



INSTITUTO TECNOLÓGICO DE SALTILLO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



**“SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y ESTUDIO DE NANOFERRITAS
DE $MgFe_2O_4$ PARA POTENCIALES APLICACIONES EN LIBERACIÓN
CONTROLADA DE MEDICAMENTO”**

TESIS

QUE PRESENTA:

ING. DIEGO HUMBERTO DE HOYOS SIFUENTES

PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS DE LOS MATERIALES

DIRIGIDA POR:

Dra. Perla Reséndiz Hernández
Directora

Dr. José Alonso Díaz Guillén
Codirector



Instituto Tecnológico de
Saltillo

Saltillo, Coahuila, **19/Octubre/2021**

DR. JAIME ENRIQUE PÉREZ TERRAZAS
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO E INVESTIGACIÓN
PRESENTE.

Los que suscribimos, integrantes del Comité Tutorial nombrados para dar seguimiento y examinar el manuscrito de la tesis titulada:

"SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y ESTUDIO DE NANOFERRITAS DE $MgFe_2O_4$ PARA POTENCIALES APLICACIONES EN LIBERACIÓN CONTROLADA DE MEDICAMENTO"

Que presenta el candidato al Grado de MAESTRO EN CIENCIAS DE LOS MATERIALES:

"DIEGO HUMBERTO DE HOYOS SIFUENTES"

Reunidos para tal efecto, y después de intercambiar opiniones, manifestamos nuestra aceptación a dicho trabajo en virtud de que satisface los requerimientos técnicos, científicos y de redacción que requiere el nivel del grado a obtener, ya que se han realizado las correcciones que cada uno en particular consideró pertinentes.

Por tal motivo este Comité autoriza la presentación e impresión del manuscrito de tesis en mención.

ATENTAMENTE
"EL COMITÉ TUTORIAL DE TESIS"

PERLA JANET RESÉNDIZ HERNÁNDEZ
DIRECTOR DE TESIS

JOSÉ ALONSO DÍAZ GUILLÉN
CODIRECTOR DE TESIS

GERARDO ALTAMIRANO GUERRERO
SINODAL

OSWALDO BURCIAGA DÍAZ
SINODAL





Instituto Tecnológico de
Saltillo

Saltillo, Coahuila, **19/Octubre/2021**



Asunto: Carta de cesión de derechos

DR. JAIME ENRIQUE PÉREZ TERRAZAS
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO E INVESTIGACIÓN
PRESENTE.

Por medio de la presente, quienes suscriben, Ing. Diego Humberto de Hoyos Sifuentes, Dra. Perla Janet Reséndiz Hernández y Dr. José Alonso Díaz Guillén, nos permitimos informarle que declaramos nuestra conformidad para ceder los derechos del documento de tesis, titulado: "Síntesis, caracterización y estudio de nanoferritas de MgFe₂O₄ para potenciales aplicaciones en liberación controlada de medicamento", el cual certificamos es trabajo original, al Instituto Tecnológico de Saltillo.

Lo anterior con el fin de que sea dispuesto de manera pública por el Instituto Tecnológico de Saltillo, para su libre consulta y, de ser el caso, su contenido sea citado y referenciado por terceros.

Estando de acuerdo y conformes en lo establecido en la cesión de derechos, firmamos el documento para constancia y efectos legales necesarios.

Cedentes	
<p>Diego H. De Hoyos S.</p> <p><u>Diego Humberto de Hoyos Sifuentes</u></p> <p>Estudiante</p>	 <p><u>Perla Janet Reséndiz Hernández</u></p> <p>Director(a) de tesis</p>
 <p><u>José Alonso Díaz Guillén</u></p> <p>Codirector(a) de tesis</p>	





EDUCACIÓN
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA



TECNOLÓGICO
NACIONAL DE MÉXICO

Instituto Tecnológico de
Saltillo

Saltillo, Coahuila, **04/noviembre/2021**

OFICIO No. DEPI/089/2021

ING. DIEGO HUMBERTO DE HOYOS SIFUENTES
CANDIDATO AL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS DE LOS MATERIALES
PRESENTE.

Por este conducto tengo el agrado de comunicarle que el Comité Tutorial nombrado para dar seguimiento a su trabajo de tesis titulado "**Síntesis, caracterización y estudio de nanoferritas de $MgFe_2O_4$ para potenciales aplicaciones en liberación controlada de medicamento**", ha informado a esta División de Estudios de Posgrado e Investigación, que su trabajo satisface los requerimientos necesarios para su presentación. Así mismo, se cuenta en esta División con las evidencias de que Usted cumple con los requisitos académicos necesarios para la presentación de este trabajo. Por lo anterior, **se le autoriza a que proceda con la Impresión Definitiva de su trabajo de tesis.**

Esperando que el logro de sus metas sea acorde con sus aspiraciones profesionales, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E
Excelencia en Educación Tecnológica.

DR. JAIME ENRIQUE PÉREZ TERRAZAS
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO E INVESTIGACIÓN

ccp. Archivo

JEPT/jept



Blvd. Venustiano Carranza No. 2400, Col. Tecnológico,
C.P. 25280, Saltillo, Coahuila, Tel/Fax: 844 402-08-40
Rev. 16

www.its.mx



Agradecimientos

Agradezco al CONACYT por la beca de maestría otorgada con número de CVU 998255, así como al proyecto del TECNM con número de identificación (7912.20-P) que permitió el financiamiento para esta investigación. De la misma manera agradecemos a la División de Estudios de Posgrado e Investigación, al programa de Maestría en Ciencias de los Materiales del Instituto Tecnológico de Saltillo, a COMIMSA y a CIQA por el apoyo con el recurso e infraestructura para obtener los resultados presentados en esta tesis. Agradezco a la Dra. Perla J. Reséndiz Hernández por su asesoría en este trabajo de tesis, por ser una excelente guía, por todo el apoyo brindado, y por sus enseñanzas e infinita paciencia en el proceso de aprender y descubrir un área totalmente nueva para mí. ¡Gracias Dra.!

Agradezco también al Dr. José Alonso Díaz Guillén por su apoyo, contribución y total disponibilidad para siempre asesorarme de manera amable, acertada y enriquecedora en mi trabajo de tesis. ¡Gracias Dr.!

Agradezco a mis sinodales: Dr. Oswaldo Burciaga y Dr. Gerardo Altamirano. Por sus contribuciones y tiempo que dedicaron a este trabajo, sus observaciones y correcciones permitieron mejorar y pulir este documento final, y además enriquecieron mis conocimientos en varios sentidos.

Agradezco al Dr. Dagoberto Vázquez por todo su apoyo, tiempo y disposición para todos los análisis realizados en el Instituto Tecnológico de Saltillo. ¡Gracias Doc.!

De manera personal quiero agradecer a toda mi familia: mi mamá, mi papá y mis hermanos. Por todo su amor y apoyo incondicional. ¡Gracias!

ÍNDICE

Glosario.....	1
Abreviaturas	3
Resumen.....	4
Abstract.....	6
Objetivos.....	8
Hipótesis.....	9
I. Introducción.....	10
Justificación.....	12
II. Marco Teórico	14
2.1 Nanotecnología.....	14
2.2 Nanomateriales	15
2.2.1 Clasificación de los nanomateriales	15
2.3 Nanocompuestos	17
2.3.1 Nanocompuestos de matriz cerámica (CMNC).....	18
2.3.2 Nanocompuestos de matriz metálica (MMNC)	18
2.3.3 Nanocompuestos de matriz polimérica (PMNC)	18
2.4 Biomateriales.....	19
2.5 Ferritas	19
2.5.1 Ferritas de magnesio.....	21
2.6 Liberación controlada de medicamento.....	22
2.7 Nanopartículas magnéticas para la liberación controlada de medicamento	24
2.8 Recubrimiento superficial.....	26
2.9 Polietilenglicol (PEG)	27
2.10 Métodos de síntesis de nanopartículas	28
2.11 Sol-gel	29
2.11.1 Método Pechini	30
2.12 Técnicas de caracterización.....	31
2.12.1 Difracción de rayos X (DRX).....	31
2.12.2 Análisis termogravimétrico (ATG) y térmico diferencial (ATD)	31
2.12.3 Microscopía electrónica de barrido (MEB-EDS).....	32

2.12.4	Microscopía electrónica de transmisión (MET).....	32
III.	Antecedentes.....	33
IV.	Desarrollo experimental.....	37
4.1	Matriz experimental.....	38
4.2	Materiales.....	39
4.3	Síntesis de las nanopartículas de $MgFe_2O_4$ sin recubrimiento.....	40
4.4	Síntesis de las nanopartículas de $MgFe_2O_4$ con recubrimiento de PEG.....	42
4.5	Caracterización de las nanopartículas de $MgFe_2O_4$ sin recubrimiento y $MgFe_2O_4$ con recubrimiento de PEG.....	43
4.5.1	Difracción de rayos X (DRX).....	43
4.5.2	Análisis termogravimétrico (ATG) y análisis térmico diferencial (ATD).....	44
4.5.3	Microscopía electrónica de barrido (MEB-EDS).....	44
4.5.4	Microscopía electrónica de transmisión (MET).....	44
V.	Discusión de resultados.....	46
5.1	Caracterización de las nanopartículas de $MgFe_2O_4$ sin recubrimiento.....	46
5.1.1	Difracción de rayos X (DRX).....	46
5.1.2	Análisis termogravimétrico (ATG) y análisis térmico diferencial (ATD).....	53
5.1.3	Microscopía electrónica de barrido (MEB-EDS).....	56
5.1.4	Microscopía electrónica de transmisión (MET).....	58
5.2	Caracterización de las partículas $MgFe_2O_4$ con recubrimiento de PEG al 5%.....	60
5.2.1	Análisis termogravimétrico (ATG) y análisis térmico diferencial (ATD).....	60
5.2.2	Microscopía electrónica de barrido (MEB-EDS).....	63
5.2.3	Microscopía electrónica de transmisión (MET).....	65
VI.	Conclusiones.....	67
VII.	Anexos.....	69
VIII.	Trabajo futuro.....	70
IX.	Referencias bibliográficas.....	71

Glosario

Citotoxicidad

Relativo a un compuesto farmacológico u otro agente que destruye o lesiona las células tisulares [1].

Coloide

Estado o división de la materia en la que las moléculas grandes o los agregados de moléculas que no precipitan y que miden entre 1 y 100 nm están dispersas en otro medio [1].

Endógeno

Que se origina en el interior del organismo [1].

Efecto de retención y permeabilidad mejorada (EPR)

Es la propiedad por la cual ciertos tamaños de macromoléculas (típicamente liposomas o drogas macromoleculares como las nanopartículas) tienden a acumularse en el tejido tumoral mucho mas de lo que hacen en los tejidos normales [1].

Exógeno

Que se origina en el exterior del organismo [1].

Fármaco

Cualquier sustancia que se toma por la boca, se inyecta en el musculo, la piel, vaso sanguíneo o una cavidad corporal, o bien que se aplica de forma tópica, para tratar o prevenir una enfermedad o proceso [1].

Fagocitosis

Es el proceso que se produce en organismos superiores a través del cual unas células especializadas, (como los macrófagos), absorben patógenos externos o células y tejidos muertos rodeándolos con su membrana citoplasmática. Quedando así en el interior de la célula especializada. Mediante pseudópodos se rodea la partícula sólida absorbida hasta formar una vesícula. Esta última, que recibe el nombre de fagosoma, se degrada quedando una vesícula con desechos o el antígeno en su defecto cuando no puede ser desintegrado en su interior [1].

Intravenosa

Inyección de soluciones coloides o cristaloides dentro de la vena [2].

Ligandos funcionales

Molécula, ion o grupo unido al átomo central de un compuesto químico [1].

Macrófago

Célula mononuclear grande que ingiere células degeneradas; ampliamente distribuidas en el cuerpo, pero con mayor acumulación en el bazo donde remueven a los eritrocitos senescentes [2].

Opsonización

Proceso por el cual los microorganismos se hacen susceptibles a la fagocitosis [2].

Procesos metabólicos

Proceso químico que tiene lugar en los organismos vivos cuyos objetivos son el crecimiento, la generación de energía, eliminación de desechos y otras funciones corporales relacionadas con la distribución de nutrientes en la sangre después de la digestión [1].

Seudópodo

Modo de miembro transitorio de una ameba que puede extenderse para impulsarse o para englobar los nutrientes [1].

Sistema retículo endotelial (SER)

Sistema funcional del cuerpo que participa principalmente en la defensa frente a las infecciones y en la eliminación de los productos de degradación de las células [1].

Vasos sanguíneos

Conducto o canal que lleva la sangre [2].

Abreviaturas

2ME	2-metoxiestradiol
ATD	Análisis térmico diferencial
ATG	Análisis termogravimétrico
CMNC	Nanocompuestos de matriz cerámica
DRX	Difracción de rayos X
EDS	Espectroscopía de rayos X de energía dispersiva
EPR	Efecto de retención y permeabilidad mejorada
HRTEM	Microscopía electrónica de transmisión de alta resolución
µm	Micrómetros
MEB	Microscopía electrónica de barrido
MET	Microscopía electrónica de transmisión
MMNC	Nanocompuestos de matriz metálica
nm	Nanómetros
PEG	Polietilenglicol
PMNC	Nanocompuestos de matriz polimérica
PVA	Polivinil acetato
ROS	Especie reactiva de oxígeno
SAED	Difracción de electrones de área seleccionada
SER	Sistema retículo endotelial

Resumen

En el presente trabajo se sintetizaron nanopartículas de MgFe_2O_4 con diferentes relaciones molares de Mg/Fe (0.25, 0.5 y 0.75) mediante el método de sol-gel siguiendo la ruta de Pechini, con tratamientos térmicos de 500 a 900°C por dos horas respectivamente, para la obtención de la fase deseada. Además, se sintetizaron nanopartículas de MgFe_2O_4 con recubrimiento de polietilenglicol (PEG) al 5% mediante el método de agitación en baño ultrasónico. Posteriormente se procedió a la caracterización de los materiales obtenidos.

Este trabajo se dividió en dos etapas: La primera consistió en la síntesis de las nanopartículas de MgFe_2O_4 con las diferentes relaciones molares de Mg/Fe propuestas, con el fin de analizar el efecto que éstas tienen en la formación de la fase cristalina de la ferrita de magnesio. Las nanopartículas obtenidas en esta etapa se caracterizaron mediante difracción de rayos X (DRX), análisis termogravimétrico y térmico diferencial (ATG y ATD), microscopía electrónica de barrido (MEB-EDS) y microscopía electrónica de transmisión (MET-HRTEM-SAED). De acuerdo a la caracterización por DRX las nanopartículas con relación Mg/Fe = 0.75 tratadas a 600, 700 y 900°C mostraron los patrones de difracción de la estructura de la espinela inversa correspondientes a una ferrita de magnesio. Los resultados por ATG y ATD mostraron pérdidas en peso promedio del 76% en los precursores de las muestras, además, los análisis sugieren el inicio de la formación de la fase cristalina de la ferrita de magnesio a partir de los 500°C. Las micrografías obtenidas mediante MEB mostraron la presencia de aglomerados de nanopartículas con tamaños de 2 a 4 μm . Las micrografías obtenidas por MET mostraron la presencia de nanopartículas con morfologías esféricas, tamaños promedio de 36 nm y patrones de difracción correspondientes a las ferritas de magnesio.

En la segunda etapa se sintetizaron las nanopartículas de MgFe_2O_4 con un recubrimiento de polietilenglicol (PEG) al 5%. A partir de la caracterización de la primera etapa se seleccionaron las muestras de relación Mg/Fe = 0.75 tratadas térmicamente a 600, 700, y 900°C para aplicar el recubrimiento de PEG. Estas se seleccionaron debido a que presentaban los patrones característicos de la estructura

de la espinela inversa correspondientes a una ferrita de magnesio. Las nanopartículas con recubrimiento obtenidas en esta etapa se evaluaron térmica y morfológicamente. De acuerdo con los análisis ATG y ATD, las muestras con recubrimiento presentaron una pérdida en peso de 12% comparado con el 1% de las muestras sin recubrimiento, la cual se atribuye a la naturaleza del recubrimiento. Las micrografías obtenidas por MEB mostraron la presencia de aglomerados de nanopartículas con tamaños de 1 μm , mientras que las micrografías obtenidas por MET mostraron la presencia de nanopartículas con morfologías esféricas y tamaños promedio de 25 nm. Los resultados obtenidos permiten concluir que las nanopartículas de MgFe_2O_4 con recubrimiento de PEG al 5% son materiales que cumplen con los requerimientos necesarios para ser considerados en aplicaciones como la liberación controlada de medicamento.

Abstract

In the present work, nanoparticles of MgFe_2O_4 with different molar ratios of Mg/Fe (0.25, 0.5 and 0.75) were synthesized by sol-gel method following the route of Pechini, with thermal treatments from 500 to 900°C for two hours respectively, to obtain the desired phase. In addition, nanoparticles of MgFe_2O_4 coated with 5% polyethylene glycol (PEG) were synthesized by the agitation method in an ultrasonic bath. Subsequently, the obtained materials were characterized.

This work was divided into two stages. The first consisted of the synthesis of the nanoparticles MgFe_2O_4 with the different molar ratios of Mg/Fe proposed, in order to analyze their effect on the formation of the crystalline phase of magnesium ferrite. The nanoparticles obtained in this stage were characterized by X-ray diffraction (XRD), thermogravimetric and differential thermal analysis (TGA and DTA), scanning electron microscopy (SEM-EDS) and transmission electron microscopy (TEM-HRTEM-SAED). According to the characterization by XRD, the nanoparticles with a Mg/Fe = 0.75 ratio and calcined at 600, 700 and 900°C showed the diffraction patterns of the inverse spinel structure corresponding to a magnesium ferrite. The TGA and DTA results showed average weight losses of 76% in the precursors of the samples, in addition, the analysis suggests the beginning of the formation of the crystalline phase of magnesium ferrite at 500°C. The micrographs obtained by SEM showed the presence of agglomerates of nanoparticles with sizes from 2 to 4 μm . The micrographs obtained by TEM showed the presence of nanoparticles with spherical morphologies, average sizes of 36 nm and diffraction patterns corresponding to magnesium ferrites.

In the second stage, the nanoparticles of MgFe_2O_4 were synthesized with a 5% polyethylene glycol (PEG) coating. From the characterization of the first stage, the samples with a ratio of Mg/Fe = 0.75 and calcined at 600, 700, and 900°C were selected to apply the PEG coating. These were selected because they showed the characteristic patterns of the inverse spinel structure corresponding to a magnesium ferrite. The coated nanoparticles obtained in this step were thermally and morphologically evaluated. According to the TGA and DTA analyzes, the coated samples presented a weight loss of 12% compared to 1% of the uncoated samples, this loss is attributed to

the nature of the coating. The micrographs obtained by SEM showed the presence of agglomerates of nanoparticles with sizes of 1 μm , while the micrographs obtained by TEM showed the presence of nanoparticles with spherical morphologies and average size of 25 nm.

The obtained results allow concluding that the nanoparticles of MgFe_2O_4 with a 5% PEG coating are materials that satisfy the necessary requirements to be considered in applications such as drug controlled released.

Objetivos

Objetivo general

Sintetizar nanoferritas de fórmula $MgFe_2O_4$ con y sin recubrimiento de polietilenglicol empleando la ruta de síntesis de sol-gel (método de Pechini), determinando sus características estructurales, morfológicas y comportamiento térmico para potenciales aplicaciones en liberación controlada de medicamento.

Objetivos específicos

- Sintetizar nanoferritas de fórmula $MgFe_2O_4$ con relaciones de $Mg/Fe = 0.25, 0.5$ y 0.75 , con tamaño de partícula menor a 100 nm mediante sol-gel (método de Pechini).
- Sintetizar nanoferritas de fórmula $MgFe_2O_4$ con relaciones de $Mg/Fe = 0.25, 0.5$ y 0.75 con recubrimiento de PEG al 5%, con tamaño de partícula menor a 100 nm mediante sol-gel (método de Pechini).
- Determinar las características estructurales, morfológicas y el comportamiento térmico de las nanoferritas con y sin recubrimiento mediante difracción de rayos X (DRX), análisis termogravimétrico (ATG) y análisis térmico diferencial (ATD), microscopía electrónica de barrido (MEB-EDS) y microscopía electrónica de transmisión (MET).
- Analizar el efecto que tiene la temperatura de tratamiento térmico sobre las características estructurales de las nanoferritas $MgFe_2O_4$.

Hipótesis

De acuerdo con los objetivos propuestos y la revisión bibliográfica sobre el presente proyecto, se espera que las condiciones de síntesis propuestas en el desarrollo experimental permitan la obtención mediante sol-gel (método de Pechini), de nanoferritas con estructura de tipo espinela inversa, de fórmula $MgFe_2O_4$ y $MgFe_2O_4$ recubiertas de polietilenglicol (PEG). Dicha ruta de síntesis permitirá el control del medio de reacción, eliminando subproductos indeseables y un elevado control en la estequiometría de la reacción, generando materiales nanoestructurados con características estructurales, morfológicas y comportamiento térmico para potenciales aplicaciones en liberación controlada de medicamento.

I. Introducción

La ciencia e ingeniería a nanoescala ha significado una total revolución en el área de los materiales y ha proporcionado nuevas herramientas y aplicaciones para un gran número de disciplinas. La nanomedicina es una de las tantas áreas beneficiadas con la llegada de la nanotecnología; el uso de nanomateriales, en especial de nanopartículas, ha traído consigo el desarrollo de nuevas y novedosas terapias y técnicas para combatir enfermedades [3].

Las nanopartículas destacan debido a sus propiedades eléctricas, magnéticas y ópticas únicas [4]. En particular, dentro de sus propiedades magnéticas exhiben un comportamiento superparamagnético, en donde las partículas no presentan magnetización remanente una vez que se les retira la aplicación de un campo magnético externo. Es decir, este fenómeno provoca que las nanopartículas tengan comportamiento magnético solo en presencia de un imán externo, y, al retirar éste, pierdan su estado de magnetización. Esto hace que sean excelentes candidatos para aplicaciones como agentes de contraste en resonancia magnética, terapias de hipertermia magnética y como sistemas liberadores de medicamento [5].

Entre las nanopartículas magnéticas, las nanoferritas de magnesio han tomado gran importancia en años recientes, debido a su biocompatibilidad y a su respuesta de calentamiento mediante inducción magnética.

La principal razón de estas propiedades es que la inclusión de magnesio hace que presenten un comportamiento magnético blando, lo que les otorga alta resistividad y bajas pérdidas magnéticas y dieléctricas. Además, el magnesio es un elemento que juega un papel de vital importancia en muchos procesos metabólicos del ser humano; es el cuarto elemento más importante dentro del organismo [6].

Las propiedades de estas ferritas son dependientes de los métodos usados para sintetizarlas. En la actualidad, la síntesis de éstas por medio de métodos avanzados que involucran química húmeda ha demostrado la posibilidad de controlar sus propiedades finales de manera relativamente fácil [7].

En base a lo anterior, en el presente trabajo se analizarán las características estructurales, morfológicas y comportamiento térmico de las nanoferritas de magnesio

con y sin recubrimiento de polietilenglicol; sintetizadas a partir de la ruta de sol-gel (método de Pechini), que cumplan con los requisitos de morfología, tamaño de partícula y estructura para potenciales aplicaciones en la liberación controlada de medicamento.

Justificación.

El uso de medicamentos para mejorar la salud y alargar la vida es tan antiguo como la propia humanidad. En las últimas décadas los métodos de administración de fármacos han cambiado drásticamente y se prevén cambios aún mayores en el futuro próximo. Los avances en la farmacología han contribuido a la comprensión de los obstáculos fisiológicos para una eficiente administración de medicamentos, como lo es el transporte de estos en el sistema circulatorio y su desplazamiento a través de las células y tejidos.

Sin embargo, aún cuando se ha realizado un gran avance en el desarrollo de medicamentos, los efectos secundarios que estos pueden llegar a provocar en células y tejidos sanos, debido a su interacción con sitios a los cuales no están destinados, siguen siendo un tema de estudio y desafío científico.

Los efectos secundarios limitan la efectividad de los tratamientos para muchas enfermedades infecciosas, neurodegenerativas y cáncer. Este último cobra gran importancia, ya que representa una de las principales causas de muerte en el mundo y dada la agresividad de su tratamiento, provoca una serie de efectos secundarios y toxicidad en el organismo.

Desde los años 50's los sistemas de liberación de medicamento han experimentado un continuo avance, y en años recientes, se ha reportado el uso de diversos tipos de materiales nanoestructurados (generalmente de matriz polimérica) como vehículos portadores de medicamentos, los cuales han mostrado un gran potencial para mejorar el tratamiento de enfermedades y reducir o prevenir los efectos secundarios.

Los sistemas de liberación de medicamento son tecnologías para la administración dirigida y controlada de agentes terapéuticos. Uno de los desarrollos más prometedores dentro del campo de la medicina es el uso de nanomateriales como son las nanopartículas magnéticas (ferritas de magnesio), siendo uno de sus principales beneficios la posibilidad de manipularlas bajo la influencia de un campo magnético externo.

Los principales desafíos en el diseño de nanopartículas para vehículos portadores y liberadores de fármacos es que deben cumplir ciertas características específicas, tales

como especificidad de rutas durante su liberación en el objetivo deseado con la cantidad adecuada, en el momento justo y la de tener mínimos o nulos efectos secundarios indeseables durante su liberación.

La realización de este proyecto permitirá la síntesis y estudio de nanopartículas de fórmula $MgFe_2O_4$ con y sin recubrimiento de polietilenglicol (PEG) que permitirá dirigir y controlar el agente terapéutico sin ser fagocitado antes de cumplir con su función, para su aplicación en sistemas de liberación controlada de medicamentos.

II. Marco Teórico

2.1 Nanotecnología

En el año de 1959 el premio nobel de física Richard Feynman impartió una conferencia en Caltech titulada “There’s Plenty of Room at the Bottom”. Esta charla sirvió como punto de partida en el campo de la nanotecnología, mucho tiempo antes de que la palabra nano hubiera surgido. El término nanotecnología fue utilizado por primera vez en 1974 por Norio Taniguchi para referirse a pequeñas y precisas tolerancias. Años más tarde en 1981 K. E. Drexler popularizó el término nanotecnología con la publicación de su libro “Engines of creation”.

Pero, ¿Qué es nano? El término nano deriva de la palabra griega “nanos” que significa enano. Es usado como prefijo para cualquier unidad de medida como los segundos o los metros, y significa la billonésima parte de esa unidad. Por lo tanto, un nanómetro (nm) es la billonésima parte de un metro o 1×10^{-9} metros. Para tener un mejor panorama de la escala nanométrica en la Figura 1 se muestra una secuencia de imágenes con los diferentes niveles de escalas [8]. A esta escala las principales propiedades de los materiales y de las máquinas dependen de su tamaño de una manera que no lo hacen a ninguna otra escala. Por ejemplo, un circuito electrónico a nanoescala puede no cumplir con la ley de Ohm, la ecuación base de la electrónica moderna [9].

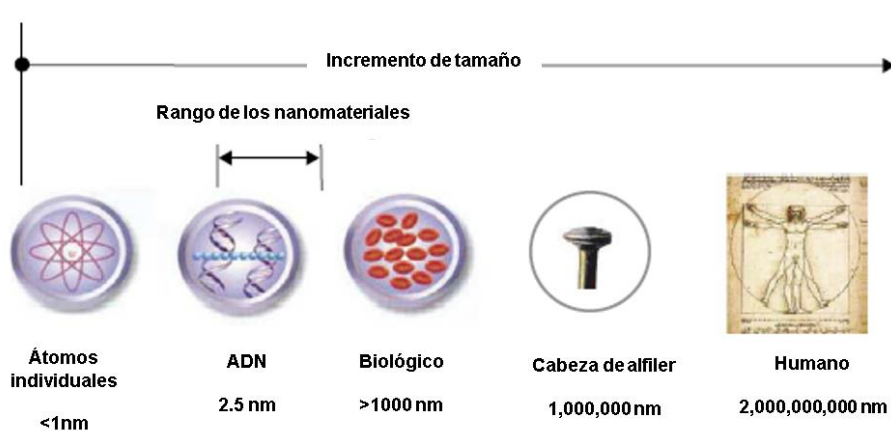


Figura 1. Representación de la escala nanométrica [8].

La nanotecnología puede definirse como el desarrollo, síntesis, caracterización y aplicación de materiales y dispositivos, adaptando su forma y tamaño a escala nanométrica en un rango de 1 a 100 nm. Es una rama relativamente nueva de la ciencia y la tecnología donde aún la más insignificante variación de 0.1 nm en el tamaño de las partículas juega un papel importante. Cada cambio de forma y tamaño produce propiedades únicas con características y capacidades extraordinariamente nuevas [10].

En esencia, la nanotecnología es un campo interdisciplinario en donde los límites entre la química, física, biología y la ciencia de materiales se disuelven a medida que los científicos tratan de determinar las aplicaciones y dirección que ésta tomará [11].

Los avances en el campo de la nanotecnología que realice una de las disciplinas beneficiara directa e indirectamente a los avances de las otras implicadas. Por ejemplo, la síntesis de nanomateriales que puedan ser utilizados para la fabricación de nanorobots, éstos a su vez para ser usados en el área de la medicina para buscar y destruir tumores.

2.2 Nanomateriales

Un nanomaterial es un material donde su dimensión controlable está en el rango de 1 a 100 nm. La simple presencia de una estructura a nanoescala en un material no es suficiente para ser considerado como nanomaterial, ya que todos, o, la gran mayoría de los materiales tienen estructura en este rango. La capacidad de controlar la estructura a nanoescala es una característica esencial. Actualmente se considera nanomaterial a aquel material desarrollado donde la estructura a nanoescala que se controla tiene un efecto o propiedad sobre el comportamiento del material o dispositivo [12].

2.2.1 Clasificación de los nanomateriales

Los nanomateriales, según la organización internacional de normalización, son clasificados en función de sus dimensiones en cuatro categorías: la dimensión 0 (0-D),

unidimensional (1-D), bidimensional, y tridimensional (3-D) como se muestra en la Figura 2 [13].

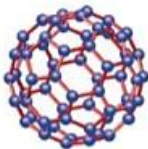
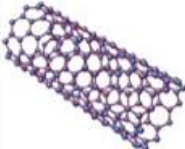
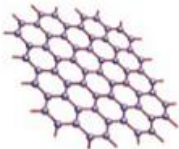
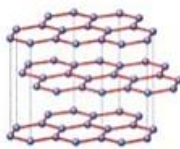
Clasificación de Nanomateriales			
0-D	1-D	2-D	3-D
Las tres dimensiones son menores a 100 nm y los electrones están confinados en las tres dimensiones.	Dos dimensiones son menores a 100 nm y los electrones están confinados en dos dimensiones.	Una dimensión es menor a 100 nm y los electrones están confinados en una dimensión.	Ninguna dimensión es menor a 100 nm y los electrones no están confinados y pueden desplazarse libremente.
EJEMPLO	EJEMPLO	EJEMPLO	EJEMPLO
			
Fullereno	Nanotubos de carbono	Grafeno	Grafito

Figura 2. Clasificación de los nanomateriales [8].

Sin embargo, también es común clasificar a los nanomateriales según su naturaleza química y su origen:

1. Clasificación según su naturaleza química [14].

- Orgánica

Nanomateriales a base de carbono, dendrímeros, polímeros impresos molecularmente, y algunos nanomateriales que han emergido para aplicaciones en la industria biofarmacéutica como liposomas, nanomicelas, nanovesículas y nanoemulsiones

- Inorgánica

Metales elementales, óxidos metálicos y sales metálicas.

- Híbrida

Son nanomateriales bien organizados que consisten en dos o más nanocomponentes individuales. Estos nanocompuestos pueden unirse entre puentes moleculares orgánicos, inorgánicos o directamente unidos entre sí.

2. Clasificación según su origen [15,16].

- Nanomateriales inorgánicos no metálicos.

Son principalmente óxidos de elementos no metálicos: óxido de aluminio, dióxido de titanio, óxido de zinc.

- Metales y aleaciones.

La mayoría de los metales y sus aleaciones son conformados en nanohilos o nanopartículas, siendo las de oro, plata y platino las más comunes.

- Nanomateriales con base carbono.

Compuestos de carbono que normalmente adoptan formas de nanofibras, nanodiamantes, nanoconos, nanotubos, fullerenos y grafeno.

- Nanopolímeros y dendrímeros.

Los nanopolímeros son materiales poliméricos que presentan una o varias dimensiones mientras que los dendrímeros son macromoléculas de tamaño nanométrico que se caracterizan por tener estructuras ramificadas, un núcleo y una periferia constituida por grupos funcionales.

- Nanocompuestos.

Son nanomateriales formados por dos o más fases.

2.3 Nanocompuestos

Un material compuesto es aquel que está formado por dos o más materiales (fases o constituyentes), con propiedades que no se pueden encontrar en los constituyentes de manera individual. El objetivo es producir compuestos ligeros, fuertes, dúctiles, con mejores propiedades térmicas y eléctricas. Logrando la mejor combinación de las características de cada componente [17,18].

Los nanocompuestos son una combinación heterogénea de dos o más materiales con diferentes propiedades en donde al menos uno de los componentes se encuentra dentro de la escala nanométrica (10^{-9} m). Estos materiales, considerados los materiales del siglo XXI han surgido como alternativas a los microcompuestos debido a las propiedades únicas que éstos presentan. Regularmente, la estructura de un nanocompuesto consiste en la matriz del material más un refuerzo de nanopartículas, nanofibras o nanotubos. La relación de superficie-volumen del refuerzo es crítica para determinar la relación estructura-propiedad. Entre las aplicaciones de los

nanocompuestos se puede mencionar la industria de alimentos, biomédica, energética, entre otras [19,20].

Como ocurre con los microcompuestos, los nanocompuestos también pueden clasificarse según el tipo de material de su matriz, en tres categorías:

- Nanocompuestos de matriz cerámica (CMNC).
- Nanocompuestos de matriz metálica (MMNC).
- Nanocompuestos de matriz polimérica (PMNC).

2.3.1 Nanocompuestos de matriz cerámica (CMNC)

Se definen como un compuesto en el cual la fase de la matriz es un cerámico del grupo químico de los nitruros, óxidos, siliciuros y boruros. En la mayoría de estos nanocompuestos, un metal es utilizado como segundo componente. Idealmente, tanto el componente cerámico, como el metálico se dispersan uniformemente para obtener propiedades nanométricas únicas. La adición de una matriz cerámica mejora las propiedades eléctricas, magnéticas, bioactividad y la conductividad térmica del nanocompuesto. Entre los principales nanocompuestos de matriz cerámica se encuentran: alúmina, circonia, sílice, hidroxiapatita, entre otros [21,22,23].

2.3.2 Nanocompuestos de matriz metálica (MMNC)

Los nanocompuestos de matriz metálica son metales o aleaciones reforzadas con partículas o fibras de un material diferente. Estos materiales pueden ser livianos, con alta resistencia al desgaste, alta dureza y conductividad térmica, bajo coeficiente de fricción y expansión térmica, entre otras excelentes propiedades. Algunos de los principales nanocompuestos de matriz metálica son aquellos reforzados con nanotubos de carbono, nitruro de boro y nitruro de carbono [22,24].

2.3.3 Nanocompuestos de matriz polimérica (PMNC)

Los nanocompuestos de matriz polimérica son aquellos que utilizan un polímero orgánico como matriz y fibras o nanopartículas como refuerzo. Normalmente la resistencia de las fibras o nanopartículas es más alta que la del material de la matriz.

Esto hace que sean el principal componente de carga. Sin embargo, el material de la matriz debe tener buenas propiedades de adhesión para unir firmemente las fibras o nanopartículas. Estos nanocompuestos tienden a mejorar sus propiedades mecánicas y térmicas. Además, cuando los refuerzos son metálicos o cerámicos presentan ciertas propiedades ópticas, eléctricas y magnéticas llamativas. Entre los principales nanocompuestos de matriz polimérica se encuentra el poliéster, polietileno, termoplásticos y algunos otros polímeros con refuerzos de nanotubos de carbono [22,20,25].

2.4 Biomateriales

Los biomateriales se definen como una sustancia sistemática y farmacológicamente inerte diseñada para interactuar con los sistemas biológicos, para evaluar, tratar, aumentar o reemplazar cualquier tejido, órgano o función del cuerpo. Estos comprenden aspectos de la medicina, la biología, la ingeniería y la ciencia de materiales. El desarrollo de los biomateriales en los últimos cincuenta años ha sido significativo y constante, esto se ve reflejado en las interesantes aplicaciones que se les ha dado que van desde reemplazos de articulaciones, cementos óseos, hasta regeneración de tejido y sistemas de liberación controlada de medicamento.

Por lo tanto, debido a la interacción que poseen con los sistemas biológicos, para que un material pueda ser considerado como biomaterial debe cumplir algunas propiedades que los caracterizan como son: la biocompatibilidad, bioactividad y biodegradabilidad [26,27].

2.5 Ferritas

Durante los últimos años las ferritas han atraído gran atención de la comunidad científica debido a sus interesantes propiedades y aplicaciones tecnológicas. Las ferritas son materiales cerámicos magnéticos formados a partir de la mezcla de óxido de hierro (Fe_2O_3) con otros óxidos o carbonatos. Generalmente estas se obtienen en polvos los cuales se prensan y sinterizan a altas temperaturas. Los valores de magnetización que presentan las ferritas son lo suficientemente altos para ser de valor

comercial, aunque su magnetización de saturación no es tan grande como la de los materiales ferromagnéticos. Además, las ferritas poseen buenas propiedades dieléctricas, tienen estructura de domino y ciclos de histéresis similares a la de los materiales ferromagnéticos.

El origen del magnetismo se encuentra en la alineación de los espines en la estructura cristalina, por lo tanto, es de gran importancia conocer la localización de los iones dentro de la celda unitaria ya que esto determinara el comportamiento magnético del material. Las ferritas suelen adoptar tres estructuras cristalinas: estructura tipo espinela (cubica), estructura tipo granate (cubica) y estructura hexagonal.

Las ferritas con estructura cristalina cúbica (espinela y granate) presentan un comportamiento magnético blando, mientras que las que poseen estructura hexagonal un comportamiento magnético duro, para el presente trabajo de investigación las ferritas con estructura de tipo espinela con comportamiento magnético blando son de especial interés.

La fórmula general de las ferritas con estructura espinela se basa en la estructura de espinela inversa (MFe_2O_4 , donde M es un ion metálico divalente como Fe^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , etc.), la cual, es una modificación de la estructura espinela mineral ($MgAl_2O_4$). Como se mencionó anteriormente la estructura espinela tiene celdas unitarias cúbicas conformadas por ocho subceldas, como se muestra en la Figura 3. Cada una de las subceldas consta de una molécula MFe_2O_4 y debido a que esta molécula está formada por siete iones, cada celda unitaria contiene un total de 56 iones por celda unitaria. Cada celda de subunidad tiene una estructura cúbica centrada en las caras conformada por cuatro iones de la molécula MFe_2O_4 [28,29].

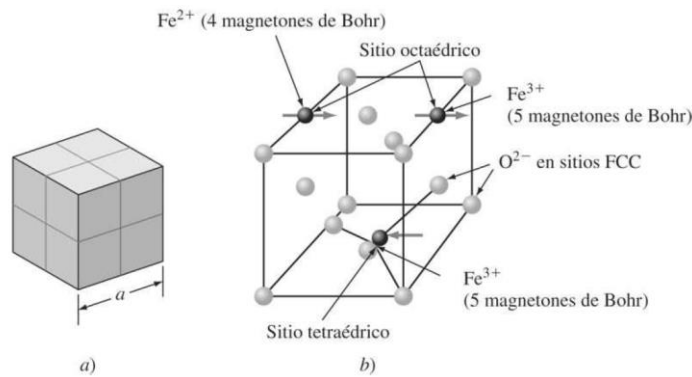


Figura 3. a) Celda unitaria de ferrita blanda del tipo MFe_2O_4 . La celda unitaria está compuesta por ocho subceldas. b) La subcelda para la ferrita de Fe_2O_4 y sus momentos magnético [29].

Actualmente, las investigaciones relacionadas a las ferritas van orientadas a trabajar con tamaños de partícula a escala nanométrica. Las ferritas nanométricas no pueden ser reemplazadas por ningún otro material, debido a que son relativamente económicas, estables y tienen una amplia gama de aplicaciones tecnológicas. Las ferritas nanométricas con tamaño de partícula uniforme y distribución de tamaño de partícula estrecha son deseables para una gran variedad de aplicaciones, entre las que destacan la liberación controlada de medicamento, imágenes médicas, almacenamiento de datos magnéticos y otras aplicaciones biomédicas [30].

2.5.1 Ferritas de magnesio

Las ferritas de magnesio ($MgFe_2O_4$) poseen una estructura de tipo espinela inversa donde los iones de Mg ocupan los sitios octaédricos mientras que los iones de Fe se distribuyen entre los sitios tetraédricos y octaédricos. Es un material magnético blando donde los acoplamientos magnéticos se originan del momento magnético de los cationes Fe y pueden ser relativamente más débiles debido a los iones de Mg^{+2} no magnéticos. También es conocido por ser un material semiconductor tipo n con alta resistencia y bajas pérdidas eléctricas y magnéticas. Las propiedades eléctricas y magnéticas de las ferritas de magnesio son sensibles a los métodos de síntesis, tratamiento térmico y diferentes sustituciones de cationes [31,32,33].

En los últimos años se han utilizado diversos métodos físicos y químicos de síntesis para la obtención de nanopartículas de MgFe_2O_4 como la molienda, combustión, coprecipitación, sol-gel y microemulsión [34].

En cuanto al área de los biomateriales, las nanopartículas de MgFe_2O_4 han llamado la atención de los investigadores debido a su alta biocompatibilidad y propiedades de calentamiento inducidas magnéticamente. Esto debido al magnesio, que suaviza las propiedades magnéticas y, además, es un elemento vital en muchos procesos metabólicos del cuerpo humano. Entre sus aplicaciones biomédicas se encuentra la hipertermia magnética, agentes de contraste para resonancia magnética y como portadores en sistemas de liberación controlada de medicamento [35].

2.6 Liberación controlada de medicamento

El surgimiento de nuevas tecnologías para controlar la liberación de medicamento desde su formulación, dosificación y diseño ha tenido un gran impacto en el desarrollo del sector farmacéutico. En las últimas décadas, se ha observado un incremento en el uso de nuevos sistemas de liberación de medicamento como sustitutos de las formulaciones tradicionales [36].

Uno de los aspectos más importantes en el campo de desarrollo de la nanomedicina es el uso de nanopartículas para la liberación controlada de medicamento. El encapsulamiento del medicamento en nanopartículas, incluyendo micelas, liposomas, dendrímeros, nanocápsulas, nanoesferas, entre otros, permite innovadores enfoques. Como la liberación dirigida hacia un órgano o tejido en específico, la mejora en el transporte a través de las barreras biológicas, o, suministros intracelulares. Esto con el fin de mejorar el efecto terapéutico y reducir considerablemente los efectos secundarios.

Las tecnologías de liberación de medicamento se clasifican de acuerdo al método de administración en el cuerpo. Estos métodos pueden ser locales o sistemáticos.

La administración local se muestra en la Figura 4 (a), en este tipo de administración el efecto farmacológico (deseable e indeseable) está limitado a una cierta localización del cuerpo: un nervio en específico, una extremidad, un órgano en particular, etc.

Mediante la aplicación por inyección, implantación, inhalación o tópicamente. La mayor ventaja de este método es la eficacia que logra y quizás reducir el acceso del medicamento a sitios a los que no va dirigido, minimizando la toxicidad.

La administración sistemática se muestra en la Figura 4 (b), esta se realiza cuando la administración local se dificulta, normalmente debido a dificultades de acceso anatómicas, o debido a que la ubicación anatómica precisa no se conoce. Aun cuando la administración es sistemática es posible lograr un efecto local a través de la circulación.

Dado que la administración sistemática expone a todo el cuerpo al medicamento, es importante lograr la acumulación de éste en la ubicación deseada. Por lo general, la administración se da con una inyección intravenosa que debe estar cargada con nanopartículas para evitar fenómenos embólicos. Idealmente, el sistema de liberación de medicamento debe cumplir con las siguientes características: 1) no liberar la carga mientras viaja por el torrente sanguíneo, 2) acumularse preferentemente en el sitio a tratar y 3) liberar el medicamento en el lugar y momento adecuado [37].

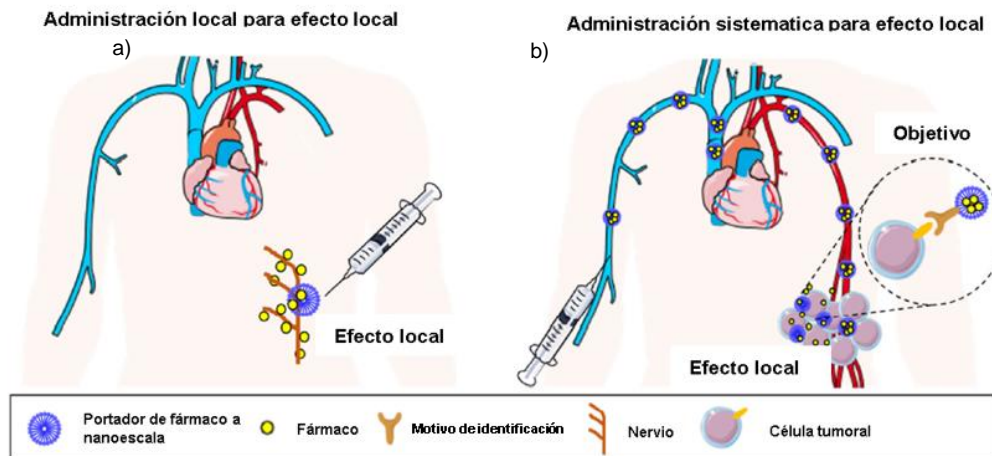


Figura 4. Métodos de administración [37].

Actualmente, la liberación sensible a estímulos es la estrategia más atractiva en el campo de la liberación controlada de medicamento. Esta estrategia se ha investigado para la liberación específica y controlada mediante desencadenantes endógenos o exógenos. Los desencadenantes endógenos incluyen sensibles al pH, ROS (reactive

oxygen species), redox, enzimas y temperatura. Mientras que los desencadenantes exógenos incluyen estrategias basadas en luz, temperatura, magnetismo, ultrasonido y rayos X. Después de la administración sistemática de las nanopartículas, la aplicación de alguno de los estímulos anteriormente mencionados en una ubicación anatómica en específico, guiará a las nanopartículas a dicha ubicación y, posteriormente, de nuevo con la ayuda de estos estímulos se promueve la liberación [37,38].

2.7 Nanopartículas magnéticas para la liberación controlada de medicamento

Las nanopartículas magnéticas tienen el potencial de revolucionar el área de la nanomedicina. Debido a sus propiedades físicas únicas y a su habilidad para funcionar a nivel celular y molecular, las nanopartículas magnéticas están siendo objeto de estudio para aplicaciones como imagen de resonancia magnética, agentes de contraste, hipertermia magnética y como portadores para liberación controlada de medicamento.

Debido a los fenómenos magnéticos a nivel nanométrico como el superparamagnetismo, gran cantidad de nanopartículas magnéticas con diferente composición química han sido propuestas para evaluar su uso para aplicaciones biomédicas. Actualmente, es posible realizar una ingeniería precisa de las características críticas de estas nanopartículas. Composición, tamaño, morfología, química de la superficie, son algunas de las características que mediante diferentes procesos pueden adaptarse para mejorar las propiedades magnéticas, y también, afectar su comportamiento *in vivo*.

Las nanopartículas magnéticas utilizadas para aplicaciones biomédicas usualmente están compuestas por una nanopartícula inorgánica como núcleo y un recubrimiento superficial de un material biocompatible que provee estabilización en condiciones fisiológicas. Además, la aplicación de una química de superficie adecuada permite la integración de ligandos funcionales. En la Figura 5 se muestra la representación de una nanopartícula magnética con un recubrimiento polimérico así como los diversos tipos de ligandos funcionales [39].

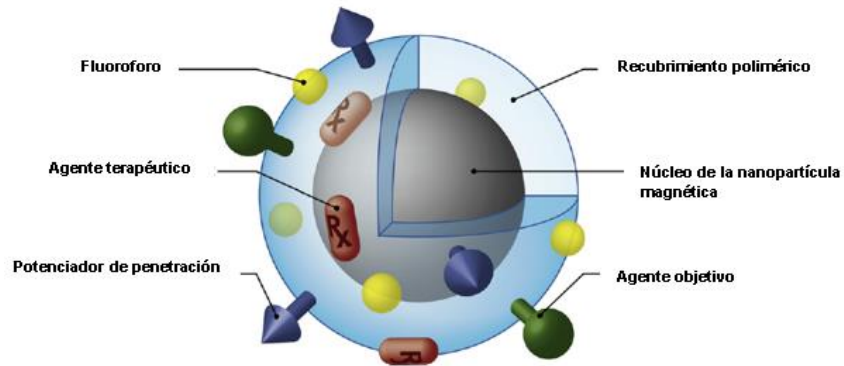


Figura 5. Representación esquemática de una nanopartícula magnética con diversos ligandos funcionales [39].

La mayor desventaja en el tratamiento de muchas enfermedades potencialmente mortales es que los medicamentos tienden a ser no específicos. Son administrados sistemáticamente por vía intravenosa, dando como resultado numerosos efectos secundarios debido al ataque del medicamento tanto a células sanas como a células objetivo.

La idea de usar nanopartículas magnéticas como portadoras de medicamentos para la liberación en objetivos específicos del cuerpo surgió a finales de la década de 70's. Los objetivos son 1) reducir la distribución sistemática de los medicamentos citotóxicos, para reducir los efectos secundarios asociados a éste; y 2) reducir la dosis requerida debido a la administración más eficiente y localizada. En la terapia dirigida magnéticamente, una droga citotóxica es ligada a portadores biocompatibles de nanopartículas magnéticas. Estos portadores de medicamento usualmente se inyectan en el sistema circulatorio del paciente. Cuando las partículas entran en el torrente sanguíneo, se usa un campo magnético externo para concentrar a los portadores en el sitio objetivo dentro del cuerpo. Una vez que los portadores se concentran en el objetivo, el medicamento puede ser liberado utilizando desencadenantes endógenos o exógenos y atacar a las células.

El principio físico detrás de esta terapia se representa en la Figura 6, este se basa en la atracción de nanopartículas superparamagnéticas a una fuente de campo magnético externo. En presencia de un gradiente de campo magnético, se ejercerá una fuerza de

traslación sobre los portadores, atrapándolos efectivamente en el campo y atrayéndolos hacia el objetivo [40,41].

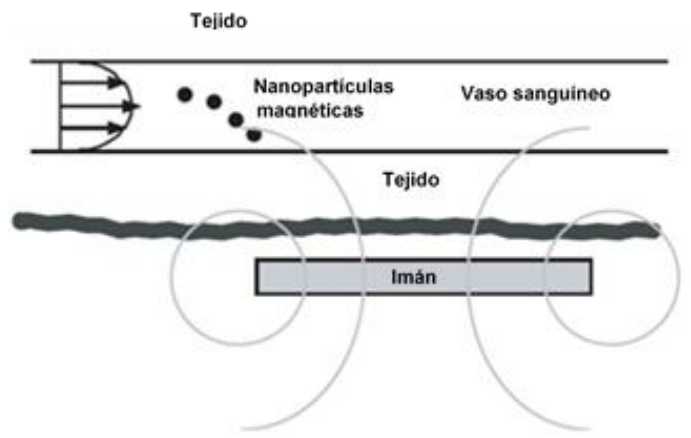


Figura 6. Representación esquemática de un sistema de liberación de medicamento basado en nanopartículas magnéticas.

2.8 Recubrimiento superficial

Como se mencionó anteriormente, la mayor desventaja de los medicamentos para el tratamiento de muchas enfermedades es que no son específicos, por lo que es necesario que viaje a través del torrente sanguíneo hasta llegar a su sitio de acción. En su viaje a través del torrente sanguíneo las nanopartículas deben evitar su adhesión a las paredes de los vasos sanguíneos, o su agregación debidos a su baja estabilidad coloidal. Como consecuencia de alguno de estos eventos pueden generarse trombos o embolias. Además, se deben considerar los efectos que tendrá la biodistribución de las nanopartículas y posteriormente la distribución del medicamento liberado. Algunos efectos son: El efecto de retención y permeabilidad mejorada (EPR) y la captura de las nanopartículas por el sistema retículo endotelial (SER) [3].

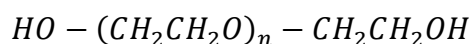
Para evitar estos efectos, los recubrimientos superficiales se convierten en un componente esencial en cualquier sistema de nanopartículas magnéticas para aplicaciones biomédicas. Con ellos, se evita la captura de las nanopartículas por parte de los macrófagos, gracias a la funcionalización superficial que impide que los reconozcan. Además, los recubrimientos superficiales evitan la tendencia a aglomerarse de las nanopartículas debido a su alta energía superficial.

Los recubrimientos poliméricos proporcionan una barrera estérica y al mismo tiempo un ambiente para adaptar las propiedades de las nanopartículas, como la carga superficial y la funcionalidad química; estos afectan la naturaleza de su estructura química, su biodegradabilidad, su composición, la longitud y peso molecular. Éste último junto con la orientación geométrica de gran importancia debido a que son factores clave para evitar el reconocimiento por el sistema retículo endotelial [39].

2.9 Polietilenglicol (PEG)

Diversos polímeros naturales y sintéticos se han evaluado para su uso como recubrimiento superficial. Uno de los más utilizados para recubrimiento de nanopartículas en aplicaciones biomédicas es el polietilenglicol (PEG).

El polietilenglicol es un poliéter neutro lineal o ramificado, soluble en agua y en la mayoría de los solventes orgánicos. A pesar de su aparente simplicidad, esta molécula es de gran interés para el campo biomédico.



Formula química polietilenglicol (PEG)

A pesos moleculares inferiores a 1000 g/mol, los PEG son líquidos viscosos e incoloros; a mayor peso molecular son sólidos cerosos de color blanco. El punto de fusión del sólido es proporcional al peso molecular, llegando a un máximo de aproximadamente 67°C. En aplicaciones biomédicas generalmente se utilizan pesos moleculares de 300 hasta 50,000 g/mol [42].

El cambio en la farmacocinética de los medicamentos recubiertos con PEG resulta en un mayor tiempo de circulación por el torrente sanguíneo. Esto incrementa las probabilidades de que el medicamento llegue a su sitio de acción antes de ser reconocido como un objeto extraño por el cuerpo. Los PEGs con peso molecular entre 1000 y 5000 g/mol generalmente se usan como recubrimiento de nanopartículas. En la Figura 7 se muestra una representación de la aplicación de estos recubrimientos que evitan la opsonización y la posterior eliminación por el cuerpo. Una ventaja de los

PEGs para aplicaciones biomédicas es que aproximadamente el 85% se excreta por los riñones y el 96% por la orina 12 horas después de una inyección intravenosa de 1 g de 1000 a 6000 g/mol. Entre sus desventajas se encuentra que no es biodegradable y algunos de sus subproductos de síntesis pueden presentar cierta toxicidad para el ser humano, por lo que es recomendable siempre usar PEG grado farmacéutico.

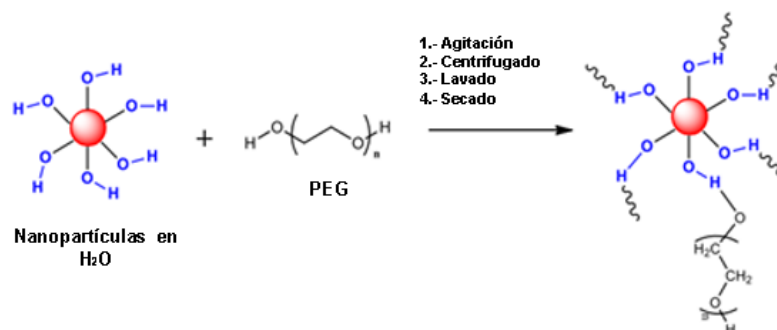


Figura 7. Representación esquemática de la aplicación de un recubrimiento de PEG a nanopartículas [43].

2.10 Métodos de síntesis de nanopartículas

La manipulación de las condiciones de síntesis permite el control del tamaño y la morfología de las nanopartículas y provee los medios para adaptar las propiedades de los materiales a una aplicación específica. Se distinguen dos procedimientos para la fabricación y síntesis de nanopartículas: top-down y bottom-up.

En el procedimiento top-down se parte de una micropartícula e involucra principalmente métodos físicos. Se producen nanopartículas de un tamaño mayor, con menor control del tamaño y morfología, además, de una mayor cantidad de impurezas. Mientras que en el bottom-up se sintetizan las nanopartículas mediante el ensamble de átomos y moléculas utilizando procedimientos químicos. La ventaja de los procedimientos es que se puede controlar mejor el tamaño de las nanopartículas, su uniformidad y su morfología. Para el presente trabajo los métodos bottom-up son de particular importancia. La Tabla 1 presenta algunos de los principales métodos de síntesis química para la obtención de nanopartículas [4].

Tabla 1. Métodos de síntesis química para la obtención de nanopartículas[44,45,46].

Método	Morfología del producto	Tamaño aproximado	Ventajas	Desventajas
<i>Sol – Gel</i>	Esférica	20 – 200 nm	<ul style="list-style-type: none"> - Control de tamaño y morfología - Control de estequiometría 	<ul style="list-style-type: none"> - Largos tiempos de reacción - El costo de las materias primas puede llegar a ser alto
<i>Microemulsión</i>	Cubica o esférica	4 – 15 nm	<ul style="list-style-type: none"> - Tamaño controlado - Alta cristalinidad - Bajas temperaturas de reacción 	<ul style="list-style-type: none"> - Los surfactantes son difíciles de eliminar - Largos tiempos de reacción - Exceso de solvente orgánico
<i>Coprecipitación</i>	Esférica	10 – 50 nm	<ul style="list-style-type: none"> - Medio acuoso - Síntesis simple - Control de tamaño y morfología - Escalable y fácilmente funcionalizado 	<ul style="list-style-type: none"> - Distribución de tamaño amplia - Baja cristalinidad - Largos tiempos de reacción - Genera grandes volúmenes de solventes usados en los lavados
<i>Hidrotermal</i>	Esféricas irregulares y numerosas formas	4 – 50 nm	<ul style="list-style-type: none"> - Medio acuoso - Control de tamaño y morfología 	<ul style="list-style-type: none"> - Se requiere alta temperatura y presión para la reacción
<i>Combustión</i>	Esférica	10– 40 nm	<ul style="list-style-type: none"> - Alta cristalinidad - Bajos tiempos de reacción - Distribución de tamaño de partícula estrecho 	<ul style="list-style-type: none"> - Altas temperaturas de calcinación - Impurezas

2.11 Sol-gel

El método de sol-gel es un proceso químico utilizado principalmente para la fabricación de óxidos metálicos. El proceso utiliza como precursores haluros o alcóxidos metálicos en solución y estos experimentan reacciones de hidrólisis y policondensación para formar un coloide, un sistema compuesto de partículas sólidas (con tamaños que

varían de 1 nm a 1 μm) dispersas en un solvente (el “sol”). El sol posteriormente pasa a la formación de una red continua inorgánica que contiene una fase líquida (el “gel”) [47]. Los alcóxidos son muy sensibles a la humedad, por lo tanto, la hidrólisis para la formación del gel se lleva a cabo usando alcoholes como solvente para los diferentes líquidos inmiscibles. Un gel polimérico es una red macromolecular infinita hinchada por los efectos del solvente inmerso en él. Un gel puede formarse cuando la concentración de la especie dispersa aumenta. El solvente es atrapado en la red de partículas impidiendo que el líquido se separe, mientras tanto, el líquido evita que el sólido colapse en una masa compacta. La deshidratación del gel produce un sólido elástico conocido como xerogel. Finalmente, este material es deshidratado y tratado térmicamente para obtener el material nanoestructurado [4].

2.11.1 Método Pechini

Dentro del método de síntesis por sol-gel la ruta de Pechini consiste en la formación de un quelato entre cationes mixtos (disueltos como sales en una solución de agua) con un ácido hidroxicarboxílico (el ácido cítrico es el más comúnmente utilizado). Los cationes se quelan y posteriormente, con la ayuda de polialcoholes, se reticulan para crear un gel mediante reacción de poliesterificación. Esto tiene la ventaja de permitir el uso de metales que no tienen especies hidroxilo estables.

Aun cuando Pechini utilizó ácido cítrico; a menudo ha sido reemplazado con etilendiaminotetraacetato, que tiene la ventaja de quelar la mayoría de los metales y con cuatro grupos carboxílicos, se retícula fácilmente para formar un gel. Los compuestos gelificados inmersos en lo que se conoce como gel precursor se sinterizan, descomponiendo la materia orgánica y dejando las nanopartículas. Se pueden utilizar varias sales catiónicas, como cloruros, carbonatos, hidróxidos, isopropóxidos y nitratos, que permiten la distribución de los cationes por toda la estructura del polímero. El tratamiento térmico de las resinas precursoras al aire u otros gases provocan la descomposición del polímero y “carbonización” a aproximadamente 400 °C. Posteriormente, los cationes se oxidan a cristales de óxidos de cationes mixtos a una temperatura de 500-900 °C [48].

2.12 Técnicas de caracterización

El objetivo de las técnicas de caracterización es establecer una correlación entre la estructura, forma y la composición química de los materiales con sus propiedades. En el caso de los nanomateriales, los aspectos importantes a considerar sobre los métodos de caracterización son el tipo de información y la resolución que puede lograr cada técnica. Para cada tipo de nanomaterial una o más técnicas pueden utilizarse para extraer la mayor cantidad de información que se desee. A continuación, se menciona el fundamento teórico de las técnicas de caracterización propuestas en este trabajo de investigación.

2.12.1 Difracción de rayos X (DRX)

La difracción de rayos X (DRX) es una técnica para la caracterización de la estructura de los materiales. El equipo está conformado por un generador de rayos X, un detector y una computadora para la recolección y análisis de datos.

En este método, un haz de rayos X monocromático se irradia hacia el material y la intensidad del haz difractado se mide en función del ángulo de incidencia. El espacio interplanar de cristal d , es decir, la distancia entre los planos atómicos en el material, se calculará utilizando la ley de Bragg:

$$n\lambda = 2d \sin \theta$$

Donde n es un número entero, λ es la longitud de onda de los rayos X utilizados y θ es el ángulo de incidencia. El espaciado del plano interatómico d y los ángulos de difracción revelan las características estructurales, como la forma y la dimensión de la celda unitaria, mientras que el ancho y los desplazamientos de las líneas de difracción contienen información diversa, como el tamaño de los cristales, la tensión residual, etcétera [49].

2.12.2 Análisis termogravimétrico (ATG) y térmico diferencial (ATD)

El análisis termogravimétrico (ATG) es una técnica de análisis térmico que determina la pérdida o ganancia de masa en función de la temperatura.

El análisis termogravimétrico es muy útil para el estudio de la estabilidad térmica de los materiales bajo distintas condiciones de temperatura y atmósfera. El equipo experimental que permite realizar éstos análisis se denomina habitualmente termobalanza [50].

El análisis térmico diferencial (ATD) es una técnica de análisis térmico en la que se registra la temperatura de una muestra en comparación con la de un material térmicamente inerte cuando la muestra se calienta o enfría a una velocidad constante y en una atmósfera controlada. Los cambios de temperatura en la muestra con respecto a la referencia ocurren debido a los procesos exotérmicos o endotérmicos que tienen lugar en ella. Fenómenos como los de deshidratación, reducción o cambios de fase, darán lugar a efectos endotérmicos, mientras que reacciones de oxidación, descomposición o procesos de adsorción producirán efectos exotérmicos [50].

2.12.3 Microscopía electrónica de barrido (MEB-EDS)

El microscopio electrónico de barrido es uno de los instrumentos más versátiles para la examinación y el análisis de la microestructura, morfología y composición química. Cuando un haz de electrones de alta energía (5 - 30 kV) se enfoca en la superficie de una muestra, se producen diferentes interacciones, incluida la emisión de electrones primarios secundarios y retrodispersados.

Si se recopilan y amplifican estas interacciones, pueden usarse para crear una imagen correspondiente a la topografía de la superficie de la muestra. El haz de electrones se escanea a través del espécimen repetidamente en un patrón, que se sincroniza con el escaneo de un tubo de rayos catódicos de modo que la imagen se presenta en forma digitalizada en un monitor o computadora [51].

2.12.4 Microscopía electrónica de transmisión (MET)

El funcionamiento de un microscopio electrónico de transmisión se basa en un filamento de tungsteno en un cañón de electrones, encerrado en una columna a alto vacío, el cual se calienta para generar una nube de electrones, que se acelera a través de un agujero en un ánodo para producir un haz estrecho que se dirige hacia la

muestra. Al utilizar lentes electromagnéticas para enfocar el haz resultante, se puede formar una imagen proyectando el haz de electrones a través de una muestra delgada. Como el ojo humano no es sensible a los electrones, la imagen final se visualiza al enfocarse en una pantalla fluorescente o directamente en una placa o película fotográfica [52].

III. Antecedentes

Los avances en el campo de la nanotecnología han proporcionado nuevas herramientas y aplicaciones en muchos campos de la ciencia. En el área de la biomedicina, una de esas herramientas son las nanopartículas magnéticas. Debido a sus propiedades superparamagnéticas, de biocompatibilidad y a su económico coste de producción son utilizadas actualmente en aplicaciones como resonancia magnética y están siendo evaluadas para utilizarse como liberadores de medicamento, reparadores de tejidos y células, tratamiento de hipertermia magnética, etc.

Se ha publicado la síntesis de nanopartículas de Fe_3O_4 mediante el método de sol-gel tratándolas térmicamente al vacío entre 200-400 °C, obteniendo diferentes tamaños de partícula entre 18 y 25 nm, al variar la temperatura. Así mismo, las propiedades magnéticas como la magnetización de saturación y los valores de coercitividad aumentaron con el aumento del tamaño de partícula [53].

Raghasudha y cols. sintetizaron con éxito a través del método de combustión nanopartículas de MgFe_2O_4 y CoFe_2O_4 con tamaños de partícula de 23 nm y 7 nm respectivamente. Mediante el análisis por MMV se determinó que las nanoferritas de magnesio poseían comportamiento magnético blando, mientras que la de cobalto comportamiento magnético duro [30].

La implementación de nanopartículas magnéticas de fórmula MgFe_2O_4 ha tomado gran importancia recientemente debido a la superior biocompatibilidad que éstas puedan presentar junto con sus excelentes propiedades de calentamiento mediante inducción magnética. La razón principal es que el magnesio no solo provee propiedades magnéticas blandas, sino que, además, es un elemento vital en muchos procesos metabólicos del cuerpo humano.

Lee y cols. sintetizaron nanoferritas de magnesio mediante un proceso de sol-gel y posteriormente tratadas térmicamente a temperaturas de 400, 500 y 600 °C para modificar sus propiedades magnéticas y mejorar sus propiedades de calentamiento para uso en hipertermia magnética. Obtuvieron partículas con tamaños entre los 10 y 58 nm, con geometría esférica y demostraron que variando las temperaturas de calcinación se pueden obtener nanopartículas con excelentes propiedades para aplicación en nanomedicina [35].

Murugesan y cols. sintetizaron nanopartículas de MgFe_2O_4 mediante la síntesis por combustión y obteniendo tamaños de partícula de 10 nm. Se reportaron partículas esféricas, aglomeradas y comportamiento superparamagnético mediante mediciones magnéticas dependientes de la temperatura [54].

Wang y cols. sintetizaron ferritas de magnesio dopadas con cobalto mediante el método de reacción en estado sólido. Las partículas obtenidas presentaban aglomerados en el rango de los 2 a 4 μm y encontraron que la inclusión del cobalto

presenta un efecto en la estructura y propiedades magnéticas de las ferritas obteniendo excelentes resultados magnéticos cuando la relación de dopaje de cobalto es de 0.8 [55].

Uke y cols. sintetizaron nanocristales de MgFe_2O_4 dopados con zinc mediante el método de sol-gel, obteniendo tamaños de partícula en el rango de 50 a 100 nm con la presencia de aglomerados, además que debido a la inclusión del zinc en la estructura las ferritas presentaban excelentes propiedades eléctricas [56].

Heidari y cols. sintetizaron polvos de MgFe_2O_4 mediante el método de combustión, obteniendo una fase pura y tamaños de partícula en el rango de los 35 a 250 nm dependiendo del combustible utilizado. Los polvos obtenidos presentaban excelente comportamiento superparamagnético cuando se utilizó glicina como combustible en la reacción [57].

La variación en la relación molar Mg/Fe durante la síntesis de las nanopartículas puede tener como consecuencia la obtención de fases de mayor pureza de MgFe_2O_4 y afectar sus propiedades. En este aspecto Azam y cols. sintetizaron pequeñas láminas de MgFe_2O_4 mediante sol-gel con una variación en la relación Mg/Fe de 0.45, 0.55 y 0.60; encontrando que la cristalinidad y la magnetización de saturación de las láminas incrementaba conforme la relación molar [58].

Feng y cols. sintetizaron polvos de MgFe_2O_4 mediante PVA sol-gel con tratamientos térmicos de 500 a 800°C y encontraron que a relaciones molares de 0.5 se presentaban fases secundarias a la de la ferrita de magnesio. Mientras que al incrementar las relaciones Mg/Fe a 0.55 y 0.60 presentaban la fase pura desde los 500°C [59].

Franco y cols. sintetizaron nanopartículas de MgFe_2O_4 mediante el método de combustión variando la relación Mg/Fe de 0.2 a 1, obteniendo tamaños promedio de 44 nm y la presencia mayormente de la fase de la ferrita de magnesio a excepción de la relación 0.2 en la cual se presentaron algunos rastros de hematita [60].

En la aplicación de las nanopartículas para aplicaciones biomédicas, el comportamiento superparamagnético y el tamaño de las nanopartículas es de suma importancia, por lo que es necesario que estas posean un tamaño mayor a 5 nm para

evitar la permeabilidad por los intersticios endoteliales y menores a 200 nm para que los macrófagos no las detecten. Además, es necesario que las partículas posean un recubrimiento para proporcionar tiempos de circulación más largos en el torrente sanguíneo, evitar la aglomeración y auxiliar a que no sean detectadas por los macrófagos. Éstos recubrimientos generalmente suelen ser de moléculas hidrofílicas y biocompatibles como los polímeros [3][61].

Mahmoudi y cols. sintetizaron nanopartículas magnéticas recubiertas con PEGF y obtuvieron partículas con morfología esférica con tamaño de partícula entre los 3 y 5 nm y una magnetización de saturación de aproximadamente 45 emu/g, menor a la obtenida por nanopartículas sin el recubrimiento [61].

Alfaro y cols. sintetizaron nanopartículas de MgO recubiertas con PEG para su uso como portador de medicamento contra el cáncer. La síntesis de las nanopartículas se realizó mediante sol-gel y la funcionalización con el recubrimiento se realizó por el método de agitación. Se obtuvieron partículas con tamaños promedios de 15nm sin recubrimiento, de 10 a 16 nm para MgO-PEG y de 74 a 93 nm para las nanopartículas recubiertas y funcionalizadas con el medicamento (MgO-PEG-2ME). Finalmente, mediante pruebas en condiciones no biológicas se logró una liberación constante del medicamento por hasta 96 horas [62].

Predescu y cols. sintetizaron nanopartículas de Fe_3O_4 recubiertas con diferentes concentraciones de dextrano mediante coprecipitación química obteniendo tamaños de partícula promedio de 7 nm, con un incremento en la dispersión de las nanopartículas debido al recubrimiento, mientras que los análisis de DRX mostraron un incremento en la amorficidad conforme se incrementaba la concentración de dextrano [63].

Khot y cols. sintetizaron nanopartículas de $MgFe_2O_4$ recubiertas con dextrano mediante el método de combustión, obteniendo tamaños en el rango de los 10 a 30 nm, con un gran comportamiento magnético y buenas propiedades de calentamiento mediante inducción magnética [64].

En conclusión, en base a la bibliografía revisada se determina que la investigación de la síntesis y caracterización de nanoferritas de magnesio puras y empleando un

recubrimiento de polietilenglicol (PEG) por rutas de química húmeda, representa un reto en el desarrollo de nuevos biomateriales que son de particular interés dentro del grupo de investigación de materiales avanzados, aún más, cuando se habla de aquellos sintetizados para su potencial aplicación en sistemas de liberación controlada de medicamento; la literatura reportada hasta el momento es escasa, por lo que representa un reto para el grupo de trabajo.

IV. Desarrollo experimental

En la presente sección se describe la metodología experimental que se llevó a cabo para el desarrollo del tema de investigación relacionado con la síntesis de nanopartículas de MgFe_2O_4 sin recubrimiento y nanopartículas de MgFe_2O_4 con recubrimiento de polietilenglicol (PEG) por la ruta de síntesis de sol-gel (método de Pechini). En la Figura 8 se muestra el proceso de síntesis y caracterización de ambos materiales.

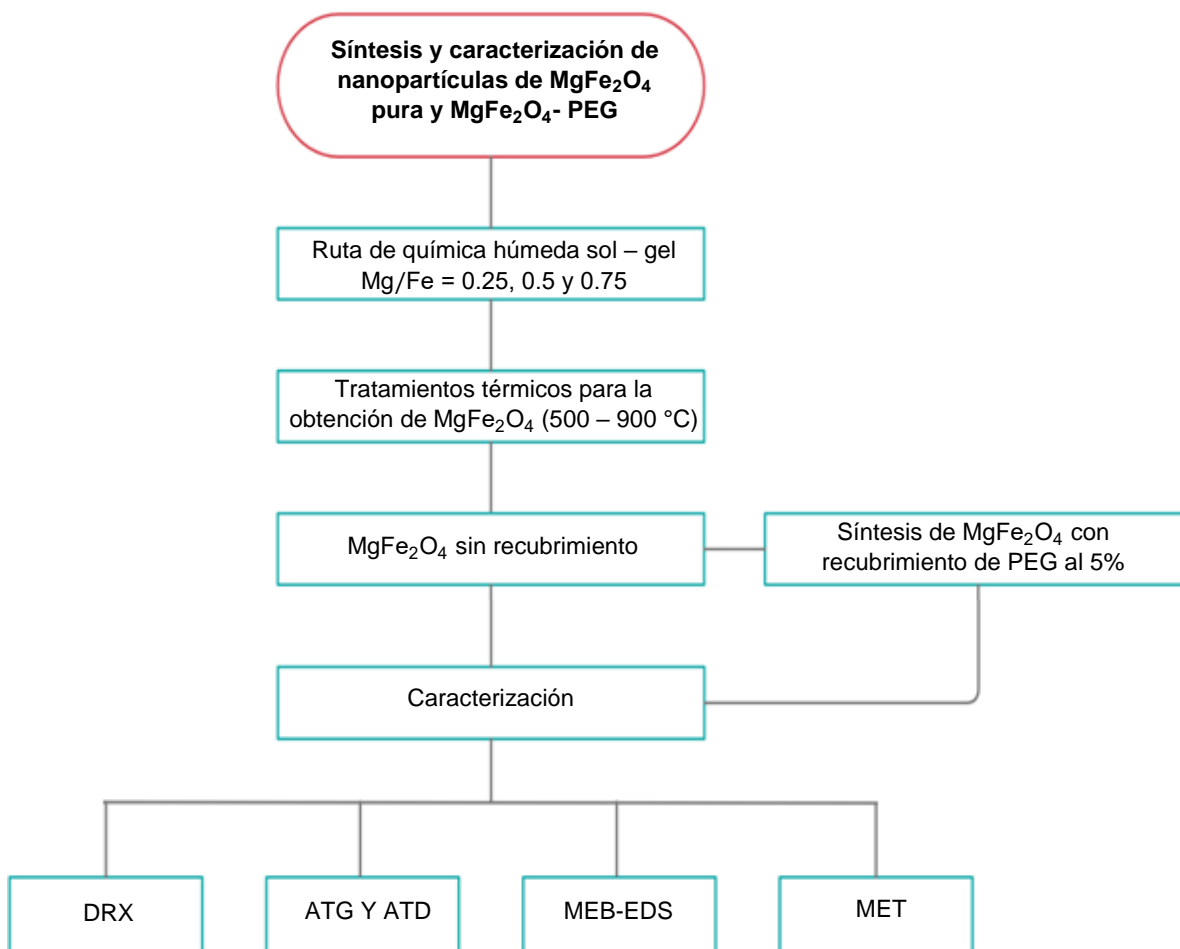


Figura 8. Proceso de síntesis y caracterización de las nanopartículas $MgFe_2O_4$ y $MgFe_2O_4$ con recubrimiento de PEG.

4.1 Matriz experimental

La síntesis y caracterización de las propiedades de las nanopartículas de $MgFe_2O_4$ y $MgFe_2O_4$ con recubrimiento de PEG se realizó de acuerdo a la Tabla 2.

$MgFe_2O_4$	Propiedades a evaluar
-------------	-----------------------

Muestra	Relación molar Mg/Fe	% de PEG	T.T (°C)	Estructurales	Morfológicas	Térmicas
M1	0.25	0	500	✓	✓	✓
M2	0.25	0	600	✓	✓	✓
M3	0.25	0	700	✓	✓	✓
M4	0.25	0	800	✓	✓	✓
M5	0.25	0	900	✓	✓	✓
M6	0.5	0	500	✓	✓	✓
M7	0.5	0	600	✓	✓	✓
M8	0.5	0	700	✓	✓	✓
M9	0.5	0	800	✓	✓	✓
M10	0.5	0	900	✓	✓	✓
M11	0.75	0	500	✓	✓	✓
M12	0.75	0	600	✓	✓	✓
M13	0.75	0	700	✓	✓	✓
M14	0.75	0	800	✓	✓	✓
M15	0.75	0	900	✓	✓	✓
M16*	0.25	5	900	-	✓	✓
M17*	0.5	5	800	-	✓	✓
M18*	0.75	5	700	✓	✓	✓

Tabla 2. Matriz experimental para la síntesis y evaluación de propiedades de las nanopartículas de $MgFe_2O_4$ y $MgFe_2O_4$ con recubrimiento de PEG.

*En base a los análisis preliminares de las muestras sin recubrimiento, se eligió la muestra que presentaba el mayor porcentaje de fase de cada relación Mg/Fe para llevar a cabo la síntesis del recubrimiento.

4.2 Materiales

El proceso de síntesis de las nanopartículas de $MgFe_2O_4$ y $MgFe_2O_4$ con recubrimiento de PEG se llevó a cabo utilizando los reactivos mostrados en la Tabla 3.

Tabla 3. Reactivos utilizados para llevar a cabo la síntesis de las nanopartículas de $MgFe_2O_4$ puras y con recubrimiento.

Reactivos	Fabricante	Formula	Peso molecular (g/mol)
Cloruro de hierro hexahidratado	FAGALAB	$FeCl_3 \cdot 6H_2O$	270.3
Nitrato de magnesio hexahidratado	Analytyka	$Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$	256.3
Ácido cítrico	CTR	$C_2H_8O_7 \cdot H_2O$	192.13
Etilenglicol	Analytyka	$C_2H_6O_2$	62.07
Agua destilada	Jalmek	H_2O	18.01
Etanol	Jalmek	C_2H_5OH	46.07
Polietilenglicol	Golden Bell	$H(OCH_2CH_2)_nOH$	300

4.3 Síntesis de las nanopartículas de $MgFe_2O_4$ sin recubrimiento

El proceso de síntesis de las nanopartículas (Figura 9) se llevó a cabo mediante la técnica de sol-gel siguiendo la ruta de Pechini. Los precursores cloruro de hierro ($FeCl_3 \cdot 6H_2O$) y nitrato de magnesio ($Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$) fueron disueltos en agua destilada y etanol respectivamente, manteniendo las relaciones molares propuestas de $Mg/Fe = 0.25, 0.5$ y 0.75 . Estas soluciones se sometieron a una temperatura de $40^\circ C$ y una agitación magnética constante por un lapso de una hora, después de la cual se mezclaron por 30 minutos continuando con la temperatura y la agitación magnética. Posteriormente, se añadió el ácido cítrico a la mezcla y se mantuvo por 15 minutos, seguido de la incorporación del etilenglicol y se elevó la temperatura a $80^\circ C$ por 20 minutos más para favorecer el proceso de quelación y esterificación [48,65].

La mezcla resultante se depositó en cajas Petri forradas con papel teflón para evitar la adherencia del material obtenido al vidrio de la caja, para posteriormente pasar a la estufa de secado por 24 horas a $110^\circ C$.

El material precursor fue molido en un mortero de ágata hasta obtener un polvo homogéneo, para después ser sometido a diferentes temperaturas de tratamiento

térmico (500-900°C). Generalmente como producto de la síntesis por rutas de química húmeda se obtiene un precursor amorfo, el cual, al aplicársele un tratamiento de calcinación a altas temperaturas cristaliza en la fase deseada [66]. Este proceso se realizó en un horno de tratamiento térmico Felissa modelo FE-340 en una atmosfera de aire con una rampa de calentamiento de 10°/min. Finalmente, el polvo obtenido fue molido nuevamente en el mortero de ágata para lograr una mayor homogeneidad y almacenado para su posterior caracterización (Figura 10).

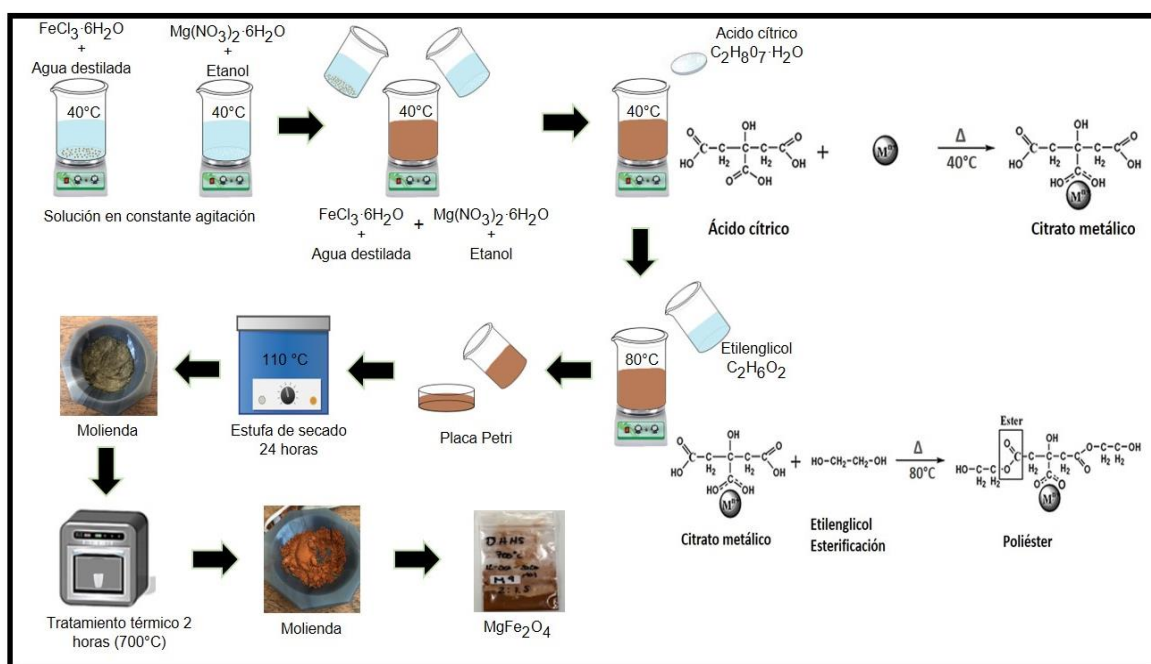


Figura 9. Proceso de síntesis de las nanopartículas $MgFe_2O_4$ sin recubrimiento.



Figura 10. Muestras obtenidas después de realizar los diferentes tratamientos térmicos.

4.4 Síntesis de las nanopartículas de $MgFe_2O_4$ con recubrimiento de PEG

El proceso de síntesis de las nanopartículas de $MgFe_2O_4$ recubiertas con polietilenglicol (Figura 11) fue llevado a cabo mediante la siguiente metodología [43,67]: Se preparó una solución acuosa de PEG al 5% utilizando agua destilada y se sometió a agitación magnética por 15 minutos. De manera simultánea se preparó una suspensión de las nanopartículas de $MgFe_2O_4$ en agua destilada y se sometieron a un baño ultrasónico por 15 minutos para su dispersión. Una vez transcurrido el tiempo la solución acuosa de PEG fue añadida a la suspensión de las nanopartículas para permanecer media hora más en baño ultrasónico. Posteriormente, la mezcla del PEG con las nanopartículas fue centrifugada a 4390 rpm por dos minutos para remover el exceso de PEG. Finalmente, se descartó el sobrenadante de la mezcla y el precipitado paso a la estufa de secado a $150^\circ C$ por 24 horas para la obtención de las nanopartículas de $MgFe_2O_4$ recubiertas con PEG.

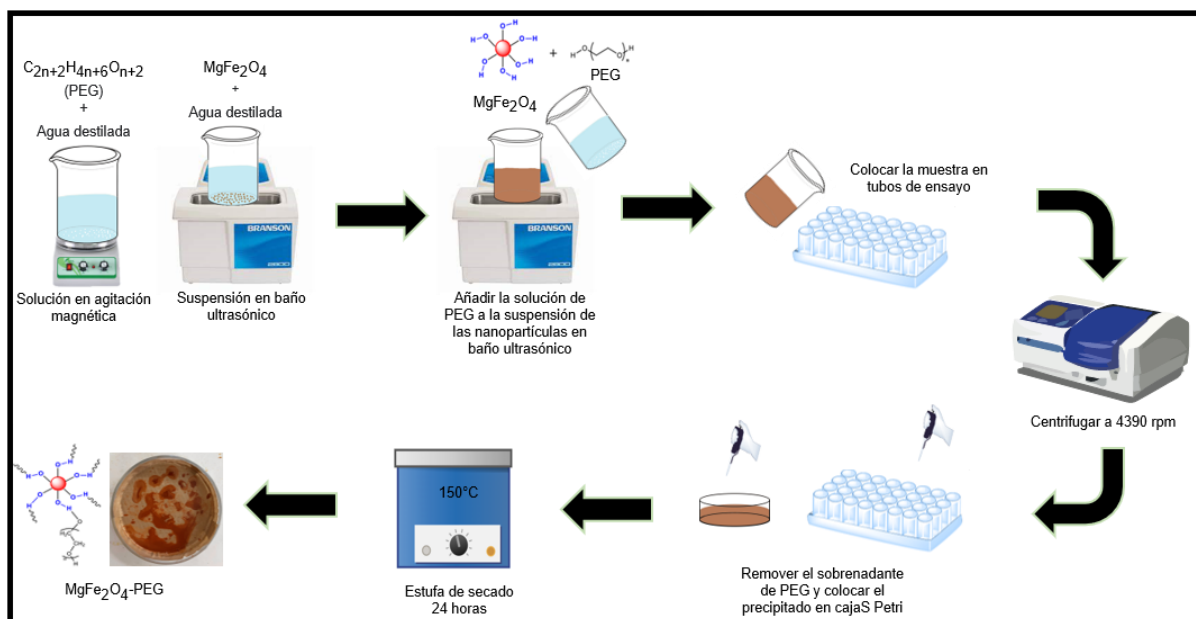


Figura 11. Proceso de síntesis de las nanopartículas $MgFe_2O_4$ con recubrimiento de PEG.

4.5 Caracterización de las nanopartículas de $MgFe_2O_4$ sin recubrimiento y $MgFe_2O_4$ con recubrimiento de PEG

Las técnicas de caracterización empleadas para los materiales obtenidos fueron difracción de rayos X (DRX), análisis termogravimétrico (ATG) y análisis térmico diferencial (ATD), microscopía electrónica de barrido (MEB-EDS) y microscopía electrónica de transmisión (MET). A continuación, se presenta la descripción de los equipos utilizados, las condiciones de trabajo y la utilidad de cada una de las técnicas para caracterizar las nanopartículas.

4.5.1 Difracción de rayos X (DRX)

La identificación de las fases presentes en el material se llevó a cabo en un difractómetro de rayos X (DRX) Empyrean del fabricante Malvern Panalytical, con $CuK\alpha$ 1.54060 \AA en el rango de $2\theta^\circ$ de $20-80$ con tamaño de paso de 0.0260° con una velocidad de 0.0214 pasos por segundo. Adicionalmente se empleó el software X Powder X para obtener una aproximación de los porcentajes de cada una de las fases presentes en las muestras.

4.5.2 Análisis termogravimétrico (ATG) y análisis térmico diferencial (ATD)

La estabilidad térmica y las ganancias o pérdidas en peso de las resinas precursoras y las nanopartículas de MgFe_2O_4 con y sin recubrimiento se evaluaron por análisis termogravimétrico (ATG) y los procesos endotérmicos y/o exotérmicos se analizaron mediante un análisis térmico diferencial (ATD). Para el análisis se utilizó el equipo “Simultaneous Thermal Analyzers” modelo Q600 del fabricante TA Instruments, aplicando una rampa de calentamiento de $15^\circ\text{C}/\text{min}$ para las muestras precursoras y de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ para las muestras con y sin recubrimiento de PEG, en una atmosfera de aire con un tiempo de permanencia aproximado de 72 y 102 minutos respectivamente y con un intervalo de temperatura de $25\text{-}1100^\circ\text{C}$. Las cantidades de muestra utilizada para el análisis variaron desde los 11 hasta los 17 mg.

4.5.3 Microscopía electrónica de barrido (MEB-EDS)

La morfología y la composición química se analizaron en el equipo de microscopía electrónica de barrido JSM-6610LV del fabricante JEOL . Adicionalmente para el análisis de las micrografías obtenidas se utilizó el software ImageJ.

La preparación de la muestra consistió en colocar una pequeña cantidad de muestra en un tubo de ensayo con etanol como medio para la dispersión. El tubo de ensayo se colocó en agua dentro de un vaso de precipitado para posteriormente ser sometido a un baño ultrasónico con el fin de lograr la dispersión de las nanopartículas de MgFe_2O_4 . El medio utilizado para el baño ultrasónico fue agua destilada. Al finalizar el proceso se colocó una gota de las nanopartículas en etanol sobre cinta de grafito y se dejó secando a temperatura ambiente por 24 horas.

4.5.4 Microscopía electrónica de transmisión (MET)

La morfología, el tamaño de partícula y los patrones de difracción se analizaron utilizando el equipo de microscopía electrónica de transmisión FEI Titan 80-300. Adicionalmente para el análisis de las micrografías y los patrones obtenidos se utilizó el software ImageJ y Gatan DigitalMicrograph.

La preparación de la muestra consistió en colocar una pequeña cantidad de muestra en un tubo de ensayo con etanol como medio de dispersión para las nanopartículas. El tubo de ensayo se sometió a un baño ultrasónico con el fin de lograr la dispersión de las nanopartículas. Al finalizar el proceso se colocó una gota de las nanopartículas sobre una rejilla de cobre y se dejó secando a temperatura ambiente antes de proceder al análisis.

V. Discusión de resultados

Después de haber realizado la síntesis y caracterización de las nanopartículas de MgFe_2O_4 y de MgFe_2O_4 -PEG con las condiciones y relaciones propuestas anteriormente, se presenta la discusión de los resultados obtenidos.

5.1 Caracterización de las nanopartículas de MgFe_2O_4 sin recubrimiento

5.1.1 Difracción de rayos X (DRX)

Los patrones de difracción obtenidos para las nanopartículas de MgFe_2O_4 sintetizadas de acuerdo al método mencionado anteriormente se muestran en la Figura 12, Figura 13 y Figura 14. Las cartas patrón a partir de las cuales se hicieron los análisis corresponden a las proporcionadas por HighScore Plus con código de referencia 04-008-2382 para ferrita de magnesio (MgFe_2O_4) y 04-015-9571 para hematita (Fe_2O_3) respectivamente.

En la Figura 12 se presentan los difractogramas obtenidos para las muestras de relación $\text{Mg/Fe} = 0.25$. Se puede observar en este grupo de difractogramas la presencia de los picos característicos de la ferrita de magnesio además de la inclusión de la hematita como fase secundaria. La Tabla 4 muestra los análisis de fase semicuantitativos realizados mediante el software X PowderX. Los análisis para esta relación muestran porcentajes en el rango de 40 a 70% por debajo de los 800°C para la ferrita de magnesio, mientras que al tratar la muestra a 900°C se encontró un porcentaje de 93.68% de ferrita de magnesio presente.

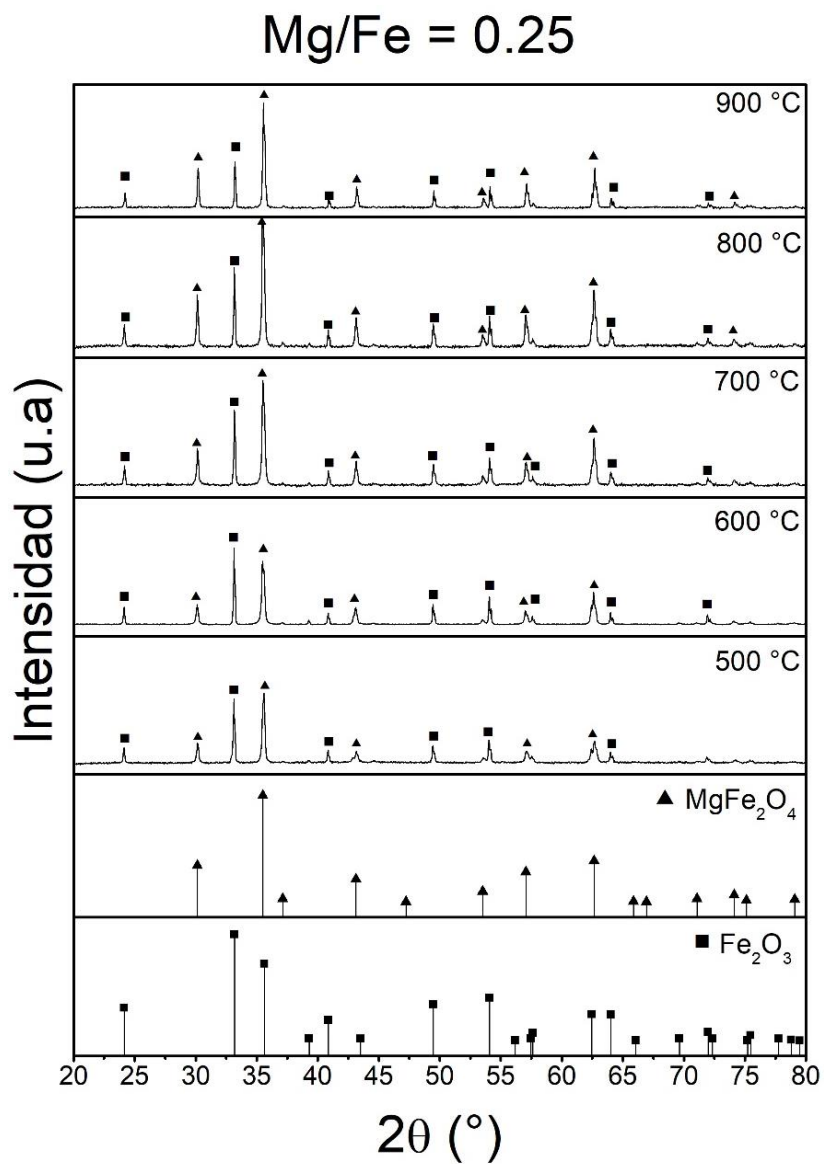


Figura 12. Patrones de difracción de las muestras con relación Mg/Fe = 0.25.

Tabla 4. Análisis de porcentaje de fases presentes en las muestras con relación Mg/Fe = 0.25.

Porcentaje de fases presentes en la relación Mg/Fe = 0.25					
Fase	Temperatura de tratamiento térmico				
	500	600	700	800	900
MgFe_2O_4	41.16	43.61	66.95	71.16	93.68
Fe_2O_3	58.84	56.39	33.05	28.84	6.32

En la Figura 13 se presentan los difractogramas para la relación Mg/Fe = 0.5. En este grupo de difractogramas también se muestran los picos característicos correspondientes a la ferrita de magnesio y los porcentajes de fase presente son mayores desde bajas temperaturas, teniendo un 57.22% de ferrita de magnesio a 500°C (Tabla 5) a diferencia de la relación de 0.25 donde a la misma temperatura se obtuvo 41.16% (Tabla 4). Sin embargo, en esta relación la fase de la hematita sigue estando presente. En este grupo de difractogramas el % más elevado de la fase ferrita de magnesio fue de 94.47 y se encontró al tratar la muestra a los 800°C (Tabla 5).

Con el incremento de la temperatura de tratamiento térmico la cristalinidad de la ferrita de magnesio aumenta y por ende el porcentaje de fase presente. Esto debido a que durante el proceso de calentamiento el ordenamiento de los cationes en los sitios octaédricos y tetraédricos no se da hasta que la temperatura de tratamiento térmico es lo suficientemente alta para causar el movimiento de éstos [68].

La presencia de la hematita como fase secundaria ha sido reportada anteriormente en la literatura [59,69]. Se trata de una fase que posee un comportamiento débilmente ferromagnético o antiferromagnético [70] y que es considerada no adecuada para su uso como portador de medicamento o en tratamientos de calentamiento por inducción magnética debido a que no presenta propiedades de superparamagnetismo [71]. En este caso la presencia de hematita a bajas temperaturas es atribuible al bajo contenido de magnesio presente en las muestras anteriores, además, tiende a formarse cuando los tiempos de calentamiento para el tratamiento térmico suelen ser largos. Sin embargo, al incrementar la temperatura de tratamiento térmico el porcentaje de la hematita presente tiende a disminuir debido al ordenamiento de los cationes en los sitios octaédricos y tetraédricos presentes en la estructura de espinela inversa [72].

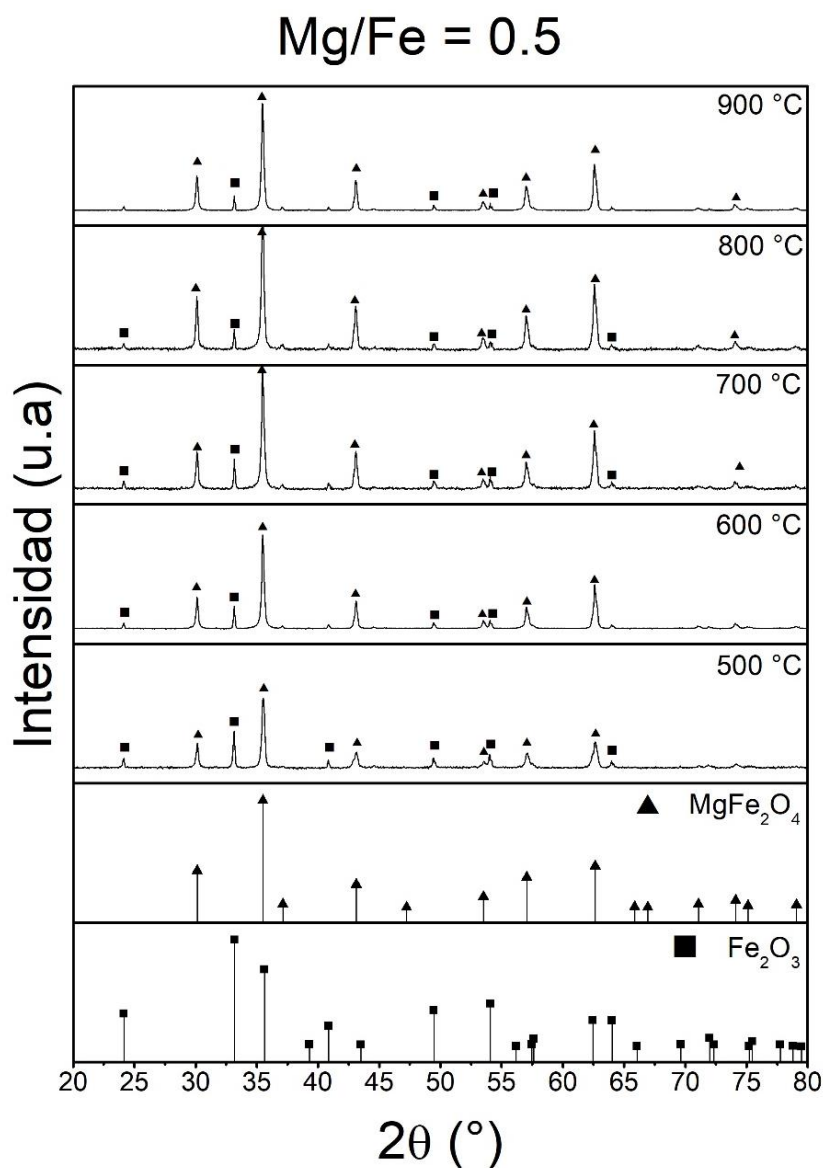


Figura 13. Patrones de difracción de las muestras con relación Mg/Fe = 0.5.

Tabla 5. Análisis de porcentaje de fase de las muestras con relación Mg/Fe = 0.5.

Porcentaje de fases presentes en la relación Mg/Fe = 0.5					
Fase	Temperatura de tratamiento térmico				
	500	600	700	800	900
MgFe₂O₄	57.22	76.86	79.59	94.47	94.24
Fe₂O₃	42.78	23.14	20.41	5.53	5.76

En la Figura 14 se presentan los difractogramas obtenidos para la relación Mg/Fe = 0.75. En este grupo de difractogramas predominan picos agudos e intensos principalmente en las muestras tratadas a 600, 700 y 900°C, estos picos son característicos de la fase deseada y corresponden a los planos cristalográficos (2 2 0), (3 1 1), (4 0 0), (5 1 1) y (4 4 0) confirmando la formación de la fase pura de la estructura de espinela inversa de MgFe_2O_4 . Nakagomi y cols. [73] encontraron que el contenido del catión divalente de magnesio está asociado al tipo de estructura de espinela que se obtiene, presentando estructura de espinelas mixtas en los valores más bajos de magnesio y la estructura de espinela inversa cuando se tiene un incremento en el valor de magnesio. Asimismo, Azam y cols. [58] encontraron al sintetizar pequeñas láminas de MgFe_2O_4 que la cristalinidad del material incrementaba conforme la relación molar. Por lo tanto, se puede notar que la relación Mg/Fe tiene una influencia directa en la formación de la fase deseada, es decir, una mayor relación molar será conveniente para la obtención de una fase más pura [59].

La Tabla 6 muestra los porcentajes de fase correspondientes a esta relación, en los cuales aún es posible encontrar rastros de la hematita en las muestras tratadas a 500 y 800°C. Como se mencionaba anteriormente, la presencia de la hematita a bajas temperaturas es atribuible a que la temperatura no es lo suficientemente alta para causar el movimiento de los cationes. Se ha reportado en la literatura que a partir de aproximadamente los 580°C se supera una barrera de activación que ocasiona el movimiento de los cationes hacia el equilibrio, mientras que al sobrepasar los 700°C se produce nuevamente un desorden de los cationes derivando en la presencia de hematita en las muestras tratadas a 800°C, la cual tiende a desaparecer con el reacomodo de los cationes que se da al incrementar la temperatura a 900°C [68].

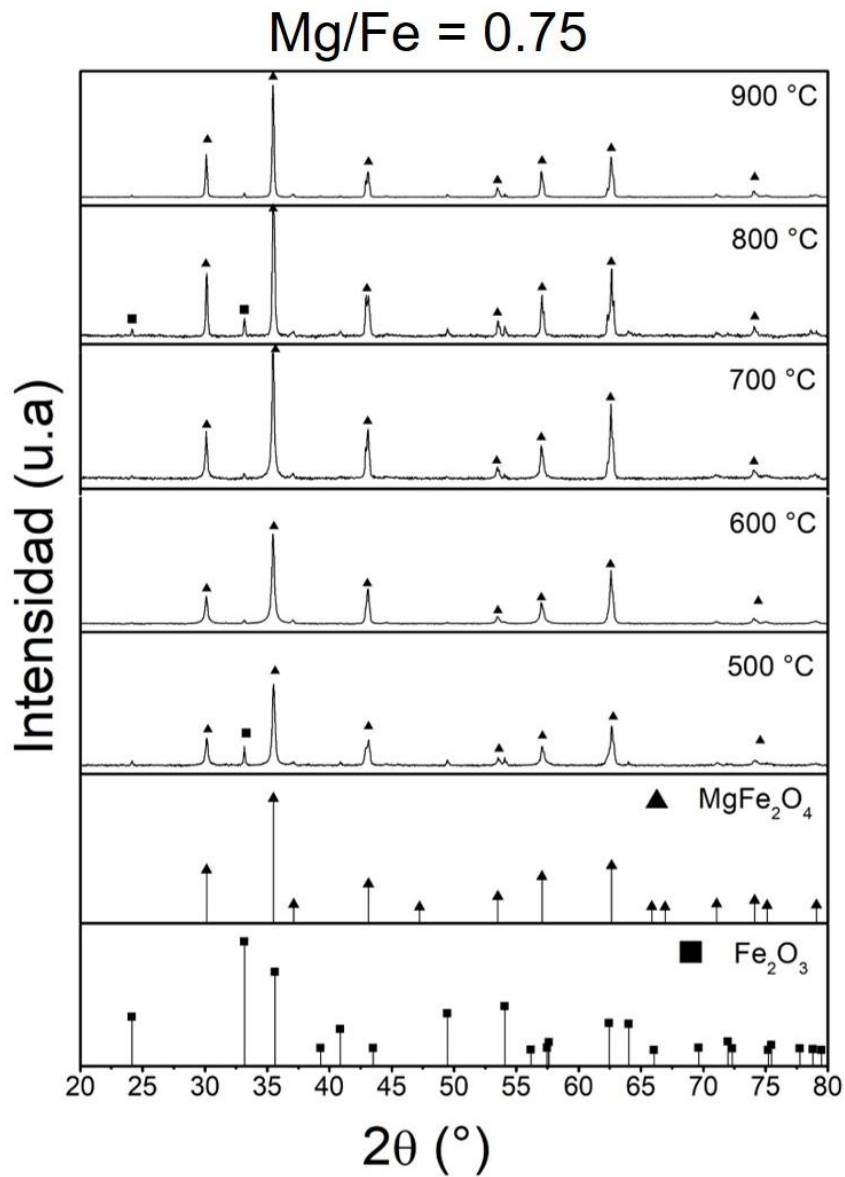


Figura 14. Patrones de difracción de las muestras con relación Mg/Fe = 0.75.

Tabla 6. Análisis de porcentaje de fase de las muestras con relación Mg/Fe = 0.75.

Porcentaje de fases presentes en la relación Mg/Fe = 0.75					
Fase	Temperatura de tratamiento térmico				
	500	600	700	800	900
MgFe ₂ O ₄	82.31	100	100	94.03	100
Fe ₂ O ₃	17.69	-	-	5.97	-

El tamaño promedio de cristalita fue estimado a partir de las muestras tratadas a 600, 700 y 900°C de la relación Mg/Fe = 0.75, debido a que estas muestras presentaron únicamente la fase de la ferrita de magnesio. El tamaño promedio de cristalita se determinó a partir de los 5 picos correspondientes a los planos cristalográficos principales de la ferrita de magnesio y fue calculado utilizando la fórmula de Scherrer: $D = 0.9\lambda/\beta \cos\theta$, donde D es el tamaño de la cristalita, 0.9 es la constante de Scherrer, λ es la longitud de onda CuK α 1.54060 Å, β es la anchura a media altura del pico y θ es el ángulo de Bragg. Para las cuales se obtuvieron tamaños de 26, 30 y 35 nm respectivamente (Tabla 7), observándose un incremento en el tamaño de cristalita a medida que se aumentó la temperatura de tratamiento térmico. Este fenómeno se atribuye al proceso de calcinación, el cual, al realizarse a altas temperaturas puede derivar en un proceso de sinterizado ocasionando que las partículas en contacto se agranden y unan entre si procediendo a un proceso de densificación e incremento del tamaño de cristal [74]. La importancia de correlacionar las aproximaciones obtenidas del tamaño de cristalita mediante la ecuación de Scherrer y el tamaño de partícula obtenido por MET, se fundamenta en la necesidad de obtener tamaños menores a los 100 nm, siendo estos aceptados para aplicaciones en sistemas de liberación controlada de medicamentos [3].

Tabla 7. Cálculos del tamaño de cristalita para las muestras tratadas a 600, 700 y 900°C de la relación Mg/Fe = 0.75.

Relación Mg/Fe	Temperatura (°C)	2 θ (°)	β (°)	Tamaño de cristalita D (nm)
0.75	600	30.11493	0.29162	28.21050745
		35.47661	0.30076	27.7325064
		43.0764	0.30224	28.257866
		57.05306	0.40461	22.34751119
		62.61478	0.35931	25.87787744
Tamaño promedio de cristalita				26.4852537
0.75	700	30.11384	0.21953	37.47427291
		35.47595	0.2478	33.65945624
		43.06022	0.32062	26.6364593
		57.04462	0.33592	26.91612452
		62.61209	0.34425	27.00957849
Tamaño promedio de cristalita				30.33917829
0.75	900	30.11615	0.17112	48.07603873
		35.47839	0.19121	43.62151597
		43.06795	0.31689	26.95070493
		57.04328	0.28503	31.72159804
		62.62675	0.32799	28.35077576
Tamaño promedio de cristalita				35.74412669

5.1.2 Análisis termogravimétrico (ATG) y análisis térmico diferencial (ATD)

En este apartado se muestran los resultados obtenidos de los análisis térmicos realizados para las diferentes relaciones estequiométricas. El precursor de Mg/Fe = 0.25 se presenta en la Figura 15, en ella se puede observar una considerable pérdida de peso del 55% en el rango de los 60 a 380 °C, acompañada de un pico exotérmico a los 254 °C; mientras que en la Figura 16 que representa al precursor de Mg/Fe= 0.5, la pérdida de peso es de aproximadamente el 50% en el rango de los 70 a 375 °C acompañada de un pico endotérmico a 150 °C; y finalmente en la Figura 17 correspondiente al precursor de Mg/Fe = 0.75 la pérdida de peso que se aprecia es de

aproximadamente el 58% en el rango de 60 a 420 °C, con la presencia de un pico endotérmico a 146 °C. Los fenómenos anteriores son atribuidos a la deshidratación y la descomposición del ácido cítrico y el etilenglicol presentes en el precursor [50,75]. Una segunda pérdida de peso se presenta en los termogramas, en el caso del precursor de relación molar de 0.25 ésta pérdida es de aproximadamente el 20% y se da en el rango de los 380 a 490 °C acompañada de un pico exotérmico aproximadamente a los 416 °C; en el precursor de 0.5 la pérdida de peso es de aproximadamente 25% y se presenta en el rango de los 375 a los 530 °C junto con un pico exotérmico a 485 °C; y por último en el precursor de 0.75 la pérdida de peso del 19% se presenta en el rango de 420 a 570 °C en donde se observa un pico exotérmico a 523 °C. Se ha reportado en la literatura la formación de Fe_2O_3 y MgO a temperaturas cercanas a los 400 y 600°C respectivamente [62,76], por lo que el desplazamiento que se observa en este pico se atribuye a las cantidades de magnesio presentes en las muestras. Esta segunda pérdida en peso y los picos que se muestran en los tres termogramas respectivamente, se atribuyen a la calcinación y al inicio de la formación de la fase cristalina de la ferrita [50,75,77,78,79].

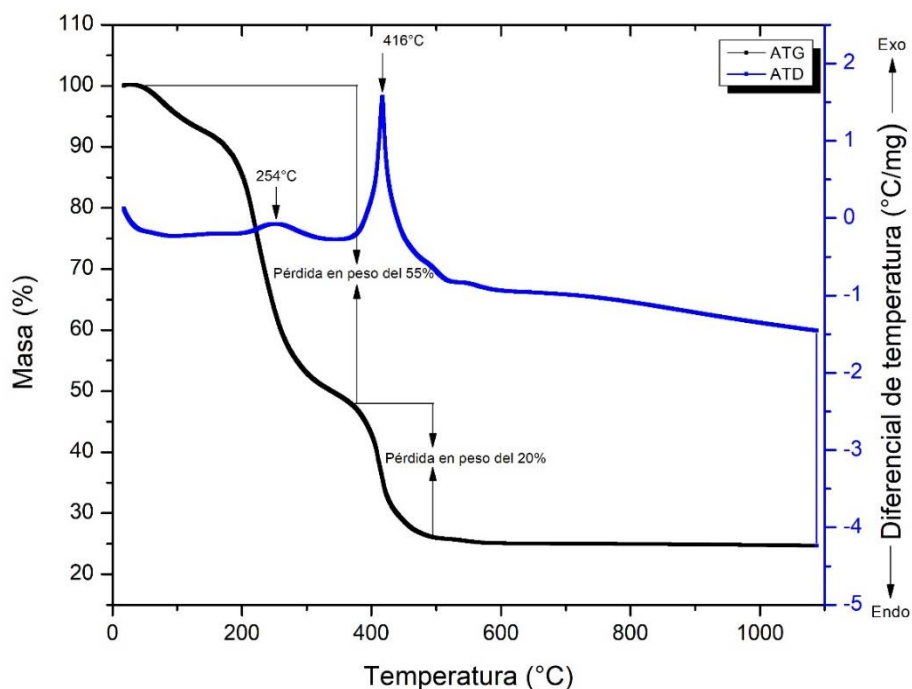


Figura 15. Curvas ATG-ATD del precursor de $\text{Mg/Fe} = 0.25$.

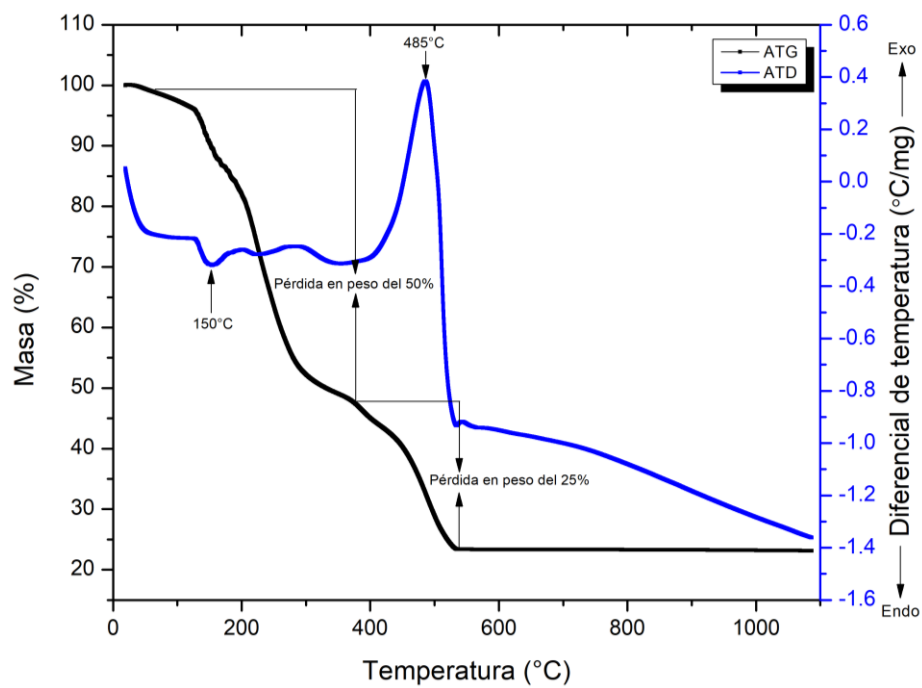


Figura 16. Curvas ATG-ATD del precursor de Mg/Fe = 0.5.

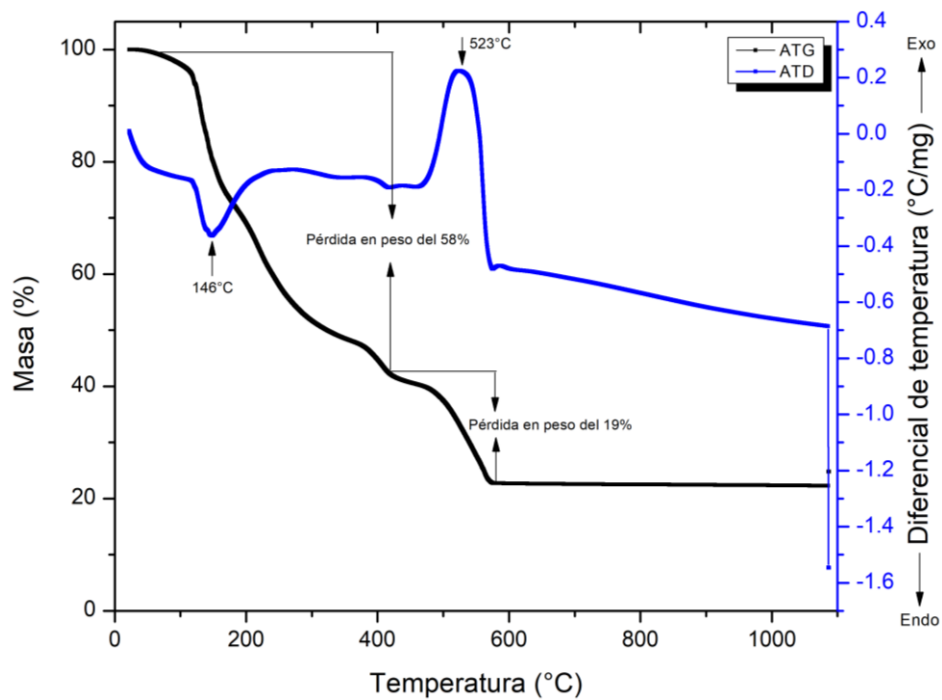


Figura 17. Curvas ATG-ATD del precursor de Mg/Fe = 0.75.

5.1.3 Microscopía electrónica de barrido (MEB-EDS)

En la Figura 18, Figura 19 y Figura 20 se presentan las micrografías y el análisis elemental EDS obtenido por microscopía electrónica de barrido de las muestras consideradas representativas de cada relación. Estas muestras fueron seleccionadas debido a que presentan el mayor porcentaje de ferrita de magnesio. Por lo tanto, la Figura 18 presenta la relación $Mg/Fe = 0.25$ con tratamiento térmico a $900^{\circ}C$, la Figura 19 a la relación 0.5 a $800^{\circ}C$ y la Figura 20 a la relación 0.75 a $700^{\circ}C$.

Se puede observar en las micrografías una distribución de tamaño de partícula heterogénea, con morfologías notablemente poliédricas en las partículas de mayor tamaño y la presencia de algunas morfologías esféricas en aquellas de menor tamaño. Los tamaños de partícula para la Figura 18 oscilan en el rango de los 2 a 4 μm , mientras que para la Figura 19 los tamaños son menores a los 2 μm en su mayoría, estas condiciones son atribuibles a las altas temperaturas de calcinación, las cuales pueden tener como consecuencia un crecimiento en el tamaño de aglomerados [66]. En cuanto a la Figura 20 es posible observar tamaños de partícula menores que se encuentran en el rango de los 200 a 800 nm con la presencia de una minoría de partículas con tamaño mayor a 1 μm .

Las aglomeraciones de nanopartículas dan lugar a las partículas de mayor tamaño presentes en las micrografías anteriores. La razón de estas aglomeraciones se atribuye a la gran energía superficial que poseen las partículas a nanoescala. Por lo tanto, tiende a ocurrir una reacción espontánea en la cual las nanopartículas se adhieren entre sí para lograr un estado de menor energía superficial y así alcanzar un estado termodinámico más estable. Además, estas aglomeraciones son comúnmente observadas en las nanopartículas magnéticas aun en la ausencia de un campo magnético externo y han sido reportadas en la literatura como consecuencia de la interacción magnética debido a las intensas fuerzas de atracción de Van der Waals [33,79,80,81,82,83,84,85].

En cuanto a los análisis EDS, se puede observar en las imágenes la presencia de los picos característicos de los elementos que constituyen a las ferritas de magnesio: Mg, Fe y O, sin la presencia de elementos remanentes de la reacción.

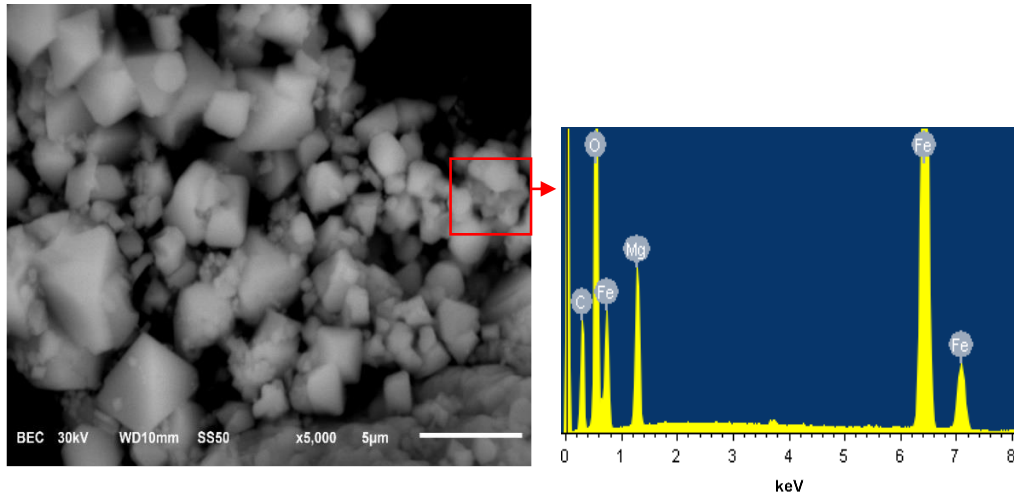


Figura 18. Micrografía y EDS de las partículas de $Mg/Fe = 0.25$ tratadas térmicamente a $900\text{ }^{\circ}\text{C}$.

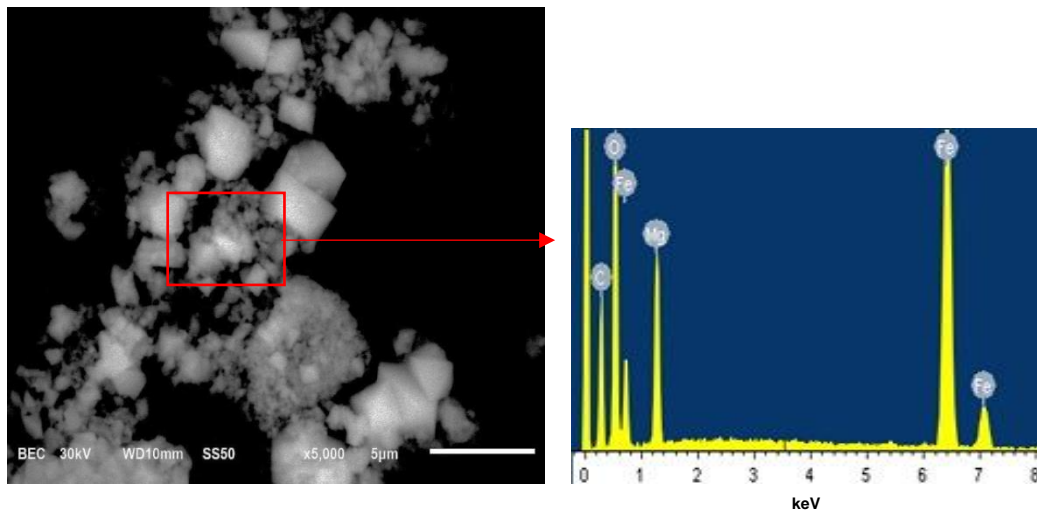


Figura 19. Micrografía y EDS de las partículas de $Mg/Fe = 0.5$ tratadas térmicamente a $800\text{ }^{\circ}\text{C}$.

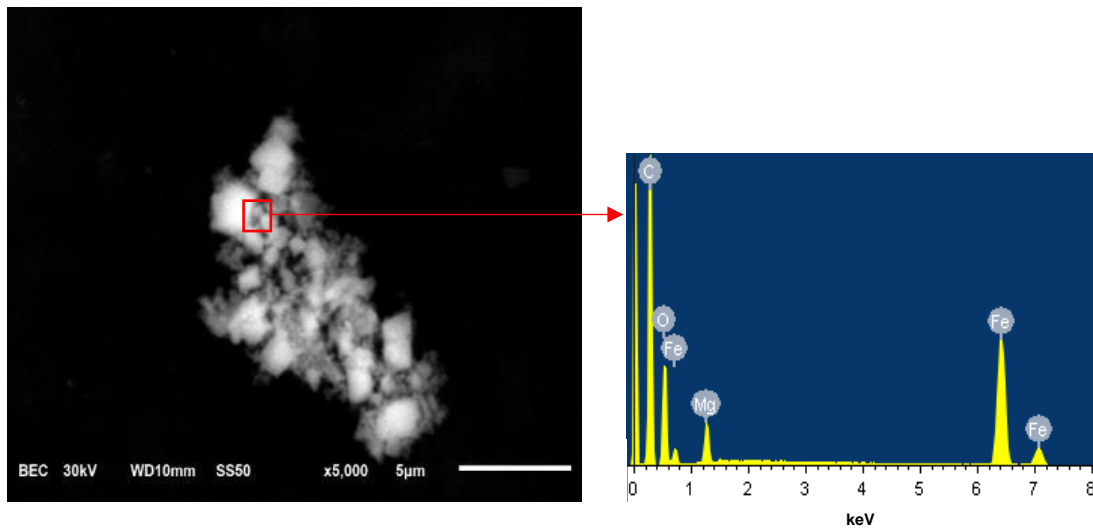


Figura 20. Micrografía y EDS de las partículas de Mg/Fe = 0.75 tratadas térmicamente a 700 °C.

5.1.4 Microscopía electrónica de transmisión (MET)

En la Figura 21 se presentan las micrografías obtenidas por MET, microscopía electrónica de alta resolución (HRTEM), el patrón de difracción de electrones en un área seleccionada (SAED) y el histograma de la distribución del tamaño de partícula correspondiente a la muestra de relación Mg:Fe = 0.75 tratada térmicamente a 700°C, tomada como representativa debido a la presencia únicamente de la fase deseada de MgFe_2O_4 . La micrografía A) muestra partículas con morfología esférica y la presencia de aglomerados atribuidos a las interacciones entre las partículas debido a las fuerzas de atracción de Van der Waals mencionadas anteriormente en MEB [33,84,85], mientras que en la figura B) correspondiente al patrón de difracción de electrones del área seleccionada se aprecia el anillo perteneciente al plano cristalográfico de mayor intensidad característicos de la ferrita de magnesio. La figura C) muestra la micrografía obtenida por microscopía electrónica de transmisión de alta resolución en el borde de una de las partículas, donde es posible observar la presencia de una estructura cristalina muy clara. El patrón de difracción presente en esta figura destaca los spots de difracción que pueden ser indexados al eje de zona con la presencia de los planos cristalográficos (1 1 1), (2 2 0), (3 1 1) correspondientes a la fase de la ferrita de magnesio. La figura D) muestra el histograma de la distribución del tamaño de partícula

obtenido a partir de la medición de 100 unidades, en donde es posible encontrar tamaños entre los 10 y 95 nm, con una mayor incidencia entre los 20 y 30 nm, y un tamaño promedio de partícula de 36 nm, confirmando experimentalmente las aproximaciones obtenidas a partir de los cálculos empleando la ecuación de Scherrer, donde se obtuvo un valor promedio de cristalita de 30nm.

En la mayoría de las aplicaciones de las nanopartículas magnéticas, las partículas funcionan mejor cuando su tamaño está en el rango de un valor crítico, el cual depende del material, pero suele ser del orden de los 30 nm para los óxidos de hierro. Por lo tanto, cada nanopartícula posee un único dominio magnético y debería mostrar un comportamiento superparamagnético [86,87]. Este comportamiento aunado al tamaño y morfología de las nanopartículas son características importantes dentro los requisitos necesarios para su aplicación en sistemas de liberación controlada de medicamento.

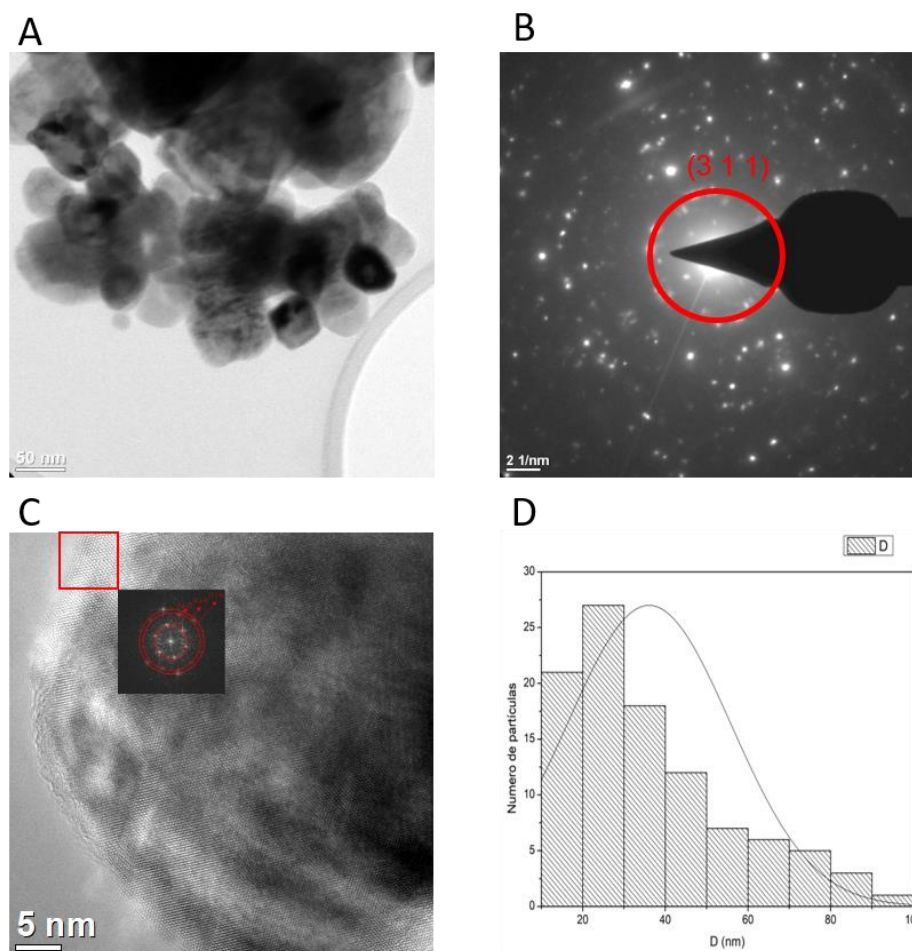


Figura 21. Imágenes obtenidas para las nanopartículas de relación Mg/Fe = 0.75 tratadas térmicamente a 700 °C, (A) MET, (B)SAED, (C) HRTEM y (D) histograma de la distribución del tamaño de partícula.

5.2 Caracterización de las partículas $MgFe_2O_4$ con recubrimiento de PEG al 5%

5.2.1 Análisis termogravimétrico (ATG) y análisis térmico diferencial (ATD)

En la Figura 22, Figura 23 y Figura 24 se presentan los termogramas obtenidos de las muestras con y sin recubrimiento de polietilenglicol correspondientes a las relaciones de 0.25 a 900°C, 0.5 a 800°C y 0.75 a 700°C respectivamente, seleccionadas como muestras representativas de cada relación Mg/Fe.

En los termogramas A de las figuras se presentan las muestras con recubrimiento, en donde se observa una pérdida de aproximadamente el 1% de peso acompañado de

un pico endotérmico por debajo de los 200°C para las tres relaciones atribuible a la pérdida de las moléculas de agua [64]. En la Figura 22 es posible observar una pérdida en peso del 9% en el rango de 180 a 440°C acompañada de picos exotérmicos a 345 y 410°C, la Figura 23 presenta una pérdida del 17% en el rango de 180 a 460°C con un pico exotérmico a 353°C y la Figura 24 una pérdida del 12% en el rango de 180 y 460°C aproximadamente con picos exotérmicos a 310, 405 y 460°C. Estos picos son correspondientes a una descomposición multietapa del PEG, la cual ocurre en los enlaces -C-O- y -C-C- de la cadena principal derivando en la formación de H₂O y CO₂ durante el proceso y concordando con los valores de descomposición reportados en la literatura [88,89,90]. Por encima de los 440 y 460°C respectivamente las muestras presentan estabilidad en términos de pérdida en peso. La variabilidad en la pérdida en peso de la muestra presentada en la Figura 23 se debe a la variación en la cantidad de muestra utilizada para la síntesis de la ferrita con recubrimiento. Por lo tanto, la variación en el % de pérdida en peso es atribuible a una mayor cantidad de PEG presente en la muestra y, por ende, una mayor pérdida en peso debido a su descomposición.

En los termogramas B de las figuras se presentan las muestras sin recubrimiento de PEG, en las cuales se presentan mínimos fenómenos como pérdidas de aproximadamente 0.8% en peso a temperaturas relativamente bajas, atribuibles a la pérdida de humedad presente en las muestras. Por encima de los 200°C las muestras presentan estabilidad térmica.

Por lo tanto, debido a los fenómenos térmicos y a las pérdidas en peso presentes es posible corroborar la presencia del PEG en las muestras donde se aplicó el recubrimiento.

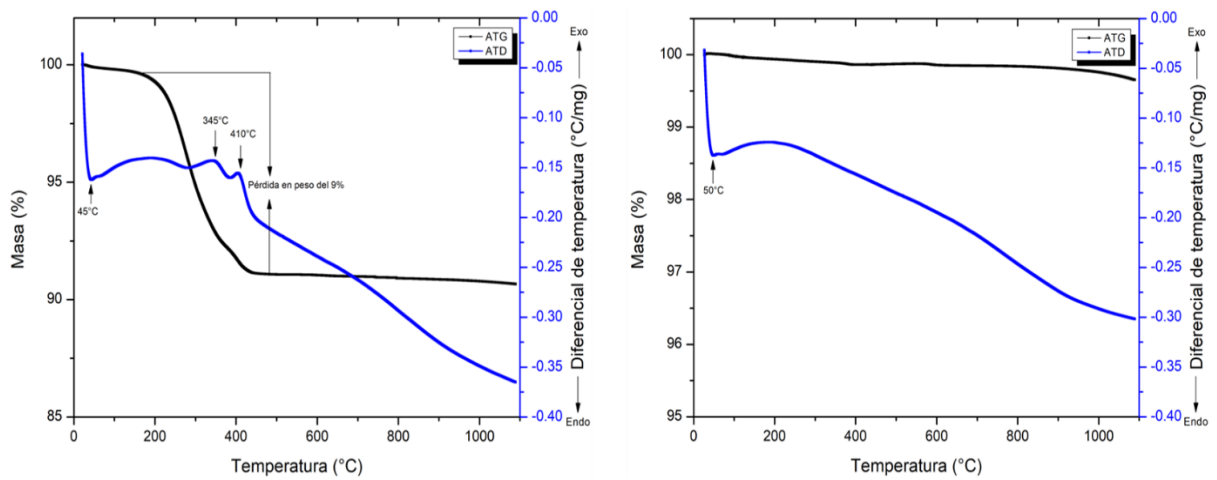


Figura 22. Curvas ATG-ATD de las muestras de Mg/Fe=0.25 con recubrimiento de PEG (A) y sin recubrimiento (B).

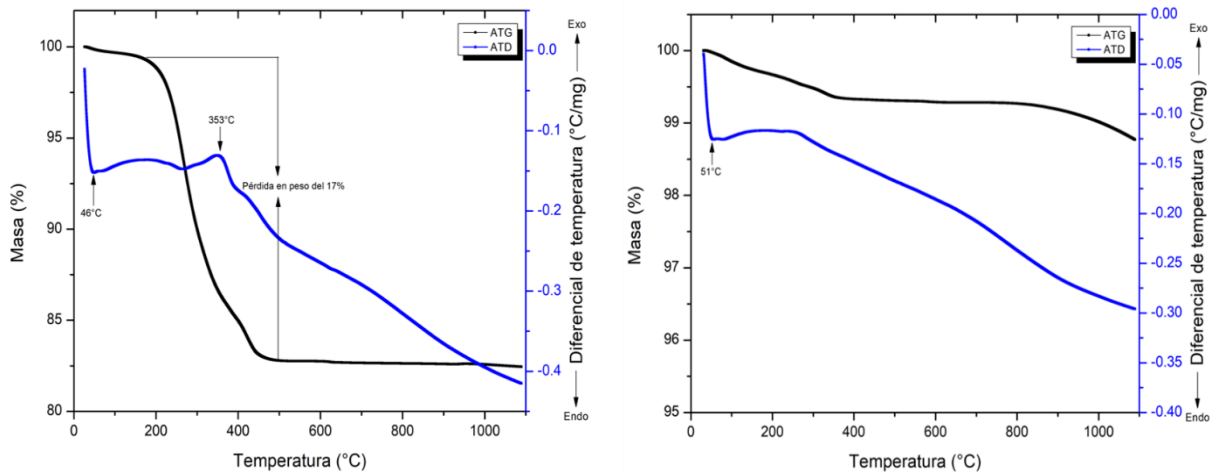


Figura 23. Curvas ATG-ATD de las muestras de Mg/Fe=0.5 con recubrimiento de PEG (A) y sin recubrimiento (B).

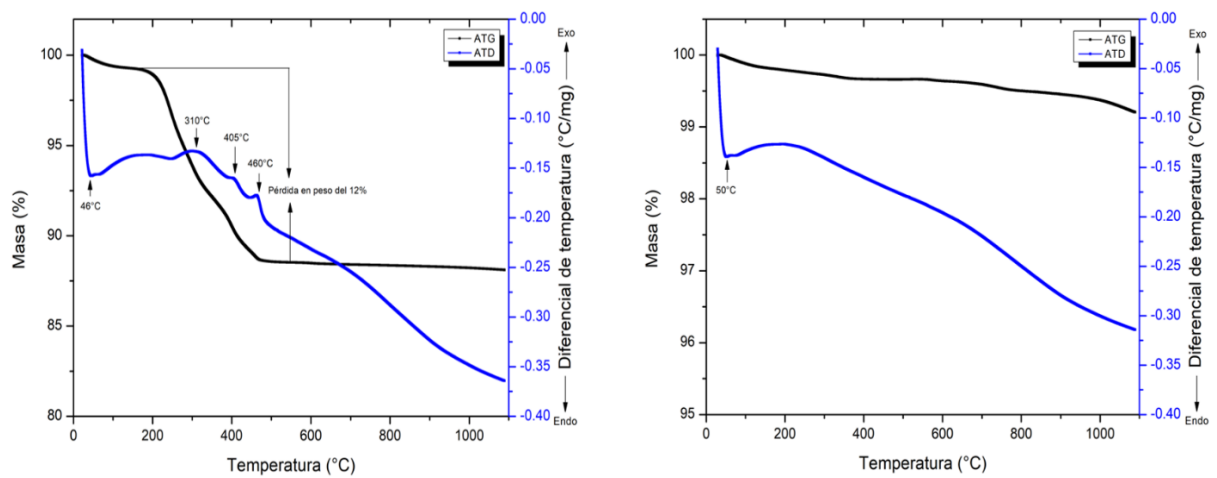


Figura 24. Curvas ATG-ATD de las muestras de Mg/Fe=0.75 con recubrimiento de PEG (A) y sin recubrimiento (B).

5.2.2 Microscopía electrónica de barrido (MEB-EDS)

En la Figura 25, Figura 26 y Figura 27 se presentan las micrografías y los análisis EDS correspondientes de las muestras de $MgFe_2O_4$ recubiertas con PEG. Es posible observar en las micrografías una distribución de tamaño de partícula con un poco más de homogeneidad en comparación con aquellas que no poseen el recubrimiento de PEG. Las morfologías poliédricas también se hacen presentes en este grupo de micrografías, pero cabe destacar la presencia de un mayor número de partículas con una morfología esférica. Asimismo, es posible apreciar una mayor dispersión en comparación de los aglomerados presentes en las partículas sin recubrimiento. Esto puede ser debido al recubrimiento de PEG presente en el material [67]. En cuanto al tamaño de las partículas, en este grupo de micrografías las de mayor tamaño que se pueden encontrar alcanzan los 3 μm , mientras que aquellas que no sobrepasan 1 μm son más abundantes en comparación con las micrografías de las muestras que no cuentan con el recubrimiento de PEG. Nuevamente esto atribuido a la presencia de la capa superficial no magnética del PEG, la cual disminuye la interacción entre las partículas y promueve la presencia de aglomerados de menor tamaño [43]. Los análisis EDS no reflejan la presencia del recubrimiento de PEG, atribuible a que el análisis se realizó usando cinta de grafito para colocar la muestra, de modo que no fue posible la observación de una variabilidad en el porcentaje atómico de carbono en el análisis cuantitativo de las muestras con recubrimiento. Por lo que la confirmación de la presencia del recubrimiento de PEG en las muestras se realizó utilizando otra técnica de análisis y es explicado en el apartado correspondiente a microscopía electrónica de transmisión (MET).

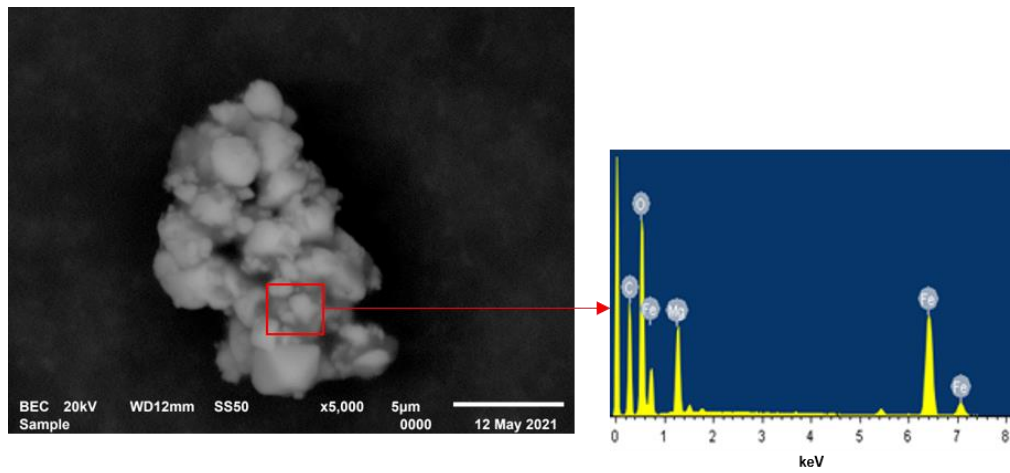


Figura 25. Micrografía y EDS de las partículas de $Mg/Fe=0.25$ tratadas térmicamente a $900\text{ }^{\circ}\text{C}$ y recubiertas con PEG.

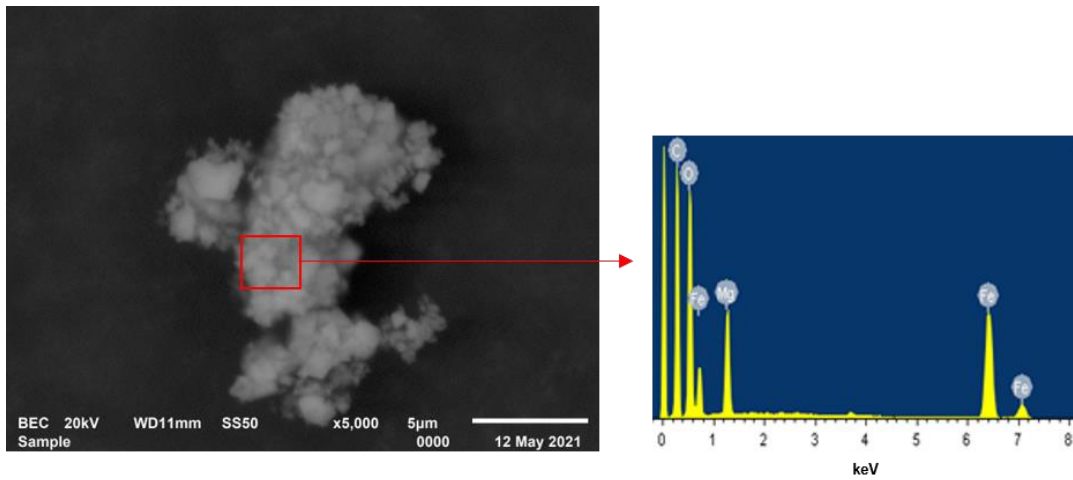


Figura 26. Micrografía y EDS de las partículas de $Mg/Fe = 0.5$ tratadas térmicamente a $800\text{ }^{\circ}\text{C}$ y recubiertas con PEG.

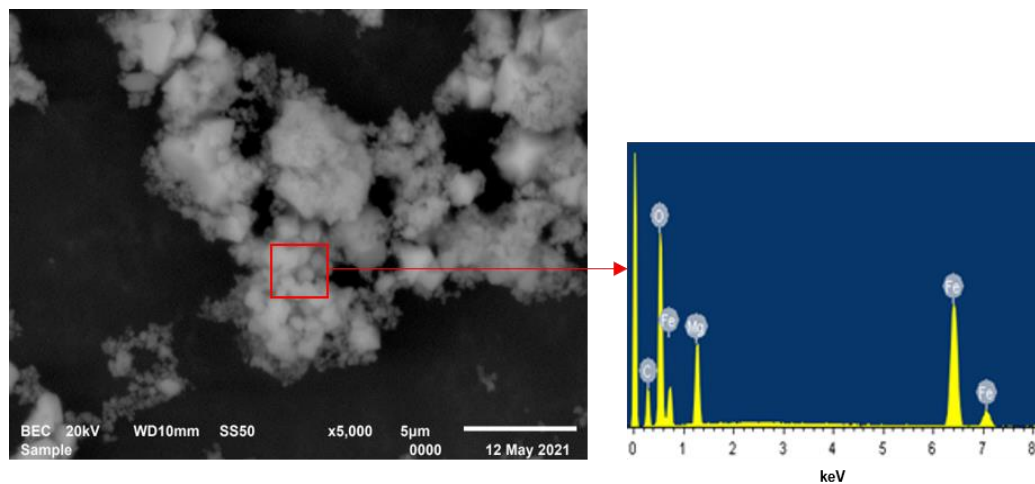


Figura 27. Micrografía y EDS de las partículas de $Mg/Fe = 0.75$ tratadas térmicamente a $700\text{ }^{\circ}\text{C}$ y recubiertas con PEG.

5.2.3 Microscopía electrónica de transmisión (MET)

En la Figura 28 se presentan las micrografías obtenidas por MET, microscopía electrónica de alta resolución (HRTEM), el patrón de difracción de electrones en un área seleccionada (SAED) y el histograma de la distribución del tamaño de partícula correspondiente a la muestra de relación $Mg:Fe = 0.75$ tratada térmicamente a $700\text{ }^{\circ}\text{C}$ y recubierta con PEG. Nuevamente presentada como representativa debido a la inclusión únicamente de la fase de $MgFe_2O_4$. La micrografía A) muestra partículas con morfologías esféricas y una menor presencia de aglomerados en comparación con las muestras que no poseen el recubrimiento de PEG. Después de la funcionalización con el PEG la dispersión de las partículas incrementó, esto como se mencionó anteriormente en el análisis por MEB debido a la presencia de la capa no magnética del PEG que reduce las interacciones entre las partículas [64]. En la figura B) se muestra el patrón de difracción de un área seleccionada en donde se presentan los spots correspondientes a los planos cristalográficos característicos de la ferrita de magnesio, pero es evidente un decremento en la intensidad y cantidad de spots presentes en comparación con el patrón mostrado anteriormente de las partículas sin recubrimiento, esto debido a la presencia de la capa superficial amorfa del PEG. La figura C) muestra la micrografía obtenida por microscopía electrónica de transmisión de alta resolución en donde se destacan dos zonas de análisis: la numero 1

correspondiente a partículas individuales de ferrita de magnesio $MgFe_2O_4$ y la número 2 correspondiente al recubrimiento de PEG. Los patrones de difracción para la zona 1 muestran la presencia de los spots de difracción que pueden ser indexados al plano cristalográfico (2 2 0) correspondientes a la fase de la ferrita de magnesio, mientras que para la zona 2 se evidencia la ausencia de spots por la nula presencia de planos cristalográficos en donde puedan difractar los electrones debido a la naturaleza amorfa del material de recubrimiento. Por lo anterior es posible confirmar la presencia del recubrimiento de PEG en las nanopartículas de $MgFe_2O_4$. La figura D) muestra el histograma de la distribución del tamaño de partícula obtenido a partir de la medición de 100 unidades, en donde es posible encontrar tamaños entre los 6 y 50 nm, con una mayor incidencia entre los 25 y 30 nm y un tamaño promedio de partícula de 25 nm. En comparación con el análisis de las nanopartículas sin recubrimiento se encontró una reducción en el tamaño de partícula y nuevamente atribuido a la presencia del recubrimiento superficial del PEG.

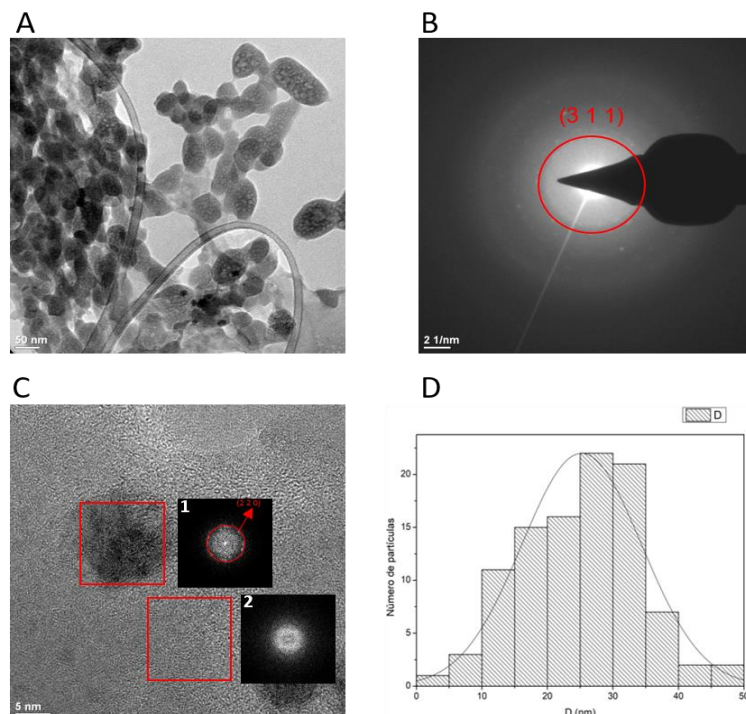


Figura 28. Imágenes obtenidas para las nanopartículas de relación $Mg/Fe = 0.75$ tratadas térmicamente a $700^{\circ}C$ con recubrimiento de PEG, (A) MET, (B)SAED, (C) HRTEM y (D) histograma de la distribución del tamaño de partícula.

VI. Conclusiones

En base a los objetivos planteados en este trabajo de investigación y al análisis de los resultados obtenidos se presentan las siguientes conclusiones:

- Se obtuvo ferrita de magnesio pura mediante la síntesis por sol-gel (método de Pechini) con tratamientos térmicos a 600, 700 y 900°C para una relación Mg/Fe de 0.75. Los análisis por difracción de rayos X (DRX) mostraron la presencia de la fase de hematita como fase secundaria en las relaciones Mg/Fe de 0.25 y 0.5. Por lo tanto, es posible concluir que la inclusión de una mayor cantidad de magnesio en el proceso de síntesis favorecerá la obtención de la fase de MgFe_2O_4 sin la presencia de fases secundarias.
- Los termogramas obtenidos para los precursores de MgFe_2O_4 mostraron una pérdida promedio del 76% del peso de las muestras. Además, se puede concluir que para asegurar el inicio de la formación de la fase cristalina de la ferrita de magnesio deberá aplicarse un tratamiento térmico a partir de los 500 °C.
- Las micrografías obtenidas por MEB para las ferritas sin recubrimiento presentaron tamaños de aglomerados en el rango de 2 a 4 μm a temperaturas de tratamiento térmico de 900°C, los cuales decrecieron conforme el tratamiento térmico se realizó a temperaturas más bajas.
- El análisis por MET para las muestras sin recubrimiento demostró la presencia de nanopartículas con morfologías esféricas, con tamaño de partícula promedio de 36 nm y cierto grado de aglomeración. Además, se confirmó nuevamente la presencia de la fase de MgFe_2O_4 mediante el análisis SAED.
- A partir del tamaño de partícula obtenido del análisis por MET y con el soporte de los fundamentos teóricos del superparamagnetismo, es posible inferir la presencia de un comportamiento superparamagnético en las nanopartículas de MgFe_2O_4 sin recubrimiento.
- Los termogramas obtenidos para las diferentes relaciones molares de las ferritas con recubrimiento de PEG presentaron pérdidas en peso promedio de 12% debido a la descomposición de los orgánicos presentes en el polímero (PEG), comparado

con un promedio menor al 1% que presentaban las muestras sin el recubrimiento de PEG.

- Las micrografías obtenidas por MEB para las muestras con recubrimiento de PEG presentaron tamaños de aglomerados de partículas menores a 1 μm y un grado de aglomeración menor, debido a la presencia de la capa superficial no magnética del PEG en las muestras.
- El análisis por MET de las nanopartículas con recubrimiento de PEG al 5% demostró nuevamente la presencia de nanopartículas con morfologías esféricas, con tamaño de partícula promedio de 25 nm y un menor grado de aglomeración debido al recubrimiento de PEG. Además, el análisis SAED confirmó la presencia del recubrimiento de PEG en las nanopartículas de MgFe_2O_4 .
- La temperatura de tratamiento térmico además de la relación Mg/Fe tiene un efecto directo en la formación de la fase cristalina de la ferrita. Para las relaciones Mg/Fe menores a 0.5 será necesario aplicar un tratamiento térmico a mayor temperatura para la obtención de la fase pura de la ferrita, mientras que para relaciones Mg/Fe mayores a 0.5 la temperatura de tratamiento térmico para la obtención de la fase pura será menor.

VII. Anexos



EDUCACIÓN
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA



TECNOLÓGICO
NACIONAL DE MÉXICO.

Instituto Tecnológico de Saltillo

Saltillo, Coahuila a 28 de abril de 2021

Estimado(a) Autor(a):

El Comité Revisor de la edición especial de las Memorias del 40.5 Congreso Internacional de Metalurgia y Materiales se complace notificar que el trabajo “ESTUDIO Y CARACTERIZACIÓN DE FERRITAS DE $MgFe_2O_4$ SINTETIZADAS POR SOL-GEL (RUTA DE PECHINI)” ha sido **ACEPTADO** para publicarse.

Sin otro particular por el momento se agradece la participación activa en la presente edición.

ATENTAMENTE
Excelencia en Educación Tecnológica.

DR. ESTEBAN SÁNCHEZ VALDÉS
ORGANIZADOR GENERAL

ccp. Archivo



Blvd. Venustiano Carranza No. 2400, Col. Tecnológico,
C.P. 25280, Saltillo, Coahuila, Tel/Fax: 844 438-95-00
www.its.mx

RAC 01-05-11
Rev. 15



VIII. Trabajo futuro

- Estudiar las propiedades magnéticas de las nanopartículas de MgFe_2O_4 con y sin recubrimiento de PEG.
- Analizar las propiedades de biocompatibilidad de las nanoferritas con y sin recubrimiento de PEG mediante estudios de hemocompatibilidad.
- Analizar la capacidad de calentamiento de las nanoferritas con y sin recubrimiento de PEG mediante pruebas de inducción magnética.

IX. Referencias bibliográficas.

- [1] MOSBY, *Diccionario Mosby de Medicina, Enfermería y Ciencias de la Salud*, vol. 53, núm. 9. 2003.
- [2] C. Gaillars, *Diccionario Medico Conciso De Bolsillo*. 2014.
- [3] C. F. Santa y B. L. López Osorio, “Materiales Poliméricos En Nanomedicina: Transporte Y Liberación Controlada De Fármacos”, *Rev. la Acad. Colomb. Ciencias Exactas, Físicas y Nat.*, vol. 37, núm. 142, pp. 115–124, 2013.
- [4] R. Zanella, “Metodologías para la síntesis de nanopartículas controlando forma y tamaño”, *Mundo Nano. Rev. Interdiscip. en Nanociencia y Nanotecnología*, vol. 5, núm. 1, 2014, doi: 10.22201/ceiich.24485691e.2012.1.45167.
- [5] J. S. García, “Nanopartículas magnéticas para aplicaciones biomédicas”, p. 125, 2012.
- [6] M. Carboneras Chamorro *et al.*, “Materiales metálicos biodegradables en el campo biomédico”, *Acta Científica y Tecnológica*, vol. 19, pp. 30–34, 2011.
- [7] T. D. Clemons, R. H. Kerr, y A. Joos, *Multifunctional magnetic nanoparticles: Design, synthesis, and biomedical applications*, vol. 1–5. Elsevier Ltd., 2019.
- [8] C. Drive, *Nanomaterials, nanotechnologies and design: an introduction for engineers and architects*, vol. 47, núm. 04. 2009.
- [9] B. M. Ratner y D. Ratner, *Nanotechnology: A Gentle Introduction to the Next Big Idea*, vol. 6, núm. 2. 2003.
- [10] S. Roy, C. K. Ghosh, y C. K. Sarkar, *Nanotechnology: Synthesis to applications*. 2017.
- [11] J. Miller, *the Handbook of Nanotechnology*. 2005.
- [12] K. T. Ramesh, *Nanomaterials. Mechanics and Mechanisms, 2009, p.142.pdf* .
- [13] J. Amaya y W. Quiroga, “Nanomateriales : una clasificación desde sus dimensiones”, núm. May 2019, 2020.
- [14] Á. I. López-Lorente y M. Valcárcel, *Analytical Nanoscience and Nanotechnology*, vol. 66. 2014.
- [15] C. Covarrubias Gordillo, L. Farías Cepeda, N. Pérez Aguilar, y E. Hernández Hernández, “Nanocompuestos a base de polímeros dispersos y nanofibras de

- carbono”, *Rev. Iberoam. Polímeros*, vol. 14, núm. 3, pp. 108–116, 2013.
- [16] INSHT, “Seguridad y salud en el trabajo con nanomateriales”, *Blamey y otros*, vol. 2, pp. 36–59, 2015.
- [17] “Ciencia E Ingeniería De Los Materiales - (Cap 1 Al 16) Askeland.Pdf” . .
- [18] D. William y J. Callister, “Introducción a la Ciencia e Ingeniería de los Materiales”, *Reverté*,. p. 804, 1995.
- [19] M. R. Shirdar, N. Farajpour, R. Shahbazian-Yassar, y T. Shokuhfar, “Nanocomposite materials in orthopedic applications”, *Front. Chem. Sci. Eng.*, vol. 13, núm. 1, pp. 1–13, 2019, doi: 10.1007/s11705-018-1764-1.
- [20] P. H. C. Camargo, K. G. Satyanarayana, y F. Wypych, “Nanocomposites: Synthesis, structure, properties and new application opportunities”, *Mater. Res.*, vol. 12, núm. 1, pp. 1–39, 2009, doi: 10.1590/S1516-14392009000100002.
- [21] R. Ellialtıođlu, “Recent Advances in Nanotechnology: An Overview”, *Quantum Mesoscopic Phenom. Mesoscopic Devices Microelectron.*, pp. 449–456, 2000, doi: 10.1007/978-94-011-4327-1_30.
- [22] M. R. Felipe Díaz del Castillo -, -facultad DE Estudios Superiores Cuautitlán, y M. I. en Felipe Díaz del Castillo Rodríguez, “Fes-Cuautitlán Departamento De Ingeniería Introducción a Los Nanomateriales”, 2012.
- [23] M. N. Rahaman y B. S. Bal, “New ceramics and composites for joint replacement surgery”, *Biomater. Artif. Organs*, pp. 185–206, 2010, doi: 10.1533/9780857090843.2.185.
- [24] A. Saboori, M. Dadkhah, P. Fino, y M. Pavese, “An overview of metal matrix nanocomposites reinforced with graphene nanoplatelets; mechanical, electrical and thermophysical properties”, *Metals (Basel)*., vol. 8, núm. 6, 2018, doi: 10.3390/met8060423.
- [25] R.-M. Wang, S.-R. Zheng, y Y.-P. Zheng, “Introduction to polymer matrix composites”, *Polym. Matrix Compos. Technol.*, pp. 1–548, 2011, doi: 10.1533/9780857092229.1.
- [26] M. Vallet-Regí, “Cerámicas en el mundo biológico”, *Bol. la Soc. Esp. Ceram. y Vidr.*, vol. 53, núm. 2, pp. 53–59, 2014, doi: 10.3989/cyv.82014.

- [27] E. Rémi *et al.*, *Pericardial Processing: Challenges, Outcomes and Future Prospects, Biomaterials Science and Engineering*. 2011.
- [28] G. López, “Caracterización de ferritas Ni-Zn obtenidas por compactación uniaxial y moldeo de inyección de polvos”, 2014.
- [29] W. F. Smith, *Fundamentos de la Ciencia e Ingeniería de Materiales*, 4a ed. .
- [30] M. Raghasudha, D. Ravinder, P. Veerasomaiah, “Synthesis and Magnetic properties of CoFe₂O₄ and Mg Fe₂O₄ spinel nano ferrites”, *Mater. Res. Express*, vol. 5, núm. 5, 2018, doi: 10.1088/2053-1591/aabf7b.
- [31] C. D. G.- B. D. Cullity, *Introduction to magnetic materials*. 2008.
- [32] V. M. Khot, A. B. Salunkhe, M. R. Phadatare, y S. H. Pawar, “Formation, microstructure and magnetic properties of nanocrystalline MgFe₂O₄”, *Mater. Chem. Phys.*, vol. 132, núm. 2–3, pp. 782–787, 2012, doi: 10.1016/j.matchemphys.2011.12.012.
- [33] C. S. Transactions *et al.*, “Synthesis of Spinel MgFe₂O₄ Ferrite Material and Studying its Structural and Morphological Properties Using Solid State Method”, *Chem. Sci. Trans.*, vol. 6, núm. 4, pp. 653–661, 2017, doi: 10.7598/cst2017.1401.
- [34] Y. L. Liu, Z. M. Liu, Y. Yang, H. F. Yang, G. L. Shen, y R. Q. Yu, “Simple synthesis of MgFe₂O₄ nanoparticles as gas sensing materials”, *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 107, núm. 2, pp. 600–604, 2005, doi: 10.1016/j.snb.2004.11.026.
- [35] S. Lee y M. Jeun, “Modified MgFe₂O₄ ferrimagnetic nanoparticles to improve magnetic and AC magnetically-induced heating characteristics for hyperthermia”, *J. Nanosci. Nanotechnol.*, vol. 15, núm. 12, pp. 9597–9602, 2015, doi: 10.1166/jnn.2015.10665.
- [36] D. Mehtani *et al.*, *Biomaterials for Sustained and Controlled Delivery of Small Drug Molecules*. Elsevier Inc., 2019.
- [37] T. Ji y D. S. Kohane, “Nanoscale systems for local drug delivery”, *Nano Today*, vol. 28, p. 100765, 2019, doi: 10.1016/j.nantod.2019.100765.
- [38] C. Li *et al.*, “Recent progress in drug delivery”, *Acta Pharm. Sin. B*, vol. 9, núm.

- 6, pp. 1145–1162, 2019, doi: 10.1016/j.apsb.2019.08.003.
- [39] C. Sun, J. S. H. Lee, y M. Zhang, “Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery”, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 60, núm. 11, pp. 1252–1265, 2008, doi: 10.1016/j.addr.2008.03.018.
- [40] C. Bárcena, A. K. Sra, y J. Gao, “Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine”, *Nanoscale Magn. Mater. Appl.*, vol. 167, pp. 591–626, 2009, doi: 10.1007/978-0-387-85600-1_20.
- [41] N. T. Thanh, “Magnetic Nanoparticles From Fabrication to Clinical Applications”, *CRC Press*, vol. 54, núm. April, pp. 243–276, 2012, doi: 10.1002/ddr.
- [42] C.-G. Gölander, J. N. Herron, K. Lim, P. Claesson, P. Stenius, y J. D. Andrade, *Properties of Immobilized PEG Films and the Interaction with Proteins*. 1992.
- [43] C. O. Ehi-Eromosele, B. I. Ita, y E. E. J. Iweala, “The effect of polyethylene glycol (PEG) coating on the magneto-structural properties and colloidal stability of $\text{CO}_{0.8}\text{Mg}_{0.2}\text{Fe}_2\text{O}_4$ nanoparticles for potential biomedical applications”, *Dig. J. Nanomater. Biostructures*, vol. 11, núm. 1, pp. 7–14, 2016.
- [44] A. Ali *et al.*, “Synthesis, characterization, applications, and challenges of iron oxide nanoparticles”, *Nanotechnol. Sci. Appl.*, vol. 9, núm. August, pp. 49–67, 2016, doi: 10.2147/NSA.S99986.
- [45] K. K. Kefeni, T. A. M. Msagati, y B. B. Mamba, “Ferrite nanoparticles: Synthesis, characterisation and applications in electronic device”, *Mater. Sci. Eng. B Solid-State Mater. Adv. Technol.*, vol. 215, pp. 37–55, 2017, doi: 10.1016/j.mseb.2016.11.002.
- [46] W. Wu, Q. He, y C. Jiang, “Magnetic iron oxide nanoparticles: Synthesis and surface functionalization strategies”, *Nanoscale Res. Lett.*, vol. 3, núm. 11, pp. 397–415, 2008, doi: 10.1007/s11671-008-9174-9.
- [47] Kumar C.S.S.R. (ed.), *Magnetic Nanomaterials*, vol. 53, núm. 9. 2009.
- [48] L. Dimesso, “Handbook of Sol-Gel Science and Technology”, *Handb. Sol-Gel Sci. Technol.*, 2017, doi: 10.1007/978-3-319-19454-7.
- [49] M. Omid *et al.*, *Characterization of biomaterials*. Elsevier Ltd, 2017.

- [50] C. Goberna y M. Faraldos, *Técnicas de Análisis y Caracterización de Materiales*. 2011.
- [51] W. Han, H. Jiao, y D. Fox, "Scanning electron microscopy", *Springer Tracts Mod. Phys.*, vol. 272, pp. 35–68, 2018, doi: 10.1007/978-981-13-0454-5_2.
- [52] T. Chiba, "SPECTROSCOPY | Visible Spectroscopy and Colorimetry", *Encycl. Food Sci. Nutr.*, pp. 5454–5459, 2003, doi: 10.1016/b0-12-227055-x/01121-4.
- [53] J. Xu *et al.*, "Preparation and magnetic properties of magnetite nanoparticles by sol-gel method", *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 309, núm. 2, pp. 307–311, 2007, doi: 10.1016/j.jmmm.2006.07.037.
- [54] G. C. C. Murugesan, J. Aroutchelvan, L. Okrasa, "Synthesis and Characterisation of Superparamagnetic MgFe₂O₄ Nanoferrite", *J. Phys. IV JP*, vol. 118, núm. 3, pp. 43–50, 2018, doi: 10.1051/jp4:2004118005.
- [55] X. Wang *et al.*, "Characterization of microstructure and magnetic properties for Co²⁺ ions doped MgFe₂O₄ spinel ferrites", *Mater. Today Commun.*, vol. 25, núm. June, p. 101414, 2020, doi: 10.1016/j.mtcomm.2020.101414.
- [56] S. J. Uke, S. P. Mardikar, D. R. Bambole, Y. Kumar, y G. N. Chaudhari, "Sol-gel citrate synthesized Zn doped MgFe₂O₄ nanocrystals: A promising supercapacitor electrode material", *Mater. Sci. Energy Technol.*, vol. 3, pp. 446–455, 2020, doi: 10.1016/j.mset.2020.02.009.
- [57] P. Heidari y S. M. Masoudpanah, "Structural and magnetic properties of MgFe₂O₄ powders synthesized by solution combustion method: The effect of fuel type", *J. Mater. Res. Technol.*, vol. 9, núm. 3, pp. 4469–4475, 2020, doi: 10.1016/j.jmrt.2020.02.073.
- [58] M. Azam, M. A. Zeeshan, S. Riaz, y S. Naseem, *Structural and Magnetic Properties of MgFe₂O₄ Thin Films*, vol. 2, núm. 10. Elsevier Ltd., 2015.
- [59] Y. Feng, S. Li, Y. Zheng, Z. Yi, Y. He, y Y. Xu, "Preparation and characterization of MgFe₂O₄ nanocrystallites via PVA sol-gel route", *J. Alloys Compd.*, vol. 699, pp. 521–525, 2017, doi: 10.1016/j.jallcom.2016.12.432.
- [60] A. Franco, T. E. Pereira Alves, E. C. De Oliveira Lima, E. Da Silva Nunes, y V. Zapf, "Enhanced magnetization of nanoparticles of Mg_xFe_(3-x)O₄ (0.5 ≤ x

- ≤1.5) synthesized by combustion reaction”, *Appl. Phys. A Mater. Sci. Process.*, vol. 94, núm. 1, pp. 131–137, 2009, doi: 10.1007/s00339-008-4684-y.
- [61] M. Mahmoudi, A. Simchi, M. Imani, y U. O. Hafeli, “Superparamagnetic iron oxide nanoparticles with rigid cross-linked polyethylene glycol fumarate coating for application in imaging and drug delivery”, *J. Phys. Chem. C*, vol. 113, núm. 19, pp. 8124–8131, 2009, doi: 10.1021/jp900798r.
- [62] A. Alfaro *et al.*, “MgO nanoparticles coated with polyethylene glycol as carrier for 2-Methoxyestradiol anticancer drug”, *PLoS One*, vol. 14, núm. 8, pp. 1–12, 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0214900.
- [63] A. M. Predescu *et al.*, “Synthesis and characterization of dextran-coated iron oxide nanoparticles”, *R. Soc. Open Sci.*, vol. 5, núm. 3, 2018, doi: 10.1098/rsos.171525.
- [64] V. M. Khot, A. B. Salunkhe, N. D. Thorat, R. S. Ningthoujam, y S. H. Pawar, “Induction heating studies of dextran coated MgFe₂O₄ nanoparticles for magnetic hyperthermia”, *Dalt. Trans.*, vol. 42, núm. 4, pp. 1249–1258, 2013, doi: 10.1039/c2dt31114c.
- [65] A. E. Ram y C. F. Villaquir, “Síntesis de polvos cerámicos de hexaferrita de Estroncio por los métodos Pechini y combustión”, vol. 35, núm. 2, pp. 276–284, 2015.
- [66] R. Chaim, M. Levin, A. Shlayer, y C. Estournes, “Sintering and densification of nanocrystalline ceramic oxide powders: A review”, *Adv. Appl. Ceram.*, vol. 107, núm. 3, pp. 159–169, 2008, doi: 10.1179/174367508X297812.
- [67] M. R. Phadatare, V. M. Khot, A. B. Salunkhe, N. D. Thorat, y S. H. Pawar, “Studies on polyethylene glycol coating on NiFe₂O₄ nanoparticles for biomedical applications”, *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 324, núm. 5, pp. 770–772, 2012, doi: 10.1016/j.jmmm.2011.09.020.
- [68] S. M. Antao, I. Hassan, y J. B. Parise, “Cation ordering in magnesioferrite, MgFe₂O₄, to 982 °C using in situ synchrotron X-ray powder diffraction”, *Am. Mineral.*, vol. 90, núm. 1, pp. 219–228, 2005, doi: 10.2138/am.2005.1559.
- [69] S. I. Hussein, A. S. Elkady, M. M. Rashad, A. G. Mostafa, y R. M. Megahid,

- “Structural and magnetic properties of magnesium ferrite nanoparticles prepared via EDTA-based sol-gel reaction”, *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 379, pp. 9–15, 2015, doi: 10.1016/j.jmmm.2014.11.079.
- [70] E. Ranjith, R. Jayaprakash, M. S. Seehra, T. Prakash, y S. Kumar, “Effect of a - Fe₂O₃ phase on structural , magnetic and dielectric properties of Mn – Zn ferrite nanoparticles”, *J. Phys. Chem. Solids*, vol. 74, núm. 7, pp. 943–949, 2013, doi: 10.1016/j.jpcs.2013.02.013.
- [71] C. D. Powell *et al.*, “Nano-structural effects on Hematite (α -Fe₂O₃) nanoparticle radiofrequency heating”, *Nano Converg.*, vol. 8, núm. 1, 2021, doi: 10.1186/s40580-021-00258-7.
- [72] Y. Hakuta, T. Adschiri, T. Suzuki, T. Chida, K. Seino, y K. Arai, “Flow method for rapidly producing barium hexaferrite particles in supercritical water”, *J. Am. Ceram. Soc.*, vol. 81, núm. 9, pp. 2461–2464, 1998, doi: 10.1111/j.1151-2916.1998.tb02643.x.
- [73] F. Nakagomi, S. W. da Silva, V. K. Garg, A. C. Oliveira, P. C. Morais, y A. Franco, “Influence of the Mg-content on the cation distribution in cubic Mg_xFe_{3-x}O₄ nanoparticles”, *J. Solid State Chem.*, vol. 182, núm. 9, pp. 2423–2429, 2009, doi: 10.1016/j.jssc.2009.06.036.
- [74] K. Lu, “Sintering of nanoceramics”, *Int. Mater. Rev.*, vol. 53, núm. 1, pp. 21–38, 2008, doi: 10.1179/174328008X254358.
- [75] M. Z. Naik y A. V. Salker, “Tailoring the super-paramagnetic nature of MgFe₂O₄ nanoparticles by In³⁺ incorporation”, *Mater. Sci. Eng. B Solid-State Mater. Adv. Technol.*, vol. 211, pp. 37–44, 2016, doi: 10.1016/j.mseb.2016.05.019.
- [76] J. A. Morales Morales, “Synthesis of hematite α -Fe₂O₃ nano powders by the controlled precipitation method”, *Cienc. En Desarro.*, vol. 8, núm. 1, pp. 99–107, 2017, doi: 10.19053/01217488.v8.n1.2017.4494.
- [77] Y. Huang, Y. Tang, J. Wang, y Q. Chen, “Synthesis of MgFe₂O₄ nanocrystallites under mild conditions”, *Mater. Chem. Phys.*, vol. 97, núm. 2–3, pp. 394–397, 2006, doi: 10.1016/j.matchemphys.2005.08.035.

- [78] Z. Hammache, A. Soukeur, S. Omeiri, B. Bellal, y M. Trari, "Physical and photo-electrochemical properties of MgFe₂O₄ prepared by sol gel route: application to the photodegradation of methylene blue", *J. Mater. Sci. Mater. Electron.*, vol. 30, núm. 6, pp. 5375–5382, 2019, doi: 10.1007/s10854-019-00830-2.
- [79] Y. Pan *et al.*, "MgFe₂O₄ nanoparticles as anode materials for lithium-ion batteries", *Electrochim. Acta*, vol. 109, núm. 3, pp. 89–94, 2013, doi: 10.1016/j.electacta.2013.07.026.
- [80] S. Upadhyay y K. Sreenivas, "Comparative Studies of MgFe₂O₄ Nanoparticles Synthesized using Different Precursors by Sol Gel Auto Combustion Method", *At. Mol. Condens. Nano Phys.*, vol. 2, núm. 2, pp. 101–108, 2015.
- [81] A. Pradeep, P. Priyadharsini, y G. Chandrasekaran, "Sol- gel route of synthesis of nanoparticles of MgFe₂O₄ and XRD, FTIR and VSM study", *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 320, núm. 21, pp. 2774–2779, 2008, doi: 10.1016/j.jmmm.2008.06.012.
- [82] E. Ploetz, H. Engelke, U. Lächelt, y S. Wuttke, "The Chemistry of Reticular Framework Nanoparticles: MOF, ZIF, and COF Materials", *Adv. Funct. Mater.*, vol. 30, núm. 41, p. 1909062, 2020, doi: 10.1002/adfm.201909062.
- [83] S. P. Yeap, J. K. Lim, B. S. Ooi, y A. L. Ahmad, "Agglomeration, colloidal stability, and magnetic separation of magnetic nanoparticles: collective influences on environmental engineering applications", *J. Nanoparticle Res.*, vol. 19, núm. 11, 2017, doi: 10.1007/s11051-017-4065-6.
- [84] K. Butter, P. H. H. Bomans, P. M. Frederik, G. J. Vroege, y A. P. Philipse, "Direct observation of dipolar chains in iron ferrofluids by cryogenic electron microscopy", *Nat. Mater.*, vol. 2, núm. 2, pp. 88–91, 2003, doi: 10.1038/nmat811.
- [85] T. Phenrat, N. Saleh, K. Sirk, R. D. Tilton, y G. V. Lowry, "Aggregation and sedimentation of aqueous nanoscale zerovalent iron dispersions", *Environ. Sci. Technol.*, vol. 41, núm. 1, pp. 284–290, 2007, doi: 10.1021/es061349a.
- [86] G. Introduction, "General Introduction 1.1.", pp. 1–8.

- [87] A. H. Lu, E. L. Salabas, y F. Schüth, "Magnetic nanoparticles: Synthesis, protection, functionalization, and application", *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 46, núm. 8, pp. 1222–1244, 2007, doi: 10.1002/anie.200602866.
- [88] S. K. Kwon y D. H. Kim, "Effect of process parameters of UV-assisted gas-phase cleaning on the removal of PEG (polyethyleneglycol) from a Si substrate", *J. Korean Phys. Soc.*, vol. 49, núm. 4, pp. 1421–1427, 2006.
- [89] A. Mukhopadhyay, N. Joshi, K. Chattopadhyay, y G. De, "A facile synthesis of PEG-coated magnetite (Fe₃O₄) nanoparticles and their prevention of the reduction of cytochrome C", *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vol. 4, núm. 1, pp. 142–149, 2012, doi: 10.1021/am201166m.
- [90] A. Royer, T. Barriere, y J. C. Gelin, "The degradation of poly(ethylene glycol) in an Inconel 718 feedstock in the metal injection moulding process", *Powder Technol.*, vol. 284, pp. 467–474, 2015, doi: 10.1016/j.powtec.2015.07.032.