



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“ESTUDIO DE PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE
NANOMATERIALES PARA APLICACIONES

FARMACÉUTICAS”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS Y TECNOLOGÍA
FARMACÉUTICAS

Presenta

IBT. Estefanie Calderón León

Asesores académicos

Dr. Enrique Morales Ávila

Dra. Blanca Eli Ocampo García

Dra. Menka Khoobchandani

Toluca México, Junio 2021





Índice

1.	Resumen	5
2.	Abstract.....	5
3.	Antecedentes.....	8
3.1	Nanotecnología y Nanomedicina	8
3.2	Propiedades Físicoquímicas de los Nanomateriales.....	10
3.2.1	Propiedades mecánicas	11
3.2.2	Propiedades ópticas y eléctricas.....	11
3.2.3	Propiedades magnéticas.....	12
3.2.4	Propiedades Descriptivas	13
3.2.4.1	Tamaño de Partícula.....	13
3.2.4.2	Área Superficial.....	14
I.	Determinación del cálculo de área superficial por adsorción de gases.....	15
a)	Isoterma lineal.....	16
b)	Isoterma de Freundlich.....	16
c)	Isoterma de Langmuir.....	16
d)	Isoterma de Kisliuk	16
e)	Isoterma BET	17
3.2.4.3	Forma de la Partícula	17
I.	Porosidad	19
3.3	Técnicas de Caracterización de Superficie y Tamaño de Partícula.....	20
3.3.4	Microscopía Electrónica de Barrido (SEM)	21
3.3.5	Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM).....	21
3.3.6	Microscopía de fuerza atómica (AFM)	23
3.3.7	Espectroscopía de fotoelectrones con rayos X (XPS).....	24
3.4	Aplicaciones de los nanomateriales.....	25
3.4.4	Multimodalidades	26
3.4.5	Liberación de fármacos.....	27
3.4.6	Diagnósticos clínicos y Sensores	28
3.4.7	Imagenología	29
3.4.8	Sistemas Terapéuticos	30
3.5	Perspectivas Futuras	31
4	Justificación	33
5	Hipótesis	35

6	Objetivos.....	37
6.2	Objetivo General.....	37
6.3	Objetivos Específicos.....	37
7	Conclusiones Generales	41
8	Referencias Bibliográficas.....	43

Índice de Figuras

Figura 1.	Tipo de NM más utilizados en la medicina y su medida nanométrica	8
Figura 2.	Representación esquemática de los electrones de conducción que oscilan a través de la nanopartícula de oro en el campo electromagnético de la luz incidente.....	12
Figura 3.	SSA de un material en bulk en comparación con nanopartículas	15
Figura 4.	Varias formas de nanopartículas	18
Figura 5.	Aproximación esférica para un poliedro.....	19
Figura 6.	Imágenes TEM de nanopartículas de oro sintetizadas utilizando extracto de hoja de <i>Portulaca grandiflora</i>	22
Figura 7.	Diversas aplicaciones de los nanomateriales en la nanomedicina	25
Figura 8.	Representación esquemática de las aplicaciones de las AuNPs	29

Índice de Tablas

Tabla 1.	Propiedades, principales aplicaciones médicas y posibilidades futuras de los nanomateriales	9
Tabla 2.	Diferentes teorías de isothermas de adsorción	15
Tabla 2.	Resumen de las técnicas de caracterización de materiales más utilizadas	20

1. Resumen

Hay diversos reportes donde informan sobre las posibilidades de suministro de fármacos y diversas moléculas como las proteínas, genes y péptidos de manera focalizada con uso terapéutico para diversas enfermedades mediante el uso de la nanotecnología. La importancia de los nanomateriales para aplicaciones farmacéuticas radica en la obtención de información sobre sus propiedades fisicoquímicas para una correcta caracterización e identificación para su aplicación en el campo biomédico en comparación de los materiales en bulk. Las características como la distribución de tamaño y la forma son características comunes y descriptivas importantes para la clasificación de los nanomateriales. El estudio de las propiedades de estos sistemas podría brindar diversas y nuevas oportunidades en el suministro de fármacos a un sitio dirigido, en terapia, imagen y diagnóstico con diversas perspectivas futuras para aplicaciones farmacéuticas. El objetivo de este trabajo es introducir e incorporar conocimientos en las propiedades fisicoquímicas de los nanomateriales ya establecidas en diversos estudios, así como el estudio de las técnicas de caracterización relevantes para las estimaciones necesarias previas al uso de los nanomateriales en aplicaciones farmacéuticas. La nanomedicina es considerada un área de trabajo interesante, especialmente para la salud y para los sistemas de liberación de fármacos. Los nanomateriales han revolucionado el campo de la medicina debido a sus propiedades únicas que las hacen ideales para diversas aplicaciones biomédicas tales como, en la administración de fármacos, la obtención de imágenes, diagnóstico y terapéutica, debido a su diversidad de tamaños, gran área de superficie, estabilidad, baja toxicidad y propiedades ópticas. Entender, predecir y confirmar analíticamente la composición con la mayor precisión posible de los nanomateriales, es la clave para poder definir su función en una investigación fundamental y aplicada. En conclusión, en este trabajo se describen los diversos criterios de valoración fisicoquímicos, así como los métodos analíticos de caracterización de superficie y tamaño de partícula necesarios para la identificación de los nanomateriales para su uso en aplicaciones farmacéuticas.

2. Abstract

There are various reports where they report on the possibilities of supplying drugs and various molecules such as proteins, genes and peptides in a targeted manner with therapeutic use for various diseases through the use of nanotechnology. The importance of

nanomaterials for pharmaceutical applications lies in obtaining information on their physicochemical properties for a correct characterization and identification for their application in the biomedical field compared to bulk materials. Characteristics such as size distribution and shape are common and descriptive characteristics important for the classification of nanomaterials. The study of the properties of these systems could offer diverse and new opportunities in the delivery of drugs to a targeted site, in therapy, imaging and diagnostics with diverse future perspectives for pharmaceutical applications. The objective of this work is to introduce and incorporate knowledge on the physicochemical properties of nanomaterials already established in various studies, as well as the study of relevant characterization techniques for the necessary estimates prior to the use of nanomaterials in pharmaceutical applications. Nanomedicine is considered an interesting area of work, especially for health and drug delivery systems. Nanomaterials have revolutionized the field of medicine due to their unique properties that make them ideal for various biomedical applications such as, in drug administration, imaging, diagnostics and therapeutics, due to their diversity of sizes, large area of surface, stability, low toxicity and optical properties. Understanding, predicting and analytically confirming the composition of nanomaterials with the greatest possible precision is the key to defining their role in fundamental and applied research. In conclusion, this work describes the various physicochemical endpoints, as well as the analytical methods for surface and particle size characterization necessary for the identification of nanomaterials for use in pharmaceutical applications.

MARCO CONCEPTUAL

3. Antecedentes

3.1 Nanotecnología y Nanomedicina

De acuerdo con Whitesides (2005), la nanociencia es la ciencia emergente de objetos con dimensiones que van desde unos pocos nanómetros hasta menos de 100 nanómetros denominadas nanopartículas (ver figura 1). Las nanopartículas se definen como dispersiones de partículas o partículas sólidas con un tamaño en el rango de 10-1000nm donde un fármaco puede disolverse, atraparse, encapsularse o unirse a una matriz de nanopartículas todo esto dependiendo del método de preparación, se pueden obtener nanopartículas, nanoesferas o nanocápsulas (Mohanraj & Chen, 2007; Whitesides, 2005).

En la nanomedicina, las diversas aplicaciones de los nanomateriales han adquirido recientemente un gran interés debido a la gran variedad de funciones como el diagnóstico y la terapia de enfermedades muy variadas. Dentro de los nanomateriales con aplicaciones biomédicas, las nanopartículas metálicas biofuncionalizadas han sido de gran interés para el diagnóstico y tratamiento de diferentes patologías (Giljohann et al., 2010).

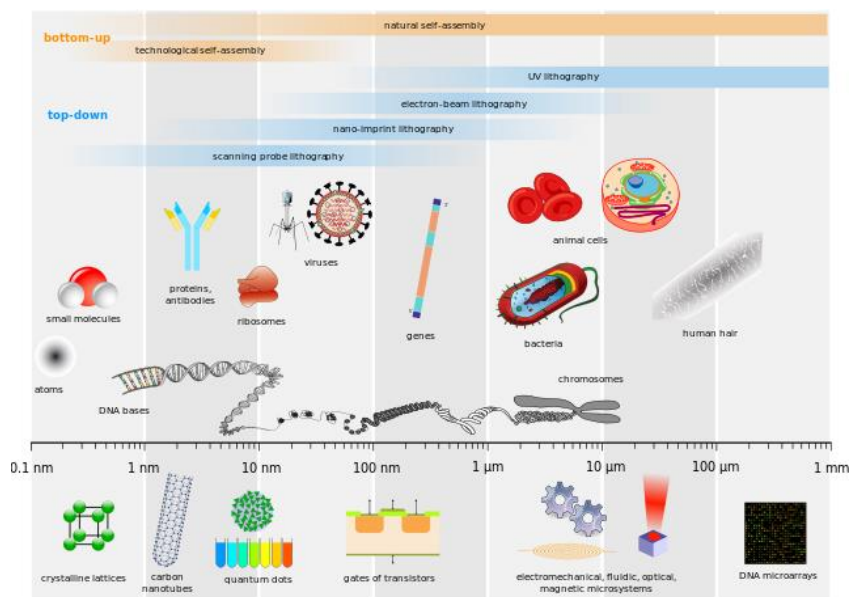


Figura 1. Tipo de nanomateriales más utilizados en la medicina y su medida nanométrica.

En contraste con los átomos y los materiales macroscópicos, Kim, Rutka, and Warren C.W. (2010) nos mencionan que los nanomateriales tienen una alta proporción de área de superficie a volumen, así como propiedades ópticas, electrónicas, magnéticas y biológicas

ajustables, y pueden diseñarse para que tengan diferentes tamaños, formas, composiciones químicas y características químicas de superficie, los cuales pueden tener estructuras huecas o sólidas. Entre sus más destacadas propiedades se encuentran la estabilidad, la diversidad de sus modos de preparación y sus propiedades de funcionalización para diversas aplicaciones en diferentes campos de la biomedicina como: el etiquetado, la detección, imágenes, la transferencia de agentes terapéuticos, así como la modulación de dos o tres aplicaciones. Todo esto depende en el cambio de las características como la forma, el tamaño, la relación de aspecto y agregación de los nanomateriales (Elahi et al., 2018; Rahme et al., 2013). El rango variable de tamaños se ha asociado históricamente con coloides, micelas, moléculas de polímeros, regiones separadas por fases en copolímeros de bloques y estructuras similares, típicamente moléculas muy grandes o agregados de muchas moléculas (Kim et al., 2010; Whitesides, 2005).

Tabla 1. Propiedades, principales aplicaciones médicas y posibilidades futuras de los nanomateriales.

Material	Aplicación	Blanco	Efectos adversos
Metálicas			
Óxido de hierro	Contraste MRI	Hígado, ganglios linfáticos, varios blancos	Dolor de espalda, vasodilatación, retención de líquidos
Oro	Diagnóstico in vitro/ terapia para cáncer	Genético, varios blancos	Fiebre
Nanoshells	Terapia para cáncer	Cabeza y Cuello	Sigue bajo investigaciones
Semiconductores			
Punto cuántico	Contraste fluorescente/ Diagnóstico in vitro	Tumores, células, tejidos, estructuras de detección molecular	No aplica
Orgánicas			
Proteínas	Terapia para cáncer	Pecho	Citopenia
Liposomas	Terapia para cáncer	Varios blancos	Eritrodisestesia palmoplantar, estomatitis
Polímeros	Terapia para cáncer	Leucemia linfoblástica aguda, varios blancos	Urticaria, erupciones, toxicidad renal leve
Dendrímeros	Microbicida	Cervicovaginal	Dolor abdominal, disuria
Micelas	Terapia para cáncer	Varios blancos	Neuropatía sensorial periférica, neutropenia

Las propiedades de los nanomateriales para ayudar al transporte de agentes diagnósticos o terapéuticos a través de barreras biológicas, acceder a las moléculas, mediar interacciones moleculares y poder detectar cambios moleculares de manera sensible (ver tabla 1), se han

ido incorporando a las nuevas generaciones de vehículos de administración de agentes terapéuticos, agentes de contraste y dispositivos de diagnóstico (Kim et al., 2010).

Un sistema de direccionamiento dirigido tiene el objetivo de encontrar un medio para transportar un fármaco con una mayor eficacia a sitios específicos de interés, las nanopartículas son potencialmente útiles como portadoras de fármacos activos ya que pueden combinarse con ligantes dirigidos los cuales pueden incluir anticuerpos, péptidos, glicoproteínas, carbohidratos, polímeros sintéticos, etc. Jáuregui-haza y Oropesa Nuñez (2012) reportan el empleo de los nanotubos de carbono para uso en medicina, donde estos podrían ser una forma de nanomaterial para poder resolver los problemas de administración de fármacos en células específicas y facilitar el movimiento de dichos fármacos a través de diferentes barreras en el organismo (ejemplo: la barrera hematoencefálica) (Fahmy et al., 2005; Jáuregui-haza & Oropesa Nuñez, 2012).

3.2 Propiedades Físicoquímicas de los Nanomateriales

Al describir un nanomaterial, es importante describir tanto las propiedades físicas como químicas de este, ya que estas propiedades pueden llegar a tener un gran impacto en la interacción con células específicas y la toxicidad de los nanomateriales al brindarles aplicaciones nanomédicas de los sistemas. Fundamentalmente, las propiedades físicas de los nanomateriales están determinadas por el tamaño, forma, superficie específica, proporción entre anchura y altura, la aglomeración, la distribución de tamaño, la lisura o rugosidad de la superficie, la geometría y su capacidad de disolución. Las propiedades químicas de los nanomateriales incluyen la estructura molecular, la composición, incluida su pureza, el estado de la materia, la atracción molecular y la química de la superficie en donde por ejemplo, pueden aparecer nuevas propiedades en los nanomateriales gracias a las interacciones que se dan entre los iones y electrones dentro de las partículas (Li et al., 2015; Shin et al., 2015). Los nanomateriales pueden tener diversas propiedades dependiendo del tamaño y forma. Las propiedades con mayor interés son las propiedades ópticas, cinéticas, eléctricas, mecánicas y magnéticas y las descriptivas que determinan las anteriores propiedades variando las dimensiones como el tamaño, forma y área superficial para ajustar los nanomateriales al tipo de aplicación o fenómeno a estudiar desde un nivel molecular o

atómico hasta un material en bulk, variando el comportamiento del sistema en el medio biológico (Tan et al., 2013).

3.2.1 Propiedades mecánicas

Las propiedades mecánicas de los nanomateriales permiten a los investigadores darles diversas aplicaciones en diferentes campos, estas propiedades se ven mejoradas con la disminución de tamaño de las partículas, por lo tanto se ven propiedades mecánicas diferentes en comparación con materiales en bulk. Se han encontrado aplicaciones en campos importantes como la ingeniería de superficies, la tribología y la nanofabricación, incluso, son capaces de llegar a la resistencia teórica, ya que a nanoescala hay una baja probabilidad de defectos. Hay diferentes parámetros mecánicos para poder conocer con exactitud la naturaleza mecánica de los nanomateriales, tales como la dureza, deformación y tensión, módulo elástico, fricción, la adherencia interfacial y la ley del movimiento. Además, el contraste en la rigidez entre la superficie externa en contacto y las partículas en un medio engrasado o lubricado, determina si las partículas están deformadas o indentadas en una superficie plana cuando la presión en el medio es significativamente alta, lo que podría brindar información importante sobre el desempeño de los nanomateriales en esta situación y obtener resultados fructíferos en una visión profunda de los conceptos básicos de las propiedades mecánicas de los nanomateriales (Guo et al., 2014; I. Khan et al., 2019; Tavassoli Hojati et al., 2013; Thomas Webster, 2010).

3.2.2 Propiedades ópticas y eléctricas

Las propiedades ópticas y la conductividad eléctrica de los nanomateriales pueden ser significativamente diferentes a las de los materiales en bulk. Existe un cambio en las propiedades ópticas y eléctricas de los materiales al reducir las dimensiones hasta llegar a escalas nanométricas. Sin embargo, debido al mejor ordenamiento estructural en los materiales a escala nanométrica, también puede aumentar la conductividad eléctrica. Hay un cambio en las propiedades ópticas y eléctricas de los nanomateriales debido a que la configuración electrónica es significativamente diferente a la de los materiales en bulk, y esta diferencia de configuración es la que provoca dicho cambio (Chen et al., 2009; Schmid & Simon, 2005). Las causas de los cambios de estas propiedades con respecto al tamaño del

material pueden estar relacionadas por la resonancia del plasmón superficial o por el incremento de energía causado por el confinamiento del sistema. Estas características son de gran interés en las aplicaciones fotocatalíticas, estas propiedades incluyen la extinción, la absorción y la dispersión superficial y a grandes rasgos la resonancia de plasmón, alta transparencia, cristal fotónico, fotoluminiscencia y un índice de refracción alto o bajo. Debe ser posible la manipulación de los nanomateriales en una (1D: varillas, alambres y fibras), dos (2D: monocapa) o tres dimensiones (3D: películas porosas ordenadas) para poder obtener estas propiedades ópticas, ya que se han vuelto en el foco principal de algunas investigaciones (Dienerowitz, 2008; Iskandar, 2009). Por ejemplo, debido a la resonancia del plasmón superficial y en función al tamaño de las nanopartículas metálicas hay cambios en su color y en las nanopartículas semiconductoras el máximo de la curva de absorción óptica cambia de lugar a una longitud de onda corta (ver figura 2) (I. Khan et al., 2019). No obstante, la presencia de un sustrato de soporte, una capa de recubrimiento de disolvente en las partículas y el cambio en el espectro debido al acoplamiento electromagnético entre partículas cercanas, son factores que complican la comprensión de las propiedades ópticas de las nanopartículas (Kelly et al., 2003).

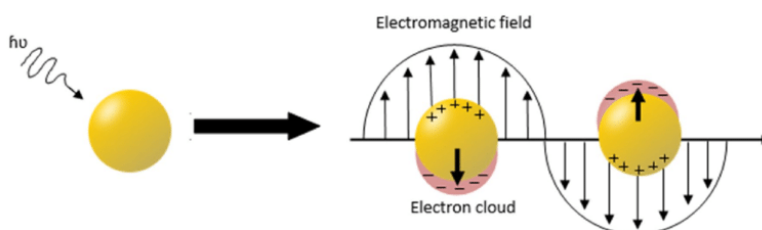


Figura 2. Representación esquemática de los electrones de conducción que oscilan a través de la nanopartícula de oro en el campo electromagnético de la luz incidente.

3.2.3 Propiedades magnéticas

Las propiedades magnéticas y el comportamiento magnético de los nanomateriales se ven influenciados por el tamaño, la forma, las propiedades superficiales y la distribución electrónica desigual. Hay diversos reportes donde se informa que si el tamaño es menor al valor crítico, es decir, 10-20 nm, los nanomateriales tienen una mejor función. Para algunos materiales el estar en nanoescala influye en la desaparición del ferromagnetismo y debido a la gran energía superficial aparece el súper paramagnetismo (Sundaresan et al., 2006;

Sundaresan & Rao, 2009). Estas propiedades son de gran interés para ciertas disciplinas como la biomedicina, imágenes de resonancia magnética (MRI) con almacenamiento de datos, fluidos magnéticos y la catálisis heterogénea y homogénea. Sin embargo, las propiedades magnéticas también son dependientes de los métodos de preparación, tales como los métodos sintéticos de descomposición térmica, co-precipitación, síntesis por aspersión de llama, solvotermal y microemulsión (Astruc et al., 2005; Gross et al., 2015; I. Khan et al., 2019; Na et al., 2009; Qiao et al., 2009).

3.2.4 Propiedades Descriptivas:

3.2.4.1 Tamaño de Partícula

La utilidad de las partículas en la nanomedicina se puede ver afectada por el tamaño de partícula. El tamaño de partícula es un parámetro importante de cualquier nanomaterial ya que tiene un impacto directo con la actividad biológica. Este determina la interacción del nanomaterial con los sistemas biológicos, incluyendo el sistema LADME y la citotoxicidad y juega un papel importante en la captación celular, la eficiencia del procesamiento en la vía endocítica y la respuesta fisiológica con las partículas, por lo que es un factor determinante del destino de las partículas *in vivo* (Mohanraj & Chen, 2007). Si una partícula presenta un tamaño menor a 1 μm podrá atravesar las barreras biológicas ocasionando efectos desconocidos, sin embargo si la partícula es mayor a 1 μm no podrá atravesar estas barreras, y las partículas absorberían diferentes moléculas en su superficie para posteriormente reaccionar directamente con las células de una cierta manera. Dependiendo del tamaño de la partícula y de la reactividad superficial, las partículas pueden llegar a tener citotoxicidad diferente aunque tengan la misma composición. El tamaño es una propiedad de suma importancia para el diseño y desarrollo de sistemas para el tratamiento de diversas enfermedades ya que el tamaño afecta la retención y permeabilidad de las partículas. El tamaño de partícula en donde el nanomaterial pueda presentar diversas propiedades y comportamientos depende de la longitud característica y de la naturaleza del material que difieran de las características del material en bulk y este tamaño puede modificarse dependiendo de las condiciones de la preparación o síntesis, la solución y la carga y liberación de fármacos (Jones et al., 2016; Li et al., 2015; Shin et al., 2015).

3.2.4.2 Área Superficial

Además del tamaño, el área superficial es una métrica ideal para describir las partículas. El área superficial específica que puede ser determinada por el método BET (Brunauer et al., 1938) puede ser diferenciado entre el estado primario y el aglomerado. Según los datos reportados conforme a la toxicidad, se sugiere que el área superficial es una métrica adecuada para la descripción de la toxicidad de las nanopartículas en sistemas biológicos ya que es un parámetro que influye en la adsorción de diversas moléculas a la superficie que puedan tener consecuencia en la respuesta celular hacia las partículas (Li et al., 2015). Al disminuir el tamaño de la partícula aumenta de manera exponencial el área superficial en relación con el volumen, lo que puede ocasionar que haya una mayor reactividad sobre su entorno y las partículas contiguas, por lo tanto un aumento sustancial en la actividad biológica. Se ha sugerido que la métrica de dosis debe estar basada en el área superficial, debido a que aunque se tenga la misma dosis masa, las partículas de menor tamaño tienen una mayor área superficial y por lo tanto una mayor reactividad al tener un mayor número de átomos disponibles, lo que lo hace un factor crítico para la toxicidad (Gatoo et al., 2014; Palchoudhury et al., 2015; Shin et al., 2015; Simkó et al., 2014).

El área superficial específica (SSA), por unidad masa (m^2 / kg o m^2 / g) o volumen (m^2 / m^3 o m^{-1}) es una medida que puede determinar que el área superficial de nanopartículas más pequeñas tiende a ser mayor que a un material en bulk (ver figura 3), independientemente si se presentan como aglomerados y como partículas primarias (Salem & Chilingarian, 1999). El SSA puede ser de suma importancia en un contexto regulatorio, debido a que este parámetro puede utilizarse para definir si un material dado es nanomaterial si se solicita en una legislación específica. Cualquier interacción superficial de los nanomateriales con su entorno puede ser más fuerte, ya que los nanomateriales pueden tener un mayor SSA a comparación que los materiales en bulk (Rasmussen et al., 2018). Esta propiedad es de suma importancia ya que el área superficial aumenta con el decrecimiento de las partículas y estas partículas contienen una mayor proporción de átomos superficiales que internos, por lo tanto al aumentar el SSA aumentan sus propiedades superficiales, obteniendo diferentes efectos con respecto a los fenómenos ópticos, cuánticos o magnéticos así como en la conductividad térmica (A. I. Khan & Valan Arasu, 2019; Verschoor et al., 2019).

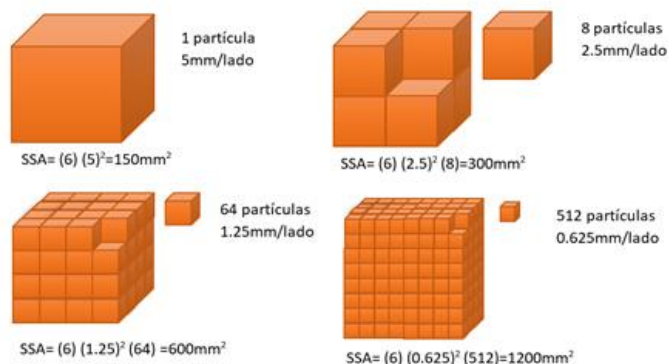


Figura 3. SSA de un material en bulk en comparación con nanopartículas.

I. Determinación del cálculo de área superficial por adsorción de gases

Para poder comparar diversos materiales, generalmente se hace la normalización de la cantidad absorbida por la masa del absorbente. Para poder medir el área superficial y teniendo en cuenta las propiedades de adsorción de los nanomateriales, existen varias teorías cinéticas que se pueden adecuar al tipo de muestra a analizar (Tabla 2), tales como la isoterma lineal, isoterma de Freundlich, isoterma de Langmuir, isoterma de Kisiuk e isoterma BET, que permiten hacer la medición mediante la cantidad de moléculas de adsorbato de necesarias para la cobertura en monocapa o multicapa de la superficie del sólido, que se describen brevemente a continuación:

Tabla 2. Diferentes teorías de isotermas de adsorción		
ISOTERMA	ECUACIÓN	SIGNIFICADO
ISOTERMA LINEAL	$K_H = \lim_{q \rightarrow 0} \frac{Q_s}{Q(z)}$	Para concentraciones muy bajas
ISOTERMA DE FREUNDLICH	$\frac{x}{m} = KP^{\frac{1}{n}}$	Para soluciones diluidas, en un rango de concentración pequeño
ISOTERMA DE LANGMUIR	$\theta = \frac{KP}{1 + KP}$	Para superficies homogéneas donde la interacción entre moléculas adsorbidas es insignificante
ISOTERMA DE KISLIUK	$\theta_t = \frac{1 - e^{-\mathbb{R}^{\prime}(1+K_E)t}}{1 + K_E e^{-\mathbb{R}^{\prime}(1+K_E)t}}$	La adsorción ocurre alrededor de las moléculas de gas que ya están presentes en la superficie sólida
ISOTERMA BET	$C_s = \frac{(C_{s,m})(c)(P/P_0)}{(1 - P/P_0) [1 - P/P_0 + C (P/P_0)]}$	Para sistemas de gas-sólido donde se aproxima la condensación

a) Isoterma lineal

La isoterma de adsorción de Henry o isoterma lineal desarrollada en 1803, es la forma más simple de isoterma de adsorción, esta isoterma representa la relación entre la cantidad de adsorción sobre el área superficial y la presión parcial del gas adsorbente (Fakher & Imqam, 2020; Shaji & Zachariah, 2017).

b) Isoterma de Freundlich

Esta es la primera isoterma de adsorción no lineal, fue establecida en 1906. Esta isoterma representa una adsorción no ideal y reversible, la distribución exponencial, la relación empírica entre la concentración de un soluto y la presión superficial del adsorbente dentro de un medio líquido y la energía de los sitios activos. Este modelo depende del calor de adsorción, se correlaciona con una superficie heterogénea y su distribución no uniforme y puede ser aplicado a adsorción multicapa (Al-Ghouti & Da'ana, 2020; de Sá et al., 2017; López-Luna et al., 2019; Vannice, 2005).

c) Isoterma de Langmuir

Esta isoterma fue desarrollada en 1918 con el propósito de modelar la adsorción homogénea de gas sobre superficies sólidas (Langmuir, 1916). Esta isoterma asume que cada molécula tiene sorción y entalpia constantes, la superficie solo tiene una monocapa de una molécula de espesor y la adsorción de las moléculas tiene la misma afinidad, es localizada, equivalente y no existe ninguna interacción lateral o adyacente y ningún impedimento estérico. Esta isoterma puede reducirse hasta la isoterma lineal cuando hay baja presión y concentración (Jianlong et al., 2001; McKay et al., 1982). Esta isoterma puede ser aplicada para modelar la quimisorción (temperatura alta) o fisorción (bajas temperaturas), por lo tanto se puede describir la termodinámica y cinética de la superficie (Ayawei et al., 2017; López-Luna et al., 2019; Tiab & Donaldson, 2016).

d) Isoterma de Kisliuk

Esta isoterma desarrollada en 1958 (Kisliuk, 1958), define una teoría llamada estado "precursor extrínseco", que define la posibilidad de que ocurra una adsorción sobre las

moléculas que ya se encuentran adsorbidas sobre la superficie del sólido. En comparación de la isoterma de Langmuir, esta isoterma describe que dentro de la fase gaseosa y dependiendo de la proximidad entre el adsorbato a las moléculas ya adsorbidas, se puede establecer un estado inicial en la interfaz entre adsorbato y el adsorbente sólido, aumentar las posibilidades de una adsorción o desorción de las moléculas ya adsorbidas y formar fuertes interacciones con otras moléculas presentes dentro de la fase (Poonam & Kumar, 2020; Shaji & Zachariah, 2017).

e) **Isoterma BET**

Se estableció la isoterma BET en 1938 (Brunauer et al., 1938), Esta isoterma es adecuada para nanomateriales que no absorben el gas utilizado. En ocasiones ocurre la formación de multicapas debido a que algunas moléculas se adsorben sobre otras moléculas ya adheridas, en estos casos la isoterma de Langmuir ya no es válida debido a que esta implica la quimisorción, y por lo tanto, la adsorción monocapa a comparación de la fisorción que implica una adsorción multicapa. Esta isoterma solo es aplicable para muestras sólidas secas. Existen diversas adaptaciones de esta isoterma para diferentes nanomateriales, tales como los microporosos (Do, 1998; Rasmussen et al., 2018; Shaji & Zachariah, 2017).

Sin embargo, existe un límite en el desarrollo y aplicación de métodos de adsorción porque la adsorción presenta cierta complejidad en su comportamiento y limitaciones de precisión en los datos experimentales de adsorción (Fakher & Imqam, 2020; López-Luna et al., 2019; Pennell, 2018).

3.2.4.3 Forma de la Partícula

Las propiedades estructurales e incluso la toxicidad de los nanomateriales se ven influenciadas por el método de preparación o síntesis de las nanopartículas ya que de esto depende la morfología de las partículas. Las partículas pueden tener diferentes estructuras que incluyen fibras, esferas, planos y poliedra y la forma de las partículas dentro del material varía significativamente (ver figura 4). Por lo tanto, la forma no es un parámetro cuantificable para muchos materiales, lo que complica la evaluación geométrica. Se ha encontrado que diversos materiales en determinadas formas pueden

llegar a ser más tóxicos ya que con un mayor número de caras las hace más reactivas, siendo por ejemplo una nanopartícula triangular truncada más toxica que una más (Gatoo et al., 2014; Li et al., 2015; Shin et al., 2015). Existe una distancia característica de interacción que se podría ver afectada reduciendo el tamaño del sistema que depende del fenómeno en cuestión y del material de la partícula. Lo que lleva a determinar que aunado al tamaño de las partículas igual es de suma importancia la determinación de la forma de partícula definida como la dimensionalidad geométrica de los nanomateriales (Ku, 2010; Sokolov et al., 2015; Torquato & Jiao, 2009).

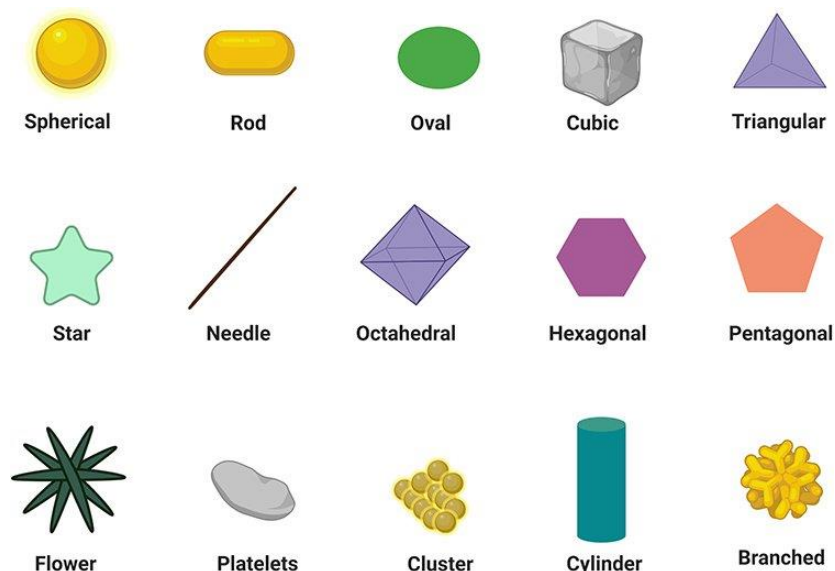


Figura 4. Varias formas de nanopartículas.

Sin embargo, a pesar de los posibles efectos tóxicos de las partículas con determinados parámetros geométricos y físicos, estos parámetros también contribuyen al funcionamiento efectivo del sistema en las terapias debido a su mecanismo de acción. Por lo tanto, diversos investigadores se han centrado en los diferentes tamaños y formas de las partículas para su carga y administración de fármacos contra diversas enfermedades y su aplicación en terapéutica tanto *in vitro* como *in vivo* (Elahi et al., 2018; Hu et al., 2020). Generalmente los investigadores, para poder simplificar el análisis, determinan a las nanopartículas como "esféricas" y las distribuciones de tamaño como radio o diámetro esférico. Ejemplifican geoméricamente a una esfera conteniendo a un poliedro que coincide con cada uno de sus vértices (ver figura 5). Esta es la razón por la cual los investigadores, describen a los nanomateriales mediante el radio de una esfera (Sokolov et al., 2015). Sin embargo, esta

determinación es incorrecta que ya existe una gran diversidad formas de nanopartículas debido a los múltiples métodos de síntesis de los nanomateriales. Se han encontrado y definido estas formas como sólidos platónicos y de Arquímedes, que dependiendo de su simetría pueden llegar a poseer propiedades inusuales (Baker & Kudrolli, 2010; Torquato & Jiao, 2009).

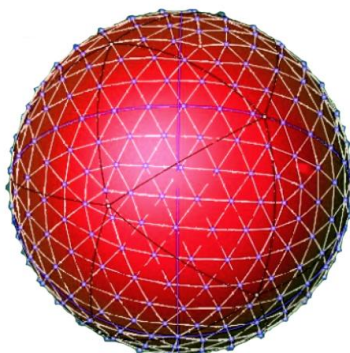


Figura 5. Aproximación esférica para un poliedro.

La determinación del tamaño de partícula, entre otros métodos dan resultados basados en la suposición de que las partículas son esféricas y, por lo tanto, la caracterización estructural y morfológica de los nanomateriales es de suma relevancia para poder interpretar sus propiedades fisicoquímicas para poder explorar y proponer diferentes aplicaciones farmacéuticas (Anu Mary Ealia & Saravanakumar, 2017). Existen diversos descriptores de la forma para cuantificar la forma de las nanopartículas que se han ido ideando a lo largo del tiempo, tales como, la convexidad, esfericidad, dimensión fractal y relación de aspecto. Existen diversas normas ISO sobre el análisis de formas de imágenes que incluyen factores de forma estandarizados, las cuales deben tomarse en cuenta en la definición geométrica de los nanomateriales (Rasmussen et al., 2018).

I. Porosidad

La porosidad es un parámetro relacionado con la superficie interna de un material y el área superficial y por lo tanto la geometría de los nanomateriales, están en función de esta porosidad. Para definir la porosidad, se presentan diferentes tamaños de poros: macroporos, mesoporos y microporos, y los métodos de medición difieren ya que el área superficial no

solo está determinada por el tamaño de poros, sino también por el número y la geometría de los poros presentes. No hay métodos de medición específicos para la porosidad, sin embargo, estos pueden ser adaptables o aplicables. El SSA de un material está en función a la porosidad del material; distribución de tamaño, forma y rugosidad de los poros, ya que si el material tiene poca o nula porosidad, el nanomaterial entra en función del tamaño y forma de la nanopartícula. Hay diversos métodos establecidos por las normas ISO para la medición de la porosidad (Bharti et al. 2015; Rasmussen et al. 2018).

3.3 Técnicas de Caracterización de Superficie y Tamaño de Partícula

Para estimar la concentración del área de superficie y las propiedades fisicoquímicas de los NM, se han practicado diferentes técnicas de caracterización morfológica y estructural. Estas incluyen técnicas como la espectroscopia de fotoelectrones de rayos X (XPS), la microscopia electrónica de transmisión (TEM) que produce imágenes precisas de nanomateriales permitiendo determinar la estructura interna de estos, la microscopia electrónica de barrido (SEM) que permite el estudio de la composición y morfología de materiales biológicos y físicos, la microscopia de fuerza atómica (AFM), entre otras que se encuentran disponibles actualmente (ver tabla 3). Esta sección compara las diferentes técnicas para medir el área de superficie de los NM en términos de criterios de evaluación importantes como la medición directa del área superficial real de las NM sin tener en consideración diversos aspectos como el tamaño, la concentración o la morfología (I. Khan et al., 2019; Palchoudhury et al., 2015).

Tabla 3. Resumen de las técnicas de caracterización de materiales más utilizadas

Técnica	Acrónimo en Inglés	información
Microscopio de Fuerzas Atómicas	AFM	Visualización de superficies de muestras tanto aislantes como semiconductoras, en el modo de contacto y/o tapping.
Espectroscopía Fotoelectrónica de rayos X	XPS	Identificación cualitativa y cuantitativa de todos los elementos con alta sensibilidad superficial que alcanza profundidades de análisis de aproximadamente 3-10nm
Microscopio Electrónico de Barrido	SEM	Técnica de imagen, caracterización de morfología, determina la estructura y tamaño de nanomateriales.
Microscopio Electrónico de Transmisión	TEM	Proporciona imágenes estructurales con resolución a nivel atómico, tamaño y distribución de nanomateriales.
Difracción de Rayos X	XRD	Determinación de tamaño de partículas y estructuras cristalinas, identificación de fases presentes.
Espectroscopía de energía dispersada	EDX	Determinación de la composición elemental de todo el bulk del material (1000-2000nm).

3.3.4 Microscopía Electrónica de Barrido (SEM)

La microscopía electrónica de barrido (SEM) es un método ampliamente utilizado para la obtención de imágenes de alta resolución de superficies que también puede proporcionar información sobre la topografía, la morfología, el tamaño y la distribución de los NM y sus agregados utilizando un software estadístico. La técnica SEM se basa en el principio de barrido de electrones para obtener imágenes, de la misma manera que un microscopio óptico SEM usa luz visible, a diferencia que en SEM pueden lograr resoluciones de hasta 1 nm. En SEM, el haz de electrones se enfoca en un punto y escanea e interactúa con los átomos en la superficie o con el material cercano a la superficie de la muestra para generar señales que reflejan la composición atómica y el detalle topográfico de la superficie, esta característica es llamada catodoluminiscencia. Los electrones incidentes causan emisiones de dispersión elástica de electrones, refiriéndose a electrones retrodispersados, dispersión inelástica de electrones denominada electrones secundarios de baja energía y luz de rayos X. Este método plantea desafíos en el análisis de NM ya que durante el proceso de secado y contraste de muestras se podrían alterar las características de los NM debido a que estos procesos pueden provocar el encogimiento de la muestra, obtener una baja recuperación de esta, causar agregación de NM y la precipitación de las sales presentes en la suspensión. Las aplicaciones de SEM más usadas para el análisis de los NM incluyen la medición de las partículas (tamaño, número y forma), la examinación de la porosidad (tamaño, distribución y tortuosidad) y la examinación de las grietas (tamaño, forma, longitud, e interconexión) (Inkson, 2016; I. Khan et al., 2019; Lin et al., 2014; Mourdikoudis et al., 2018; Vijayaraghavan & Ashokkumar, 2017).

3.3.5 Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM)

La microscopía electrónica de transmisión (TEM) es la técnica más utilizada para caracterizar nanomateriales en la microscopía, esta se utiliza para medir la concentración numérica de muestras de NM con una combinación suficiente de tamaño y densidad electrónica, proporcionando imágenes directas e información química de NM con una resolución espacial hasta el nivel de las dimensiones atómicas. TEM es la técnica más

común para analizar el tamaño, la microestructura interna y la forma de los NM, ya que proporciona no solo imágenes directas de la muestra, sino que permite la evaluación precisa de la homogeneidad de nanopartículas, fibras, películas delgadas, y de átomos (ver figura 6). En TEM, el haz de electrones incidente se transmite a través de una muestra de lámina muy delgada o sobre un área definida. Los electrones transmitidos a través del espécimen son enfocados por lentes y recolectados por un detector paralelo y luego se proyectan en una pantalla para generar una imagen de contraste de amplitud, una imagen de contraste de fase o una imagen de sombra de oscuridad variable de acuerdo con la densidad de electrones no dispersados.

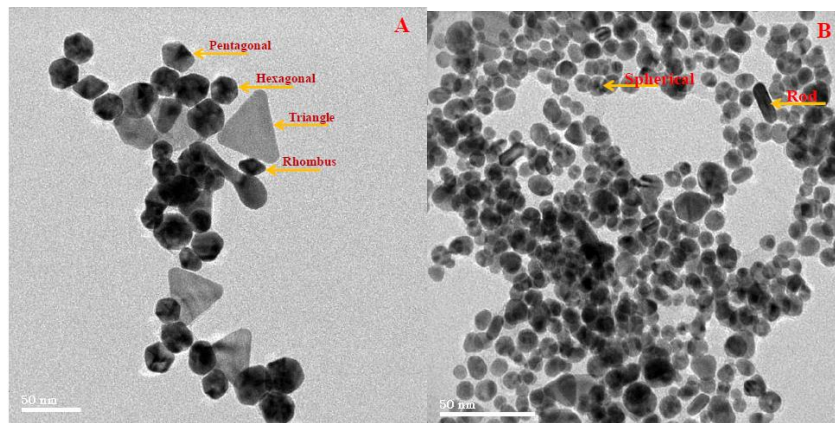


Figura 6. Imágenes TEM de nanopartículas de oro sintetizadas utilizando extracto de hoja de *Portulaca grandiflora* (Ashokkumar et al., 2016).

La ventaja de TEM sobre otros métodos es que en TEM las energías electrónicas son mucho más altas y esto permite una mejor penetración a través del material. Además, la fase cristalina de la muestra se puede determinar usando patrones de difracción de electrones (ED). Cuando el haz de electrones llega a la muestra, parte de los electrones se transmite, mientras que el resto se dispersa de forma elástica o inelástica. La capacidad de la interacción depende de varios factores, como el tamaño, la densidad de la muestra y la composición elemental. La extensa preparación de muestras delgadas, la dificultad para cuantificar un gran número de partículas, el requerimiento de múltiples imágenes para obtener una buena representación, los efectos de orientación engañosos de las imágenes, los intensos haces de electrones de alto voltaje que pueden causar el daño o la destrucción de las muestras, hacen que TEM sea un proceso con limitaciones y que este tenga una inadecuada representación estadística. Para evitar la preparación de una muestra delgada TEM en modo húmedo

permite determinar el tamaño de partícula, la dispersión, la agregación/aglomeración y el desplazamiento dinámico de NM en un entorno acuoso incluso a través de varios micrómetros de agua, sin agregar agentes de contraste y tintes. TEM se ha utilizado para caracterizar la agregación de nanopartículas para diferentes aplicaciones biomédicas, incluyendo detección y diagnóstico, terapia e imagenología (Inkson, 2016; I. Khan et al., 2019; Lin et al., 2014; Mourdikoudis et al., 2018; Palchoudhury et al., 2015).

3.3.6 Microscopía de fuerza atómica (AFM)

El microscopio de fuerza atómica (AFM), introducido en 1986 por (Binnig et al., 1986), proporcionó un método a los usuarios para poder caracterizar objetos a nanoescala. Se ha utilizado para obtener información cualitativa y / o cuantitativa sobre las propiedades físicas de las nanopartículas, mediciones morfológicas, tamaño, volumen, rugosidad, la textura de la superficie así como para medidas de adherencia y matrices complejas de imágenes de nanopartículas. El AFM puede proporcionar información sobre la orientación cristalográfica cuando se conoce la estructura de las partículas. El AFM es una técnica para mover una muestra en incrementos de nanoescala en las direcciones X, Y y Z, basada en la interacción mecánica intermitente entre la superficie de la muestra y una punta afilada colocada al final de un voladizo elástico, donde idealmente la punta tiene una terminación de un solo átomo (zur Mühlen et al., 1996). La punta o sonda está formada por un material duro no conductor, a medida que hay interacciones entre la muestra y la sonda, la sonda experimenta una fuerza atractiva o repulsiva, lo que da como resultado una resolución espacial de hasta 0,001 nm para la obtención de imágenes (D. R. Baer et al., 2010; Barone, 2003; Bhushan, 2008; Hoo et al., 2008). El voladizo sufre un momento de flexión y se desvía debido a los cambios de topografía por las interacciones de la sonda y la muestra y esta desviación es medida usando un rayo láser que se refleja desde el voladizo hacia un fotodetector. El fotodetector lee esta desviación y la procesa a través del circuito de retroalimentación y las desviaciones son convertidas en una imagen tridimensional mediante el software de adquisición de datos con la suficiente rapidez de unos 20 segundos por imagen para permitir la observación de los procesos in situ que se producen en las interfaces. El AFM a diferencia de otras técnicas microscópicas puede proporcionar imágenes en tres dimensiones tanto de partículas individuales o en grupo distribuidas en una superficie plana gracias al modo de contacto

intermitente. El AFM ofrece la ventaja de la sencilla preparación de la muestra, las mediciones pueden realizarse en líquidos, en vacío, en condiciones ambientales o en diversos entornos y la muestra no debe ser conductora. Es por ello que el AFM ha atraído cierta atención recientemente en el campo de las ciencias biológicas y farmacéuticas para la caracterización de los nanomateriales. Sin embargo, las medidas pueden complicar la forma de la punta y no puede proporcionar información química directa (Donald R. Baer et al., 2013; Grobelny et al., 2011; Rao et al., 2007).

3.3.7 Espectroscopía de fotoelectrones con rayos X (XPS)

La espectroscopía de fotoelectrones de rayos X (XPS) es una técnica importante para la caracterización y el análisis de superficies y de polímeros biomédicos. Esta técnica es aplicable para sólidos, gases y líquidos (Andrade, 1985). El método de funcionamiento de XPS consiste en una fuente de rayos X que emite fotones que se dirigen hacia la muestra, la detección de electrones emitidos de regreso de la muestra que es colocada en un entorno de alto vacío, arroja ciertas energías cinéticas típicamente por debajo de 2000 eV (según la muestra y la geometría del equipo), que son analizadas por un analizador. Este analizador mide el número de electrones de diferentes energías cinéticas, posteriormente la información se procesa por una computadora que produce un espectro que proviene de la energía de enlace de los electrones superficiales del material debido a que los electrones internos aparecen en la región de fondo de los espectros. Los picos dentro de los espectros permiten realizar la identificación elemental ya que son las posiciones de la energía de los enlaces plasmados. En el XPS la sensibilidad estructural y superficial proviene de las cortas distancias que los fotoelectrones excitados puedan recorrer sin sufrir pérdida de energía ni dispersión inelástica (D. R. Baer et al., 2010; Hall et al., 2007). El XPS se ha convertido en una herramienta cada vez más disponible para comprender la naturaleza de varios aspectos importantes que no se pueden obtener fácilmente con otros métodos sobre los nanomateriales naturales y sintéticos. El XPS proporciona información cualitativa y cuantitativa sobre la composición, enlaces químicos y funcionalidad de superficies e interfaces, así como la estructura y el grosor de capas y recubrimientos, la presencia de contaminación, la consistencia de la funcionalización y la cantidad de adsorbatos en las superficies e Identifica elementos inesperados y estado de oxidación. Para tipos de muestras que no pueden ser fácilmente

analizadas por otros métodos, se puede utilizar para determinar el tamaño de las partículas en una escala de 1 a 20 nm. Sin embargo aparte de que se requiere una cuidadosa preparación de las muestras, hay datos de las partículas como el tamaño, la forma y la estructura que influyen en una discrepancia sobre los resultados de XPS, entre las que se incluyen las intensidades de pico similares para diferentes elementos e intensidades de pico diferentes para el mismo elemento, lo que influye en la dificultad para interpretar los datos. Por lo tanto, algunos de los datos reportados en la literatura pueden ser incorrectos o engañosos (D.R. Baer & Engelhard, 2010; Donald R. Baer, 2020; Donald R. Baer et al., 2013).

3.4 Aplicaciones de los nanomateriales

En los últimos años se han desarrollado estrategias con diversos nanomateriales para aplicaciones terapéuticas en donde se muestran técnicas efectivas de focalización y administración, gracias a la estabilidad que presentan algunos materiales frente a la oxidación y degradación *in vivo*, además, la funcionalización facilita la bioconjugación, debido a su tendencia a unirse con diversas moléculas ligantes. Algunas nanopartículas presentan características como ópticas únicas, propiedades fisicoquímicas, biocompatibilidad, flexibilidad funcional, monocapas sintonizables, dispersión controlada, alta área de superficie para cargar la densidad de fármacos, estabilidad y no toxicidad, que las hacen atractivas para su uso como herramientas en diversas terapias (ver figura 7) como la terapia, sistemas de liberación de fármacos, diagnóstico entre otras aplicaciones (Ju-Nam et al. 2012; Yang, Serrano, and Guldin 2018; Corbierre and Lennox 2005).

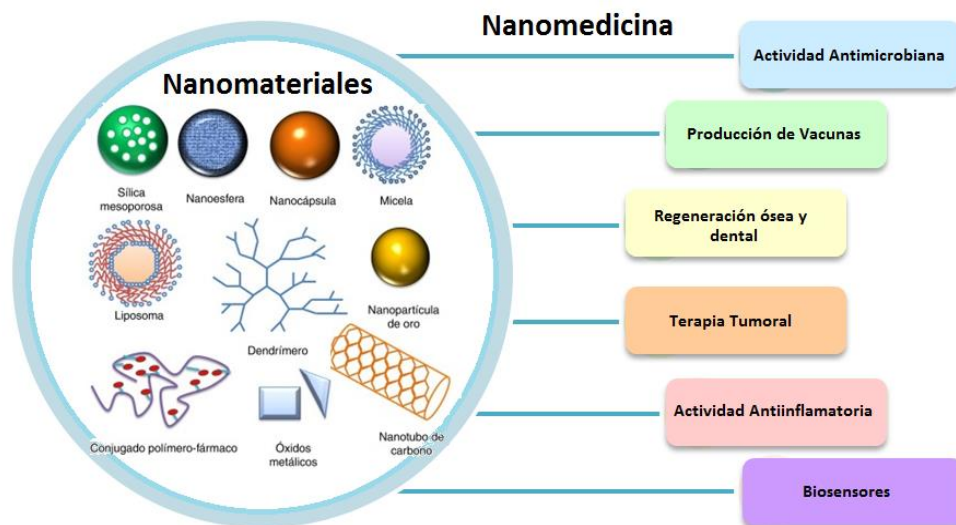


Figura 7. Diversas aplicaciones de los nanomateriales en la nanomedicina.

3.4.4 Multimodalidades

Algunos nanomateriales son generalmente inestables debido a su alta energía superficial y a menudo se agregan debido a la alta fuerza iónica de muchos fluidos biológicos y la interacción no específica con biomoléculas, como proteínas o ADN. Algunos tipos de nanomateriales generalmente se recubren con una capa orgánica que contrarresta las fuerzas de atracción que causan agregación. Se han ideado diversos métodos sintéticos para controlar el tamaño y la superficie con el objetivo de mantener su estabilidad a largo plazo en fluidos biológicos (Rahme et al., 2013). Las diferentes aplicaciones que pueden tener los nanomateriales para la biomedicina requieren la unión de uno o varios ligandos superficiales, de esta manera se da lugar al principio de la multivalencia el cuál es un principio de diseño, en dónde, cualquier molécula con actividad biológica puede ser ligada a la superficie de las nanopartículas y de esta manera obtener interacciones multiméricas de unión no cooperativa (sinérgica) entre n -ligandos y m -receptor donde ($m, n > 1; m \neq n$) dando como resultado un sistema multivalente (Fasting et al., 2012). Se le denomina sistema multivalente si en este los grupos finales de los ligandos llevan grupos funcionales, existen diversos métodos para funcionalizar la superficie de las nanopartículas. La funcionalización superficial permite diversos beneficios entre los cuales destacan: el control de tamaño de la partícula, sistemas multifuncionales y estabilidad en sistemas biológicos. Las interacciones con sistemas biológicos son estadísticas dónde el sistema organizado amplifica la fuerza de un proceso

vinculante y estas interacciones dependen de las características del ligando, entre ellas: la rigidez, curvatura adecuada y densidad del ligando unido a la superficie, brindándole estabilidad al sistema (Fasting et al., 2012; ISWANDANA et al., 2020). Un sistema multifuncional ofrece la ventaja de tener una diversa variedad de moléculas funcionales en un solo sistema. Algunas nanopartículas son cinéticamente metaestables si se encuentran cubiertas por una monocapa de ligando protectora o estabilizadora. Una técnica bien establecida para la conjugación de biomoléculas en un sistema multifuncional, se basa en la reacción de intercambio de ligando, esta técnica se ha utilizado ampliamente y se ha vuelto crucial para introducir nuevas funcionalidades en las nanopartículas para que se puedan tener una real aplicabilidad en la biomedicina. (Hossain et al., 2016; Locardi et al., 2018).

3.4.5 Liberación de fármacos

Las características considerables de los nanomateriales como la flexibilidad funcional, monocapas sintonizables, dispersión controlada, alta área superficial para cargar fármacos, y la estabilidad los convierten en nanoportadores eficientes en sistemas de administración de fármacos de manera específica (Luo et al., 2014; Wang et al., 2013). Un sistema de liberación de fármacos (SLF) dirigida es mejor que las terapias convencionales, esto porque en un SLF, los fármacos se dirigen al área principal afectada y se liberan localmente para minimizar los efectos secundarios causados por los sistemas convencionales, evitar que solo una fracción de la dosis llegue al sitio de interés y así mejorar la selectividad y eficacia. Numerosos estudios han demostrado la versatilidad de los nanomateriales como un SLF. Las nanomateriales pueden proporcionar un transporte dirigido eficiente capaz de transferir varias biomoléculas como fármacos, péptidos, proteínas y genes, que no pudieron ser administrados a través de los métodos convencionales debido a las posibles degradaciones enzimáticas de los organismos y a la limitación de las barreras bioquímicas en el cuerpo, por ejemplo, la barrera hematoencefálica. Las nanopartículas siguen tres vías principales para la captación celular, que incluyen endocitosis mediada por receptores, fagocitosis y endocitosis en fase fluida. Las propiedades físicas y químicas de los nanomateriales los hacen nanoportadores eficientes en SLF ya que algunos materiales tienen una fuerte atracción de unión para diversas moléculas ligantes como tioles, proteínas, ácido carboxílico, aptámeros y disulfuros, por lo que se han utilizado ampliamente en la

biomedicina, especialmente en terapia para cáncer. Por lo tanto, los nanomateriales en la administración de fármacos deben ser específicos, fiables y dirigidos al sitio de interés sin ningún obstáculo (Das et al., 2011; Elahi et al., 2018; Hu et al., 2020; A. Khan et al., 2014).

3.4.6 Diagnósticos clínicos y Sensores

La absorbancia óptica y sus cambios son los principales marcadores para la construcción de biosensores que pueden ser utilizados para la detección pronta de compuestos asociados con enfermedades (Zeng et al., 2011). Los diagnósticos son muy esenciales para la ciencia médica y la práctica clínica. Las principales aplicaciones biomédicas de los nanomateriales están basadas en la detección química y biológica. Algunos métodos en el diagnóstico clínico tienen limitaciones en el diagnóstico molecular de precisión debido a su inexactitud y baja sensibilidad. Con la nanotecnología, se han mejorado la sensibilidad, la especificidad de las pruebas en las áreas de detección y diagnóstico. En los últimos años, diversos nanomateriales han atraído la atención en su uso para la obtención de imágenes como agente de contraste de rayos X ya que algunos materiales tienen la capacidad de absorber la radiación ionizante para mejorar el coeficiente de absorción de rayos X y convertir la energía luminosa en energía térmica a través del efecto SPR. Por ejemplo, las nanopartículas metálicas como las nanopartículas de oro (AuNPs), exhiben propiedades ópticas como la resonancia de plasmón superficial localizado (LSPR) y la dispersión Raman mejorada en la superficie (SERS), que son de gran importancia en el diagnóstico (ver figura 8). Utilizando sus características intrínsecas como la absorbancia óptica, hacen atractivos a estos materiales para la construcción de biosensores sensibles eficientes para la detección de compuestos de importancia médica como iones metálicos, aniones y moléculas como sacáridos, nucleótidos, proteínas y toxinas. Las AuNPs como sensores pueden ser colorimétricos por la agregación, basados en fluorescencia, eléctrica y electroquímica, LSPR, SERS, microbalanzas de cristal de cuarzo y sensores de ensayo Bio-Barcode. Entre los diferentes tipos de nanopartículas metálicas, las nanovarillas de oro atraen mucha atención para la biodetección debido a sus propiedades ópticas sustanciales y únicas lo que permite aplicaciones de detección y diagnóstico *in vitro* para enfermedades como el cáncer (Elahi et al., 2018; Hu et al., 2020; Saha et al., 2012; Schröfel et al., 2014; Yeh et al., 2012).



Figura 8. Representación esquemática de las aplicaciones de las AuNPs.

3.4.7 Imagenología

Para obtener una terapia dirigida específica para diversas enfermedades es necesario contar con un sistema multimodal que nos brinde un diagnóstico mediante la obtención de imágenes biológicas. La TC de rayos X es una de las técnicas de obtención de imágenes de tejidos más importantes, esta es ampliamente utilizada en diversos medios clínicos y de investigación, debido a su gran disponibilidad y su bajo costo. Como uno de los métodos más fiables, la TC se ha utilizado ampliamente debido a su alta densidad espacial y resolución. Los tejidos o células sanas y enfermas tienen diferentes densidades, lo que puede generar una marcada diferencia en la obtención de imágenes de TC, normalmente para resaltar el área específica, se requiere el uso de agentes de contraste (como yodo utilizado actualmente) para aumentar la densidad, mejorar la calidad de la imagen, tener una mejor precisión del diagnóstico y resaltar el área específica, como la estructura de los vasos sanguíneos u órganos de interés. Los nanomateriales han adquirido un gran interés en el campo de la imagen gracias a sus características como monodispersidad, estabilidad y excelente contraste para el análisis de microscopía electrónica de transmisión (TEM), por lo cual se han utilizado como agentes de contraste mediante diversas técnicas, como la TC, la dispersión de la luz en campo oscuro, la tomografía de coherencia óptica (OCT), la técnica de obtención de imágenes heterodinas fototérmicas y la espectroscopia Raman. Diversos nanomateriales han sido utilizados como agentes de contraste debido a sus coeficientes de atenuación de rayos X

más altos que los de los agentes moleculares pequeños basados en yodo en función del número atómico y de la densidad electrónica. Los factores clave para la posible aplicación de los nanomateriales en la obtención de imágenes TC de rayos X son la detección y acumulación en los sitios diana, que estas presentan un tiempo de retención vascular más prolongado a comparación de otros agentes, y que permiten el seguimiento y visualización no invasivo en el área específica (Hu et al., 2020; Madkour, 2018; Schröfel et al., 2014; Yeh et al., 2012).

3.4.8 Sistemas Terapéuticos

En la nanomedicina la administración de fármacos o diversas moléculas a través de las barreras biológicas en un determinado sitio es una de las aplicaciones más importantes en la nanotecnología. Actualmente, se encuentran diversos sistemas de nanopartículas en etapas de desarrollo preclínico y clínico, tales como las nanopartículas de oro, nanopartículas cerámicas, micelas poliméricas, liposomas, puntos cuánticos y dendrímeros. Esto hace posible la aplicación de diversas formas de terapia, como la termoterapia donde son de gran interés la radioterapia, la terapia fototérmica y fotodinámica que consisten en funcionalizar a las nanopartículas para que se dirijan y hospeden en células malignas para ser calentadas en la zona específica mediante radiaciones administradas directamente al sistema de nanopartículas para obtener efectos determinados en la radiación o la quimioterapia (Zhang et al., 2008). La radioterapia (RT) es uno de los métodos menos invasivos usado en el tratamiento de varios cánceres. La RT involucra radiaciones ionizantes de alta intensidad como los rayos γ y los rayos X para ionizar componentes celulares y el agua presente en las células de los tejidos tumorales, provocando radiólisis por la formación de radicales libres y la producción de ROS que se unen al ADN, provocando la transferencia de electrones del ADN de la molécula diana y la oxidación, lo que lleva a la apoptosis de las células tumorales. Mientras que a la vez protege las células, tejidos y órganos sanos circundantes, reduciendo la dosis total de radiación y aumentando la dosis administrada focalizada a los sitios tumorales (Bai et al., 2020; Elahi et al., 2018). La terapia fototérmica (PTT), también conocida como ablación térmica o hipertermia óptica, ha atraído gran atención en la aplicación como terapia contra el cáncer ya que es de mínima invasividad. Este método permite la observación en tiempo real mediante la acumulación de los materiales en sitios

tumorales gracias a la focalización. La terapia fotodinámica (TFD) que ha sido desarrollada en las últimas décadas, se considera un tratamiento importante para su uso en enfermedades oncológicas y bacterias patógenas. La TFD consta de la luz visible, los fotosensibilizadores (FS) y el oxígeno molecular (O_2) de los tejidos. Algunos nanomateriales se han considerado como portadoras de fotosensibilizadores (PS), esto debido a sus propiedades ópticas y a que estas pueden ser recubiertas con una capa orgánica para la funcionalización de las moléculas deseadas, mejorando su capacidad para cargar fármacos PS (Arvizo et al., 2010). En las diversas terapias, las nanopartículas bajo la irradiación de fuentes de luz externa reciben luz y generan calor, lo cual puede producir citotoxicidad significativa, daño celular, incluso muerte o apoptosis inducida en las células tumorales (Elahi et al., 2018; Hu et al., 2020).

3.5 Perspectivas Futuras

El futuro de la nanotecnología farmacéutica, con respecto a las múltiples aplicaciones está constituido por varias líneas de investigación en nanocápsulas, nanocristales y nanoprecipitación, sistemas de transporte y liberación de fármacos, genes y otras moléculas, conjugados de polímeros con fármacos, proteínas y anticuerpos entre otros, impresión molecular, reparación e ingeniería de tejidos, polimerización in situ y tecnologías de liposomas, dendrimeros y emulsificación. Los futuros aprovechamientos de estas aplicaciones están relacionados con la creación de sistemas sensibles a estímulos externos o bioresponsivos para obtener dispositivos de transporte y liberación de fármacos a través de las barreras biológicas o para tratamientos focalizados para la administración terapéutica de productos (vía piel, pulmón u ojo), sistemas multifuncionales con diferentes modalidades para enfermedades específicas y sistemas nanoestructurados como biosensores o para ingeniería de tejidos. Sin embargo, la nanotecnología farmacéutica con las aplicaciones futuras continuará requiriendo de las técnicas tradicionales como los diversos estudios de estabilidad física y química, seguridad y eficacia, calidad, formas de dosificación y en la validación de métodos analíticos (Choi & Han, 2018; Singh et al., 2017; Surendranath & Valappil, 2020).

JUSTIFICACIÓN

4 Justificación

En la actualidad, las aplicaciones farmacéuticas de los nanomateriales son de suma importancia para la terapia farmacológica gracias a las diferentes posibilidades de alcance de estos sistemas en la biomedicina. Es por ello que es necesario conocer las propiedades fisicoquímicas de los materiales utilizados en la nanotecnología para poder tener una correcta caracterización e identificación para su aplicación en el campo biomédico en comparación de los materiales en bulk. La importancia de realizar la caracterización de los nanomateriales mediante los métodos analíticos disponibles radica en la necesidad de conseguir información para la evaluación eficiente del sistema. Por tal motivo en este trabajo se describen los diversos criterios de valoración fisicoquímicos, así como los métodos analíticos de caracterización de superficie y tamaño de partícula necesarios para la identificación de los nanomateriales para su uso en aplicaciones farmacéuticas.

HIPÓTESIS

5 Hipótesis

Las propiedades fisicoquímicas están determinadas por las propiedades intrínsecas y la interacción entre los nanomateriales. Las técnicas de caracterización morfológica y estructural ayudan a la estimación de la concentración del área superficial y las propiedades fisicoquímicas de los nanomateriales para brindar un estudio adecuado en la aplicación de los nanomateriales como herramientas en diversos usos en la nanomedicina.

OBJETIVOS

6 Objetivos

6.2 Objetivo General

Introducir e incorporar conocimientos en las propiedades fisicoquímicas de los nanomateriales ya establecidas en diversos estudios, así como el estudio de las técnicas de caracterización relevantes para las estimaciones necesarias previas al uso de los nanomateriales en aplicaciones farmacéuticas.

6.3 Objetivos Específicos

- I. Identificar las propiedades fisicoquímicas de los nanomateriales.
- II. Identificar las técnicas de caracterización morfológica y estructural de los nanomateriales
- III. Identificar las principales aplicaciones farmacéuticas de los nanomateriales.

RESULTADOS



Universidad Autónoma del Estado de México
Facultad de Química

Toluca, Estado de México, 14 de mayo de 2021

IBT Estefanie Calderón León

PRESENTE.

Anticipando un cordial saludo, hago de su conocimiento que se ha recibido el trabajo titulado

TEORÍAS MÉTRICAS: ANÁLISIS DE MÉTODOS DE MEDICIÓN DEL ÁREA DE SUPERFICIE PARA DETERMINAR UNA MÉTRICA ADECUADA EN LA EVALUACIÓN GEOMÉTRICA DE NANOMATERIALES

De los autores

Estefanie Calderón León y Enrique Morales Avila,

para la integración del libro "MATERIALES CON CIENCIA" editado por la Universidad Autónoma del Estado de México.

Los trabajos recopilados serán sometidos a evaluación, por lo que en breve se le realizarán observaciones y en su caso se definirá la aceptación del trabajo.

Sin otro que el particular por el momento, aprovecho la ocasión para reiterarle la seguridad de mi atenta consideración.

**ATENTAMENTE
PATRIA, CIENCIA Y TRABAJO**

"2021, Celebración de los 65 Años de la Universidad Autónoma del Estado de México"

Dr. Enrique Viguera Santiago
Integrante del comité compilador libro Materiales con Ciencia

Facultad de Química de la UAEM,
Paseo Colón Ereg, Paseo Talloca,
Col. Residencial Colón, C.P. 501 20,
Toluca, Estado de México
Tel. (722) 2175109 / 2173890
fqum@uaem.mx



CONCLUSIONES GENERALES

7 Conclusiones Generales

La nanomedicina es considerada un área de trabajo interesante, especialmente para la salud y para los sistemas de liberación de fármacos. Los nanomateriales han revolucionado el campo de la medicina debido a sus propiedades únicas que las hacen ideales para diversas aplicaciones biomédicas tales como, en la administración de fármacos, la obtención de imágenes, diagnóstico y terapéutica, debido a su diversidad de tamaños, gran área de superficie, estabilidad, baja toxicidad y propiedades ópticas. El tamaño de los sistemas en un determinado intervalo de nanómetros y en sus diferentes geometrías permite diversas ventajas en las aplicaciones farmacéuticas. Las nanopartículas pueden llegar a atravesar diversas barreras biológicas gracias a su tamaño subcelular, lo que permite el suministro eficaz de diversos agentes terapéuticos hacia determinados sitios de interés modulando las características del sistema, para poder lograr un óptimo efecto terapéutico por un tiempo específico. Entender, predecir y confirmar analíticamente la composición con la mayor precisión posible de los nanomateriales, es la clave para poder definir su función en una investigación fundamental y aplicada. Este resumen de propiedades y técnicas de caracterización de nanomateriales sirve como una herramienta para poder evaluar la composición precisa de las nanopartículas basándose en información física derivada de las diversas técnicas de caracterización y análisis de imágenes para un uso adecuado en aplicaciones farmacéuticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 Referencias Bibliográficas

- Al-Ghouti, M. A., & Da'ana, D. A. (2020). Guidelines for the use and interpretation of adsorption isotherm models: A review. *Journal of Hazardous Materials*, 393, 122383. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.122383>
- Andrade, J. D. (1985). X-ray Photoelectron Spectroscopy (XPS). In *Surface and Interfacial Aspects of Biomedical Polymers* (pp. 105–195). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-8610-0_5
- Anu Mary Ealia, S., & Saravanakumar, M. P. (2017). A review on the classification, characterisation, synthesis of nanoparticles and their application. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 263, 032019. <https://doi.org/10.1088/1757-899X/263/3/032019>
- Arvizo, R., Bhattacharya, R., & Mukherjee, P. (2010). Gold nanoparticles: opportunities and challenges in nanomedicine. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 7(6), 753–763. <https://doi.org/10.1517/17425241003777010>
- Ashokkumar, T., Arockiaraj, J., & Vijayaraghavan, K. (2016). Biosynthesis of gold nanoparticles using green roof species *Portulaca grandiflora* and their cytotoxic effects against C6 glioma human cancer cells. *Environmental Progress & Sustainable Energy*, 35(6), 1732–1740. <https://doi.org/10.1002/ep.12385>
- Astruc, D., Lu, F., & Aranzaes, J. R. (2005). Nanoparticles as Recyclable Catalysts: The Frontier between Homogeneous and Heterogeneous Catalysis. *Angewandte Chemie International Edition*, 44(48), 7852–7872. <https://doi.org/10.1002/anie.200500766>
- Ayawei, N., Ebelegi, A. N., & Wankasi, D. (2017). Modelling and Interpretation of Adsorption Isotherms. *Journal of Chemistry*, 2017, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2017/3039817>
- Baer, D. R., Gaspar, D. J., Nachimuthu, P., Techane, S. D., & Castner, D. G. (2010). Application of surface chemical analysis tools for characterization of nanoparticles. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 396(3), 983–1002. <https://doi.org/10.1007/s00216-009-3360-1>
- Baer, D.R., & Engelhard, M. H. (2010). XPS analysis of nanostructured materials and biological surfaces. *Journal of Electron Spectroscopy and Related Phenomena*, 178–179, 415–432. <https://doi.org/10.1016/j.elspec.2009.09.003>
- Baer, Donald R. (2020). Guide to making XPS measurements on nanoparticles. *Journal of Vacuum Science & Technology A*, 38(3), 031201. <https://doi.org/10.1116/1.5141419>
- Baer, Donald R., Engelhard, M. H., Johnson, G. E., Laskin, J., Lai, J., Mueller, K., Munusamy, P., Thevuthasan, S., Wang, H., Washton, N., Elder, A., Baisch, B. L., Karakoti, A., Kuchibhatla, S. V. N. T., & Moon, D. (2013). Surface characterization of nanomaterials and nanoparticles: Important needs and challenging opportunities. *Journal of Vacuum Science & Technology A: Vacuum, Surfaces, and Films*, 31(5), 050820. <https://doi.org/10.1116/1.4818423>
- Bai, X., Wang, Y., Song, Z., Feng, Y., Chen, Y., Zhang, D., & Feng, L. (2020). The Basic Properties of Gold Nanoparticles and their Applications in Tumor Diagnosis and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7), 2480. <https://doi.org/10.3390/ijms21072480>

- Baker, J., & Kudrolli, A. (2010). Maximum and minimum stable random packings of Platonic solids. *Physical Review E*, 82(6), 061304. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.82.061304>
- Barone, A. (2003). Morphological characterization of the early process of soot formation by atomic force microscopy. *Combustion and Flame*, 132(1–2), 181–187. [https://doi.org/10.1016/S0010-2180\(02\)00434-0](https://doi.org/10.1016/S0010-2180(02)00434-0)
- Bhushan, B. (2008). Nanotribology, nanomechanics and nanomaterials characterization. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 366(1869), 1351–1381. <https://doi.org/10.1098/rsta.2007.2163>
- Binnig, G., Quate, C. F., & Gerber, C. (1986). Atomic Force Microscope. *Physical Review Letters*, 56(9), 930–933. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.56.930>
- Brunauer, S., Emmett, P. H., & Teller, E. (1938). Adsorption of Gases in Multimolecular Layers. *Journal of the American Chemical Society*, 60(2), 309–319. <https://doi.org/10.1021/ja01269a023>
- Chen, D., Qiao, X., Qiu, X., & Chen, J. (2009). Synthesis and electrical properties of uniform silver nanoparticles for electronic applications. *Journal of Materials Science*, 44(4), 1076–1081. <https://doi.org/10.1007/s10853-008-3204-y>
- Choi, Y. H., & Han, H.-K. (2018). Nanomedicines: current status and future perspectives in aspect of drug delivery and pharmacokinetics. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 48(1), 43–60. <https://doi.org/10.1007/s40005-017-0370-4>
- Das, M., Shim, K. H., An, S. S. A., & Yi, D. K. (2011). Review on gold nanoparticles and their applications. *Toxicology and Environmental Health Sciences*, 3(4), 193–205. <https://doi.org/10.1007/s13530-011-0109-y>
- de Sá, A., Abreu, A. S., Moura, I., & Machado, A. V. (2017). Polymeric materials for metal sorption from hydric resources. In *Water Purification* (pp. 289–322). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804300-4.00008-3>
- Dienerowitz, M. (2008). Optical manipulation of nanoparticles: a review. *Journal of Nanophotonics*, 2(1), 021875. <https://doi.org/10.1117/1.2992045>
- Do, D. D. (1998). *Adsorption Analysis: Equilibria and Kinetics* (Vol. 2). PUBLISHED BY IMPERIAL COLLEGE PRESS AND DISTRIBUTED BY WORLD SCIENTIFIC PUBLISHING CO. <https://doi.org/10.1142/p111>
- Elahi, N., Kamali, M., & Baghersad, M. H. (2018). Recent biomedical applications of gold nanoparticles: A review. *Talanta*, 184, 537–556. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.02.088>
- Fahmy, T. M., Fong, P. M., Goyal, A., & Saltzman, W. M. (2005). Targeted for drug delivery. *Materials Today*, 8(8), 18–26. [https://doi.org/10.1016/S1369-7021\(05\)71033-6](https://doi.org/10.1016/S1369-7021(05)71033-6)
- Fakher, S., & Imqam, A. (2020). A review of carbon dioxide adsorption to unconventional shale rocks methodology, measurement, and calculation. *SN Applied Sciences*, 2(1), 5. <https://doi.org/10.1007/s42452-019-1810-8>
- Fasting, C., Schalley, C. A., Weber, M., Seitz, O., Hecht, S., Koksche, B., Dervedde, J., Graf, C., Knapp, E.-W., & Haag, R. (2012). Multivalency as a Chemical Organization and Action Principle. *Angewandte Chemie International Edition*, 51(42), 10472–10498.

<https://doi.org/10.1002/anie.201201114>

- Gatoo, M. A., Naseem, S., Arfat, M. Y., Mahmood Dar, A., Qasim, K., & Zubair, S. (2014). Physicochemical Properties of Nanomaterials: Implication in Associated Toxic Manifestations. *BioMed Research International*, 2014, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2014/498420>
- Giljohann, D. A., Seferos, D. S., Daniel, W. L., Massich, M. D., Patel, P. C., & Mirkin, C. A. (2010). Gold nanoparticles for biology and medicine. In *Angewandte Chemie - International Edition* (Vol. 49, Issue 19, pp. 3280–3294). <https://doi.org/10.1002/anie.200904359>
- Grobelny, J., DelRio, F. W., Pradeep, N., Kim, D.-I., Hackley, V. A., & Cook, R. F. (2011). *Size Measurement of Nanoparticles Using Atomic Force Microscopy* (pp. 71–82). https://doi.org/10.1007/978-1-60327-198-1_7
- Gross, E., Dean Toste, F., & Somorjai, G. A. (2015). Polymer-Encapsulated Metallic Nanoparticles as a Bridge Between Homogeneous and Heterogeneous Catalysis. *Catalysis Letters*, 145(1), 126–138. <https://doi.org/10.1007/s10562-014-1436-9>
- Guo, D., Xie, G., & Luo, J. (2014). Mechanical properties of nanoparticles: basics and applications. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 47(1), 013001. <https://doi.org/10.1088/0022-3727/47/1/013001>
- Hall, J. B., Dobrovolskaia, M. A., Patri, A. K., & McNeil, S. E. (2007). Characterization of nanoparticles for therapeutics. *Nanomedicine*, 2(6), 789–803. <https://doi.org/10.2217/17435889.2.6.789>
- Hoo, C. M., Starostin, N., West, P., & Mecartney, M. L. (2008). A comparison of atomic force microscopy (AFM) and dynamic light scattering (DLS) methods to characterize nanoparticle size distributions. *Journal of Nanoparticle Research*, 10(S1), 89–96. <https://doi.org/10.1007/s11051-008-9435-7>
- Hossain, S., Kurashige, W., Wakayama, S., Kumar, B., Nair, L. V., Niihori, Y., & Negishi, Y. (2016). Ligand Exchange Reactions in Thiolate-Protected Au 25 Nanoclusters with Selenolates or Tellurolates: Preferential Exchange Sites and Effects on Electronic Structure. *The Journal of Physical Chemistry C*, 120(45), 25861–25869. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.6b08636>
- Hu, X., Zhang, Y., Ding, T., Liu, J., & Zhao, H. (2020). Multifunctional Gold Nanoparticles: A Novel Nanomaterial for Various Medical Applications and Biological Activities. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00990>
- Inkson, B. J. (2016). Scanning electron microscopy (SEM) and transmission electron microscopy (TEM) for materials characterization. In *Materials Characterization Using Nondestructive Evaluation (NDE) Methods* (pp. 17–43). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100040-3.00002-X>
- Iskandar, F. (2009). Nanoparticle processing for optical applications – A review. *Advanced Powder Technology*, 20(4), 283–292. <https://doi.org/10.1016/j.apt.2009.07.001>
- ISWANDANA, R., NURSELVIANA, R., & SUTRIYO, S. (2020). SYNTHESIS AND STABILITY OF RESVERATROL-CONJUGATED GOLD NANOPARTICLES MODIFIED WITH POLYETHYLENE GLYCOL. *International Journal of Applied*

Pharmaceutics, 230–236. <https://doi.org/10.22159/ijap.2020.v12s1.FF050>

- Jáuregui-haza, U. J., & Oropesa Nuñez, R. (2012). Las nanopartículas como portadores de fármacos : características y perspectivas Nanoparticles as drug carriers : characteristics and perspectives. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, 43(3).
- Jianlong, W., Xinmin, Z., Decai, D., & Ding, Z. (2001). Bioadsorption of lead(II) from aqueous solution by fungal biomass of *Aspergillus niger*. *Journal of Biotechnology*, 87(3), 273–277. [https://doi.org/10.1016/S0168-1656\(00\)00379-5](https://doi.org/10.1016/S0168-1656(00)00379-5)
- Jones, D. E., Ghandehari, H., & Facelli, J. C. (2016). A review of the applications of data mining and machine learning for the prediction of biomedical properties of nanoparticles. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 132, 93–103. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2016.04.025>
- Kelly, K. L., Coronado, E., Zhao, L. L., & Schatz, G. C. (2003). The Optical Properties of Metal Nanoparticles: The Influence of Size, Shape, and Dielectric Environment. *The Journal of Physical Chemistry B*, 107(3), 668–677. <https://doi.org/10.1021/jp026731y>
- Khan, A. I., & Valan Arasu, A. (2019). A review of influence of nanoparticle synthesis and geometrical parameters on thermophysical properties and stability of nanofluids. *Thermal Science and Engineering Progress*, 11, 334–364. <https://doi.org/10.1016/j.tsep.2019.04.010>
- Khan, A., Rashid, R., Murtaza, G., & Zahra, A. (2014). Gold Nanoparticles: Synthesis and Applications in Drug Delivery. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13(7), 1169. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v13i7.23>
- Khan, I., Saeed, K., & Khan, I. (2019). Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(7), 908–931. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2017.05.011>
- Kim, B. Y. S., Rutka, J. T., & Chan, W. C. W. (2010). Current concepts: Nanomedicine. In *New England Journal of Medicine* (Vol. 363, Issue 25, pp. 2434–2443). <https://doi.org/10.1056/NEJMra0912273>
- Kisuuk, P. (1958). The sticking probabilities of gases chemisorbed on the surfaces of solids—II. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 5(1–2), 78–84. [https://doi.org/10.1016/0022-3697\(58\)90132-X](https://doi.org/10.1016/0022-3697(58)90132-X)
- Ku, B. K. (2010). Determination of the ratio of diffusion charging-based surface area to geometric surface area for spherical particles in the size range of 100–900nm. *Journal of Aerosol Science*, 41(9), 835–847. <https://doi.org/10.1016/j.jaerosci.2010.05.008>
- Langmuir, I. (1916). THE CONSTITUTION AND FUNDAMENTAL PROPERTIES OF SOLIDS AND LIQUIDS. PART I. SOLIDS. *Journal of the American Chemical Society*, 38(11), 2221–2295. <https://doi.org/10.1021/ja02268a002>
- Li, X., Liu, W., Sun, L., Aifantis, K. E., Yu, B., Fan, Y., Feng, Q., Cui, F., & Watari, F. (2015). Effects of physicochemical properties of nanomaterials on their toxicity. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 103(7), 2499–2507. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35384>
- Lin, P.-C., Lin, S., Wang, P. C., & Sridhar, R. (2014). Techniques for physicochemical characterization of nanomaterials. *Biotechnology Advances*, 32(4), 711–726. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2013.11.006>

- Locardi, F., Canepa, E., Villa, S., Nelli, I., Lambruschini, C., Ferretti, M., & Canepa, F. (2018). Thermogravimetry and evolved gas analysis for the investigation of ligand-exchange reaction in thiol-functionalized gold nanoparticles. *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, *132*, 11–18. <https://doi.org/10.1016/j.jaap.2018.03.023>
- López-Luna, J., Ramírez-Montes, L. E., Martínez-Vargas, S., Martínez, A. I., Mijangos-Ricardez, O. F., González-Chávez, M. del C. A., Carrillo-González, R., Solís-Domínguez, F. A., Cuevas-Díaz, M. del C., & Vázquez-Hipólito, V. (2019). Linear and nonlinear kinetic and isotherm adsorption models for arsenic removal by manganese ferrite nanoparticles. *SN Applied Sciences*, *1*(8), 950. <https://doi.org/10.1007/s42452-019-0977-3>
- Luo, P., Liu, Y., Xia, Y., Xu, H., & Xie, G. (2014). Aptamer biosensor for sensitive detection of toxin A of *Clostridium difficile* using gold nanoparticles synthesized by *Bacillus stearothermophilus*. *Biosensors and Bioelectronics*, *54*, 217–221. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2013.11.013>
- Madkour, L. H. (2018). Applications of gold nanoparticles in medicine and therapy. *Pharmacy & Pharmacology International Journal*, *6*(3). <https://doi.org/10.15406/ppij.2018.06.00172>
- McKay, G., Blair, H. S., & Gardner, J. R. (1982). Adsorption of dyes on chitin. I. Equilibrium studies. *Journal of Applied Polymer Science*, *27*(8), 3043–3057. <https://doi.org/10.1002/app.1982.070270827>
- Mohanraj, V. J., & Chen, Y. (2007). Nanoparticles - A review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, *5*(1). <https://doi.org/10.4314/tjpr.v5i1.14634>
- Mourdikoudis, S., Pallares, R. M., & Thanh, N. T. K. (2018). Characterization techniques for nanoparticles: comparison and complementarity upon studying nanoparticle properties. *Nanoscale*, *10*(27), 12871–12934. <https://doi.org/10.1039/C8NR02278J>
- Na, H. Bin, Song, I. C., & Hyeon, T. (2009). Inorganic Nanoparticles for MRI Contrast Agents. *Advanced Materials*, *21*(21), 2133–2148. <https://doi.org/10.1002/adma.200802366>
- Palchoudhury, S., Baalousha, M., & Lead, J. R. (2015). *Methods for Measuring Concentration (Mass, Surface Area and Number) of Nanomaterials* (pp. 153–181). <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-099948-7.00005-1>
- Pennell, K. D. (2018). *2.5 Specific Surface Area* (pp. 295–315). <https://doi.org/10.2136/sssabookser5.4.c13>
- Poonam, & Kumar, N. (2020). Application of Biosorption Technique for Removal of Heavy Metals Present in Water or Wastewater. In *Contaminants and Clean Technologies* (pp. 279–306). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9780429275852-17>
- Qiao, R., Yang, C., & Gao, M. (2009). Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: from preparations to in vivo MRI applications. *Journal of Materials Chemistry*, *19*(35), 6274. <https://doi.org/10.1039/b902394a>
- Rahme, K., Chen, L., Hobbs, R. G., Morris, M. A., O'Driscoll, C., & Holmes, J. D. (2013). PEGylated gold nanoparticles: polymer quantification as a function of PEG lengths and nanoparticle dimensions. *RSC Adv.*, *3*(17), 6085–6094. <https://doi.org/10.1039/C3RA22739A>
- Rao, A., Schoenenberger, M., Gneco, E., Glatzel, T., Meyer, E., Brändlin, D., & Scandella, L. (2007). Characterization of nanoparticles using Atomic Force Microscopy. *Journal of*

Physics: Conference Series, 61, 971–976. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/61/1/192>

- Rasmussen, K., Rauscher, H., Mech, A., Riego Sintés, J., Gilliland, D., González, M., Kearns, P., Moss, K., Visser, M., Groenewold, M., & Bleeker, E. A. J. (2018). Physico-chemical properties of manufactured nanomaterials - Characterisation and relevant methods. An outlook based on the OECD Testing Programme. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 92, 8–28. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.10.019>
- Saha, K., Agasti, S. S., Kim, C., Li, X., & Rotello, V. M. (2012). Gold Nanoparticles in Chemical and Biological Sensing. *Chemical Reviews*, 112(5), 2739–2779. <https://doi.org/10.1021/cr2001178>
- Salem, H. S., & Chilingarian, G. V. (1999). Determination of specific surface area and mean grain size from well-log data and their influence on the physical behavior of offshore reservoirs. *Journal of Petroleum Science and Engineering*, 22(4), 241–252. [https://doi.org/10.1016/S0920-4105\(98\)00084-9](https://doi.org/10.1016/S0920-4105(98)00084-9)
- Schmid, G., & Simon, U. (2005). Gold nanoparticles: assembly and electrical properties in 1–3 dimensions. *Chem. Commun.*, 6, 697–710. <https://doi.org/10.1039/B411696H>
- Schröfel, A., Kratošová, G., Šafařík, I., Šafaříková, M., Raška, I., & Šor, L. M. (2014). Applications of biosynthesized metallic nanoparticles – A review. *Acta Biomaterialia*, 10(10), 4023–4042. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.05.022>
- Shaji, A., & Zachariah, A. K. (2017). Surface Area Analysis of Nanomaterials. In *Thermal and Rheological Measurement Techniques for Nanomaterials Characterization* (pp. 197–231). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-46139-9.00009-8>
- Shin, S., Song, I., & Um, S. (2015). Role of Physicochemical Properties in Nanoparticle Toxicity. *Nanomaterials*, 5(3), 1351–1365. <https://doi.org/10.3390/nano5031351>
- Simkó, M., Nosske, D., & Kreyling, W. (2014). Metrics, Dose, and Dose Concept: The Need for a Proper Dose Concept in the Risk Assessment of Nanoparticles. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11(4), 4026–4048. <https://doi.org/10.3390/ijerph110404026>
- Singh, V. K., Saini, A., & Chandra, R. (2017). The Implications and Future Perspectives of Nanomedicine for Cancer Stem Cell Targeted Therapies. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 4. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2017.00052>
- Sokolov, S. V., Batchelor-McAuley, C., Tschulik, K., Fletcher, S., & Compton, R. G. (2015). Are Nanoparticles Spherical or Quasi-Spherical? *Chemistry - A European Journal*, 21(30), 10741–10746. <https://doi.org/10.1002/chem.201500807>
- Sundaresan, A., Bhargavi, R., Rangarajan, N., Siddesh, U., & Rao, C. N. R. (2006). Ferromagnetism as a universal feature of nanoparticles of the otherwise nonmagnetic oxides. *Physical Review B*, 74(16), 161306. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.74.161306>
- Sundaresan, A., & Rao, C. N. R. (2009). Ferromagnetism as a universal feature of inorganic nanoparticles. *Nano Today*, 4(1), 96–106. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2008.10.002>
- Surendranath, A., & Valappil, M. P. (2020). *Nanomedicine: Challenges and Future Perspectives* (pp. 451–476). https://doi.org/10.1007/978-3-030-41464-1_19

- Tan, J., Shah, S., Thomas, A., Ou-Yang, H. D., & Liu, Y. (2013). The influence of size, shape and vessel geometry on nanoparticle distribution. *Microfluidics and Nanofluidics*, 14(1–2), 77–87. <https://doi.org/10.1007/s10404-012-1024-5>
- Tavassoli Hojati, S., Alaghemand, H., Hamze, F., Ahmadian Babaki, F., Rajab-Nia, R., Rezvani, M. B., Kaviani, M., & Atai, M. (2013). Antibacterial, physical and mechanical properties of flowable resin composites containing zinc oxide nanoparticles. *Dental Materials*, 29(5), 495–505. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2013.03.011>
- Thomas Webster, T. J. (2010). Mechanical properties of dispersed ceramic nanoparticles in polymer composites for orthopedic applications. *International Journal of Nanomedicine*, 299. <https://doi.org/10.2147/IJN.S9882>
- Tiab, D., & Donaldson, E. C. (2016). Shale-Gas Reservoirs. In *Petrophysics* (pp. 719–774). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803188-9.00012-7>
- Torquato, S., & Jiao, Y. (2009). Dense packings of polyhedra: Platonic and Archimedean solids. *Physical Review E*, 80(4), 041104. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.80.041104>
- Vannice, M. A. (2005). Adsorption and Desorption Processes. In *Kinetics of Catalytic Reactions* (pp. 87–105). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-0-387-25972-7_5
- Verschoor, A. J., Harper, S., Delmaar, C. J. E., Park, M. V. D. Z., Sips, A. J. A. M., Vijver, M. G., & Peijnenburg, W. J. G. M. (2019). Systematic selection of a dose metric for metal-based nanoparticles. *NanoImpact*, 13, 70–75. <https://doi.org/10.1016/j.impact.2019.01.002>
- Vijayaraghavan, K., & Ashokkumar, T. (2017). Plant-mediated biosynthesis of metallic nanoparticles: A review of literature, factors affecting synthesis, characterization techniques and applications. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 5(5), 4866–4883. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2017.09.026>
- Wang, Y., Black, K. C. L., Luehmann, H., Li, W., Zhang, Y., Cai, X., Wan, D., Liu, S.-Y., Li, M., Kim, P., Li, Z.-Y., Wang, L. V., Liu, Y., & Xia, Y. (2013). Comparison Study of Gold Nanohexapods, Nanorods, and Nanocages for Photothermal Cancer Treatment. *ACS Nano*, 7(3), 2068–2077. <https://doi.org/10.1021/nn304332s>
- Whitesides, G. (2005). Nanoscience, Nanotechnology, and Chemistry. *Small*, 1(2), 172–179. <https://doi.org/10.1002/sml.200400130>
- Yeh, Y.-C., Creran, B., & Rotello, V. M. (2012). Gold nanoparticles: preparation, properties, and applications in bionanotechnology. *Nanoscale*, 4(6), 1871–1880. <https://doi.org/10.1039/C1NR11188D>
- Zeng, S., Yong, K.-T., Roy, I., Dinh, X.-Q., Yu, X., & Luan, F. (2011). A Review on Functionalized Gold Nanoparticles for Biosensing Applications. *Plasmonics*, 6(3), 491–506. <https://doi.org/10.1007/s11468-011-9228-1>
- Zhang, L., Gu, F., Chan, J., Wang, A., Langer, R., & Farokhzad, O. (2008). Nanoparticles in Medicine: Therapeutic Applications and Developments. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 83(5), 761–769. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100400>
- zur Mühlen, A., zur Mühlen, E., Niehus, H., & Mehnert, W. (1996). Atomic force microscopy studies of solid lipid nanoparticles. *Pharmaceutical Research*, 13(9), 1411–1416. <https://doi.org/10.1023/a:1016042504830>