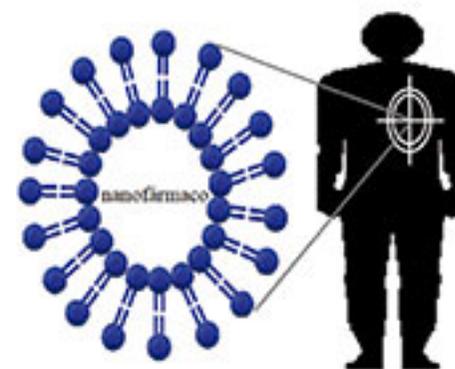
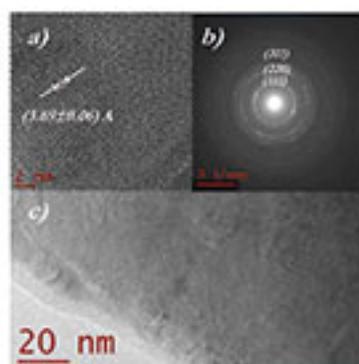
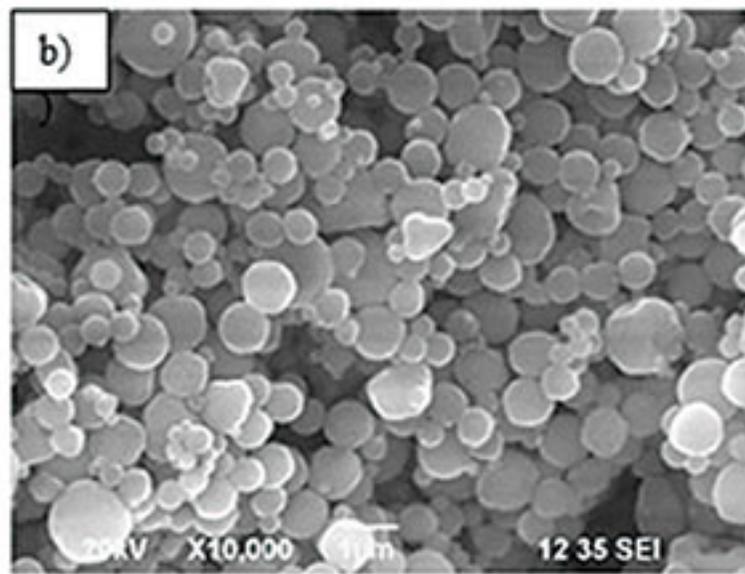
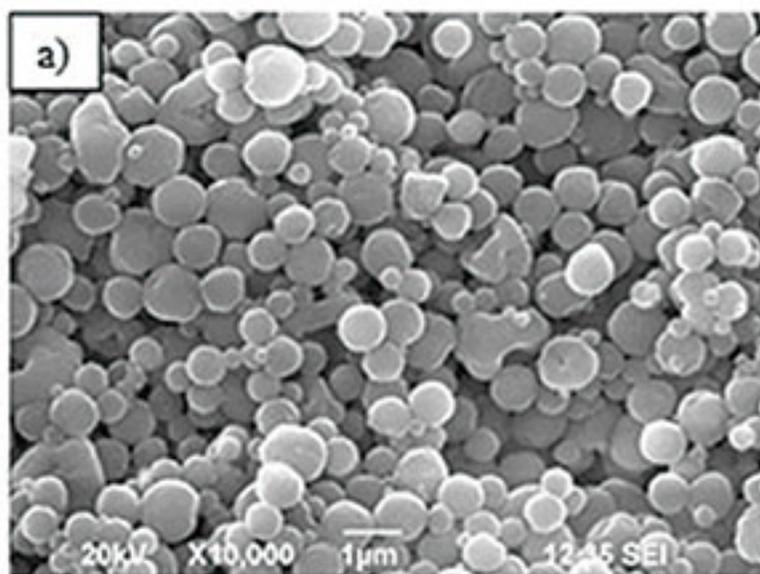
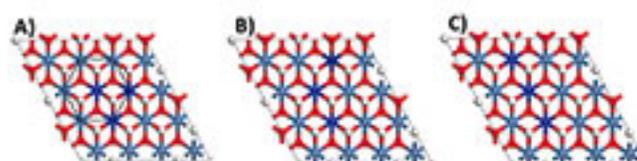
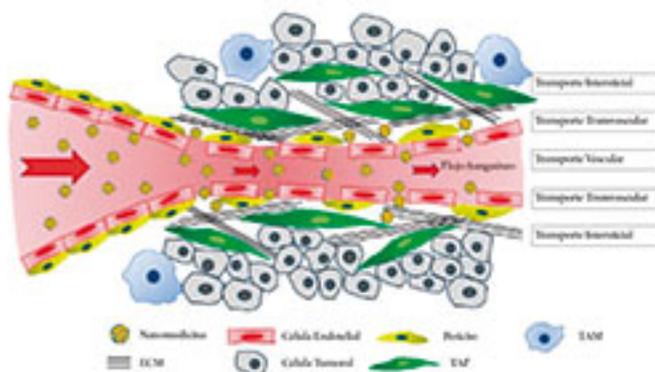
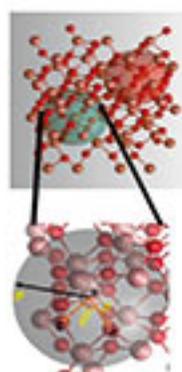


Avances de Investigación en NANOCIENCIAS, MICRO Y NANOTECNOLOGÍAS (VOLUMEN II)



RED DE NANOCIENCIA MICRO NANOTECNOLOGÍA DEL
INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL



AVANCES DE INVESTIGACIÓN EN NANOCIENCIAS, MICRO Y NANOTECNOLOGÍAS

VOLUMEN 2

EDITOR

Dr. Eduardo San Martín Martínez •

Coordinador de la Red RNMN - IPN 2018 a 2020



OmniaScience

España

Avances de investigación en Nanociencias, Micro y Nanotecnologías. Volumen II

Editores: Dr. Eduardo San Martín Martínez, Coordinador de la Red RNMN - IPN
2018 a 2020



ISBN: 978-84-122028-4-7

DOI: <https://doi.org/10.3926/oms.404>

OmniaScience

© OmniaScience (Omnia Publisher SL), Terrassa, Barcelona, Spain, 2020

© OmniaScience (Omnia Publisher SL), 2020

Imágenes de cubierta: Autores, 2020

OmniaScience no se hace responsable de la información contenida en este libro y no aceptará ninguna responsabilidad legal por los errores u omisiones que puedan existir.

COMITÉ EDITORIAL

ÁREA DE SALUD



Dr. Juan Manuel Vélez Reséndiz
Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional



Dr. Ángel Miliar García
Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional

ÁREA DE ENERGÍA

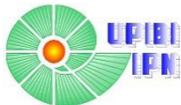


Dr. Héctor Báez Medina
Centro de Investigación en Computación, Instituto Politécnico Nacional



Dr. Norberto Hernández Como
Centro de Nanociencias y Micro y Nanotecnologías, Instituto Politécnico Nacional

ÁREA DE ALIMENTOS



Dr. José Abraham Balderas López
Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología, Instituto Politécnico Nacional



Dr. Jorge Yáñez Fernández
Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología, Instituto Politécnico Nacional

ÁREA DE MEDIO AMBIENTE



Dr. Ricardo Cuenca Álvarez
Centro de Investigación e Innovación Tecnológica, Instituto Politécnico Nacional



Dra. Mónica de la Luz Corea Téllez
Escuela Superior de Ingeniería Química e Industrias Extractivas, Instituto Politécnico Nacional

Apoyo secretarial de edición del Libro **Lic. Jocelyn Lissette Aguilar Bustamante**
Analista de la Red de Nanociencia y Micro Nanotecnología CORiYp - IPN

ÍNDICE

PRÓLOGO	9
----------------------	---

ÁREA ALIMENTOS

Capítulo 1: NANOESEFERAS POLIMÉRICAS CONTENIENDO NUTRIENTES PARA SU APLICACIÓN EN CULTIVO HIDROPÓNICO DE LECHUGA (<i>LACTUCA SATIVA</i>)	13
---	----

Aleana Ledezma-Delgadillo, Fabiola Mallon-Mercado, Jaime-Fonseca, Mónica Rosalía, Eduardo San Martín-Martínez

Capítulo 2: NANOENCAPSULACIÓN DE COMPUESTOS BIOACTIVOS CON ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE DE <i>Justicia spicigera</i> (MUICLE) y <i>Theobroma cacao</i> L. (CACAO)	29
--	----

Miguel Ángel Aguilar-Méndez, Eduardo San Martín-Martínez, Jorge Yáñez-Fernández, Elizabeth Navarro-Cerón.

ÁREA DE ENERGÍA

Capítulo 1: PILAS GALVÁNICAS FLEXIBLES DE Ag–Al A BASE DE TEXTILES	47
---	----

Norberto Hernández–Como, Miguel Alemán–Arce, Francisco Javier Hernández–Cuevas, Ricardo David Elizalde-Sandoval.

Capítulo 2: CRECIMIENTO DE PELÍCULAS DELGADAS EN ATMÓSFERA DE OXÍGENO MEDIANTE LA TÉCNICA DE SUBLIMACIÓN-CSVT63

Ana María Salomón-Preciado, Francisco Javier de Moure-Flores, Jorge Ricardo Aguilar-Hernández, Miguel Alemán-Arce, Osvaldo Vigil Galán, Gerardo Silverio Contreras-Puente.

Capítulo 3: APLICACIÓN DE LA TÉCNICA “MACHINE LEARNING” AL DESARROLLO DE CATALIZADORES PARA PROCESOS DE PRODUCCIÓN DE ENERGÍA.....77

Christian Rodríguez, Xim Bokhimi, Ángeles Mantilla.

ÁREA DE SALUD

Capítulo 1: APLICACIÓN TERAPÉUTICA DE NANODISPOSITIVOS (MEDICAMENTOS INTELIGENTES) PARA LA PREVENCIÓN Y REMEDIACIÓN DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES 103

Juan Manuel Vélez-Reséndiz, Juan Jesús Vélez-Arvizu.

Capítulo 2: FITOFÁRMACOS NANOTRANSPORTADOS EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA 125

Rocío G. Casañas-Pimentel, Juan Maldonado-Cubas, Exal Albores-Méndez, Alejandra Mata, Laura López-Ruiz, Eduardo San Martín-Martínez.

ÁREA MEDIO AMBIENTE

Capítulo 1: APLICACIÓN DE HIDRÓXIDOS LAMINARES DE Ni, Fe Y Co PARA LA CONVERSIÓN DE ENERGÍA: HIDRÓLISIS DEL AGUA 151

Ariel Guzmán-Vargas, Juvencio Vázquez-Samperio, María de J. Martínez-Ortiz, Miguel A. Oliver-Tolentino.

Capítulo 2: NANOPARTÍCULAS DE ORO Y SUS EFECTOS SOBRE MICROORGANISMOS ACUÁTICOS, UN ESTUDIO SOBRE DAPHNIA PULEX..... 171

Paulina Abrica-González, José Abraham Balderas-López, Ernesto Zumelzu-Delgado, Jorge Nimptsch-Maass.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 185

PRÓLOGO

El Instituto Politécnico Nacional (IPN) es la institución educativa del Estado mexicano que, durante 84 años ha contribuido a impulsar el desarrollo de México a través, de la educación y la investigación científica y tecnológica. Su presencia en la vida nacional, así como las aportaciones realizadas en beneficio de la sociedad mexicana, han sido posibles gracias a que el Politécnico ha tenido muy clara la misión que debe cumplir y las estrategias para hacer frente a los desafíos y oportunidades de los entornos nacional e internacional, donde la única constante es el cambio.

Actualmente el IPN se proyecta ante un escenario que supera todas las experiencias de cambio de etapas anteriores. El Plan Nacional de Desarrollo del 2019-2024 establece los lineamientos de la Cuarta Transformación del País, y la Cuarta Revolución Industrial está provocando cambios radicales en las formas de vivir, trabajar, socializar y, por supuesto, educar. El nuevo rostro de la modernidad exige la formación al Talento 4.0, un talento humano capaz de resolver problemas complejos, innovar, ser responsable con el medio ambiente y promotor del bienestar de la sociedad. En el Instituto se comprende muy bien la responsabilidad que esto significa y se reconoce que debe transformarse desde sus estructuras internas para mantener su pertinencia y posición, como la mejor institución de educación tecnológica del país; al tiempo que reafirma su papel como motor de desarrollo y espacio de igualdad, conservando el sentido social que le dio origen. La transformación del Politécnico tiene como punto de partida un enfoque integral y tiene rumbo; está guiada por la Agenda Estratégica de Transformación y el Programa de Desarrollo Institucional 2019-2024.

La cobertura del IPN en la modalidad escolarizada, no escolarizada, en educación continua y a distancia, así como la formación de lenguas extranjeras, suma más de 600 mil personas, entre alumnos y usuarios de servicios educativos complementarios, atendidos con la dedicación y empeño de los 16 mil 265 académicos registrados, en 104 unidades ubicadas en 34 localidades de 23 entidades federativas.

Para el IPN es relevante consolidar la investigación y el desarrollo tecnológico como estrategia formativa de alumnos, emprendedores, empleadores y para el desarrollo de los sectores social, productivo y gubernamental del país. En esta Casa de estudios estamos convencidos que el crecimiento económico de México y el bienestar social, dependen de la calidad y pertinencia educativa y de investigación, por ello la relevancia de renovar y transformar las formas de organización de la investigación mediante el impulso a la conformación de grupos de investigación más consolidados para abordar temas de mayor amplitud y dimensión, la orientación de la investigación hacia la solución de los grandes problemas nacionales, así como el impulso a las redes de investigación existentes y la creación de nuevas.

A la fecha, el IPN cuenta con 1,254 profesores investigadores miembros del Sistema Nacional de Investigadores (SIN), del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT). De los investigadores del Instituto, cerca de 700 de ellos están adscritos a alguna de las siguientes doce Redes de investigación y Expertos: Biotecnología, Medioambiente, Nanociencias Micro y Nanotecnologías, Computación, Energía, Desarrollo Económico, Salud, Robótica y Mecatrónica, Telecomunicaciones, Sistemas Complejos, Innovación Automotriz e Inteligencia Artificial y Ciencia de Datos.

En específico, la Red de Investigación en Nanociencias, Micro y Nanotecnologías RNMN, fue creada en 2009. La membresía de la red a diciembre de 2019 es de 71 investigadores activos, adscritos a escuelas y centros de investigación antes mencionados; 61 de estos profesores pertenecen al Sistema Nacional de Investigadores SNI, además cuenta con un programa de Doctorado en Red en Nanociencias, Micro y Nanotecnologías y cuenta con un Centro de Servicios en Nanociencias Micro y Nanotecnologías CNMN con dos laboratorios nacionales CONACyT. Uno especializado en caracterización de materiales y el otro especializado en micro y nanofabricación de dispositivos micro-electro-mecánicos MEMS. A su interior la RNMN se ha organizado en cinco grupos de aplicación de las Nanociencias, Micro y nanotecnologías: Salud, Energía, Alimentos, Medioambiente y Seguridad.

Este Libro “**Avances de investigación en nanociencias, micro y nanotecnologías volumen II**”, se presenta en cuatro áreas la actividad de los grupos multidisciplinarios de investigación de la RNMN, describiendo sus aportaciones a algunos retos de los problemas nacionales. El área de Alimentos incluye dos capítulos. En el primer capítulo, la Doctora Aleana Ledezma Delgadillo y colaboradores del Centro de Investigación en Ciencia Aplicada y Tecnología Avanzada Unidad Legaria del IPN, presentan los avances en el estudio de “Nanoesferas poliméricas conteniendo nutrientes para su aplicación en cultivo de lechuga (*Lactuca sativa*)”, donde se nanoencapsuló urea en una matriz de quitosano (QS), para reducir la cantidad de urea empleada en el cultivo de lechuga sembrada en suelo. En el segundo capítulo el Doctor Miguel Ángel Aguilar Méndez de CICATA Legaria y colaboradores de UPIBI y la Universidad de Chapingo, presentan los resultados del estudio “Nanoencapsulación de compuestos bioactivos con actividad antioxidante de *Justicia spicigera* (muicle) y *Theobroma cacao* L. (cacao)”. En este trabajo, se elaboraron nanopartículas cargadas con extractos polifenólicos de cacao y muicle.

El área de Energía está integrada por tres capítulos. En el primer capítulo, el Doctor Norberto Hernández Como del Centro de Nanociencias y Micronanotecnologías del IPN y sus colaboradores de la ESIT del IPN, muestran los resultados del estudio sobre “Pilas galvánicas flexibles de Ag–Al a base de textiles”. En el capítulo 2 la Doctora Ana María Salomón Preciado de la ESFM del IPN y sus colaboradores de la Universidad Autónoma de Querétaro y el CNMN del IPN, presentan los avances de la investigación sobre el “Crecimiento de películas delgadas en atmósfera de oxígeno mediante la técnica de sublimación-CSVT” y en el tercer capítulo el Doctor Christian Rodríguez de CICATA Legaria y colaboradores del Instituto de Física, Universidad Nacional Autónoma de México, reportan los avances en la “Aplicación de la Técnica *Machine Learning* al Desarrollo de Catalizadores para Procesos de Producción de Energía.” Las tres investigaciones presentadas en esta área son de vital importancia en los procesos de generación de energía.

El área de Salud está integrada por dos capítulos. El Doctor Juan Manuel Vélez Reséndiz de la ESM del IPN y sus colaboradores de la Facultad de Ciencias, UNAM, reportan los hallazgos de la investigación sobre la “Aplicación terapéutica de nanodispositivos (medicamentos inteligentes) para la prevención y remediación de enfermedades cardiovasculares”. La aplicación de la nanotecnología es una gran promesa para la prevención y tratamiento de estas enfermedades. En

el capítulo 2 la Doctora Rocío Guadalupe Casañas Pimentel de CICATA Legaria del IPN y colaboradores de la Universidad La Salle, muestran sus avances en la investigación de “Fitofármacos nanotransportados en el tratamiento de cáncer de mama”. En este trabajo se concluye que son muchos los aspectos a considerar para el desarrollo de nanofitofármacos pero un trabajo colaborativo de especialistas en múltiples áreas puede dar lugar a la generación de productos exitosos, eficaces y seguros.

El área de Medio Ambiente se compone de dos capítulos. En el primer capítulo el Doctor Ariel Guzmán Vargas y colaboradores de la ESIQIE IPN, presentan los avances en la investigación “Aplicación de hidróxidos laminares de Ni, Fe y Co para la conversión de energía: hidrólisis del agua”. En este trabajo se establece que, los materiales multi-hidróxidos laminares, comúnmente conocidos como HDL, brindan un panorama prometedor ya que sus propiedades y composición pueden ser moduladas desde la síntesis, para una amplia gama de usos y aplicaciones. En el capítulo 2 la Doctora Paulina Abrica González deUPIBI IPN y colaboradores de la

Universidad Austral de Chile, muestran sus resultados sobre “Nanopartículas de oro y sus efectos sobre micro- organismos acuáticos, un estudio sobre “*Daphnia pulex*”. Esta investigación aborda el efecto que tienen las nanopartículas de oro con recubrimiento de quitosano sobre *Daphnia pulex*, microorganismos generadores primarios en la cadena trófica.

Avances de investigación en nanociencias, micro y nanotecnologías volumen II”, es el segundo de libro de los integrantes de la RNMN que presenta nuevos avances en la investigación en esta disciplina y resulta un libro útil para investigadores, académicos y estudiantes.

Dr. Hugo Necoechea Mondragón

Coordinador de Operación de Redes de Investigación del IPN.

CAPÍTULO 1 ÁREA ALIMENTOS

NANOESEFERAS POLIMÉRICAS CONTENIENDO NUTRIENTES PARA SU APLICACIÓN EN CULTIVO DE (*LACTUCA SATIVA*)

**Aleana Ledezma-Delgadillo, Fabiola Mallon-Mercado,
Jaime-Fonseca, Mónica Rosalía*, Eduardo San Martín-Martínez**

Instituto Politécnico Nacional - Centro de Investigación en Ciencia Aplicada
y Tecnología Avanzada del, Legaria 694, Col. Irrigación, C.P. 11500, CDMX,
México.

monikjf04@hotmail.com

<https://doi.org/10.3926/oms.404.1>

Ledezma-Delgadillo, A., Mallon-Mercado F., Fonseca-Jaime, Rosalía, M., & San Martín-Martínez, E. (2020). Nanoesferas poliméricas conteniendo nutrientes para su aplicación en cultivo de lechuga (*Lactuca sativa*). En E. San Martín-Martínez (Ed.). *Avances de investigación en Nanociencias, Micro y Nanotecnologías. Volumen II*. Barcelona, España: OmniaScience. 13-28.

Resumen

En este trabajo se nanoencapsuló urea en una matriz de quitosano (QS), para reducir la cantidad de urea empleada en el cultivo de lechuga sembrada en suelo. El tamaño de las nanocápsulas con y sin urea fue determinado por MEB y DLS. La carga o potencial zeta de las nanocápsulas fue analizada empleando un nanozetasizer. Los resultados de MEB indicaron que las esferas sin urea presentaron un tamaño de 250 ± 50 nm con potencial Z de 25.00 ± 0.96 mV y con urea de $500 \text{ nm} \pm 50$ debido a la adición de urea un potencial de 17.10 ± 2.56 mV. La cantidad de urea utilizada como fertilizante en las nanoesferas fue únicamente del 30 % del total empleado en el cultivo control. Las lechugas nutridas con las nanoesferas de quitosano con urea tuvieron una altura 32 % mayor en la roseta comparadas con el cultivo control. No se observó una diferencia significativa en la elongación de la raíz y el diámetro de la roseta. La cantidad de nitrógeno en la raíz de las lechugas nutridas con las nano esferas fue 5 % menor que en el tratamiento control.

Palabras clave: Nanomateriales; Nanofertilizantes; Biopolímeros; Quitosano; Urea.

1. Introducción

El elevado consumo de fertilizantes en el rubro agrario y los efectos secundarios que estos generan han llevado a realizar investigaciones relacionadas con el desarrollo de fertilizantes que sean amigables al medio ambiente y aprovechados íntegramente por la planta a la que se le nutre. Es indudable que se piense en diferentes opciones a la agricultura convencional cuando actualmente el suelo agrícola ha disminuido en hectáreas cultivables tanto en disponibilidad como en rendimiento, elevando los costos de producción, lo cual se ve reflejado en la economía actual.

El mayor problema en la fertilización de los suelos es la pérdida del nitrógeno utilizando la urea como el mayor fertilizante nitrogenado porque tiene mayor contenido de N_2 (46 %), fácil de manejar y bajo costo. Sin embargo, cerca del 40 a 70 % del nitrógeno se pierde en el ambiente y no puede ser absorbido en los cultivos, lo cual no solo causa pérdidas económicas sino también serios problemas de contaminación [1]. Debido a lo anterior, se buscan opciones para disminuir las pérdidas de fertilizantes nitrogenados y que no dañen el ambiente. La nanotecnología es una opción, que en conjunto con el desarrollo de compuestos biopoliméricos, pueden contribuir en la protección de fertilizantes nitrogenados que se pierden por procesos fisicoquímicos que ocurren en el suelo, favoreciendo la disminución del uso indiscriminado de fertilizantes nitrogenados y reduciendo las pérdidas económicas que produce el sector agrícola. Existen algunos trabajos científicos donde se ha reportado que el quitosano (QS), aumenta la velocidad de crecimiento y germinación de la planta [2-4]), el incremento en el contenido de clorofila, ampliación de cloroplastos en las hojas de las plantas [5], incremento de nódulos en la fijación de nitrógeno de la familia de las leguminosas [6], incremento en la absorción de nutrientes y reducción en el estrés de las plantas y mayor rendimiento en los cultivos. [7] reportaron que, al adicionar una solución en aerosol de quitosano en las raíces de las orquídeas, las flores estimularon su crecimiento y existió renovación en la producción de sus flores y otros efectos benéficos. La nanoencapsulación con QS que contiene micronutrientes esenciales como Hierro, Zinc y Molibdeno o sustancias promotoras de crecimiento que son las hormonas vegetales, agregadas foliarmente, también podrían en un futuro, aumentar el rendimiento de los cultivos, y ayudar en la resistencia a ataques bióticos o abióticos que inducen enfermedades en las plantas.

Las nanopartículas poliméricas son capaces de internarse en las células de las plantas y las hojas, y también puede transportar ADN y productos químicos en las células vegetales. Esta área de investigación ofrece nuevas posibilidades en la biotecnología vegetal para dirigir genes específicos de manipulación y expresión en las células específicas de las plantas [8]. De acuerdo a investigaciones previas, la capacidad de las plantas para recolectar una mayor cantidad de energía luminosa, puede aumentarse mediante la entrega de nanotubos de carbono en el cloroplasto, y también los nanotubos de carbono podrían servir como antenas artificiales que permiten al cloroplasto capturar longitudes de onda de luz que no están en su rango normal, y el infrarrojo cercano [9], estos también aumentan la germinación, crecimiento y desarrollo de las plantas [10-11].

La liberación del ingrediente activo de las nanopartículas de quitosano dependerá de diferentes factores: la morfología, tamaño, densidad, grado y velocidad de reticulación de las nanopartículas de quitosano y las propiedades fisicoquímicas del activo. En general, la nanoencapsulación con quitosano en la agricultura puede tener un futuro prometedor aumentando la productividad de los cultivos de manera constante y amigable con el medio ambiente. Otro material de pared es la maltodextrina (MD) que más comúnmente se utiliza como material de encapsulación de moléculas bioactivas debido a su bajo costo y eficacia. La MD es un material soluble en agua, capaz de proteger el ingrediente encapsulado de la oxidación. Algunos estudios han explorado el uso de la MD para proteger compuestos sensibles como la vitamina C en zumo de fruta y para aumentar la estabilidad del producto en polvo de acerola [12]. El principal objetivo de este proyecto fue evaluar el efecto de alimentar un cultivo de lechuga con nanoesferas de quitosano y ácido metacrílico, con urea embebida en la matriz del biopolímero.

2. Materiales y métodos

La experimentación se dividió en tres etapas: a) síntesis y caracterización de las nanoesferas, b) preparación y crecimiento del cultivo de lechuga y c) evaluación de las lechugas.

2.1. Síntesis de nanoesferas

Las nanoesferas de quitosano y ácido polimetacrílico se elaboraron de acuerdo con el método reportado por [13], estudiando los factores de concentración de quitosano, ácido polimetacrílico que varía de 0.27 a 1.0 % en los dos polímeros y la temperatura de reacción entre 65 a 80 °C.

El proceso de síntesis fue diluir 10 mg de Urea en 25 mL de agua desionizada y se agitó durante una hora, después se adicionó a la solución de nanoesferas y se agitó durante 6 horas, se centrifugó a 4500 rpm durante 30 minutos [14].

La suspensión de nanoesferas fue caracterizada para obtener su tamaño, morfología, pH, potencial zeta y tamaño hidrodinámico.

2.2. Tamaño de partícula de QS-AMA por dispersión de luz dinámica

El diámetro hidrodinámico y el índice de polidispersidad, fue determinado por la técnica de dispersión de luz dinámica (DLS) el cual se basa en la teoría browniana en un equipo de Nano Zetasizer (Malvern Instruments, UK). El análisis se realizó, partiendo de 0.1 g de la muestra liofilizada de nanoesferas que fueron diluidas en 20 mL de agua desionizada. De la muestra diluida se tomaron 2 mL en una cubeta de cuarzo de 3 mL y se determinó el tamaño y la polidispersidad o distribución de nanopartículas en el Nano Zetasizer, todas las muestras fueron analizadas por triplicado.

2.3. Potencial Z

El potencial Z de las nanoesferas fue determinado en el equipo de Nano Zetasizer (Malvern Instruments, UK), a través del velocímetro láser Doppler. Las muestras de igual manera se diluyeron, 43µL de la suspensión de nanoesferas en una solución con 10 mL de agua desionizada y se colocaron en una celda para medir potencial Z, la cual tiene 2 electrodos por donde atraviesa un potencial eléctrico permitiendo determinar la carga de superficial de la partícula. El volumen necesario para la prueba fue de aproximadamente 800 µL.

2.4. Morfología y tamaño de las nanoesferas

La morfología y la distribución de tamaños de las nanoesferas con y sin urea incorporada, fueron evaluadas empleando un Microscopio Electrónico de Barrido JEM-6390 LV (Jeol, Japón) y un voltaje de aceleración de 20kV. Las muestras fueron diluidas 50 µl en 150 µl de agua desionizada, tomando una gota de la muestra fueron montadas sobre porta muestras metálico recubierta con una lámina de carbono adhesiva de ambas caras, después de deshidratarse, las muestras

fueron recubiertas con oro bajo condiciones de vacío por un proceso de *sputtering* (Desk IV, Denton Vacuum). En cuanto a la distribución de tamaño se analizaron 150 nanoesferas por cada muestra, empleando un software de diseño para la medición ImageJ.

2.5. Preparación y crecimiento del cultivo de lechuga

Las semillas de lechuga se germinaron en sustrato de vermiculita y turba en un almácigo hasta su etapa de plántula, adicionando una dosis de nanoesferas (10 μ L) en la primera semana de su crecimiento después del ciclo de germinación. Posteriormente, la plántula se sembró en suelo con protección de invernadero. El suelo se preparó con una solución nutritiva de macronutrientes y micronutrientes formulada por [15]. Se realizó un diseño experimental para el cultivo de las lechugas en suelo natural, así como 4 tratamientos: cultivo control, cultivo con ausencia de Nitrógeno, cultivo con ausencia de nitrógeno y adición de nanoesferas de quitosano, cultivo con adición de nanoesferas de quitosano que contienen urea. Todos los tratamientos contenían la misma cantidad de micronutrientes y macronutrientes de fósforo y potasio.

2.6. Evaluación de las lechugas

Se escogieron 7 muestras de cada tratamiento para evaluar las características fenológicas de las plantas de lechuga cultivadas en suelo natural; como: peso total fresco, peso fresco del follaje o roseta, peso fresco de la raíz, elongación de la raíz, altura del follaje o roseta, diámetro de la roseta, peso seco de la roseta, peso seco de la raíz.

3. Resultados y discusión

3.1. Interacción de los polímeros quitosano y ácido polimetacrílico a diferentes pH.

En la Figura 1 se muestra el efecto del pH sobre el potencial ζ de los materiales poliméricos. En la solución acuosa de QS con la adición de hidróxido de sodio la superficie empezó a ser rodeada por el ion hidroxilo (OH⁻). Esto conlleva al aumento de pH de la solución y a la disminución de cargas positivas de

los grupos amino en la superficie de la solución de quitosano (Figura 2). Como resultado, los valores de potencial ζ de QS y la densidad de carga positiva de las cadenas poliméricas de QS disminuyeron gradualmente, además de la fuerza iónica del medio acuoso [16-18]. Por lo tanto, el potencial ζ de QS está directamente relacionado con la cantidad de iones de NH_3^+ de las cadenas de QS. Por consiguiente, entre más iones NH_3^+ se mantengan estables, el pH del polímero aumentará. Como lo menciona Boddohi et al. [19] que tuvo resultados similares, concluyendo que si la densidad de carga de las cadenas disminuye el pH de la solución se incrementará.

Cuando se añadió la solución de NaOH a la muestra de ácido polimetacrílico el pH de la solución fue incrementando paulatinamente (Figura 2). El aumento del pH en la solución del ácido polimetacrílico se debe al grupo funcional del ácido carboxilo ($-\text{COOH}$) que se encuentra en la cadena del polímero ya que los ácidos tienen la característica principal de ceder protones en solución en una reacción reversible de ionización como la siguiente: $\text{R-COOH} \rightarrow \text{R-COO}^- + \text{H}^+$, produciendo un grupo éster.

Para lograr una mayor interacción de los polímeros el pH se ajustó entre 5 y 7. En este intervalo de pH, el valor de potencial ζ para el ácido metacrílico se encuentra entre valores de -10mV a -16mV y para el quitosano entre 20 a 28mV . Estos resultados favorecieron la formación de nanoesferas como se muestra en la Figura 2, ya que al combinar estos polímeros existe una diferencia de potencial con carga positiva que se debe al quitosano. Esta diferencia de carga positiva puede atraer los iones nitrato que se requieren para el crecimiento de los cultivos.

Sin embargo, el potencial Z depende de la concentración de los polímeros, la temperatura a la que son expuestos y el tipo de solvente empleado como lo menciona Carneiro-da-Cunha et al. [20].

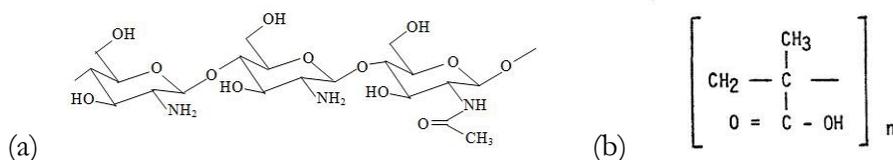


Figura 1. Estructura química de: (a) monómero del quitosano, (b) monómero del ácido polimetacrílico.

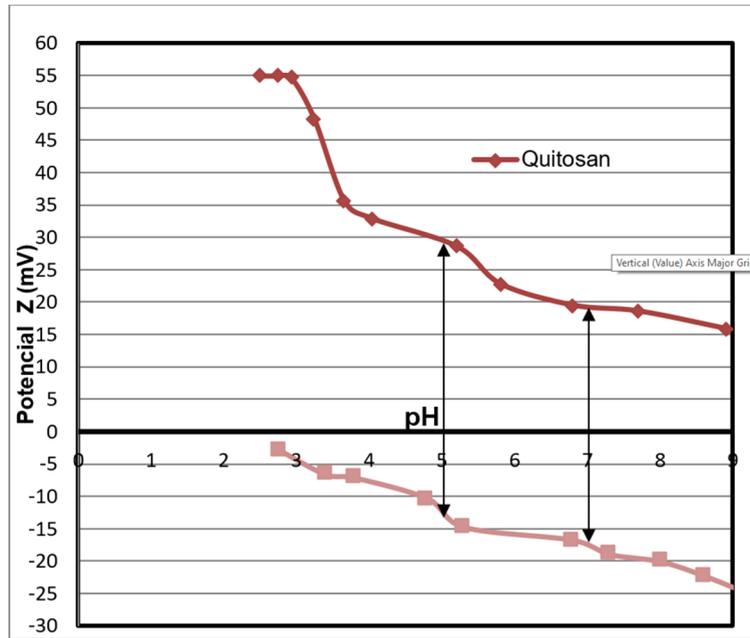


Figura 2. Interacción de quitosano y ácido polimetacrílico a diferentes pH.

3.2. Tamaño de nanoesferas

Las nanoesferas de quitosano evaluadas por SEM (Figura 3a), mostraron una morfología esférica y un tamaño promedio de 250 ± 50 nm con potencial Z de $25.00 (\pm 0.96)$ mV. Las nanoesferas de quitosano y ácido polimetacrílico con urea (Figura 3b) mostraron también morfología ovoide y un aumento en el tamaño promedio 500 nm ± 50 debido a la adición de urea un potencial de $17.10 (\pm 2.56)$ mV.

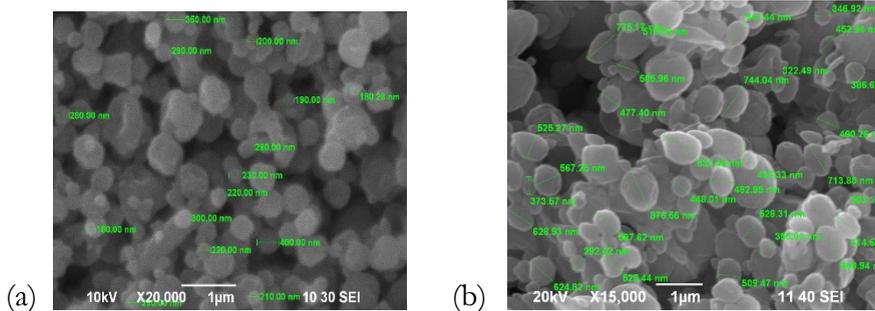


Figura 3. Microscopía electrónica de barrido (MEB) de (a) nanopartículas de quitosano sin urea, (b) nanopartículas de quitosano con urea.

3.3. Caracterización de las lechugas

La evaluación del cultivo de lechuga en suelo mostró un aumento en algunas características fenológicas del producto al adicionar las nanoesferas de quitosano con urea. En la Figura 4, se observan las lechugas de los cuatro tratamientos después de 40 días de crecimiento a partir de plántula.

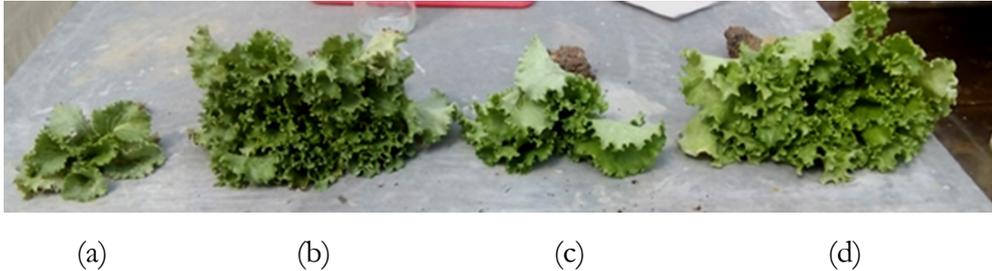


Figura 4. Muestra de lechuga después de 40 días de crecimiento, (a) tratamiento sin fuente de nitrógeno (b) tratamiento control (c) tratamiento con nanoesferas de quitosano como fuente de nitrógeno (d) tratamiento con nanoesferas de quitosano que contienen urea como fuente de nitrógeno.

La evaluación en cuanto a tamaño de la roseta y el número de hojas de las lechugas cultivadas con nanoesferas conteniendo urea, tuvieron un mejor crecimiento comparado con la lechuga control que se cultiva con los nutrientes convencionales, y cuando se emplea solo el quitosano como fuente de nitrógeno el desarrollo fue muy pobre casi similar a la lechuga cultivada solo con agua. Para mayor explicación del desarrollo de los cultivares se presenta la Figura 5,

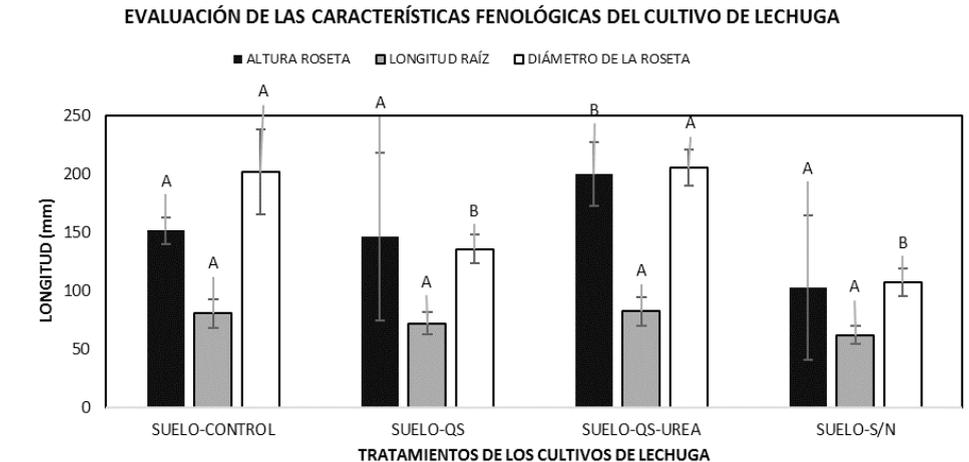


Figura 5. Comparación de las características fenológicas del cultivo de lechuga de los cuatro tratamientos.

la gráfica de la altura de la roseta de las lechugas del tratamiento que contiene las nanoesferas de quitosano con urea (QS-UREA) tiene un aumento de 32 % comparada con el control y con los demás tratamientos, la elongación de la raíz no mostró diferencia significativa entre los cuatro tratamientos, y el diámetro de roseta es similar al control y con diferencia significativa entre el tratamiento que no contiene fuente de nitrógeno y solo nanoesferas de quitosano sin urea.

En la Tabla 1 se muestra el peso fresco y seco de la roseta y de la raíz con los cuatro tratamientos para el cultivo de lechuga. El peso fresco de la roseta no mostró diferencia significativa al comparar el cultivo control con el cultivo donde se adicionaron las nanoesferas QS-UREA. Al comparar el tratamiento que solo contiene las nanoesferas de quitosano (QS) como fuente de nitrógeno y el tratamiento sin fuente de nitrógeno (S/N) son similares los resultados, pero diferentes significativamente con los otros dos tratamientos.

Tabla 1. Evaluación del peso de la roseta y la raíz en fresco y peso seco del cultivo de lechuga.

	PESO FRESCO ROSETA	PESO SECO ROSETA	PESO FRESCO RAIZ	PESO SECO RAIZ
SUELO CONTROL	70.14 ± 26.46 ^{a,c}	7.15±1.71 ^a	15.29±1.85 ^a	1.85±0.45 ^a
SUELO QS	24 ± 14.97 ^b	1.55±1.18 ^b	7.71±1.66 ^{b,c}	1.66±0.09 ^a
SUELO QS-N	64.71 ± 23.22 ^c	4.10±1.03 ^c	8±2.02 ^c	2.02±0.54 ^a
SUELO SIN NITRÓGENO	15.86 ± 8.56 ^b	1.68±0.27 ^d	3.71±0.89 ^d	0.89±0.09 ^b

La comparación de medias por Tukey (P<0.05) las letras similares indican que no se tiene diferencia significativa entre ellas y viceversa.

Estos resultados muestran la eficiencia de la administración de nutrientes nanoencapsulados de urea y el mejoramiento en ciertas características fenológicas al compararlo con el tratamiento del cultivo control, debido al quitosano que actúa como un inductor de crecimiento en ciertas propiedades físicas del cultivo de lechuga. [21] nombran al quitosano ELICITOR, compuesto bioactivo capaz de producir cambios fisiológicos y estimular la defensa o estrés inducido para evitar el ataque contra patógenos y alargar su sobrevivencia. Esto provoca la activación de una serie de mecanismos relacionados con la síntesis de fitoquímicos, dentro de los cuáles se encuentran las fitohormonas, sustancias

que aceleran o inhiben el crecimiento de las plantas. La raíz es el lugar principal donde se lleva a cabo la biosíntesis de todas ellas [22]. La interacción entre el quitosano y las membranas de los tejidos radiculares favorece estos procesos. El efecto que ocurre en el aumento de la altura puede estar relacionado con las hormonas giberelinas que promueven la elongación de las hojas de la roseta y la raíz [23-24]. Referente al peso seco de la roseta el tratamiento con las nanoesferas de quitosano con urea, absorbió mayor cantidad de agua ya que el peso seco del tratamiento fue 74 % menor que el tratamiento control. La absorción de mayor cantidad de agua puede deberse también a las nanoesferas de quitosano que pudieron intervenir en el proceso de osmosis por la disminución de solutos en las raíces y en el proceso de absorción de bombas simporte. [25] obtuvieron resultados similares al adicionar nanopartículas de quitosano vía foliar en plántulas de café.

El porcentaje de nitrógeno descrito en la Tabla 2 muestra una disminución de aproximadamente un 2 %, entre el tratamiento control y el que contiene las nanoesferas de quitosano con urea, recordemos que la cantidad que se adicionó de urea a la solución de nanoesferas fue 30 % menor que la cantidad adicionada en el tratamiento control. Además, se observa que el porcentaje de nitrógeno en el tratamiento que solo contiene las nanoesferas de quitosano comparada con el control son similares, esto puede ser por la cantidad que existe de grupos amino en el polímero de quitosano como única fuente de nitrógeno, este resultado puede servir como indicio en la absorción de nanoesferas de quitosano de las células epidérmicas de la raíz. Además, en el tratamiento donde no se añadió fuente de nitrógeno existe una cantidad mínima del 5 % aproximadamente, probablemente debido a que el suelo contenía pequeñas cantidades de nitrógeno, por lo que no fue suficiente para el crecimiento adecuado del cultivo.

Tabla 2. Porcentaje de nitrógeno en la raíz del cultivo de lechuga.

Tratamiento	Porcentaje de nitrógeno en raíz (%)
Cultivo control	10.17
Cultivo QS	10.45
Cultivo QS-UREA	8.03
Cultivo S/N	5.13

4. Conclusiones

El quitosano como material de protección y de encapsulamiento en conjunto con el ácido metacrílico, forma nanoesferas permitiendo la incorporación del fertilizante de urea. En tamaño nanoestructurado el fertilizante puede promover la biosíntesis de hormonas vegetales como el ácido giberílico y las auxinas, encargadas de la inducción de la elongación y el crecimiento radicular y en otros procesos relacionadas con la absorción de nutrientes y de agua.

La cantidad que se adicionó de urea en las nanoesferas fue 30 % menor que el tratamiento control en el cultivo de lechuga, disminuyendo el uso excesivo de fertilizantes nitrogenados, derivando en un ahorro económico, disminuyendo la contaminación que provocan estos compuestos en el ambiente al aplicar excesivamente nutrientes nitrogenados en el suelo.

Agradecimientos

Los autores agradecen al CONACYT por la beca otorgada, también a la SIP y COFAA del IPN por los apoyos de la beca BEIFI y asistencia a congresos.

Bibliografía

1. Hussain R., Devi, R., & K. Maji, T.K. (2012). Controlled release of urea from chitosan microspheres prepared by emulsification and cross-linking method. *Iran Polymer Journal*, 21, 473-479. <https://doi.org/10.1007/s13726-012-0051-0>
2. Chandrkrachang, S. (2002). The application of chitin and chitosan in agriculture in Thailand. En Suchiva, K., Chandrkrachang, S., Methacanon, P., Peter, M.G. (Eds.). *Advances in Chitin Science*, 458-462.
3. Li, C.F., & Wu, J.C. (1998). Chitosan benefits cultivation of vegetables. En Chen, R.H., Chen, H.C. (Eds.). *Advances in Chitin Science III*. Rita advertising Co. Ltd., 448-451.
4. Li, Y.C., & Tao, W.Y. (2009). Paclitaxel-producing fungal endophyte stimulates the accumulation of taxoids in suspension cultures of *Taxus cuspidate*. *Sci. Hort.*, 121, 97-110.
5. Luan, L.Q., Nagasawa, N., Tamada, M., Nakanishi, T.M. (2006). Enhancement of plant growth activity of irradiated chitosan by molecular weight fractionation. *Radioisotopes*, 55, 21-27. <https://doi.org/10.3769/radioisotopes.55.21>
6. Limpanavech, P., Chaiyasuta, S., Vongprommek, R., & Pichyangkura, R. (2008). Chitosan effects on floral production, gene expression and anatomical changes in the *Dendrobium* orchid. *Sci. Hort.*, 116(1), 65-72. <https://doi.org/10.1016/j.scienta.2007.10.034>
7. Dzung, N.A., & Thang, N.T. (2002). Effects of chitooligosaccharides prepared by enzyme degradation on the growth of soybean. En Suchiva, K., Chandrkrachang, S., Methacanon, P., Peter, M.G. (Eds.). *Advances in Chitin Science*, 463-467.
8. Wanichpongpan, P., Suriyachan, K., & Chandrkrachang, S. (2001). Effect of chitosan on the growth of gerbera flower plant (*Gerbera jamesonii*). En T. Uragami, K. Kurita, T. Fukamizo (Eds.). *Chitin and Chitosan in Life Science*, Yamaguchi, 198-201.
9. Galbraith, D.W. (2007). Nanobiotechnology: silica breaks through in plants. *Nature nanotechnology*, 2(5), 272-273. <https://doi.org/10.1038/nnano.2007.118>

10. Cossins, D. (2014). Next generation: nanoparticles augment plant functions. The incorporation of synthetic nanoparticles into plants can enhance photosynthesis and transform leaves into biochemical sensors. *The Scientist, News & Opinion*, 16.
11. Lahiani, M.H., Dervishi, E., Chen, J., Nima, Z., Gaume, A., Biris, A.S. et al. (2013). Impact of carbon nanotube exposure to seeds of valuable crops. *ACS applied materials & interfaces*, 5(16), 7965-7973. <https://doi.org/10.1021/am402052x>
12. Siddiqui, M.H., Al-Whaibi, M.H., & Mohammad, F. (Eds.). (2015). *Nanotechnology and plant sciences: nanoparticles and their impact on plants*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-14502-0>
13. Righetto, A.M., & Netto, F.M. (2005). Effect of encapsulating materials on water sorption, glass transition and stability of juice from immature acerola. *International Journal of Food Properties*, 8(2), 337-346. <https://doi.org/10.1081/JFP-200060262>
14. Ledezma Delgadillo, A., Carrillo-González R., San Martín-Martínez, E., Jaime-Fonseca, M.R., & Chacón-López, M.A. (2016). Nanocápsulas de urea en quitosano y ácido polimetacrílico y su aplicación en cultivo hidropónico de lechuga (*Lactuca sativa* L.). *Ingeniería de alimentos Revista Mexicana de Ingeniería Química*, 15(2), 423-431.
15. Corradini, E., de Moura, M.R., & Mattoso, L.H.C. (2010). A preliminary study of the incorporation of NPK fertilizer into chitosan nanoparticles. *Express Polym. Lett.*, 4(8), 509-515. <https://doi.org/10.3144/expresspolymlett.2010.64>
16. Rodríguez-Delfín, A., H. M., & Chang, M. (2001). *Soluciones Nutritivas en Hidroponía: Formulación y preparación*. CIHNM, UNALM, Lima Perú.
17. Qi Zhao, W., Xi Guang, C., Nan, L., Shi Xi, W., Cheng Sheng, L., Xiang Hong, M. et al. (2006). Protonation constants of chitosan with different molecular weight and degree of deacetylation. *Carbohydrate Polymers*, 65, 194–201. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2006.01.001>
18. Rasib S.Z.M., Ahmad Z., Khan A., Akil H.M., Othman M.B.H., Hamid Z.A.A. et al. (2018). Synthesis and evaluation on pH- and temperature-responsive chitosan-p(MAA-co-NIPAM) hydrogels. *International Journal of Biological Macromolecules*, 108, 367-375. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.12.021>

19. Mehmet, C., Yusuf, A., Mustafa, Y., & Unal Halil, Y. (2014). Synthesis, characterization and antimicrobial activity of biodegradable conducting polypyrrole-graft-chitosan copolymer. *Applied Surface Science*, 318, 168-175. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2014.02.180>
20. Soheil, B., Killingworth, C.E., & Kipper, M.J. (2008). Polyelectrolyte multilayer assembly as a function of pH and ionic strength using the polysaccharides chitosan and heparin. *Biomacromolecules*, 9(7), 2021-2028. <https://doi.org/10.1021/bm8002573>
21. Carneiro-da-Cunha, M.G., Cerqueira, M.A., Souza, B.W.S., Teixeira, JA., Vicente, A.A. (2011). Influence of concentration, ionic strength and pH on zeta potential and mean hydrodynamic diameter of edible polysaccharide solutions envisaged for multilayered films production. *Carbohydrate Polymers*, 85(3), 522-528. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.03.001>
22. Baenas, N., García-Viguera, C., & Moreno, D.A. (2014). Elicitation: A Tool for Enriching the Bioactive Composition of Foods. *Molecules*, 19(9), 13541-13563. <https://doi.org/10.3390/molecules190913541>
23. Marschener, P. (1995). *Mineral Nutrition of Higher Plants*. Germany. Academic Press. 672.
24. Bidadi, H., Yamaguchi, S., Asahina, M., & Satoh, S. (2010). Effects of shoot-applied gibberellin/gibberellin-biosynthesis inhibitors on root growth and expression of gibberellin biosynthesis genes in *Arabidopsis thaliana*. *Plant Root.*, 4, 4-11. <https://doi.org/10.3117/plantroot.4.4>
25. Tanimoto, E. (2012). Tall or short? Slender or thick? A plant strategy for regulating elongation growth of roots by low concentrations of gibberellin. *Ann Bot.* 110(2), 373-381. <https://doi.org/10.1093/aob/mcs049>
26. Van, S.N., Dinh, H., & Dzung, N.A. (2013). Study on chitosan nanoparticles on biophysical characteristics and growth of Robusta coffee in green house. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 2(4), 289-294. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2013.06.001>

CAPÍTULO 2 ÁREA ALIMENTOS

NANOENCAPSULACIÓN DE COMPUESTOS BIOACTIVOS CON ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE DE *Justicia spicigera* (Muicle) Y *Theobroma cacao* L. (Cacao)

**Miguel Ángel Aguilar-Méndez^{1*}, Eduardo San Martín-Martínez¹,
Jorge Yáñez-Fernández², Elizabeth Navarro-Cerón³**

¹Instituto Politécnico Nacional, CICATA Legaria 694, Col. Irrigación, Ciudad de México, C.P. 11500, México.

²Instituto Politécnico Nacional, Laboratorio de Biotecnología Alimentaria-UIPIBI Av. Acueducto S/N Col. Barrio La Laguna Ticomán, Ciudad de México, CP 07340, México.

³Laboratorio Nacional de Investigación y Servicio Agroalimentario y Forestal (LANISAF), Universidad Autónoma Chapingo, km 38.5 Carretera México-Texcoco, Texcoco, Estado de México, C.P. 56230, México.

*maguilarme@ipn.mx

<https://doi.org/10.3926/oms.404.2>

Aguilar-Méndez, M.Á., San Martín-Martínez, E., Yáñez-Fernández, J., & Navarro-Cerón, E. (2020). Nanoencapsulación de compuestos bioactivos con actividad antioxidante de *Justicia spicigera* (muicle) y *Theobroma cacao* L. (cacao). En E. San Martín-Martínez (Ed.). *Avances de investigación en Nanociencias, Micro y Nanotecnologías. Volumen II*. Barcelona, España: OmniaScience. 29-46.

Resumen

En este trabajo, se elaboraron nanopartículas cargadas con extractos polifenólicos de *Theobroma cacao* L. (cacao) y *Justicia spicigera* (muicle). El contenido de fenoles totales del grano de cacao y el muicle se determinó usando el reactivo Folin-Ciocalteu y la actividad antioxidante se estimó usando los ensayos DPPH (2,2-difenil-2-picrilhidrazilo) y FRAP (reducción férrica / poder antioxidante). El proceso de nanoencapsulación se realizó mediante un nano-secador por aspersión utilizando pectina y aislado de proteína de suero como materiales de pared. Los resultados mostraron que fue posible obtener nanopartículas con morfología esférica homogénea y un tamaño promedio de aproximadamente 500 nm. Los experimentos *in vitro*, en los que se utilizó el método DPPH para evaluar la prevalencia de la capacidad inhibitoria de radicales libres de los extractos nanoencapsulados, indicaron que las eficiencias de carga para las nanopartículas cargadas con ambos extractos fueron aproximadamente del 56.53 % y 41.38 % para muicle y cacao, respectivamente; de la misma manera los resultados de FRAP fueron equivalentes respecto a la capacidad antioxidante.

Palabras clave: Nanopartícula; Cacao; Muicle; Extracto polifenólico; Antioxidante.

1. Introducción

Las investigaciones sobre compuestos bioactivos naturales han aumentado significativamente en los últimos años debido a sus importantes beneficios para la salud, como la prevención de enfermedades crónicas [1,2]. Así, varios grupos de investigación se han centrado en la caracterización de plantas de origen regional con referencias medicinales históricas. En México, la población posee un gran conocimiento de la medicina tradicional. La información etnobotánica y especialmente la antropología médica hacen referencia a una serie de especies ampliamente utilizadas por la población mexicana, tales como *Justicia spicigera* y *Theobroma cacao* L., para tratar enfermedades relacionadas con enfermedades inflamatorias, diabetes y enfermedades cardiovasculares [3,4].

J. spicigera Schlttdl. es un arbusto de hoja perenne con flores naranjas tubulares nativa de México y América Central. *J. spicigera* se conoce comúnmente como muicle o muite. En la medicina tradicional mexicana, la planta de muicle ha sido una de las plantas más utilizadas debido a sus múltiples propiedades curativas. La investigación científica ha reportado la presencia de varios compuestos fenólicos en extractos de varias partes de la planta, siendo la kaempferitrina un flavonoide de los más abundantes. Este compuesto se ha asociado con propiedades antidiabéticas [5], actividad antitumoral e inmunomoduladora [6,7], actividad ansiolítica [8] y anticonvulsiva [9].

T. cacao L. es un árbol pequeño, pero económicamente importante. Es un árbol de hoja perenne de la familia *Sterculiaceae*, y nativo de la región tropical de las Américas [4]. Cada semilla contiene una cantidad significativa de grasa (40-50 % como manteca de cacao) y polifenoles (principalmente procianidinas y flavonoles), que representan aproximadamente el 10-18 % del peso seco del grano entero [10,11]. Existe una fuerte evidencia de que el alto contenido de flavonoides en los granos de cacao es responsable de los efectos benéficos para la salud. Ensayos clínicos a corto plazo sugieren que los flavonoides del chocolate pueden reducir el riesgo cardiovascular al disminuir la presión arterial. Se ha observado que los flavanoles de los productos del cacao incrementan la formación de óxido nítrico endotelial, lo que promueve la vasodilatación y, por lo tanto, se disminuye la presión arterial [12].

Además de la acción bioactiva, los polifenoles son responsables del desarrollo de la astringencia y el amargor en productos como los granos de cacao, el vino, el té verde y el té negro. Sus altas concentraciones producen un sabor desagradable que condiciona el consumo directo de estos alimentos [13,14]. Aunque los

compuestos fenólicos parecen ser más estables que otros compuestos antioxidantes en los sistemas alimentarios [15], la efectividad de algunos de ellos en la prevención de enfermedades crónicas depende de la preservación de la estabilidad, bioactividad, biodisponibilidad y solubilidad. Los compuestos fenólicos sufren una reducción significativa durante el procesamiento de los alimentos. Por ejemplo, en la producción de chocolate, la cantidad de estos compuestos disminuye después de la fermentación, el secado y el tostado [14]. Por lo tanto, el uso de fenólicos requiere el diseño de sistemas para proteger y preservar su forma activa hasta que se consuman y posteriormente se liberen en el cuerpo.

La nanoencapsulación de fármacos implica la formación de partículas cargadas con compuestos bioactivos con diámetros que varían de 1 a 1000 nm [16,17]. El término nanopartícula es un nombre colectivo tanto para nanoesferas como para nanocápsulas. Las nanocápsulas están compuestas por un núcleo central activo, rodeado por una delgada pared polimérica que proporciona protección al compuesto activo contra el oxígeno, el agua y/o la luz, lo que permite una liberación controlada de la sustancia y/o para evitar el contacto con otros componentes en una mezcla [18]. Por ejemplo, la utilización de polifenoles nanoencapsulados como el resveratrol, ácido gálico, curcumina, ácido elágico y epigallocatequina-3-galato en lugar de compuestos libres, ha demostrado una mejora en su biodisponibilidad y estabilidad además de aumentar su solubilidad y actividad contra el cáncer de seno y colon [19-21]. De acuerdo con Bing et al. [2], las nanopartículas mejoran la absorción y biodisponibilidad de las moléculas bioactivas en humanos, principalmente a través de las siguientes vías: (1) protección de la molécula bioactiva del ambiente hostil del tracto gastrointestinal; (2) prolongación del tiempo de residencia en el intestino por mucoadhesión; (3) endocitosis de las partículas, y/o (4) efecto de penetración del polímero. El objetivo de este estudio fue desarrollar nanopartículas biopoliméricas cargadas con extractos polifenólicos derivados de muicle y cacao mediante nano-secado por aspersión, a fin de preservar sus propiedades antioxidantes.

2. Metodología

2.1. Materiales y reactivos

El material vegetal fue recolectado en un mercado local en la Ciudad de México y los granos de cacao fueron provistos por Agroindustrias Unidas de Cacao S.A. de C.V. (Tabasco, México). Los reactivos 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH), reactivo Folin-Ciocalteu, ácido gálico, buffer Tris-HCl, 2,4,6-Tris

(2-piridil)-s-triazina (TPTZ), cloruro férrico hexahidrato, tripsina acetilada, buffer de fosfatos y Tween 80 se compraron de Sigma-Aldrich (EUA). El ácido acético, ácido ascórbico y acetato de sodio se obtuvieron de JT Baker (México). Se proporcionó aislado de proteína de suero (WPI) de Davisco Foods International (EUA) y se adquirió pectina de cítricos de bajo metoxilo de ICN Biomedicals (EUA).

2.2. Preparación de extractos

El material vegetal se secó a temperatura ambiente (21 °C) y las semillas de cacao se descascararon manualmente. Ambas muestras se molieron por separado en un molino de discos (148-2, The Bauer Bros Co., EUA). En el caso del cotiledón de cacao, se eliminó la grasa del material mediante remojo en hexano durante 24 h a temperatura ambiente. La extracción de compuestos fenólicos se realizó mediante extracción asistida por ultrasonido utilizando un baño ultrasónico (TI-H-5, Elma, Alemania). Usando dos períodos de 30 min de radiación ultrasónica (25 kHz), los polvos se sometieron a una primera extracción empleando una mezcla agua-etanol (relación 1:1) en el caso de los granos de cacao, y solo agua para el muicle. La mezcla se centrifugó (3.000 rpm, 15 min) y se filtró (Whatman 42) y el residuo se recuperó para una segunda extracción con una solución de acetona-agua (relación 70:30) en el caso de los granos de cacao y agua para el muicle. Nuevamente los extractos se centrifugaron y se combinaron los sobrenadantes con los obtenidos previamente. En ambas extracciones se usó una relación muestra/solvente de 1:20 [22]. Finalmente, los extractos se concentraron en un evaporador rotatorio (40-60 rpm, 50 °C) (RE-500, Yamato, Japón) y posteriormente se liofilizaron (FreeZone 4.5 / 77510, Labconco, EUA). Los extractos secos se almacenaron en botellas de color ámbar a temperatura ambiente.

2.3. Determinación del contenido fenólico total.

El contenido fenólico total se calculó a partir de la capacidad de reducción del reactivo Folin-Ciocalteu utilizando ácido gálico como estándar. Se añadió un volumen de muestra de 20 µL a 1.4 ml de agua destilada, seguido de la adición de 100 µL del reactivo Folin (2 N). La solución final se dejó reposar durante 3 min a temperatura ambiente. A partir de entonces, 300 µL de una solución de carbonato de sodio se añadió (20 % p/v). Después de 90 min de reposo en la oscuridad, se determinó la absorbancia a 760 nm (Multiskan Go, Thermo Fisher, Finlandia). Los resultados se expresaron en miligramos equivalentes de ácido gálico (GAE) por g de materia seca [23].

2.4. Capacidad secuestradora del radical DPPH

La capacidad antiradical se determinó siguiendo la metodología propuesta por Quiroz-Reyes et al. [22], con algunas modificaciones. Se mezcló una alícuota de extracto de 500 μL con 125 μL de buffer Tris-HCl 0,1 M mediante agitación vortex durante 5 s. A esta solución, se añadieron 500 μL de una solución de DPPH de 400 μM . Después de 30 min, se determinó la absorbancia a 517 nm. El porcentaje de reducción del radical DPPH se calculó utilizando la ecuación 1.

$$\text{Inhibición (\%)} = \left[\frac{\text{Absorbancia}_{\text{control}} - \text{Absorbancia}_{\text{muestra}}}{\text{Absorbancia}_{\text{control}}} \right] * 100 \text{ (ec.1)}$$

El valor de EC_{50} se determinó a partir de los resultados graficados de la relación del efecto de reducción de DPPH contra la concentración de extracto. El EC_{50} se definió como la cantidad del extracto necesaria para reducir la concentración del radical DPPH en un 50 %, utilizando ácido ascórbico como control.

2.5. Ensayo de la actividad de reducción férrica / actividad antioxidante (FRAP)

La actividad antioxidante se determinó mediante la prueba FRAP [24]. El reactivo FRAP se preparó mezclando 25 mL de un buffer de acetato 0.3 M, 2.5 mL de solución de TPTZ (0.01 M) y 2.5 ml de una solución de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,02 M) a 37 °C. Una muestra de extracto de 150 μL se mezcló con 2850 μL de la solución FRAP y se dejó reposar durante 30 min en la oscuridad. La absorbancia se registró a 593 nm. Los resultados se reportaron en mM equivalentes de Trolox / L de solución.

2.6. Preparación de la solución de nanopartículas

Para la preparación de la solución de nanopartículas, se disolvieron 2.5 g de pectina en 100 mL de agua desionizada ($18 \text{ M}\Omega \text{ cm}^{-1}$). La solución se agitó y se mantuvo a una temperatura constante (90 °C) durante 1 h. Posteriormente, se añadieron 0.25 g de WPI y 0.004 g de Tween 80. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente (21 °C) durante 24 h. Posteriormente, se añadieron 0.05 g de extracto en polvo (cacao o muicle) y se agitó durante 2 h. La solución acuosa final se sónico (TI-H-5, Elma, Alemania) durante 5 min y se filtró. La

solución control (sin extracto) se preparó de acuerdo con la metodología descrita anteriormente.

2.7. Nanoencapsulación mediante nano-secado por aspersión

El proceso de nanoencapsulación se realizó siguiendo la metodología de Kyriakoudi y Tsimidou [25], con algunas modificaciones. Se usó un nano-secador por aspersión B-90 (Büchi, Suiza) equipado con una membrana (malla de pulverización) de 4 μm . La suspensión acuosa de cada extracto se alimentó al cabezal de pulverización mediante una bomba peristáltica. Posteriormente, se generaron gotas extremadamente finas y se secaron en partículas sólidas, las cuales se adhieron a la pared del cilindro colector mediante carga electrostática. Finalmente, el polvo resultante se recogió usando una espátula de goma. Las nanopartículas obtenidas de cada muestra se almacenaron en viales ámbar. Las condiciones de operación para los experimentos se mantuvieron constantes como temperatura entrada / salida: 120 °C / 65 °C, velocidad de alimentación: 3 mL / h, y velocidad de flujo de gas de secado: 100 L / min.

2.8. Caracterización de nanopartículas por microscopía electrónica de barrido (SEM)

El tamaño y la morfología de las nanopartículas se evaluaron utilizando un microscopio electrónico de barrido (JSM-6390LV, JEOL, Japón). Las muestras examinadas fueron recubiertas con plata. Posteriormente, se obtuvieron imágenes con varios aumentos utilizando un voltaje de aceleración de 20 kV. El tamaño promedio de las partículas se calculó utilizando aproximadamente 600 valores de cada muestra observada en el microscopio.

2.9. Evaluación de la eficiencia de carga determinada mediante la actividad inhibitoria de radicales (DPPH)

De acuerdo con el método descrito por Quiroz et al. [26], 20 mg de nanopartículas secas se dispersaron en 2 mL de agua destilada. La dispersión resultante se añadió a 20 mL de un buffer de fosfato (pH 7), al cual previamente se le incorporaron 2 mL de tripsina acetilada para degradar el material de la pared. La mezcla se agitó constantemente a temperatura ambiente durante 12 h. Al concluir la degradación enzimática, se filtraron 10 mL de la solución a través de papel filtro (Whatman No. 42). La solución filtrada se probó usando el ensayo DPPH

de acuerdo con el método descrito anteriormente. Mediante el uso de una curva de calibración y la ecuación 1, la cantidad conocida de extracto polifenólico al que se aplicó la nanoencapsulación (Q_1) y la cantidad del extracto que retiene la capacidad de inhibición de radicales libres en las nanopartículas examinadas (Q_2) se utilizaron para cuantificar la eficiencia de carga (ecuación 2).

$$\text{Eficiencia de carga (\%)} = \left[\frac{Q_1 \text{ (mg)}}{Q_2 \text{ (mg)}} \right] * 100 \text{ (ec.2)}$$

2.10. Análisis estadístico

Todas las mediciones se realizaron por triplicado y los resultados fueron analizados por ANOVA (Origin 8.0). Las diferencias entre las medias fueron detectadas por la prueba de Tukey. Las diferencias se consideraron significativas a un nivel de $P < 0.05$.

3. Resultados y discusión

3.1. Determinación del contenido fenólico total (CFT)

La figura 1 muestra diferencias significativas en el CFT entre los extractos del cotiledón de cacao y los de muicle. El extracto de cotiledón de cacao mostró el CFT más alto con 91.53 ± 3.51 mg de GAE / g de materia seca, mientras que el extracto de muicle mostró un contenido fenólico de 21.34 ± 1.95 mg de GAE / g de materia seca. Estudios previos que cuantificaron el CFT en el cotiledón de cacao (Quiroz-Reyes et al., 2013), mostraron una mayor cantidad de fenólicos (135 mg GAE / g de materia seca) con respecto a la observada en el presente estudio. Esta diferencia podría deberse a los cambios físicos y químicos en los granos de cacao causados por la variedad de granos, la región de origen, el procesamiento que se les aplica y los diferentes métodos utilizados en cada etapa del proceso de extracción [27,28]. El proceso de secado también podría afectar el CFT. Mejía-Meza et al. [29] observaron que los procesos de secado, incluida la liofilización, podrían tener efectos no deseados en los perfiles de ingredientes de muestras de plantas. Por ejemplo, la liofilización redujo la actividad antioxidante en frambuesas en comparación con sus contrapartes frescas, debido a la reducción de los polifenoles glicosilados y agliconas. Por otro lado, el CFT cuantificado en este estudio para el muicle (21.34 ± 1.95 mg GAE / g de materia seca,

equivalente a 76.22 mg GAE / g de extracto seco) fue consistente con los valores reportados por otros autores. Ortiz-Andrade, et al. [5] mostró que la kaempferina es un componente principal en el extracto de muicle, y el cual se encuentra en cantidades de 69,65 mg/g de extracto seco.

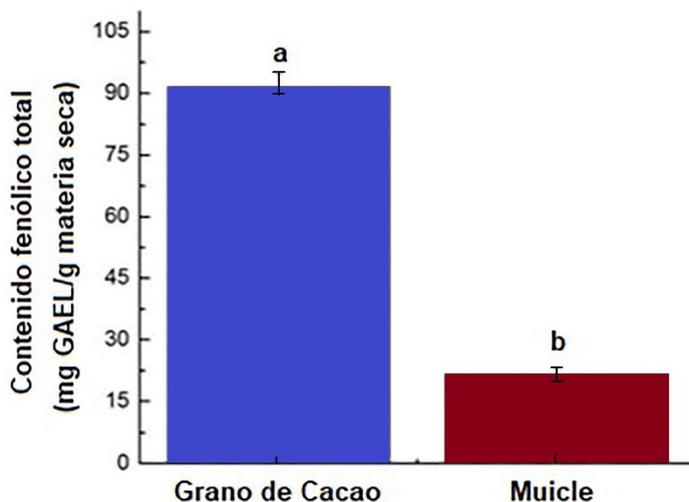


Figura 1. Contenido fenólico total de grano de cacao y muicle. Los valores se expresan como media \pm de (n = 3). Medias con letras diferentes fueron significativamente diferentes (P < 0.05).

3.2. Capacidad antiradical (ensayo DPPH)

En el caso del ensayo DPPH, que es un método muy rápido para evaluar la actividad antioxidante, es posible determinar la capacidad antiradical de un antioxidante midiendo la disminución de la absorbancia de una solución alcohólica de DPPH a 515-520 nm, en la presencia de un antioxidante donador de hidrógeno. Debido al cambio de color de púrpura a amarillo, la absorbancia disminuye cuando un antioxidante elimina el DPPH a través de la donación de hidrógeno para formar una molécula de DPPH estable [30]. La Figura 2 muestra la actividad secuestradora de radicales DPPH de los extractos de cacao y muicle. Se pudo observar que la actividad del extracto de cacao (EC_{50} : 50.21 ± 1.75) fue significativamente mayor que la del extracto de muicle (EC_{50} : 297.91 ± 23.38). Cuanto menor es el valor de EC_{50} , mayor es la actividad de los extractos como captadores de radicales DPPH [31]. Estos resultados pueden atribuirse a las diferentes conformaciones adoptadas por los compuestos fenólicos y flavonoides presentes en cada extracto, que exhibieron varios efectos biológicos. Particularmente, debido

a su estructura química y propiedades redox debido al número y posición de sus grupos OH que tienen diferentes grados de disociación y grupos ionizados activos [1].

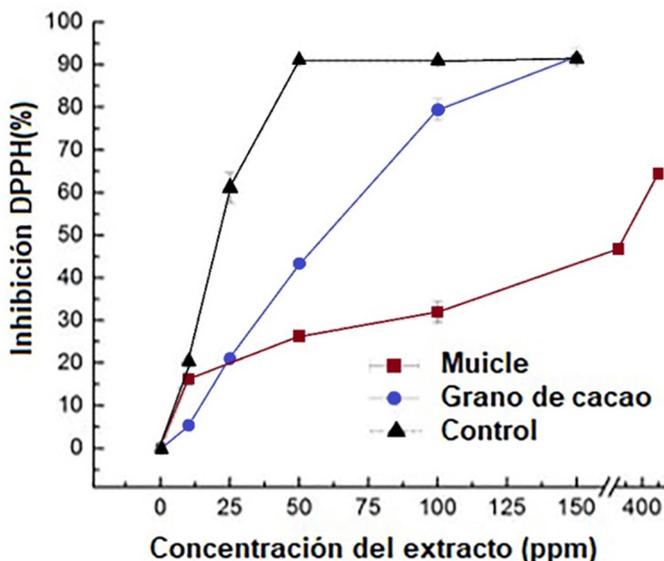


Figura 2. Efecto de inhibición de radicales DPPH de extractos de cacao y muicle. Los valores se expresan como media \pm de ($n = 3$). Se usó ácido ascórbico como control.

3.3. Ensayo de actividad antioxidante (FRAP)

El ensayo FRAP es un método simple, rápido y económico para medir la actividad antioxidante. Este ensayo se basa en la reducción del complejo Fe^{3+} -TPTZ al complejo Fe^{2+} -TPTZ a pH bajo, lo que provoca la formación de un complejo colorido. Los valores de FRAP se obtienen comparando el cambio en la absorbancia a 593 nm en una mezcla de reacción de prueba con iones ferrosos a concentraciones conocidas [24]. Los valores de FRAP (Figura 3) indicaron que el extracto de cacao tuvo la mayor actividad antioxidante, que fue significativamente más alta que la actividad antioxidante presentada por el extracto de muicle, alcanzando un valor de $924.91 \pm 8.76 \mu\text{M Trolox E / L}$, en contraste con el valor de $387.39 \pm 6.43 \mu\text{M Trolox E / L}$ presentado por el extracto de muicle. Estos resultados se pueden correlacionar con el contenido fenólico total, ya que el extracto con mayor contenido fenólico presentó mayor

actividad antioxidante [32, 33]. Las propiedades reductoras generalmente se asocian con la presencia de agentes reductores como los polifenoles, que han demostrado actuar como antioxidantes al romper la cadena de radicales libres al donar un átomo de hidrógeno [22].

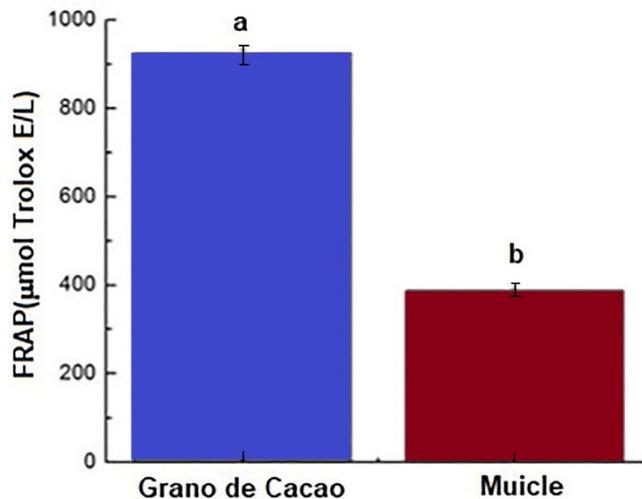


Figura 3. Capacidad antioxidante de los extractos de cacao y muicle medidos por el ensayo FRAP. Los valores se expresan como media \pm de (n = 3). Las medias con letras diferentes fueron significativamente diferentes (P < 0.05).

3.4. Tamaño y morfología de las nanopartículas

Las muestras seleccionadas fueron analizadas por SEM (Figura 4). Las micrografías de SEM indicaron que las nanopartículas exhibieron principalmente una morfología esférica (Figuras 4a, 4b) y una distribución de tamaño uniforme (Figuras 5a, 5b) con tamaños de partícula promedio de 490 y 530 nm para las nanopartículas cargadas con extracto de muicle y cacao, respectivamente. De acuerdo con Li et al. [34], el tamaño y la distribución de las nanopartículas obtenidas por nano-secado por aspersión dependen de la naturaleza de los materiales de pared, y principalmente de la concentración de la muestra. En este caso, no se observó diferencia significativa entre los tamaños de los dos grupos de nanopartículas (P > 0.05).

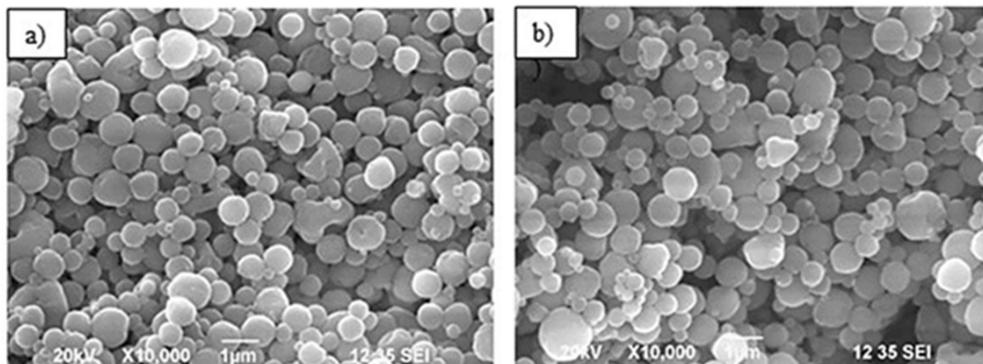


Figura 4. Imágenes SEM de nanopartículas cargadas con extracto fenólico: muicle (a) y grano de cacao (b).

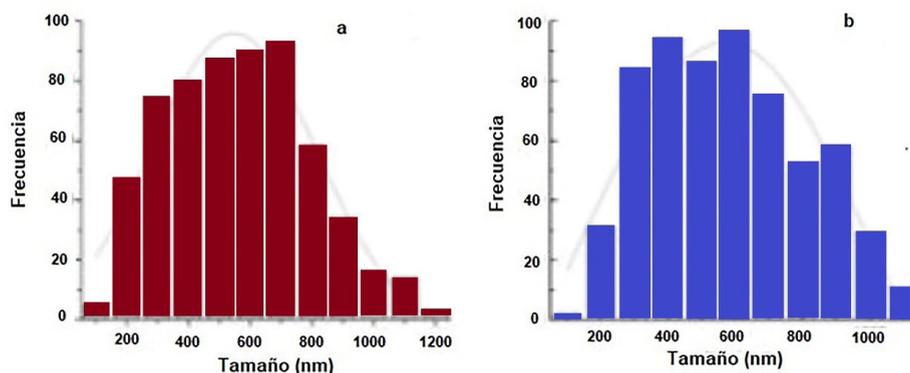


Figura 5. Histogramas de distribución del tamaño de partícula de nanopartículas cargadas con extracto fenólico: muicle (a) y grano de cacao (b).

3.5. Evaluación *in vitro* de la actividad antiradical de nanopartículas cargadas con extracto polifenólico

Los valores de eficiencia de carga para las nanopartículas cargadas con extractos fenólicos se cuantificaron usando la ecuación 2. Las nanopartículas cargadas (Q_1) produjeron la inhibición de radicales libres de 20.31 % (extracto de muicle) y 31.86 % (extracto de cacao), lo que correspondió a concentraciones de 0.45 y 0.33 mg por 10 mg de nanopartículas cargadas con extractos de muicle y de cacao, respectivamente. La cantidad teórica (Q_2) del extracto seco cargado durante este ensayo en cada caso fue de 0.796 mg por 10 mg de nanopartículas secas. Mediante el uso de datos anteriores en la ecuación 2, se calcularon eficiencias de

carga del 56,53 % para las nanopartículas cargadas con extracto de muicle y del 41,38 % para las nanopartículas cargadas con extracto de cacao. Quiroz-Reyes et al. [26] reportaron una eficiencia de carga del 77.56 % para nanopartículas cargadas con extracto de granos de cacao utilizando un método de nanoprecipitación. La disminución en la eficiencia de carga podría explicarse debido a la tendencia de los polifenoles a ser absorbidos o adsorbidos en la matriz polimérica, que depende en gran medida de las interacciones entre los grupos funcionales de los componentes [35,36]. De acuerdo con Shutava et al. [37], la fuerza de la interacción de un complejo proteína-polifenol puede oscilar mucho dependiendo del tipo de proteína y polifenol involucrados, y puede afectar la eficiencia de carga de los compuestos encapsulados.

4. Conclusiones

En este trabajo, fue posible obtener nanopartículas con morfología esférica homogénea y un tamaño promedio de aproximadamente 500 nm utilizando la técnica de nano-secado por aspersión. El extracto de cacao mostró un contenido fenólico total más alto y más capacidad antioxidante que el extracto de muicle. La protección de los extractos con una pared biopolimérica permitió la retención de las propiedades bioactivas. El proceso de nanoencapsulación permitió preservar la capacidad antioxidante de los extractos de cacao y muicle.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo económico de los proyectos SIP del Instituto Politécnico Nacional.

Bibliografía

1. Felhi, S., Hajlaoui, H., Ncir, M., Bakari S., Ktari N., Saoudi M. et al. (2016) Nutritional, phytochemical and antioxidant evaluation and FT-IR analysis of freeze-dried extracts of *Ecballium elaterium* fruit juice from three localities. *Food. Sci. Tech-Brazil*. 36, 646-655. <https://doi.org/10.1590/1678-457X.12916>.
2. Bing, H., Xixia, L., Chunlan, Z., & Xiaoxiong, Z. (2017). Food macromolecule based nanodelivery systems for enhancing the bioavailability of polyphenols. *J. Food Drug Anal.*, 25, 3-15. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2016.11.004>.
3. Dillinger, T.L., Barriga, P., Escárcega, S., Jimenez, M., Salazar-Lowe, D., & Grivetti, L.E. (2000). Food of the gods: cure for humanity A cultural history of the medicinal and ritual use of chocolate. *J. Nutr.*, 130, 2057S–2072S. <https://doi.org/10.1093/jn/130.8.2057S>.
4. Rusconi, M., & Conti, A. (2010). *Theobroma cacao* L., the Food of the Gods: A scientific approach beyond myths and claims. *Pharmacol. Res.*, 61, 5-13. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2009.08.008>.
5. Ortiz-Andrade, R., Cabañas-Wuan, A., Arana-Argáez, V., Alonso-Castro, A.J., Zapata-Bustos, R., Salazar-Olivo, L.A. et al. (2012). Antidiabetic effects of *Justicia spicigera* Schltdl (Acanthaceae). *J. Ethnopharmacol*, 143(2), 455-462. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.06.043>.
6. Alonso-Castro, A.J., Ortiz-Sánchez, E., Domínguez, F., Arana-Argáez, V., Juárez-Vázquez, M del C., Chávez, M. et al. (2012). Antitumor and immunomodulatory effects of *Justicia spicigera* Schltdl (Acanthaceae). *J. Ethnopharmacol.*, 141(3), 888-894. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.03.036>.
7. Fernández-Pomares, C., Juárez-Aguilar, E., Domínguez-Ortiz, M.A., Gallejos-Estudillo, J., Herrera-Covarrubias, D., Sánchez-Medina, A. et al. (2018). Hydroalcoholic extract of the widely used Mexican plant *Justicia spicigera* Schltdl. exerts a cytostatic effect on LNCaP prostate cancer cells. *J. Herb. Med.*, 12, 66–72. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2017.09.003>.
8. García-Ríos, R.I., Mora-Pérez, A., González-Torres, D., Carpio-Reyes, R.J., & Soria-Fregozo, C. (2019). Anxiolytic-like effect of the aqueous extract of *Justicia spicigera* leaves on female rats: A comparison to diazepam. *Phytomedicine*, 55, 9-13. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.07.007>.

9. González-Trujano, M.E., Domínguez, F., Pérez-Ortega, G., Aguillón, M., Martínez-Vargas, D., Almazán-Alvarado, S. et al. (2017). Justicia spicigera Schltdl. and kaempferitrin as potential anticonvulsant natural products. *Biomed. Pharmacother.*, 92, 240-248. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.075>
10. Niemenak, N., Rohsius, C., Elwers, S., Ndoumou, D.O., & Lieberei, R. (2006). Comparative study of different cocoa (*Theobroma cacao* L.) clones in terms of their phenolics and anthocyanins contents. *J. Food Compos. Anal.*, 19, (6–7), 612-619. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2005.02.006>.
11. Tomás-Barberán, F., Cienfuegos-Jovellanos, E., & Marin, A. (2007). A new process to develop a cocoa powder with higher flavonoid monomer content and enhanced bioavailability in healthy humans. *J. Agric. Food Chem.*, 55, 3926-3935. <https://doi.org/10.1021/jf070121j>.
12. Ried, K., Sullivan, T., Fakler, P., Frank, O.R., & Stocks, N.P. (2010). Does chocolate reduce blood pressure A meta-analysis. *BMC Med.*, 8, 39. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-39>.
13. Fang, Z., & Bhandari, B. (2010). Encapsulation of Polyphenols-a review. *Trends Food Sci. Technol.*, 21, 510–523 <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2010.08.003>.
14. Cruz, J.F.M., Leite, P.B. Soares, S.E., & Bispo, E.S. (2015). Bioactive compounds in different cocoa (*Theobroma cacao* L.) cultivars during fermentation. *Food. Sci. Tech-Brazil*, 35, 279-284. <https://doi.org/10.1590/1678-457X.6541>.
15. Seneviratne, K.N., Prasadani, W.C., & Jayawardena, B. (2016). Phenolic extracts of coconut oil cake: a potential alternative for synthetic antioxidants. *Food. Sci. Tech-Brazil*, 36, 591–597. <https://doi.org/10.1590/1678-457X.07316>.
16. Reis, C.P., Neufeld, R.J., Ribeiro, A.J., & Veiga, F. (2006). Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles. *Nanomed.-Nanotechnol. Biol. Med.*, 2, 8-21. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2005.12.003>.
17. Li, Z., Jiang, H., Xu C., & Gu, L. (2015). A review: Using nanoparticles to enhance absorption and bioavailability of phenolic phytochemicals. *Food Hydrocolloids*, 43, 153-164. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2014.05.010>.
18. Efraim, P., Alves, A.B., & Jardim, D.C.P. (2011). Revisão: Polifenóis em cacau e derivados: teores, fatores de variação e efeitos na saúde. *Braz. J. Food Technol.*, 14, 181-201. <https://doi.org/10.4260/BJFT2011140300023>.

19. Shirode, A.B., Bharali, D.J., Nallanthighal, S., Coon, J.K., Mousa, S.A., & Reliene, R. (2015). Nanoencapsulation of pomegranate bioactive compounds for breast cancer chemoprevention. *Int. J. Nanomed.*, 10, 475-484. <https://doi.org/10.2147/IJN.S65145>.
20. de Cristo Soares Alves, A., Mainardes, R.M., & Khalil, N.M. (2016). Nanoencapsulation of gallic acid and evaluation of its cytotoxicity and antioxidant activity. *Mater. Sci. Eng. C-Mater. Biol. Appl.*, 60, 126-134. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.11.014>.
21. Jeon, Y.O., Lee, J.-S., & Lee, H.G. (2016). Improving solubility, stability, and cellular uptake of resveratrol by nanoencapsulation with chitosan and γ -poly (glutamic acid)'. *Colloid Surf. B-Biointerfaces*, 147, 224-233. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.07.062>.
22. Quiroz-Reyes, C.N., Aguilar-Méndez, M.A., Ramírez-Ortiz, M.E., & Ronquillo-de Jesús, E. (2013). Comparative study of ultrasound and maceration techniques for the extraction of polyphenols from cocoa beans (*Theobroma cacao* L.). *Rev. Mex. Ing. Quim.*, 12, 12-18.
23. Waterhouse, A.L. (2002). Determination of total phenolics in Wrolstad, R.E. (Ed.): 'Current Protocols in Food Analytical Chemistry' (John Wiley and Sons, New York), units I.1.1.1–I.1.1.8.
24. Benzie, I.F.F., & Strain, J.J. (1996). The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of antioxidant power: the FRAP assay. *Anal. Biochem.*, 239, 70-76. <https://doi.org/10.1006/abio.1996.0292>.
25. Kyriakoudi, A., & Tsimidou, M.Z. (2018). Properties of encapsulated saffron extracts in maltodextrin using the Büchi B-90 nano spray-dryer. *Food Chem.*, 266, 458-465 <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.06.038>.
26. Quiroz-Reyes, C.N., Ronquillo-de Jesús, E., Duran-Caballero, N.E., & Aguilar-Méndez M.A. (2014). Development and characterization of gelatin nanoparticles loaded with a cocoa-derived polyphenolic extract. *Fruits*, 69, 481-489. <https://doi.org/10.1051/fruits/2014034>.
27. Othman, A., Ismail, A., Ghani, N.A., & Adenan, I. (2007). Antioxidant capacity and phenolic content of cocoa beans. *Food Chem.*, 100, 1523-1530. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.12.021>.

28. Hii, C.L., Law, C.L., Suzannah, S., Misnawi, & Cloke, M. (2009). Polyphenols in cocoa Improving public health: The role of antioxidant-rich fruit and vegetable beverages (*Theobroma cacao* L.). *As. J. Food Ag-Ind.*, 2(4), 702-722.
29. Mejía-Meza, E., Yáñez, J.A., Remsberg, C.M., Takemoto, J.K., Davies, N.M., Rasco, B. et al. (2010). Effect of dehydration on raspberries: polyphenol and anthocyanin retention, antioxidant capacity, and antiadipogenic activity. *J. Food Sci.*, 75(1), H5–H12. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2009.01383.x>.
30. García-Márquez, E., Román-Guerrero, A., Pérez-Alonso, C., Cruz-Sosa, F., Jiménez-Alvarado, R., & Vernon-Carter, E.J. (2012). Effect of solvent-temperature extraction conditions on the initial antioxidant activity and total phenolic content of muitle extracts and their decay upon storage at different pH. *Revista Mexicana de Ingeniería Química*, 11(1), 1-10.
31. Wootton-Beard, P.C., & Ryan, L. (2011). Improving public health: The role of antioxidant-rich fruit and vegetable beverages. *Food Res. Int.*, 2011, 44, 3135-3148. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.09.015>.
32. Thaipong, K., Boonprakob, U., Crosby, K., Cisneros-Zevallos, L., & Byrne, D.H. (2006). Comparison of ABTS, DPPH, FRAP, and ORAC assays for estimating antioxidant activity from guava fruit extracts. *J. Food Compos. Anal.*, 19, 669-675. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2006.01.003>.
33. Xu, B.J., & Chang, S.K. (2007). A comparative study on phenolic profiles and antioxidant activities of legumes as affected by extraction solvents. *J. Food Sci.*, 72(2), 159-166. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2006.00260.x>.
34. Li, X., Anton, N., Arpagaus, C., Belleteix, F., & Vandamme, T. (2010). Nanoparticles by spray drying using innovative new technology: The Büchi Nano Spray Dryer B-90. *J. Control. Release*. 147, 304-310. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.07.113>.
35. Bennick, A. (2002). Interaction of plant polyphenols with salivary proteins. *Crit. Rev. Oral Biol. M.*, 13, 184-196. <https://doi.org/10.1177/154411130201300208>.
36. Yi, K., Cheng, G., & Xing, F. (2006). Gelatin/tannin complex nanospheres via molecular assembly. *J. Appl. Polym. Sci.*, 101, 3125-3130. <https://doi.org/10.1002/app.22416>.
37. Shutava, T., Balkundi, S., Vangala, P. et al. (2009). Layer-by-layer-coated gelatin nanoparticles as a vehicle for delivery of natural polyphenols. *J. Am. Chem. Soc.*, 3, 1877-1885. <https://doi.org/10.1021/nn900451a>

CAPÍTULO 1 ÁREA DE ENERGÍA

PILAS GALVÁNICAS FLEXIBLES DE Ag–Al A BASE DE TEXTILES

**Norberto Hernández-Como^{1*}, Miguel Aleman-Arce¹,
Francisco Javier Hernández-Cuevas¹, Ricardo David
Elizalde-Sandoval²**

¹ Centro de Nanociencias y Micro y Nanotecnologías, Instituto Politécnico Nacional, México.

² Escuela Superior de Ingeniería Textil, Instituto Politécnico Nacional, México.

nohernandezc@ipn.mx

<https://doi.org/10.3926/oms.404.3>

Hernández-Como, N., Aleman-Arce, M., Hernández-Cuevas, F.J., & Elizalde-Sandoval, R.D. (2020). Pilas galvánicas flexibles de Ag–Al a base de textiles. En E. San Martín-Martínez (Ed.). *Avances de investigación en Nanociencias, Micro y Nanotecnologías. Volumen II*. Barcelona, España: OmniaScience. 74-62.

Resumen

Los textiles inteligentes brindan diversas funcionalidades como son: acabados especiales sobre las telas (antibacteriales, antimanchas, ignífugo, hidrofóbico, etc.), sensado de diversas variables (físicas, químicas, biológicas, etc.), circuitos electrónicos de propósito específico (calefacción, antenas, almacenamiento y procesamiento de información, etc.), pantallas e iluminación, todo esto incorporado en la ropa y calzado. Las aplicaciones electrónicas normalmente se deben poder retirar de las telas antes de un ciclo de lavado para evitar un rápido deterioro. Actualmente, todo este tipo de aplicaciones utilizan fuentes de energía externas, baterías comerciales o conexión a la línea eléctrica para satisfacer sus necesidades de consumo de potencia. Por esta razón, para brindar la independencia de fuentes externas es más conveniente que los textiles inteligentes utilicen pilas o baterías igualmente integradas en los mismos textiles. En este trabajo se estudia la pila galvánica a base de electrodos de plata y aluminio utilizando telas de algodón. Se reporta su curva de descarga y se extrae la capacidad de la pila en unidades de miliampere por hora (mAh). Adicionalmente, las pilas textiles fabricadas contienen las siguientes características: son ligeras, son de área pequeña, son flexibles, su proceso de fabricación es simple y sus características eléctricas son escalables.

Palabras clave: Textiles inteligentes; Pilas textiles; Electrónica flexible; Electrodos de plata.

1. Introducción

Actualmente, una gran variedad de dispositivos electrónicos ha sido fabricados con características que los hacen flexibles y ligeros utilizando nuevos materiales o modificados. Entre estos dispositivos podemos mencionar a: las celdas solares, los transistores, los circuitos CMOS y las pantallas, todos fabricados en sustratos que agregan flexibilidad [1–4]. Los denominados textiles inteligentes permiten reproducir las características eléctricas de estos dispositivos con la intención de integrar todas sus funcionalidades en ropa y calzado, sin embargo, su desarrollo presenta diversos retos como la compatibilidad de materiales y procesos, así como desempeño y estabilidad eléctrica inferior [5]. Algunos textiles inteligentes en desarrollo son los diodos emisores de luz (LED por sus siglas en inglés), cosechadores de energía, calefactores, transistores, sensores, antenas para identificación por radio frecuencia y baterías [6–12]. Las baterías son una parte esencial para energizar dispositivos electrónicos portátiles (teléfono celular y relojes inteligentes, computadoras, cámaras fotográficas, etc.).

Una batería es un sistema cerrado en el cual la energía es almacenada en forma química y se convierte en energía eléctrica a través de reacciones de reducción y oxidación (redox) [13]. Lo anterior causa que una corriente eléctrica fluya entre los dos contactos de la batería a través de una carga. Tradicionalmente, los aparatos electrónicos se diseñan de acuerdo a la forma de las baterías comerciales disponibles (prismáticas, cilíndricas, tipo moneda, etc.), las cuales son de gran volumen, rígidas y por supuesto no son flexibles [14]. En la cuestión de almacenamiento de energía utilizando textiles existen las baterías y también los supercapacitores los cuales se fabrican al recubrir los textiles o los hilos con materiales multifuncionales [15–17]. En este trabajo se trabaja con pilas galvánicas como elemento primario y debe recalcar su diferencia con el término batería que tiene que ver más con la interconexión de varias pilas para incrementar su corriente y voltaje. Además, una pila se considera un elemento irreversible, es decir, las reacciones electroquímicas que ocurren durante su descarga se realizan en un solo sentido hasta que la masa de uno de sus electrodos se agota. Por otro lado, las baterías son elementos reversibles que permiten la carga y descarga de corriente por varios ciclos [18]. Recientemente, se han realizado un par de estudios en cuanto a pilas galvánicas flexibles a base de electrodos de aluminio y plata, utilizando un electrólito acuoso. Aunque las pilas con electrólitos acuosos generan un voltaje del orden de 1.3 V, su fabricación es

más simple y no requieren de materiales tan complejos como aquellas basadas en electrolitos secos y de polímeros [18]. En un primer reporte, las pilas con electrodos de plata y aluminio se han fabricado utilizando papel hidrofílico para facilitar ser impregnado por los diferentes materiales que las componen, el área por pila es de alrededor de 64 mm^2 y cuando se conectan en serie y paralelo forman una batería que otorga 2.8 mA y 3.8 V [19]. Estas pilas pueden ser integradas en biosensores y ser activadas con la misma muestra biológica, lo cual es útil para crear un sistema totalmente independiente. En un segundo reporte, se utilizan telas de algodón y poliéster para el armado de pilas con un área de 36 mm^2 , alcanzando voltajes de 1.3 V y corrientes de alrededor de 25 mA [20]. En ambos reportes se utiliza agua desionizada o incluso agua de uso común para activar las pilas y la aplicación que buscan es principalmente energizar sensores biológicos portátiles. Sin embargo, a la fecha no se han reportado las curvas de descarga para este tipo de pilas y por lo tanto se desconoce cuál es su capacidad para poder diseñar apropiadamente esos sensores o cualquier aplicación que se busque satisfacer. Por lo tanto, en este trabajo se desarrollaron pilas galvánicas de Ag–Al en telas de algodón y se estudió el efecto del tipo de líquido de activación, el volumen de activación de dicho líquido, el área de la pila y las conexiones serie y paralelo, en todos los casos se obtuvieron las curvas de descarga para obtener y reportar la capacidad de las pilas. Finalmente, se estudiaron las modificaciones necesarias para hacer flexibles las pilas textiles y se demostró su aplicación en la alimentación de un diodo emisor de luz.

2. Metodología

Las pilas textiles fueron fabricadas utilizando tramos de tela de 100 % algodón de 42mm x 6mm. Se preparan las soluciones de AgNO_3 , AlCl_3 y NaNO_3 (polvos marca Fermont) a concentraciones de 6M, 2M y 6M, respectivamente. Las concentraciones molares se determinaron a partir de experimentos previos y de lo reportado en [20]. Las telas se sumergen en cada solución durante 1 minuto y después se dejan secar a temperatura ambiente ($25 \text{ }^\circ\text{C}$) durante 24 h. La tela impregnada con AlCl_3 se le agrega un secado adicional a $80 \text{ }^\circ\text{C}$ durante 30min para remover el exceso de humedad. Láminas metálicas de 1mm de espesor y pureza de 99.99 % para Ag (ánodo) y 99.999 % para Al (cátodo) son cortadas en tramos de 48 mm x 6 mm. Los contactos metálicos se lijan, se limpian con diluyente de pinturas (thinner) y se lavan secuencialmente con agua desionizada, acetona, agua desionizada, alcohol isopropílico, agua desionizada y secado con nitrógeno.

Finalmente, las pilas textiles son ensambladas colocando primero el contacto de plata y encima las telas impregnadas en el siguiente orden: AgNO_3 , NaNO_3 y AlCl_3 , y hasta arriba el contacto de aluminio. Todos los componentes de la pila se sujetan con tiras de cinta *masking*. Las dimensiones de las telas y de los contactos fueron elegidas para que el ensamble fuera más simple y estable, y además poder tener dos terminales de 6mm x 6mm para realizar conexiones eléctricas con caimanes. El proceso de fabricación se muestra en la Figura 1. Las pilas deben activarse agregando agua desionizada, esto para realizar las mediciones eléctricas de las pilas. La activación se realiza con una jeringa de 0.3ml utilizando volúmenes de 80, 160 y 240 μL , y se procura no mojar los contactos solo las telas. Para mejorar la generación de energía eléctrica, se realizaron pruebas al mojar las pilas con diferentes concentraciones de ácido nítrico: 0.5, 1, 2, 3 y 4M. También se realizaron pilas de diferente área (tamaño de las telas) de largo de: 6, 21, 42 y 84 mm, con un ancho de 6 mm para todos los casos. Las curvas de descarga fueron realizadas programando un equipo Keithley 2450.

Para realizar las pilas textiles flexibles, se utilizan contactos de aluminio con un espesor de 200 μm y una pureza de 99.99 % y tramos de tela de algodón se recubren con pintura de plata (EMS #12686-15). Las telas con pintura de plata se secan a 80 °C durante 30 min. El ensamblaje de las pilas y las mediciones eléctricas son similares a las primeras pilas. El área de las telas de estas pilas fue de 42 mm x 6 mm. En las pilas textiles flexibles se estudiaron las conexiones serie y paralelo utilizando dos pilas similares en cada caso. Para la conexión en serie se demostró su aplicación mantener encendido un LED rojo por un determinado tiempo.

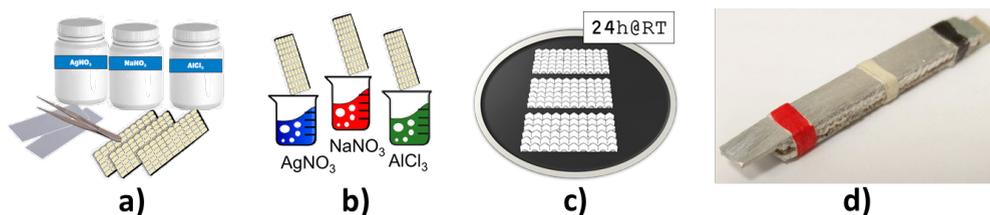


Figura 1. Proceso de fabricación de las pilas textiles:
a) materiales, b) impregnación, c) secado y d) ensamble.

Como se mencionó anteriormente, existe una reacción electroquímica en cuanto las pilas son activadas con el agua desionizada y se tiene conectada una carga en sus terminales. Las denominadas semirreacciones químicas que suceden en los electrodos de la pila son las siguientes [20]:



Estas semirreacciones son producidas de manera más específica como se describe a continuación. La tela impregnada con AgNO_3 contiene una disolución de iones Ag^+ . Los átomos del ánodo de Ag pierden electrones a través de la semirreacción de oxidación (Ec. 1), estos electrones se mueven a través del circuito externo y pasan por la carga hasta llegar al electrodo de aluminio. Los iones de Ag^+ son liberados hacia la disolución de AgNO_3 , con lo cual se reduce la masa del contacto metálico de Ag. Por otro lado, la tela impregnada de AlCl_3 contiene una disolución de iones Al^{3+} . En el cátodo de Al sucederá la semirreacción de reducción (Ec. 1) por cada tres electrones que llegan al cátodo de Al. Lo anterior producirá un incremento de la masa del contacto metálico de Al. El puente salino, tela impregnada con NaNO_3 , mantiene las dos disoluciones estables eléctricamente y evita que entren en contacto. Para esto, el puente salino aporta iones NO_3^- hacia la tela de AgNO_3 para neutralizar la solución por el incremento de iones Ag^+ , y iones de Na^+ hacia la tela de AlCl_3 para compensar la pérdida de iones Al^{3+} . Para apreciar mejor estas reacciones se realizó la Figura 2 que equivale a lo que sucede cuando las pilas son activadas con agua desionizada, esto de acuerdo al funcionamiento de la pila de Daniell a base de electrodos de cobre y zinc [21].

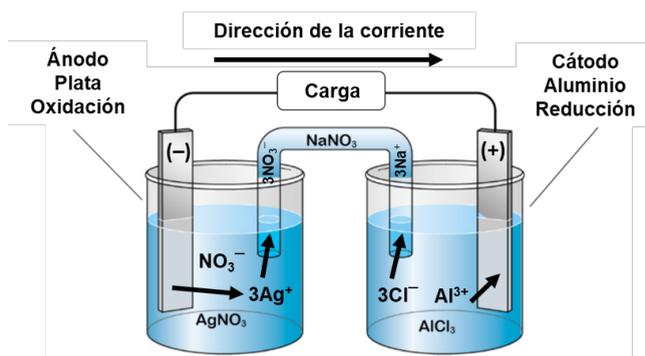


Figura 2. Diagrama equivalente de la pila textil.

3. Resultados

Antes de ensamblar las pilas, se realizó una caracterización por difracción de rayos-X a las telas impregnadas con las tres diferentes soluciones después de

su respectivo secado. Estos resultados se muestran en la Figura 3. En todos los espectros aparecen los picos relacionados con la celulosa, componente principal del algodón. En la Figura 3a, se observa correspondencia con los picos de la ficha del NaNO_3 , indicando que este material se está alojando adecuadamente entre las fibras del algodón sin distorsionar su estructura cristalina. En la Figura 3b, se observa una fuerte intensidad de los picos correspondientes al AgNO_3 , los picos de la celulosa son prácticamente opacados indicando que el AgNO_3 recubre con una capa gruesa a las fibras de algodón. Finalmente, en la Figura 3c, se observa un espectro amorfo para el material AlCl_3 , con ligera presencia de los picos de la celulosa, lo anterior es debido a la alta absorción de humedad que tiene el AlCl_3 . La presencia de los materiales en cada tramo de las telas es fundamental para asegurar el funcionamiento de la pila.

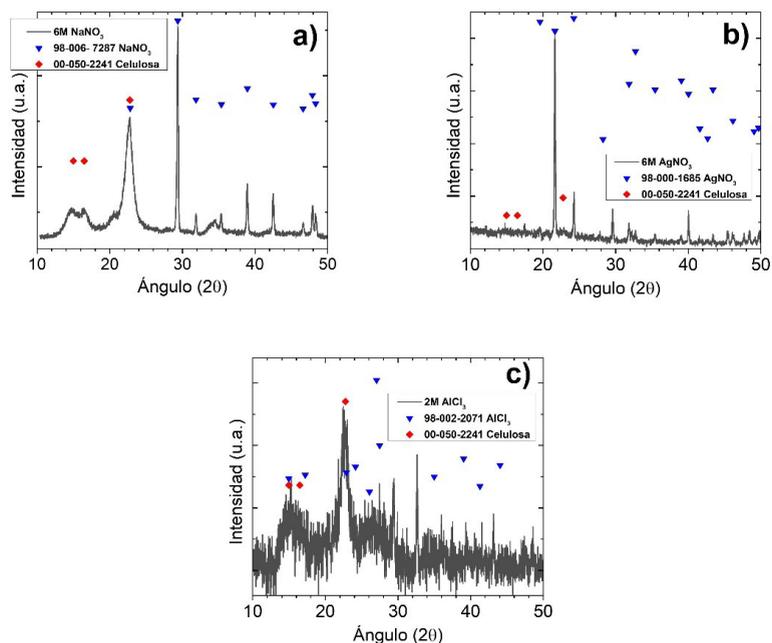


Figura 3. Espectros de difracción de rayos-x.

Posteriormente, a las pilas textiles se les mide su curva de descarga, lo que se logra al programar el equipo Keithley 2450 para que actúe como una carga que demanda 1 mA de corriente constante. La configuración utilizada para la medición es dada por el fabricante del equipo y se muestra en la Figura 4 [22]. Las terminales HI y LOW del equipo de medición corresponden a las terminales positiva y negativa

de la pila, respectivamente. Durante un ciclo de descarga el voltaje de la pila (V_B) debe ser mayor al voltaje del equipo de medición (V_S). Este estudio se realiza en función del tiempo y se detiene solo cuando el voltaje de la batería se ha reducido hasta el voltaje V_S o cuando corriente de la pila disminuye a menos de 1mA. En los estudios realizados se programó un voltaje V_S igual a 0.9 V. La corriente de descarga de 1mA se eligió para que las pilas puedan alimentar circuitos electrónicos con una demanda media de corriente, por ejemplo, circuitos programables y hasta *displays* de bajo consumo (LEDs, *displays* de 8 dígitos y LCDs pequeños).

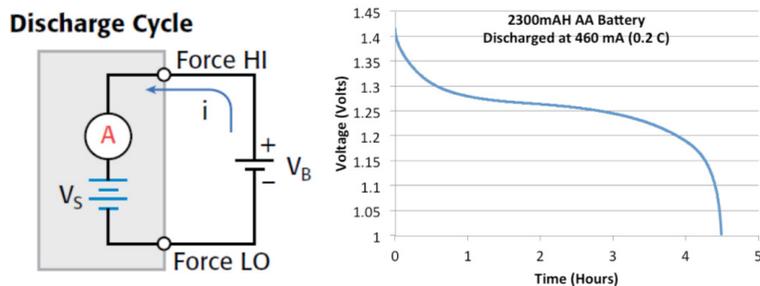


Figura 4. Diagrama del circuito de descarga y ejemplo de una curva de descarga de una pila utilizando el equipo Keithley 2450 (Keithley, 2014).

La capacidad de una pila o batería se mide en miliamperes por hora (mAh). Por ejemplo, si una pila tiene una capacidad de 100 mAh y se utiliza para otorgar 5mA de corriente promedio a una carga, en teoría, la vida útil de la pila sería de 20 horas. De esta manera, de la curva de descarga de cada pila podemos obtener su capacidad experimental al multiplicar la corriente de descarga (1 mA) por las horas que logró mantener esta corriente. Cabe mencionar que la capacidad obtenida a través de la curva de descarga es normalmente inferior al valor teórico, lo cual tiene que ver con las condiciones ambientales de almacenamiento (humedad, temperatura, presión) y por fugas propias de la pila debido a su construcción y empaque entre otros varios factores [23]. Un ejemplo de una curva de descarga se muestra en la Figura 4.

Las primeras pilas fueron caracterizadas a diferente volumen de activación, esto es 80, 160 y 240 μ L. La Figura 5a muestra la corriente generada por cada pila, es claro que a mayor volumen de activación mayor la corriente generada, aunque también es claro que al pasar una hora esta corriente es fuertemente reducida a un valor menor a los 20 mA para todos los casos. Las curvas de descarga se muestran

en la Figura 5b, en esta figura se observa como un volumen de agua de 240 uL es realmente perjudicial tal que la pila es drenada completamente en menos de 1hr. Por otro lado, un volumen de 80 uL y de 160 uL otorgan un tiempo máximo de 1.5 y 3 h, respectivamente. Por lo tanto, el volumen óptimo para las características de nuestra pila textil es de 160 uL dando una capacidad de hasta 2.75 mAh. Por medio de las dos gráficas de la Figura 5 se puede observar la importancia de la curva de descarga para poder evaluar de mejor manera las características de las pilas. Aunque anteriormente se han reportado pilas fabricadas con materiales similares, esta es la primera vez que se reporta su curva de descarga [19.20].

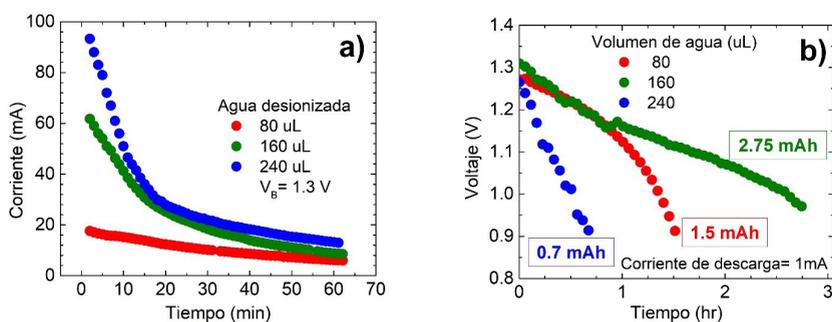


Figura 5. a) Corriente vs. Tiempo y b) curvas de descarga para las pilas textiles en función del volumen de agua desionizada para su activación.

Como se explicó anteriormente el NaNO_3 es responsable de evitar que se mezclen las disoluciones del AgNO_3 y AlCl_3 a través de aportar aniones y cationes para neutralizar los iones Ag^+ y Cl^- . Este proceso se puede volver mucho más eficiente si el líquido que activa las tres telas impregnadas es capaz de aportar más aniones y cationes, lo cual se logra al incorporar ácido nítrico (HNO_3) diluido en agua, aportando iones H^+ y NO_3^- . Adicionalmente, la incorporación de ácido nítrico ayuda a reducir la corrosión presente en los contactos metálicos. La Figura 6a muestra las pilas activadas con diferentes concentraciones molares de HNO_3 , y a comparación de la Figura 5 se observa una mayor capacidad incluso con la menor concentración molar de 0.5M. Esto demuestra la efectividad del HNO_3 para mejorar la capacidad de la pila con base en la mejora del proceso electroquímico (reacciones redox) que toma lugar en cada electrodo. La máxima capacidad de 9.2mAh se observa a una concentración molar de 4M de HNO_3 . Aunque es posible seguir incrementando la concentración de HNO_3 para mejorar la capacidad, eso haría poco seguro su manejo dado que el empaque de la pila no es a prueba de fugas del líquido de activación.

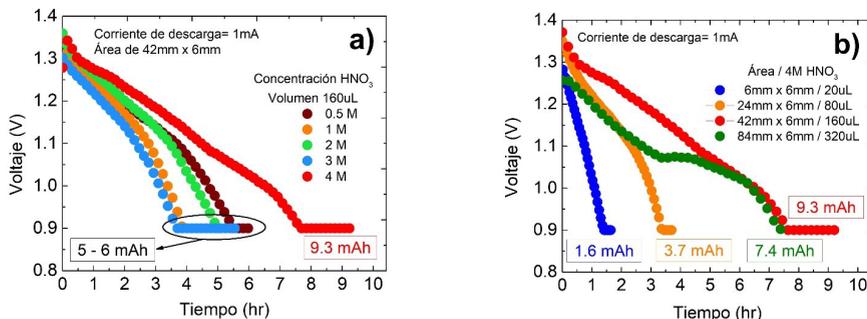


Figura 6. Curva de descarga en función de:

a) diferentes concentraciones de ácido nítrico y b) diferente áreas.

La capacidad de las pilas también fue evaluada en función de su área. Para tal fin se fabricaron pilas con cuatro áreas diferentes y su volumen de activación se escaló de acuerdo con el factor de incremento o decremento del área. Estos resultados se muestran en la Figura 6b. Podemos observar que el área de 42 mm x 6 mm es la que otorga la mayor capacidad de hasta 9.3 mAh. El área más grande, de 84 mm x 6 mm, es la única pila que no sigue la tendencia de incremento, lo cual puede ser debido a que esa pila tiene más fugas debido al empaque y sobre todo porque para ese tamaño la forma rectangular ya no es tan estable. Cabe recalcar que no existe restricción en la forma de las baterías, y en un futuro puede desarrollarse una forma geométrica más adecuada para mantener un compromiso entre buen funcionamiento y facilidad de ensamblar las pilas.

Con las pruebas realizadas hasta este momento para fabricar una pila se considera como óptimo un área de 42 mm x 6 mm y utilizar 160 μ L de una solución de 4M de HNO_3 para su activación. Con estos resultados se planteó el diseño de una pila textil que además fuera flexible, para lo cual lo principalmente necesario era eliminar la rigidez de los contactos metálicos de Ag y Al. Para tal fin, se utilizó pintura de plata sobre un tramo de tela y un contacto de aluminio más delgado para que brindará la flexibilidad buscada. La curva de descarga de esta pila se muestra en la Figura 7 alcanzado una capacidad de hasta 5 mAh, casi dos veces mayor que su contraparte de 2.75 mAh de la Figura 5b activada con agua desionizada, pero casi la mitad de 9.3 mAh que es la capacidad de la pila rígida activada con 4M de HNO_3 de la Figura 6a. El decremento de la capacidad con respecto a su contraparte rígida es debido a fugas por el empaque y a la diferencia en la calidad y propiedades de los contactos de plata y aluminio.

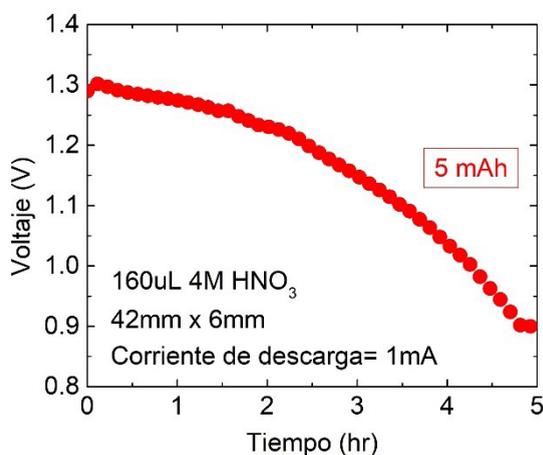


Figura 7. Curva de descarga para la pila textil flexible.

Con el fin de incrementar el voltaje y la corriente de las pilas textiles flexibles se optó por utilizar conexiones serie y paralelo. Primero, la conexión en serie se realizó utilizando dos pilas similares, Figura 8a, y se obtuvo el doble del voltaje de hasta 2.6 V y que la capacidad de 4.7 mAh es muy similar a la obtenida en la Figura 7. Lo anterior es consistente con la conexión en serie, donde se espera que el voltaje sea la suma de las pilas conectadas y la corriente sea la misma como si una sola pila estuviera conectada. Por otro lado, la conexión en paralelo también se realizó utilizando dos pilas, Figura 8b, y en este caso el voltaje se queda en 1.3V y la corriente debe duplicarse, lo cual lo vemos con un incremento en la capacidad de hasta 8.8 mAh. Con estos dos tipos de conexiones se pudo observar que es posible realizar este tipo de conexiones a semejanza de pilas comerciales. Finalmente, se realizó la configuración mostrada en la Figura 8c donde se duplica el voltaje y se obtiene un incremento de 1.5 veces la corriente, alcanzando una capacidad de 7.3 mAh. Nuevamente, la reducción en la capacidad se debe al incremento de las fugas asociadas al ensamble y al empaque de las pilas. Cabe mencionar que en este trabajo no se presentan resultados de las pilas flexibles bajo efectos de estrés mecánico como puede ser el doblamiento de las pilas durante su operación. La configuración que utiliza 2 pilas en serie se utilizó para alimentar un LED rojo, el cual necesita un voltaje mínimo de 1.6 V, y que al menos fue posible mantenerlo prendido durante 5 horas con una corriente medida con un multímetro de 4mA al inicio y hasta 1 mA al final de la medición. Para esta medición no se utilizó ningún limitante de corriente, como una resistencia, por

lo que la demanda de corriente por parte del LED no era constante. La Figura 8d muestra una foto de las baterías en conexión serie y el LED rojo encendido. Los resultados obtenidos demuestran que las baterías textiles flexibles pueden cumplir con requerimientos por demás adecuados para alimentar cargas como pueden ser sensores y circuitos programables. Aún queda a futuro desarrollar el contacto de aluminio de una manera similar al contacto de plata utilizando un tramo de tela de algodón.

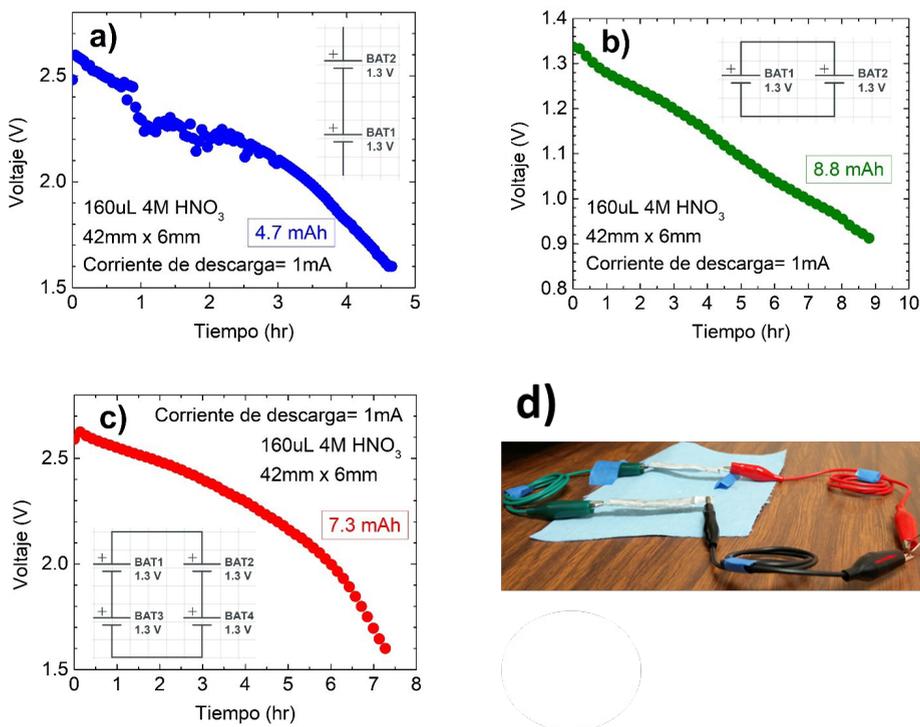


Figura 8. Conexiones de pilas textiles flexibles:

a) serie, b) paralelo, c) serie y paralelo, y d) aplicación en la alimentación de un LED.

4. Conclusiones

Se realizaron pilas galvánicas utilizando telas de algodón y contactos de plata y aluminio. El voltaje de las pilas es de 1.3V y su corriente está determinada por la concentración molar de las soluciones de AgNO_3 , AlCl_3 , NaNO_3 y el líquido de activación ya sea agua desionizada o ácido nítrico diluido. Las capacidades obtenidas estuvieron en el rango de los 5 a 10 mAh bajo diferentes esquemas de fabricación de las pilas (en función del volumen de activación, área, líquido de

activación). Además, se demostró que las pilas pueden tener cierta flexibilidad si los contactos metálicos son sustituidos ya sea por impregnación de las telas con tintas conductoras o con el uso de contactos metálicos delgados. Los resultados cuando se realizan conexiones serie y paralelo permiten escalar el voltaje y la corriente para energizar cargas con mayor demanda de corriente. Las pilas desarrrolladas en esta investigación pueden tener aplicación en diversos dispositivos de monitoreo de la salud o de circuito electrónicos que requieran una fuente de energía que sea de capacidad media, ligera y tenga flexibilidad mecánica para adaptarse a superficies no planas, esto en dirección de aplicaciones de la denominada electrónica flexible.

Bibliografía

1. Hashemi, S.A., Ramakrishna, S., & Aberle, A.G. (2020). Recent progress in flexible-wearable solar cells for self-powered electronic devices. *Energy Environ. Sci.*, 13, 685-743. <https://doi.org/10.1039/c9ee03046h>.
2. Park, J.W., Kang, B.H., & Kim, H.J. (2020). A Review of Low-Temperature Solution-Processed Metal Oxide Thin-Film Transistors for Flexible Electronics. *Adv. Funct. Mater.*, 30, 1-40. <https://doi.org/10.1002/adfm.201904632>.
3. Chung, S., & Lee, T. (2020). Towards flexible CMOS circuits. *Nat. Nanotechnol.*, 15, 11-12. <https://doi.org/10.1038/s41565-019-0596-6>.
4. Zhu, H., Shin, E.S., Liu, A., Ji, D., Xu, Y., & Noh, Y.Y. (2020). Printable Semiconductors for Backplane TFTs of Flexible OLED Displays. *Adv. Funct. Mater.*, 30, 1-36. <https://doi.org/10.1002/adfm.201904588>.
5. Chen, G., Li, Y., Bick, M., & Chen, J. (2020). Smart Textiles for Electricity Generation. *Chem. Rev.*, 120, 3668-3720. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00821>.
6. Zhang, Z., Guo, K., Li, Y., Li, X., Guan, G., Li, H. et al. (2015). A colour-tunable, weavable fibre-shaped polymer light-emitting electrochemical cell. *Nat. Photonics*, 1-31. <https://doi.org/10.1038/nphoton.2015.37>.
7. Nilsson, E., Mateu, L., Spies, P., & Hagström, B. (2014). Energy harvesting from piezoelectric textile fibers. *Procedia Eng.*, 87, 1569-1572. <https://doi.org/10.1016/j.proeng.2014.11.600>.

8. Li, Y., Zhang, Z., Li, X., Zhang, J., Lou, H., Shi, X. et al. (2017). A smart, stretchable resistive heater textile. *J. Mater. Chem. C.*, 5, 41-46. <https://doi.org/10.1039/C6TC04399B>.
9. Oweyung, R.E., Terse-Thakoor, T., Rezaei Nejad, H., Panzer, M.J., & Sonkusale, S.R. (2019). Highly Flexible Transistor Threads for All-Thread Based Integrated Circuits and Multiplexed Diagnostics. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 11, 31096-31104. <https://doi.org/10.1021/acsami.9b09522>.
10. He, W., Wang, C., Wang, H., Jian, J., Lu, W., Liang, X. et al. (2019). Integrated textile sensor patch for real-time and multiplex sweat analysis. *Sci. Adv.*, 5, 1-9. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax0649>.
11. Alonso-Gonzalez, L., Ver-Hoeye, S., Vazquez-Antuna, C., Fernandez-Garcia, M., & Andres, F.L.-H. (2019). Multifunctional Fully Textile-Integrated RFID Tag to Revolutionize the Internet of Things in Clothing [Wireless Corner]. *IEEE Antennas Propag. Mag.*, 61, 104-110. <https://doi.org/10.1109/MAP.2019.2907910>.
12. Qian, G., Liao, X., Zhu, Y., Pan, F., Chen, X., & Yang, Y. (2019). Designing Flexible Lithium-Ion Batteries by Structural Engineering. *ACS Energy Lett.*, 4, 690-701. <https://doi.org/10.1021/acsenergylett.8b02496>.
13. Tarascon, J.-M., & Armand, M. (2001). Issues and challenges facing rechargeable lithium batteries. *Nature*, 414, 359-367. <https://doi.org/10.1038/35104644>.
14. Reddy, T. (2010). *Linden's Handbook of Batteries*, 4th ed.
15. Qu, H., Semenikhin, O., & Skorobogatiy, M. (2015). Flexible fiber batteries for applications in smart textiles. *Smart Mater. Struct.*, 24. <https://doi.org/10.1088/0964-1726/24/2/025012>.
16. Zhai, S., Karahan, H.E., Wei, L., Qian, Q., Harris, A.T., Minett, A.I. et al. (2016). Textile energy storage: Structural design concepts, material selection and future perspectives. *Energy Storage Mater.*, 3, 123-139. <https://doi.org/10.1016/j.ensm.2016.02.003>.
17. Lee, Y.H., Kim, J.S., Noh, J., Lee, I., Kim, H.J., Choi, S. et al. (2013). Wearable textile battery rechargeable by solar energy. *Nano Lett.*, 13, 5753-5761. <https://doi.org/10.1021/nl403860k>.

18. Gaikwad, A.M., Arias, A.C., & Steingart, D.A. (2014). Recent Progress on Printed Flexible Batteries: Mechanical Challenges, Printing Technologies, and Future Prospects. *Energy Technol.*, 3, 305-328. <https://doi.org/10.1002/ente.201402182>.
19. Thom, N.K., Yeung, K., Pillion, M.B., & Phillips, S.T. (2012). “Fluidic batteries” as low-cost sources of power in paper-based microfluidic devices. *Lab Chip.*, 12, 1768. <https://doi.org/10.1039/c2lc40126f>.
20. Liu, X., & Lillehoj, P.B. (2015). A liquid-activated textile battery for wearable biosensors. *J. Phys. Conf. Ser.* 660, 1-6. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/660/1/012063>.
21. Dong, X., Wang, Y., & Xia, Y. (2014). Re-building Daniell cell with a Li-ion exchange film. *Sci. Rep.*, 4, 1-6. <https://doi.org/10.1038/srep06916>.
22. Keithley (2014). Rechargeable Battery Charge/Discharge (Galvanic) Cycling Using the Keithley Model 2450 or Model 2460 SourceMeter SMU Instrument. http://download.tek.com/document/2450_2460_Recharge_Battery_AppNote.pdf.
23. Farahani, S. (2008). Chapter 6 - Battery Life Analysis. En S.B.T.-Z.W.N., T. Farahani (Ed.). *Newnes, Burlington*, 207–224. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7506-8393-7.00006-6>

CRECIMIENTO DE PELÍCULAS DELGADAS EN ATMÓSFERA DE OXÍGENO MEDIANTE LA TÉCNICA DE SUBLIMACIÓN-CSVT

Ana María Salomón Preciado¹, Miguel Aleman-Arce², Francisco Javier de Moure Flores³, Jorge Ricardo Aguilar Hernández¹, Osvaldo Vigil Galán¹, Gerardo Silverio Contreras Puente^{1*}

¹Instituto Politécnico Nacional, ESFM. UPALM, Zacatenco, CDMX, 07738, México.

²Instituto Politécnico Nacional, CNMN. UPALM, Zacatenco, CDMX, 07738, México.

³Universidad Autónoma de Querétaro, FQ. Centro Universitario, Santiago de Querétaro, 76010, Qro.

*gscp1953@hotmail.com

<https://doi.org/10.3926/oms.404.4>

Salomón Preciado, A.M., de Moure Flores, F.J., Aguilar Hernández, J.R., Aleman-Arce, M., Vigil-Galán, O., & Contreras-Puente, G.S. (2020). Crecimiento de películas delgadas en atmósfera de oxígeno mediante la técnica de sublimación-CSVT. En E. San Martín-Martínez (Ed.). *Avances de investigación en Nanociencias, Micro y Nanotecnologías. Volumen II*. Barcelona, España: OmniaScience. 63-76.

Resumen

Las celdas solares de CdTe/CdS en película delgada depositadas sobre sustratos flexibles y en la configuración sustrato no han tenido buena respuesta fotovoltaica, dando menores eficiencias que sus homologas desarrolladas en configuración superestrato. Son dos los procesos relacionados con el deterioro de las propiedades de la película absorbente CdTe, estos son: 1) el tratamiento con cloruro de cadmio que se deposita sobre el CdTe antes del CdS no permite que se mejore la unión entre estos semiconductores; 2) el contenido de cobre que se deposita en el contacto trasero de la celda o durante el depósito de CdTe degradando las propiedades de la película. Sin embargo, en el año 2013 se logró desarrollar una celda solar CdTe/CdS sobre sustrato de molibdeno flexible, incorporando de manera controlada capas atómicas de cobre entre el CdTe y el CdS, alcanzando una eficiencia de 11.5 %. Estos resultados dejan claro que aún hay mucho por investigar en cuanto a los materiales disponibles para celdas solares y la importancia que tiene el conocer sus propiedades para entender y dirigir la investigación hacia desarrollo de dispositivos fotovoltaicos eficientes, de bajo costo y que brinden beneficio a largo plazo. En el presente trabajo se presentan los resultados de estudios de las películas delgadas de CdTe depositadas mediante la técnica de sublimación por transporte de vapor en espacio cercano (CSVT, por sus siglas en inglés), sobre sustratos de molibdeno flexible. En estos depósitos se variaron espesores para evaluar la interacción del oxígeno usado durante el depósito en las propiedades estructurales, ópticas, eléctricas, químicas y morfológicas del CdTe. Los resultados mostraron que el oxígeno forma óxidos de telurio y teluratos de cadmio en la superficie de la película de CdTe. Además, se encontró evidencia de defectos comunes del CdTe tales como maclas y fallas de apilamiento.

Palabras clave: Películas delgadas de CdTe; CSVT; Sustrato de molibdeno flexible.

1. Introducción

El telurio de cadmio (CdTe) es un semiconductor del grupo II-VI con un coeficiente de absorción óptica ($>10^4 \text{ cm}^{-1}$) y una banda prohibida de 1.47 eV en volumen, lo que lo hace un material atractivo en su aplicación en celdas solares [1]. La celda convencional de CdTe/CdS sobre vidrio en configuración superestrato ha alcanzado una eficiencia de 22.1 % en el 2016 por First Solar® y es fabricada sobre un sustrato de vidrio [2]. El CdTe muestra tener reproducibilidad y escalabilidad a nivel industrial, lo que ha permitido que las celdas solares de CdTe/CdS hayan alcanzado el 2 % del mercado fotovoltaico a nivel mundial [3]. Sin embargo, las celdas solares fabricadas sobre vidrio presentan fragilidad, rigidez y baja resistencia a cambios bruscos de temperatura. Estas limitantes pueden ser superadas usando sustratos metálicos flexibles en los que se puede obtener celdas solares con una relación costo-eficiencia aceptable. Además, la función de trabajo del molibdeno reportada en el rango de 4.36-4.95 eV le permite formar un contacto óhmico con el CdTe que tiene una afinidad electrónica de 4.4 eV, funcionando así como sustrato y como contacto posterior en la celda solar de CdTe [4]. La máxima eficiencia en celdas solares de CdTe sobre molibdeno flexible se logró en 2013 por Kranz *et al.*, con una eficiencia del 11.5 % [4]. La eficiencia teórica máxima predicha para las celdas de CdTe es 29 % [5], la cual aún no se logra en ninguna de las dos configuraciones y los aumentos en eficiencias en años recientes, permite plantearse más posibilidades de investigación en el CdTe. Son por estas razones, que en este trabajo se presenta el estudio sobre el efecto del oxígeno en las propiedades ópticas, estructurales y morfológicas de películas de CdTe crecidas mediante la técnica de CSVT para su aplicación en celdas solares en configuración sustrato, sobre sustratos de molibdeno flexible.

2. Metodología

2.1. Obtención de películas de CdTe mediante CSVT

Las películas de CdTe se crecieron sobre molibdeno flexible de 100 μm de espesor, con una pureza del 99.9 % de la marca Aldrich, el cual se sometió a un proceso de limpieza de cuatro pasos que consistieron en: 1) lavado en solución ácida al 10 % durante 5 minutos, 2) lavado en agua desionizada durante 5 minutos, 3) lavado en mezcla de alcohol isopropílico y acetona (1:1) durante 5 minutos, 4) lavado con agua desionizada, cada uno en baño de ultrasonido, y finalmente secados con gas nitrógeno. Los sustratos fueron colocados en la cámara de CSVT inmediatamente después del lavado.

Las películas de CdTe se obtuvieron mediante la técnica de CSVT con los siguientes parámetros de depósito: temperatura de fuente de 650 °C, temperatura de sustrato de 500 °C, atmósfera de (Ar/O₂ 50/50 %) usando una presión de 80 mTorr, diferentes tiempos de depósito y una distancia entre el sustrato y la fuente de 7 mm. Se utilizó CdTe en polvo (Alpha Aesar, 99.99 % de pureza), el cual se colocó en un crisol de grafito para la evaporación.

2.2. Caracterización de las películas de CdTe

Los espesores de las películas se midieron en un perfilómetro óptico Ambios Technology XP-100. La morfología y concentraciones atómicas de las películas de CdTe se caracterizaron mediante microscopia electrónica de barrido (MEB) y espectroscopia de rayos-X de energía dispersa (EDS) en un microscopio electrónico de barrido JSM 7800F JEOL, empleando un voltaje de aceleración de 5.0 KV, una distancia de trabajo de 10 mm. Las propiedades estructurales se analizaron por difracción de rayos-X (DRX) en un difractor de rayos X X'pert Pro MRD Panalytical usando configuración de Bragg Bretano, en un rango de 20°-80° con un paso de 0.02°, empleando una fuente de cobre usando radiación Cu-K_α (1.5406 Å); microscopia electrónica de transmisión de alta resolución (HR-TEM) en un microscopio electrónico de transmisión JEM-ARM 200F usando una rejilla de cobre cubierta con carbono como soporte de la muestra. Las mediciones Raman y de fotoluminiscencia (PL) se realizaron a temperatura ambiente con un láser de He-Ne (632.8 nm) con una potencia de 5 mW. La espectroscopia de fotoelectrones emitidos por rayos-X (XPS) se realizó usando un espectrómetro de fotoelectrones inducidos por rayos X Thermo Scientific k-alpha con un monocromador de radiación k-alfa (1486.6 eV) como fuente de rayos X. Las propiedades ópticas se estudiaron mediante espectroscopia UV-Vis en modo reflectancia, en un espectrofotómetro Lambda 35 Perkin Elmer, usando una esfera de integración sin ángulo de inclinación sobre la superficie de la muestra en un rango de longitud de onda de 700 nm a 1100 nm.

3. Resultados y discusión

Las propiedades físicas del CdTe fueron analizadas en función de la variación de su espesor. Los espesores de las películas de CdTe depositadas mediante la técnica de CSVT son superiores a 1 μm debido a las altas razones de crecimiento para este semiconductor, mediante esta técnica. Se necesitan de 2 a 8 μm de espesor en las películas de CdTe para obtener una película que absorba la mayor cantidad de fotones incidentes y tener una celda solar eficiente. Por lo anterior, en el presente trabajo, se presentan los resultados de películas de CdTe con espesores dentro de ese rango. En la tabla 1 se resumen algunos resultados

de las muestras denominadas 2a, 2b y 2c donde se puede ver la influencia del tiempo en el espesor y en el tamaño de grano de las películas de CdTe. CdTe, este último se obtuvo a partir de las imágenes obtenidas por MEB. El perfil de crecimiento de películas de CdTe demostró la factibilidad de la técnica de depósito CSVT para el depósito de CdTe sobre molibdeno flexible, ver figura 1, donde se puede observar que en los primeros 5 minutos se tienen razones de crecimiento de aproximadamente $1\mu\text{m}/\text{min}$ para después disminuir a $0.7\mu\text{m}/\text{min}$. Esto puede ser posible a la re-evaporación del CdTe. Contreras-Puente et al. [6] reportaron una razón de crecimiento de aproximadamente $1.3\mu\text{m}/\text{min}$ en películas de CdTe depositadas sobre sustrato de vidrio [6].

Tabla 1. Tiempos de depósito, espesores y tamaños de grano de las películas de CdTe obtenidas.

Muestra	Tiempo (min)	Espesor (μm)	Tamaño de grano (μm)
2a	3	3.8	4.0
2b	5	6.2	4.2
2c	10	8.5	5.1

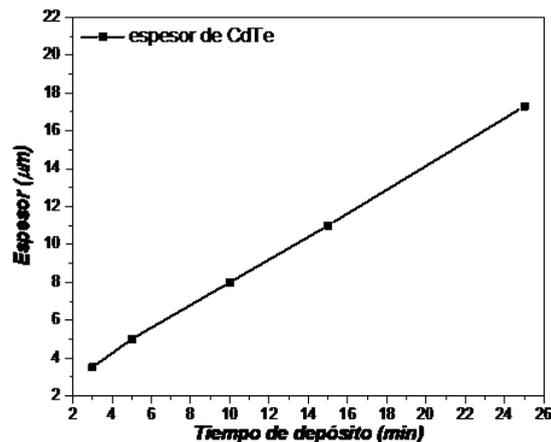


Figura 1. Perfil de crecimiento del CdTe en función del tiempo.

La morfología superficial de las películas de CdTe se muestra en la figura 2. Las imágenes 2a, 2b y 2c muestran un crecimiento homogéneo, denso y sin pin-holes. Se pueden apreciar granos bien facetados con numerosos defectos planares tales como fallas de apilamiento y maclas. Estos defectos intrínsecos son característicos en películas de CdTe policristalino crecido a altas temperaturas, debido a que tiene altas razones de crecimiento, y a las bajas energías de formación de este tipo de defectos [7,8]. Los tamaños de grano aumentan ligeramente al aumentar el espesor de la película.

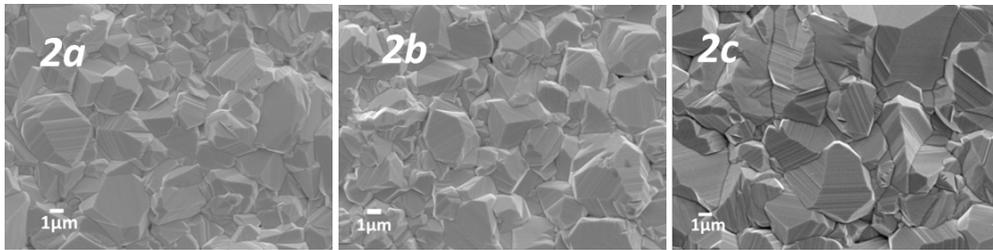


Figura 2. Morfología de películas de CdTe a diferentes espesores:
2a) 3.8 μm , 2b) 6.2 μm y 2c) 8.5 μm

En el difractograma de la Figura 3 se observa la presencia de tres picos con mayor intensidad en $2\Theta = 23.77^\circ$, 39.31° y 46.45° que corresponden a los planos (111), (220) y (311) del CdTe policristalino fase cúbica, tal y como se reporta para CdTe depositado sobre sustratos de molibdeno flexible [9]. La identificación del CdTe se realizó usando la carta cristalográfica PDF 015-0770. En el recuadro del difractograma se observa la región ampliada de $2\Theta = 20^\circ$ a 24° en donde se aprecian dos picos en $2\Theta = 21.40^\circ$ y 23.12° que han sido asignados al plano (011) del TeO_2 en su fase ortorrómbica y al plano (111) del Cd_xTeO_y en fase monoclinica [10,11]. Los picos en $2\Theta = 40.47^\circ$, 58.63° y 73.68° corresponden al sustrato de molibdeno en sus planos (110), (200) y (211) de su fase cúbica [12].

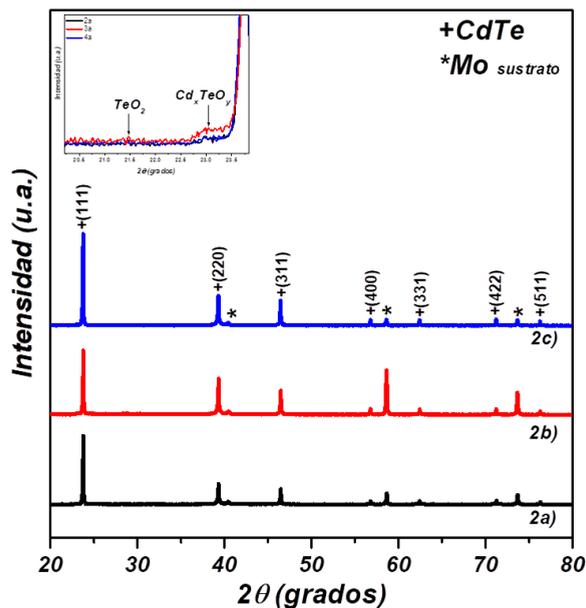


Figura 3. Patrones de difracción de las películas de CdTe con diferentes espesores:
2a) 3.8 μm , 2b) 6.2 μm y 2c) 8.5 μm .

El análisis mediante HR-TEM se realizó con el propósito de determinar la estructura atómica de los defectos presentes en las películas de CdTe previamente observados mediante MEB. En la Figura 4a se observa la presencia principalmente de defectos tales como maclas, ocasionados por invertir simétricamente la secuencia de apilamiento, y fallas de apilamiento ocasionados por remover o agregar una subsecuente capa atómica; los cuales se observan de manera intrínseca en CdTe policristalino. También se determinó la distancia interplanar en una franja con menos defectos, con un valor de $3.69 \pm 0.06 \text{ \AA}$, correspondiente al plano (111) del CdTe [13]. Los anillos de Debye-Scherrer obtenidos mediante la difracción de electrones en área seleccionada (SAED, por sus siglas en inglés) muestran que los planos cristalográficos corresponden al CdTe cúbico sin una orientación preferencial ya que los anillos tienen casi la misma intensidad y continuidad, como se observa en la Figura 4b. Se puede observar también que se tiene una sola fase, CdTe cúbico pues no se tiene la presencia de puntos discretos ni anillos discontinuos entre anillos, mismos que son característicos de óxidos de telurio o telurio elemental. En la Figura 4c se muestra una imagen de TEM de baja resolución donde se observa la alta cristalinidad del CdTe obtenido, y la presencia de los defectos detallados previamente.

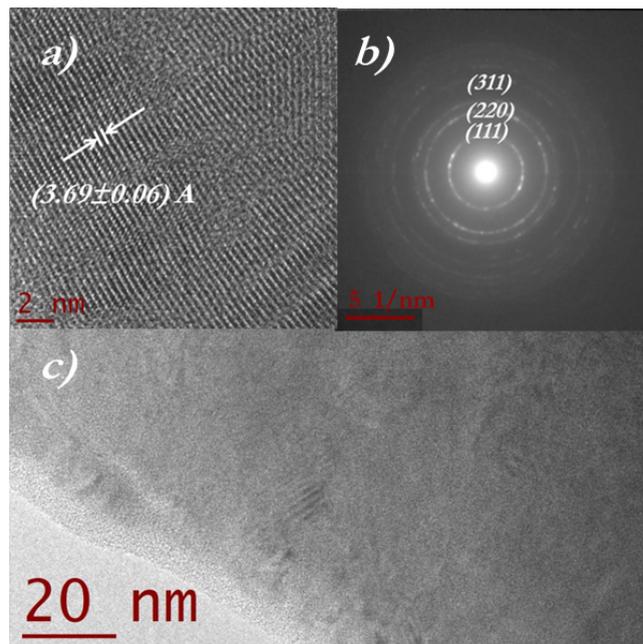


Figura 4. a) Imagen de HR-TEM, b) Imagen de patrón SAED y c) imagen TEM de la película de CdTe de la muestra 2a (3.8 μm de espesor).

Se ha reportado que los espesores de las películas de CdTe, en los rangos de 3-6 μm y 4-6 μm , sobre molibdeno flexible son óptimos para obtener celdas CdS/CdTe con eficiencias de 8% y 11.5%, respectivamente [6]. La muestra 2a con espesor de 3.8 μm dentro de los rangos mencionados, analizada mediante XPS, fue erosionada durante 15 segundos con iones de argón con el propósito de remover de la superficie los óxidos formados durante la exposición al ambiente. En la Figura 5 se muestran los resultados de las mediciones de las energías de enlace características de los elementos Cd y Te, realizadas sobre la superficie de película de CdTe de la muestra marcada como 2a, la cual tiene un espesor de 3.8 μm . En la Figura 5a se observan las energías de enlace del Te, las bandas localizadas en 404.78 eV y 411.58 eV corresponden a la señal del enlace Cd-Te con una diferencia de energía de 6.8 eV entre las señales Cd $3d_{5/2}$ y $3d_{3/2}$. Esta señal de cadmio se confirma por la diferencia teórica de $\Delta E = 6.74$ eV. En la Figura 5b se observan señales en 572.18 eV y 575.68 eV, relacionadas con los enlaces Te-Cd y Te-O, respectivamente. La diferencia que hay entre estas dos es de aproximadamente 3 eV, lo que se atribuye a que se tiene Te^{4+} dentro del TeO_2 . También se encuentran señales localizadas en 582.58 eV y 586.08 eV. La señal en 572.18 eV se localiza a 10.4 eV de la señal en 582.58 eV, lo que permite confirmar la existencia de dichos enlaces, ya que la diferencia teórica es de $\Delta E = 10.39$ eV [14,15].

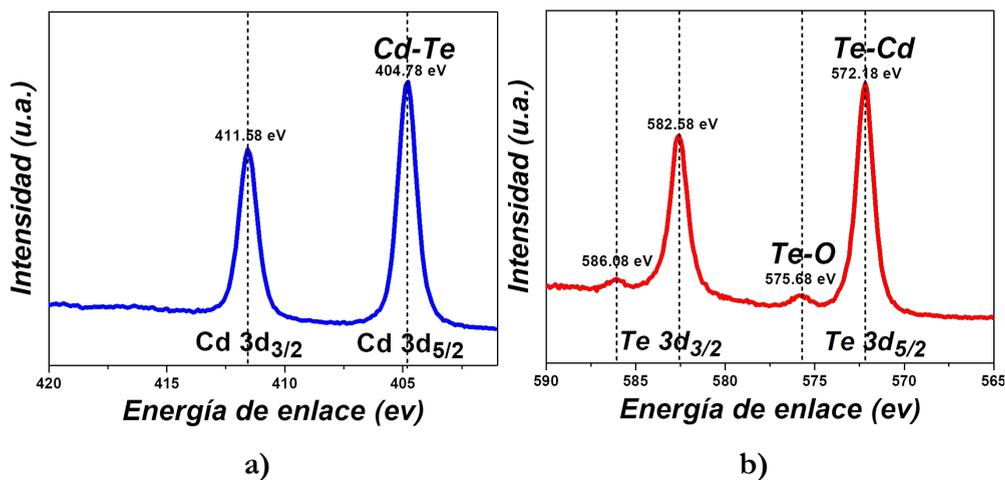


Figura 5. Mediciones de XPS de la película de CdTe de la muestra 2a:

a) rango de energías de enlace del Cd y b) rango de energías de enlace del Te.

La Figura 6 muestra los espectros de fotoluminiscencia de las películas de CdTe; muestras 2a, 2b y 2c con espesores de 3.8 μm , 6.2 μm y 8.5 μm , respectivamente. Estas muestras presentan emisión luminiscente a temperatura ambiente que se atribuye a buena calidad cristalina [16], características que presentan

películas de CdTe obtenidas mediante sublimación en espacio cercano (CSS, por sus siglas en inglés) crecidas a temperaturas por encima de los 500°C y después de tratamiento térmico con CdCl₂ [17]. Las muestras 2a, 2b y 2c presentan una banda ancha (FWHM promedio de 55 meV) asimétrica cuyo máximo está localizado alrededor de 1.52 eV. Esta banda ancha podría componerse de dos bandas principales localizadas alrededor de los 1.51 eV y 1.54 eV, asociadas a la probable emisión radiativa (B-E) resultado de la aniquilación de excitones ligados a las vacancias de cadmio (V_{cd}), y la banda principal atribuida a la recombinación radiativa de electrones que decaen de la banda de conducción a la banda de valencia (B-B). La diferencia de energía entre estas dos bandas es en promedio de 21 meV, valor cercano al reportado por Aguilar et al. [18] en el estudio de fotoluminiscencia a temperatura ambiente para el CdTe policristalino [18,19].

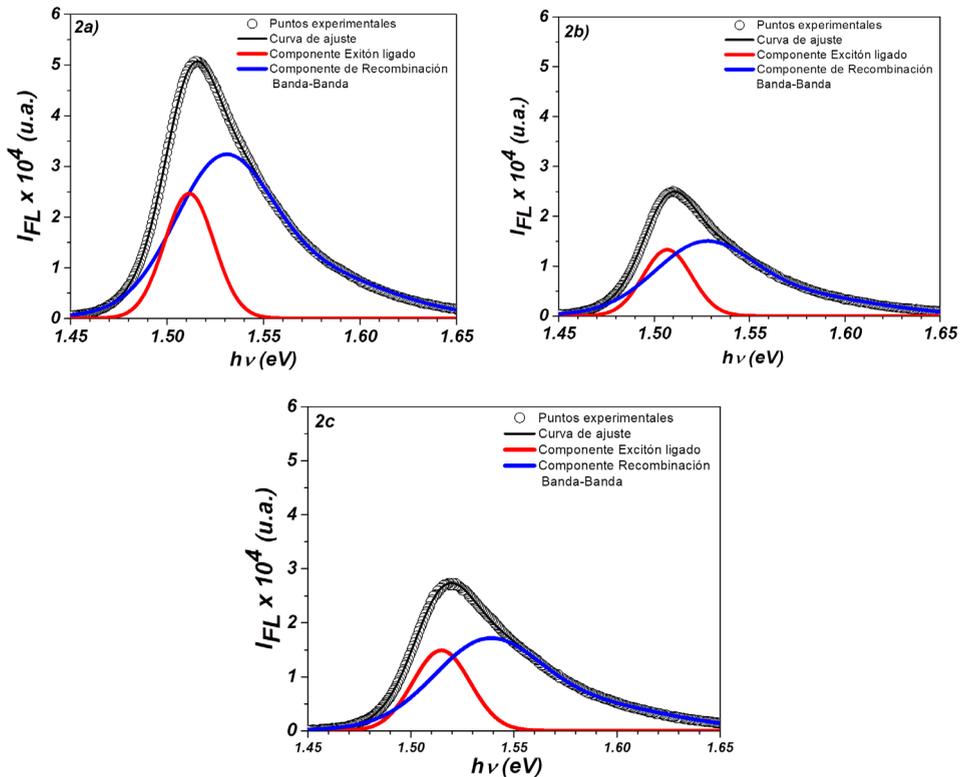


Figura 6. Espectros de fotoluminiscencia de las películas de CdTe y deconvolución de la banda principal de las muestras 2a) 3.8 μm, 2b) 6.2 μm y 2c) 8.5 μm.

En la Figura 7 se muestran los espectros Raman obtenidos para cada una de las películas de CdTe. Estas muestras presentan fluorescencia en la línea base en aumento conforme se tiene un mayor corrimiento en el número de onda. Los

espectros de las muestras 2a, 2b y 2c tienen tres bandas ubicadas en 139.5 cm^{-1} , 163.6 cm^{-1} y en $\sim 329 \text{ cm}^{-1}$ las cuales corresponden a los modos vibracionales de TO, LO y 2LO del CdTe, respectivamente. También se observan bandas poco intensas en 87 cm^{-1} y 114 cm^{-1} , las cuales corresponden a modos vibracionales de Te (E_1), Te (A_1), respectivamente. Estos resultados comprobaron la formación del CdTe, confirmando la información obtenida por difracción de rayos-X y XPS.

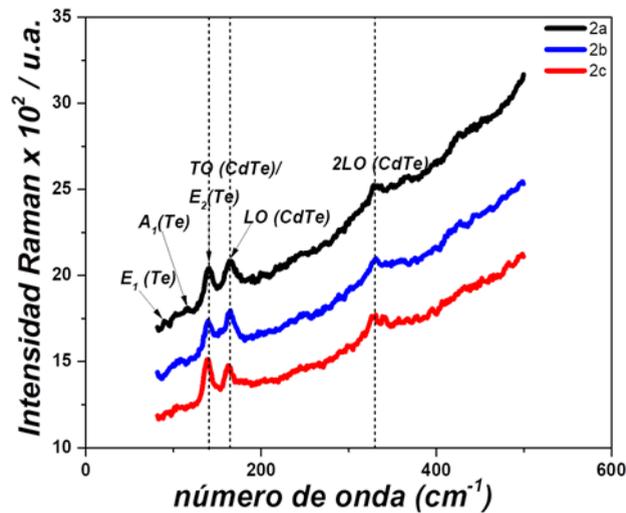


Figura 7. Espectros Raman de las películas de CdTe con espesores: 2a) $3.8 \mu\text{m}$, 2b) $8.5 \mu\text{m}$ y 2c) $6.2 \mu\text{m}$. El análisis Raman se realizó a temperatura ambiente.

Las propiedades ópticas se estudiaron mediante espectroscopia UV-Vis, en el rango de 700 nm a 1000 nm , rango en el que se encuentra el borde de absorción para el CdTe. Los espectros de reflectancia muestran el borde principal de absorción correspondiente al CdTe entre 850 nm y 830 nm , y un segundo borde de absorción entre 820 nm y 800 nm (Figura 8). Esto se podría atribuir a defectos en el material. El ancho de banda prohibida se calculó, a partir de los espectros de la Figura 8a, mediante las ecuaciones 1 y 2:

$$2\alpha t = \ln \left[\frac{(R_{max} - R_{min})}{(R - R_{min})} \right] \quad (1)$$

Donde α es el coeficiente de absorción, t es el espesor de la película y R es la reflectancia. Considerando que el coeficiente de absorción de un material semiconductor de energía prohibida directo es:

$$\alpha h\nu = A (h\nu - E_g)^{1/2} \quad (2)$$

Mediante las mediciones de máximos y mínimos de la reflectancia, haciendo uso de la ecuación 1 se grafica el cuadrado de $\ln \left[\frac{(R_{max} - R_{min})}{(R - R_{min})} \right]$ en función de $h\nu$, la intersección con la abscisa proporciona el valor de la banda prohibida. Los valores calculados de la banda de energía prohibida E_g para el borde de absorción principal presentes en el espectro de reflectancia E_{g1} y para el borde de absorción secundario E_{g2} , se muestran en la Tabla 2. Los valores de E_{g1} están dentro de los valores de E_g reportados para CdTe que van de 1.429 eV a 1.542 eV; que le permiten coincidir con el espectro solar y aprovechar más del 90% de la radiación solar [5]. Para comprender la naturaleza del borde de absorción secundario presente, se requiere estudio mediante fotoluminiscencia a baja temperatura.

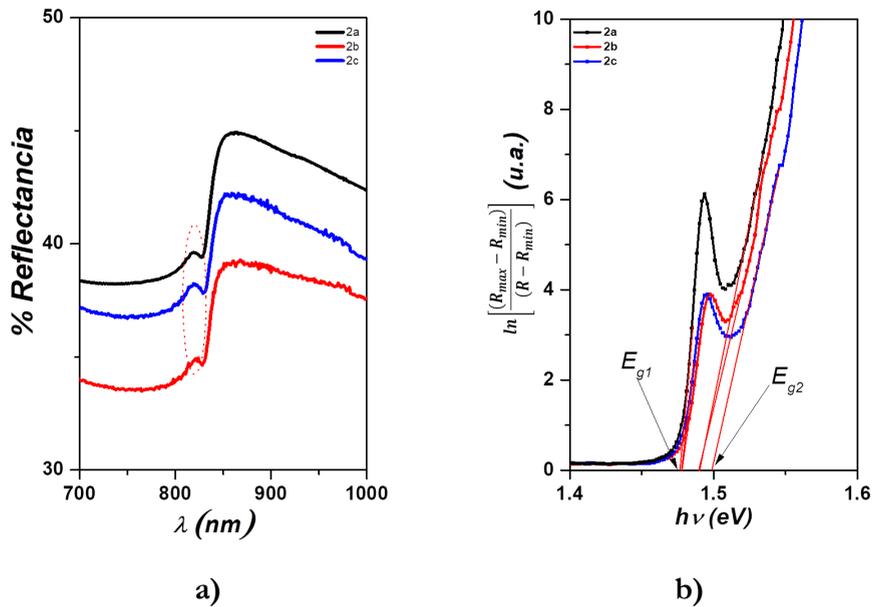


Figura 8. a) Espectros de reflectancia y b) banda de energía prohibida para las películas de CdTe con diferentes espesores.

Tabla 2. Bandas de energía prohibida de las películas CdTe del borde de absorción principal E_{g1} , borde de absorción secundario E_{g2} y E_g promedio.

Muestra	E_{g1} (eV)	E_{g2} (eV)
2a	1.48	1.49
2b	1.48	1.49
2c	1.48	1.49

4. Conclusiones

Se obtuvieron películas de CdTe policristalino mediante la técnica de CSVT sobre sustratos flexibles de molibdeno. El efecto de espesor de la película no influyó de manera importante en las propiedades morfológicas del CdTe, manteniéndose un tamaño de grano entre 4 y 5 μm . En Difracción de Rayos X se pudo determinar la presencia CdTe policristalino en su fase zinc blenda, con planos (111), (220) y (311), además de TeO_2 y Cd_xTeO_y , lo que se confirma mediante XPS en las bandas 575.68 eV y 586.08 eV. Mediante TEM se confirmó la presencia de defectos tipo maclas y defectos de apilamiento que se aprecian en la imagen de MEB, característicos de CdTe policristalino crecido a altas temperaturas. Los espectros de fotoluminiscencia refieren la presencia de oxígeno en la película de CdTe, emisión banda-banda y transición radiativa debida a la aniquilación de un excitón ligado a una impureza; o a la buena calidad cristalina del material, por lo que se requiere medición a bajas temperaturas para tener una decisión acertada en la asignación de dicha banda. Los resultados presentados en este trabajo son alentadores en la opción del procesamiento de celdas solares a base de películas de CdTe con espesores de 3.8 μm en la configuración sustrato, depositadas sobre sustrato de molibdeno flexible usando la técnica de CSVT, ya que las propiedades físicas de las películas de CdTe son similares a las obtenidas en películas de CdTe sobre sustratos rígidos.

Bibliografía

1. Zanio, K. (1978). *Semiconductors and Semimetals*, Vol. 13 (Cadmium Telluride). Academic Press, New York. [https://doi.org/10.1016/S0080-8784\(08\)60064-2](https://doi.org/10.1016/S0080-8784(08)60064-2)
2. S.K. (First S. Inc). *First Solar Achieves Yet Another Cell Conversion Efficiency World Record* (2016). <https://investor.firstsolar.com/news/press-release-details/2016/First-Solar-Achieves-Yet-Another-Cell-Conversion-Efficiency-World-Record/default.aspx>.
3. Koebrich, S., Bowen, T., & Sharpe, A. (2018). *Renewable Energy Data Book*, 149. <https://www.nrel.gov/docs/fy20osti/75284.pdf>.
4. Kranz, L., Gretener, C., Perrenoud, J., Schmitt, R., Pianezzi, F. La Mattina, F. et al. (2013). Doping of polycrystalline CdTe for high-efficiency solar cells on flexible metal foil. *Nat. Commun.*, 4. <https://doi.org/10.1038/ncomms3306>
5. Shockley, W., & Queisser, H.J. (1961). Detailed balance limit of efficiency of p-n junction solar cells. *J. Appl. Phys.*, 32, 510-519. <https://doi.org/10.1063/1.1736034>

6. Contreras-Puente, G., Vigil-Galán, O., Vidal-Larramendi, J., Cruz-Gandari-lla, F., Hesiquio-Garduño, M., Aguilar-Hernández, J. et al. (2001). Influence of the growth conditions in the properties of the CdTe thin films deposi- ted by CSVT. *Thin Solid Film*, 387, 50-53. [https://doi.org/10.1016/S0040-6090\(01\)00798-2](https://doi.org/10.1016/S0040-6090(01)00798-2)
7. Gu, H., Ren, A., Zhang, J., Li, K., Li, C., Wang, W., & Xu, H. (2017). The study of oxygen concentration in the CdTe thin film prepared by vapor transport deposition for CdTe photovoltaic devices. *J. Mater. Sci. Mater. Electron.*, 28, 9442-9449. <https://doi.org/10.1007/s10854-017-6686-z>
8. Yan, Y., Al-Jassim, M.M. & Demuth, T. (2001). Energetics and effects of planar defects in CdTe. *J. Appl. Phys.*, 90, 3952-3955. <https://doi.org/10.1063/1.1405138>
9. Hodges, D.R. (2008). Development of CdTe Thin Film Solar Cells on Flexible Foil Substrates, *Vasa*. <http://medcontent.metapress.com/index/A65RM03P4874243N.pdf>.
10. Su, J., Minegishi, T., & Domen, K. (2017). Efficient hydrogen evolution from water using CdTe photocathodes under simulated sunlight. *J. Mater. Chem. A.*, 5, 13154-13160. <https://doi.org/10.1039/C7TA03761A>
11. Abdul-Manaf, N.A., Salim, H.I., Madugu, M.L., Olusola, O.I., & Dharmada- sa, I.M. (2015). Electro-plating and characterisation of CdTe thin films using CdCl₂ as the cadmium source. *Energies*, 8, 10883-10903. <https://doi.org/10.3390/en81010883>
12. Naghdi, S., Rhee, K.Y., Kim, M.T., Jaleh, B., & Park, S.J. (2016). Atmospher- ic chemical vapor deposition of graphene on molybdenum foil at diffe- rent growth temperatures. *Carbon Lett.*, 18, 37-42. <https://doi.org/10.5714/CL.2016.18.037>
13. Al-Jassim, M.M., Yan, Y., Moutinho, H.R., Romero, M.J., Dhere, R.D., & Jo- nes, K.M. (2001). TEM, AFM, and cathodoluminescence characterization of CdTe thin films. *Thin Solid Films*, 387, 246-250. [https://doi.org/10.1016/S0040-6090\(00\)01707-7](https://doi.org/10.1016/S0040-6090(00)01707-7)
14. Briggs, D. (2005). X-ray photoelectron spectroscopy (XPS). *Handb. Adhes.* (2nd Ed.). 621–622. <https://doi.org/10.1002/0470014229.ch22>

15. Jun-Feng, H., Liu, X., Li-Mei, C., Hamon, J., & Besland, M.P. (2015). Investigation of oxide layer on CdTe film surface and its effect on the device performance. *Mater. Sci. Semicond. Process.*, 40, 402-406. <https://doi.org/10.1016/j.mssp.2015.06.086>
16. Giles-Taylor, N.C., Bicknell, R.N., Blanks, D.K., Myers, T.H., & Schetzina, J.F. (1985). Photoluminescence of CdTe: A comparison of bulk and epitaxial material. *J. Vac. Sci. Technol. A Vacuum, Surfaces Film*, 3, 76-82. <https://doi.org/10.1116/1.573250>
17. Spalatu, N., Hiie, J., Mikli, V., Krunks, M., Valdna, V., Maticiu, N., Raadik, T., & Caraman, M. (2015). Effect of CdCl₂annealing treatment on structural and optoelectronic properties of close spaced sublimation CdTe/CdS thin film solar cells vs deposition conditions. *Thin Solid Films*, 582, 128-133. <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2014.11.066>
18. Aguilar-Hernández, J., Contreras-Puente, G., & Zelaya-Angel, J.M.F.E. (1994). Photoluminescence studies of semiconducting polycrystalline cdte films. *Jpn. J. Appl. Phys.*, 33, 37. <https://doi.org/10.1143/JJAP.33.37>
19. Aguilar-Hernández, J., Contreras-Puente, G., Flores-Llamas, H., Yee-Madeira, H., & Zelaya-Angel, O. (1995). The temperature-dependence of the energy band gap of cvst-grown cdte films determined by photoluminescence. *J. Phys. D. Appl. Phys.*, 28, 1517-1520. <https://doi.org/10.3390/en81010883>
20. Kumar, V., Sharma, Kr., Sharma, T.P., & Singh, V. (1999). Band gap determination in thick films from reflectance measurements. *Opt. Mater. (Amst)*, 12, 115-119. [https://doi.org/10.1016/S0925-3467\(98\)00052-4](https://doi.org/10.1016/S0925-3467(98)00052-4)

CAPÍTULO 3 ÁREA DE ENERGÍA

APLICACIÓN DE LA TÉCNICA MACHINE LEARNING AL DESARROLLO DE CATALIZADORES PARA PROCESOS DE PRODUCCIÓN DE ENERGÍA

Christian Rodriguez^{1*}, Xim Bokhimi², Angeles Mantilla^{1*}

¹Instituto Politécnico Nacional, Laboratorio de Fotocatálisis, CICATA Legaria, Legaria 694, Col. Irrigación, Alcaldía Miguel Hidalgo, 11500 CDMX, México.

²Instituto de Física, Universidad Nacional Autónoma de México, A. P. 20-364, 01000 CDMX, México.

*ch.rodriguez30@hotmail.com

bokhimi@fisica.unam.mx

*angelesmantilla@yahoo.com.mx

Rodriguez, C., Bokhimi, X., Mantilla, A. (2020). Aplicación de la técnica machine learning al desarrollo de catalizadores para procesos de producción de energía. En E. San Martín-Martínez (Ed.). *Avances de investigación en Nanociencias, Micro y Nanotecnologías. Volumen II*. Barcelona, España: OmniaScience. 77-102.

Resumen

En la actualidad, el desarrollo de catalizadores es de vital importancia en diversas áreas, siendo muy importante su aplicación en procesos de generación de energía. Al ser las propiedades buscadas para lograr una alta eficiencia catalítica en estos materiales cada vez más específicas, el desarrollo experimental de éstos es una tarea muy complicada. Mediante el uso de técnicas de Inteligencia Artificial (IA) como Machine Learning (ML) se plantea la posibilidad de simplificación de estas actividades integrando, a un bajo costo computacional, algoritmos que permitan predecir, con un alto grado de certidumbre, las propiedades de un material diseñado y sintetizado de manera experimental en un laboratorio, reduciendo tiempo y costos en el desarrollo de los mismos.

Palabras clave: Inteligencia Artificial; Machine Learning; Catalizadores; Nanomateriales; Energía

1. Introducción

Las reacciones catalíticas heterogéneas, que involucran sistemas donde interactúan catalizadores sólidos con reactantes gaseosos y/o líquidos, son el núcleo de muchos desafíos relacionados con la energía y el medio ambiente. Entre los ejemplos podemos mencionar la conversión de gases tóxicos en elementos menos nocivos mediante el uso de convertidores catalíticos, la generación de energía usando celdas de combustible y, de manera muy importante, los procesos de refinación del petróleo [1,2]. Los nanomateriales en ocasiones presentan polimorfismos y diferentes distribuciones atómicas [3], mismas que definirán sus posibles aplicaciones en diversas áreas como la industria electrónica [4-7] y el desarrollo de catalizadores, como fase activa o como soporte de los mismos [8].

En los catalizadores empleados en la refinación del petróleo el término nanométrico es ampliamente utilizado [9-11], y propiedades como área superficial, porosidad, así como la presencia de sitios ácidos o básicos en su superficie definirán el comportamiento de estos materiales, siendo un parámetro muy importante la distribución atómica con una fase característica, que presente defectos en ciertos planos [12]. Mediante el uso de metodologías tradicionales de caracterización y el modelado de la distribución atómica es posible obtener información de las propiedades electrónicas, que permita la comprensión de su estructura, y dilucidar la naturaleza de los sitios activos y el mecanismo de las reacciones catalíticas posibles.

En general, el sitio activo de un catalizador sólido es relacionado con imperfecciones, vacancias y defectos que estropean la periodicidad de una superficie ideal, por lo cual es necesario el uso de súper celdas para su simulación [9]. Un modelo computacional para un catalizador sólido que se acerque a la realidad debe contener miles, o incluso decenas de miles de átomos, lo que hace inviable la aplicar la Teoría de Función de Densidad (DFT, por sus siglas en inglés: Density Functional Theory) como método de solución. Los cálculos de las estructuras electrónicas por DFT están limitados a modelos pequeños e idealizados que contengan como máximo algunos cientos de átomos, por lo cual, contar con un sistema teórico de mayor eficiencia y precisión para describir la compleja geometría de la superficie de catalizador no ideal es de gran interés.

En las últimas dos décadas, las técnicas de Inteligencia Artificial (IA) se han utilizado para generar potenciales de interacción que predicen la energía total con la precisión de los cálculos de mecánica cuántica [13-16]. Uno de los desafíos de

la IA es resolver tareas que podrían ser fáciles de realizar de forma intuitiva por el ser humano pero muy difíciles de describir formalmente, tales como reconocer palabras o, en el caso de las actividades de investigación para el desarrollo de nanomateriales, descifrar a qué sistema cristalino pertenece un material a partir de un patrón de difracción de rayos X; hacer que una máquina resuelva este sistema cristalino de manera intuitiva es un proceso complejo de describir, por lo que diversos grupos de trabajo se han enfocado a resolver mediante la aplicación de técnicas de *Machine Learning* (ML) e Inteligencia Artificial (IA) este problema.

1.1. Inteligencia Artificial

Actualmente, la IA tiene un campo próspero en aplicaciones prácticas en las que, mediante el desarrollo de software inteligente, es posible automatizar el trabajo de rutina, como comprender el habla o imágenes, hacer diagnósticos médicos o realizar investigación científica.

El objetivo de la IA radica en la solución de problemas a través del aprendizaje de experiencias por parte de las computadoras, y la comprensión del mundo en términos de una jerarquía de conceptos, es decir, mediante la generación de variables a partir de la alimentación de datos, mediante la aplicación de reglas matemáticas que integren una función que pueda describir de forma futura el problema, ya sea para reconocimiento facial o para describir las propiedades de un catalizador.

Un subcampo de la IA es *Machine Learning* (en español, aprendizaje de máquina o aprendizaje automático) [17]. Mediante la aplicación de ML se busca la solución de problemas de forma automática, a partir de la información que se le suministre al sistema, evitando que el usuario interactúe lo menos posible con el programa (Fig.1).

Los algoritmos de ML intentan utilizar menos recursos para procesar grandes volúmenes de datos e ir aprendiendo por sí mismos. ML se puede dividir en tres grandes categorías: Aprendizaje Supervisado, Aprendizaje No Supervisado y *Reinforcement* o Reforzamiento [18].

En el Aprendizaje Supervisado (Figura 2), los datos empleados en el entrenamiento, incluyen las variables para la construcción del algoritmo y la solución deseada, también llamada etiqueta, como se aprecia en el esquema de la Figura 2. Por ejemplo, en el procesamiento de fotos de animales es necesario ingresar las

imágenes, los filtros a utilizar y la etiqueta que corresponde a la foto del animal, o en la predicción de costos de viviendas es necesario alimentar las características de la misma (número de cuartos, metros cuadrados de construcción, baños, etc.), y el costo de la vivienda, y con todos estos datos generar un algoritmo que se pueda usar de manera automática.

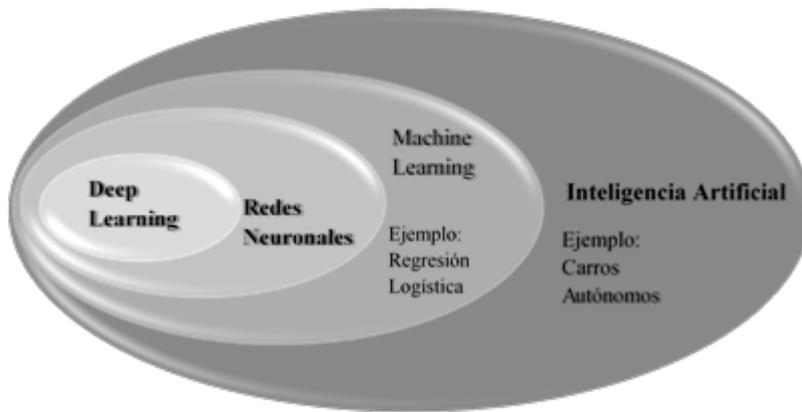


Figura 1. Diagrama de Venn que muestra como *Machine Learning* representa a un tipo de Inteligencia Artificial, y algunos enfoques de la Inteligencia Artificial.

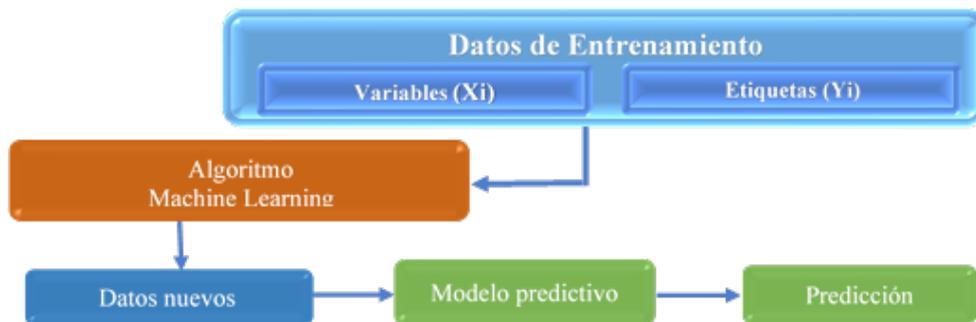


Figura 2. Esquema del modelo de Aprendizaje Supervisado.

En el Aprendizaje No Supervisado los datos de entrenamiento no incluyen las etiquetas por lo que el algoritmo intentará clasificar o descifrar la información por sí solo. Un ejemplo en el que se usa es para agrupar la información recolectada sobre usuarios en una Web, que detecte diversas características en común, lo cual se usa en las aplicaciones de compras en línea.

El Aprendizaje por Reforzamiento (Figura 3) consiste en un agente autónomo que explora un espacio desconocido y determina las acciones a realizar mediante

prueba y error, delimitado por reglas establecidas, aprendiendo por sí mismo y obteniendo recompensas y/o penalizaciones de acuerdo con sus movimientos en el espacio o de cada interacción que realice. Se ha aplicado en juegos como ajedrez y Go ^[19] (mediante el software Deep-blue y Alpha-Go), entre otros.

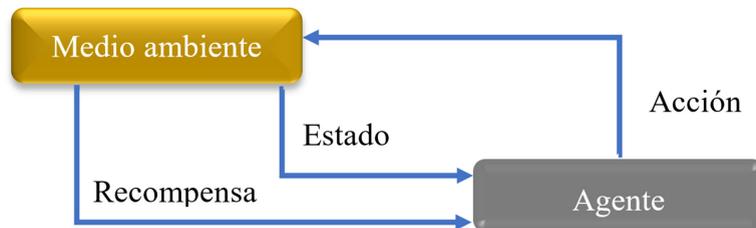


Figura 3. Esquema del modelo de Aprendizaje por Reforzamiento.

Redes Neuronales Artificiales

Cabe señalar que las Redes Neuronales Artificiales (RNA) se desarrollaron para estudiar el procesamiento de señales en el cerebro. En 1943 se introdujeron las primeras RNA [20], que en las décadas siguientes han evolucionado hacia una amplia variedad de algoritmos que han encontrado diversas aplicaciones para reconocimiento de patrones y clasificación de datos [21]. Las RNA tienen la capacidad de aproximar funciones desconocidas con alta precisión, basándose en un conjunto conocido de valores de la función ^[22,23]. En la última década han evolucionado notoriamente (en paralelo a la mayor capacidad tecnológica de procesamiento, memoria RAM, bibliotecas, etc.), y están logrando impresionantes resultados para analizar textos y síntesis de voz, traducción de idiomas, procesamiento de lenguaje natural, visión artificial, análisis de riesgo, clasificación y predicción y, hace un par de décadas, la investigación de nanomateriales.

La Figura 4 muestra el esquema sintetizado de la RNA, compuesta de diferentes capas interconectadas por nodos: la capa de entrada son las variables o dimensiones para construir la función a analizar, la cual está dada por un vector $X = \{X_i\}$, que representa las características del problema a resolver. Todos los nodos están conectados a los nodos de las capas vecinas, y la cantidad de información que se transmite de una neurona a otra está dado por los parámetros del peso. Estos pesos son ajustados para generar una función flexible y precisa. El nodo de la capa de salida es el valor de referencia u objetivo, también llamado etiqueta.

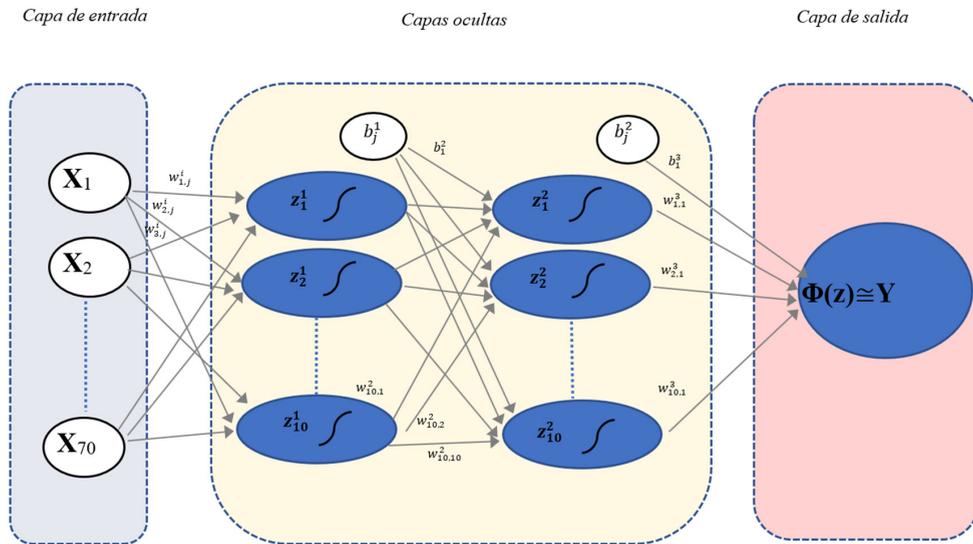


Figura 4. Esquema sintetizado de Red Neuronal Feed Forward.

La arquitectura de la RNA está definida por el número de capas y los nodos de cada capa; la notación corta específica de la arquitectura en la Figura 4 es 70-10-10-1. De acuerdo con la información de la capa de entrada y la arquitectura dada, la información de salida de la RNA depende de los valores numéricos de los pesos.

Hay dos tipos diferentes de pesos, los pesos de conexión entre capa y capa, etiquetados por w_{kj}^i , conectado el nodo k en la capa i , con el nodo j en la capa $l = i + 1$. Los pesos de sesgo b_j^i están conectados a los nodos j de la capa l . Como primera etapa, en cada nodo de la primera capa oculta se evalúa una combinación lineal de los nodos en la capa de entrada. Como todos los pesos en la primera interacción toman valores aleatorios, se obtiene un valor diferente en cada nodo. Posteriormente, se aplica una función de activación no lineal f_j^1 a la suma en cada nodo j en la capa i . Finalmente, en cada nodo j en la primera capa oculta, se obtiene un número \tilde{x}_j^1 ;

$$\tilde{x}_j^1 = f_j^1 \left(b_j^1 + \sum_{i=1}^{70} w_{kj}^1 X_i \right)$$

Estos valores se pasan a los nodos de la segunda capa oculta y se multiplican por los pesos de conexión. Se realiza la sumatoria de los resultados y nuevamente se aplica una función de activación. Finalmente, los valores de los nodos en la segunda capa oculta se multiplican por los pesos de conexión y se realiza la sumatoria, se puede utilizar una función lineal o una función suavizada como

función de activación para evitar cualquier restricción en el rango de valores y se obtiene el valor del nodo en la capa de salida, que está representado como el valor objetivo o etiqueta.

Uno de los ingredientes clave de los algoritmos supervisados de ML es la función objetivo definida (calculada), que debe optimizarse durante el proceso de aprendizaje. Esta función objetivo es a menudo una función de costo que queremos minimizar, existen diferentes algoritmos de optimización, tales como gradiente descendente, entre otros. En el caso de RNA, podemos definir la función de costo J que ajusta los valores de los pesos en el proceso de entrenamiento, la cual es la suma de los errores al cuadrado, entre el resultado calculado y la etiqueta de clase verdadera (Ec. 2).

$$J(w) = \frac{1}{2} \sum_i (y^i - \phi(z^i)) \quad (2)$$

En la Figura 5, podemos observar un modelo general de los algoritmos de ML: a partir de un conjunto de datos iniciales que se dividen en datos de entrenamiento y de prueba, se genera el algoritmo de ML, generando una función del problema a resolver como un modelo final. Si éste genera el valor deseado, se agregan nuevos valores que no fueron alimentados en el entrenamiento, y si el modelo final no genera la etiqueta deseada, estos datos son alimentados al entrenamiento del algoritmo de ML. Por otra parte, si la etiqueta generada es la adecuada, este modelo será apto para su empleo en nuevas resoluciones del tema entrenado.

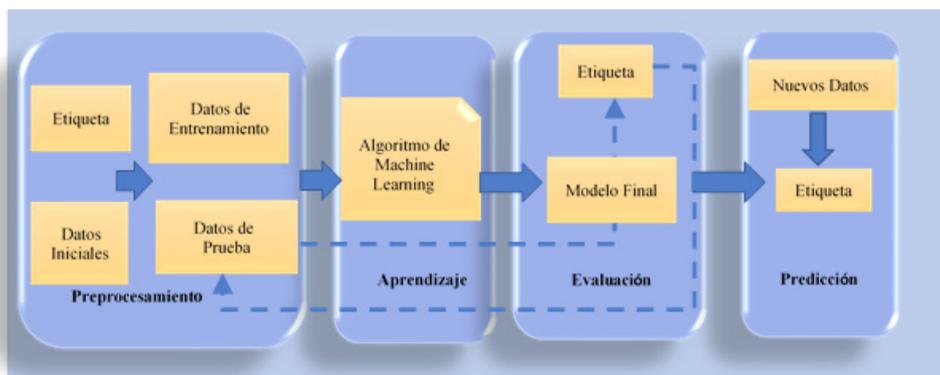


Figura 5. Modelo general de los algoritmos de *Machine Learning*.

ML está cambiando las perspectivas de la física y la química. Un punto importante en la ciencia de materiales es la caracterización de los entornos locales atómicos del material, ya que de ellos dependen sus propiedades. Se espera que

la aplicación de ML al desarrollo de materiales produzca un salto transformador en el ritmo del descubrimiento y diseño de materiales mediante la aceleración de estos procesos.

2. Aplicaciones en la ciencia de materiales utilizando ML

En esta sección se presentan algunas de las principales aplicaciones de los algoritmos de ML en los campos de caracterización de materiales, desarrollo de nuevos materiales y aplicaciones en cálculos moleculares, así como un ejemplo en la integración de la IA, usando robots y metodologías de ML.

2.1. Caracterización de materiales usando ML

2.1.1. Difracción de Rayos X

Sería muy difícil describir a la perfección una estructura cristalina real utilizando solo patrones de difracción de rayos X de polvos (DRX) como fuente de datos, ya que la distribución tridimensional de la densidad de electrones se condensa en una sola dimensión en éstos. La abundancia de datos muchas veces conduce a la superposición de picos, lo que complica la determinación de las intensidades de picos individuales. Es por ello que la simetría de cristal (grupo espacial) no se pueda obtener correctamente a partir de un patrón de DRX de polvos para muchas fases de baja simetría, sin importar qué tipo de herramienta de medición se emplee. Los datos de difracción de un monocristal mejoran esta complicación y facilitan el análisis estructural, en comparación con el uso de difracción de polvos. Sin embargo, aunque recientemente se ha puesto a disposición una técnica de monocristal de tamaño pequeño para DRX [24], la preparación de muestras sigue siendo un desafío.

En el estudio realizado por Park et al [25] donde utilizan Redes Neuronales Convolucionales (CNN¹), se pudo identificar la estructura exacta de estructuras complejas de europios basados en fosforenos, $\text{Ca}_{1.5}\text{Ba}_{0.5}\text{Si}_5\text{N}_6\text{O}_3:\text{Eu}^{2+}$ (empleados en diodos emisores de luz) determinando la estequiometría exacta para estos materiales, identificando el grupo espacial y la clasificación del sistema cristalino, con una precisión en su conjunto de prueba hasta de un 94.99%. Esta CNN fue alimentada con

1. Por sus siglas en inglés CNN, Convolutional Neural Network, Redes neuronales Convolucionales.

150,000 patrones de DRX de polvos, obtenidos a partir de la base de datos ICSD² con su respectiva información cristalográfica, la cual lee los datos medidos del patrón de DRX de polvos como si fuera una imagen, y reconoce el sistema cristalino sin la necesidad de algún análisis teórico, facilitando así el análisis de materiales con configuraciones complejas, proporcionando información sobre su sistema cristalino, los parámetros de red precisos y su estequiometría. En este modelo (Figura 6), la arquitectura de CNN está compuesta por una capa de entrada, tres pares de capas convolucionales y de agrupación, dos capas completamente conectadas y una capa de salida. Cada capa tiene varias neuronas que recopilan información de la capa anterior, y esta información se convierte en un valor específico, utilizando una función de activación del tipo tangente hiperbólica, para ser transferida a las neuronas en la siguiente capa, el tamaño del filtro se reduce a la mitad de una capa a la siguiente.

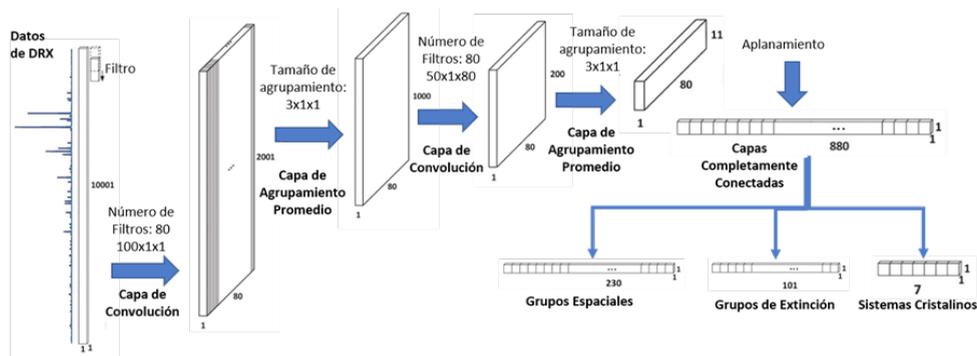


Figura 6. Esquema general de la CNN para el procesamiento de patrones de DRX [25].

2.1.2. Espectroscopía XANES

Espectroscopía de absorción de rayos X en la región cercana al borde (XANES por las siglas de su nombre en inglés: (X-ray Absorption Near Edge Spectroscopy) es una técnica empleada para sondear los entornos locales (es decir, las simetrías de coordinación atómica, el número y las identidades químicas de los átomos vecinos y los estados de oxidación) en un material que presente una fase amorfa [26-28]. Un análisis típico de XANES se basa en comparaciones entre espectros de compuestos conocidos, medidos experimentalmente. Se han reportado intentos de interpretaciones cuantitativas de los espectros XANES utilizando el análisis de componentes principales [29,30] y métodos de deconvolución

2. Inorganic Crystal Structure Database.

lineal, con los cuales se busca separar los resultados de XANES de un sistema de múltiples componentes en espectros de componentes individuales, que proporcionen una base estadística para estimar la presencia y las proporciones de especies individuales; sin embargo, estas técnicas son difíciles de aplicar a sistemas que no tienen espectros de referencia bien establecidos. Los cálculos moleculares teóricos basados en DFT, enfoques de dispersión múltiple completa y enfoques de la ecuación de Bethe-Salpeter [31], proporcionan un medio alternativo para la obtención del espectro XANES de cualquier material. El análisis por XANES es un desafío debido a su sensibilidad a muchos factores, incluidos el número de coordinación, la hibridación orbital, el estado del spin, el estado de oxidación y la simetría de los átomos de absorción central. Adicionalmente, el análisis de XANES a menudo es cualitativo y contrastante, y requiere espectros de referencia de compuestos que pueden no estar disponibles. El trabajo de Zheng et al. [32], presenta un enfoque basado en ML que predice directamente las etiquetas del entorno atómico a partir de XANES, empleando un gran conjunto de datos de XANES computarizado.

La extracción de información del entorno de coordinación de XANES es similar a la de reconocimiento de imágenes y en este campo las técnicas de ML han avanzado mucho. Timoshenko et al. [33] reportan que, a partir de redes neuronales, se pueden predecir el número de coordinación de los átomos de Pt utilizando espectros de XANES de nanopartículas metálicas. Carbonet et al. [34], usaron CNN para predecir los entornos de coordinación 3d de especies de metales de transición a partir de espectros de XANES, con precisión de 86%; sin embargo, su trabajo se centró en tres tipos de coordinaciones bien definidas: tetraédrica, piramidal cuadrada y octaédrica, en el cual el entorno dominante octaédrico constituye el 64 % de los datos totales. Por ello, es necesario en el caso de catalizadores, desarrollar un enfoque que describa los entornos locales de los óxidos.

Zheng et al. [32], presentan un modelo de clasificación a partir de un conjunto de árboles de decisión, utilizando un subconjunto de datos de espectros de XANES, que promedia la salida de los árboles de decisión para mejorar su precisión y reducir así posibles sobreajustes, como ocurrió en estudios anteriores. Este modelo (Figura 7) fue entrenado a partir 190,000 espectros de estructura de borde cercano de absorción de rayos X (K-edge). Este estudio considera un número de coordinaciones de hasta 12, y un total de 25 motivos de coordinación distintos, con un enfoque que proporciona una descripción razonablemente completa de la geometría local en cristales, y consigue un poder de predicción de 85.4%, y

un puntaje Jaccard de 81.8 % de todos los entornos de coordinación asociados para 33 elementos catiónicos en óxidos, cubriendo la mayoría de las especies de cationes relevantes desde el punto de vista tecnológico, abarcando elementos alcalinos, metaloides, metales de transición, metales postransicionales y carbón; los átomos con un peso atómico mayor a 52 no se tomaron en cuenta. Los modelos resultantes de estos espectros pueden ser aplicados directamente para identificar entornos de coordinación experimentales de XANES con una pérdida mínima de precisión. Este algoritmo generó una aplicación web que puede identificar entornos de coordinación de K-edge XANES con una precisión de hasta 80 % para el análisis de los espectros <https://xas.crystals.ai/>.

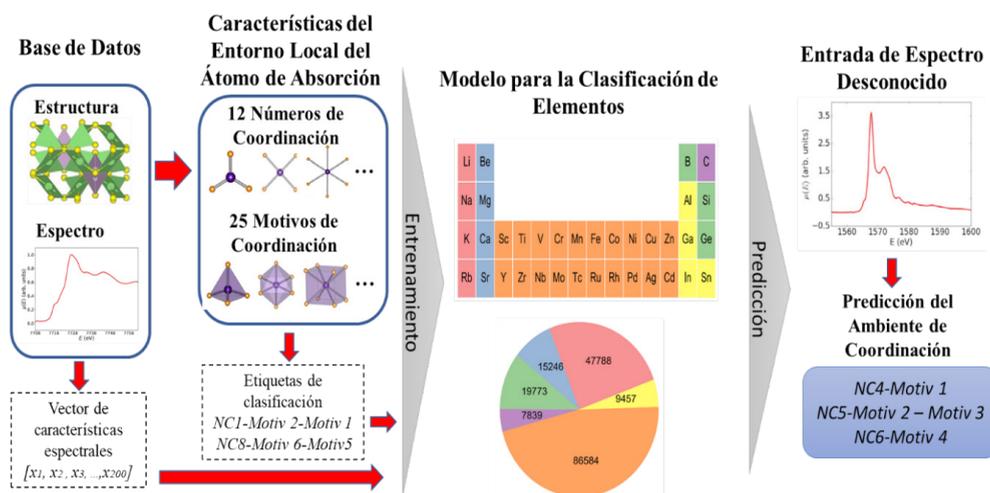


Figura 7. Flujo de trabajo del algoritmo de identificación del entorno de coordinación [32].

2.1.3. Espectroscopia RAMAN

La espectroscopia RAMAN es una técnica espectroscópica empleada en química y física de la materia condensada para estudiar modos de baja frecuencia (vibratorios, rotatorios, etc.) basándose en los fenómenos de dispersión inelástica (dispersión RAMAN) de la luz monocromática de un láser en el espectro de luz visible, infrarrojo cercano, o ultravioleta cercano, donde la luz láser interactúa con fonones u otras excitaciones en el sistema, provocando un desplazamiento hacia arriba o hacia debajo de la energía de los fotones del láser, lo que genera información acerca de los modos vibracionales del sistema. En esta técnica la línea base del espectro se origina principalmente por la fluorescencia del material, y

puede ser más intensa que la dispersión RAMAN real en varios órdenes de magnitud, por lo que la corrección de la línea de base es un problema latente. Lui et al [35] reportan el empleo de CNN de acuerdo con el enfoque del tratamiento de imágenes y clasificador de imágenes, colocando filtros a través de redes neuronales completamente conectadas y, a partir de los datos de la base de datos RRUFF, obtener los espectros RAMAN con su respectiva estructura [36], corrigiendo estos espectros mediante la eliminación de la línea de base, así como los rayos cósmicos. El conjunto de datos de entrada generados fueron 5168 espectros en total, con información de 1671 diferentes tipos de minerales, así como datos adicionales de entrada para la alimentación de las redes neuronales, desplazando cada espectro de izquierda a derecha unos números de onda, agregando ruido aleatorio, proporcional a la magnitud en cada número de onda. Para compuestos con más de un espectro se tomó la combinación lineal de todos sus espectros, generando una mayor cantidad de muestras y de variables que se alimentaron a la red neuronal, y con una mayor cantidad de información se obtiene un algoritmo con mayor poder de predicción. Como se observa en el diagrama presentado por dichos autores (Figura 8), se obtiene una CNN con diferentes tipos de patrones de entrada y operadores de agrupación, que extraen las estructuras más importantes.

En este estudio se presentó una solución empleando CNN, clasificando espectros RAMAN, con una eficiencia de hasta 96 %, lo cual evita la necesidad de pre-procesamiento de estos espectros. Esta metodología es aplicable a otros métodos de espectroscopía, especulando que se pueden generar algoritmos muy

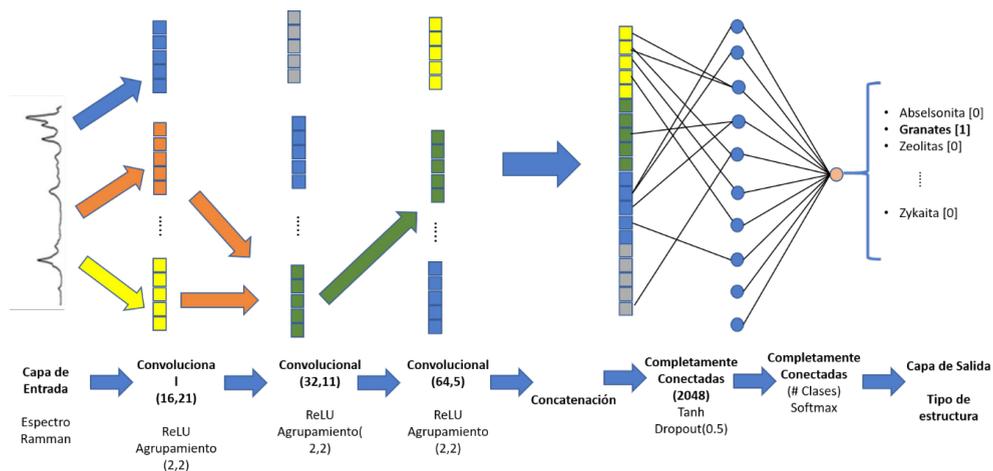


Figura 8. Diagrama de la CNN propuesta para el reconocimiento del espectro RAMAN [35].

efectivos para diferentes tipos de estructuras, por lo que se puede generar una transferencia de aprendizaje donde en un futuro se podrían combinar estructuras y diferentes técnicas de espectroscopía, como ha sucedido con aplicaciones de reconocimiento de objetos.

2.2. Cálculos de estructura electrónica

El estudio de las propiedades estructurales, energéticas y dinámicas de la materia condensada para el desarrollo de materiales requieren una adecuada descripción de las interacciones atómicas. El uso de DFT para los cálculos de primeros principios proporciona una descripción precisa de muchos sistemas complejos, en particular para sólidos y superficies, por lo cual se ha convertido en una herramienta estándar para estudiar desde la ciencia de materiales hasta la bioquímica [37,38].

A pesar de los resultados exitosos, la investigación de procesos químicos mediante simulaciones por computadora a menudo está limitada por los altos costos computacionales involucrados en los cálculos de un número considerable de configuraciones atómicas, permitiendo calcular solo unos cientos de átomos y no los requeridos para el estudio de catalizadores de millones de átomos.

En años recientes se ha trabajado en el desarrollo de potenciales interatómicos más eficientes que, mediante el uso de formas funcionales simplificadas basadas en aproximaciones físicamente razonables, describan estas interacciones. Una propuesta consiste en calcular los puntos de energía potencial en la superficie, que es una función de alta dimensión que produce la energía potencial si se suministran las coordenadas atómicas, pudiendo realizar una evaluación mucho más rápida, permitiendo extender la magnitud y tiempo de las simulaciones de dinámica molecular significativamente, así como el uso de miles de átomos en la simulación.

Muchos estudios de potenciales de interacción atómica utilizando redes neuronales se han basado en el enfoque generado por Behler-Parrinello [39], usando redes neuronales de alta dimensionalidad basados en la contribución energética de cada tipo de átomo, mediante su entorno químico local.

Los datos de entrada a esta red neuronal son cálculos de primeros principios DFT, de configuraciones atómicas con algunos cientos de átomos y una energía calculada del compuesto a estudiar. Estas configuraciones necesitan un tratamiento de datos para ser alimentadas a la red neuronal, en la cual las

interacciones interatómicas se describen por medio de un conjunto de funciones Gaussianas, que generan huellas dactilares estructurales de ciertas configuraciones; éstas describen las funciones radiales y angulares del entorno químico local para cada combinación de especies atómicas, usando la notación de las bases de la función radial G_i^2 y las bases de la función de angular G_i^4 .

La función radial centrada en el átomo i , G_i^2 está definida como:

$$G_i^2 = \sum_{j \neq i}^N e^{-\eta(R_{ij}-R_s)^2} \cdot f_c(R_{ij}), \quad (3)$$

Los parámetros η y R_s definen el ancho y el centro de las funciones de Gauss, respectivamente. Estos valores son ajustables, siendo R_{ij} la distancia entre los átomos i y j , $\vec{R}_{ij} = \vec{R}_i - \vec{R}_j$.

La función de corte f_c (Ec. 4) permite tener un suave truncamiento a las funciones de Gaussianas, radial y angular.

$$f_c(R_{ij}) = \begin{cases} 0.5 \times \left[\cos\left(\frac{\pi R_{ij}}{R_c}\right) + 1 \right] & \text{for } R_{ij} \leq R_c \\ 0 & \text{for } R_{ij} > R_c \end{cases} \quad (4)$$

La función angular centrada en el átomo i , está definida como:

$$G_i^4 = 2^{1-\zeta} \sum_{j \neq i} \sum_{k \neq ij} \left[(1 + \lambda \cdot \cos\theta_{ijk})^\zeta \cdot e^{-\eta(R_{ij}^2 + R_{ik}^2 + R_{jk}^2)} \cdot f_c(R_{ij}) \cdot f_c(R_{ik}) \cdot f_c(R_{jk}) \right], \quad (5)$$

Mientras que las funciones radiales se construyen para cada par de átomos, las funciones radiales dependen de todos los tripletes de átomos en la estructura, combinando el coseno de los ángulos $\theta_{ijk} = \frac{\vec{R}_{ij} \cdot \vec{R}_{ik}}{R_{ij} R_{ik}}$ centrado en el átomo i , donde el parámetro λ puede asumir el valor $+1$ y -1 , y el valor de ζ determina el parámetro angular.

La sumatoria de las funciones (Ec. 3 y Ec. 5) se extiende sobre todos los átomos dentro del radio de corte R_c ; la representación de las funciones de simetría radial y angular se muestra en la Figura 9.

La Figura 10 muestra la manera en que se genera una red neuronal para cada tipo de átomo, donde su capa de salida funciona como una sumatoria de energías, cuyo valor se acerca a la energía total de la configuración que fue alimentada, generando así una función del potencial de energía para un sistema específico con una alta precisión y eficiencia, acercándose a los cálculos de primeros principios por DFT, en el orden de 1meV/átomo.

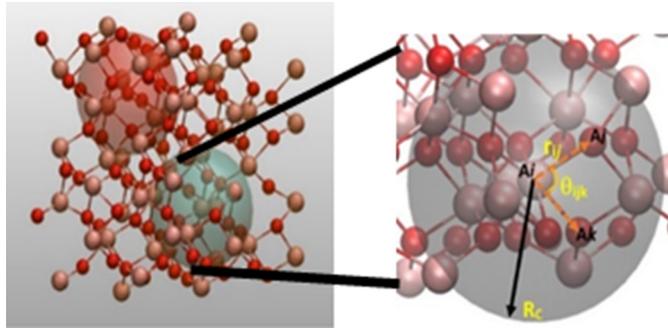


Figura 9. Representación del ambiente químico local atómico de acuerdo con el radio de corte (R_c).

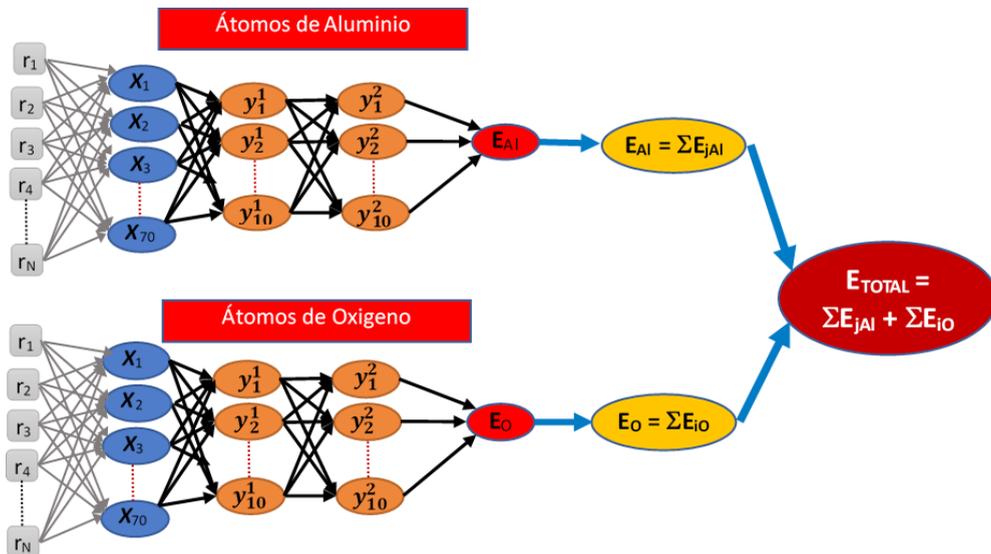


Figura 10. Representación de la red neuronal del sistema de α -alúmina, red neuronal para cada tipo de átomo.

2.3. Búsqueda de nuevos materiales

La forma tradicional de descubrir un material ha sido mediante ensayo y error: proponiendo modelos para explicar la estructura cristalina de los materiales conocidos y a través de un modelo, se diseña y sintetizan materiales, esperando que el material resultante presente las propiedades del esperado en el diseño. Adicionalmente, se han usado como apoyo cálculos cuánticos ab-initio para probar la estabilidad de la distribución atómica de compuestos propuestos, los cuales conllevan un alto costo computacional para su realización. Gómez-Bokhimi [40],

reportan el uso de un algoritmo de ML para predecir nuevos materiales tipo perovskita a partir de información cristalográfica de bases de datos.

Los materiales tipo perovskita cuentan con estructuras singulares, y se emplean en desarrollo de materiales piezoeléctricos [41], superconductividad a altas temperaturas y celdas solares [42, 43], entre otros. La simetría más común de las perovskitas, es la cúbica (grupo espacial $Pm\bar{3}m$), en la cual existen tres tipos de iones con diferentes sitios geométricos. Los cationes ocupan sitios dodecaédricos, y octaédricos, los aniones se encuentran en los vértices del octaedro y los octaedros se conectan compartiendo vértices, aunque se han encontrado perovskitas con otros sistemas cristalinos debido a una reducción de simetría de los cristales.

A partir de la información cristalográfica, tomada de la base de datos Crystallography Open Database (COD) [44], se generaron 2862 muestras que se alimentaron a la red neuronal, con lo que se obtuvo la información respectiva a cada átomo, sus sitios de Wyckoff a partir del grupo espacial y la especie atómica. Con esta información se generaron nuevas variables, tomando en cuenta radio atómico promedio y electronegatividad promedio, a partir de los cuales se generan relaciones de los radios atómicos, de acuerdo con el sitio de Wyckoff. Posteriormente, se realiza la descripción del entorno químico local, tomando en cuenta los factores geométricos del empaquetamiento del cristal y el factor de tolerancia de Goldschmidt. Con esta información, es posible definir para este caso si el compuesto estudiado tiene estructura perovskita (Figura 11), al generar con el valor en la capa de salida un clasificador de estructuras: material perovskita (1) o no perovskita (0).

Para este sistema no fue necesario el uso de cálculos de mecánica cuántica, pero éstos sí se utilizaron para validar la predicción realizada por la red neuronal. La red neuronal artificial, entrenada con características basadas únicamente en datos empíricos condujo a puntajes superiores al 96% en la clasificación de compuestos cristalinos como estructuras de perovskita o no perovskita, y la red neuronal permitió no solo lidiar con las estructuras de perovskita cúbica de alta simetría, sino también con aquellas donde hay rotación entre octaedros.

Los alcances de esta investigación sugieren que la metodología actual puede aplicarse a otros sistemas de cristal con más de cuatro sitios. Este enfoque puede servir para desarrollar más modelos de clasificación binaria para otros tipos de estructuras como silicatos complejos, espinelas o wurtzitas. El éxito del presente

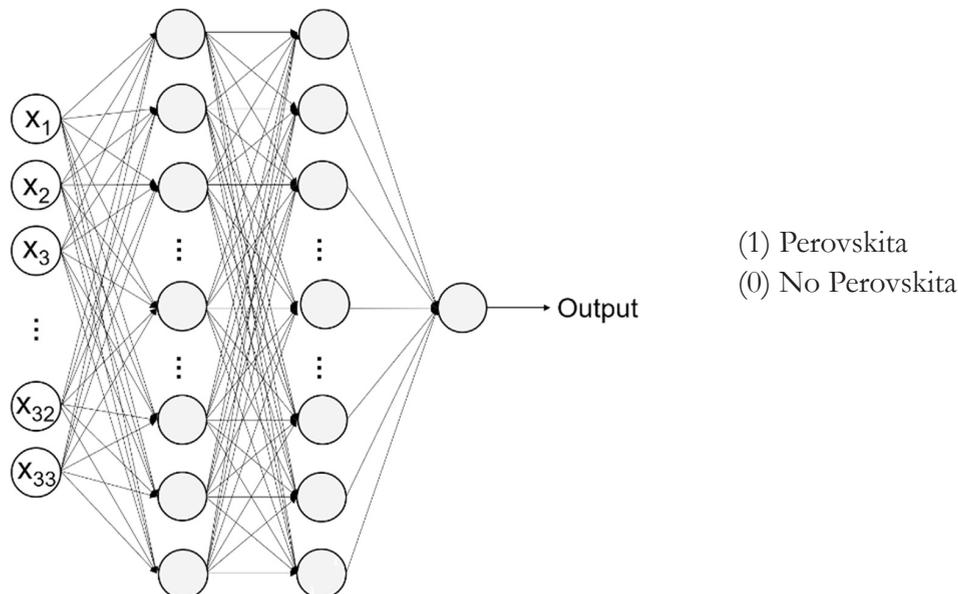


Figura 11. Arquitectura de Red Neuronal clasificadora de estructura perovskita.

trabajo también sentó un precedente para entrenar a las redes neuronales para clasificar un compuesto en una variedad de estructuras cristalinas.

2.4. Automatización del proceso de estudios de materiales

El descubrimiento y desarrollo de nuevos materiales para su aplicación a procesos catalíticos de producción de energía son esenciales para una transición a una economía baja en carbono. Unir las innovaciones tecnológicas en materia de automatización, robótica y ciencias de la computación con enfoque en química, síntesis y caracterización de materiales permitirá acelerar las actividades de investigación y desarrollo tradicionales, tanto en la industria como en la academia.

El desarrollo de nuevos algoritmos integrados de IA y robótica en plataformas totalmente autónomas es imprescindible para alcanzar estos objetivos. Aspuru-Guzik [45] reportan un estudio enfocado al desarrollo de materiales, en el cual se integra la detección virtual de alto rendimiento, planificación de síntesis automatizada, laboratorios automatizados y algoritmos de aprendizaje automático.

Además de reducir en un orden de magnitud los tiempos en el desarrollo de nuevos materiales, este enfoque integrado busca reducir los costos asociados

con el descubrimiento inicial y con ello, el costo de los productos finales. Esta propuesta se basa en el uso de robots para la realización de experimentos que generen un análisis de datos; estos datos a su vez generen nueva información y comprensión de la misma, y luego utiliza un algoritmo de ML para diseñar nuevos experimentos optimizados enfocados en el objetivo específico de la investigación, generando así un ciclo virtuoso en estas tareas.

Un ejemplo de experimentación automatizada, propuesto por Aspuru-Guzik [45] se esquematiza en la Figura 12. El procedimiento comienza con la identificación de un espacio de solicitud de candidatos para un problema determinado. Los prospectos prometedores de esta biblioteca se identifican, potencialmente a través de la detección computacional, y se reducen aún más al identificar las moléculas sintéticamente accesibles. Finalmente, las limitaciones de los sistemas robóticos disponibles se tienen en cuenta antes de comenzar la síntesis y caracterización automatizadas.

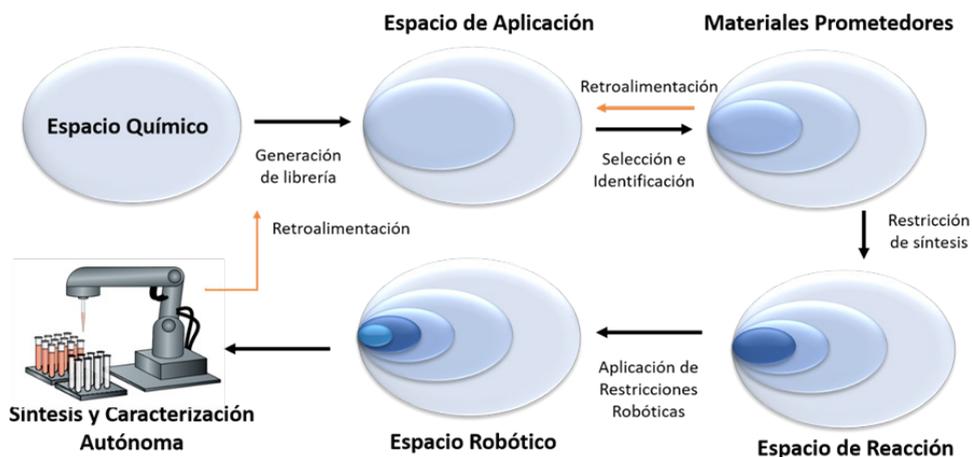


Figura 12. Flujo de trabajo de un enfoque de circuito cerrado para el descubrimiento de materiales autónomos [45].

La retroalimentación de la experimentación *in situ* se utiliza para ajustar el modelo, creando el espacio de aplicación para la próxima iteración de este ciclo. Otros mecanismos de retroalimentación en varias etapas del ciclo ayudan a garantizar que los candidatos sean compatibles con todas las etapas del ciclo, y reduzcan la prueba y el error a largo plazo. Una vez construida, esta función se utiliza para proponer el siguiente experimento. El modelo se actualiza y avanza hacia la maximización del rendimiento de la reacción en función de las condiciones predefinidas.

3. Conclusiones

Vivimos en una época en la que abunda la información; mediante la aplicación de algoritmos de ML es posible convertir esa información en conocimiento. En los últimos años se han aplicado algoritmos poderosos para, empleando la información contenida en poderosas bibliotecas y librerías en su mayoría de código abierto, detectar patrones en esta información y hacer predicciones sobre eventos futuros. En este estudio se presentan algunos ejemplos de la aplicación e integración de algoritmos al desarrollo de catalizadores en ciencia de materiales. Lo interesante en estos algoritmos es que cada ejemplo acopla información de su problema, ya sea para describir los entornos químicos locales (por medio de interacciones energéticas a partir de ecuaciones Gaussianas), o a partir de patrones o espectros usados como tratamiento y clasificación de imágenes, y obtener así el resultado deseado.

Con escasa infraestructura y la aplicación de la metodología se podrá realizar investigación de forma autónoma en ciertas etapas de misma, y mediante su integración, se podrá dedicar más tiempo al desarrollo de nuevas ideas. Adicionalmente, se disminuirá el contacto con compuestos tóxicos y peligrosos y los gastos de operación, y se podrá hacer la planeación de síntesis que se realizará mediante un brazo robótico trabajando 24 horas, e integrar la información obtenida a la investigación.

Actualmente existen pocos grupos de investigación enfocados al desarrollo de algoritmos de ML aplicados a la ciencia de materiales. Su aplicación en este campo podría generar grandes beneficios en el área de catalizadores, empleando algoritmos con eficiencia del 86-96%, y minimizando el requerimiento de capacidad computacional, mediante el uso de esta metodología e información suficiente integrada al algoritmo de ML. Sin duda, un incremento en la disponibilidad de librerías de programación y métodos de optimización que se puedan integrar a un software permitirá realizar el estudio de nuevos materiales de manera más rápida y eficiente.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo económico de los proyectos SIP 20201373 y 20200352, y CONACyT 285711. Ch. Rodríguez agradece las becas recibidas a CONACyT y BEIFI (IPN).

Bibliografía

1. Escudero-Escribano M., Verdaguer-Casadevall A., Malacrida, P., Grønbjerg U., Knudsen B. P., Jepsen A. K., Rossmeisl J., Stephens I. E. L., and Chorkendorff I. (2012). Pt₅gd as a highly active and stable catalyst for oxygen electroreduction. *J. Am. Chem. Soc.*, 134, 16476 – 16479. <https://doi.org/10.1021/ja306348d>.
2. Lim B., Jiang M., Camargo P. H. C., Cho E. C., Tao J., Lu X., Zhu Y. and Xia Y. (2009). Pd-pt bimetallic nanodendrites with high activity for oxygen reduction. *Science*, 324, 1302 – 1305. <https://doi.org/10.1126/science.1170377>.
3. Abyzov, A.M. (2019). Aluminum Oxide and Alumina Ceramics. Review Part 1. Properties of Al₂O₃ and Commercial Production of Dispersed Al₂O₃. *Refract. Ind. Ceram.*, 60, 24-32. <https://doi.org/10.1007/s11148-019-00304-2>.
4. Vozdecky, P.; Roosen, A.; Knieke, C. and Peukert, W. (2010). Direct Tape Casting of Nanosized Al₂O₃ Slurries Derived from Autogenous Nanomilling. *J. Am. Ceram. Soc.*, 93, 1313-1319. <https://doi.org/10.1111/j.1551-2916.2009.03597.x>.
5. Zemanek, M.; Pribyl, R.; Kelar, J.; Pazderka, M.; Stastny, P.; Kudelcik, J.; Trunec, M. and Cernak, M. (2019). Electrical Properties of Alumina-Based Ceramic Barrier Layers for Dielectric Barrier Discharge. *Plasma Sources Sci. Technol.*, 28, 075001. <https://doi.org/10.1088/1361-6595/ab28fa>.
6. Liu, S.; Liu, S.; Zhou, Y.; Piao, Y. Li, G. and Wang. Q. (2018). Transparent ZnO:Al₂O₃ Films with High Breakdown Voltage and Resistivity. *Appl. Phys. Lett.*, 113, 032102. <https://doi.org/10.1063/1.5028513>.
7. Liu, J.; Yan, H. and Jiang, K. (2013). Mechanical Properties of Graphene Platelet-Reinforced Alumina Ceramic Composites. *Ceramics Int.*, 39, 6215–6221. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2013.01.041>.
8. Li, F.; Xu, K.; Dong, C. and Chen, J. (2008). Study on Catalyst Carrier Nano- α -Alumina with High Specific Surface Area. *Front. Chem. China*, 3, 198–202. <https://doi.org/10.1007/s11458-008-0038-8>.
9. Behrens M., Studt F., Kasatkin I., Kuhl S., Havecker M., Abild-Pedersen F., Zander S., Girgsdies F., Kurr P., Knief B. L., Tovar M., Fischer R. W., Nørskov J. K. and Schlögl R. (2012). The active site of methanol synthesis over Cu/ZnO/Al₂O₃ Industrial catalysts, *Science*, 336, 893 – 897. <https://doi.org/10.1126/science.1219831>.

10. Olah G. A. (2005). Beyond oil and gas: The methanol economy. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44, 2636 – 2639. <https://doi.org/10.1002/anie.200462121>.
11. Olah G. A., Goepfert, A. and Prakash G. K. S. (2009). Chemical recycling of carbon dioxide to methanol and dimethyl ether: From greenhouse gas to renewable, environmentally carbon neutral fuels and synthetic hydrocarbons, *J. Org. Chem.* 74, 487 – 498. <https://doi.org/10.1021/jo801260f>
12. Rudolph, M.; Motylenko, M. and Rafaja, D. (2019). Structure model of γ -Al₂O₃ based on planar defects. *IUCrJ*, 6, 116–127. <https://doi.org/10.1107/S2052252518015786>.
13. Blank T. B., Brown S. D., Calhoun A. W., and Doren D. J. (1995). Neural-network models of potential-energy surfaces, *J. Chem. Phys.*, 103, 4129 – 4137. <https://doi.org/10.1063/1.469597>.
14. Lorenz, S.; Scheffler, M. and Gross, A. (2006). Descriptions of Surface chemical reactions using a neural network representation of the potential-energy surface. *Phys. Rev. B*, 73, 115431. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.73.115431>.
15. Behler, J. and Parrinello, M. (2007). Generalized Neural-Network Representation of High-Dimensional Potential-Energy Surfaces. *Phys. Rev. Lett.*, 98, 146401. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.98.146401>.
16. Artrith, N. and Urban, A. (2016). An Implementation of Artificial Neural-Network Potentials for Atomistic Materials Simulations: Performance for TiO₂. *Comput. Mater. Sci.*, 114, 135-150. <https://doi.org/10.1016/j.commatsci.2015.11.047>.
17. Goodfellow, I., Bengio, Y. and Courville, A. *Deep Learning*. MIT Press, 2016.
18. Raschka, S. and Mirjalili, V. *Python Machine Learning*. Pack publishing Ltd. UK, 2017.
19. Hsu, F.-H. *Behind Deep Blue: Building the Computer That Defeated the World Chess Champion*. Princeton University Press, Princeton, NJ, USA. 2002.
20. McCulloch, W., Pitts and W., Bull. *A Logical Calculus of the Ideas Immanent in Nervous Activity*. *Math. Biophys.* 1943, 5, 115.

21. Gasteiger, J. and Zupan, J. (1993). Neural Networks in Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* 32, 503. <https://doi.org/10.1002/anie.199305031>.
22. Scarselli, F. and Tsoi, A. V. (1998). The Graph Neural Network Model. *Neural Networks* 11, 15.
23. Attali, J-G. and Pages, G. (1997). Approximations of functions by a multilayer perceptron: a new approach, *Neural Networks* 10(6), 1069-1081. [https://doi.org/10.1016/s0893-6080\(97\)00010-5](https://doi.org/10.1016/s0893-6080(97)00010-5).
24. Hirosaki, N., Takeda, T., Funahashi, S. and Xie, R.-J. (2014). Discovery of New Nitridosilicate Phosphors for Solid State Lighting by the Single-Particle-Diagnosis Approach. *Chem. Mater.* 26, 4280–4288. <https://doi.org/10.1021/cm501866x>.
25. Park, W. B., Chung, J., Jung, J., Sohn, K., Singh, S. P., Pyo, M., Shin, N. and Sohn, K.-S. (2017). Classification of crystal structure using a convolutional neural network. *IUCrJ* 4, 486-494. <https://doi.org/10.1107/S205225251700714X>.
26. O'Day, P.A., Newville, M., Neuhoff, P.S., Sahai, N. and Carroll, S.A. (2000). X-ray absorption spectroscopy of strontium(II) coordination. *J. Colloid Interface Sci.* 222, 184–197. <https://doi.org/10.1006/jcis.1999.6621>.
27. Chaurand, P., Rose, J., Briois, V., Salome, M., Proux, O., Nassif, V., Olivi, L., Susini, J., Hazemann, J.L., and Bottero, J.y. (2007). New methodological approach for the vanadium K-edge X-ray absorption near-edge structure interpretation: application to the speciation of vanadium in oxide phases from steel slag. *J. Phys. Chem. B*, 111, 5101–5110. <https://doi.org/10.1021/jp063186i>.
28. Silversmit, G., Bokhoven, J.A.V., Poelman, H., Eerden, A.M.J.V.D., and Marin, G.B. (2005). The structure of supported and unsupported vanadium oxide under calcination, reduction and oxidation determined with XAS. *Appl. Catal. B* 285, 151–162. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2005.02.018>.
29. Manceau, A., Marcus, M., and Lenoir, T. (2014). Estimating the number of pure chemical components in a mixture by X-ray absorption spectroscopy. *J. Synchrotron Radiat.* 21, 1140–1147. <https://doi.org/10.1107/S1600577514013526>.

30. Beauchemin, S., Hesterberg, D., and Beauchemin, M. (2002). Principal component analysis approach for modeling sulfur K-XANES spectra of humic acids. *Soil Sci. Soc. Am. J.* 66, 83. <https://doi.org/10.2136/sssaj2002.8300>.
31. Laskowski, R., and Blaha, P. (2010). Understanding the L2,3 X-ray absorption spectra of early 3d transition element. *Phys. Rev. B* 82, 205104. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.82.205104>.
32. Zheng, C.; Chen, C.; Chen, Y. and Ong, S. P. (2020). Random Forest Models for Accurate Identification of Coordination Environments from X-Ray Absorption Near-Edge Structure. *Patterns*. 1, 2, 1000013. <https://doi.org/10.1016/j.patter.2020.100013>
33. Timoshenko, J., Lu, D., Lin, Y., and Frenkel, A.I. (2017). Supervised machine learning-based determination of three-dimensional structure of metallic nanoparticles. *J. Phys. Chem. Lett.* 8, 5091–5098. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcllett.7b02364>.
34. Carbone, M.R., Yoo, S., Topsakal, M., and Lu, D. (2019). Classification of local chemical environments from X-ray absorption spectra using supervised machine learning. *Phys. Rev. Matter.* 3, 033604. <https://doi.org/10.1103/PhysRevMaterials.3.033604>.
35. Liu, J., Osadchy, M., Ashton, L., Foster, M., Solomone, C. and Gibson, J.S. (2017). Deep convolutional neural networks for RAMAN spectrum recognition: a unified solution. *The Royal Society of Chemistry*. 142, 21, 4067-4074. <https://doi.org/10.1039/C7AN01371J>.
36. Lafuente, B. Downs, R. T., Yang, H. and Stone, N. (2015). The power of databases: the RRUFF project. *Highlights in Mineralogical Crystallography*, pp. 1–30. <https://doi.org/10.1515/9783110417104-003>.
37. Car, R. and Parrinello, M. (1985). Unified Approach for Molecular Dynamics and Density-Functional Theory. *Phys. Rev. Lett.* 55, 2471. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.55.2471>.
38. D. Marx and J. Hutter, *Ab initio Molecular Dynamics: Basic Theory and Advanced Methods*. Cambridge University Press, Cambridge, 2009.
39. Behler, J. and Parrinello, M. (2007). Generalized Neural-Network Representation of High-Dimensional Potential-Energy Surfaces. *Phys. Rev. Lett.*, 98, 146401. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.98.146401>.

40. Gómez-Peralta, J and Bokhimi, X. (2020). Discovering new perovskites with artificial intelligence. *Journal of solid Chemistry*, 285, 121253. <https://doi.org/10.1016/j.jssc.2020.121253>.
41. Uchino, K. (2015). Glory of piezoelectric perovskites. *Sci. Technol. Adv. Mater.* 16, 4, 046001. <https://doi.org/10.1088/1468-6996/16/4/046001>.
42. Hancock, C.A., Porras – Vazquez, Keenan, P.J. and Slater P.R. (2015). Oxyanions in perovskites: from superconductors to solid oxide fuel cells. *Dalton Trans.* 44, 10559–10569. <https://doi.org/10.1039/C4DT03036B>.
43. Koh TM, Thirumal K, Soo HS and Mathews N. (2016). Multidimensional Perovskites: A Mixed Cation Approach Towards Ambient Stable and Tunable Perovskite Photovoltaics. *Chem. Sus. Chem.* 9 (18):2541-2558. <https://doi.org/10.1002/cssc.201601025>.
44. Gra_zulis, S., Da_skevi_c, A., Merkys, A., Chateigner, D., Lutterotti, L. Quir_ os, M., Serebryanaya, N.R., Moeck, P. Downs, R.T. and LeBail. A. (2012). Crystallography Open Database (COD): an open-access collection of crystal structures and platform for world-wide collaboration. *Nucleic Acids Res.* 40, D420–D427. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr900>.
45. Tabor, D.P., Roch, L.M., Saikin, S.K., Kreisbeck, C., Sheberla, D., Montoya, J.H. et al. (2018). Accelerating the discovery of materials for clean energy in the era of smart automation. *Nature Reviews Materials*, 3, 5-20. <https://doi.org/10.1038/s41578-018-0005-z>.

CAPÍTULO 1 ÁREA DE SALUD

APLICACIÓN TERAPÉUTICA DE NANODISPOSITIVOS (MEDICAMENTOS INTELIGENTES) PARA LA PREVENCIÓN Y REMEDIACIÓN DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Juan Manuel Vélez Reséndiz¹, Juan Jesús Vélez Arvízu²

¹ESM-IPN, México

²Facultad de Ciencias, UNAM, México

jvelezr@ipn.mx

varjjes@hotmail.com

<https://doi.org/10.3926/oms.404.6>

Vélez-Reséndiz, J.M., & Vélez Arvízu, J.J. (2020). Aplicación terapéutica de nanodispositivos (medicamentos inteligentes) para la prevención y remediación de enfermedades cardiovasculares. En E. San Martín-Martínez (Ed.). *Avances de investigación en Nanociencias, Micro y Nanotecnologías. Volumen II*. Barcelona, España: OmniaScience. 103-124.

Resumen

Actualmente las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de morbimortalidad en el mundo; la aplicación de la nanotecnología es una gran promesa para su prevención y tratamiento. Actualmente se están desarrollando nanodispositivos para la liberación dirigida y controlada de medicamentos en sitios específicos en el organismo, por ejemplo, en células, tejidos, vasos sanguíneos y el corazón, así como para su diagnóstico, detección temprana de enfermedades cardiovasculares y tratamiento individualizado de pacientes. Otra aplicación de los nanodispositivos es la liberación de fármacos para corregir el mal acoplamiento de proteínas defectuosas. Con potentes superefectos, las nanopartículas deben ser capaces de provocar efectos terapéuticos a bajas dosis en periodos prolongados. La fabricación de nanodispositivos y nanoacarreadores deberá llevarse a cabo con un enfoque integral que tome en cuenta las propiedades generales, con la finalidad de evaluar la biocompatibilidad y, en consecuencia, evitar efectos adversos y tóxicos. La investigación intensificada en este campo ayudará a disminuir significativamente la morbimortalidad provocada por las enfermedades cardiovasculares. El presente trabajo incluye una sinopsis que describe algunos de los avances más recientes, relevantes y comunes de la nanomedicina en las ECV.

Palabra clave: Nanomedicina; Nanodispositivos; Nanoacarreadores; Nanotecnología; Enfermedades cardiovasculares; Medicamentos inteligentes; Sistema de liberación de fármacos.

1. Introducción

Las Enfermedades Cardiovasculares (ECV) afectan el corazón y a los vasos sanguíneos del cuerpo humano; de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), estas constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad en países desarrollados y en desarrollo. Cada año mueren más personas por ECV que por cualquier otra enfermedad: 23 millones de personas murieron por ECV en 2011; 30 % de la totalidad de muertes registradas en el mundo [1]. Se pronostica que las ECV continuarán siendo la principal causa de muerte para 2030 [1,2] un desagradable y deshonroso escenario que debe ser enfrentado mediante las ventajas y avances de la nanotecnología.

La nanotecnología se define como la síntesis de partículas y la fabricación de dispositivos a una escala que les permite actuar a nivel molecular. Debido a sus propiedades derivadas del tamaño, las nanopartículas ofrecen la posibilidad de desarrollar nuevas herramientas para el diagnóstico y tratamiento de las ECV. La nanomedicina involucra el uso de moléculas a escala de 10 a 100 nm para propósitos de diagnóstico, tratamiento y prevención [3]. Entre las potenciales aplicaciones clínicas se encuentra la liberación dirigida y controlada de fármacos para maximizar la actividad terapéutica y minimizar los efectos adversos. La mayoría de las investigaciones están enfocadas al diagnóstico y tratamiento de las ECV utilizando nanopartículas (NP), por ser la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad. Sin embargo, los investigadores están estudiando las NP para uso en síndromes coronarios agudos, procedimientos de revascularización, aneurisma aórtico, insuficiencia cardíaca, infarto agudo al miocardio, eventos cerebrovasculares, hipertensión, trombosis y otros padecimientos cardiovasculares. El diseño y caracterización de nanosistemas, validaciones preclínicas y clínicas y análisis toxicológicos son ejemplos de estudios en desarrollo, cuya finalidad es evitar la aparición de placas ateromatosas y eventos cerebrovasculares mediante imagenología y tratamiento preventivo [4].

Debido a su tamaño y propiedades fisicoquímicas de adaptación, los nanomateriales son estructuras con aplicación biomédica en imagenología, diagnóstico, tratamiento y medicina regenerativa [5].

El tratamiento actual de las ECV incluye fármacos, la intervención coronaria percutánea con endoprótesis y la cirugía de revascularización coronaria. La mayoría de las complicaciones se derivan de estas modalidades terapéuticas, como la toxicidad sistémica por el medicamento o la trombosis con interven-

ción coronaria percutánea. La nanomedicina ha surgido como una estrategia para evitarlas [6].

El presente trabajo, como se mencionó, incluye una sinopsis que describe algunos de los avances más recientes, relevantes y comunes de la nanomedicina en las ECV. A corto plazo, existe la posibilidad de desarrollar nanoacarreadores tanto para la administración como para la liberación dirigida y controlada de fármacos y ser empleados en procedimientos diagnósticos destinados a prevenir, atenuar y curar. A largo plazo, robots para nanocirugía y el uso de NP para impedir o corregir defectos y el mal acoplamiento de proteínas, está en curso. La investigación en este campo podrá disminuir la morbimortalidad de las ECV.

Además de la capacidad para actuar a bajas dosis y aumentar la ventana terapéutica, las NP pueden provocar respuestas al estrés celular que compensen los mecanismos sistémicos por más tiempo [7]. Los nanodispositivos podría ingresar al tejido cardíaco y a la circulación sanguínea para liberar directamente el principio activo en sitios específicos, lo cual reduciría aún más la toxicidad e incrementaría los efectos terapéuticos. Finalmente, la unión y el mal acoplamiento de las proteínas en nanoagregados que varía en morfología y tamaño representan un área relativamente nueva de investigación. Varios metabolitos intracelulares que controlan el acoplamiento de las proteínas, así como las interacciones con otras proteínas pueden ser objetivos para las NP [5-8]. El entendimiento fundamental de los procesos moleculares que conducen al mal acoplamiento y a la autoagregación de las proteínas implicadas en la aparición de las ECV podría proporcionar más información acerca del funcionamiento de estas, lo que ayudaría al diseño de nuevas estrategias terapéuticas.

1.1. Aneurisma aórtico

La identificación del paciente con aneurisma aórtico abdominal es útil para el tratamiento. El grosor, la forma de la pared arterial y el trombo intraluminal son de gran importancia para la predicción de la ruptura de los aneurismas aórticos abdominales. La definición de los contornos interno y externo de la pared de la aorta permite distinguir entre la pared del vaso y el trombo intraluminal. Este método funciona en un modelo de forma activa e información estadística de la textura [9]. Existe alta correspondencia entre las medidas automáticas y manuales de las áreas de la pared del vaso. Los nanodispositivos facilitan este procedimiento.

1.2. Infarto agudo al miocardio e insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca es un síndrome complejo derivado de múltiples causas heredadas o adquiridas de la estructura o función cardiaca. El IAM es causa de la insuficiencia cardiaca y continúa siendo un problema creciente en términos de morbilidad, mortalidad y costos. Los tratamientos farmacológicos han demostrado ser eficaces en la disminución y regresión de la hipertrofia cardiaca, remodelación miocárdica y disminución de la morbimortalidad [10], sin embargo, su pronóstico es pobre.

Las NP magnéticas pueden ser multifuncionales para una liberación dirigida, prolongada y selectiva de los fármacos. Las NP polifuncionales con PLGA (*poly lactic-co-glycolic acid*) han sido diseñadas con una estructura nuclear acorazada que actúa como un vector robusto para la encapsulación y liberación de péptidos y proteínas. Además, el factor de crecimiento endotelial vascular podría ser liberado de forma específica en el tejido cardiaco del miocardio infartado, para ayudar a regenerar la vasculatura y las células madre mesenquimales en el IAM [11].

En los pacientes con dolor torácico estable inducido por ejercicio, la angina microvascular es el diagnóstico más probable. Hallazgos clínicos y resultados de las pruebas de diagnóstico sugieren que la angina de pecho es causada por disfunción coronaria microvascular, pero se requiere el diagnóstico definitivo para la demostración del deterioro por la disfunción coronaria microvascular o vasoconstricción aumentada [12]. El uso de las NP es de gran utilidad en el análisis, diagnóstico y tratamiento.

1.3. Inflamación aguda y crónica

Los nanoacarreadores pueden ser causados para el tratamiento de la inflamación en los revestimientos de las células endoteliales de los vasos sanguíneos. Los nanoacarreadores pueden ser utilizados para ser dirigidos a células endoteliales y, por tanto, facilitar la penetración a este tejido. Varios marcadores de superficie endotelial, incluyendo peptidasas y moléculas de adhesión, se han identificado como objetivos blancos para este propósito [13]. La unión de los nanoacarreadores a estas moléculas permite la liberación selectiva de fármacos a través y dentro de la capa endotelial, proporcionando efectos terapéuticos inalcanzables por sus contrapartes no dirigidos (Figura 1).

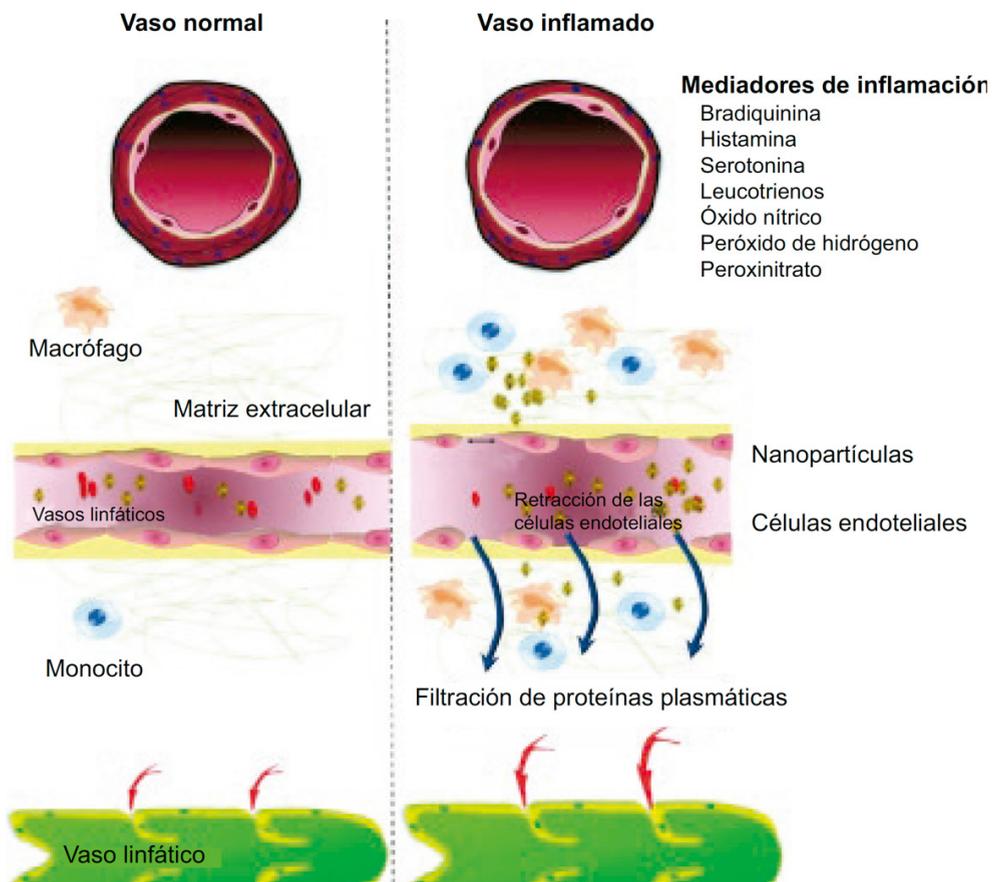


Figura 1. Comparación entre un vaso normal y un vaso inflamado para su restauración mediante el uso de NP.

Hay receptores específicos que pueden atenuar la inflamación mediante la modulación en la expresión de genes inflamatorios clave. Estos receptores y sus ligandos son objetivos atractivos para la atenuación de la inflamación del tejido endotelial vascular mediante NP poliméricas [14,15]. Para el monitoreo y tratamiento de las ECV inflamatorias pueden diseñarse estrategias de liberación dirigida y controlada de fármacos o agentes de contraste a sitios específicos con NP basadas en polímeros biodegradables.

Además, algunos agentes antiinflamatorios (por ejemplo, bioterapéuticos) requieren la liberación precisa dentro de los compartimientos subcelulares. La liberación óptima en los sitios deseados podría mejorar el efecto de los efectos antiinflamatorios; con este propósito han sido diseñados y explorados diversos

nanoacarreadores para su liberación en células endoteliales [16]. Es necesario un análisis riguroso para cuantificar los efectos terapéuticos adversos y costo-beneficio y la utilidad clínica en el manejo y control de la inflamación aguda y crónica.

Actualmente se ha reportado que el superóxido dismutasa conjugada con anticuerpos provee la liberación dirigida dentro de los endosomas endoteliales, mitigando la activación inflamatoria endotelial por citocinas y agonistas de receptores tipo Toll [17]. Hay evidencia de que el papel principal del superóxido intracelular es mediar la activación proinflamatoria del endotelio. Los nanoacarreadores ayudarían a elucidarlo.

1.4. Aterosclerosis

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica inflamatoria, crónica y progresiva que se inicia por la disfunción endotelial y posteriormente se amplifica por el estrés oxidativo, el depósito de lípidos y el reclutamiento de monocitos. Esta infección ocurre entre diferentes células, factores quimiotácticos, moléculas de adhesión y lipoproteínas de baja densidad en el subendotelio. Los sistemas nanoparticulados con aplicaciones diagnósticas y terapéuticas para la liberación dirigida y controlada en sitios específicos de lesiones ateroscleróticas, así como nanomateriales adecuados para implantes cardiovasculares pueden ofrecer soluciones a deficiencias terapéuticas actuales. Diversos acontecimientos han mostrado el potencial de la nanomedicina para la prevención, identificación y tratamiento de la aterosclerosis [18,19] que van desde estrategias “*nanoteranósticas*” para placas vulnerables, hasta nanoporos y nanopartículas basadas en la liberación de fármacos en la endoprótesis, con el propósito de lograr un equilibrio entre la eficacia y la toxicidad potencial de los sistemas fabricados con nanotecnología [20,21].

Una alternativa es el desarrollo de una apoptosis dirigida con una NP que emite a la lipoproteína de alta densidad y transporte agentes de contraste para la detección temprana de placas vulnerables, lo que permitiría a los pacientes recibir tratamiento preventivo que potenciaría los efectos protectores vasculares de la lipoproteína de alta densidad.²² Estudios de imagenología molecular cardiovascular han sido aplicados en estudios *in vivo* empleando nanoacarreadores que son liberados y dirigidos hacia los componentes del sistema inmunitario que participan en el desarrollo de la placa aterosclerótica [23].

Las micelas poliméricas son estructuras autoensambladas de polímeros anfifílicos que tiene un núcleo hidrófobo y una coraza hidrofílica, constituyen una

clase de vehículos de liberación que han sido investigados para varias aplicaciones biomédicas. Polímeros anfífilos basados en moléculas de azúcar (PABA) han sido empleados para la liberación de fármacos anticancerígenos vía encapsulación física dentro de micelas PABA y una conjugación química para formar profármacos PABA capaces de formar micelas. Los PABA son excelentes sistemas de liberación para la estabilización liposomal y tienen una única bioactividad que podría ser útil para el tratamiento y prevención de la aterosclerosis [24-26].

1.5. Ateroma carotídeo

Actualmente se utilizan nanodispositivos para el estudio de pacientes con ateroma carotídeo [4,27].

1.6. Hipertensión

Se han desarrollado materiales biológicos combinados para aplicaciones médicas específicas. Una de las áreas de investigación es la detección específica de secuencias de ADN para el diagnóstico temprano de enfermedades genéticas utilizando NP que contienen nanosensores génicos. Los nanodispositivos sensores génicos típicos emplean electrodos de bioreconocimiento que contienen sondas inmovilizadas para capturar ADN, capaces hibridarse con secuencias específicas dirigidas de ADN. Genosensores eficientes tipo sándwich basados en complejos de ADN-NP de oro pueden ser aplicados eficientemente para la detección de polimorfismos génicos de la presión arterial sistémica [28].

1.7. Imagenología en tercera dimensión

Una nueva área denominada “*liberación de fármacos guiadas por imagenología en 3D*” (LFGI), que actualmente combina el potencial de las ciencias radiológicas con la liberación dirigida de fármacos para el tratamiento, promete cumplir los retos de la medicina personalizada.

Actualmente, la LFGI es utilizada para liberar fármacos alrededor de los tumores y de esta forma incrementar su efecto, así como, también para cuantificar distintos biomarcadores que podrían poner en riesgo a los pacientes. El objetivo principal de la LFGI es utilizar la imagenología para maximizar el tratamiento efectivo de tejidos dañados y minimizar la exposición a fármacos con la finalidad de reducir su toxicidad [29].

Modalidades de imagenología en 3D aprovechan hasta la última pulgada del espectro de energía. En estas modalidades se incluye la imagen por resonancia magnética, la tomografía computarizada por rayos X, el ultrasonido y métodos basados en la luz (endoscopia y tomografía de coherencia óptica). Las modalidades para investigación incluyen varias técnicas de microscopía de luz (confocal, multifotón, reflexión interna total, microscopía por fluorescencia de super resolución), microscopía electrónica, imagenología por espectroscopía de masas, tomografía por fluorescencia, bioluminiscencia, quimioluminiscencia, variaciones de la tomografía de coherencia óptica e imagenología optoacústica, entre otras [30].

Actualmente, las NP para imagenología molecular son empleadas en endoprótesis liberadoras de fármacos y en técnicas para la detección temprana *in vivo* y *ex vivo* [31]. Los miocitos contraídos pueden ser analizados por imagenología en 3D con microscopía óptica de alta resolución espacial y temporal con el corazón latiendo, lo que permite la visualización de los sarcómeros de manera independiente y medir el ciclo contráctil de un cardiomiocito en forma individual, lo cual ha sido posible por la eficiente estabilización del tejido, una aproximación prospectiva de la sincronización cardíaca en tiempo real, un algoritmo para capturar imágenes en movimiento libre de artefactos durante el ciclo cardíaco completo y un protocolo fluorescente de tinción fluorescente de la membrana [32]. La cuantificación de la función contráctil del cardiomiocito *in vivo* permite diversas posibilidades para la investigación de las enfermedades miocárdicas y para la intervención terapéutica a nivel celular.

La microscopia de imagen intravital (por ejemplo, imagen de resolución microscópica en animales vivos) se ha convertido en una herramienta indispensable para estudiar la microdinámica celular en las ECV. La alta resolución espacial y temporal, combinada con una penetración profunda y la capacidad de visualización multi reportada hace de la microscopia intravital fluorescente muy conveniente para la imagenología en 3D cardíaca, sin embargo, el movimiento del tejido causado por la contracción cardíaca y la respiración limitan considerablemente su uso. Como resultado, las preparaciones celulares de corazón no contráctiles son más utilizados. Los métodos se basan en la estabilización mecánica, en algoritmos de procesamiento de imágenes, en esquemas de adquisición obtenidos/disparados o una combinación de ambos [33]. Su uso permitirá incrementar el entendimiento de la biología cardíaca, elucidando la función del cardiomiocito y sus interacciones en el interior del organismo *in vivo* y mejorar la prevención y tratamiento de las ECV.

2. Métodos y técnicas

Actualmente, la imagenología por tomografía computarizada permite evaluar las lesiones coronarias, pero carece de la capacidad para medir la extensión transmural de la cicatriz coronaria [34]. Otro método es la conjugación de péptidos poliméricos y la encapsulación física, que se divide en técnicas basadas en surfactantes y técnicas basadas en acarreadores poliméricos. Las primeras predominantemente emplean liposomas, microemulsiones y NP lípido-sólido [25-27]. Los sistemas nanodirigidos, como los nanoacarreadores recubiertos con polímeros, albúmina o partículas lípido-sólido, han sido empleados como transportadores *in vivo* en modelos animales; los fármacos atrapados dentro de los acarreadores son liberados selectivamente en su objetivo o depositados en la superficie de capas lipídicas de células cardíacas y en vasos sanguíneos (Figura 2).

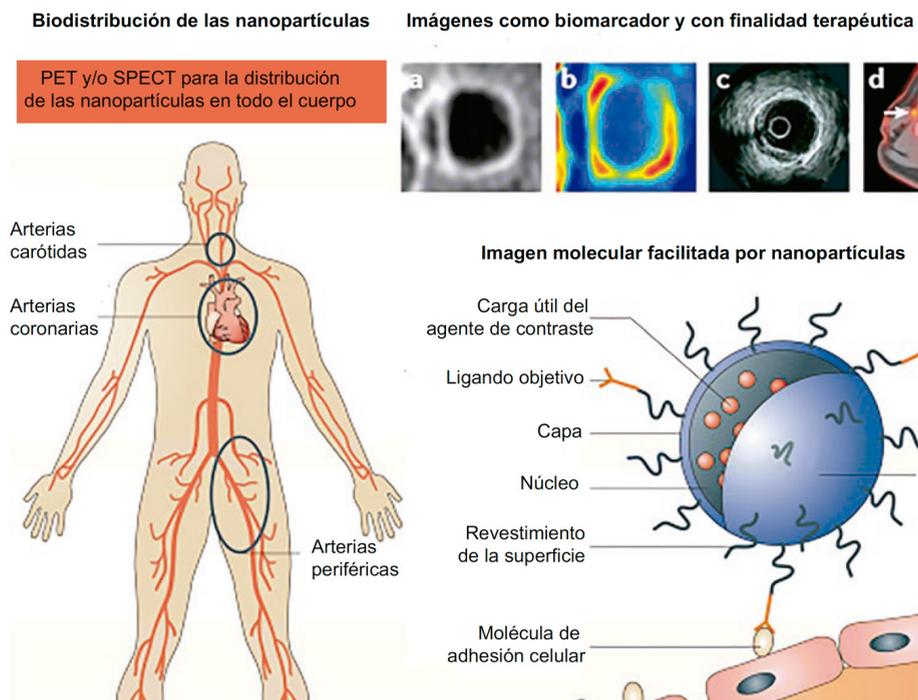


Figura 2. Técnicas empleadas para el tratamiento de ECV mediante el uso de NP.

2.1. Nanoacarreadores para la liberación dirigida y controlada de fármacos

Existen dos grandes retos para la nanoliberación sistémica efectiva: la penetración limitada a través del endotelio vascular y la captación por el sistema retículo

endotelial, que impiden la eficacia de la liberación de las NP dentro de los tejidos. Si bien el diseño de las NP con vida media prolongada en la circulación es esencial, no es suficiente para que las NP crucen el endotelio vascular. Los actuales sistemas de nanoliberación se fundamentan en el intercambio pasivo transvascular y la acumulación tisular. Se requieren grandes dosis para crear grandes gradientes de concentración que conduzcan pasivamente a las NP a través de la interfase tejido-circulación sanguínea. Hasta el momento, la acumulación pasiva ha resultado en una dosis fraccional de NP que penetra el tejido blanco, lo que inevitablemente disminuye la eficacia terapéutica y agrava los efectos adversos potenciales. La liberación activa de las NP dirigidas a través del endotelio vascular podría incrementar significativamente el índice terapéutico y disminuir los efectos adversos de los sistemas de liberación de fármacos basados en NP [35]. Las rutas de transporte endotelial, tales como la caveola, podrían proporcionar una solución efectiva tanto para el destino específico como para la liberación efectiva de las NP (Figura 3).

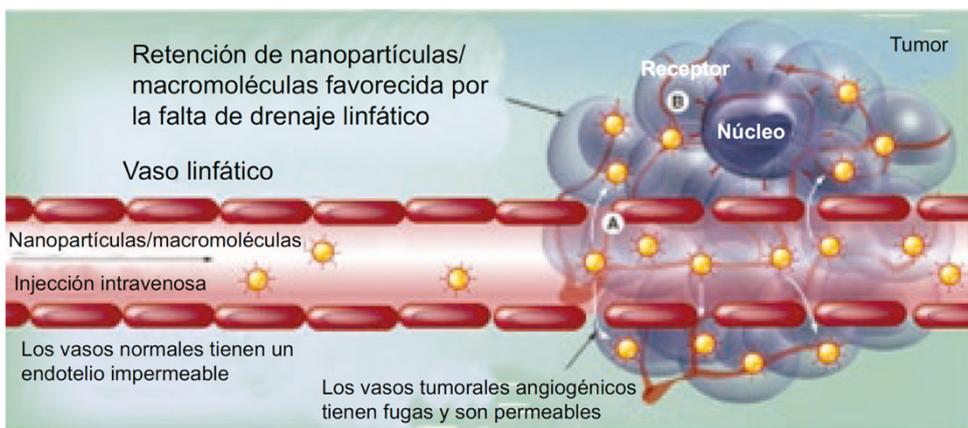


Figura 3. Uso de nanopartículas para la liberación dirigida y controlada de fármacos.

El uso de sistemas de liberación de medicamentos nanoparticulados (NDDS, por sus siglas en inglés) para incrementar la efectividad de fármacos *in vivo* está bien establecido, el desarrollo de NDDS multifuncionales y sensibles al estímulo, es un área activa de investigación. Estos NDDS pueden tener tiempos de circulación prolongados, dirigirse a sitios específicos de la enfermedad, incrementar la liberación intracelular del fármaco y responder a estímulos locales, por ejemplo, la liberación de un fármaco atrapado o el derramamiento de una capa protectora, lo que facilitaría la interacción entre los nanoacarreadores de los fármacos

cargados y las células o tejidos blanco [36]. Además, los restos de formación y el contraste de las imágenes pueden ser conectados a estos acarreadores para seguir su biodistribución en tiempo real y su acumulación en células o tejidos blanco.

Por otra parte, los coloides de oro han fascinado a los científicos por más de un siglo y ahora son empleados en química, biología, ingeniería y medicina. En la actualidad, estos materiales pueden ser sintetizados de manera fácilmente reproducible a partir de grupos químicos funcionales aparentemente ilimitados y, en ciertos casos, caracterizados con precisión a nivel atómico. Existen varios ejemplos de pruebas altamente sensibles y selectivas basadas en nanoconjugados de oro. En los últimos años se exploran las posibilidades terapéuticas de tales materiales. Se han desarrollado estructuras que se comportan como agentes de regulación génica, acarreadores de fármacos, agentes para imagenología y agentes terapéuticos fotosensibles, estudiados a nivel celular y en enfermedades comunes como las ECV [37]. Las propiedades físicas y químicas de estas estructuras les confieren ventajas sustanciales con aplicaciones a nivel celular y molecular.

Existen múltiples barreras a través del organismo que imitan la migración de sustancias xenobióticas a los tejidos, de ahí que una meta en la administración y liberación de fármacos es crear estrategias de transporte que imiten a las de los seres virus y bacterias [38]. El empaquetamiento de los fármacos dentro de sus vehículos a escala micro y nano debería permitir cambiar la biodistribución y los tiempos de permanencia de los compuestos farmacológicamente activos. Por ello, el desarrollo de los nanodispositivos para la administración de fármacos involucra típicamente la caracterización de la liberación *in vitro*, asumiendo que el rendimiento se aproximará a las circunstancias *in vivo*. Sin embargo, los dispositivos son cada vez más complejos y en los modelos de liberación secuencial de un fármaco es importante confirmar que las propiedades *in vivo* se correlacionan de manera esperada “a las programadas” y obtenidas *in vitro*.³⁹

Las enzimas antioxidantes (EAO) para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo son prometedoras. Diversos sistemas de nanoacarreadores son desarrollados para abordar y corregir los dos grandes retos de su aplicación clínica: su pobre localización y su estabilidad. En la mayoría de los casos ha existido una compensación entre la masa liberada de la enzima cargada y la capacidad de los acarreadores para proteger a la enzima de la degradación catalítica.⁴⁰ Un método potencial para superar esta limitación es el uso de nanomateriales de silicio mesoporoso ordenados como potenciales nanoacarreadores de las EAO.

Aún, cuando se sabe que las EAO, la catalasa y el superóxido dismutasa des-intoxicar a las especies dañinas de oxígeno reactivas, la utilidad terapéutica de las EAO es obstaculizada por su liberación inadecuada. La modificación de las EAO mediante polietilenglicol (PEG) y la encapsulación de liposomas recubiertos con este, incrementa la biodisponibilidad de las EAO y aumenta sus efectos protectores en modelos animales. Micelas basadas en formulación plurónica formadas con EAO muestran efectos más protectores. Nanoacarreadores basados en copolímeros de PEG protegen a las EAO encapsuladas de la proteólisis y aumentan la liberación en células blanco, tales como el endotelio que reviste la luz vascular. Anticuerpos como determinantes endoteliales conjugados para EAO o acarreadores de EAO proporcionan dirección y liberación intracelular. Los liposomas dirigidos, las proteínas conjugadas y las NP magnéticas liberan EAO en los sitios con presencia de estrés oxidativo en el sistema cardiovascular. Los avances en los nanodispositivos para la liberación de EAO proporcionarán las bases para la comprensión con un enfoque en el campo clínico [27,41].

2.2. Paro cardíaco y eventos cerebrovasculares

La aplicación de la nanotecnología en la ingeniería de tejidos es una gran promesa. Las NP son empleadas para monitorear a las células injertadas o para incrementar la visualización de los tejidos mediante una modalidad de imagen no invasiva por resonancia magnética, tomografía axial computarizada y escaneo por tomografía de emisión de positrones. Pueden usarse diversos agentes para formación de imágenes por contraste, desde óxido de hierro, compuestos fluorocarbonados, óxido de cerio o NP de platino hasta puntos cuánticos. Los nanotubos de carbono pueden actuar como andamiajes para el tratamiento del paro cardíaco y los eventos cerebrovasculares mediante células madre [42].

2.3. Trombosis

Una estrategia para la administración y liberación biomimética de fármacos por parte de los nanoacarreadores podría ser útil en vasos sanguíneos obstruidos por trombosis o embolismo. Una estrategia biofísica podría consistir en dirigir los nanoacarreadores durante la fuerza de roce causada por el estrechamiento vascular (de la misma manera que lo hacen las plaquetas), lo que disminuiría las dosis de los fármacos, minimizaría sus efectos adversos y potenciaría su eficacia terapéutica [43]. Además, los nanoacarreadores *in vivo* e *in vitro* han demostrado reducir significativamente la dosis de los fármacos trombolíticos usados.⁴⁴

En la farmacoterapia antitrombótica continúan existiendo dificultades en el manejo de pacientes con alto riesgo de trombosis y hemorragia. La utilidad de los agentes antitrombóticos en estos escenarios está limitada por la inadecuada farmacocinética y e estrecho índice terapéutico. El uso de avanzados sistemas de liberación de fármacos (ADDS, por sus siglas en inglés) podría ayudar a corregir estos problemas. Varios nanoacarreadores, ligados con afinidad y polímeros recubiertos proporcionan ADDS, con el potencial de optimizar la farmacocinética de los agentes antitrombóticos, la liberación dirigida de fármacos a sitios trombóticos y detectar los cambios patológicos en el microambiente vascular, tales como fuerzas hemodinámicas alteradas, expresión de marcadores inflamatorios y diferencias estructurales entre coágulos maduros homeostáticos y coágulos patológicos en crecimiento.

La liberación de agentes antitrombóticos mediante acarreadores sintéticos biomiméticos, células sanguíneas huésped y proteínas de fusión recombinante activadas en sitios donde se desarrollan los trombos ha resultado alentadora en modelos preclínicos. Por otra parte, el desarrollo y traducción de los ADDS para separar los coágulos de fibrina homeostática mantiene la promesa de extender la utilidad de los agentes antitrombóticos a la trombofilaxis.^{45,46}

El diseño de moléculas de adhesión expresadas sobre la superficie en reposo y en las células endoteliales alteradas patológicamente permitirá la liberación de fármacos en la superficie endotelial (preferentemente para trombolíticos) y en compartimentos intracelulares (preferentemente para antioxidantes). Ya se emplean con cautela plataformas para la liberación dirigida y controlada de fármacos —incluyendo proteínas conjugadas, constructos de fusión recombinante y acarreadores poliméricos— a nivel del endotelio.⁴⁷

2.4. Endotelio vascular

Las alteraciones endoteliales están implicadas en varias patologías, incluyendo enfermedades comunes agudas con alta morbimortalidad debido en parte a que los fármacos t los acarreadores de fármacos no tiene afinidad natural con el endotelio vascular. Ligandos de moléculas expuestos a la corriente sanguínea en la superficie endotelial permitirán diseñar agentes terapéuticos específicos dirigidos a nivel endotelial.

La molécula blanca y la unión a epítopes deben ser accesibles a los acarreadores de fármacos. Los cuales deben estar libres de efectos dañinos; la elección del

sitio blanco proporciona el direccionamiento deseable a nivel subcelular para la llegada del fármaco. La lista de las moléculas blanco candidatas para la aplicación de nanomedicina endotelial incluyen peptidasas y otras enzimas, moléculas de adhesión celular e integrinas, localizadas en diferentes dominios de la membrana plasmática endotelial y diferencialmente distribuidas en todo el sistema vascular. Dotar a los acarreadores con una afinidad a los epítopes endoteliales específicos permitirá un nivel sin precedentes para la precisión y el control de la liberación de fármacos: unión a fenotipos de células endoteliales seleccionadas, la conducción celular y la duración de los efectos terapéuticos. Las características de los nanoacarreadores dependerán de la elección del epítope, el control de la liberación del ligando y el efecto de los agentes nanomédicos endoteliales específicos. La selección de los sitios de unión óptimos y las características de los nanoacarreadores son factores clave en estudios *in vitro* y modelos experimentales preclínicos *in vivo*. Los agentes nanomédicos dirigidos al endotelio proporcionan efectos antioxidantes, antiinflamatorios y otros efectos terapéuticos en modelos animales [48]. (Figura 4).

Por otra parte, la nanotecnología dirigida e individualizada promete encontrar usos clínicos en diversas áreas médicas. Varios marcadores de superficie endotelial, incluyendo peptidasas (por ejemplo, ACE, APP y APN) y moléculas de adhesión (por ejemplo, ICAM-1, y PECAM) han sido identificadas como objetivos clave. La unión de nanoacarreadores a estas moléculas debe ser capaz de permitir transportar fármacos y la posterior penetración del endotelio. El análisis de diversos aspectos de la nanomedicina endotelial deberá incluir:

- Circulación y orientación de los acarreadores con diversas geometrías.
- Interacciones multivalentes del acarreador con el endotelio.
- Anclaje a múltiples determinantes.
- Accesibilidad a los sitios de unión y respuesta celular a su compromiso.
- Papel del fenotipo celular y microambiente en la elección del sitio blanco.
- Optimización de la orientación por disminución de la avidez de los acarreadores.
- Endocitosis de acarreadores multivalentes vía moléculas no implicadas en la internalización de ligandos.
- Modulación de la captación y tráfico celular por selección de epítopes específicos en sitios determinantes, geometría del acarreador y factores hemodinámicos [49].

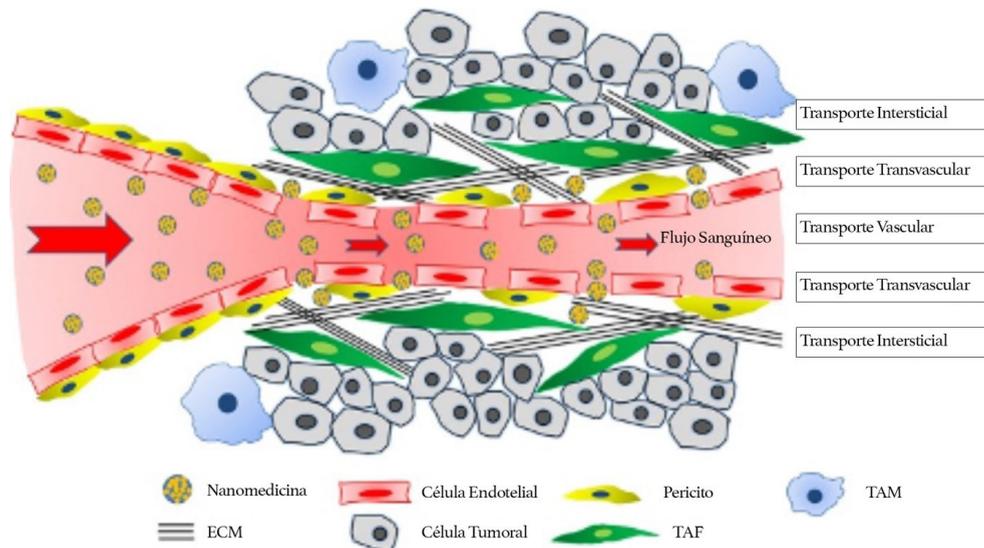


Figura 4. Aplicación de nanopartículas y sus efectos en células endoteliales.

El refinamiento de estos aspectos mejorará el entendimiento de la fisiopatología vascular y deberá aplicarse a nivel clínico para la conducción de nanoacarreadores en el endotelio vascular.

La tecnología de reconocimiento multidimensional de proteínas es empleada para identificar varias proteínas (con tres o más espectros) [50] en las membranas plasmáticas de las células endoteliales luminales aisladas de cultivo de células endoteliales microvasculares de animales.

Finalmente, el mapeo y caracterización de la vasculatura endotelial usando proteómica ofrece la oportunidad de una mayor comprensión de las etapas y mecanismos moleculares en el desarrollo vascular y la angiogénesis. La proteómica tiene ventajas importantes sobre la genómica, especialmente en la determinación de la expresión de proteínas. Es necesario centrarse en los principios y métodos proteómicos, con particular interés en sus aplicaciones para caracterizar al endotelio vascular (normal y tumoral), como el que existe *in vivo* [51].

3. Conclusiones

Diversos métodos han sido diseñados para el ingreso inocuo de los nanoacarreadores en los vasos sanguíneos y el tejido cardíaco, de tal forma que los fármacos puedan ser dirigidos y liberados selectivamente, lo que incrementará

su eficacia terapéutica y minimizará los efectos adversos. Se han intensificado la utilización de nanoacarreadores y nanodispositivos en modelos animales *in vivo* e *in vitro*, lo que en un futuro cercano deberá traducirse en su aplicación clínica que disminuya significativamente la morbimortalidad provocada por las ECV.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a la Sección de Estudios de Posgrado e Investigación de la Escuela Superior de Medicina (ESM) del IPN, a la Secretaría de Investigación y Posgrado (SIP) del IPN, por el apoyo económico otorgado para el Proyecto SIP: 20181721. Aplicación terapéutica de *Nanodispositivos (Medicamentos Inteligentes)* para la Prevención y Remediación de Enfermedades Cardiovasculares y al CONACyT, por el apoyo económico otorgado para el desarrollo de esta investigación.

Bibliografía

1. *Global status report on noncommunicable diseases 2010*. (2012). Ginebra, Suiza. World Health Organization.
2. Mathers, C.D., & Loncar, D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.*, 3(11), e42.
3. Tyler, P.D., & Kang, P.M. (2015). Diagnostic and therapeutic nanoparticles in cardiovascular diseases. *Curr Pharm Des.*, 21(42), 6070-6080.
4. Chauvierre, C., & Letourneur, D. (2015). The European Project Nano Athero to fight cardiovascular diseases using nanotechnologies. *Nanomedicine (lond.)*, 10(22), 3391-400.
5. Kransnoslobodtsev, A.V., Shlyakhlenko, L.S., Ukraintsev, E., Zaikova, T.O., Keana, J.F., & Luybcchenko, Y.L. (2015). Nanomedicine and protein misfolding diseases. *Nanomedicine*, 1(4), 300-305.
6. Binsalamah, Z.M., Paul, A., Prakash, S., & Shum-Tim, D. (2012). Nanomedicine in cardiovascular therapy; recent advancements. *Expert Rev Cardiovasc Ther.*, 10(6), 805-815.
7. Bell, I.R., Ives, J.A., & Jonas, W.B. (2013). Nonlinear effects of nanoparticles: biological variability from hermetic doses, small particle sizes, and Dynamic adaptive interactions. *Dose Response*, 12(2), 202-232.

8. Wu, J., Kamaly, N., Shi, J., Zhao, L., Xiao, Z., Hollet, G. et al. (2014). Development of multinuclear polymeric nanoparticles as robust protein nanocarriers. *Angew Chem Int Ed Engl.*, 53(34), 8975-8979.
9. Rodríguez-Villa, B., Tarjuelo-Gutiérrez, J., Sánchez-González, P., Verbrugghe, P., Fourneau, I., Maleux, G. et al. (2015). Automated delineation of vessel wall and thrombus boundaries of abdominal aortic aneurysms using multispectral MR Images. *Comput Math Methods Med.*, s202-s239.
10. Ferreira, M.P., Batasubramanian, V., Hirvonen, J., Ruskoaho, H., & Santos, H.A. (2015). Advanced nanomedicines for the treatment and diagnosis of myocardial infarction and heart failure. *Curr Drug Targets*, 16(14), 1682-1697.
11. Tang, Y., Gan, X., Cheheltani, R., Curran, E., Lamberti, G., Krynska, B. et al. (2014). Targeted delivery of vascular endothelial growth factor improves stem cell therapy in a rat myocardial infarction model. *Nanomedicine*, 10(8), 1711-1718.
12. Pu, K.M., Sava, P., & González, A.L. (2013). Microvascular targets for anti-fibrotic therapeutics. *Yale J Biol Med.*, 86(4), 537-554.
13. Howard, M., Zern, B.J., Anselmo, A.C., Shuvaev, V.V., Mitraghotri, S., & Muzykantov, V. (2014). Vascular targeting of nanocarriers: perplexing aspects of the seemingly straightforward paradigm. *ACS Nano.*, 8(5), 4100-4132.
14. Gadde, S., Even-Or, O., Kamaly, N., Hasija, A., Gagnon, P.G., Adusumili, K.H. et al. (2014). Development of therapeutic polymeric nanoparticles for the resolution of inflammation. *Adv Health Mater.*, 3(9), 1448-1456.
15. Marrache, S., Pathnak, R.K., Darley, K.L., Choi, J.H., Zaver, D., Kolishetti, N. et al. (2013). Nanocarriers for tracking and treating diseases. *Curr Med Chem.*, 20(28), 3500-3514.
16. Howard, M.D, Hood, E.D., Zern, B., Shuvaev, V.V., Grosser, T., & Muzykantov, V.R. (2014). Nanocarriers for vascular delivery of anti-inflammatory agents. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.*, 54, 205-226.
17. Shuvaev, V.V., Han, J., Tiba, S., Arguiri, E., Christofidou-Solomidou, M., Ramírez, S.H. et al. (2013). Anti-inflammatory effect of targeted delivery of SOD to endothelium: mechanism, synergism with NO donors and protective effects in vitro and in vivo. *PLoS One*, 8(10), e77002.

18. Schiener, M., Hossann, M., Viola, J.R., Ortega-Gómez, A., Weber, C., Lauber, K. et al. (2014). Nanomedicine-based strategies for treatment of atherosclerosis. *Trends Mol Med.*, 20(5), 271-281.
19. Marrache, S., & Dhar, S. (2013). Biodegradable synthetic high-density lipoprotein nanoparticles for atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 110(23), 9445-9450.
20. Karagkiozaki, V., Logothetidis, S., & Pappa, A.M. (2015). Nanomedicine for atherosclerosis, molecular imaging and treatment. *J. Biomed Nanotechnol.*, 11(2), 191-210.
21. Lewis, D.R., Petersen, L.K., York, A.W., Zablocki, K.R., Joseph, L.B., Kholodovych, V. et al. (2015). Sugar-based amphiphilic nanoparticles arrest atherosclerosis in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*, 112(9), 2693-2698.
22. Lanza, G.A. (2016). Angina pectoris and myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease, role of diagnostics tests. *Curr Cardiol Rep.*, 18(2), 15.
23. Mulder, W.J., Jaffer, F.A., Fayad, Z.A., & Nahrendorf, M. (2014). Imaging and nanomedicine in inflammatory atherosclerosis. *Sci Transl Med.*, 6(239), 239sr1.
24. Khalyta, A., & Gozal, D. (2014). Exosomal miRNAs as potential biomarkers of cardiovascular risk in children. *J Transl Med.*, 12, 162.
25. Du, A.W., & Stenzel, M.H. (2014). Drug carriers for the delivery of therapeutic peptides. *Biomacromolecules*, 15(4), 1097-1114.
26. Yin, R.X., Yang, D.Z., & Wu, J.Z. (2014). Nanoparticle drug and gene-eluting stents for the prevention and treatment of coronary restenosis. *Theranostics*, 4(2), 175-200.
27. Karagkiozaki, V., Karaglannidis, P.G., Kalfagiannis, N., Kavatzikidou, P., Patsalas, P., Georgiou, D. et al. (2012). Novel nanostructured biomaterials: implications for coronary stent thrombosis. *Int N Nanomedicine*, 7, 6063-6076.
28. Rolim, T., Cancino, J., & Zucolotto, V. (2015). A nanostructured genosensor for the early diagnosis of systemic arterial hypertension. *Biomed Microdevices*, 17(1), 3.

29. Lanza, G.M., Moonen, C., Baker, J.R., Chang, E., Cheng, Z., Grodzinski, P. et al. (2014). Assessing the barriers to image-guided drug delivery. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.*, 6(1), 1-14.
30. Weissleder, R., & Nahredorf, M. (2015). Advancing biomedical imaging. *Proc Natl Acad Sci USA.* 112(47), 14424-14428.
31. Godin, B., Sakamoto, J.H., Serda, R.E., Graltoni, A., Bouamrani, A., & Ferrari, M. (2010). Emerging applications of nanomedicine for the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases. *Trends Pharmacol Sci.*, 31(5), 199-205.
32. Aguirre, A.D., Vinegoni, C., Sebas, M., & Weissleder, R. (2014). Intravital imaging of cardiac function at the single-cell level. *Proc Natl Acad Sci USA.* 111(31), 11257-11262.
33. Vinegoni, C., Lee, S., Aguirre, A.D., & Weissler, R. (2015). New techniques for motion-artifact-free in vivo cardiac microscopy. *Front Physiol.*, 6, 147.
34. Danila, D., Johnson, E., & Kee, P. (2013). CT imaging of myocardial scars with collagen-targeting gold nanoparticles. *Nanomedicine*, 9(7), 1067-1076.
35. Chrastina, A., Massey, K.A., & Schnitzer, J.E. (2011). Overcoming in vivo barriers to targeted nanodelivery. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.*, 3(4), 421-437.
36. Torchin, V.P. (2014). Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery. *Nat Rev Drug Discov.*, 13(11), 813-827.
37. Giljohann, D.A., Seferos, D.S., Daniel, W.L., Massich, M.D., Patel, P.C., & Mirkin, C.A. (2010). Gold nanoparticles for biology and medicine. *Angew Chem Int Ed Engl.*, 49(19), 3280-3294.
38. Jordan, C., Shuvaev, V.V., Bailey, M., Muzykantov, V.R., & Dziubla, T.D. (2016). The role of Carrier geometry in overcoming barriers to drug delivery. *Curr Pharm Des.*, 22(9), 1259-1273.
39. Sundararaj, S.C., Al-Sabbagh, M., Rabek, C.L., Dziubia, T.D., Thomas, M.V., & Puleo, D.A. (2016). Comparison of sequential drug release in vitro and in vivo. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.*, 104(7), 1302-1310.
40. Ambati, J., López, A.M., Cochran, D., Wattamwar, P., Bean, K., Dziubia, T.D. et al. (2012). Engineered silica nanocarriers as a high-payload delivery vehicle for antioxidant enzymes. *Acta Biomater.*, 8(6), 2096-2103.

41. Hood, E., Simone, E., Wattamwar, P., Dziubia, T., & Muzykantov, V. (2011). Nanocarriers for vascular delivery of antioxidants. *Nanomedicine (Lond.)*, 6(7), 1257-1272.
42. Kyle, S., & Saha, S. (2014). Nanotechnology for the detection and therapy of stroke. *Adv Healthic Mater.*, 3(11), 1703-1720.
43. Korin, N., Kanapalthipillai, M., Matthews, B.D., Crescente, M., Brill, A., Mammoto, T. et al. (2010). Shear-activated nanotherapeutics for drug targeting to obstructed blood vessels. *Science*, 337(6095), 738-742.
44. Psarros, C., Lee, R., Margaritis, M., & Antonaides, C. (2012). Nanomedicine for the prevention, treatment and imaging of atherosclerosis. *Maturita*, 73(1), 52-60.
45. Greineder, C.F., Howard, M.D., Carnemolia, R., Cines, D.B., & Muzykantov, V.R. (2013). Advanced drug delivery systems for antithrombotic agents. *Blood*, 122(9), 1565-1575.
46. Wadjkar, A.S., Santimano, S., Rahimi, M., Yuan, B., Barnejee, S., & Nguyen K.T. (2013). Deep vein thrombosis, current status and nanotechnology advances. *Biotechnol Adv.*, 31(5), 504-513.
47. Carnemolia, R., Shuvaev, V.V., & Muzykantov, V.R. (2010). Targeting antioxidant and antithrombotic biotherapeutics to endothelium. *Semin Thromb Hemost.*, 36(3), 332-342.
48. Shuvaev, V.V., Brenner, J.S., & Muzykantov, V.R. (2015). Targeted endothelial nanomedicine for common acute pathological conditions. *J Control Release*, 219, 576-595.
49. Korin, N., Gounis, M.J., Wakhloo, A.K., & Ingber, D.E. (2015). Targeted drug delivery to flow-obstructed vessels using mechanically activated nanotherapeutics. *JAMA Neurol.*, 72(1), 119-122.
50. Durr, E., Yu, J., Krasinska, K.M., Carver, L.A., Yates, J.R., Testa, J.E. et al. (2004). Direct proteomic mapping of the lung microvascular endothelial cell Surface in vivo and in cell culture. *Nat Biotechnol.*, 22(8), 985-992.
51. Griffin, N.M., & Schnitzer, J.E. (2008). Chapter 8. Proteomic mapping of the vascular endothelium in vivo for vascular targeting. *Methods Enzymol.*, 445, 177-208.

FITOFÁRMACOS NANOTRANSPORTADOS EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA

Rocio Guadalupe Casañas Pimentel¹, Juan Maldonado Cubas², Exsal Manuel Albores Méndez³, Laura Esther López Ruíz³, Rocio Alejandra Mata Villanueva³, Eduardo San Martín Martínez^{3*}

¹CONACYT-Instituto Politécnico Nacional, Centro de Investigación en Ciencia Aplicada y Tecnología Avanzada, Unidad Legaria, Legaria 694, Irrigación, Miguel Hidalgo, 11500, Ciudad de México.

²Universidad La Salle, Grupo de Investigación en Procesamiento Digital de Señales Biomédicas, Facultad de Ingeniería, Benjamín Franklin 47, Condesa, Cuauhtémoc, 06140, Ciudad de México.

³Instituto Politécnico Nacional, Centro de Investigación en Ciencia Aplicada y Tecnología Avanzada, Unidad Legaria, Legaria 694, Irrigación, Miguel Hidalgo, 11500, Ciudad de México.

*esanmartin@ipn.mx

<https://doi.org/10.3926/oms.404.7>

Casañas-Pimentel, R.G., Maldonado Cubas, J., Albores Méndez, E.M., López Ruíz, E., Mata Villanueva, R.A., & San Martín-Martínez, E. (2020). Fitofármacos nanotransportados en el tratamiento de cáncer de mama. En E. San Martín-Martínez (Ed.). *Avances de investigación en Nanociencias, Micro y Nanotecnologías. Volumen II*. Barcelona, España: OmniaScience. 125-150.

Resumen

El cáncer de mama es un problema de salud pública en el mundo, esta enfermedad es la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres; por ello, es fundamental sumar esfuerzos para el desarrollo de estrategias que permitan mitigar su impacto social, económico y a la salud. Las moléculas activas derivadas de las plantas (fitofármacos) son una fuente prometedora de soluciones para esta problemática y su mejoramiento con la aplicación de sistemas de liberación de fármacos de base nanotecnológica es sin duda, una estrategia que debe ser evaluada para ofrecer alternativas para el tratamiento de los pacientes oncológicos. La consideración correcta de los factores que impactan en el éxito de estas estrategias es primordial, por ello, en este capítulo se exponen los fundamentos teóricos para la obtención de fitofármacos nanotransportados para el tratamiento del cáncer de mama, así como una breve introducción a esta neoplasia; el concepto de fitofármacos, sus métodos de obtención y las características de calidad que deben cumplir; así mismo, se describen los sistemas nanométricos para el transporte de fármacos contra el cáncer y las características fisicoquímicas y de calidad que estos deben cumplir para su éxito. Finalmente, se exponen algunos avances que este grupo de investigación ha logrado en el desarrollo de fitofármacos nanotransportados para el tratamiento del cáncer de mama.

Palabras clave: Fitofármacos; Nanotransportadores; Cáncer de mama; Sistemas de liberación.

1. Introducción

1.1. El cáncer tiene alta incidencia y mortalidad

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo, con una incidencia y mortalidad que van en aumento. Se estima que en 2018 se produjeron 18.1 millones de nuevos casos y 9.6 millones de muertes por cáncer en el mundo [1].

Los tipos de cáncer con mayor incidencia a nivel mundial son el cáncer de pulmón y el cáncer de mama (Figura 1), cada uno representó en 2018 el 11.6 % del total de nuevos casos de cáncer diagnosticados [1].

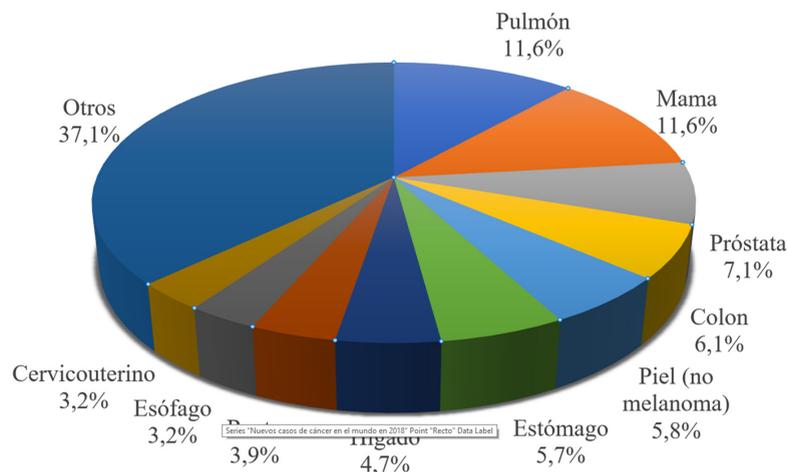


Figura 1. Distribución por tipo para los nuevos casos de cáncer diagnosticados en 2018.

Dentro de estos, el cáncer de pulmón es el que causa un mayor número de muertes, seguido del cáncer de mama y del cáncer de próstata [1]

La mayoría de las muertes por cáncer ocurren en países con ingresos medios y bajos [1] y esto es en gran parte debido a que estos países no cuentan con un adecuado sistema de salud para una detección temprana.

1.2. El cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres

En las mujeres, el cáncer de mama es el tipo de cáncer más comúnmente diagnosticado y es la principal causa de muerte por cáncer, seguida del cáncer

colorrectal y del cáncer de pulmón, en incidencia, y del cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal, en mortalidad [1].

El cáncer de mama se clasifica en diversos subtipos (Tabla 1) en función de la expresión de diversos biomarcadores: receptor de estrógenos (ER), receptor de progesterona (PR), el factor de proliferación celular Ki-67, y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) [2].

Tabla 1. Clasificación de los subtipos de cáncer de mama en función de la expresión de biomarcadores específicos.

Subtipo de cáncer de mama	ER	HER2	Ki-67	PR
<i>Luminal A</i>	Positivo	Negativo	Bajo	Alto
<i>Luminal B</i>	Positivo	Negativo	Alto	Bajo
<i>HER2-positivo</i>	Negativo	Sobreexpresado	Incierto	Negativo
<i>Triple negativo</i>	Negativo	Negativo	Incierto	Negativo

Actualmente, el cáncer de mama es tratado empleando quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, cirugía e inmunoterapia basada en el uso de anticuerpos monoclonales. Sin embargo, debido a la alta incidencia y mortalidad relacionadas con el cáncer de mama, y a la falta de efectividad, elevados costos y severos efectos secundarios derivados de la terapia actual para tratar este cáncer, es fundamental el desarrollo de nuevas estrategias preventivas, de diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Las nuevas terapias para el tratamiento del cáncer de mama buscan tener un enfoque dirigido, que reduzca los efectos secundarios y potencialice la efectividad terapéutica [2].

1.3. Los fitofármacos son alternativas para el desarrollo de nuevos tratamientos contra el cáncer

Los fármacos desarrollados a partir de especies vegetales, o fitofármacos, son una fuente potencial para el desarrollo de nuevas terapias contra el cáncer. En diversos estudios se ha evaluado la eficacia y seguridad de los fitofármacos en la quimioterapia contra el cáncer, al administrarse como terapia única o de forma combinada con los quimioterapéuticos convencionales. La curcumina, el resveratrol, la artemisinina, el paclitaxel, la berberina, la piperina, la noscapina, el extracto de muérdago, el extracto de té verde y otras especies vegetales o metabolitos

secundarios derivados de plantas han sido evaluados por diversos autores; estos fitofármacos se han combinado con quimioterapéuticos como el tamoxifeno, el celecoxib, el 5-fluorouracilo, el cisplatino, la vinorelbina, la doxorubicina y el bavituximab, entre otros quimioterapéuticos, para tratar diversos tipos de cáncer, incluyendo los cánceres de: mama, colon, cabeza y cuello, próstata, páncreas, hígado, ovario, pulmones, esófago, estómago, leucemia y mieloma, entre otros [3,4]. Se ha sugerido que la inclusión de los fitofármacos en la quimioterapia contra el cáncer es rentable y podría ayudar a reducir la mortalidad del cáncer y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Más aún, la polifarmacología derivada del uso de fitofármacos ofrece la oportunidad de desarrollar fármacos con múltiples blancos moleculares que pueden mejorar el tratamiento del cáncer [3].

El potencial de los fitofármacos ya ha sido ampliamente demostrado en la clínica. Las plantas medicinales, o los productos derivados de plantas medicinales, incluyendo moléculas puras, extractos o fracciones de extractos, han sido históricamente la mayor fuente de los fármacos anticáncer que hoy en día están aprobados para su uso en humanos; la fitofarmacología ha dado lugar a fármacos altamente exitosos en la clínica, incluyendo a los taxanos, los alcaloides derivados de la vinca [4], las epipodofilotoxinas y los derivados de camptotecina [5].

La mayoría de los principios activos de los fitofármacos presentan una pobre solubilidad en agua, lo que limita su biodisponibilidad, su capacidad para atravesar las membranas biológicas y, por lo tanto, su aplicación efectiva en el tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo el cáncer. La estabilidad de los fitofármacos y su baja especificidad, también son aspectos relevantes en su aplicación clínica [6]. La administración de los fitofármacos puede hacerse de una manera más eficiente al utilizar la nanotecnología, combinando ambos aspectos en un concepto denominado fitonanotecnología [7].

1.4. La nanotecnología ofrece ventajas para el tratamiento del cáncer

En el tratamiento del cáncer, el uso de la nanotecnología para el desarrollo de sistemas de liberación de fármacos ha demostrado ventajas sobre la administración convencional de fármacos. Esto se debe a que las nanopartículas permiten transportar a los fármacos al sitio de acción deseado (Figura 2), minimizando los efectos secundarios en el tejido sano y disminuyendo la dosis requerida para la acción del fármaco. Estos sistemas protegen al fármaco de una rápida degradación y eliminación, mejorando la eficacia y la biodistribución. Entre los sistemas de

administración de fármacos nanoparticulados, los preparados a partir de polímeros poseen una estabilidad mejorada en soluciones de electrolitos y fluidos biológicos, además de una buena capacidad de almacenamiento y biodisponibilidad. Los sistemas de administración de fármacos poliméricos nanoparticulados pueden ser diseñados para cargar uno o más fármacos de diversa naturaleza química y permiten, además, el desarrollo de terapias personalizadas mediante cambios en la química de la superficie o por la conjugación de moléculas biológicas, lo que promueve una administración eficiente de agentes terapéuticos de manera controlada, específica y con capacidad de reingeniería [8].

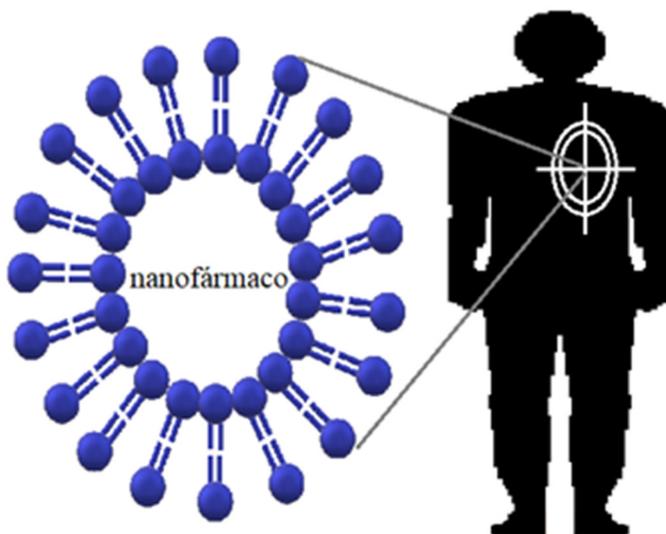


Figura 2. El uso de la nanotecnología para el desarrollo de sistemas de liberación de fármacos permite llevar a los fármacos hasta el sitio de acción deseado, generando múltiples ventajas para la terapia del cáncer.

Los sistemas de administración de fármacos poliméricos incluyen nanopartículas presentadas como nanoesferas o nanocápsulas. Las nanoesferas consisten en un sistema de tipo matriz compuesto por una red polimérica en la que se dispersa el fármaco; mientras que las nanocápsulas son sistemas vesiculares donde el fármaco está confinado en una cavidad rodeada por una red polimérica [8] (Figura 3).

Otros sistemas nanométricos que han sido empleados para la liberación de fármacos (Figura 3) son:

- ◆ **Nanopartículas de base lipídica:** incluye a las nanopartículas sólidas lipídicas (SLN) y a los acarreadores lipídicos nanoestructurados (NLC). Las primeras son partículas coloidales formadas con lípidos, estas son capaces de permanecer en estado sólido a temperatura corporal, presentan un tamaño promedio de 50 a 1000 nm, el cual depende de la técnica de fabricación y de la proporción y tipo de materiales utilizados, las SLN pueden presentar problemas con la capacidad para liberar el fármaco encapsulado y su capacidad de carga es relativamente baja. Por su parte, los NLC son fabricados con una mezcla de lípidos sólidos y líquidos a temperatura ambiente, los NLC permanecen en estado sólido una vez construidos, tienen un tamaño promedio de 50 a 1000 nm y son capaces de almacenar una mayor cantidad de fármaco. Ambos, los SLN y los NLC, tienen la ventaja de ser biocompatibles por estar construidos con lípidos [9].
- ◆ **Liposomas:** son vesículas esféricas compuestas de fosfolípidos y esteroides y se pueden clasificar dependiendo del número de capas que los constituyen, pudiendo ser liposomas unilamelares, constituidos por una sola bicapa fosfolipídica con tamaños que oscilan de los 20 a más de 100 nm, o multilamelares, constituidos por varias capas separadas por una delgada película de agua y con tamaños superiores a los 500 nm. Tanto el tamaño como el número de capas son los dos factores principales que determinan el tiempo de vida medio de estas nanoestructuras [10].
- ◆ **Fitosomas:** son complejos formados por fosfolípidos y compuestos activos de plantas, su unión se da por la formación de puentes de hidrógeno. Los fitosomas se construyen incorporando el principio activo de origen natural a los fosfolípidos, su arreglo en estas nanoestructuras mejora la biodisponibilidad de las moléculas activas por su similitud con las membranas biológicas. Los fitosomas tienen tamaños similares a los liposomas y difieren de estos en que los liposomas tienen contenido en su interior al principio activo en comparación con los fitosomas, en los cuales, el principio activo es un constituyente de la membrana de la vesícula [11].
- ◆ **Dendrimeros:** son macromoléculas ramificadas construidas a base de monómeros, capaces de acarrear fármacos. En su estructura se identifican tres componentes: un núcleo, ramificaciones llamadas dendrones y grupos funcionales. El fármaco puede encontrarse unido a los grupos funcionales o quedar atrapado en las cavidades que se forman entre los dendrones: la capacidad de utilizar diversos tipos de grupos funcionales los convierte en una

opción viable para incorporar principios activos de distinta naturaleza, los cuales pueden estar unidos por interacciones débiles para facilitar la liberación del fármaco en el sitio indicado [12].

- ◆ **Xerogeles de sílice:** son materiales obtenidos por la vía del sol-gel, biocompatibles y no tóxicos, que se degradan sin dificultad y que durante su síntesis permiten la incorporación de distintas sustancias, tanto hidrofílicas como lipofílicas, de una manera muy homogénea, formando una estructura microporosa. Estos son candidatos para la incorporación de fármacos para un direccionamiento y liberación específicos [13].
- ◆ **Nanotubos de carbono:** son moléculas construidas con una o varias láminas de grafeno enrolladas en forma de cilindro, con diámetros tan pequeños como 1 nm y de longitud variable. Los nanotubos de carbono tienen la capacidad de ser funcionalizados para que se puedan incorporar distintos tipos de fármacos y para que sean direccionados a las células de interés, además de que por su forma cilíndrica pueden ser retenidos por más tiempo en los ganglios linfáticos, convirtiéndolos en buenos candidatos para dirigir la acción terapéutica a esta parte del cuerpo [14].
- ◆ **Nanopartículas magnéticas:** cuentan con un núcleo ferromagnético fabricado normalmente con hierro, cobalto, níquel o tierras raras, tienen la ventaja de que se facilita su direccionamiento por la exposición a un campo magnético externo. Además de ser utilizadas para la liberación de fármacos, también pueden ser utilizadas para termoablación

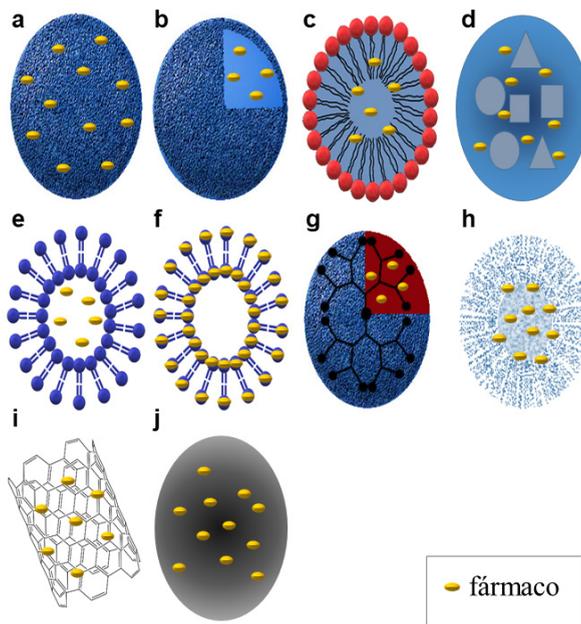


Figura 3. Sistemas nanoparticulados empleados en la liberación de fármacos a) nanoesferas, b) nanocápsulas, c) nanopartículas sólidas lipídicas, d) acarreadores lipídicos nanoestructurados, e) liposomas, f) Fitosomas, g) dendrímeros, h) xerogeles, i) nanotubos de carbono, j) nanopartículas magnéticas.

por radiofrecuencia y para ubicar las zonas tumorales, ya que pueden ser vistas con técnicas como la imagenología por resonancia magnética [15].

1.5. Retos para el desarrollo de nanofitofármacos para el tratamiento de cáncer

Son múltiples los desafíos a vencer para el desarrollo de los nanofitofármacos, en primera instancia, es necesario identificar a las especies vegetales, sus extractos o sus moléculas, que tengan potencial para el tratamiento del cáncer. Esto se determina generalmente en estudios *in vitro* que evalúan el efecto de estos compuestos en la viabilidad celular, la morfología y en las vías de señalización celular.

La técnica que se elegirá para obtener a los compuestos activos a partir de especies vegetales (fitofármacos) dependerá de la naturaleza química y de las propiedades fisicoquímicas de estos compuestos, además de las características del material vegetal con el que se va a trabajar. Es importante considerar que dichos compuestos se encuentran inmersos en una matriz compleja que incluye estructuras vegetales que dificultan su obtención, además de biomoléculas con diferentes grupos funcionales y polaridades [16].

El objetivo fundamental es lograr que el compuesto de interés sea arrancado de la matriz vegetal y se transfiera al disolvente, del que posteriormente será recuperado. Este proceso obedece a fenómenos de difusión a diferentes niveles, primero es necesario que el disolvente penetre en la matriz vegetal, una vez en el interior, éste tiene que disolver al compuesto de interés, éste compuesto disuelto, difunde hasta las paredes del material vegetal y posteriormente, hacia el exterior, para distribuirse de manera homogénea en el líquido. El intercambio de materia va a continuar con la entrada de disolvente fresco al material vegetal y la extracción de un mayor número de moléculas del compuesto de interés, hasta que se alcance el equilibrio [17].

Para facilitar el proceso de extracción es conveniente realizar un pretratamiento al material vegetal, reduciendo su tamaño, para incrementar el área superficial que entrará en contacto con el disolvente y disminuir así la distancia que tienen que recorrer el disolvente y el compuesto de interés durante la extracción [17].

El proceso de transferencia puede ser acelerado utilizando técnicas como la extracción asistida por ultrasonido; en ella, la mezcla del material vegetal y el disolvente es colocada en un baño ultrasónico que induce una tensión mecánica

sobre las partículas de material vegetal mediante la producción de burbujas de cavitación, lo que genera la ruptura de la pared celular, facilitando la liberación del compuesto de interés [18]. Otras técnicas de extracción como la maceración, Soxhlet y tecnologías de fluidos supercríticos e irradiación asistida por microondas, también son empleadas con regularidad [19].

La polaridad del disolvente que se mezcla con el material vegetal debe ser la adecuada, dependiendo de las características fisicoquímicas del compuesto que se pretende recuperar; además, el disolvente debe tener un punto de ebullición bajo, para que pueda eliminarse del compuesto de interés con facilidad y no debe reaccionar con el compuesto de interés [20]. Si es difícil elegir el disolvente ideal, se puede realizar una extracción secuencial utilizando inicialmente un disolvente de polaridad baja, posteriormente uno de polaridad intermedia y, finalmente, uno de polaridad alta, ya que con cada tipo de disolvente se obtendrán extractos con diferente composición [21], para posteriormente identificar con cuál de ellos se extrajo el compuesto de interés.

Una vez terminado el proceso de extracción, lo más probable es que el compuesto de interés se encuentre formando parte de una mezcla de diferentes compuestos que también fueron extraídos con éste. Es posible realizar un fraccionamiento del extracto guiado por bioensayo, para ello, se realiza una separación del extracto y las fracciones obtenidas son evaluadas mediante ensayos biológicos para identificar aquellas que desencadenan la actividad deseada; este proceso de fraccionamiento-bioensayo se repite hasta obtener un compuesto lo más puro posible o hasta obtener una actividad biológica adecuada con concentraciones bajas de la fracción evaluada [20].

La obtención del fitofármaco también impone algunos retos para el investigador al requerir que la técnica para su obtención sea accesible para asegurar una cantidad adecuada del producto, por lo menos para realizar las pruebas *in vivo*, y dicho producto deberá ser obtenido con la suficiente pureza para permitir su caracterización con fines de elucidar su estructura para su posible síntesis [22].

Los fitofármacos deben ser caracterizados fisicoquímica y biológicamente, de acuerdo a la normatividad, sustentando con ello su calidad y su actividad biológica. Para tal efecto es importante determinar características como su estado físico, espectros UV e IR, composición química, peso molecular y estabilidad, además es necesario estandarizar su obtención, establecer controles de calidad, identificar mecanismos de acción, órganos diana, toxicidad y cumplir con los

requerimientos de buenas prácticas, documentación y evaluación preclínica y clínica que permitan garantizar su trazabilidad, eficacia y su seguridad. El desarrollo de fitofármacos, aunque puede derivarse de la medicina tradicional, se caracteriza porque se apega a un control farmacológico. El desarrollo adecuado de los fitofármacos ha dado lugar a la inclusión de diversos compuestos naturales o extractos herbolarios en las farmacopeas china, europea, alemana, inglesa, francesa, suiza y americana, entre otras [23].

La aplicación de la nanomedicina en el tratamiento del cáncer de mama ha permitido mejorar la estabilidad de los medicamentos, reducir los efectos secundarios, aumentar el índice terapéutico y los parámetros farmacocinéticos [24]. Estas ventajas son un ejemplo de la importancia del uso de la nanomedicina para el desarrollo de nuevas terapias para tratar al cáncer de mama, que también son aplicables para el desarrollo de fitofármacos, con mejoras en la especificidad, la bioseguridad y la efectividad.

Los nanofármacos protegen al compuesto activo de su interacción inespecífica con el organismo y lo llevan hasta el tumor, donde el compuesto activo es liberado y actúa causando la muerte de las células tumorales, esto reduce las dosis del fármaco necesarias para alcanzar el efecto terapéutico, al controlar la distribución del fármaco en el organismo [8]. Para que los nanofármacos actúen de manera efectiva se debe prolongar su tiempo de circulación en el organismo, para ello se sugiere que estos tengan una superficie hidrofílica para evitar que los macrófagos los eliminen y para evitar la adsorción de proteínas plasmáticas en su superficie. Los nanofármacos preferentemente deben poseer un diámetro menor a 100-50 nm y carga superficial neutra [24].

Los nanofármacos usados en el tratamiento del cáncer pueden ser sencillos o complejos, y emplearse únicamente como acarreadores farmacológicos o ser incluso acoplados a moléculas que modifican en microambiente tumoral, moléculas sensibles al ambiente, moléculas reporteras que se visualizan por imagenología, partículas que responden a señales físicas o químicas, etc. [8].

Para el desarrollo de nanofármacos es fundamental tomar en cuenta la factibilidad técnica y económica de las metodologías propuestas, emplear reactivos de bajo costo, evaluar la escalabilidad de las metodologías empleadas. Apegarse a la normatividad empleando reactivos aceptados para su uso en humanos y siguiendo protocolos de buenas prácticas en cada etapa de evaluación. Demostrar la reproducibilidad de las características físicoquímicas y del efecto biológico de

los nanofármacos desarrollados, más aún cuando estos nanofármacos contienen a un fitofármaco.

Las entidades reguladoras como la *Organization for Economic Cooperation and Development* (OECD), la *International Conference on Harmonization* (ICH), la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos, la *European Medicines Agency* (EMA), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), el Ministerio de Sanidad, Trabajo y Bienestar (MHLW) Japonés y la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitario (COFEPRIS) en México, entre otras, han publicado pautas para pruebas de toxicidad preclínicas para sustancias químicas y farmacéuticas, así como guías de calidad para la realización de estudios de seguridad en humanos. Es importante atender las normatividades aplicables durante el desarrollo de nanofitofármacos, para conocer los aspectos de seguridad y eficacia para su aplicación en el ser humano.

Fundamentado en estos antecedentes, el grupo de investigación de biomateriales del CICATA-IPN ha trabajado durante varios años en el desarrollo de estrategias farmacológicas para tratar al cáncer de mama, particularmente mediante el desarrollo de nanofármacos. Estos avances se exponen en este capítulo.

2. Metodología

2.1. Recolección y clasificación de material vegetal

Se realizó una investigación etnofarmacológica de especies vegetales que crecen en México, empleadas tradicionalmente para el tratamiento del cáncer. Así mismo, se investigaron los antecedentes científicos sobre la caracterización química y los efectos biológicos de dichas especies vegetales. Con esa información, se seleccionaron especies con potencial aplicación en el tratamiento del cáncer. Esas especies fueron recolectadas en el territorio Nacional y clasificadas por herbarios nacionales de la Universidad Nacional Autónoma de México y de la Universidad Autónoma de Chapingo, en donde se almacenaron ejemplares.

2.2. Acondicionamiento del material vegetal

Se realizó una limpieza del material vegetal para eliminar tierra y contaminantes macroscópicos, posteriormente, el material vegetal se lavó con agua corriente y se desinfectó en una solución de hipoclorito de sodio. Las muestras se secaron a

la sombra y posteriormente fueron trituradas en molino pulverizador y tamizadas hasta obtener polvos finos cercanos a los 180 μm . Las muestras se almacenaron en oscuridad a temperatura ambiente.

2.3. Obtención de los extractos

Se realizó una extracción asistida por baño ultrasónico utilizando disolventes en un gradiente de polaridad (éter de petróleo, etanol y agua), o etanol como único disolvente, por triplicado; los extractos obtenidos fueron concentrados en evaporador rotatorio y desecados hasta su totalidad en horno de vacío.

2.4. Evaluación de la actividad citotóxica de los extractos en cultivos celulares de cáncer de mama

La actividad citotóxica de los extractos en células de cáncer de mama se empleó para identificar aquellos extractos con potencial efecto anticáncer.

Se emplearon tres líneas celulares, dos de adenocarcinoma de glándula mamaria MDA-MB-231 (ATCC HTB-26) y MCF7 (ATCC HTB-22) y una no tumorigénica de epitelio de glándula mamaria MCF 10A (ATCC CRL-10317), las cuales fueron adquiridas de la *American Type Culture Collection*. El manejo de las líneas celulares se realizó en condiciones de esterilidad en campana de flujo laminar. Las líneas celulares MDA-MB-231 y MCF7 se cultivaron en medio de cultivo *Dulbecco's Modified Eagle Medium* (DMEM, *Caisson Labs*), suplementado con 10 % de suero fetal bovino (FBS, ATCC), mientras que la línea celular MCF 10A fue cultivada en medio de cultivo *Dulbecco's Modified Eagle Medium-F12* (DMEM-F12, GIBCO) suplementado con 10 % de FBS, 20 ng/mL de factor de crecimiento epidérmico (EGF, Sigma), 0.25 U/mL de insulina (Pisa Biotec) y 0.5 $\mu\text{g/mL}$ de hidrocortisona (Sigma). Los cultivos se mantuvieron en incubación a 37 °C, en cámara húmeda con 5 % de CO_2 hasta alcanzar confluencias cercanas al 80 %. Las células fueron tripsinizadas, contadas y sembradas en placas de 96 pozos, en donde se administraron diferentes concentraciones de los extractos con $n > 6$ para cada concentración y se incubaron las células con los tratamientos por periodos de 24, 48 y/o 72 h, estos experimentos se realizaron por triplicado. Una vez que concluyó el tiempo de incubación, se disolvió el reactivo MTT (Sigma-Aldrich) en buffer de fosfatos salino (PBS) a una concentración de 5 mg/mL, adicionando 20 mL de la solución a cada pozo. Las placas fueron incubadas durante 2 h a 37 °C en oscuridad. Una vez completado el tiempo de incubación se retiró

el medio de cultivo y se adicionaron 100 μL de DMSO para diluir los cristales de formazán que se formaron en el fondo de cada pozo. Las muestras fueron analizadas por espectroscopia en un lector de ELISA (*Labssystem Multiskan Ms*) a 570 nm y la absorbancia se comparó contra un control sin tratamiento para estimar el porcentaje de viabilidad alcanzado con los tratamientos. Se emplearon controles con DMSO al 0.2 % v/v para el vehículo y células tratadas con 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de paclitaxel como control positivo.

Se determinó el valor de la concentración inhibitoria 50 (IC_{50}), concentración necesaria para disminuir la viabilidad celular al 50 %, y con estos valores se determinó cuáles extractos presentaron mayor efecto citotóxico en los cultivos celulares de cáncer de mama, así mismo, se buscó una diferencia en la citotoxicidad inducida sobre las células no tumorales.

2.5. Fraccionamiento de los extractos activos

Los extractos con mayor actividad citotóxica fueron estudiados con el fin de mejorar su actividad citotóxica al obtener a los compuestos activos con mayor pureza. Se evaluaron distintas estrategias de fraccionamiento, que incluyen desde la separación de las estructuras de la planta (tallos, hojas, raíces, corteza) hasta la aplicación de estrategias como la crioprecipitación o el fraccionamiento por cromatografía en columna.

2.6. Caracterización de las fracciones activas

Las fracciones con actividad citotóxica fueron evaluadas mediante diversas técnicas, que incluyen espectroscopia FT-IR y UV-Vis, cromatografía en capa fina (TLC) acoplada a diversos sistemas de revelado, cromatografía líquida con detector de arreglo de diodos (HPLC-DAD) y cromatografía líquida con detector de masas (HPLC-MS).

2.7. Desarrollo de sistemas de nanoencapsulación

Se generaron diferentes sistemas para la nanoencapsulación de fitofármacos, incluyendo liposomas, nanopartículas poliméricas, nanopartículas sólidas lipídicas y acarreadores lipídicos nanoestructurados; para ello se estudiaron diferentes componentes y metodologías de síntesis.

La incorporación de los fitofármacos a los sistemas de nanoencapsulación fue similar en la mayoría de los procesos (Figura 4). De manera general, las metodologías consisten en la mezcla de 2 fases: una orgánica y otra acuosa, donde la fase orgánica contiene al polímero (o lípido), al fitofármaco y a un disolvente orgánico; mientras la fase acuosa contiene agua y uno o más surfactantes. Ambas fases se mezclan en agitación mecánica y posteriormente se elimina el disolvente a temperatura ambiente, en rotavapor o mediante el proceso de secado por aspersión. Finalmente, se llevan a cabo los procesos de purificación respectivos.

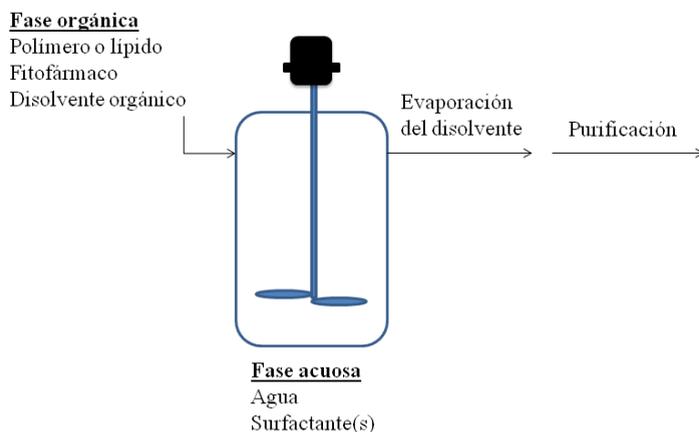


Figura 4. Metodología general empleada para la incorporación de los fitofármacos a los sistemas de nanoencapsulamiento.

La caracterización de las partículas obtenidas se llevó a cabo evaluando el tamaño de partícula mediante microscopía electrónica de barrido y dispersión de luz dinámica, la complejidad de la técnica de síntesis, la estabilidad de las partículas a través de la determinación del potencial zeta, la eficiencia de atrapamiento de los fitofármacos cuantificada por espectroscopia UV-Vis o HPLC-DAD, la tasa de liberación en PBS a 37 °C cuantificada por espectroscopia UV-Vis o HPLC-DAD, la reproducibilidad, el rendimiento y la factibilidad teórica y práctica del escalamiento del proceso.

3. Resultados y discusión

3.1. Selección de las especies vegetales a emplear

Se estudiaron las partes aéreas de la hierba del cáncer (*Cuphea aequipetala Cav.*), la hierba del sapo (*Eryngium comosum* F. Delaroche) y el muicle (*Justicia spicigera*

Schult.), la corteza de la raíz de cancerina (*Semialarium mexicanum* (Miers) Mennega), la corteza del tronco del cuachalalate (*Hypopterygium adstringens* Schltld.), la parte foliar del árbol de tejocote (*Crataegus gracilior* J.B. Phipps) y toda la estructura del aranto (*Kalanchoe daigremontiana* Raym.-Hamet & H. Perrier).

Se obtuvieron extractos en disolventes de diferentes polaridades, obteniendo los mejores resultados de citotoxicidad con las especies presentadas en la Tabla 2.

Tabla 2. Valores de IC₅₀ de los extractos que presentaron mejor actividad citotóxica contra células de cáncer de mama

Nombre común	Nombre científico	Disolvente en el que se obtuvo el extracto	IC ₅₀ a 72 h		
			MDA-MB-231	MCF7	MCF 10A
Muicle	<i>Justicia spicigera</i> Schltld.	Éter de petróleo	26.3 µg/ml	64.7 µg/ml	52.0 µg/ml
Tejocote	<i>Crataegus gracilior</i> J.B.Phipps	Éter de petróleo	49.4 µg/ml	45.4 µg/ml	44.7 µg/ml
Cancerina	<i>Semialarium mexicanum</i> (Miers) Mennega	Éter de petróleo	56.6 µg/ml	75.8 µg/ml	66.8 µg/ml
Aranto	<i>Kalanchoe daigremontiana</i> Raym.-Hamet & H. Perrier	Etanol	18.53 µg/ml		25.00 µg/ml

Dos de las especies vegetales estudiadas han sido evaluadas a mayor profundidad, realizando ensayos de fraccionamiento para mejorar la actividad biológica de sus extractos citotóxicos, estas son: la cancerina y el aranto. El tejocote y el muicle pudieran ser evaluados en el futuro, sin embargo, es importante señalar que el extracto de muicle indujo citotoxicidad en células del sistema inmunológico (PBMC, determinado por el ensayo WST-1), lo que sugiere que probablemente no sea adecuado para su uso en humanos.

3.2. Fraccionamiento y caracterización de los extractos citotóxicos con potencial uso en el tratamiento de cáncer de mama

3.2.1. Extracto de cancerina en éter de petróleo

El extracto de cancerina fue caracterizado químicamente y fraccionado por crioprecipitación, generando 2 fracciones altamente citotóxicas y una fracción que induce proliferación de las células tumorales, que limitaba la actividad citotóxica del extracto crudo. La citotoxicidad de las fracciones activas fue selectiva para las células de cáncer de mama, en comparación con las células de tejido mamario sano (MCF 10A) y las células del sistema inmune (PBMC). Estas fracciones tienen un alto potencial para el desarrollo de fitofármacos para tratar el cáncer de mama. En ambas fracciones se identificó a la pristimerina como el compuesto predominante, ambas fracciones generaron valores de IC_{50} cercanos a 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en las células tumorales tras 72 h de tratamiento, y presentaron rendimientos similares (Maldonado-Cubas et al., 2018). Dado que ambas fracciones tienen actividad similar y patrones cromatográficos similares, ambas fracciones fueron combinadas para incrementar el rendimiento global del fitofármaco, el pool de estas fracciones generó valores de IC_{50} de 9.1 y 10.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para las células MDA-MB-231 y MCF7, respectivamente, tras 72 h de tratamiento.

La pristimerina se identificó por HPLC-DAD a 420 nm con un tiempo de retención de 24.435 min. La pristimerina es un compuesto predominante, con el mayor porcentaje de área bajo la curva en las 2 fracciones activas del extracto en éter de petróleo de cancerina. La pristimerina inhibe la proliferación celular *in vitro* e *in vivo*, la angiogénesis y los procesos metastásicos, induce efectos en el ciclo celular, la apoptosis, la actividad del proteasoma y en la generación de especies reactivas de oxígeno, así como en las vías NF- κ B, AKT/mTOR y MAPK/ERK [25].

3.2.2. Extracto de aranto en etanol

El extracto de aranto fue positivo para bufadienólidos en ensayos de TLC. Este se obtuvo inicialmente usando la planta completa, en un segundo estudio, la planta fue separada en tallos, hojas y raíces y cada uno de estos extractos fue evaluado individualmente. El extracto etanólico de la raíz de aranto presentó la actividad citotóxica más alta. No se observó citotoxicidad para las células del sistema inmune (PBMC), por lo que esta fracción tiene un alto potencial para el desarrollo de fitofármacos para tratar al cáncer de mama.

En el extracto etanólico de la raíz de aranto se identificaron tentativamente por HPLC/MS los bufadienólidos: kalandaignremosido y $3\beta,5\beta,11\alpha,14\beta,19$ -pentahidroxi-12-oxo-bufa-20,22-dienolido, con valores de m/z de 475.231891 y 493.133433, ambos compuestos fueron previamente identificados en extractos acuosos de la raíz de aranto (*K. daigremontiana*) junto con otros bufadienólidos [26]. Los bufadienólidos tienen actividad citotóxica ante diferentes líneas celulares cancerígenas. Se ha reportado que el género *Kalanchoe* contiene potentes bufadienólidos, como son la bersaldegenina-1, 3, 5-ortoacetato y briofilina B que poseen actividad citotóxica [27].

3.3. Desarrollo de sistemas de nanoencapsulación de fitofármacos

3.3.1. Sistemas de nanoencapsulación para el fitofármaco derivado de cancerina

Se evaluaron diversos sistemas de liberación de fármacos, incluyendo nanopartículas sólidas lipídicas (diámetro hidrodinámico de 270 nm), acarreadores lipídicos nanoestructurados (diámetro hidrodinámico de 15 nm), nanopartículas poliméricas de policaprolactona obtenidas por nanoprecipitación (diámetro hidrodinámico de 200 nm) y nanopartículas poliméricas de ácido poliláctico co-glicólico obtenidas mediante secado por aspersión (500 nm) y por nanoprecipitación. Se evaluaron los efectos de las variables de síntesis sobre el diámetro hidrodinámico y el potencial Z.

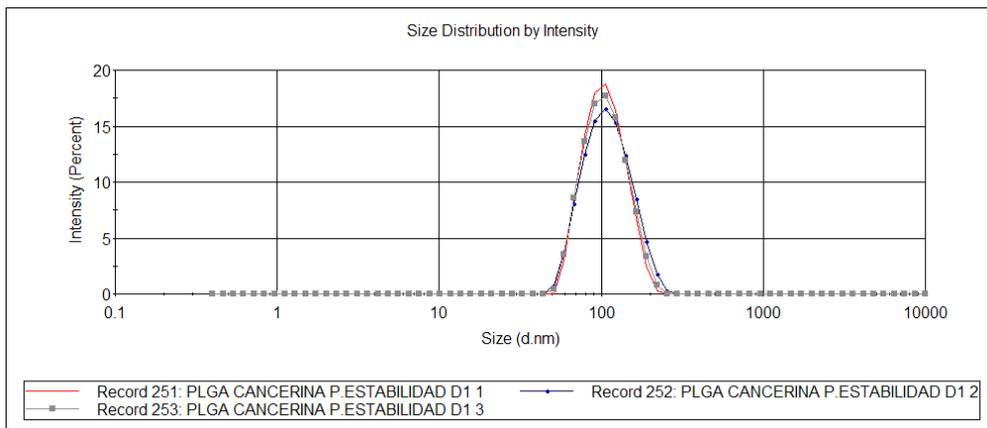


Figura 5. Diámetro hidrodinámico de las nanopartículas cargadas con el fitofármaco de cancerina.

Las partículas obtenidas por nanoprecipitación, empleando ácido poliláctico co-glicólico, presentaron características adecuadas de tamaño y estabilidad. Las partículas obtenidas, con el extracto incorporado, mostraron un diámetro hidrodinámico de 100 nm (Figura 5) y un potencial Z de -20 mV. Almacenadas a 4 °C permanecieron estables durante el periodo evaluado (30 días). En una proporción 1:1 polímero vs fitofármaco mostraron una eficiencia de encapsulamiento de 50 % m/m.

Se evaluó la tasa de liberación en PBS pH 7.4, a 37 °C, en agitación, durante 1 mes. No se evidenció liberación de la pristimerina en el tiempo evaluado, probablemente por su naturaleza hidrofóbica.

3.3.2. Sistemas de nanoencapsulación el fitofármaco derivado de aranto

Para la generar nanopartículas cargadas con los fitofármacos de aranto se seleccionó inicialmente secado por nanoaspersión, las partículas mostraron un diámetro medio de 450 nm (mayor al requerido). Adicionalmente, se desarrolló una metodología para la síntesis de nanopartículas a base de gelatina y 1,1-carbonildiimidazol, empleando el método de desplazamiento de solventes modificado. Este sistema usa reactivos económicos y biocompatibles; el tamaño de partícula y el potencial Z, son modulables; la síntesis es reproducible y es escalable. Fue posible obtener partículas con diámetro hidrodinámico menor a 20 nm y valores de potencial Z cercanos a 0 mV, con tamaño de partícula estable por al menos

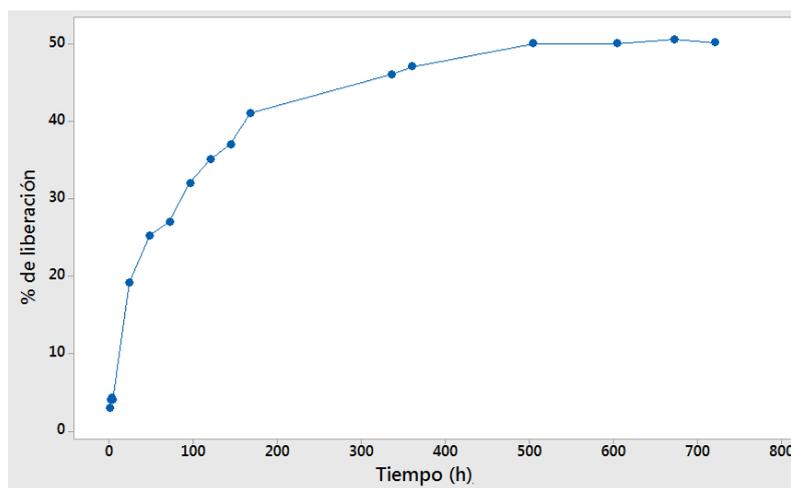


Figura 6. Cinética de liberación del fitofármaco obtenido de aranto.

30 días a 4 °C, estas características las hacen apropiadas para su acción farmacológica en el tratamiento del cáncer de mama. El fitofármaco de aranto fue incorporado en las nanopartículas obteniéndose una eficiencia de encapsulamiento de 40 % m/m, determinada por espectroscopia UV-Vis. Se evaluó la tasa de liberación en PBS pH 7.4, a 37 °C, en agitación, durante 1 mes (700 horas). La cinética de liberación está descrita por la gráfica que se presenta en la Figura 6. Se observa que la liberación ocurre a una mayor tasa durante las primeras 72 h, posteriormente, la tasa de liberación baja, alcanzándose una meseta a las 500 horas (20 días). Tras este tiempo, sólo el 50 % del fitofármaco atrapado fue liberado de las nanopartículas.

3.4. Evaluación de la citotoxicidad de los fitofármacos nanoencapsulados

Las nanopartículas cargadas con los fitofármacos fueron estudiadas en las líneas celulares de cáncer de mama MDA-MB-231 y MCF7 a 72 h.

La administración del fitofármaco de cancerina de manera nanoparticulada generó la reducción de los valores de IC_{50} (ver tabla 3). En las células MCF7, el IC_{50} de las nanopartículas fue de 4.28 $\mu\text{g}/\text{mL}$, mientras que para la línea celular MDA-MB-231 se encontró un IC_{50} de 3.83 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Tabla 3. Valores de IC_{50} para el fitofármaco de cancerina libre y encapsulado.

Tipo celular	Prueba	IC_{50} a 72 h ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
MDA-MB-231	Fitofármaco de cancerina (<i>Semialarium mexicanum</i>)	9.1
	Nanopartículas poliméricas con carga de fitofármaco	3.83
MCF7	Fitofármaco de cancerina (<i>Semialarium mexicanum</i>)	10.5
	Nanopartículas poliméricas con carga de fitofármaco	4.28

Las partículas cargadas con el fitofármaco de aranto fueron citotóxicas para las células derivadas de cáncer de mama, el efecto del fitofármaco se vio potenciado al administrarse en una nanopartícula. Los valores de IC_{50} se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4. Valores de IC₅₀ para el fitofármaco de aranto libre y encapsulado.

Tipo celular	Prueba	IC ₅₀ a 72 h (µg/mL)
MDA-MB-231	Fitofármaco de aranto (<i>Kalanchoe daigremontiana</i>)	17.21
	Nanopartículas poliméricas con carga de fitofármaco	10.97
MCF7	Fitofármaco de aranto (<i>Kalanchoe daigremontiana</i>)	18.71
	Nanopartículas poliméricas con carga de fitofármaco	13.74

La nanoencapsulación de los fitofármacos mejoró el efecto citotóxico de estos, reduciendo los valores de IC₅₀ en un 60 %. Con valores que, de acuerdo con el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos (NCI, USA), evidencian su potencial aplicación para el desarrollo de medicamentos contra el cáncer [28].

4. Conclusiones

Hemos desarrollado dos nanofármacos que causan la muerte de las células de cáncer de mama por apoptosis y que cumplen criterios internacionales que sugieren su potencial aplicación en el tratamiento del cáncer de mama (NCI, USA). Estos nanofármacos están diseñados para dirigirse de manera específica a los tumores mamarios y ejercer su efecto terapéutico localmente, reduciendo con ello la probabilidad de presentar efectos secundarios. Los nanofármacos que hemos desarrollado están elaborados con materiales aprobados para su uso en humanos por la FDA. Las metodologías de obtención toman en cuenta rendimientos, costos, inocuidad, reproducibilidad y escalabilidad de los procesos de obtención.

En este estudio se ha demostrado nuevamente que las plantas poseen potencial para generar productos con efectos biológicos significativos y que la tecnología ayuda a generar procesos y productos de calidad. La combinación de la nanotecnología con la fitofarmacología promete resultados mejorados, al ofrecer potenciar la acción farmacológica, tener un efecto dirigido a los órganos blanco, la capacidad de desarrollo de medicina personalizada y la reingeniería de los productos.

Son muchos los aspectos a considerar para el desarrollo de nanofitofármacos pero un trabajo colaborativo de especialistas en múltiples áreas puede dar lugar a la generación de productos exitosos, eficaces y seguros.

Actualmente, estos productos están en ensayos preclínicos para evaluar su seguridad en modelos animales.

Bibliografía

1. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. Chan, C.W.H., Law, B.M.H., So, W.K.W., Chow, K.M., & Waye, M.M.Y. (2017). Novel Strategies on Personalized Medicine for Breast Cancer Treatment: An Update. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(11). <https://doi.org/10.3390/ijms18112423>
3. Chaudhary, T., Chahar, A., Sharma, J.K., Kaur, K., & Dang, A. (2015). Phytomedicine in the Treatment of Cancer: A Health Technology Assessment. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 9(12), XC04-XC09. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/15701.6913>
4. Cheng, Y.-T., Yang, C.-C., & Shyur, L.-F. (2016). Phytomedicine—Modulating oxidative stress and the tumor microenvironment for cancer therapy. *Pharmacological Research*, 114, 128-143. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.10.022>
5. Desai, A.G., Qazi, G.N., Ganju, R.K., El-Tamer, M., Singh, J., Saxena, A.K. et al. (2008). Medicinal plants and cancer chemoprevention. *Current Drug Metabolism*, 9(7), 581-591. <https://doi.org/10.2174/138920008785821657>
6. Conte, R., Luca, I., Luise, A., Petillo, O., Calarco, A., & Peluso, G. (2016). New Therapeutic Potentials of Nanosized Phytomedicine. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 16, 8176-8187. <https://doi.org/10.1166/jnn.2016.12809>
7. Khan, T., & Gurav, P. (2018). PhytoNanotechnology: Enhancing delivery of plant based anti-cancer drugs. *Frontiers in Pharmacology*, 8(FEB). <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.01002>

8. Espinoza, S.M., Patil, H.I., San Martín-Martínez, E., Casañas Pimentel, R., & Ige, P.P. (2020). Poly- ϵ -caprolactone (PCL), a promising polymer for pharmaceutical and biomedical applications: Focus on nanomedicine in cancer. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 69(2), 85-126. <https://doi.org/10.1080/00914037.2018.1539990>
9. Nasirizadeh, S., & Malaekheh-nikouei, B. (2020). Journal of Drug Delivery Science and Technology Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers in oral cancer drug delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 55(July 2019), 101458. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101458>
10. Olusanya, T.O.B., Ahmad, R.R.H., Ibegbu, D.M., Smith, J.R., & Elkordy, A.A. (2018). Liposomal drug delivery systems and anticancer drugs. *Molecules*, 23(4), 1-17. <https://doi.org/10.3390/molecules23040907>
11. Babazadeh, A., Zeinali, M., & Hamishehkar, H. (2017). Nano-Phytosome: A Developing Platform for Herbal Anti-Cancer Agents in Cancer Therapy. *Current Drug Targets*, 18(999), 1-1. <https://doi.org/10.2174/1389450118666170508095250>
12. Mendes, L.P., Pan, J., & Torchilin, V.P. (2017). Dendrimers as nanocarriers for nucleic acid and drug delivery in cancer therapy. In *Molecules*, 22(9). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules22091401>
13. Czarnobaj, K. (2008). Preparation and characterization of silica xerogels as carriers for drugs. *Drug Delivery*, 15(8), 485-492. <https://doi.org/10.1080/10717540802321495>
14. Elhissi, A.M.A., Ahmed, W., Hassan, I.U., Dhanak, V.R., & D'Emanuele, A. (2012). Carbon Nanotubes in Cancer Therapy and Drug Delivery. *Journal of Drug Delivery*, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2012/837327>
15. Farzin, A., Etesami, S.A., Quint, J., Memic, A., & Tamayol, A. (2020). Magnetic Nanoparticles in Cancer Therapy and Diagnosis. *Advanced Healthcare Materials*, 9(9), 1-29. <https://doi.org/10.1002/adhm.201901058>
16. Majik, M.S., Gawas, U.B., & Mandrekar, V.K. (2019). Analytical methods for natural products isolation: Principles and applications. In *Advances in Biological Science Research: A Practical Approach*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817497-5.00024-0>

17. Zhang, Q.W., Lin, L.G., & Ye, W.C. (2018). Techniques for extraction and isolation of natural products: A comprehensive review. In *Chinese Medicine (United Kingdom)* 13(1), 20. BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13020-018-0177-x>
18. Panda, D., & Manickam, S. (2019). Cavitation technology-the future of greener extraction method: A review on the extraction of natural products and process intensification mechanism and perspectives. *Applied Sciences (Switzerland)*, 9(4). <https://doi.org/10.3390/app9040766>
19. Ruiz-Montañez, G., Ragazzo-Sánchez, J.A., Calderón-Santoyo, M., Velázquez-de la Cruz, G., Ramírez de León, J.A., & Navarro-Ocaña, A. (2014). Evaluation of extraction methods for preparative scale obtention of mangiferin and lupeol from mango peels (*Mangifera indica* L.). *Food Chemistry*, 159, 267-272. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.03.009>
20. Pandey, A., Tripathi, S., & Pandey, C.A. (2014). Concept of standardization, extraction and pre phytochemical screening strategies for herbal drug. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry JPP*, 115(25), 115-119.
21. Yeo, Y.L., Chia, Y.Y., Lee, C.H., Sheng Sow, H., & Sum Yap, W. (2014). Effectiveness of Maceration Periods with Different Extraction Solvents on in-vitro Antimicrobial Activity from Fruit of *Momordica charantia* L. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 4(10), 16-23. <https://doi.org/10.7324/japs.2014.401004>
22. Sarker, S.D., Latif, Z., & Gray, A.I. (2006). Natural Products Isolation: an overview. In *Natural Products Isolation*, 864(July). <https://doi.org/10.1007/978-1-61779-624-1>
23. Yang, B., & Liu, P. (2012). Composition and health effects of phenolic compounds in hawthorn (*Crataegus* spp.) of different origins. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 92(8), 1578-1590. <https://doi.org/10.1002/jsfa.5671>
24. Allahverdiyev, A.M., Parlar, E., Dinparvar, S., Bagirova, M., & Abamor, E.Ş. (2018). Current aspects in treatment of breast cancer based of nano-drug delivery systems and future prospects. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 46(sup3), S755-S762. <https://doi.org/10.1080/21691401.2018.1511573>

25. Maldonado-Cubas, J., San Martín-Martínez, E., Quiroz-Reyes, C.N., & Casañas-Pimentel, R.G. (2018). Cytotoxic effect of *Semialarium mexicanum* (Miers) Mennega root bark extracts and fractions against breast cancer cells. *Physiology and Molecular Biology of Plants*, 24(6), 1185-1201. <https://doi.org/10.1007/s12298-018-0580-x>
26. Moniuszko-Szajwaj, B., Pecio, Ł., Kowalczyk, M., & Stochmal, A. (2016). New bufadienolides isolated from the roots of *Kalanchoe daigremontiana* (crassulaceae). *Molecules*, 21(3). <https://doi.org/10.3390/molecules21030243>
27. Alonso-Castro, A.J., Villarreal, M.L., Salazar-Olivo, L.A., Gomez-Sanchez, M., Dominguez, F., & Garcia-Carranca, A. (2011). Mexican medicinal plants used for cancer treatment: Pharmacological, phytochemical and ethnobotanical studies. *Journal of Ethnopharmacology*, 133(3), 945-972. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.11.055>
28. van Maarseveen, C., & Jetter, R. (2009). Composition of the epicuticular and intracuticular wax layers on *Kalanchoe daigremontiana* (Hamet et Perr. de la Bathie) leaves. *Phytochemistry*, 70(7), 899-906. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2009.04.011>

CAPÍTULO 1 ÁREA MEDIO AMBIENTE

APLICACIÓN DE HIDRÓXIDOS LAMINARES DE Ni, Fe Y Co PARA LA CONVERSIÓN DE ENERGÍA: HIDRÓLISIS DEL AGUA

Ariel Guzmán Vargas*, Juvencio Vázquez Samperio, María de J. Martínez Ortiz, Miguel A. Oliver Tolentino

Instituto Politécnico Nacional-ESIQIE-SEPI-DIQI-LiMpCa-QuF, UPALM, Zacatenco, CDMX, 07738, México.

*aguzmanv@ipn.mx

<https://doi.org/10.3926/oms.404.8>

Guzmán Vargas, A., Vázquez Samperio, J., Martínez Ortiz, M de J., & Oliver Tolentino, M.A. (2020). Aplicación de hidróxidos laminares de Ni, Fe y Co para la conversión de energía: hidrólisis del agua. En E. San Martín-Martínez (Ed.). *Avances de investigación en Nanociencias, Micro y Nanotecnologías. Volumen II*. Barcelona, España: OmniaScience. 151-170.

Resumen

El avance tecnológico requiere de materiales que tengan un impacto directo en la vida cotidiana. Así, el desarrollo y aplicación de sistemas más eficientes, sustentables y por lo tanto no agresivos con el ambiente son un reto para la comunidad científica al involucrar diferentes disciplinas en la búsqueda de lograr el control de las propiedades a nivel nanométrico. En particular, los materiales multi-hidróxidos laminares, comúnmente conocidos como HDL, brindan un panorama prometedor ya que sus propiedades y composición pueden ser moduladas desde la síntesis, para una amplia gama de usos y aplicaciones. Recientemente, en áreas muy diferentes las aplicaciones de estos materiales han sido exploradas; por ejemplo: magnetismo, reacciones de producción de energía (electrocatalizadores), sensores electroquímicos, sistemas portadores-liberadores de fármacos, representan áreas de oportunidad. Por otra parte, sistemas en bajas dimensiones, la obtención de nanoláminas o nanohojas (nanosheets) a partir de la exfoliación de estos nanomateriales: nanopelículas multicapa, nanocompuestos y estructuras core-shell. La presente propuesta pretende desarrollar materiales tipo HDL multicatiónicos involucrando aspectos desde la concepción, síntesis y aplicación en la electrólisis del agua, proceso fundamental en la producción de hidrógeno, como fuente de energía renovable y una alternativa de las fuentes de energías tradicionales generadoras de contaminantes.

Palabras clave: Energía renovable; Procesos sustentables; Materiales HDL; Electrolisis.

1. Introducción

Actualmente, la generación de energía en su mayor proporción está basada en el petróleo (40 %), seguido del carbón (30 %) y gas natural (20 %); además, con pequeñas contribuciones, la hidroelectricidad (6 %) y las plantas nucleares (4 %), siendo despreciable la generación de energía por otros medios. De acuerdo con lo anterior, los combustibles fósiles son la base de fuentes de energía, por lo que nuestro desarrollo está basado en procesos energéticos poco eficientes que pronto traerán como consecuencia desequilibrios ambientales [1]. El consumo de petróleo y carbón para generar energía produce grandes cantidades de CO₂ que se incorpora a nuestra atmósfera, lo que agrava el problema asociado al efecto invernadero, responsable del calentamiento global que sufre nuestro planeta. De continuarse con tales niveles de emisión de CO₂ se espera que para el año 2025 la temperatura media subirá aproximadamente entre 1 y 2 °C, causando graves catástrofes climáticas, principalmente para la agricultura y ganadería, diversos ecosistemas, así como para la sociedad en general [2-3].

Para solucionar este problema, se han creado programas a corto, mediano y largo plazo para utilizar fuentes alternas de energía que compensen el desequilibrio ambiental o sean ambientalmente amigables. Se ha propuesto una variedad de fuentes de energía renovables para ayudar a disminuir la contaminación ambiental y proporcionar la demanda de energía requerida por la humanidad. Entre los combustibles se encuentran las gasolinas reformuladas, bioetanol, biometanol e hidrógeno.

Una opción de solución a tal problema es el uso del hidrógeno, considerado como un vector energético capaz de disminuir la contaminación ambiental y abastecer la demanda energética. La economía del hidrógeno es un modelo alternativo al uso de combustibles fósiles, en el cual el H₂ puede ser empleado como sistema de almacenamiento de energías renovables, debido a que la energía obtenida de fuentes como la solar y la eólica puedan emplearse para producir H₂ y éste a su vez inyectarse a una celda de combustible para la generación de energía. Sin embargo, para poder tener un sistema sustentable basado en el uso del hidrógeno, diversos problemas relacionados con su producción y almacenamiento deben ser resueltos [4].

Una de las vías más atractivas para la producción del hidrógeno es a partir de la electrólisis del agua, la cual se puede acoplar a energías renovables, donde la energía eléctrica generada que no se puede almacenar logre convertirse a

hidrógeno y utilizar este elemento como vector energético, de modo que la energía eléctrica producida quede contenida como energía química. En términos de contaminación, los electrolizadores producen hidrógeno y oxígeno libre de CO₂ a diferencia de otros métodos de producción.

Existen tres tipos de electrolizadores: alcalinos, de membrana polimérica, y de óxidos sólidos o de alta temperatura. Aunque existen diferencias entre ellos, en todos los casos los productos generales y las reacciones llevan a los mismos resultados, la electrolisis de agua produce una relación de dos volúmenes de hidrógeno por uno de oxígeno.

Un electrolizador es una celda donde se lleva a cabo una reacción electroquímica no espontánea (electrólisis). Esta reacción consiste en la ruptura de una molécula de agua por una corriente eléctrica que circula entre dos electrodos (ánodo y cátodo), en una solución electrolítica adecuada. Una corriente directa se aplica al sistema y los electrones empiezan a fluir de la terminal negativa de batería (CD) al cátodo, en donde los electrones son consumidos por iones de hidrógeno (H⁺), protones, para formar moléculas de hidrógeno (H₂). Para mantener la carga eléctrica balanceada, los iones oxidrilos (OH⁻), aniones, migran a través del electrolito al ánodo, donde los aniones donan electrones y estos regresan a la terminal positiva de la batería, el hidrógeno gaseoso escapa de la superficie del cátodo mientras que los iones oxidrilos migran a través del diafragma poroso, debido al campo eléctrico existente, y se descargan en el ánodo, regenerando una molécula de agua y oxígeno gaseoso en cantidades correspondientes a la mitad del hidrógeno producido [5-6]. En resumen, dos procesos principales se presentan, la reacción de evolución de hidrógeno (REH) y la reacción de evolución de oxígeno (REO), es esta última la etapa que controla el proceso general y también la más compleja, por lo que es motivo de estudio en el presente trabajo.

Entre los óxidos de metales nobles, el RuO₂ es el más activo, pero su costo es elevado. Además, en medio alcalino sufre de corrosión y disminuye su actividad. El IrO₂ exhibe el sobrepotencial más bajo para los REO en medio ácido, pero tiene pobre resistencia a la corrosión y tiene una actividad ligeramente inferior al RuO₂. Un acercamiento para mejorar la resistencia a la estabilidad y la corrosión de RuO₂ e IrO₂ es mezclarlo con otros metales y óxidos metálicos (Ta₂O₅, TiO₂, SnO₂, ZrO₂, y Sb₂O₅) para formar óxidos mixtos. Otros estudios han utilizado mezclas de RuO₂ e IrO₂, y en combinación con otros metales de transición para ser utilizados como electrocatalizadores para la REO. Se ha reportado para el

medio alcalino, que el orden de la actividad para distintos nanomateriales en la REO es el siguiente: $\text{RuO}_x > \text{RhO}_x > \text{NiO}_{xw} \sim \text{IrO}_{xx} > \text{PtO}_x > \text{PdO}_x$, a un potencial aplicado [7-12].

Por otro lado, diferentes nanoestructuras tales como: óxidos, perovskitas, espinelas y aleaciones que contengan Ni en su composición, han mostrado tener una buena actividad en la REO [13].

En investigaciones recientes se ha propuesto como alternativa los materiales nanoestructurados conocidos como hidróxidos dobles laminares (HDL) para ser utilizados como electrocatalizadores para la REO. Desde que Gong et al. [14] reportó que el sistema NiFe LDH exhibía una buena actividad electrocatalítica y estabilidad en medio alcalino para la REO, comparado con los catalizadores comerciales como el IrO_2 , diferentes grupos han reportado diferentes estrategias para mejorar la actividad catalítica en la reacción, como modular su morfología, variar los aniones de compensación y los metales de transición que conforman la estructura de la lámina, preparar nanoestructuras con otros materiales como óxido de grafeno, nanotubos de carbón, entre otros [15-16].

2. Metodología

2.1. Preparación de los materiales HDL

Se prepararon cuatro materiales HDL Ni-Fe con relaciones molares $M^{\text{II}}/M^{\text{III}}$ de 2, 3, 4 y 5 por el método de coprecipitación a pH variable. El procedimiento fue el siguiente: se prepararon dos soluciones denominadas A y B, la solución A contiene 4.67 g de NaOH y 3.65 g de Na_2CO_3 disueltos en 100 mL de agua destilada, mientras que la solución B se preparó a partir de los cationes presentes en nuestro material disueltos en 100 mL de agua.

A la solución A que estaba en agitación vigorosa, con ayuda de un titulador automático se añadió la solución B con un flujo constante de 1.5 mL/min hasta terminarse la solución, teniendo un pH inicial alrededor de 13.5 y un pH final de 9.5. Después de completar la adición de la solución B, la mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Enseguida se dejó agitando la suspensión a una temperatura de 50 °C durante 2 días. Transcurrido el tiempo de añejamiento, se procedió al lavado del precipitado con agua desionizada. Una

vez realizados los lavados, el sólido se secó en una estufa a 80 °C. Los sólidos obtenidos se etiquetaron como NiFeY, donde Y representa la relación Ni²⁺/Fe³⁺ (Y = 2, 3, 4 y 5).

El poder polarizante de las HDL fue calculado con la siguiente fórmula: $P(LDH) = (1-x) P(Ni^{II}_{oct}) + x P(Fe^{III}_{oct})$, donde P es el poder polarizante (Z/r^2) y x es el radio molar.

2.2. Preparación de electrodos de trabajo

Se depositaron películas delgadas de los materiales HDL sobre sustratos conductores de vidrio FTO (*Fluorine doped tin oxide*) por el método de spin-coating. Para la preparación de los electrodos de trabajo se dispersó 5 mg del material HDL en 10 mL de etanol, enseguida la mezcla se llevó a una agitación sónica para generar una solución homogénea. 10 µL de esta solución se depositaron sobre el FTO, este paso se llevó a cabo 3 veces, y por último se realizó un tratamiento térmico a 100 °C por 2 h. Para cada material se siguió el mismo procedimiento. El área del electrodo para todos los materiales fue alrededor de 1.85 cm². Los electrodos se etiquetaron con la misma nomenclatura de los materiales.

2.3. Técnicas de caracterización fisicoquímica

La identificación de la estructura cristalina de los materiales HDL sintetizados se realizó por difracción de rayos X de polvos (DRX), se utilizó un difractómetro D8 Advance Bruker, equipado con radiación Cu K α ($\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$), un porta muestras rotatorio y un detector de alta velocidad tipo Lynx Eye. Se utilizó geometría Bragg-Brentano. Las diferentes fases cristalinas obtenidas se identificaron utilizando los patrones de difracción incluidas en la base de datos JCPDS de la ICDD (*International Center for Diffraction Data*) y realizando un refinamiento Le-Bail.

Con la finalidad de identificar los enlaces y los grupos funcionales específicos que están presentes en los materiales HDL se utilizó la espectroscopía de infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR), por medio un espectrofotómetro Pekín Elmer RX, con accesorio de reflectancia total atenuada (ATR) para sólidos. El intervalo de análisis fue 4000 y 250 cm⁻¹ y además se utilizó la técnica de la pastilla de KBr. El análisis termogravimétrico (TGA/DSC) se realizó en un equipo Perkin Elmer STA 6000 TG/DSC. Aproximadamente 30 mg de muestra se llevó a un calentamiento con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min de

temperatura ambiente a 700 °C bajo un flujo de 20 ml/min de nitrógeno (N₂). El equipo utilizado para la determinación de las áreas BET es un analizador de superficies (Micromeritics, modelo ASAP 2000). Los gases utilizados fueron N₂ (99.995 %) y He (99.995 %). La temperatura de calentamiento durante la desgasificación fue de 280 °C durante 8 horas a un vacío secundario de 10⁻⁵ torr.

2.4. Caracterización electroquímica

La caracterización electroquímica de voltametría cíclica (VC) se realizó en un potenciostato-galvanostato AUTOLAB (PGSTAT302N). Se utilizó una celda electroquímica convencional de tres electrodos: una película delgada del material sobre un sustrato conductor (FTO) como electrodo de trabajo, un electrodo de referencia de Ag/AgCl y un electrodo de platino realizando la función de contraelectrodo. Como electrolito soporte se utilizó una solución de KOH 1.0 M. Durante todos los experimentos, se utilizó Argón para desplazar el oxígeno disuelto. Previamente, se realizó una activación hasta 0.4 V vs Ag/AgCl durante 10 ciclos con una velocidad de barrido 20 Vs⁻¹ a partir de 0 V vs Ag/AgCl. Los experimentos fueron realizados en una ventana de potencial de 0.3 V a 0.7 V vs Ag/AgCl con una velocidad de barrido de 0.001 Vs⁻¹.

2.5. Evaluación electrocatalítica en la reacción de evolución de oxígeno (REO)

La actividad electrocatalítica de los electrodos con HDL NiFe fue evaluada mediante la reacción de evolución de oxígeno utilizando una solución como electrolito soporte de KOH 1.0 M. Los experimentos se llevaron a cabo a las mismas condiciones del punto anterior. Para todos los experimentos electroquímicos, las curvas *i*/*E* reportadas, fueron compensadas con la resistencia de la celda (IR). Además, los potenciales fueron convertidos a la escala del electrodo reversible de Hidrógeno (RHE) acorde a la siguiente relación: $E_{\text{RHE}} = E_{\text{Ag/AgCl}} + 0.0591\text{pH} + E^{\circ}_{\text{Ag/AgCl}}$

2.6. Cálculos teóricos

La teoría de los funcionales de la densidad (DFT) tal como está implementada en el programa Viena Ab-initio (VASP) se utilizó para todas las simulaciones. Los cálculos incluyen la polarización de spin en todos los sistemas. El proyector de onda aumentada (Projector augmented wave PAW) se utilizó para describir la interacción entre los iones y electrones, además del funcional de

intercambio-correlación de Perdew-Bucke-Hezenforg (PBE) dentro de la aproximación del gradiente generalizado (GGA) [17-20].

3. Resultados

3.1. Composición química y poder polarizante

La composición química de estos materiales se determinó mediante la técnica de espectroscopía de emisión atómica ICP, los cuales se muestran en la Tabla 1 junto con los valores del poder polarizante.

En general, la composición química de los sólidos fue menores que los valores esperados inicialmente. Estos resultados pueden ser atribuidos a la precipitación incompleta de los iones de níquel durante la síntesis de los materiales. Por otra parte, el poder polarizante de las láminas incrementa cuando el contenido de iones Fe^{3+} aumenta, lo cual promueve un incremento en la carga positiva de la lámina tipo brucita, provocando la necesidad de más carga negativa para compensar la carga. Lo anterior causa un incremento de las fuerzas coulombianas entre las cargas positivas (láminas) y negativas (región interlaminar), provocando una disminución del espacio interlaminar en las HDL, e incrementa la densidad de carga, lo cual produce una modificación de la simetría D_{3h} del ión CO_3^{2-} .

Tabla 1. Composición química de los materiales HDL.

Muestra	Composición	M^{II}/M^{III}	$P_{LDH} (Z/r^2)$
NiFe2	$Ni_{0.64} Fe_{0.36} (OH)_2 (CO)_3 \cdot 1.07 H_2O_{0.18}$	1.77	5.28
NiFe3	$Ni_{0.72} Fe_{0.28} (OH)_2 (CO)_3 \cdot 0.96 H_2O_{0.14}$	2.57	5.04
NiFe4	$Ni_{0.78} Fe_{0.22} (OH)_2 (CO)_3 \cdot 0.85 H_2O_{0.10}$	3.54	4.86
NiFe5	$Ni_{0.81} Fe_{0.19} (OH)_2 (CO)_3 \cdot 0.76 H_2O_{0.09}$	4.2	4.77

3.2. Caracterización fisicoquímica

La estructura de los materiales HDL fue confirmada por difracción de rayos X (véase la figura 1). Todos los patrones revelan una fase pura de la HDL

que cristaliza en un sistema romboédrico, con grupo espacial R-3m (JCPDS 22-07700). Los patrones exhiben picos finos y simétricos para los planos (003), (006), (110) y (113) y picos anchos y asimétricos para los planos (009), (015) y (018), estos últimos son provocados por un mal apilamiento de las láminas.

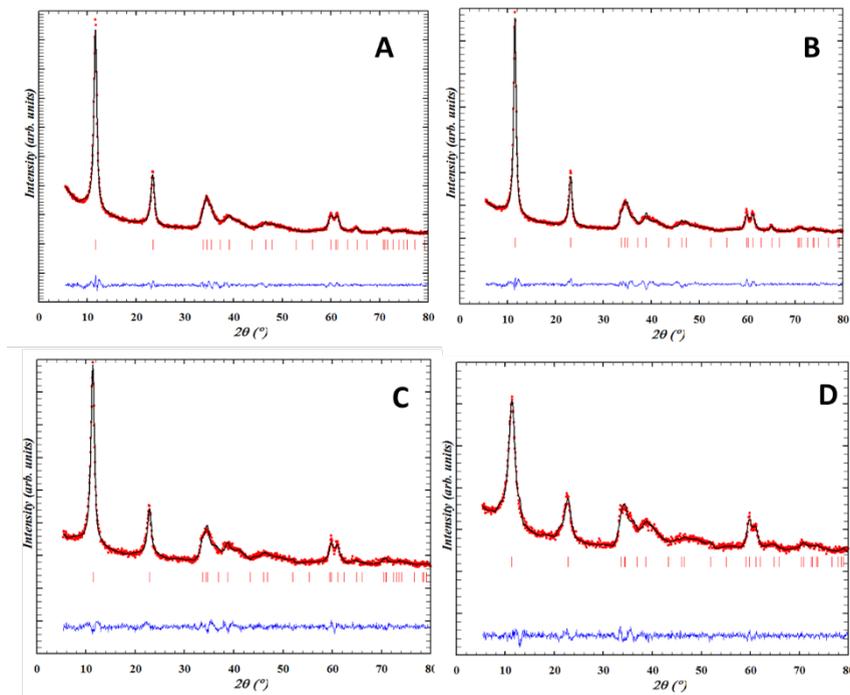


Figura 1. Patrones de difracción de los materiales sintetizados:
 a) NiFe₂; b) NiFe₃; c) NiFe₄, y d) NiFe₅. Refinamiento Le Bail en rojo.

Los parámetros de celda se obtuvieron a partir del ajuste de perfil por el método Le Bail. El parámetro de celda a que representa la distancia catión-catión dentro de la capa tipo brucita, son similares en todos los materiales sintetizados con un valor promedio de 3.08 Å; por otro lado, el parámetro de celda c , asociado a tres veces la distancia interplanar d_{003} , disminuye al aumentar el contenido de hierro, reportado anteriormente en la literatura [21].

El espectro de infrarrojo de todas las muestras es mostrado en la Figura 2. En general, se observa una banda ancha alrededor de 3370 cm^{-1} , la cual se asigna al modo estiramiento OH de los grupos hidroxilos de las láminas y de las moléculas de agua interlaminar [22] y una banda a 1628 cm^{-1} es debido al modo flexión del agua interlaminar (ν_2). Las bandas de vibración del grupo carbonato (CO_3^{2-}) son

observadas a 1360 y 1020 cm^{-1} . La primera banda es asignada al modo de estiramiento asimétrico (ν_2) y la segunda es atribuida al modo ν_1 del carbonato que no es activa en infrarrojo en una simetría D_{3h} (configuración del anión libre). La aparición de esta banda sugiere que el anión pierde su simetría debida a que existen interacciones entre el ión carbonato y moléculas de agua en la zona interlaminar o los grupos hidroxilos de las láminas. Las bandas restantes que se encuentran debajo de 1000 cm^{-1} se deben a vibraciones M-OH. Más adelante se discutirán a detalle estos espectros para un mejor entendimiento de las estructuras al variar la relación de los cationes divalente/trivalente.

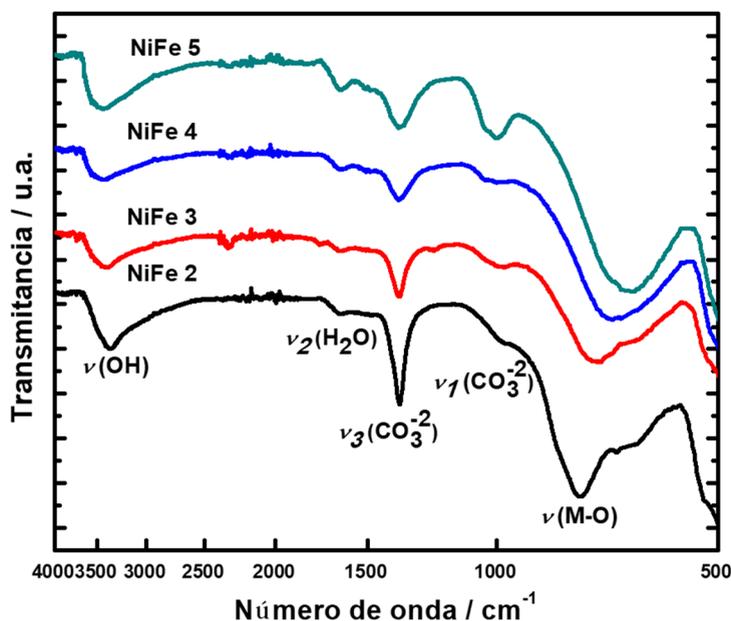


Figura 2. Espectros de infrarrojo de los materiales NiFe HDL.

Las propiedades térmicas de las muestras fueron analizadas a partir de los resultados obtenidos por TGA/DSC y son mostrados en la figura 3. Las dos primeras etapas, de 30 a 120°C y 120 a 200°C , corresponden a la temperatura de calentamiento necesaria para remover el agua fisisorbida y el agua interlaminar, respectivamente, las cuales dependen del poder polarizante de la capa brucita, dichas temperaturas se incrementan cuando se incrementa el contenido de hierro (X_{Fe}). Por otro lado, la temperatura a la cual se lleva la deshidroxilación sufre un corrimiento a bajos valores cuando la cantidad de hierro incrementa, indicando que su estabilidad térmica disminuye; esto puede ser atribuido a la interacción de destabilización debido al poder polarizante de Fe^{3+} , produciendo una deformación de los enlaces del octaedro.

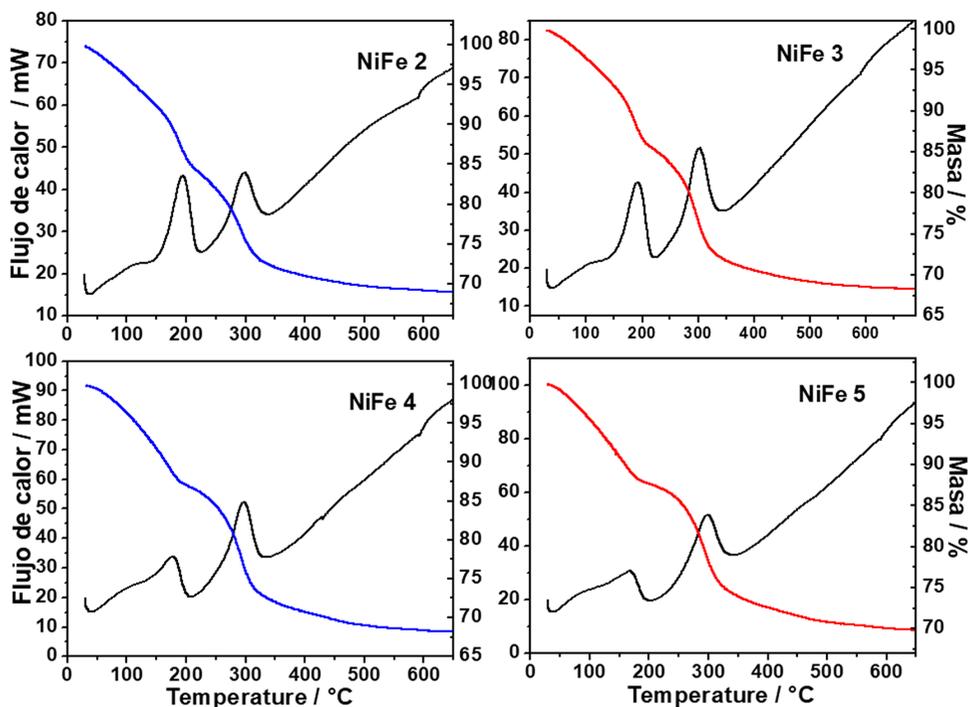


Figura 3. Termogramas TGA/DSC de los materiales HDL.

El área superficial específica fue calculada usando el método Brunauer-Emmett-Teller (BET) basado en isotermas de adsorción de N_2 (figuras no mostradas). De acuerdo con la clasificación de la IUPAC, las isotermas de adsorción para todas las muestras son del tipo IV, con un lazo de histéresis H3, típico de los materiales mesoporosos [23]. El área BET de las muestras están entre 110 y 140 m^2/g . Se observó que el área superficial específica de las muestras se incrementó conforme al contenido del hierro.

La naturaleza de los sitios básicos en los materiales HDL viene de los grupos OH contenidos en la lámina tipo brucita; los sitios básicos en la superficie del catalizador fueron determinados por el método basado sobre la adsorción irreversible del ácido acrílico, el cual tiene un pKa de 4.2. Un incremento en la relación Ni/Fe influye directamente en un incremento en la basicidad; esto se debe a que la polaridad del enlace M-OH crece cuando la carga efectiva sobre los átomos de oxígeno es grande, la cual es modulada por la densidad de carga del oxígeno, localizada en el enlace M-O, que puede ser removida con mayor facilidad por los cationes Fe^{3+} que Ni^{2+} .

Con el objetivo de entender las diferencias entre cada muestra al variar la relación Ni/Fe, el espectro de infrarrojo fue analizado en detalle. Se realizó una deconvolución de los espectros, dividiéndolos en tres principales regiones: A, B, C (véase la figura 4). En la región A, todos los espectros tiene una banda centrada en 3370 cm^{-1} , interpretada como modos de estiramientos de los grupos hidroxilos, el análisis en esta región muestra la presencia de cuatro señales; la banda *I* y *II* son asignadas al modo de estiramiento $M^{3+}O-H$, las cuales sufren un corrimiento a bajos número de onda de 3617 a 3566 cm^{-1} para la banda *I* y de 3485 a 3422 cm^{-1} para la banda *II* cuando el X_{Fe} se incrementa, esto puede ser asociado a la distribución de los cationes sobre la lámina, donde la fuerza de enlace de O-H sigue el siguiente orden; $Fe_3O-H < FeNi_2O-H < Fe_2NiO-H < Ni_3O-H$, lo anterior se debe a la carga efectiva sobre los átomos de oxígeno la cual es modulada por el poder polarizante del catión. La banda *III* es asignada a la vibración del enlace $CO_2^{3-}H_2O$ y la banda *IV* es atribuida a los enlaces de hidrógeno de las moléculas de agua interlaminares, ningún cambio en la frecuencia fue observada para estas dos bandas.

En la Figura 4 se muestra la región central de los espectros de infrarrojo, una débil banda ancha centrada en 1640 cm^{-1} se asigna a la vibración flexión del agua adsorbida (ν_2). Las bandas *VI* en 1488 y *VII* 1359 cm^{-1} son atribuidas al modo de estiramiento antisimétrico de los iones carbonatos presentes en la región interlaminares. Se esperaba encontrar una sola banda alrededor de 1415 cm^{-1} para un ion carbonato libre; sin embargo, ocurre un desdoblamiento de esta banda. Esto ocurre debido a la interacción de los iones carbonatos y las moléculas de agua, donde el carbonato pierde su libertad y por lo tanto su simetría.

Kloprogge et al. asignó la banda de 1359 cm^{-1} a los sitios donde los iones carbonatos se coordinan con Fe^{3+} y la banda en 1488 cm^{-1} a los iones carbonatos coordinados con los cationes divalentes, donde se observan bandas más intensas y definidas cuando el contenido de Ni aumenta [24].

El análisis en la región de baja frecuencia se muestra en la Figura 4. La banda cercana a 1036 cm^{-1} corresponde al modo de estiramiento simétrico ν_1 del carbonato, usualmente inactivo para IR; sin embargo, se observa cuando éste pierde su simetría. La banda de 991 cm^{-1} es atribuida al modo de deformación de los grupos OH coordinados a los cationes divalentes. La banda alrededor de 629 cm^{-1} es asociada al modo de traslación de los grupos de hidroxilos principalmente influenciados por los cationes divalentes presentes en la estructura, el desplazamiento en esta banda puede ser asociado a los cambios de las fuerzas

de enlaces entre el metal y el oxígeno. Las bandas de 682, 748 y 820 cm^{-1} con características de los modos ν_4 y ν_2 de los iones carbonatos. El desplazamiento de las posiciones de estos dos modos depende de la cantidad del catión divalente y por lo anteriormente discutido. Una banda cercana a 779 cm^{-1} observada en la muestra NiFe2 y NiFe3 pueden ser asignadas a los modos de vibración Fe-O, las cuales incrementan con la cantidad de Fe^{3+} , sugiriendo la presencia de cluster de hierro debido a los sitios $\text{Fe}_3\text{-OH}$.

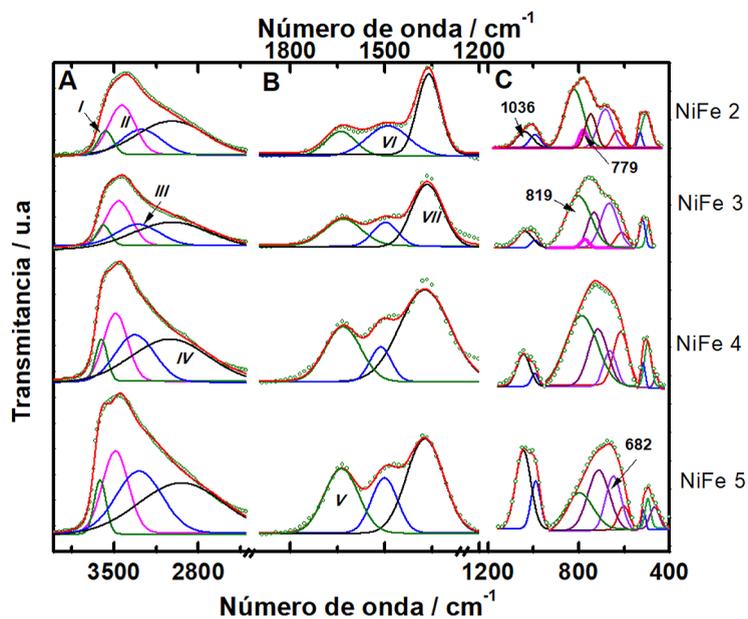


Figura 4. Espectros de infrarrojo de los HDL: deconvolución de la zona intermedia.

3.3. Aproximación teórica

Con el fin de modelar y observar el arreglo de los átomos en los materiales HDL NiFe, se modeló sólo una lámina del material, la cual consiste en una supercelda de 4x4, donde existen sólo átomos de Ni, enseguida se sustituyeron átomos de Ni por Fe (Figura 5). Dentro de las láminas, cada catión es coordinado octaédricamente a grupos OH, en este trabajo el modelo contempla tres átomos de Fe dispuestos en tres formas diferentes. A partir de dos átomos vecinos de Fe, uno puede elegir la ubicación de un tercer de manera similar a lo usado en química del carbono: Orto, Meta y Para. Como resultado de las sustituciones, un grupo OH puede estar unido a uno o más cationes de Fe. La primera posibilidad es que un grupo OH está unido a tres cationes Fe, es decir, (Fe_3OH) . La segunda posibilidad se obtiene si el grupo

OH está unido a dos cationes Fe y un catión Ni, es decir, (Fe_2NiOH) . Por último, si el grupo OH está unido a un catión Fe y dos cationes de Ni, es decir, (FeNi_2OH) (Figura 5). Para la hidrotalcita en *bulk*, los aniones interlaminares compensan la carga positiva de las capas; en este modelo por simplicidad y con el fin de tener en cuenta la influencia de las capas cargadas y neutras, la simulación se llevó a cabo donde la carga se debe a la eliminación de electrones. Para todas las estructuras, los sistemas fueron relajados permitiendo que las posiciones de los átomos y el tamaño y tipo de la celda cambien para sistemas cargados y neutros.

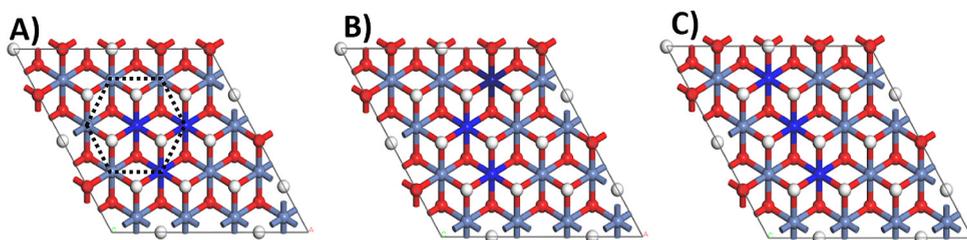


Figura 5. Arreglos propuestos para la distribución de los átomos de hierro en la lámina tipo brucita. A) Orto; B) Meta, y C) Para. Las esferas azul, gris y roja representan al hierro, níquel y oxígeno respectivamente.

En la Tabla 2, la energía relativa de todos los sistemas es comparada, en ambos sistemas, en donde para la posición Meta tiene el valor más bajo de energía, los átomos de Fe en similares condiciones deben acomodarse en esta configuración. Para un sistema neutro, la estructura Para es el más favorable; en contraste, para la estructura Orto tiene mucha más energía, por lo que es difícil que se forme en los materiales. En otra manera, los materiales cargados, la estabilidad relativa de las tres estructuras es similar, lo que da pie a que no exista una preferencia para la formación de cada sistema. Los resultados de estos análisis indican que, para los sistemas, la formación de sitios Fe_3OH es posible.

Tabla 2. Energías para las diferentes configuraciones.

	Lámina neutra			Lámina cargada		
	R	Fe e/atom	Ni e/atom	R. Energía	Fe	Ni
Orto	1.06	1.38	1.26	0.03	1.52	1.26
Meta	0.00	1.38	1.26	0.00	1.55	1.26
Para	0.01	1.36	1.26	0.04	1.55	1.26

El análisis de carga de Bader para los sistemas cargados y neutros deja interesantes resultados. En sistemas neutros, el promedio de la carga de los átomos de Fe que los de Ni son casi similares; sin embargo, la diferencia es muy pequeña. Para los sistemas cargados, el electrón es removido de los átomos de Fe, donde el Fe obtiene mayor carga positiva; en contraste, el Ni mantiene su carga. En estos sistemas, la carga de los átomos de Fe es $1.65 e^-/\text{atom}$ mientras la carga de Ni es $1.26 e^-/\text{atom}$. Es evidente que independientemente de los sitios de Fe, la distancia de enlace de hidrógeno-oxígeno es el mismo para todos los sitios; a pesar de ser muy similares, los átomos de hidrógeno están más lejos cuando existen un número mayor de Fe, por lo tanto, son más susceptibles a un ataque nucleofílico, por lo que la energía mínima para que sea removido el protón lo presenta el arreglo Meta como se muestra en la Figura 6.

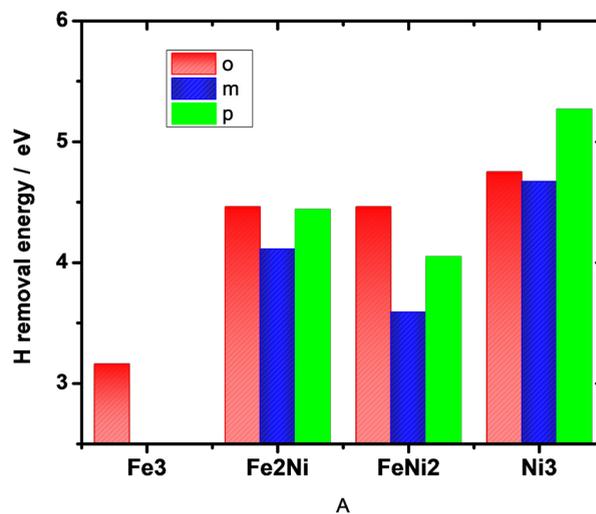


Figura 6. Energía necesaria para desprender el H en sitios específicos de las láminas.

3.4. Evaluación electrocatalítica

Los voltamperogramas lineales (VL) para todas las muestras NiFe₃, NiFe₄ y NiFe₅ en un electrolito de 1molL^{-1} KOH y una velocidad de barrido de 5mVs^{-1} muestran un pico anódico en 1.5 V/RHE asignado a la oxidación de Ni^{II} a Ni^{III} (Figura 7), seguido por la reacción de evolución de oxígeno (REO) 1.53 V/RHE ; en la curva de NiFe₂, la oxidación asociada al níquel no es evidente; sin embargo, el potencial donde empieza la REO, se desplaza 20 mV menos positivo, sugiriendo que la REO y la oxidación de níquel ocurre simultáneamente. Después del

barrido anódico hasta 1.73 V/RHE, la corriente a potencial cero (OCP) fue monitoreado por 30 min, este OCP disminuyó a 1.45 V/SCE en todas las muestras, después, VL en dirección catódica se llevó a cabo, los resultados (Figura 7) muestran el proceso farádico asociado a la reducción de níquel; el cual comprueba que en todas las muestras fueron oxidadas previamente.

El pico de potencial catódico (E_{pc}) se recorre a un potencial más negativo en el siguiente orden: Ni/Fe4>Ni/Fe5>Ni/Fe3>Ni/Fe2. Los valores de la densidad de corriente obtenida a un potencial de 1.65 V/RHE (Figura 7) indican que la actividad electrocatalítica hacia la REO sigue la tendencia; Ni/Fe2>Ni/Fe4>Ni/Fe3>Ni/Fe5; mientras los valores de Turn Over Frequency (TOF) siguen el orden de Ni/Fe2 > Ni/Fe3 > Ni/Fe5 > Ni/Fe4 (Figura 8), el TOF definido con el número de moléculas generadas por segundo y por sitio catalítico, el cual es evaluado considerando el níquel como el sitio activo, la cantidad de estos sitios son calculados por la carga del pico catódico atribuido a la reducción del níquel.

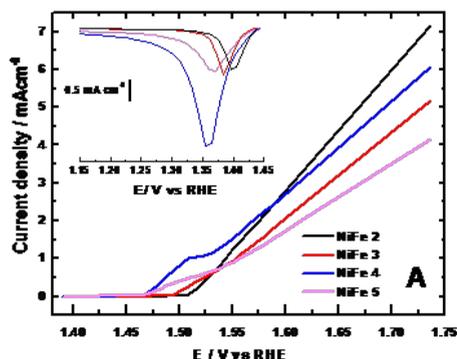


Figura 7. Curva característica i/E de los materiales NiFe HDL en la REO.

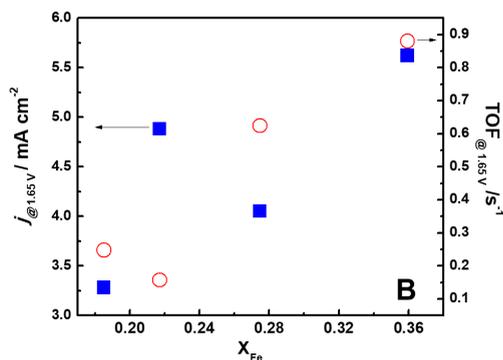


Figura 8. Actividad catalítica (TOF) y densidad de corriente vs contenido de hierro en materiales NiFe HDL.

4. Conclusiones

Los materiales HDL con diferentes relaciones molares Ni/Fe fueron preparados por el método de coprecipitación a pH variable. El contenido de hierro en la estructura de estos materiales exhibe una directa correlación con las propiedades fisicoquímicas tal como la conductividad, área superficial, y sitios básicos totales; sin embargo, no existe ninguna correlación con la actividad electrocatalítica.

La actividad electrocatalítica sobre la reacción de evolución de oxígeno fue comprobada con el arreglo y ordenamiento de los cationes sobre la lámina. Usando cálculos de DFT, el material NiFe₂ presentó la mejor actividad hacia la REO y es asociada a la presencia de sitios Fe₃OH, el cual exhibe la menor energía para poder desprender un H⁺ de la lámina y generar el oxígeno. La siguiente etapa del proyecto es evaluar los sistemas NiFeCo HDL en la REO y establecer una correlación del efecto del cobalto.

Agradecimientos

Proyectos IPN-SIP 20180104 y 20195074.

Bibliografía

1. United Nations Framework Convention on Climate Change. (1992). <http://www.unfccc.int/resource/convkp/html>
2. The Intergovernmental Panel on Climate Change. <http://www.ipcc.ch/pub/unglobal>.
3. United States Environmental Protection Agency. <http://www.epa.gov/globalwarming/publications/emissions>.
4. González Huerta, R.G., Tolentino, M.A., Rodríguez Varela, F.J. (Ed). (2013). *Hidrógeno, producción y almacenamiento: retos hacia su uso como vector energético sustentable*. Sociedad Mexicana del hidrógeno, CreateSpace, Charleston SC, USA.
5. Oldham, K.B., & Myland, J.C. (1993). *Fundamentals of Electrochemical Science* (1^a Ed.). Academic Press, San Diego Ca, USA. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-525545-5.50008-4>
6. Leroy, R.L. (1983). Industrial water electrolysis – present and future. *Int J Hydrogen Energy*, 8, 401-417. [https://doi.org/10.1016/0360-3199\(83\)90162-3](https://doi.org/10.1016/0360-3199(83)90162-3)
7. Yao, W., Yang, J., Wang, J., & Nuli, Y. (2007). Chemical deposition of platinum nanoparticles on iridium oxide for oxygen electrode of unitized regenerative fuel cell. *Electrochem Commun*, 9, 1029-1034. <https://doi.org/10.1016/j.elecom.2006.12.017>

8. Ardizzone, S., Bianchi, C.L., Cappelletti, G., Ionita, M., Minguzzi, A., Rondinini, S. et al. (2006). Composite ternary $\text{SnO}_2\text{-IrO}_2\text{-Ta}_2\text{O}_5$ oxide electrocatalysts. *J Electroanal Chem.*, 589, 160-166. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2006.02.004>
9. Da Silva, L.A., Alves, V.A., Da Silva, M.A.P., Trasatti, S., & Boodts, J.F.C. (1997). Oxygen evolution in acid solution on $\text{IrO}_2\text{-TiO}_2$ ceramic films. A study by impedance, voltammetry and SEM. *Electrochim Acta*, 42, 271-281. [https://doi.org/10.1016/0013-4686\(96\)00160-0](https://doi.org/10.1016/0013-4686(96)00160-0)
10. Balko, E.N., & Nguyen, P.H. (1991). Iridium-tin mixed oxide anode coatings. *J Appl Electrochem.*, 21, 678-682. <https://doi.org/10.1007/BF01034045>
11. Benedetti, A., Riello, P., Battaglin, G., de Battisti, A., & Barbieri, A. (1994). Physicochemical properties of thermally prepared Ti-supported $\text{IrO}_2\text{-ZrO}_2$ electrocatalysts. *J Electroanal Chem*, 376, 195-202. [https://doi.org/10.1016/0022-0728\(94\)03614-4](https://doi.org/10.1016/0022-0728(94)03614-4)
12. Chen, G., Chen, X., & Yue, P.L. (2002). Electrochemical behavior of novel $\text{Ti/IrO}_x\text{-Sb}_2\text{O}_5\text{-SnO}_2$ anodes. *J Phys Chem B*, 106, 4364-4369. <https://doi.org/10.1021/jp013547o>
13. Miles, M.H., Huang, Y.H., & Srinivasan, S. (1978). The oxygen electrode reaction in alkaline solutions on oxide electrodes prepared by the thermal decomposition method. *J Electrochem Soc.*, 125, 1931-1934. <https://doi.org/10.1149/1.2131330>
14. Gong, M., Li, Y., Wang, H., Liang, Y., Wu, J.Z., Zhou, J. et al. (2013). An Advanced Ni-Fe Layered Double Hydroxide Electrocatalyst for Water Oxidation. *J Am Chem Soc.*, 135, 8452-8455. <https://doi.org/10.1021/ja4027715>
15. Yang, Q., Li, T., Lu, Z., Sun, X., & Liu, J. (2014). Hierarchical construction of an ultrathin layered double hydroxide nanoarray for highly-efficient oxygen evolution reaction. *Nanoscale*, 6, 11789-11794. <https://doi.org/10.1039/C4NR03371J>
16. Youn, D.H., Park, Y.B., Kim, J.Y., Magesh, G., Jang, Y.J., & Lee, J.S. (2015). One-pot synthesis of NiFe layered double hydroxide/reduced graphene oxide composite as an efficient electrocatalyst for electrochemical and photoelectrochemical water oxidation. *J Power Sources*, 294, 437-443. <https://doi.org/10.1016/j.jpowsour.2015.06.098>

17. Kresse, G., & Hafner, J. (1993). Ab initio molecular dynamics for open-shell transition metals. *Physical Review B: Condensed Matter and Materials Physics*, 48, 13115-13118. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.48.13115>
18. Blochl, P.E. (1994). Projector Augmented-Wave Method. *Phys. Rev. B*, 50, 17953-17979. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.50.17953>
19. Perdew, J.P., Burke, K., & Ernzerhof, M. (1996). Generalized gradient approximation made simple. *Phys. Review Lett.*, 77, 3865-3868. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.77.3865>
20. Dudarev, S.L., Botton, G.A., Savrasov, S.Y., Humphreys, C.J., & Sutton A.P. (1998). Electron-energy-loss spectra and the structural stability of nickel oxide: An LSDA+U study. *Phys. Review B*, 57, 1505-1509. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.57.1505>
21. Oliver-Tolentino, M.A., Vazquez-Samperio, J., Manzo-Robledo, A., González-Huerta, R. de G., Flores-Moreno, J.L., Ramírez-Rosales, D. et al. (2014). An Approach to Understanding the Electrocatalytic Activity Enhancement by Superexchange Interaction toward OER in Alkaline Media of NiFe LDH. *J Phys. Chem. C*, 118, 22432-22438. <https://doi.org/10.1021/jp506946b>
22. Labajos, F.M., Rives, V., & Ulibarri, M.A. (1992). Effect of hydrothermal and thermal treatments on the physicochemical properties of Mg-Al hydroxalcalite-like materials. *J. Mater. Sci.*, 27, 1546-1552. <https://doi.org/10.1007/BF00542916>
23. Dečbek, R., Zubek, K., Motak, M., Galvez, M.E., Da Costa, P., & Grzybek, T. (2015). Ni–Al hydroxalcalite-like material as the catalyst precursors for the dry reforming of methane at low temperature. *C.R. Chimie*, 18, 1205-1210. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2015.04.005>
24. Klopogge, J.T., & Frost, R.L. (1999). Fourier Transform Infrared and Raman Spectroscopy Study of Local Structure Study of the local Structure of Mg-, Ni-, and Co-Hydroxalcalites. *J. Solid State Chem.*, 146, 506-515. <https://doi.org/10.1006/jssc.1999.8413>

NANOPARTÍCULAS DE ORO Y SUS EFECTOS SOBRE MICROORGANISMOS ACUÁTICOS, UN ESTUDIO SOBRE “DAPHNIA PULEX”

**Paulina Abrica-González¹, José Abraham Balderas-López^{1*},
Ernesto Zumelzu-Delgado² y Jorge Nimptsch-Maass³**

¹Instituto Politécnico Nacional, Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología, Departamento de Ciencias Básicas, 07340 Ciudad de México, México.

²Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias de la Ingeniería, Instituto de Materiales y Procesos Termomecánicos, 5111187 Valdivia, Chile.

³Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias, Instituto de Ciencias Marinas y Limnológicas, 5110566 Valdivia, Chile.

*abrahambalderas@hotmail.com

<https://doi.org/10.3926/oms.404.9>

Abrica-González, P., Balderas-López, J.A., Zumelzu-Delgado, E., & Nimptsch-Maass, J. (2020). Nanopartículas de oro y sus efectos sobre microorganismos acuáticos, un estudio sobre “*Daphnia pulex*”. En E. San Martín-Martínez (Ed.). *Avances de investigación en Nanociencias, Micro y Nanotecnologías. Volumen II*. Barcelona, España: OmniaScience. 171-184.

Resumen

En las últimas décadas, la nanotecnología ha emergido como un área de investigación que está encontrando aplicaciones en múltiples campos. El mercado actual incluye nanomateriales que proporcionan grandes ventajas sobre los materiales en su forma convencional, una de éstas, su mayor área de contacto, lo que los hace ideales como sustancias catalíticas, mejorando este tipo de procesos con la consecuente reducción de insumos. Dentro de los nanomateriales comúnmente utilizados, las nanopartículas de oro se han aplicado principalmente en biomedicina, salud y belleza, sector automotriz y electrónica. Sin embargo, el uso cada vez más generalizado de nanopartículas no va aparejado con estudios sobre el impacto ambiental que conlleva la disposición final de sus residuos, especialmente en medios acuáticos, destino habitual de muchas sustancias utilizadas en procesos industriales, los cuales han sido poco estudiados. La presente investigación aborda el efecto que tienen las nanopartículas de oro con recubrimiento de quitosano sobre *Daphnia pulex*, microorganismos generadores primarios en la cadena trófica. Como resultado fundamental de este trabajo se estableció una dosis letal media (EC50) de 0.5721 mg/L de Au en este tipo de microorganismos, este estudio confirma así la importancia de llevar a cabo más investigación sobre la toxicidad de nanopartículas funcionalizadas, especialmente de oro, en organismos acuáticos microscópicos que son la base de muchas cadenas tróficas en ríos y lagos.

Palabras clave: Toxicología; Nanopartículas de oro; Quitosano; *Daphnia pulex*.

1. Introducción

El impacto ambiental generado por las actividades antropogénicas se debe en gran parte a la deposición de compuestos diversos tales como organoclorados y metales, entre otros xenobióticos, que afectan las formas de vida en distintos ecosistemas. Genera especial preocupación la contaminación acuática derivada de la descarga de contaminantes desde efluentes industriales, agrícolas y urbanos hacia cauces naturales, ya que estos tienen el potencial de alterar los procesos bioquímicos y fisicoquímicos de las especies acuáticas [1,2]. Los estudios de contaminación en agua perfilan, en análisis fisicoquímicos comunes de calidad de agua, la naturaleza y cantidad de contaminantes específicos, sin embargo, no permiten evaluar el comportamiento e impacto de estos contaminantes al ser incorporados en los organismos de un sistema acuático. Por otro lado, los métodos biológicos permiten determinar, entre otros, los efectos bioquímicos, morfológicos y fisiológicos que tienen los contaminantes en el medio sobre los organismos, teniendo en cuenta las reacciones químicas que pudieran ocurrir, modificando su biodisponibilidad, aumentando o disminuyendo su toxicidad, resaltando la importancia de acompañar estudios de contaminación con bioensayos ecotoxicológicos [3]. Los efectos de los residuos contaminantes sobre organismos acuáticos son evidentes a corto y largo plazo, en especial para los organismos productores y consumidores primarios de las cadenas tróficas, los cuales resultan de gran importancia en la cadena alimenticia y aportan energía de nivel inferior a superior; por lo que se busca la evaluación de dichos efectos por medio de estudios que involucran a distintas disciplinas de la ciencia y la tecnología [3].

Los protocolos de bioensayos de toxicidad han sido estandarizados principalmente por la EPA (*Environmental Protection Agency*), la APHA (*American Public Health Association*) y la ASTM (*American Society for Testing of Materials*). La FAO (La organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura), por su parte, regula técnicas para protección acuática a través de respuestas agudas y crónicas [4]. Organismos como *Daphnia sp.* (o pulga de agua) han sido ampliamente utilizados como bioindicadores, particularmente para la detección de toxicidad en sistemas acuáticos, en virtud a su sensibilidad a los cambios en su ambiente [5]. *Daphnia pulex* es, a su vez, un artrópodo acuático con extensa distribución geográfica, se caracteriza por ser un consumidor primario, con tiempo de vida corto, alta sensibilidad a contaminantes y rápida reproducción, características por las cuales es ampliamente utilizado como organismo modelo en investigaciones medio-ambientales [5,6].

Los nanomateriales, cuyo desarrollo se ha incrementado recientemente, representan algunos de los nuevos contaminantes ambientales cuyos efectos particulares comienzan apenas a elucidarse. En particular, las nanopartículas (NPs), especialmente aquellas que se encuentran en el rango de 1 a 100 nm, han sido ampliamente estudiadas en las últimas décadas por sus peculiares características respecto a materiales convencionales. En específico, las nanopartículas metálicas han demostrado tener propiedades fisicoquímicas particulares, tales como alta polarizabilidad y el presentar bandas de absorción en el espectro visible, así como mayor conductividad eléctrica/térmica, por lo cual contrastan con sus similares en bulto o en solución y desde el punto de vista biológico, muestran facilidad de entrada en distintos microorganismos, lo cual las hace mecanismos idóneos para entrega de especies moleculares al interior de células. En este tipo de aplicaciones, se encuentran las nanopartículas de oro (AuNPs) como uno de los nanomateriales más utilizados, gracias a su biocompatibilidad, la cual es mejorada mediante funcionalizaciones específicas para distintos objetivos, tales como transporte de fármacos y material genético y contraste en imagenología médica. Sin embargo, algunos autores han reportado cierta toxicidad del oro en su forma nano, los grupos funcionales expuestos en la superficie tras la funcionalización influyen en estas características del nanomaterial por lo que se resalta la importancia de estudiar los efectos particulares de estas nanoestructuras en organismos vivos [7]. Una de las funcionalizaciones de AuNPs más usada para el transporte de fármacos consiste en la incorporación de polímeros biológicos tales como el quitosano [8]. El uso generalizado de estos nanocompuestos hace inevitable que sus residuos lleguen a ser fuente de contaminación, particularmente de ambientes acuáticos, por lo que es fundamental el estudio del impacto que estos materiales puedan tener en los organismos que habitan dichos ambientes, tal como se ha hecho en numerosos trabajos que involucran el impacto ambiental que tienen sobre microorganismos las trazas de medicamentos presentes en distintos efluentes de aguas de origen natural [9].

Además de los cambios en las propiedades de las nanopartículas tras su funcionalización, una vez que son liberadas al ambiente, estas serán transportadas y transformadas, posiblemente con nanopartículas de origen natural u otros componentes, que podrán generar un potencial peligro [10]. La toxicidad de nanopartículas también puede verse afectada por fenómenos como su capacidad de liberación de iones, estado de agregación, dispersión y propiedades fotoquímicas [11]. Influye también el medio en el que éstas sean descargadas, por ejemplo, las fuerzas iónicas presentes en agua marina tienden a inducir agregación en mayor

medida que el agua dulce, esto debido a las fuerzas repulsivas que acelerarán el proceso de floculación y sedimentación, por lo que el tipo de medio acuático influye en la estabilidad y por lo tanto en la toxicidad del material [11]. Derivado de esto se ha descrito la importancia del estudio de la agregación de NPs, la cual ha sido ya reportada como un uno de los fenómenos que, desde el punto de vista espacial y de transporte, forman parte importante de los procesos toxicológicos, dependiendo del medio y de la complejidad de la agregación, pudiendo ser esta homogénea o heterogénea. El parámetro de entrada para este tipo de modelos se ha definido como el factor de agregación (α), que puede ser usado para modelos que van desde una sola partícula, hasta complejos sistemas multivariable [10]. En este sentido, es también importante hacer uso de las variadas técnicas de caracterización para NPs, generalmente físicos y químicos, con los cuales podemos obtener información del comportamiento y adaptación al cambiar de medio de suspensión [12-14].

Además de los estudios físicos y químicos particulares de la NPs, de su funcionalización, y de su interacción con el medio, se ha reportado que la toxicidad de las AuNPs es variable y dependiente también del organismo de estudio, estudios que por la complejidad de factores han resultado discordantes entre sí, por ello es importante evaluar sus efectos ecotoxicológicos a mayor profundidad [7]. Actualmente existen reportes de estudios ecotoxicológicos que involucran nanopartículas de oro, por ejemplo, algunas algas (organismos primarios en la cadena alimenticia en ecosistemas acuáticos) se han utilizado como modelo ecológico, reportando EC50 (dosis letal media) de metales como Ag y Au, óxidos metálicos como CuO y TiO₂, puntos cuánticos de CdSe, entre otros, determinando que la toxicidad de las nanopartículas varía dependiendo de sus características como tamaño, carga, agregación, dispersión, retención, entre otros [11]. Otro análisis de obtención de EC50 fue reportado por Khoshnamvand, quien sugiere que las nanopartículas con mayor tamaño (72 nm) fueron más tóxicas que las de 10 nm con *Daphnia magna* [15]. También han reportado que las AuNPs son capaces de internalizar células intestinales en *Daphnia magna* [16]. Es por ello que se confirma la importancia de seguir investigando con estándares ecotoxicológicos, como es el caso de *Daphnia sp.*, la cual ha sido utilizada para múltiples reportes sobre efectos de distintos tipos de nanopartículas [4]. Sobre esta base se llevó a cabo el presente estudio de incorporación de AuNP's funcionalizadas con quitosano en *Daphnia pulex*, a fin de evaluar los efectos de la acumulación de dichas nanoestructuras en estos microorganismos modelo.

2. Metodología

2.1. Preparación y caracterización de materiales

Las *Daphnia pulex*, recolectadas del lago Panguipulli, Valdivia-Chile, se mantuvieron en cámara de cultivo JSPC-300C, según el protocolo establecido por la OCDE, con ciclos de 14 horas luz, 10 horas oscuridad, $20 \pm 2^\circ\text{C}$ y pH 6.5-7.5, cultivadas en agua de lago (160-180 mg CaCO_3/L) y alimentadas con *Chlorella sp.*

Las nanopartículas de oro con quitosano como agente estabilizador y borohidruro de sodio como agente reductor se sintetizaron siguiendo el siguiente protocolo. Todo el material utilizado en la síntesis fue previamente lavado con agua regia (Ácido Nítrico: Ácido Clorhídrico, 1:3) durante 24 horas, para eliminar cualquier residuo metálico que pudiera interferir en el proceso. Para la síntesis de las nanopartículas de oro con quitosano (CO-AuNPs), se utilizó un método modificado a partir del de Huang et al. [17], el cual fue reportado con anterioridad [18]. En esta metodología, quitosano (2 mg/ml) de peso molecular bajo (50-190 kDa) con 75 % de grado de desacetilación-Sigma Aldrich®, fue diluido por vórtex en una solución al 1 % de ácido acético y posteriormente agitado magnéticamente durante 24 horas. Después, la solución se hizo pasar por filtro con tamaño de poro de $0.22 \mu\text{m}$ y se mantuvo en agitación con solución de tetracloroaurato (III)

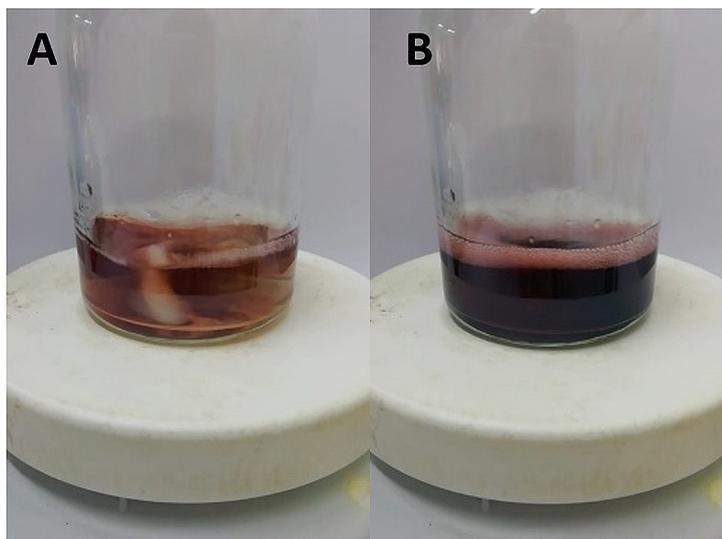


Figura 1. Síntesis de nanopartículas de oro-quitosano.
A. Inicio de la reacción, B. CO-AuNPs formadas.

de hidrógeno trihidratado ($\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$)-Sigma Aldrich® 10 mM, la relación de las soluciones se mantuvo en volumen 2:1, quitosano: oro. Después de 30 minutos de agitación, se agregó por goteo la solución reductora (0.4 ml, Borohidruro de Sodio (NaBH_4)-Sigma Aldrich® 100 mM), manteniendo la solución en agitación durante 2 horas más. La formación de nanopartículas se evidencia con el vire de amarillo paja a rojo vino, como se observa en la figura 1, donde en A se muestra la solución de inicio y en B el resultado final.

Para la caracterización óptica de las CO-AuNPs por espectroscopía UV-Visible se utilizó un espectrofotómetro Perkin Elmer, Lambda 25, Waltham, con cubetas estándar de 1 mm. El potencial Z se midió con un equipo Zetasizer (*Nano Z, Malvern Panalytical Ltd*), con celdas capilares DTS1060 de Malvern Panalytical Ltd. Se midió el cambio en los valores de potencial Z obtenidos al variar el pH (*WTM potentiometer*) con 0.1 M de NaOH, midiendo inmediatamente el valor. El diámetro hidrodinámico se obtuvo por medio de la dispersión dinámica de luz (DDL), medida con el Zetasizer con las mismas condiciones que para potencial Z. El diámetro de las nanoestructuras se obtuvo por medio del análisis de micrografías obtenidas por TEM (JEM 1010, JEOL), procesadas por medio de un software elaborado en Matlab®.

Se prepararon suspensiones de CO-AuNPs para la exposición de los organismos, las concentraciones de Au fueron: 0.001, 0.01, 0,1, 1 y 10 mg/L. El pH final de la solución fue ajustado a 6.5. Se expusieron neonatos de *Daphnia pulex* (con edades inferiores a 24 h) a las soluciones preparadas, durante 48 horas sin alimento, en ciclos 14/10 luz/oscuridad. Para el bioensayo, se utilizaron como controles, *Daphnia pulex* sin exposición de nanopartículas y expuestas a las soluciones de quitosano correspondiente al por ciento peso en la concentración de las CO-AuNPs. Los controles constaron de 5 repeticiones cada uno, y las concentraciones tuvieron tres réplicas. El conteo de organismos fue realizado por medio de un microscopio óptico Olympus CX41, a las 0 y 48 horas de exposición. La acumulación de nanomateriales en el tracto digestivo de los organismos, para muestras de 10 mg/L de Au, se observó al microscopio con la adaptación de una cámara digital DIXI 3000 mega pixels, NEK Corp.

2.2. Análisis estadístico

Se analizó la normalidad de los datos por medio de la prueba de Shapiro-Wilk. La diferencia significativa entre tratamientos se determinó por la prueba de Kruskal-Wallis, tomando $p < 0.05$ como estadísticamente significativa mediante la

aproximación de H a distribución Chi^2 . Se determinó la concentración letal media (EC50) mediante ajuste a curva sigmoïdal dosis-respuesta.

3. Resultados y Discusión

Se obtuvieron CO-AuNPs monodispersas y con distribución de dimensiones homogénea, lo cual se observa en las micrografías TEM (Figura 2A). En el inserto de la figura se observa la distribución de tamaños, obteniéndose un tamaño promedio de 4.16 ± 1.89 nm. La banda correspondiente a la resonancia de plasmon en el espectro UV-Vis, puede ser observada para las nanopartículas de oro con quitosano (Figura 2B) alrededor de 524 nm, confirmando la síntesis coloidal. El diámetro hidrodinámico obtenido por DDL, se reporta mayor al diámetro TEM, debido principalmente al recubrimiento con quitosano, centrándose en 43.26 nm con índice de polidispersión de 0.283. El valor obtenido de potencial Z fue de 31.12 mV. Las nanopartículas de oro con quitosano son positivas debido a los grupos amino superficiales. Los valores de potencial Z disminuyeron conforme aumentó el pH, sugiriendo menor disponibilidad de protones superficiales disponibles, por lo que la carga se vuelve más negativa. Se obtuvieron los siguientes valores: potencial Z de 38.31 mV para pH 3.1, potencial Z de -2.12 mV para pH 6.5 y potencial Z de 13.11 mV para pH 8.

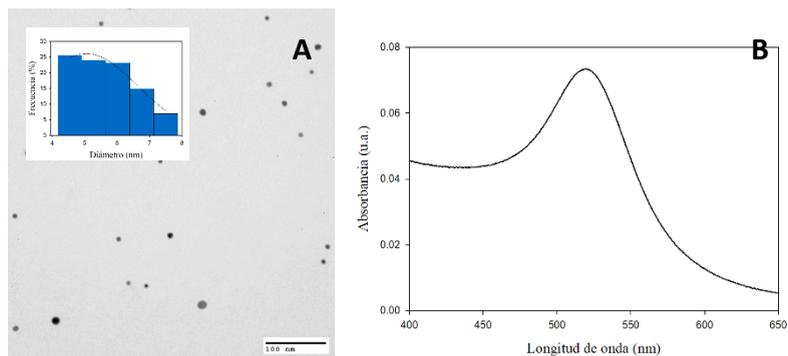


Figura 2. Caracterización de CO-AuNPs. A. Micrografía TEM, inserto muestra la distribución del diámetro de nanopartícula. B. Espectro de absorción UV-Vis.

La prueba de Shapiro-Wilk para la distribución de datos de mortalidad de *Daphnia pulex* en distintas concentraciones de Au determinó la no normalidad de los datos ($P < 0.05$), por lo que se realizó el análisis de varianza por rangos con la prueba de Kruskal-Wallis, obteniéndose una $H = 17.244$ con 5 grados de libertad, con lo que se encuentra una $P = 0.004$ en la aproximación a la distribución

χ^2 , determinando que se encuentra diferencia significativa entre concentraciones. A partir de la regresión no lineal a la curva de dosis-respuesta sigmoidal, se determinó una dosis letal media $EC_{50} = 0.5721$ mg/L de Au, como se muestra en la Figura. 3.

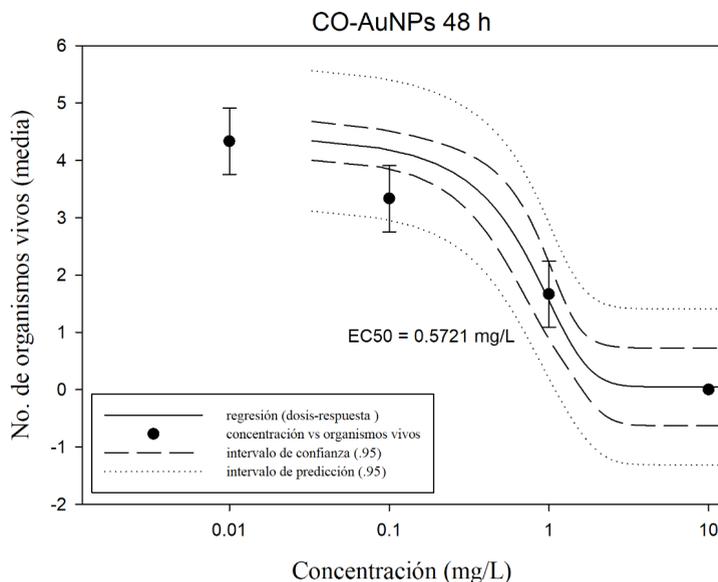


Figura 3. Función dosis-respuesta sigmoidal para concentraciones de Au vs mortalidad de *Daphnia pulex*. $EC_{50} = 0.5721$ mg/L de Au.

Reportes previos sugieren que NPs con tamaños de 30 a 50 nm se internalizan mejor que las correspondientes de tamaños menores (15 a 30 nm) o mayores (70 a 240 nm), probablemente debido a las interacciones de las NPs con receptores de membrana celular [11]. Las CO-AuNPs reportadas en esta investigación, se encuentran con tamaño promedio de 43.26 nm, en concordancia con las NPs reportadas con mayor internalización. También, Jensen et al. [16], reportan que es posible que la membrana peritrófica sea la barrera inicial para los distintos tamaños de nanopartículas, sugiriendo que las nanopartículas mayores de 100 nm se absorben por endocitosis y las de 10 nm se acumulan en la membrana celular y posteriormente se agreguen y absorban. Los autores también sugirieron que las AuNPs de 10 nm logran internalizar a células intestinales de *Daphnia magna*, demostrado con un tiempo de exposición de 48 horas. Es decir, las nanopartículas probadas en esta investigación, de acuerdo con distintos reportes, estarían internalizando las células intestinales, por lo cual se puede sugerir que la toxicidad que

se observa puede deberse a que las AuNPs lograron entrar a las distintas células, y afectaron su crecimiento.

Otro factor que podría influir en la toxicidad observada, podría ser la liberación de iones de las nanopartículas que podría estar influenciada por las fuerzas iónicas y pH dentro de las *Daphnia pulex* [11], así como por las interacciones de la superficie del quitosano sobre las AuNPs [11]. Otros estudios confirman también cambios en la toxicidad de nanopartículas con y sin recubrimiento [7].

En la Figura 4 se observan las *Daphnia pulex* expuestas a 10 mg/L de Au durante 48 horas. En la Figura 4A se muestra un organismo de control mientras que en la Figura 4B se observa uno después de 48 h de exposición. Es posible observar la acumulación de CO-AuNPs dentro del tracto digestivo de la *Daphnia pulex*, en este último caso, se observó también menor movilidad conforme aumentó la concentración. Para muchos tipos de NPs, la vía principal de absorción y acumulación en los microorganismos es el tracto digestivo [19], como es evidente en la Figura 4B.



Figura 4. A. Control, *Daphnia pulex* sin NPs. B. *Daphnia pulex* 48 horas después de exposición a CO-AuNPs (10 mg/L de Au).

Previos reportes de toxicidad de AuNPs en *Daphnia sp.* apuntan dosis letales medias EC50 tales como 1.57 mg/L para AuNPs de 10 nm recubiertas con extracto de algas *Saccharina japonica* [15], o pruebas de citotoxicidad con IC50 de 5.9

mg/L para AuNPs de 1.4 nm estabilizadas en TPPMS [20]. El EC50 de 0.5721 mg/L reportado en este trabajo, demuestra alta toxicidad de las nanoestructuras, a pesar de la funcionalización con biopolímeros, lo cual refuerza la importancia de estudiar más a fondo los efectos toxicológicos de las AuNPs, tomando en cuenta las interacciones de los recubrimientos con el medio de dispersión y los biomarcadores utilizados.

4. Conclusiones

Se obtuvo información de los efectos tóxicos sobre *Daphnia pulex* por la acumulación de nanopartículas de oro funcionalizadas con quitosano, con un diámetro hidrodinámico de 43.26 nm. El valor EC50 a las 48 horas fue de 0.57 mg/L de Au, presentando mortalidad de los organismos a partir de la concentración de 0.001 mg/L de Au. Los resultados obtenidos en comparación con reportes previos demuestran que el recubrimiento o funcionalización de NPs modifica de manera importante los fenómenos de interacción toxicológica con biomarcadores en medios acuáticos. De aquí la importancia de estudiar la interacción de nanoestructuras de diversos materiales y/o funcionalizaciones en microorganismos acuáticos, tomando en cuenta tamaños, formas y naturaleza de los microorganismos.

Agradecimientos

Este trabajo fue parte de la investigación de doctorado de la Dra. Paulina Abrica-González, quien agradece al Instituto Politécnico Nacional por el apoyo en la investigación e infraestructura, asimismo al CONACYT-México por el apoyo económico que le permitió realizar la parte experimental de este trabajo en la Universidad Austral de Chile, Valdivia-Chile, a través de una beca mixta (595254). Se agradece también al Dr. Ernesto Zumelzu Delgado y al M.C. Rolando Ríos Rodríguez, por permitir el uso de la infraestructura del Instituto de Materiales y Procesos Termomecánicos de la Facultad de Ciencias de la Ingeniería. Al Dr. Ignacio Moreno Villoslada y al Dr. Mario Flores Flores, por su apoyo con el Laboratorio de Polímeros del Instituto de Ciencias Químicas de la Facultad de Ciencias. Al Dr. Jorge Nimptsch M. y al Dr. Stefan Woelfl por su apoyo con el Laboratorio de Bioensayos y Limnología Aplicada y el Laboratorio Limnológico de Panguipulli del Instituto de Ciencias Marinas y Limnológicas de la Facultad de Ciencias.

Bibliografía

1. Havelková, M., Randák, T., Žlábek, V., Krijt, J., Kroupová, H., Pulkrabová, J. et al. (2007). Biochemical markers for assessing aquatic contamination. *Sensors* 7, 2599-2611. <https://doi.org/10.3390/s7112599>
2. Pereira, P., Raimundo, J., Canário, J., Almeida, A., & Pacheco, M. (2013). Looking at the aquatic contamination through fish eyes - A faithful picture based on metals burden. *Mar. Pollut. Bull.* 77, 375-379. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2013.10.009>
3. Bowmer, K.H. (1986). Rapid biological assay and limitations in macrophyte ecotoxicology: A review. *Mar. Freshw. Res.*, 37, 297-308. <https://doi.org/10.1071/MF9860297>
4. Danabas, D., Ates, M., Ertit Tastan, B., Cicek Cimen, I.C., Unal, I., Aksu, O. et al. (2020). Effects of Zn and ZnO Nanoparticles on *Artemia salina* and *Daphnia magna* Organisms: Toxicity, Accumulation and Elimination. *Sci. Total Environ.*, 711, 134869. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134869>
5. Murray, I.M.T., Rowan, N.J., McNamee, S., Campbell, K., & Fogarty, A.M. (2018). Pulsed light reduces the toxicity of the algal toxin okadaic acid to freshwater crustacean *Daphnia pulex*. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 25, 607-614. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-0472-6>
6. Hou, J., Zhou, Y., Wang, C., Li, S., & Wang, X. (2017). Toxic Effects and Molecular Mechanism of Different Types of Silver Nanoparticles to the Aquatic Crustacean *Daphnia magna*. *Environ. Sci. Technol.* 51, 12868-12878. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b03918>
7. Libralato, G., Galdiero, E., Falanga, A., Carotenuto, R., De Alteriis, E., Guida, M. (2017). Toxicity Effects of Functionalized Quantum Dots, Gold and Polystyrene Nanoparticles on Target Aquatic Biological Models: A Review. *Molecules*, 22. <https://doi.org/10.3390/molecules22091439>
8. Wei, S., Ching, Y.C., & Chuah, C.H. (2020). Synthesis of chitosan aerogels as promising carriers for drug delivery: A review. *Carbohydr. Polym.*, 231, 115744. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115744>
9. Bound, J.P., & Voulvoulis, N. (2005). Household disposal of pharmaceuticals as a pathway for aquatic contamination in the United Kingdom. *Environ. Health Perspect.*, 113, 1705-1711. <https://doi.org/10.1289/ehp.8315>

10. Praetorius, A., Badetti, E., Brunelli, A., Clavier, A., Gallego-Urrea, J.A., Gondikas, A. et al. (2020). Strategies for determining heteroaggregation attachment efficiencies of engineered nanoparticles in aquatic environments. *Environ. Sci. Nano*, 7, 351-367. <https://doi.org/10.1039/c9en01016e>
11. Nguyen, M.K., Moon, J.Y., & Lee, Y.C. (2020). Microalgal ecotoxicity of nanoparticles: An updated review. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 201. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110781>
12. Abedini, A., Daud, A.R., Hamid, M.A.A., Othman, N.K., & Saion, E. (2013). A review on radiation-induced nucleation and growth of colloidal metallic nanoparticles. *Nanoscale Res. Lett.*, 8, 1-10. <https://doi.org/10.1186/1556-276X-8-474>
13. Lue, J.T. (2001). A review of characterization and physical property studies of metallic nanoparticles. *J. Phys. Chem. Solids*, 62, 1599-1612. [https://doi.org/10.1016/S0022-3697\(01\)00099-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3697(01)00099-3)
14. Zhang, Y., & Erkey, C. (2006). Preparation of supported metallic nanoparticles using supercritical fluids: A review. *J. Supercrit. Fluids*, 38, 252-267. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2006.03.021>
15. Khoshnamvand, M., Ashtiani, S., & Liu, J. (2020). Acute toxicity of gold nanoparticles synthesized from macroalga *Saccharina japonica* towards *Daphnia magna*. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 27, 22120-22126. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-08770-9>
16. Jensen, L.H.S., Skjolding, L.M., Thit, A., Sørensen, S.N., Købler, C., Mølhav, K. et al. (2017). Not all that glitters is gold—Electron microscopy study on uptake of gold nanoparticles in *Daphnia magna* and related artifacts. *Environ. Toxicol. Chem.*, 36, 1503-1509. <https://doi.org/10.1002/etc.3697>
17. Huang, H., Yuan, Q., & Yang, X. (2005). Morphology study of gold-chitosan nanocomposites. *J. Colloid Interface Sci.*, 282, 26-31. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2004.08.063>
18. Abrica-González, P., Zamora-Justo, J.A., Sotelo-López, A., Vázquez-Martínez, G.R., Balderas-López, J.A., Muñoz-Diosdado, A. et al. (2019). Gold nanoparticles with chitosan, N-acetylated chitosan, and chitosan oligosaccharide as DNA carriers. *Nanoscale Res. Lett.*, 14, 258. <https://doi.org/10.1186/s11671-019-3083-y>

19. Baumann, J., Köser, J., Arndt, D., & Filser, J. (2014). The coating makes the difference: Acute effects of iron oxide nanoparticles on *Daphnia magna*. *Sci. Total Environ.*, 484, 176-184. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.03.023>
20. Pan, Y., Neuss, S., Leifert, A., Fischler, M., Wen, F., Simon, U. et al. (2007). Size-Dependent Cytotoxicity of Gold Nanoparticles. *Small*, 3, 1941-1949. doi:10.1002/sml.200700378.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El segundo volumen de los avances en la investigación en nanociencias micro y nanotecnología, presenta parte del potencial que tiene El Instituto Politécnico Nacional a través de sus investigadores. En esta oportunidad a través de los desarrollos en nanotecnología aplicada a las áreas de salud, alimentos, energía y medio ambiente.

Los aportes de investigación del IPN, en nanotecnología de cada área del conocimiento buscan resolver en parte la problemática que presenta a nivel global.

En el área de alimentos, los autores en el primer tema de investigación. Indican que la nano encapsulación de nutrientes podría reducir la contaminación del suelo empleando la técnica de hidroponía. Proponiendo que los nutrientes absorbidos por la planta sean únicamente los necesarios y no se empleen excesivamente, evitando que los suelos sean alcalinos, y se reduzca el área cultivable.

Por otro lado, la incorporación de antioxidantes en nano capsulas poliméricas. Presenta una alternativa de nuevos sustitutos alimenticios para tener una dieta rica en antioxidantes y atender los padecimientos por la falta de estos en nuestro organismo.

En el área de energía, los autores de los capítulos describen investigaciones pertinentes y muy novedosas sobre aprovechamiento y generación de energía a

base de textiles, que podría ser dirigido en aplicaciones de la denominada electrónica flexible.

El trabajo sobre el desarrollo de celdas solares y la importancia que tiene el conocer sus propiedades para entender y dirigir la investigación hacia los dispositivos fotovoltaicos eficientes, de bajo costo y que brinden beneficio a largo plazo. Presentan adelantos en el rendimiento energético y mayor conocimiento sobre el desarrollo de estos dispositivos.

También en área de energía, mediante el uso de técnicas de Inteligencia Artificial (IA) como Machine Learning (ML) se plantea la posibilidad de simplificación de actividades desarrollando, algoritmos que permitan predecir, con un alto grado de certidumbre, las propiedades de un material diseñado y sintetizado de manera experimental en un laboratorio.

En el área de salud se tiene la propuesta de nanodispositivos que buscan la remediación de enfermedades cardiovasculares y los fitofármacos nanotransportados para el tratamiento de cáncer de mama, dos temas muy actuales que buscan resolver o presentar alternativas de tratamiento en los pacientes por la aplicación de la nanotecnología en medicina personalizada.

El medio ambiente no ha quedado descuidado por los investigadores del IPN, estudiando estrategias como los hidróxidos laminares de Ni, Fe, y Co para la conversión de energía por hidrólisis del agua, posiblemente este capítulo debería estar en el área de energía, pero por la sustitución de los combustibles fósiles empleando el hidrogeno se ubicó en esta área.

El entusiasmo y el impacto de la nanotecnología en las diferentes áreas, a través de esta última investigación nos lleva a reflexionar que debemos ser más cuidadosos con los desechos de los productos de la nanotecnología por el efecto secundario que podemos producir al medio ambiente. Pudiendo afectar a la cadena productiva, como el caso de las nanopartículas de oro con recubrimiento de quitosano sobre *Daphnia pulex*, que presenta una dosis letal media (EC50) de 0.5721 mg/L de Au en este tipo de microorganismos.

Los resultados de las investigaciones en nanotecnología son importantes para el desarrollo de la ciencia y la tecnología, con sus aplicaciones en las diversas áreas aquí discutidas. Sin embargo, cada vez más debemos reflexionar, en cada caso cual será el efecto secundario en el medio ambiente, animales y en la salud de nosotros. Por lo que debemos en las investigaciones minimizar los riesgos por

los desechos que podemos generar y controlar, de forma que las aplicaciones sean vectorizadas hacia el blanco que se desea alcanzar. De esta forma utilizar las concentraciones específicas para cada aplicación y el efecto que se busca se habrá logrado sin alterar nuestro medio ambiente que cada vez esta “**más deteriorado por nuestros adelantos tecnológicos**”.

Dr. Eduardo San Martin Martinez

Coordinador RNMN del IPN 2018-2020

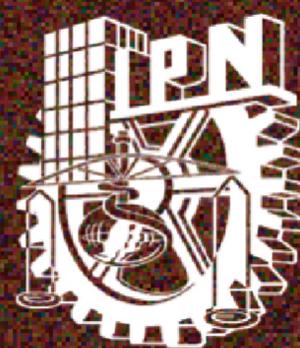
La red de Nanociencias, Micro y Nanotecnología del Instituto Politécnico Nacional de México presenta el segundo volumen de "Avances de Investigación en Nanociencias, Micro y Nanotecnología".

La Ciencia y Tecnología cada vez está avanzando más aceleradamente en la mayoría de las áreas del conocimiento. Pero por la aceleración y competencia entre iguales, la necesidad de patentar los hallazgos, no nos permite mirar en detalle los riesgos y los efectos secundarios al medio ambiente y a nosotros mismos. Lo único que a veces observamos es el impacto en la aplicación de nuestros desarrollos.

Por lo que en esta área de la nanotecnología muy novedosa y pertinente es necesario revisar constantemente el medio donde realizamos nuestra investigación, el escalamiento el dónde y el cómo se realizará la aplicación de la nanotecnología, para así evitar los efectos secundarios que podría generar.

De esa forma seremos más conscientes de que la nanotecnología desarrollada es amigable con el medio ambiente por los enormes beneficios que puede dar a la sociedad y en los diversos campos de aplicación requeridos por el ser humano.

RED DE NANOCIENCIA
MICRO NANOTECNOLOGÍA DEL
INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL



OmniaScience
Monographs

ISBN 978-84-122028-4-7



9 788412 202847 >