  $3000\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al  $CH_2$  de los anillos de la manosa. Además de una vibración asimétrica C-O-C entre  $1380\text{ cm}^{-1}$  y  $1050\text{ cm}^{-1}$  y una banda de absorción a  $1640\text{ cm}^{-1}$  de la vibración C=C, todo esto como resultado de una correcta funcionalización de la biomolécula a las nanopartículas de  $Sm_2O_3$ -NPs, finalmente para futuros estudios, la superficie de las NPs de óxidos metálicos debe diseñarse teniendo en cuenta su biocompatibilidad, estabilidad en el medio y las propiedades fisiológicas necesarias para su aplicación.

## Estructura y composición química por espectroscopia UV-Vis

Se realizó el espectro de absorción UV-Vis de las nanopartículas  $Sm_2O_3$ -NPs y  $Sm_2O_3$ -NPs-Manosa después de ser sintetizadas por PLAL como se muestra en la figura 8.7, con una longitud de onda desde 200 nm a 400 nm.

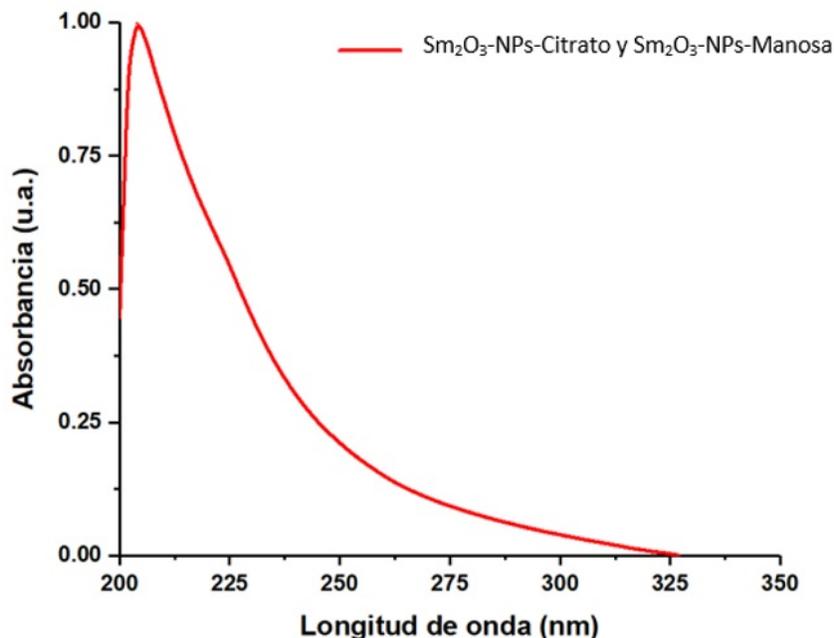


Figura 8.7: Espectro UV-Vis de  $Sm_2O_3$ -NPs y  $Sm_2O_3$ -NPs-Manosa después de sintetizarlas por PLAL, antes de su activación neutrónica.

Se obtuvo el mismo espectro para ambos sistemas, al no presentar diferencias entre el número de bandas de absorción y la longitud de onda determinada, se confirman los resultados obtenidos por FTIR, por lo que se deduce la falta de funcionalización de manosa a la superficie de las nanopartículas. En el espectro se observa una banda de absorción intensa a una longitud de onda máxima en 206 nm, producto de los electrones 4f del lantánido que describen al material como óxido de samario, donde  $Sm^{3+}$  representa al ion lantánido y O representa al ion  $O^{2-}$ . Además esta banda de absorción máxima también es indicativa del tamaño nanométrico, alrededor de esta encontramos al grupo carbonilo (COOH) presente en el citrato.

De haberse funcionalizado la manosa a las NPs deberíamos encontrar una correlación con el espectro de absorción UV-Vis de la figura 8.8 realizado al reactivo manosa desde 200 nm a 400 nm. En él observamos una banda de absorción principal en 202 nm con transición  $\pi \rightarrow \pi^*$  presente en compuestos con heteroátomos y alquenos, una segunda banda centrada alrededor de 240 nm y una tercera banda de menor intensidad alrededor de 300 nm presente en grupos aromáticos. Encontramos varias transiciones electrónicas, para el caso de la banda de absorción a 240 nm la transición es  $\pi \rightarrow \pi^*$  presente a esa longitud de onda el grupo carbonilo con hibridación  $sp^2$ .

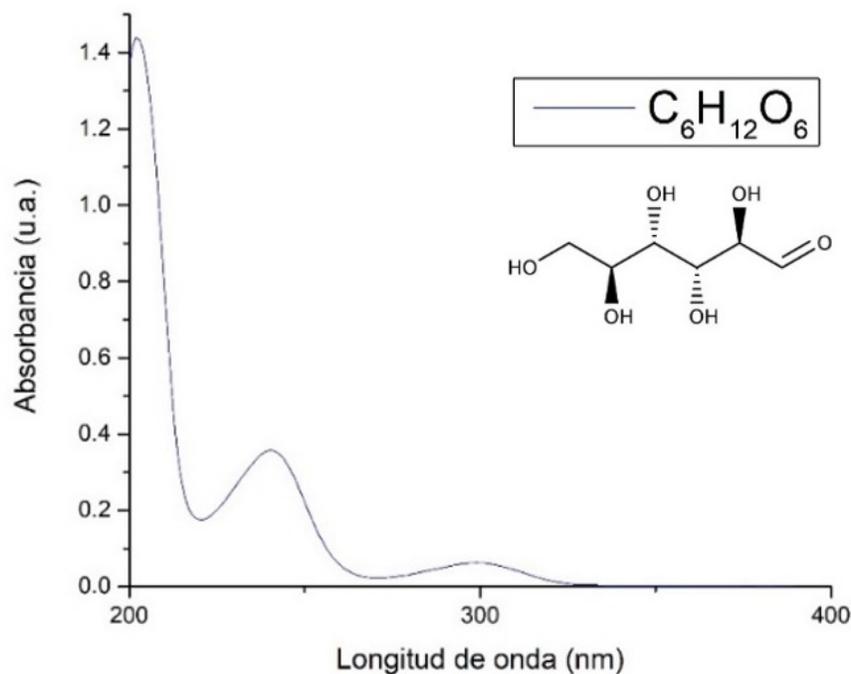


Figura 8.8: *Espectro UV-Vis del reactivo manosa.*

Por lo tanto, al conjugar manosa a la superficie de  $Sm_2O_3$ -NPs por PLAL no se obtuvieron los resultados esperados ya que los análisis de espectroscopia por FTIR y UV-Vis demostraron su funcionalización con citrato pero sin presencia del monosacárido.

Finalmente, hay estudios donde se ha trabajado con nanopartículas de óxido de samario funcionalizadas con péptidos antiangiogénicos como el RGD (Arg-Gly-Asp) y secuencias peptídicas PSMA(inhibidor)-BN obteniendo buenos resultados en propiedades estructurales y bioquímica para radioterapia dirigida de carcinomas intrahepáticos. Por lo que no se descarta la posibilidad de conjugarla manosa a la superficie de  $Sm_2O_3$ -NPs, donde se propone desplazar el agente estabilizante y unir a la superficie de las NPs una molécula linker que pueda posteriormente enlazarse química o físicamente con la molécula de manosa.

Se ha demostrado en estudios recientes que la manosa causa retraso en el crecimiento de varios tipos de tumores, al igual que los reduce, mejora la muerte celular en respuesta a las principales formas de quimioterapia y desempeña un papel importante en la modificación química de medicamentos contra el cáncer, debido a las alteraciones metabólicas que las células tumorales presentan. Al usar estos beneficios junto al radionúclido  $^{153}Sm$  con vida media de 46.3 h, su tiempo de degradación permitiría realizar cirugías radioguiadas hasta 24 h posteriores al estudio diagnóstico, ya que investigaciones sobre su toxicidad no representan un riesgo potencial para la salud. También podría usarse como alternativa terapéutica debido a la capacidad de emisión beta ( $\beta$ ) del lantánido sumado a los beneficios que presenta la biomolécula.

Por lo mencionado anteriormente, otra propuesta para llevar a cabo la funcionalización es usar algún derivado de la manosa, obtenidos por oxidación a través de los extremos de la cadena carbonatada. Para este caso, con oxidación en el carbono 6 tenemos

como resultado, un ácido urónico natural, conocido como ácido manurónico. Este derivado pasa por un estado de oxidación en el carbono, a través de la conversión de un alcohol primario en un carboxilo. Esta presente en algunas algas marrones y estudios recientes demuestran su uso como agente inmunosupresor antiinflamatorio junto con propiedades antioxidantes. [32]

En el tejido mamario maligno con propiedades metastásicas, las células tumorales reclutan e instruyen a los leucocitos infiltrantes de tumores para favorecer la progresión tumoral. Múltiples interacciones entre las células tumorales y los leucocitos infiltrantes de tumores inducen inflamación crónica e inician la formación de nichos premetastásicos, por lo que estos procesos antiinflamatorios juegan un papel importante en la disminución de la masa tumoral asociada con una disminución de la metástasis, el reclutamiento y la frecuencia de las células inflamatorias en el tejido tumoral. Se han realizado estudios con el uso del ácido manurónico donde no solo previene la formación de una respuesta inflamatoria crónica, sino que también inhibe la diafonía entre las células tumorales y su microambiente, lo que es asociado con la reducción tumoral y la detección de metástasis. Prometedor para futuros ensayos clínicos como terapia del cáncer de mama. [33]

## Tamaño, forma, distribución y estado de aglomeración por TEM

Se obtuvieron las micrografías TEM de las nanopartículas  $Sm_2O_3$ -NPs sintetizadas por termoablación láser funcionalizadas con citrato antes de su activación neutrónica, se observan en la figura 8.9 a diferentes escalas.

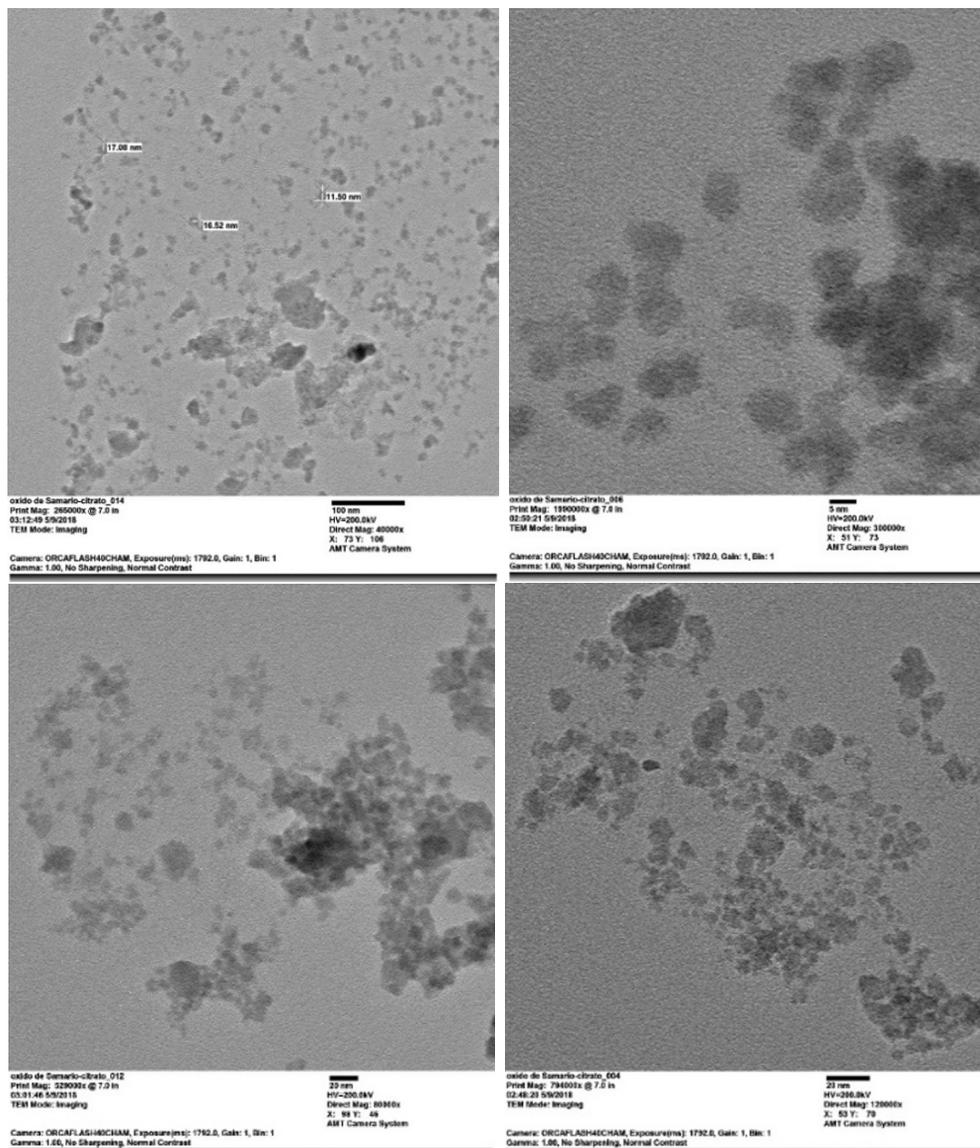


Figura 8.9: Micrografías TEM de las nanopartículas  $Sm_2O_3$  NPs sintetizadas por PLAL antes de su activación neutrónica en escala de 100 nm, 5nm y 20 nm.

En las micrografías se muestran dos poblaciones distintas; una con geometría principalmente esférica con partículas definidas y dispersas, mientras que la otra población forma aglomeraciones de NPs pequeñas generando estructuras irregulares sin tamaño ni forma definidos, lo cual provoca una pérdida de rendimiento final menor al 15 %, esto se explica a través de los mecanismos que se desarrollan durante la síntesis por PLAL (figura 8.10). Se pueden estudiar estos procesos físicos y en cierta medida, entender la morfología que presentan. Cuando el comprimido circular o blanco es

irradiado con el haz láser pulsado con densidad de potencia de  $16 \text{ W/cm}^2$  ocurre la extracción del material; este proceso se lleva a cabo cuando es absorbida parte de la energía del pulso láser por los electrones libres del metal de transición. La energía ganada por los electrones implica la termalización del subsistema y la transferencia de energía hacia la red cristalina, en un intervalo de tiempo de 5.45 nanosegundos. La expulsión del material fundido es favorecida por una presión de retroceso ocasionada por la vaporización del material. Es decir, los electrones presentes en el material extraído continúan absorbiendo la radiación incidente debido a la radiación de frenado inverso, provocando alto grado de ionización del material extraído, altas presiones y elevadas temperaturas.

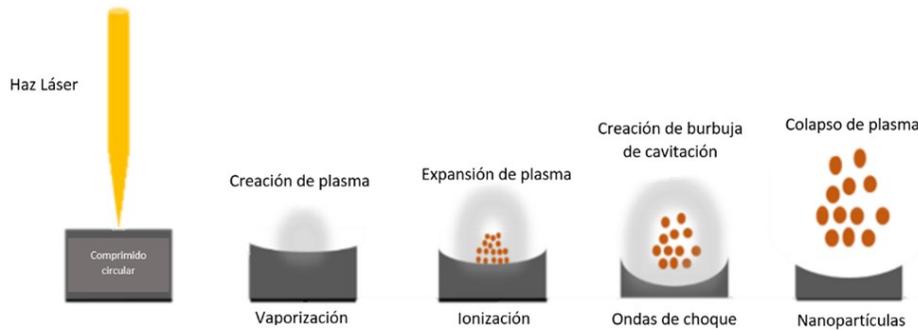


Figura 8.10: *Fases del proceso PLAL.*  
 Imagen tomada de [34]

Estos mecanismos dan lugar a la formación de plasma (el cual se expande a velocidad supersónica), dando lugar a la formación de ondas de choque propagándose hacia el líquido y hacia el comprimido circular. Estas velocidades de las ondas de choque van creciendo exponencialmente ocasionando un aumento en la presión, a este incremento se le conoce como presión inducida por el plasma. Posteriormente se forma una burbuja de cavitación (figura 8.11) donde hay nucleación de partículas tras la recombinación del plasma en forma de colapso. Los valores altos de temperatura y presión en la interfase blanco-plasma dan como resultado una mayor extracción del material y una alta densidad de las especies: iones y átomos. Las nanopartículas son expulsadas desde el objetivo sólido a cada pulso siempre y cuando la energía del haz láser sea suficiente para fundir la misma, por lo tanto, cuanto mayor sea la tasa de repetición del pulso láser, mayor es la tasa de generación de nanopartículas.

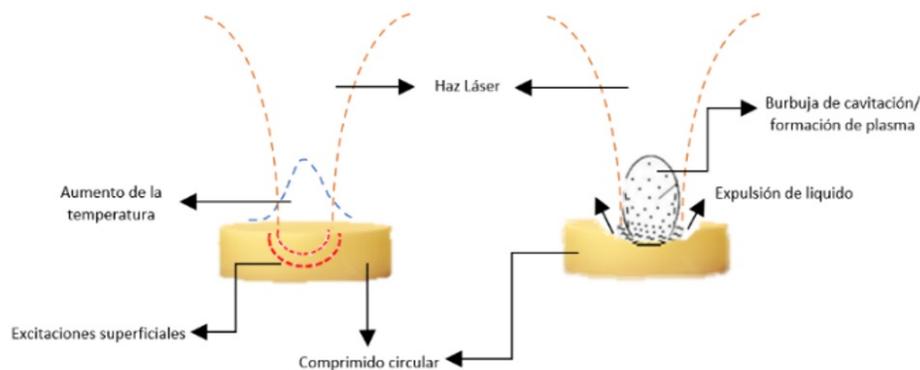


Figura 8.11: *Formación de la burbuja de cavitación durante la síntesis por ablación láser pulsada en líquidos.*

*Imagen modificada de [35]*

Idealmente cada pulso del haz láser debería desprender una cantidad reproducible de muestra y esta relación entre la profundidad del cráter y el número de pulsos debería ser lineal, sin embargo, en la práctica, todos los mecanismos que intervienen en el proceso son demasiado complejos, además de que estos procesos involucrados en la reacción ocurren muy rápido y están ligados al material y a varios parámetros que se interrelacionan (irradiación, relación diámetro/profundidad del punto, etc.) los cuales van modificando la morfología, tamaño, pureza y cristalinidad de las nanopartículas [36]. Por lo cual esta técnica, en la práctica, tiene algunas limitaciones.

Posteriormente, utilizando el programa ImageJ se realizó el estudio de distribución de tamaño, mediante el análisis por imágenes TEM, cuantificando alrededor de 300 nanopartículas. El histograma de la figura 8.12 muestra una distribución de tamaño bimodal con un rango de entre 15 nm y 175 nm, con una población promedio de 107 nm y una desviación estándar de 56 nm.

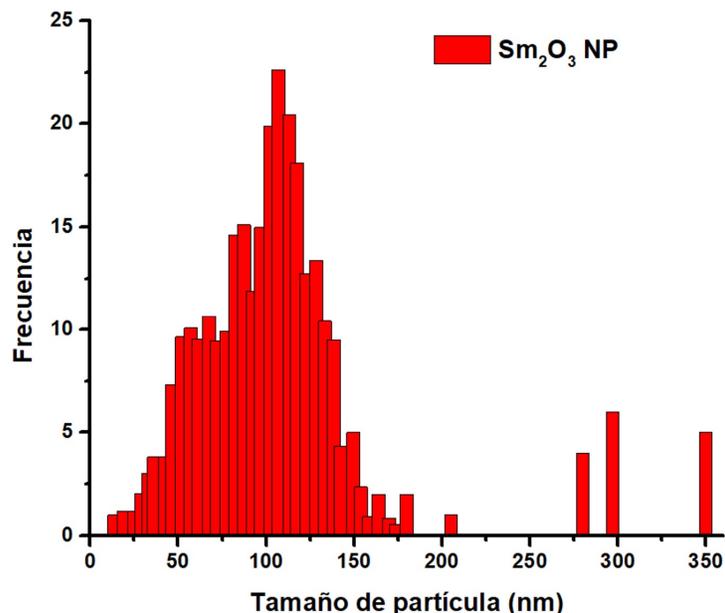


Figura 8.12: *Histograma del tamaño de las nanopartículas  $\text{Sm}_2\text{O}_3$ -NPs sintetizadas por PLAL antes de su activación neutrónica obtenidas mediante el análisis de imágenes TEM.*

Después de purificar el sistema mediante lavados con agua tipo I vía ultracentrifugación (2500 g / 0.5 h) utilizando membranas de 100 kD y esterilizar por filtración (0.22  $\mu\text{m}$ ), el histograma mostró una distribución de tamaño promedio de 69 nm y una desviación estándar de 23 nm, como se muestra en la figura 8.13.

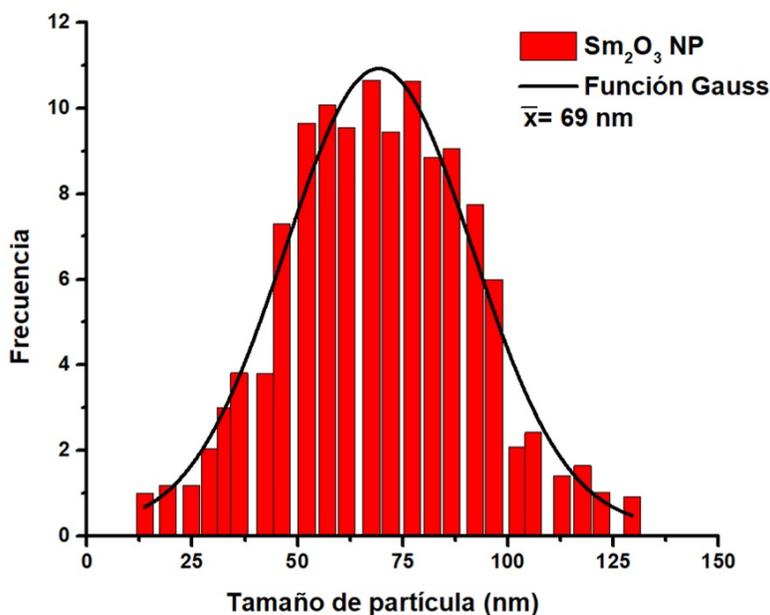


Figura 8.13: *Histograma del tamaño de las nanopartículas  $\text{Sm}_2\text{O}_3$ -NPs sintetizadas por PLAL después de filtrar y antes de su activación neutrónica obtenidas mediante el análisis de imágenes TEM.*

## Diámetro hidrodinámico por dispersión de luz dinámica (DLS) y potencial zeta

\* Diámetro hidrodinámico por DLS

A través de los estudios realizados por DLS para determinar el diámetro hidrodinámico de las nanopartículas en la muestra  $Sm_2O_3$ -NPs, antes de su activación neutrónica, los resultados mostraron una población bimodal con estrecha amplitud de distribución y un diámetro promedio de 135 nm para el 85 % de la muestra, como se representa en la figura 8.14.

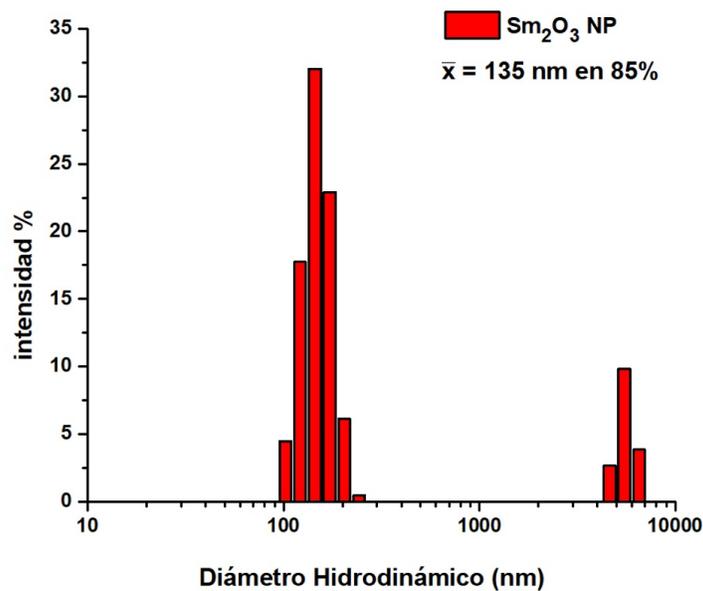


Figura 8.14: Diámetro hidrodinámico de las nanopartículas  $Sm_2O_3$ -NPs antes de su activación obtenidas por DLS.

Después de purificar el sistema mediante lavados con agua tipo I vía ultracentrifugación (2500 g / 0.5 h) utilizando membranas de 100 kD y esterilizar por filtración (0.22  $\mu$ m), el histograma mostró que la mayoría de las nanopartículas tienen un diámetro de 85 nm a 280 nm, con un diámetro promedio de 183 nm, como se muestra en la figura 8.15.

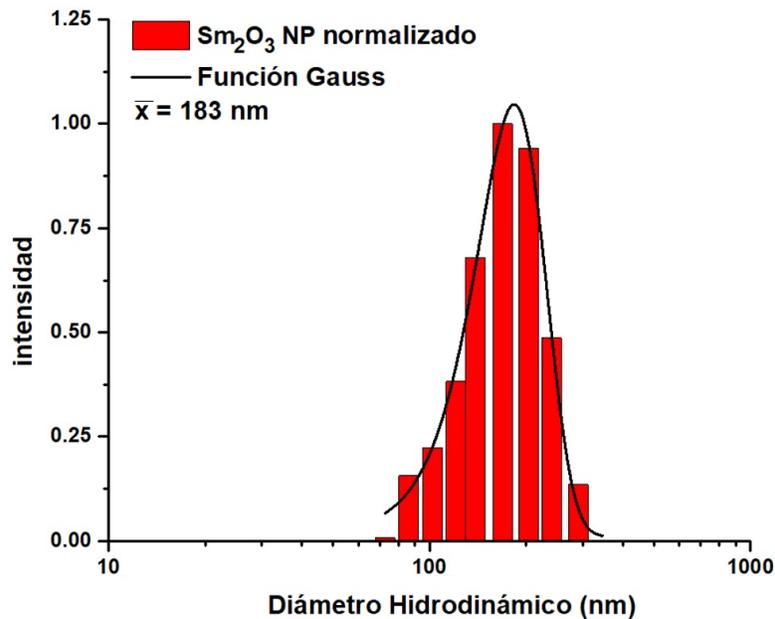


Figura 8.15: *Diámetro hidrodinámico de las nanopartículas  $\text{Sm}_2\text{O}_3$ -NPs después de filtrar y antes de su activación neutrónica, obtenidas por DLS.*

- \* El valor de potencial zeta fue de  $-45.18 \text{ mV}$  para las nanopartículas de  $\text{Sm}_2\text{O}_3$ -NPs con un valor absoluto superior a  $35 \text{ mV}$  indicativo de la buena estabilidad de las dispersiones coloidales de las nanopartículas con el lantánido enlazado.

## Propiedades de radioluminiscencia

Las nanopartículas de  $Sm_2O_3$ -NPs sintetizadas por termoablación láser con citrato de sodio después de su activación neutrónica  $^{153}Sm_2O_3$ -NPs demostraron propiedades radioluminiscentes, representado en el espectro de emisión de luminiscencia en la región del UV-Vis, con una emisión dominante en  $\sim 750$  nm, como se muestra en la gráfica de barras de la figura 8.16.

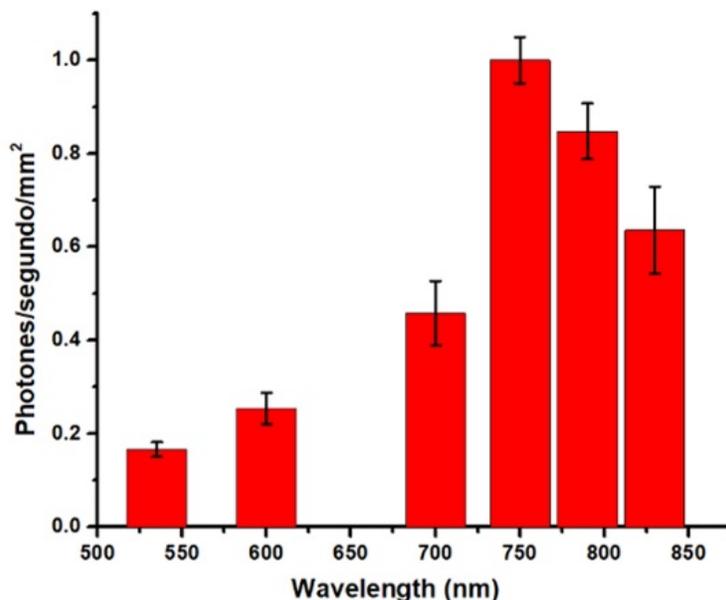


Figura 8.16: *Espectro de emisión de fotones/segundo/área en función con su longitud de onda de las radionanopartículas  $^{153}Sm_2O_3$ -NPs.*

Los valores de emisión de luz en el intervalo de 600 nm a 850 nm caen dentro de la ventana óptica del tejido biológico (600 nm a 110 nm), donde los tejidos se vuelven ópticamente transparentes. Lo que permite establecer aplicaciones biológicas para la obtención de imágenes ópticas preclínicas. Las nanopartículas de óxido de samario resultan una excelente alternativa a los colorantes usados en la visualización in vivo de tejidos, al presentar una gran luminiscencia y su capacidad para marcar órganos específicos en función del ligando conjugado a la superficie de las nanopartículas.

Los polvos de las nanopartículas de  $Sm_2O_3$ -NPs se fotografiaron antes y después de su activación neutrónica, como se observa en la figura 8.17. En estas imágenes se puede apreciar a simple vista el cambio de color en ambos viales con las nanopartículas, mostrando propiedades de luminiscencia debido a la interacción del material con la radiación ionizante.

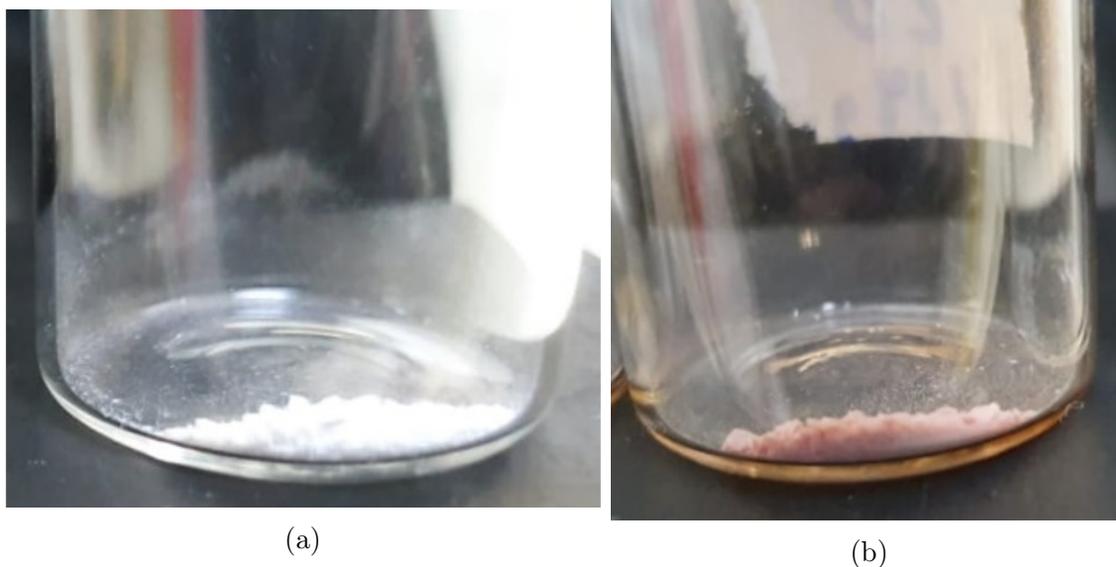


Figura 8.17: A) fotografía de las nanopartículas  $Sm_2O_3$ -NPs antes de su activación neutrónica. B) fotografía de las radionanopartículas  $^{153}Sm_2O_3$ -NPs después de su activación neutrónica.

El vial de las radionanopartículas  $^{153}Sm_2O_3$ -NPs después de ser activadas neutrónicamente se fotografiaron en ausencia de luz con el fin de apreciar mejor esta propiedad, como se muestra en la figura 8.18. En él se observa una emisión de color rojo-naranja, producto de su longitud de onda a 750 nm del espectro visible.



Figura 8.18: Fotografía del vial con los polvos de las radionanopartículas  $^{153}Sm_2O_3$ -NPs después de su activación neutrónica en habitación oscura.

Esto se debe a la interacción del material con la radiación ionizante tras activarlas neutrónicamente, estando relacionado con la estructura electrónica de los iones de oxidación del lantánido. Este ion lantánido puede emitir radiación en el rango electromagnético visible e infrarrojo. Al encontrarse el lantánido en estado de oxidación +3 su configuración electrónica cambia a  $4f^{n-1}$  por lo que los electrones que están en el orbital 4f se encuentran protegidos de los orbitales llenos  $5s^2$  y  $5p^6$  originando emisión luminiscente de transiciones intra-configuracionales  $4f \rightarrow 4f$ . El proceso luminiscente comienza cuando el material absorbe energía generando transiciones electrónicas del estado base al excitado, seguido por la emisión de luz por la estabilización de los electrones que regresan al estado base [37].

## 8.5. Caracterización y evaluación de las propiedades fisicoquímicas de las nanopartículas $Sm_2O_3$ -NPs después de su activación neutrónica

Se activaron 20 mg de muestra de las nanopartículas  $Sm_2O_3$ -NPs sintetizadas con citrato por PLAL en el reactor Triga MARK III del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, durante un tiempo de 20 h a un flujo de  $1 \times 10^{13}$  n/cm<sup>2</sup>s, en la posición SIFCA. A través de captura neutrónica se obtuvo una actividad de  $2.9045 \times 10^8$  Bq de  $^{153}Sm_2O_3$ -NPs. Para verificar que las nanopartículas no perdían sus propiedades estructurales, tamaño, carga superficial, estado de aglomeración, composición fisicoquímica, etc.; post-irradiación neutrónica, se dejó decaer la muestra 8 vidas medias, aproximadamente 1 mes y se evaluaron nuevamente sus propiedades.

En la figura 8.19 se muestran los resultados de la caracterización por FTIR, UV-Vis, TEM y DLS de las nanopartículas  $^{153}Sm_2O_3$ -NPs después de la irradiación neutrónica. En cuanto al tamaño, forma, distribución y estado de aglomeración por TEM (8.19c) conservaron las dos poblaciones observadas antes de su activación una con forma esférica definida y dispersa mientras que la otra, estructuras irregulares sin forma definida. El tamaño de partícula se mantuvo entre 12 y 125 nm con una distribución de tamaño promedio en 69 nm y un conteo de 300 NPs (como se muestra en la gráfica de la figura 8.19d.), con población monodispersa. El valor del potencial zeta se mantuvo en -45.18 mV, con un valor absoluto  $>35$  mV indicativo de una buena estabilidad en dispersión coloidal y su resistencia a la aglomeración, conservando su estabilidad después del proceso de irradiación y  $8T_{1/2}$ . Su diámetro hidrodinámico determinado por DLS quedó en un promedio mayoritario de 183 nm (figura 8.19e). El espectro de FTIR conservó los mismos grupos funcionales y bandas de absorción que las nanopartículas  $Sm_2O_3$ -NPs antes de su activación neutrónica (figura 8.19a) y el espectro de absorción UV-Vis conservó en intensidad y posición una banda de absorción intensa a una longitud de onda máxima en 206 nm (figura 8.19b). Finalmente en cuanto a las propiedades radioluminiscentes, producto de la radiación ionizante con las nanopartículas, se demostró visiblemente una disminución en intensidad, por lo tanto, este cambio es consecuencia de la desintegración nuclear en función del tiempo lo que provoca que los átomos vayan dejando la inestabilidad que los hace radiactivos a medida que transcurren sus tiempos de vida media. Por lo que demuestran que no hay efecto significativo en su morfología y composición post irradiación del nanosistema, haciendo posible producir actividades de 0.30 GBq, sin dañar la muestra, utilizando una masa de 20 mg permitiendo su uso potencial en radioterapia dirigida.

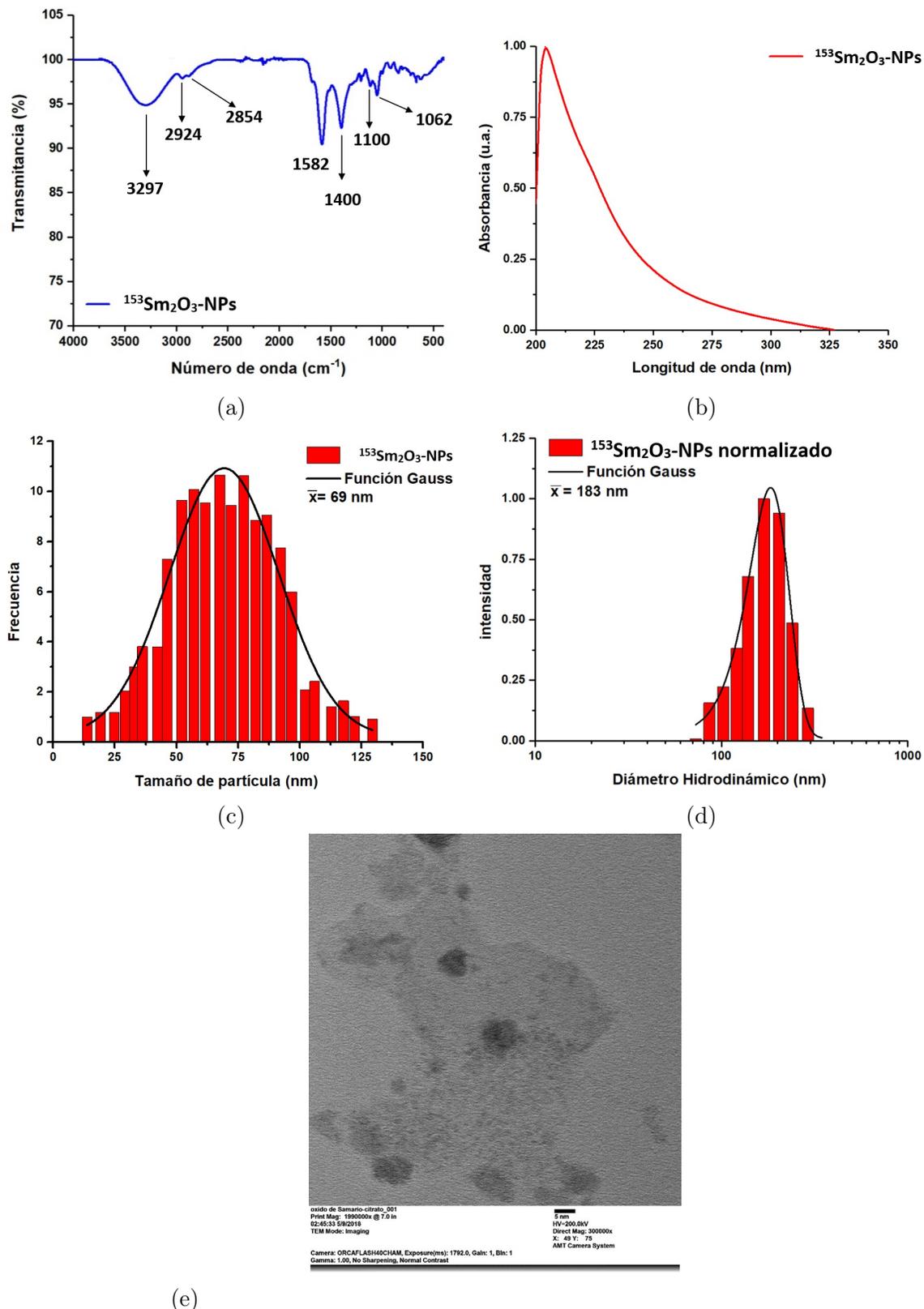


Figura 8.19: A) Espectro FTIR de  $^{153}\text{Sm}_2\text{O}_3\text{-NPs}$  después de su activación neutrónica; B) Espectro UV-Vis de  $^{153}\text{Sm}_2\text{O}_3\text{-NPs}$  después de su activación neutrónica; C) Histograma del tamaño de NPs mediante análisis TEM de  $^{153}\text{Sm}_2\text{O}_3\text{-NPs}$  después de su activación neutrónica; D) Diámetro hidrodinámico de  $^{153}\text{Sm}_2\text{O}_3\text{-NPs}$  por DLS después de su activación neutrónica y E) Micrografía TEM  $^{153}\text{Sm}_2\text{O}_3\text{-NPs}$  después de su activación neutrónica.

## CAPÍTULO 9

# CONCLUSIONES

Se llevo a cabo la síntesis de nanopartículas  $Sm_2O_3$ -NPs y  $Sm_2O_3$ -NPs-Manosa por el método de termoablación láser pulsada en líquidos con citrato de sodio y manosa, sin embargo, la conjugación del monosacárido a la superficie de las nanopartículas no se realizó. Como beneficios de esta técnica; la preparación de nanopartículas por ablación láser resulta ser un método que no daña el medio ambiente y que, además, es fácil de implementar, sin embargo, como inconvenientes presentó baja productividad en comparación con otros métodos y bajo nivel de control en el tamaño y la forma de las nanopartículas, esto es debido a la naturaleza del blanco usado, es decir, la pastilla de  $Sm_2O_3$ , además, la conjugación directa de la manosa a la superficie de las NPs no fue posible. Teniendo en cuenta lo anterior y analizando los resultados obtenidos en este proyecto, se muestra que la síntesis por PLAL es un método adecuado para la preparación de nanopartículas con óxido de lantánido samario III, de acuerdo con los estudios realizados por TEM, DLS, UV-Vis y FTIR, además de evidenciar que su composición estructural no se ve afectada al ser sometida por activación neutrónica. Aunado a lo anterior, se muestra que las nanopartículas de  $Sm_2O_3$  tienen propiedades luminiscentes lo que las hace candidatas para la obtención de imágenes ópticas preclínicas y como agente teragnóstico debido a las propiedades físicas del samario.

# REFERENCIAS

- [1] N. Daems, C. Michiels, S. Lucas, S. Baatout y A. Aerts, “Gold nanoparticles meet medical radionuclides,” *Nuclear Medicine and Biology*, vol. 100, págs. 61-90, 2021.
- [2] Á. Serrano Ortiz. “Nanotecnología para evitar que las infecciones se conviertan en pandemia.” (2020), dirección: [shorturl.at/eiQY6](http://shorturl.at/eiQY6) (visitado 10-12-2021).
- [3] D. en química y otros temas relacionados. “Materiales Nanoestructurados: Síntesis y caracterización.” (2021), dirección: <http://www.uco.es/docencia/mejoradocente/docencia/material/matnanoap/> (visitado 10-12-2021).
- [4] E. Campos Gómez. “Características y aplicaciones de los nanomateriales.” (2014), dirección: [shorturl.at/BCHU0](http://shorturl.at/BCHU0) (visitado 07-01-2022).
- [5] M. Malinkina, “Estudio de la obtención de nanoparticulas de oro utilizando extracto de raspo de uva,” B.S. thesis, Universitat Politècnica de Catalunya, 2018.
- [6] N. Raval, R. Maheshwari, D. Kalyane, S. R. Youngren-Ortiz, M. B. Chougule y R. K. Tekade, “Importance of physicochemical characterization of nanoparticles in pharmaceutical product development,” en *Basic fundamentals of drug delivery*, Elsevier, 2019, págs. 369-400.
- [7] I. Obodovskiy, “Chapter 12 - Luminescence,” en *Radiation*, I. Obodovskiy, ed., Elsevier, 2019, págs. 207-220, ISBN: 978-0-444-63979-0. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63979-0.00012-4>. dirección: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444639790000124>.
- [8] J. S. Klein, C. Sun y G. Pratx, “Radioluminescence in biomedicine: physics, applications, and models,” *Physics in Medicine & Biology*, vol. 64, n.º 4, 04TR01, 2019.
- [9] U. de Valladolid. “La luz láser. Real sociedad española de física.” (2022), dirección: <https://rsef.es/images/Fisica/P2Luzlaser.pdf> (visitado 07-01-2022).

- [10] B. A. Fernández, *El láser, la luz de nuestro tiempo*. Globalia, 2010.
- [11] Photonics. “Láseres: Entendiendo los conceptos básicos.” (2021), dirección: [https://www.photonics.com/Articles/Lasers\\_Understanding\\_the\\_Basics/a25161](https://www.photonics.com/Articles/Lasers_Understanding_the_Basics/a25161) (visitado 10-01-2022).
- [12] Thorlabs. “Pulsed Lasers, introduction to power and energy calculations.” (2021), dirección: [https://www.thorlabs.com/images/tabimages/Laser\\_Pulses\\_Power\\_Energy\\_Equations.pdf](https://www.thorlabs.com/images/tabimages/Laser_Pulses_Power_Energy_Equations.pdf) (visitado 10-01-2022).
- [13] I. R. de Seguridad y Salud en el trabajo. Comunidad de Madrid, “Radiaciones ópticas artificiales, factores relacionados con la fuente y las medidas de control,” 2013. dirección: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM010773.pdf>.
- [14] T. G. W. University. “Laser Safety. OSHA Technical manual.” (2021), dirección: [shorturl.at/qrvx7](http://shorturl.at/qrvx7) (visitado 15-01-2022).
- [15] E. mind. “Construction of the neodymium-yttrium-aluminium-garnet laser, physics.” (2021), dirección: <http://www.expertsmind.com/questions/construction-of-neodymium-yttrium-aluminium-garnet-laser-301103262.aspx> (visitado 15-01-2022).
- [16] K. J. Salas, V. J. Garica, F. Fernández-Rojas y C. Fernández-Rojas, “Regímenes de ablación láser en la elaboración de películas delgadas,” *Revista de la Facultad de Ingeniería Universidad Central de Venezuela*, vol. 25, n.º 4, págs. 121-126, 2010.
- [17] R. Rawat, A. Tiwari, N. Arun y col., “Synthesis of CuO hollow nanoparticles using laser ablation: effect of fluence and solvents,” *Applied Physics A*, vol. 126, n.º 3, págs. 1-10, 2020.
- [18] N. N. Pavlova y C. B. Thompson, “The emerging hallmarks of cancer metabolism,” *Cell metabolism*, vol. 23, n.º 1, págs. 27-47, 2016.
- [19] P. S. Gonzalez, J. O’Prey, S. Cardaci y col., “Mannose impairs tumour growth and enhances chemotherapy,” *Nature*, vol. 563, n.º 7733, págs. 719-723, 2018.
- [20] H. He, Q. Yuan, J. Bie y col., “Development of mannose functionalized dendritic nanoparticles for targeted delivery to macrophages: use of this platform to modulate atherosclerosis,” *Translational Research*, vol. 193, págs. 13-30, 2018.
- [21] B. Sun, X. Zhao, Y. Wu y col., “Mannose-functionalized biodegradable nanoparticles efficiently deliver DNA vaccine and promote anti-tumor immunity,” *ACS Applied Materials & Interfaces*, vol. 13, n.º 12, págs. 14 015-14 027, 2021.

- [22] O. J. Mariquez, A. Rodríguez-Galván, D. Ramírez-Hernández, F. F. Contreras-Torres y L. A. Medina, “Technetium-radiolabeled mannose-functionalized gold nanoparticles as nanoprobes for sentinel lymph node detection,” *Molecules*, vol. 25, n.º 8, pág. 1982, 2020.
- [23] C. Lydia. “Overview of Breast Disorders.” (2020), dirección: <https://www.merckmanuals.com/home/women-s-health-issues/breast-disorders/overview-of-breast-disorders> (visitado 17-02-2022).
- [24] H. L. Neville, R. J. Andrassy, K. P. Lally, C. Corpron y M. I. Ross, “Lymphatic mapping with sentinel node biopsy in pediatric patients,” *Journal of pediatric surgery*, vol. 35, n.º 6, págs. 961-964, 2000.
- [25] J. Ryan. “What’s is the definition of nuclear fission? Understand the cause of nuclear fission.” (2021), dirección: <https://study.com/learn/lesson/nuclear-fission-process-example.html> (visitado 20-02-2022).
- [26] M. Farhanghi, R. A. Holmes, W. A. Volkert, K. W. Logan y A. Singh, “Samarium-153-EDTMP: pharmacokinetic, toxicity and pain response using an escalating dose schedule in treatment of metastatic bone cancer,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 33, n.º 8, págs. 1451-1458, 1992.
- [27] J. E. Bayouth, D. J. Macey, L. P. Kasi y F. V. Fossella, “Dosimetry and toxicity of samarium-153-EDTMP administered for bone pain due to skeletal metastases,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 35, n.º 1, págs. 63-69, 1994.
- [28] P. M. Anderson, G. A. Wiseman, A. Dispenzieri y col., “High-dose samarium-153 ethylene diamine tetramethylene phosphonate: low toxicity of skeletal irradiation in patients with osteosarcoma and bone metastases,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 20, n.º 1, págs. 189-196, 2002.
- [29] M. Barrera, “Reporte de tecnovigilancia,” ININ, inf. téc., 2021.
- [30] P. Solutions. “Ficha técnica Q-smart 100, Compact Q-switched Nd: YAG laser.” (2021), dirección: <https://www.photonicsolutions.co.uk/upfiles/Q-smart100.pdf> (visitado 10-03-2022).
- [31] D. A. Wulandari, A. Zulys y E. Kusriani, “Samarium Complexes from 2, 6-Naphtalenedicarboxylate: Synthesis, Photocatalytic Properties and Degradation of Methylene Blue,” en *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, IOP Publishing, vol. 546, 2019, pág. 042050.
- [32] R. Crupi y S. Cuzzocrea, “Mannuronic Acid as an Anti-inflammatory Drug,” en *Alginate and Their Biomedical Applications*, B. H. Rehm y M. F. Moradali,

- eds. Singapore: Springer Singapore, 2018, págs. 257-268, ISBN: 978-981-10-6910-9. DOI: 10.1007/978-981-10-6910-9\_11. dirección: [https://doi.org/10.1007/978-981-10-6910-9\\_11](https://doi.org/10.1007/978-981-10-6910-9_11).
- [33] F. Hosseini, H. Hassannia, A. Mahdian-Shakib y col., “Targeting of crosstalk between tumor and tumor microenvironment by  $\beta$ -D mannuronic acid (M2000) in murine breast cancer model,” *Cancer medicine*, vol. 6, n.º 3, págs. 640-650, 2017.
- [34] G. K. Yogesh, S. Shukla, D. Sastikumar y P. Koinkar, “Progress in pulsed laser ablation in liquid (PLAL) technique for the synthesis of carbon nanomaterials: a review,” *Applied Physics A*, vol. 127, n.º 11, págs. 1-40, 2021.
- [35] M. R. Fernando, “Obtención de recubrimientos mediante ablación láser en bajo vacío,” Tesis de maestría., Instituto Politecnico Nacional, 2015. dirección: [shorturl.at/ERWY9](http://shorturl.at/ERWY9).
- [36] J. M. Rivera Esteban, “Estudio fotoacústico de nanopartículas de oro y síntesis de nanopartículas de plata por ablación láser,” 2017.
- [37] G. M. J. López Ruiz L. “Complejos lantánidos luminiscentes.” (2021), dirección: <https://www.uv.mx/veracruz/microna/files/2022/02/ART03-V4N2.pdf> (visitado 21-03-2022).
- [38] A. González Ruiz y col., “Desarrollo de un radiofármaco teranóstico basado en aptámeros anti VEGF y péptidos NLS-RGD conjugado con nanopartículas de Oro y radiomarcado con Lu-177,” 2019.
- [39] R. d. l. C. F. Ferro-Flores G Ocampo-García BE, “ $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-GGC-AuNP-Manosa como un nuevo radiofármaco para la detección de ganglio centinela en cáncer de mama,” 2016.
- [40] B. E. Ocampo-García, F. d. M. Ramírez, G. Ferro-Flores y col., “ $^{99m}\text{Tc}$ -labelled gold nanoparticles capped with HYNIC-peptide/mannose for sentinel lymph node detection,” *Nuclear medicine and biology*, vol. 38, n.º 1, págs. 1-11, 2011.
- [41] E. Morales-Avila, G. Ferro-Flores, B. E. Ocampo-García y col., “Multimeric system of  $^{99m}\text{Tc}$ -labeled gold nanoparticles conjugated to c [RGDfK (C)] for molecular imaging of tumor  $\alpha$  (v)  $\beta$  (3) expression,” *Bioconjugate chemistry*, vol. 22, n.º 5, págs. 913-922, 2011.
- [42] M. Luna-Gutiérrez, G. Ferro-Flores, B. Ocampo-García y col., “ $^{177}\text{Lu}$ -labeled monomeric, dimeric and multimeric RGD peptides for the therapy of tumors ex-

- pressing  $\alpha$  ( $\nu$ )  $\beta$  (3) integrins,” *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, vol. 55, n.º 4, págs. 140-148, 2012.
- [43] M. Luna-Gutiérrez, G. Ferro-Flores, B. E. Ocampo-García y col., “A therapeutic system of  $^{177}\text{Lu}$ -labeled gold nanoparticles-RGD internalized in breast cancer cells,” *Journal of the Mexican Chemical Society*, vol. 57, n.º 3, págs. 212-219, 2013.
- [44] A. Vilchis-Juárez, G. Ferro-Flores, C. Santos-Cuevas y col., “Molecular targeting radiotherapy with cyclo-RGDFK (C) peptides conjugated to  $^{177}\text{Lu}$ -labeled gold nanoparticles in tumor-bearing mice,” *Journal of biomedical nanotechnology*, vol. 10, n.º 3, págs. 393-404, 2014.
- [45] G. Ferro-Flores, B. E. Ocampo-García, C. L. Santos-Cuevas, F. de María Ramírez, E. P. Azorín-Vega y L. Meléndez-Alafort, “Theranostic radiopharmaceuticals based on gold nanoparticles labeled with  $^{177}\text{Lu}$  and conjugated to peptides,” *Current radiopharmaceuticals*, vol. 8, n.º 2, págs. 150-159, 2015.
- [46] A. Ancira-Cortez, D. Trujillo-Benitez, N. Jiménez-Mancilla, C. Santos-Cuevas, E. Morales-Avila y G. Ferro-Flores, “Synthesis and physicochemical characterization of Lu and Sm sesquioxide nanoparticles by precipitation-calcination and pulsed laser ablation in liquids,” *Materials Chemistry and Physics*, vol. 275, pág. 125 229, 2022.
- [47] D. Trujillo-Benitez, G. Ferro-Flores, E. Morales-Avila y col., “Synthesis and biochemical evaluation of samarium-153 oxide nanoparticles functionalized with iPSMA-bombesin heterodimeric peptide,” *Journal of Biomedical Nanotechnology*, vol. 16, n.º 5, págs. 689-701, 2020.