

**HIDROXIAPATITA-FeO_x: ¿POTENCIAL BIOMATERIAL CON RESPUESTA
MAGNÉTICA?**



MARÍA LUISA MUÑOZ LEÓN

UNIVERSIDAD DEL CAUCA
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES, EXACTAS Y DE LA EDUCACIÓN
DEPARTAMENTO DE FÍSICA
POPAYÁN
2024

**HIDROXIAPATITA-FeO_x: ¿POTENCIAL BIOMATERIAL CON RESPUESTA
MAGNÉTICA?**

María Luisa Muñoz León

**Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de Ingeniera
Física**

Directora

Dra. Claudia Fernanda Villaquirán Raigoza

Codirector

Dr. Diego Fernando Coral

Grupo de Investigación en Ciencia y Tecnología de Materiales Cerámicos (CYTEMAC)

UNIVERSIDAD DEL CAUCA

FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES, EXACTAS Y DE LA EDUCACIÓN

DEPARTAMENTO DE FÍSICA

POPAYÁN

2024

Nota de aceptación

Dra. Claudia Fernanda Villaquirán
Directora

Dr. Diego Fernando Coral
Co-Director

Dra. Alejandra Guerrero Duymovic
Jurado

Dr. Diego Mauricio Sandoval
Jurado

Popayán, 13 de marzo de 2024

Dedicatoria

A mi querida tía,

Quien ha sido mi guía en la vida. A través de sus cuidados, amor y sabiduría, me ha moldeado en quien soy hoy.

A mis padres,

Pilares de mi vida y mi apoyo incondicional.

A mi hermano

Mi compañero de vida.

Gracias por siempre estar.

Agradecimientos

A mi familia, mi tía Nancy, mis padres hermanos y tíos por brindarme su fuerza y aliento en los momentos más difíciles.

A la profe Claudia por su dedicación, entrega, voluntad y vocación con cada uno de sus estudiantes, al igual que a la Sra. Marga por todas las atenciones prestadas.

A la Universidad del Cauca por concebir mi formación académica y personal. A los docentes del departamento de física que además de ser excelentes docentes fueron mis guías.

A mis amigos de la Universidad, Sofía y Sebitas por ser mis mejores amigos durante estos años, por tantas risas compartidas a pesar de los momentos más estresantes durante la carrera y vida personal.

Al grupo y semillero de investigación en Ciencia y Tecnología De Materiales Cerámicos CYTEMAC, en especial a Paula no solo por ser mi mentora sino una de mis mejores amigas, a Duvan y a Santi por la alegría a pesar de los momentos difíciles en las arduas jornadas dentro del laboratorio.

A la Universidad Autónoma de México UNAM, por la oportunidad de desarrollar mi trabajo de grado en sus instalaciones.

Al Dr. Mario Enrique Rodríguez por la paciencia y empatía por cada uno de sus estudiantes extranjeros, gracias por la experiencia y por expandir mis oportunidades futuras.

A mis compañeros del Centro de Física Aplicada CFATA por hacerme una más del grupo y por su amabilidad y valiosa amistad, en especial a Porfi por su calidad de persona, nobleza y sensatez.

Al Mg. Gerardo Antonio Fonseca por su disposición y amabilidad.

Tabla de contenido

Resumen	13
Introducción	15
Capítulo I Marco teórico.....	17
1.1 Nanopartículas(NPs)	19
1.2 Naopartícula magnéticas	21
1.3 Nanopartículas de Óxido de Hierro (IONPs)	30
1.4 Hidroxiapatita nanoparticulada (HAp).....	35
1.5 Síntesis de nanopartículas cerámicas	37
1.5.1 Método de coprecipitación controlada.....	37
1.6 Métodos de caracterización	39
1.6.1 Difracción de rayos X.	39
1.6.2 Análisis Williamson-Hall (W-H))	40
1.6.3 Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR).....	41
1.6.4 Espectroscopia Raman	41
1.6.5 Potencial Zeta	42
1.6.6 Microscopía electrónica de Barrido (MEB).....	44
1.6.7 Microscopía electrónica de transmisión (TEM)	44
1.6.8 Magnetómetro de Muestra Vibrante (VSM)	46
Capítulo II Metodología.....	47
2.1 Síntesis por el método de coprecipitación contralada.....	49
2.1.1 Síntesis de las IONPs	49
2.1.2 Síntesis de la HAp.....	51
2.1.3 Síntesis de IONP-HAp.....	52
2.2 Caracterización de las muestras.....	54
2.2.1 Difracción de rayos X (DRX).....	54
2.2.2 Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR)	55
2.2.3 Espectroscopía RAMAN.....	56
2.2.4 Potencial Zeta	57
2.2.5 Microscopía electrónica de barrido (MEB).....	57
2.2.6 Microscopía electrónica de transmisión (TEM)	58
2.2.7 Magnetómetro de Muestra Vibrante (VSM)	59

Capítulo III Análisis y resultados	61
3.1 Sistema IONPs.....	63
3.2 Sistema HAp.....	70
3.3 Sistema compuesto IONps-HAp.....	77
Capítulo IV Conclusiones	87
Capítulo V Referencias	91

Resumen

Las nanopartículas de magnetita (IONPs) se caracterizan por su alta magnetización de saturación, compatibilidad con sistemas biológicos y sus propiedades magnéticas únicas a escala nanométrica; cualidades que las posicionan como verdaderas protagonistas en un amplio escenario de aplicaciones biomédicas entre los que se cuentan la entrega controlada de medicamentos, la hipertermia, las imágenes de resonancia magnética y la separación celular, estas diminutas partículas son la punta de lanza de la innovación en muchas áreas de la medicina. Sin embargo, hay desafíos por superar como su tendencia a la agregación, sus propiedades coloidales, químicas y toxicidad. Para ello, se han utilizado diversos enfoques, incluyendo recubrimientos poliméricos y matrices inorgánicas, entre estos materiales la hidroxiapatita (HAp) se destaca como un material inorgánico ideal, debido a su biocompatibilidad y capacidad para emular la estructura cristalina del hueso natural. La combinación de IONPs con HAp ofrece un compuesto estable y versátil, con potencial uso como biomaterial. El presente trabajo se enfoca en la obtención y caracterización del material compuesto IONPs-HAp. Por el método de coprecipitación fueron sintetizados tres materiales: IONPs, HAp y el compuesto IONPs-HAp, que se caracterizaron por técnicas de difracción de rayos X (DRX), espectroscopía de infrarrojo con transformada de Fourier (FTIR), potencial zeta, microscopía electrónica de barrido (MEB), microscopía electrónica de transmisión (TEM) y magnetometría de muestra vibrante (VSM). La caracterización físico-química del recubrimiento permitió determinar su potencial uso como biomaterial, debido a su respuesta a campos magnéticos externos. Los resultados sugieren que estos compuestos podrían ser prometedores, ofreciendo propiedades magnéticas controlables y mejorando la biocompatibilidad de las IONPs. Este estudio representa un avance significativo en la búsqueda de biomateriales más eficientes y seguros para aplicaciones clínicas.

Introducción

Las nanopartículas magnéticas de óxido de hierro (IONPs) son materiales prometedores para una amplia gama de aplicaciones debido a sus características únicas, incluida su alta magnetización de saturación, que las hace fácilmente operables por la aplicación de un campo magnético y su baja toxicidad [1, 2, 3]. Entre sus aplicaciones se encuentran el área biomédica, entrega focalizada de fármacos [4, 5], modificación de ADN/ARN [6, 7, 8], hipertermia [9, 10], imágenes por resonancia magnética [11], separación celular [12], etc.

Aunque las IONPs pueden prepararse fácilmente por métodos químicos, es necesario desarrollar diferentes recubrimientos en la superficie de las partículas para evitar su agregación y mejorar sus propiedades coloidales y químicas. El recubrimiento de las partículas con capa de adsorción proporciona una mayor resistencia contra la agregación. En medio acuoso, pueden utilizarse capas de estabilización electrostáticas, estéricas o combinadas; cuanto más gruesa es la capa, mayor es la estabilidad [13].

Existen numerosos enfoques empleados para la modificación de la superficie de las IONPs que implican el empleo de cerámicas, polímeros, compuestos, etc. Entre los polímeros se destacan el polietilenglicol, el dextrano, el alcohol polivinílico, la polivinilpirrolidona, el almidón, etc. Sin embargo, el recubrimiento polimérico puede disolverse fácilmente debido a cambios de pH, temperatura, reacciones químicas o enzimáticas, solubilidad en fluidos corporales, etc. Una matriz inorgánica podría ser un material de recubrimiento eficaz para crear nanoestructuras uniformes, ultrafinas y dispersas [14]. Aunque se han estudiado muchos materiales inorgánicos para este fin, la hidroxiapatita (HAp) es uno de los materiales inorgánicos más adecuados debido a su excelente biocompatibilidad, bioactividad y osteoconductividad [14]. La HAp es el principal mineral componente inorgánico de la matriz extracelular a base de fosfato de calcio que se produce abundantemente en huesos y dientes de mamíferos [15].

En su tamaño nanoestructurado la HAp tiene propiedades biocompatibles, biodegradables, presenta baja solubilidad en agua, alta estabilidad en condiciones reductoras, oxidantes y bajo costo [16], además puede imitar la fase cristalina del hueso natural y crear uniones óseas, sumado a ello muestra la capacidad de funcionalización de la superficie y buena osteoinductividad, estas

características han contribuido al inmenso interés para uso en aplicaciones biomédicas como la reparación de tejidos duros como el hueso [17, 18, 19]. Sin embargo, sus propiedades mecánicas son limitadas debido a su inherente fragilidad [20]. Por esta razón, se han desarrollado compuestos con otros materiales, destacando entre ellos las IONPs [21, 22, 23]. Esta unión resulta provechosa, ya que una superficie funcional enriquecida con grupos fosfatos exhibe una alta afinidad hacia los iones metálicos, logrando una conexión sólida mediante interacciones electrostáticas [24]. Este resultado se traduce en la creación de un compuesto estable y versátil [1].

La síntesis convencional consta de procesos que requieren largo tiempo de reacción para completar la formación de los sistemas, además son necesarios tratamientos térmicos agresivos durante largos períodos de tiempo para lograr el objetivo final [25].

En este documento se presenta un método sencillo para obtener compuestos de IONPs-HAp, a baja temperatura lo que resulta en un pequeño tamaño de partícula, alta superficie específica y cierto grado de amorficidad, que le proporciona al sistema características únicas. La posibilidad de obtener este sistema de forma más eficiente abre nuevas perspectivas y posibilidades en su diseño y aplicación.

En este documento se detalla el proceso de obtención y caracterización de tres sistemas: (i) Nanopartículas de magnetita (IONPs), (ii) Hidroxiapatita (HAp) y (iii) IONPs-HAp, los tres sistemas fueron obtenidos por el método de coprecipitación química. Para una mejor comprensión del desarrollo de este trabajo, en el capítulo 1 se encuentran los fundamentos teóricos básicos: una revisión conceptual y generalidades sobre los materiales de interés. Adicionalmente, se presentan los métodos de obtención, procesamiento y caracterización utilizados en este trabajo. En el capítulo 2 se describe la metodología seguida en el proceso de obtención y procesamiento de los polvos cerámicos y del material compuesto, también se describen las técnicas y equipos utilizados para la caracterización de los sistemas obtenidos. En el capítulo 3 se analizan los resultados de las caracterizaciones realizadas a cada una de las muestras. Finalmente, se presentan las conclusiones y las referencias utilizadas en el desarrollo de este trabajo de grado.

Capítulo I

Marco teórico

Los nanomateriales son materiales con dimensiones de nanoescala en los que, las propiedades de la superficie o de la interfaz predominan sobre las propiedades volumétricas resultando en comportamientos que difieren de los comportamientos de la materia a mayor escala. La extensa área superficial de estos nanomateriales puede dar lugar a novedosas propiedades físicas y químicas, como el aumento de la actividad catalítica, la solubilidad mejorada o un comportamiento óptico diferente. Los nanomateriales, en forma de nanopartículas sintéticas se encuentran en una amplia variedad de productos como textiles, pinturas, protectores solares y productos usados en el área de la salud. Actualmente, se encuentran en desarrollo investigaciones sobre el uso de nanomateriales para el almacenamiento y la conversión de energía, productos farmacéuticos, aplicaciones en ciencias biológicas, paneles solares, catálisis y materiales compuestos, entre otros. En este capítulo serán descritos los temas relevantes de este trabajo de grado como lo son las nanopartículas, específicamente nanopartículas de hierro y de hidroxiapatita, así como el método de síntesis utilizado en su obtención y los métodos de caracterización empleados para conocer sus propiedades.

1.1 Nanopartículas (NPs):

El prefijo nano se usa para referirse a objetos, sistemas o fenómenos característicos de la escala nanométrica, teniendo en cuenta que, como unidad, el nanómetro (nm) es igual a 10^{-9} metros (m) [26]. En el ámbito de la ciencia de los materiales, puede definirse como nano a todo material “natural o manufacturado donde una o más dimensiones externas están en el rango de 1 a 100 nm” según la Comisión de la Unión Europea [27].

Desde hace aproximadamente 4000 años el ser humano ha usado NPs sin ser consciente de ello, un ejemplo es el uso de los minerales de arcilla que contienen NPs basadas en silicatos, específicamente filosilicatos imperfectos, usados en campos como la construcción, la medicina y el arte. Otro ejemplo es el tinte de cabello basado en plomo utilizado en el antiguo Egipto, que contenía nanocristales de sulfuro de plomo [28]; también en la antigua Roma (siglo IV) se fabricó la copa de Licurgo de un material de vidrio dicróico, la cual presenta un tono rojizo cuando la copa es iluminada desde atrás y verde cuando se la ilumina frontalmente, este efecto se debe a las NPs de oro y plata que forman parte de su microestructura [29].

A pesar de estos ejemplos omnipresentes, el estudio formal de las NPs se convirtió en un campo académico riguroso solo a finales del siglo XX, cuando la disponibilidad de las técnicas modernas de caracterización equipó a los investigadores con herramientas adecuadas para analizar objetos

de tamaño nanométrico [30]. Las NPs pueden obtenerse de forma sintética mediante el uso de diversos métodos de síntesis, los cuales se pueden dividir en dos grupos, *Top-Down* o de arriba hacia abajo y *Bottom-Up* o de abajo hacia arriba, como se expone la Figura 1.1:

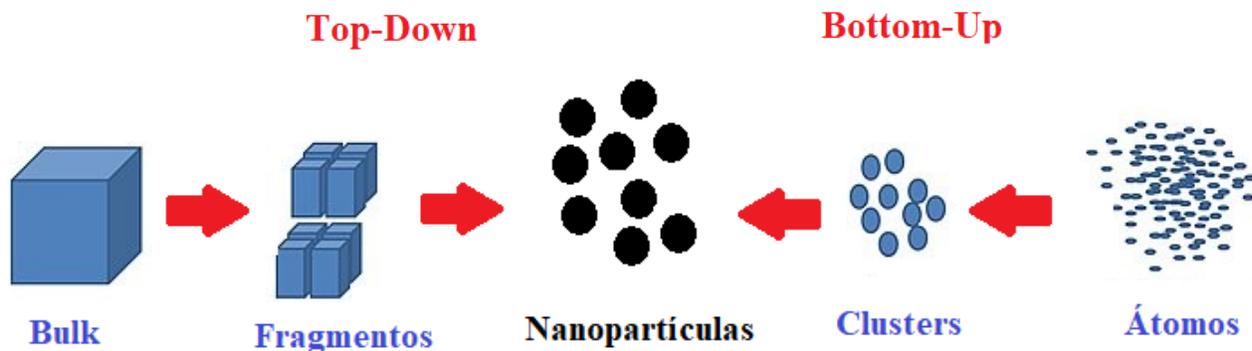


Figura 1.1 Enfoque *Top-Down* y *Bottom-Up* para la síntesis de NPs.

A través del enfoque *Top-Down*, el material inicial, que posee un tamaño considerable o en bloque, experimenta una transformación hasta alcanzar dimensiones nanométricas mediante la reducción sistemática de su tamaño. La elaboración de NPs se sustenta en la disminución del tamaño del material mediante diversas intervenciones físicas y químicas, abarcando métodos como la molienda mecánica, la ablación térmica y la ablación láser. Aunque estos métodos son fáciles de realizar, no son muy usados para preparar NPs, ya que lograr la uniformidad en ese rango de tamaños puede ser complicado; además, durante este método hay un cambio en la química de la superficie y las propiedades fisicoquímicas de las NPs obtenidas [31].

Por otro lado, los métodos que utilizan la aproximación *Bottom-Up* para la síntesis de NPs utilizan procedimientos químicos. Por lo general, inician con la obtención de iones metálicos a partir de los precursores, seguido por su agregación controlada en clústeres para luego obtener las NPs. El método químico es el más conveniente para la obtención de NPs uniformes [32]. Los métodos representativos de esta aproximación son: la deposición química de vapor o CVD, hidrotermal, sol-gel y coprecipitación, este último es uno de los métodos de síntesis más usados, a causa de su facilidad y rapidez en la preparación, no requiere de alta temperatura, es energéticamente eficiente, presenta la posibilidad de modificación superficial de las partículas y se obtiene una alta homogeneidad [33]. La coprecipitación química se ha usado desde 1981, cuando se reportó la síntesis de NPs en medios ácidos y alcalinos, este enfoque todavía se utiliza para obtener sistemas nanoparticulados [34]. Según el método de síntesis se obtienen NPs de diversa composición, forma, tamaño y distribución de tamaño, estos aspectos influyen en las propiedades ópticas,

catalíticas, electrónicas y/o magnéticas de estos materiales, siendo distintas de las que poseen sus homólogos a escala macroscópica [35].

1.2 Nanopartículas magnéticas:

El análisis de la respuesta magnética de los materiales ha sido objeto de una profunda investigación que se remonta a tiempos antiguos, iniciándose con el estudio de la extracción de minerales, especialmente de la magnetita o piedra imán. La magnetita fue descubierta en la antigua Grecia, específicamente en la ciudad de Magnes, de la cual deriva su nombre. Este material no solo se utilizó como brújula de navegación en sus primeras aplicaciones, sino que también se convirtió en una valiosa fuente de hierro en esa época [36].

El magnetismo es un fenómeno caracterizado por la presencia de fuerzas atractivas y/o repulsivas en los materiales, causadas por la interacción de las partículas que conforman su estructura atómica, con un campo magnético externo. La base de este comportamiento está en los dipolos magnéticos presentes en los materiales; un dipolo magnético, Figura 1.2, es similar a un imán diminuto de dimensiones microscópicas a subatómicas [37].

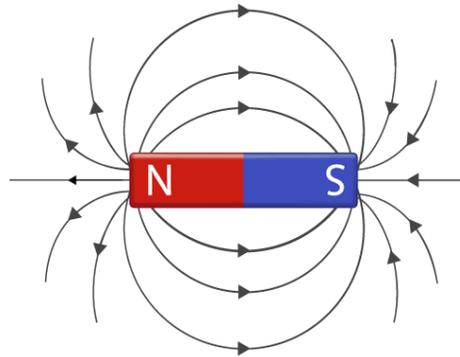


Figura 1.2 Dipolo magnético [35].

Los electrones que circulan alrededor de los núcleos atómicos, los electrones que giran sobre sus ejes y los núcleos atómicos en rotación son dipolos magnéticos. La suma de estos efectos puede anularse, de modo que un determinado tipo de átomo puede no ser un dipolo magnético. Si no se anulan por completo, el átomo es un dipolo magnético permanente, como lo son los átomos de hierro. Microscópicamente, dentro del material en bloque se forman pequeñas áreas denominadas dominios magnéticos, donde los dipolos están orientados en una dirección específica como se presenta en la Figura 1.3, dichas regiones están separadas por interfaces llamadas paredes de Bloch [38].

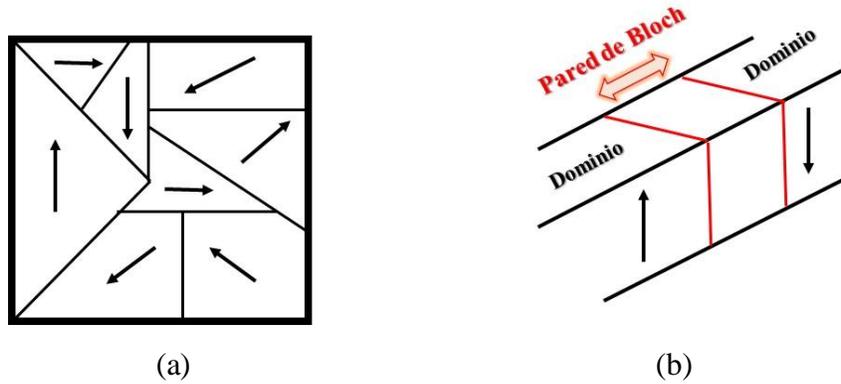


Figura 1.3 Representación de: (a) dominios magnéticos y (b) paredes de Bloch

Por su parte, el momento magnético $\vec{\mu}$ (figura 1.4) hace referencia a la efectividad que tiene un campo magnético de generar el movimiento de un electrón [39]. Considerando el modelo clásico, la magnitud del momento magnético $\vec{\mu}$ está dada por:

$$\mu = \oint I \cdot dA = IA \quad (1.1)$$

Donde I es la corriente y A es el área encerrada por la órbita del electrón, como se observa en la figura 1.5.

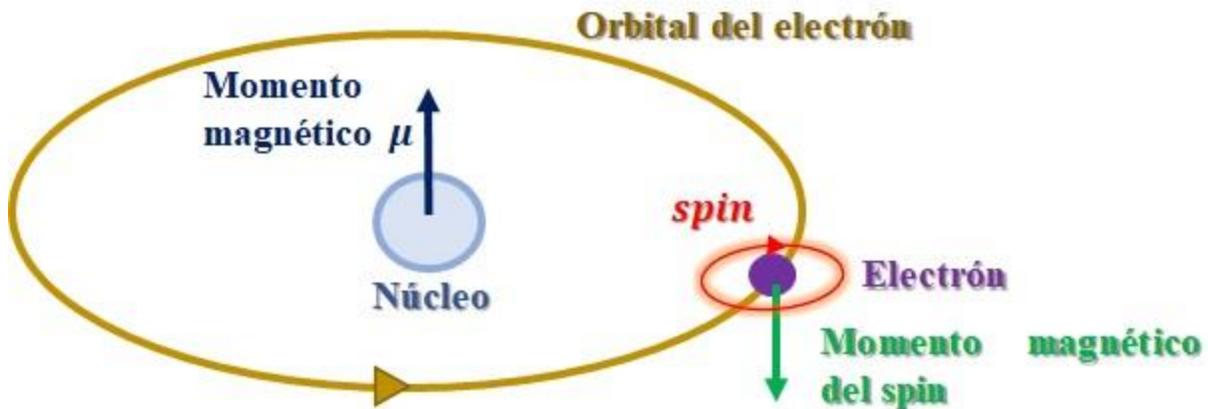


Figura 1.4 Representación del momento magnético.

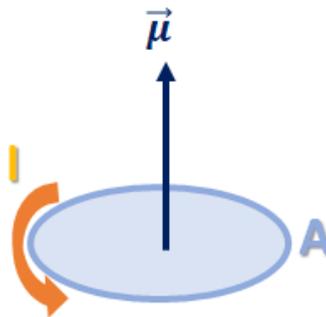


Figura 1.5 Representación del momento magnético en términos de la corriente.

La corriente I se define como:

$$I = \frac{q_e}{T} \quad (1.2)$$

Donde q_e es la carga del electrón ($1,6 \times 10^{-19} C$) y T es el periodo definido por:

$$T = \frac{2\pi r}{v} \quad (1.3)$$

Donde r y v es la distancia núcleo-electrón y la velocidad respectivamente. Reemplazando (1.2) y (1.3) en (1.1) se obtiene:

$$\mu = \frac{q_e v r}{2} \quad (1.4)$$

Considerando una trayectoria circular para el electrón, su momento angular en función del radio de la trayectoria descrita y su momento lineal, viene dado por:

$$\vec{L} = \vec{r} \times \vec{p} \quad (1.5)$$

De donde \vec{p} representa la cantidad de movimiento; ya que \vec{r} y \vec{p} son normales, la magnitud del momento angular L estará dado por rp y:

$$L = r m_e v \quad (1.6)$$

Donde m_e es la masa del electrón ($9,1 \times 10^{-31} kg$), reemplazando este valor en (1.4), se tiene:

$$\mu = -\frac{q_e L}{2 m_e} \quad (1.7)$$

Cuyo signo negativo se debe a la carga electrónica. Según el modelo cuántico:

$$L = \hbar \sqrt{\ell(\ell + 1)} \quad (1.8)$$

Así (1. 4) toma la forma:

$$\mu = -\frac{q_e \hbar \sqrt{\ell(\ell + 1)}}{2 m_e} \quad (1.9)$$

El momento magnético de un electrón debido a su giro se conoce como magnetón de Bohr μ_B y se define como $\mu_B = \frac{q_e \hbar}{2 m_e}$ [38], teniendo en cuenta este valor, el momento magnético está dado por:

$$\mu = \mu_B \sqrt{\ell(\ell + 1)} \quad (1.10)$$

Es posible caracterizar el grado de alineación de los dipolos, por medio del momento magnético total $\vec{\mu}$ (suma vectorial de los momentos individuales) por unidad de volumen V del material, esta magnitud es denominada magnetización (\vec{M}) [40]:

$$\vec{M} = \frac{\vec{\mu}}{V} \quad (1.11)$$

La razón de la magnetización presente en un material como consecuencia de la aplicación de un campo magnético \vec{H} , se denomina susceptibilidad magnética (χ_M) la cual dentro del rango de respuesta lineal se puede expresar como [41]:

$$\chi_M = \frac{M}{H} \quad (1.12)$$

Por otro lado, la capacidad de un material para lograr su magnetización interna se denomina permeabilidad magnética (μ_M) que en el rango de la respuesta lineal está dada por: [42]

$$\mu_M = \frac{B}{H} \quad (1.13)$$

Donde B es la inducción magnética definida como [43, 44]:

$$\vec{B} = \mu_0(\vec{H} + \vec{M}) \quad (1.14)$$

Y μ_0 es la permeabilidad magnética del vacío cuyo valor es $4\pi \times 10^{-7} \frac{H}{m}$. Con el propósito de analizar la permeabilidad magnética de diferentes materiales, se define la permeabilidad absoluta como:

$$\mu_M = \mu_r \mu_0 \quad (1.15)$$

Donde μ_r es la permeabilidad relativa y es una constante propia de cada material [41]. Al someter el material a un campo magnético, sus momentos magnéticos tienden a alinearse o a oponerse al campo, dependiendo de la naturaleza del material [43].

De acuerdo con la respuesta del material a un campo magnético, se clasifican como: diamagnéticos, paramagnéticos, ferromagnéticos, este último se divide en dos grupos: antiferromagnéticos y ferrimagnéticos, tal como se muestra en el esquema de la Figura 1.6.

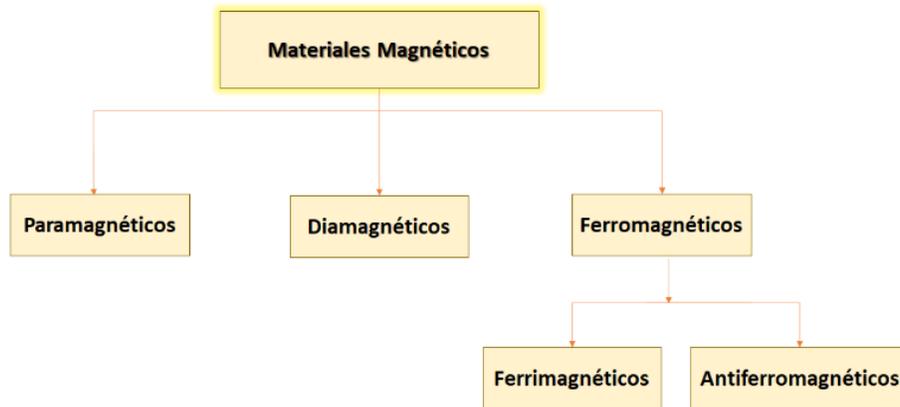


Figura 1.6. Tipos de materiales magnéticos.

En un sistema diamagnético, un campo magnético que actúa sobre un átomo induce un dipolo magnético, al influir en el campo magnético generado por los electrones (figura 1.7). Estos dipolos se oponen al campo magnético, haciendo que la magnetización sea menor que cero. Este comportamiento, presenta una permeabilidad relativa de $\sim 0,99995$ y susceptibilidad negativa de aproximadamente -10^{-6} . Materiales como el cobre, la plata, el silicio, el oro y la alúmina son diamagnéticos a temperatura ambiente. Los superconductores son diamagnéticos perfectos ($\chi_M = -1$) [40].

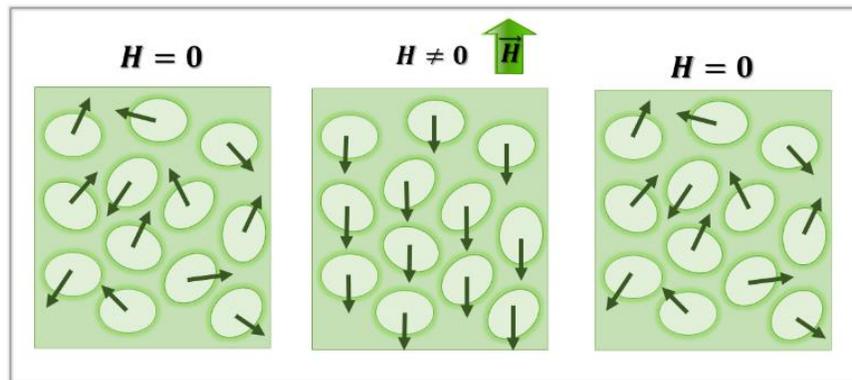


Figura 1.7 Comportamiento de los dominios magnéticos dentro de un material magnético. En un material diamagnético, la dirección de magnetización (M) es opuesta a la dirección del campo aplicado, como se observa en la figura 1.8.

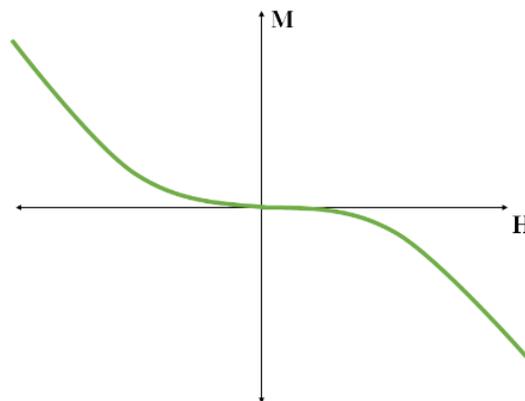


Figura 1.8 Relación H vs M en un material diamagnético.

Cuando los materiales tienen un número impar de electrones a cada átomo se asocia un momento magnético neto. Al aplicarse un campo magnético los dipolos se alinean con el campo, causando una magnetización positiva, cuando no actúa el campo magnético los dipolos magnéticos nuevamente se orientan de forma aleatoria, este efecto es llamado paramagnetismo y su comportamiento puede ser representado por la figura 1.9:

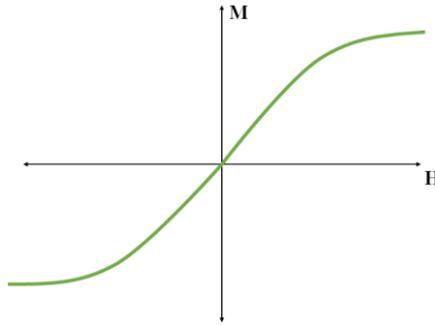


Figura 1.9 Relación H vs M en un material paramagnético.

Dentro del material gran parte de sus dipolos se orientan paralelos a la dirección del campo magnético externo (figura 1.10). Además, su susceptibilidad magnética es mayor a cero ($\chi_M > 0$) y se encuentra entre 10^{-4} y 10^{-5} . Ejemplos de materiales paramagnéticos son el aluminio, titanio y las aleaciones de cobre [45].

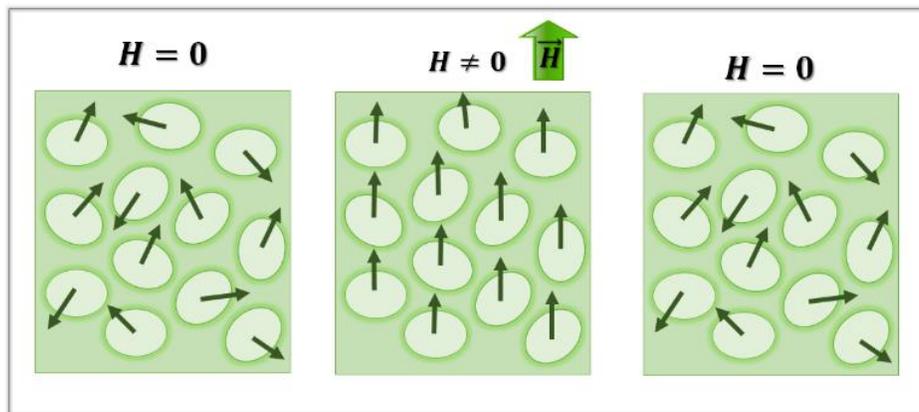


Figura 1.10 Comportamiento de los dominios magnéticos dentro de un material paramagnético cuando se aplica un campo.

El comportamiento ferromagnético se caracteriza por la alineación de los momentos magnéticos cuando son expuestos a un campo externo lo suficientemente grande para magnetizar el material [46]. Cuando todos los momentos magnéticos se encuentran orientados en la misma dirección, el material magnetizado logra una saturación máxima. La gráfica que describe la relación entre el campo magnético externo H y la magnetización M dentro del material ferromagnético es bastante particular, pues forma un ciclo o bucle de histéresis, tal y como se puede observar en la figura 1.11.

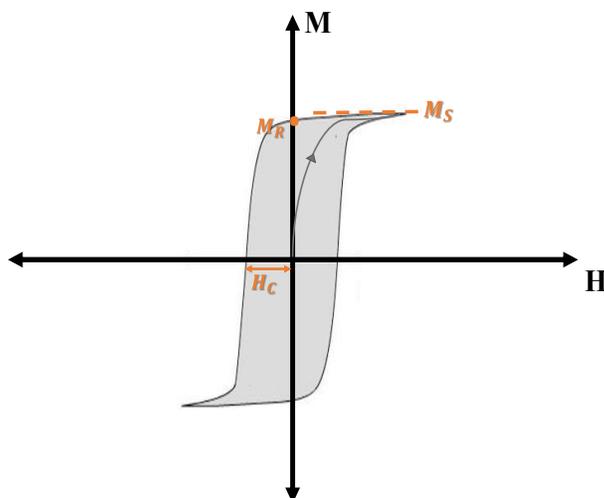


Figura 1.11 Curva de histéresis de un material ferromagnético.

Como se ha dicho la magnetización neta M es nula cuando no existe un campo magnético H que logre cambiar el estado de los momentos magnéticos, los dominios magnéticos se encuentran magnetizados de forma espontánea en diferentes direcciones [47]. Al aplicar un campo magnético, se observa un aumento en la magnetización dentro del material hasta un límite específico conocido como magnetización de saturación, representada por M_S donde gran parte de los momentos magnéticos se encuentran en dirección al campo externo aplicado. Cuando la magnitud de H se reduce a cero es evidente que el material aún está magnetizado, este fenómeno se conoce como remanencia magnética M_R y representa la cantidad de magnetismo residual presente en el material. Es importante destacar que algunos de los dominios magnéticos aún conservan su alineación, mientras que en su mayoría han perdido su orientación previa [48]. Dentro de los materiales ferromagnéticos, los que son ferrimagnéticos y antiferromagnéticos presentan diferencias notables. Los materiales ferrimagnéticos se caracterizan por la coexistencia de dos estructuras interpenetrantes ubicadas en subredes diferentes. En este caso, se observa un pequeño desalineamiento de los espines con momentos magnéticos no equivalentes, lo que resulta en la presencia de un momento magnético total apreciable. Mientras que en los materiales antiferromagnéticos coexisten dos estructuras entrelazadas, las cuales se distinguen por la orientación opuesta de los espines de los electrones. Como resultado de esta sincronía magnética, la magnetización total disminuye notablemente, quedando prácticamente nula [49].

Por otro lado, la coercitividad H_C es una propiedad magnética de un material que indica la cantidad de campo magnético inverso necesario para reducir la magnetización a cero [44]. En otras palabras,

la coercitividad mide la resistencia de un material a cambiar su estado magnético o a perder su magnetización una vez que ha sido magnetizado en una dirección específica. La coercitividad resulta bastante particular dentro de un material magnético, pues existe una relación proporcional con el tamaño de las IONPs, como se muestra en la figura 1.12 [50].

Cuando el tamaño de un material ferromagnético se reduce escala nanométrica, se convierte en un único dominio o monodominio; el valor donde ocurre este fenómeno es llamado tamaño crítico (D_c) [9]. Dentro de este monodominio, formando una nanopartícula magnética; se establece una zona donde la magnetización es uniforme y mínima, lo que significa que es más fácil cambiar la dirección de la magnetización del material, además no se observa ningún bucle de histéresis. La respuesta magnética de un grupo de nanopartículas magnéticas se da de forma colectiva y es muy similar a la respuesta paramagnética, la diferencia radica en el orden de magnitud del momento magnético, el cual es del orden del $10^3 \mu_B$ para las nanopartículas, razón por la cual este comportamiento se conoce como superparamagnetismo y se alcanza cuando la nanopartícula tiene un tamaño menor a D_p [51].

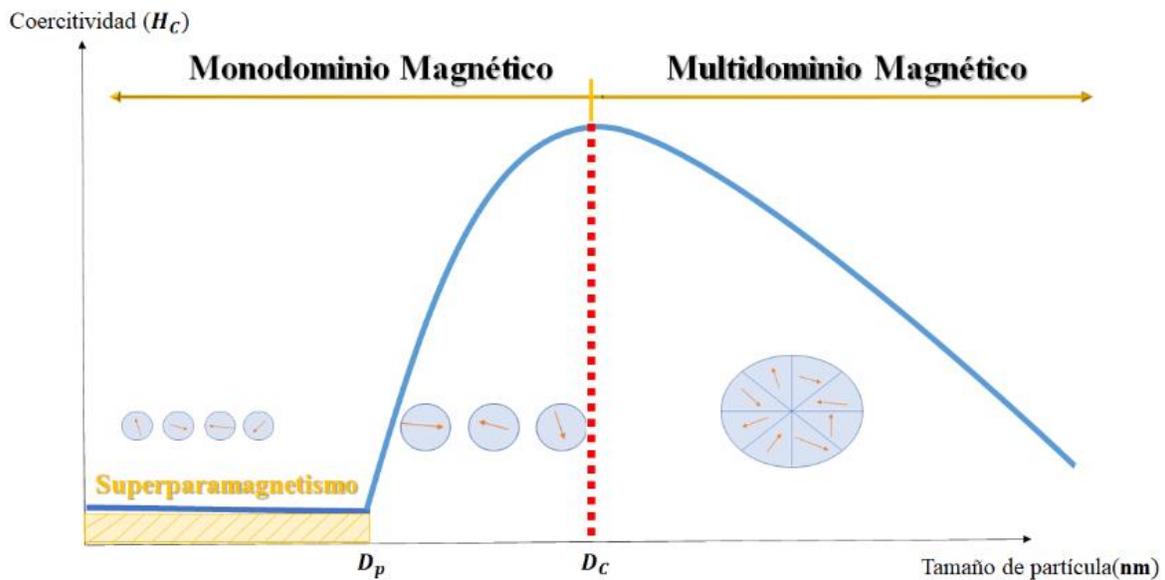


Figura 1.12 Relación entre tamaño y coercitividad de una partícula magnética.

Este estado resulta beneficioso en diversas aplicaciones magnéticas, ya que conlleva una coercitividad nula y una mayor estabilidad magnética. Sin embargo, una vez que se supera el punto D_p , la coercitividad tiende a aumentar a causa del tamaño pequeño de las IONPs, pues se ven afectadas por diversos efectos térmicos significativos que pueden perturbar su magnetización. En

contraste, cuando el tamaño de un material magnético aumenta, la coercitividad tiende a disminuir en la región multidominio [51]. En el caso de las IONPs individuales tienen un momento magnético considerable, constante y en un principio responden al campo magnético externo de forma similar al comportamiento paramagnético, es el ejemplo de las IONPs de tamaño aproximado de 20-30 nm, que muestran un comportamiento superparamagnético a temperatura ambiente, como se observa en la figura 1.13 [52].

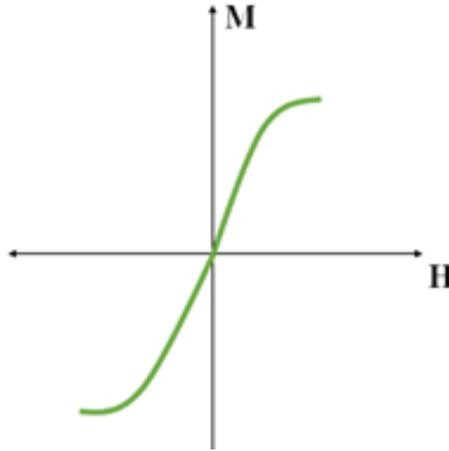


Figura 1.13. Relación H vs M en un material superparamagnético.

Considerando una partícula superparamagnética de volumen V con momento magnético $\vec{\mu}$ sobre la que se aplica un campo magnético externo \vec{H} en la dirección θ con respecto a $\vec{\mu}$ y que forma un ángulo φ con respecto al eje de fácil de magnetización o eje de anisotropía de la partícula, como se representa en la Figura 1.14; la energía magnética estará determinada por el efecto Zeeman.

$$E_m = -\vec{\mu} \cdot \vec{B} = -\mu\mu_0 H \cos\theta \quad (1.16)$$

Según la estadística de Boltzmann para partículas distinguibles, la función de partición para la nanopartícula superparamagnética es:

$$Z = e^{\frac{-E_m}{K_B T}} \quad (1.17)$$

Donde K_B es la constante de Boltzmann. De esta forma, el valor medio de la proyección del momento magnético $\langle \mu \rangle$ en la dirección del campo está determinado por la probabilidad de que $\vec{\mu}$ forme un ángulo entre θ y $\theta+d\theta$ con \vec{H} , tal que:

$$\langle \mu \rangle = \frac{\int_0^\pi \mu \cos\theta e^{\frac{-E_m}{K_B T}} \sin\theta d\theta}{\int_0^\pi e^{\frac{-E_m}{K_B T}} \sin\theta d\theta} \quad (1.18)$$

Cada momento magnético contribuye con una cantidad $\mu \cos\theta$ a la magnetización \vec{M} paralela al campo magnético. Si se consideran N partículas idénticas la magnetización de todo el sistema será:

$$M = N \langle \mu \rangle \quad (1.19)$$

Resolviendo la ecuación 1.19 con lo obtenido en 1.18, se tiene que:

$$M = N\mu \left[\text{Coth} \left(\frac{\mu\mu_0 H}{K_B T} \right) - \frac{K_B T}{\mu\mu_0 H} \right]$$

$$M = N\mu \left[\gamma - \frac{1}{\gamma} \right] \quad (1.20)$$

De esta manera, para que un material alcance la categoría de superparamagnético, es imperativo que satisfaga la ecuación de Langevin $L(\gamma)$, siendo $\gamma = \frac{\mu\mu_0 H}{K_B T}$ [53].

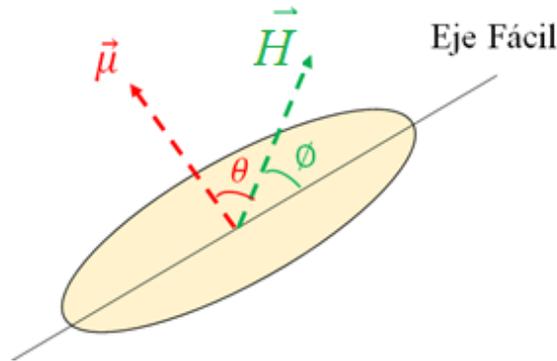


Figura 1.14 Esquema de una nanopartícula con un momento magnético $\vec{\mu}$, inmersa en un campo magnético \vec{H} .

1.3 Nanopartículas de óxido de hierro (IONPs)

La magnetita es un tipo de óxido de hierro, cuya fórmula es Fe_3O_4 , este tipo de óxidos son compuestos naturales y también se pueden obtener de forma sintética. Actualmente, se conocen 16 tipos de óxidos de hierro, incluyendo óxidos, hidróxidos y óxido-hidróxidos, que difieren en la valencia del hierro y en ocasiones en su estructura cristalina [54]. Gracias a la versatilidad de su estructura es ampliamente integrado en aplicaciones interdisciplinarias, como se muestra en la figura 1.15.



Figura 1.15. Aplicaciones de los óxidos de hierro.

De los óxidos de hierro la maghemita, la hematita y la ya mencionada magnetita son los más comunes; se encuentran por lo general como productos de procesos de corrosión de estructuras ferrosas por lo que son óxidos muy abundantes en la naturaleza [54]. Algunas de sus propiedades se resumen en la Tabla 1.1

Tabla 1.1 Propiedades físicas de los óxidos de hierro

PROPIEDADES	ÓXIDO DE HIERRO			Referencia
	Hematita	Magnetita	Maghemita	
Fórmula molecular	α -Fe ₂ O ₃	Fe ₃ O ₄	γ -Fe ₂ O ₃	[54]
Densidad (g/cm ³)	5.26	5.18	4.87	[54]
Punto de fusión (°C)	1350	1583-1597	1300	[54]
Dureza	5.5	5.5	5	[54]
Color	Rojo	Negro	Marrón	[54]
Sistema Cristalográfico	Romboédrico	Cúbico	Cúbico/Tetragonal	[54]
Tipo de estructura	Corindón	Espinela inversa	Espinela defectuosa	[54]
Grupo espacial	R3c	Fd3m	P4 ₃ 3 ₂ / P4 ₁ 2 ₁	[54]

La estructura cristalina de los tres óxidos de hierro puede describirse en términos de planos formados por aniones de oxígeno con cationes de hierro en sitios intersticiales octaédricos y/o tetraédricos, como se presenta en la figura 1.16.

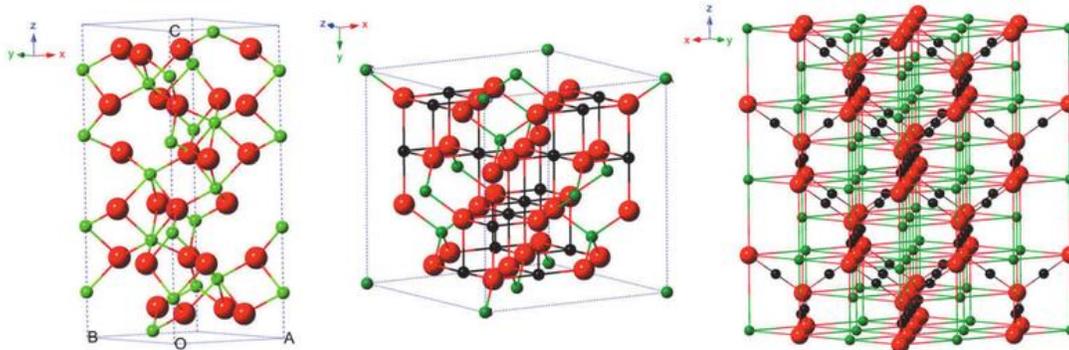


Figura 1.16 Estructura cristalina de algunos óxidos de hierro: (a) Hematita, (b) Magnetita, (c) Maghemita (las esferas negras son Fe^{2+} , las esferas verdes son Fe^{3+} y las esferas rojas son O^{2-}) [54]

La hematita se encuentra en rocas y suelos, es conocida como óxido férrico, es de color rojo vivo si está finamente dividida; sin embargo, cuando se encuentra en forma de cristal natural tiene un tono negro o gris moteado; es extremadamente estable en condiciones ambientales, y a menudo es el producto final de la transformación de otros óxidos de hierro, debido a procesos térmicos y/o fisicoquímicos. La maghemita en ocasiones se produce en los suelos por el desgaste de la magnetita, o también como producto del calentamiento de otros óxidos de hierro. Es metaestable y forma soluciones sólidas con la magnetita, en la literatura la presentan como una forma de magnetita deficiente de hierro, dicho de otra forma “magnetita oxidada” [54].

Por otro lado, la magnetita es de color negro, se conoce como óxido de hierro negro u óxido ferroso diférrico y exhibe el magnetismo más intenso entre los óxidos de metales de transición. Según la literatura la magnetita se oxida fácilmente a maghemita en presencia de aire a temperatura ambiente, asimismo la transformación de la magnetita a hematita es un fenómeno muy común en la naturaleza, que se da aplicando temperaturas considerables [55], este fenómeno se denomina martitización [56]. Con respecto a su estructura cristalográfica, la magnetita contiene una mezcla entre especies de óxido de hierro ferroso Fe^{2+} y férrico Fe^{3+} , tiene una estructura de espinela inversa $\text{Fe}^{2+}\text{Fe}_2^{3+}\text{O}_4^{2-}$, donde los iones de oxígeno forman una red FCC, el catión Fe^{2+} ocupa los sitios octaédricos y el catión Fe^{3+} ocupa sitios tetraédricos y octaédricos [54], esto se puede apreciar en la figura 1.17.

El interés en las IONPs radica principalmente en las propiedades físicas de su núcleo magnético y su alta relación entre superficie y tamaño. La sorprendente combinación de nuevas propiedades físicas detectadas en diferentes tipos de nanomateriales ha despertado gran interés debido al enorme panorama de posibles aplicaciones [57]. Actualmente, existen diversos estudios que

muestran la capacidad que tienen las IONPs de magnetita al integrarse en estructuras híbridas funcionales y potencialmente multifuncionales [58], un ejemplo concreto es la remediación ambiental, donde se aprovechan las propiedades magnéticas de estas nanopartículas para utilizarlas como un medio de filtración magnética de metales pesados en aguas residuales [59, 60, 61, 62], se ha reportado que la funcionalización de la magnetita es óptima para uso en la recolección de derrames de petróleo [63, 64], y también como nanocatalizadores eficientes y magnéticamente reutilizables [65, 66].

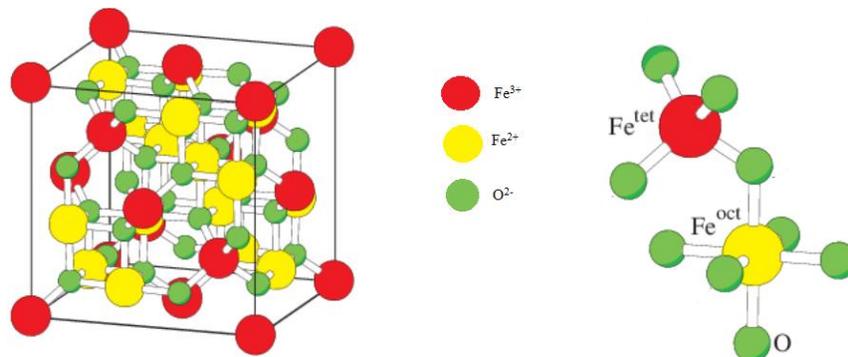


Figura 1.17. Estructura cristalina de la magnetita [67].

En el campo biomédico se aprovecha la capacidad que poseen las IONPs para unir moléculas de interés biológico a su superficie [68]; su tamaño reducido posibilita su interacción con estructuras celulares, ofreciendo una herramienta de trabajo útil para manipular diferentes funciones e interactuar con estructuras subcelulares.

Los organismos vivos están formados por células con diámetro de $\sim 10 \mu\text{m}$; sin embargo, las partes de la célula se encuentran en el dominio submicrómico. Más pequeñas aún son las proteínas, con tamaño típico de $\sim 5 \text{ nm}$, comparable al de las nanopartículas más pequeñas fabricadas por el ser humano. Esta comparación de tamaños da una idea de la posibilidad de utilizar nanopartículas como sondas que permitirían espiar la maquinaria celular sin introducir demasiada interferencia; la comprensión de los procesos biológicos a nanoescala es uno de los principales motores del desarrollo de la nanotecnología [69]. Esta última abarca un ámbito en ascenso dentro del campo científico, involucrando la síntesis y el avance de una amplia variedad de nanomateriales [70].

Por lo anterior, las IONPs están siendo ampliamente investigadas como agentes de contraste en imágenes de resonancia magnética (RMN) [71, 72], agentes terapéuticos encargados de transportar drogas farmacológicas a zonas específicas del organismo [73, 74] o producir muerte celular

mediante hipertermia magnética [75, 76, 77] en respuesta a la aplicación de un campo magnético externo, como se ve en la figura 1.18.

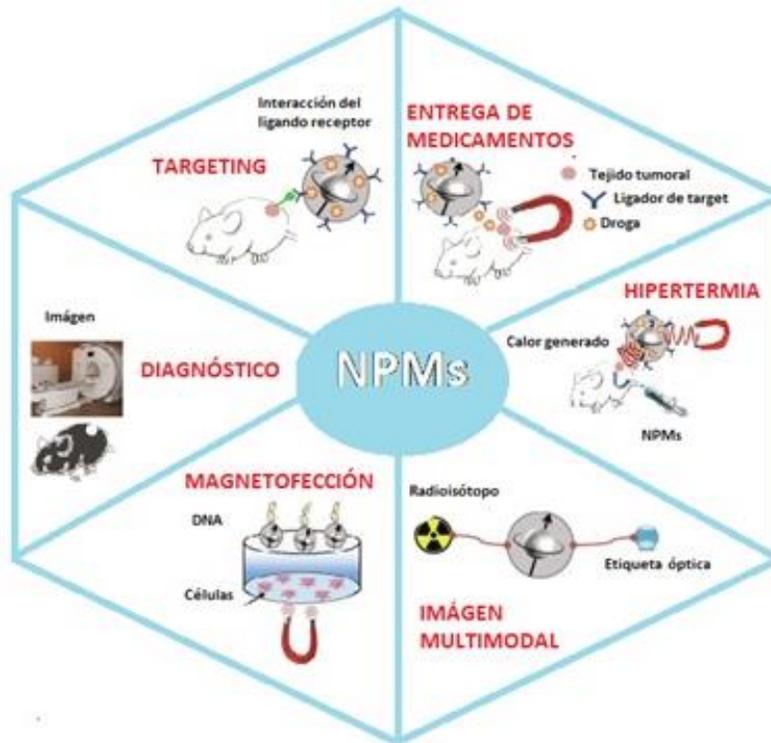


Figura 1.18. Aplicaciones biomédicas de las IONPs.

Dentro del campo médico, las IONPs han sido objeto de controversia debido a los resultados obtenidos en pruebas biológicas, que han demostrado su potencial respuesta tóxica [78, 79]. Esta respuesta adversa se atribuye a la presencia de iones Fe^{+2} y Fe^{+3} en la superficie de las IONPs, los cuales pueden recibir o ceder electrones, generando lo que se conoce como radicales libres. Estos radicales libres tienen efectos citotóxicos, que incluyen la inducción de inflamación local y sistémica, estrés oxidativo y genotoxicidad, entre otros, que pueden resultar perjudiciales para la salud [80]. Es importante destacar que la acumulación significativa de estos iones puede conducir a una sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS), las cuales tienen el potencial de dañar los compartimentos celulares y oxidar lípidos, proteínas y ADN [81], lo que agrava aún más el riesgo para la salud. Varios factores influyen en la toxicidad de las IONPs, incluyendo el tamaño del núcleo de óxido de hierro, el tamaño hidrodinámico de las nanopartículas, el método de síntesis utilizado y el tipo de revestimiento aplicado [82], entre otros. Una manera de afrontar las problemáticas mencionadas es combinar las IONPs con otro tipo de material, en el caso médico se ha propuesto el recubrimiento de las IONPs con diversas biomoléculas, como proteínas, enzimas,

nucleótidos, medicamentos y anticuerpos [83]. Esto abre la puerta a una extensa gama de aplicaciones capaces de modificar químicamente la superficie de las IONPs sin comprometer sus propiedades magnéticas. Las IONPs también pueden combinarse con materiales que sean biocompatibles y permitan su “camuflaje” en el organismo; uno de estos materiales es la hidroxiapatita (HAp).

La hidroxiapatita (HAp) es un compuesto inorgánico, principal constituyente de huesos, dientes y tendones en el cuerpo, otorgándoles la dureza, estabilidad y funcionalidad necesarias para su correcto funcionamiento [84]. Cuando se aplica un recubrimiento de HAp a las IONPs, se logra un resultado altamente beneficioso. En primer lugar, el recubrimiento de HAp proporciona una superficie potencialmente biocompatible a las IONPs, lo que podría disminuir la respuesta tóxica en pruebas biológicas y aumentar su compatibilidad con el organismo. Además, dado que la hidroxiapatita es bioabsorbible, las nanopartículas recubiertas con este material pueden ser gradualmente absorbidas por el cuerpo, reduciendo así los riesgos asociados con una acumulación excesiva de IONPs en el sistema.

Asimismo, la Hidroxiapatita (HAp) como recubrimiento, posee la capacidad de inmovilizar iones metálicos divalentes y trivalentes, ya sea mediante procesos de intercambio iónico o a través de reacciones de disolución y/o precipitación [85]. Este atributo se convierte en una alternativa efectiva para la eliminación de metales tóxicos presentes en los efluentes [86]. Aprovechando su capacidad de intercambio iónico, este recubrimiento inorgánico puede incluso utilizarse para la separación de biomoléculas y proteínas básicas [87], ampliando su utilidad.

1.4 Hidroxiapatita nanoparticulada

La HAp sintética ha demostrado ser similar a la HAp natural según diversos estudios cristalográficos; sin embargo, la HAp sintética es termodinámicamente estable a pH fisiológico y osteoconductor [88], lo que la convierte en una candidata óptima en aplicaciones de reconstrucción y reemplazo de tejidos duros, como recubrimiento de implantes, sustitutos óseos [89], etc. La HAp pertenece al grupo de las apatitas, cuya fórmula general es $A_5(BO_4)_3(OH, F, Cl)$, donde A es atribuida a cationes como calcio (Ca), bario (Ba), sodio (Na), plomo (Pb), estroncio (Sr), lantano (La) y/o cerio (Ce), mientras que los cationes B pueden ser fósforo, vanadio o arsénico. Los grupos carbonato CO_3 , silicato SiO_4 tienen la capacidad de sustituir al grupo BO_4 [90]; por otra parte, el anión puede ser flúor (F), cloro (Cl), carbonato (CO_3) o hidróxido (OH), en el caso de tener el radical hidroxilo se llama hidroxiapatita. [91].

La HAp es un compuesto cristalino (figura 1.19), con fórmula química $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ formado por tres moléculas de fosfato de calcio y una de hidróxido de calcio [85]. Posee estructura cristalina hexagonal con parámetros de red: $a = b = 9.42 \text{ \AA}$ y $c = 6.88 \text{ \AA}$. Su grupo espacial se identifica como $P6_3/m$, lo que implica la existencia de un eje de simetría de orden 6, ejes helicoidales ternarios y planos de reflexión [92].

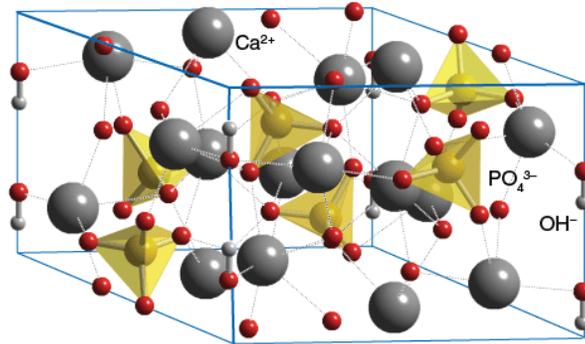


Figura 1.19 Estructura cristalina de la HAp [93].

La Hidroxiapatita (HAp) es uno de los fosfatos de calcio más estudiados, junto con el fosfato tricálcico, lo que se debe a la propiedad osteoconductor de los fosfatos de calcio, respaldada por su semejanza en estructura cristalina y en composición química con el tejido óseo [94]. Una forma de clasificar la familia de los fosfatos cálcicos consiste en considerar la relación molar entre el calcio y el fósforo en el compuesto, en la tabla 1.2 se presentan algunos de los fosfatos de calcio más significativos.

Tabla 1.2 Clasificación de los fosfatos de calcio

Fórmula molecular	Relación molar $\frac{Ca}{P}$	Nombre	Referencia
$Ca(H_2PO_4)_2 \cdot H_2O$	0.5	Fosfato de calcio monohidratado (MCPH)	[95]
$Ca(H_2PO_4)_2$	0.5	Fosfato monocálcico (MCP)	[95]
$Ca(HPO_4)_2 \cdot 2H_2O$	1	Fosfato dicálcico dihidratado (DCPD)	[95]
α y β $Ca_3(PO_4)_2$	1.5	Fosfato tricálcico (TCP)	[95]
$Ca_4H(PO_4)_3 \cdot 2.5 H_2O$	1.33	Fosfato octacálcico (OCP)	[95]
$Ca_5(PO_4)_2(OH)$	1.67	Hidroxiapatita (HAp)	[95]

En la actualidad, los métodos de síntesis de la HAp se dividen principalmente en métodos secos y húmedos. El método seco es principalmente el método de reacción en estado sólido [96], que requiere alta temperatura de síntesis y se obtiene un gran tamaño de partícula. Los métodos húmedos incluyen principalmente el método hidrotermal [97], el método sol-gel [98], el método de microemulsión [99], etc. El método de precipitación tiene la ventaja de ser un proceso simple y utiliza una baja temperatura de síntesis [100, 101].

1.5 Síntesis de nanopartículas cerámica

La síntesis de polvos cerámicos y su posterior procesamiento tienen una gran influencia en las propiedades finales de los materiales cerámicos. La síntesis de polvos cerámicos mediante métodos químicos se ha convertido en un procedimiento bastante utilizado para obtener polvos y nanopulvos de gran pureza. Existe una amplia gama de métodos químicos para la síntesis de polvos cerámicos, estos métodos suelen dividirse en tres grandes grupos: (i) reacciones en estado sólido, (ii) síntesis a partir de soluciones líquidas y (iii) reacciones en fase de vapor. El método de coprecipitación forma parte del segundo grupo y a continuación se describirá de forma detallada sus fundamentos.

1.5.1 Método de coprecipitación controlada

La precipitación de sólidos a partir de soluciones es un método químico de síntesis, en fase líquida, donde las características de los polvos obtenidos están controladas por los procesos de nucleación, crecimiento y envejecimiento de las partículas en solución y donde la sobresaturación química es el parámetro más importante que conduce a la formación de precipitado, que se obtiene adicionando un agente precipitante [102]. Los compuestos de baja solubilidad favorecen la sobresaturación y por lo tanto la precipitación; la alta sobresaturación es la condición que favorece una alta velocidad de nucleación primaria, proceso determinante para la precipitación. Si el tamaño de partícula es lo suficientemente pequeño se pueden favorecer una serie de procesos secundarios como el “Ostwald Ripening”, envejecimiento, aglomeración y floculación, que conducen a cambios apreciables en la distribución de tamaño de partícula.

El control del tamaño de la partícula que precipita depende de los fenómenos de nucleación y crecimiento y de parámetros como naturaleza y concentración de los precursores, tipo disolvente, velocidad de agitación, pH, temperatura, entre otros. Dentro de las características de las partículas se debe considerar su tamaño y distribución de tamaño, el valor de la superficie específica, morfología, composición química y grado de cristalinidad, lo que exige el conocimiento de los mecanismos de formación de las partículas; también se debe garantizar su reproducibilidad.

En general la obtención de partículas sólidas como precipitado, en una disolución, se puede considerar un proceso de dos etapas: formación de los núcleos y su posterior crecimiento lo que se puede representar como [103].



Las propiedades del precipitado final estarán determinadas por la velocidad de las distintas etapas individuales, las que a su vez dependen de las condiciones experimentales: concentración inicial de los reactivos, pH, intensidad o fuerza iónica, aditivos empleados, temperatura, etc.

Para obtener una fase sólida a partir de una disolución, se parte comúnmente de una fase líquida ópticamente homogénea, la cual se agita continuamente con el fin de garantizar homogeneidad e isotropía en su interior; en este momento se alcanzaría la estructura ideal de líquido (EIL). Realmente la disolución está constituida por átomos, moléculas e iones complejos, enlazados con moléculas del disolvente y/o con otros constituyentes de la disolución. Durante el proceso de precipitación se espera la transición de una EIL a una estructura ideal de sólido (EIS), que ocurre rara vez de manera espontánea.

La denominación EIS corresponde al momento en el que aparecen pequeñas partículas de sólido, con dimensiones usualmente nanométricas. Durante la transición EIL-EIS se deben considerar cinco estados o subsistemas: (i) producción de complejos mono o polinucleares, (ii) formación de embriones, (iii) conformación de núcleos de la fase sólida, (iv) formación de partículas primarias y (v) agregación secundaria o formación de estructuras secundarias.

La adición de un agente precipitante a la disolución varía la concentración de las especies químicas iniciales por la formación de nuevas especies, debido a las reacciones físico-químicas que ocurren en el sistema. Estas nuevas especies pueden ser asociaciones de iones y moléculas, complejos de los iones individuales y/o monómeros. A continuación, se formarán los embriones bajo ciertas condiciones de concentración de las especies y pH de la disolución. Estos agregados carecen de una red cristalina estable; se forman y se redisuelven fácilmente. Cuando los embriones alcanzan un “tamaño crítico”, se conforman los núcleos de la fase sólida. Los núcleos son unidades básicas que pueden crecer debido a que poseen una red cristalina.

Lo primero que se hace durante la síntesis de sólidos, utilizando el método de precipitación, es disolver el precursor, o precursores, del catión de interés en un solvente. Al introducir los iones en un solvente, las moléculas del solvente pueden ser atraídas por los iones y la intensidad de esta interacción dependerá de las características de ambos. Los precursores, especialmente las sales inorgánicas, se disuelven en solventes polares. Los iones son solvatados, en general, los iones metálicos, producen cationes hidratados en el agua y cationes solvatados en solventes orgánicos polares. En los acua-iones, la atracción y organización de las moléculas de agua alrededor del ion

es de naturaleza dipolar y se presenta en varias capas, destacándose entre ellas la “primera esfera” de hidratación, constituida por las moléculas de agua más cercanas al catión.

Todos los iones divalentes y trivalentes de la primera esfera de transición presentan una primera esfera de hidratación con simetría octaédrica, geometría que está de acuerdo con la teoría del campo cristalino; y un enlace ion-molécula de agua con fuerte carácter covalente debido al solapamiento de los orbitales moleculares del agua y de los orbitales “d” del catión, condición que hace que los cationes hidratados sean realmente complejos de coordinación. Es muy difícil predecir el grado de solvatación de los iones con carga efectiva mayor que 3.

1.6 Métodos de caracterización

1.6.1 Difracción de rayos x (DRX)

La difracción de rayos X es una técnica analítica no destructiva y de las más importantes en la caracterización de materiales cristalinos [104]. La irradiación de la muestra se lleva a cabo utilizando rayos X monocromáticos emitidos por tubos de molibdeno, con una longitud de onda de $\lambda=0,74 \text{ \AA}$, o cobre, con una longitud de onda de $\lambda=1,5 \text{ \AA}$. Cuando el haz de rayos X incide en la muestra, se pueden observar fenómenos de interferencia, tanto constructiva como destructiva [105].

Sin embargo, en este fenómeno es esencial que se produzca interferencia constructiva, donde los rayos X emitidos inciden en fase sobre los planos imaginarios del cristal, formando un frente de ondas con un ángulo de incidencia θ como se muestra en la figura 1.20.

Debido a la periodicidad cristalina, los planos se encuentran separados entre sí por distancias constantes d . Para que exista una reflexión cooperativa es necesario que tanto el haz incidente como el reflejado estén en fase y esto solo ocurre cuando la diferencia de trayectorias entre OF y OH es un múltiplo de la longitud de onda λ del haz incidente. A su vez la suma de los segmentos FG y GH corresponde a un número entero n múltiplo de la longitud de onda λ [106].

$$FG + GH = n\lambda \quad (1.17)$$

Sin embargo, $FG = GH$ y $FG = d \text{ Sen}\theta$, entonces:

$$n\lambda = 2d \text{ Sen}\theta \quad (1.18)$$

La relación (1.18) es conocida como la Ley de Bragg.

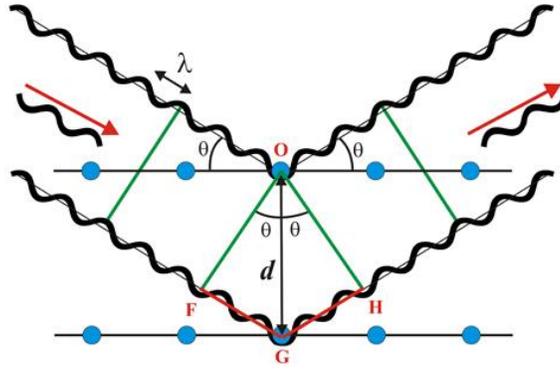


Figura 1.20 Ley de Bragg [107].

1.6.2 Análisis Williamson-Hall (W-H)

La amplitud del pico de Bragg resulta de la interacción de diversos factores vinculados tanto al instrumento como a la muestra. Para contrarrestar la influencia del instrumento, se lleva a cabo una refinación del difractograma mediante el empleo de un patrón de calibración específico del equipo [108]. La expresión matemática que describe el ancho de un pico de difracción es:

$$\beta_D^2 = |\beta_{medido}^2 - \beta_{instrumental}^2| \quad (1.19)$$

Donde, β_D es el ensanchamiento debido a la muestra, β_{medido} el ensanchamiento total medido del difractograma, $\beta_{instrumental}$ el ensanchamiento debido al instrumento.

Las deformidades cristalinas y la distorsión en la red provocan una ampliación de los picos y estos parámetros están vinculados por la expresión $\varepsilon \approx \frac{\beta_s}{\tan \theta}$. Mientras que la ecuación de Scherrer ($D =$

$\frac{k\lambda}{\beta \cos \theta}$) presenta una dependencia con $\frac{1}{\cos \theta}$, a diferencia del método *W-H*, que involucra la $\tan \theta$.

Esta disparidad se origina en la influencia simultánea de dos causas microestructurales en el ancho del pico de difracción: el tamaño del cristalito y las microdeformaciones. Para distintas posiciones de θ , un análisis mediante el método *W-H* facilita la separación de las contribuciones del tamaño del cristalito y las microdeformaciones, haciendo uso de las siguientes relaciones:

$$\beta_{hkl} = \beta_s + \beta_D \quad (1.20)$$

$$\beta_{hkl} = \left(\frac{k\lambda}{D \cos \theta} \right) + 4\varepsilon \tan \theta \quad (1.21)$$

$$\beta_{hkl} \cos \theta = \left(\frac{k\lambda}{D} \right) + 4\varepsilon \sin \theta \quad (1.22)$$

Donde λ es la longitud de onda de rayos X, k es el factor de forma que se toma generalmente como 0.9, β es el ancho a la altura media de cada uno de los picos de difracción (FWHM), θ el ángulo de Bragg, ε la deformación y D el tamaño del cristalito [109], FWHM fue calculada de los

parámetros obtenidos mediante el refinamiento. Una gráfica de $\beta \cos \theta$ vs $4 \sin \theta$ nos proporciona los datos para encontrar ε de la pendiente de la recta y D de su intercepto con el eje vertical [110].

1.6.3 Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR):

La espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) es una técnica analítica instrumental que permite conocer los principales grupos funcionales de la estructura molecular de un compuesto [111], su principio de funcionamiento está en cada tipo de enlace químico o grupo funcional. Dentro de una molécula existe una frecuencia de vibración característica provocada por su momento dipolar eléctrico, así cuando se irradia una muestra con radiación infrarroja, los enlaces químicos en la muestra absorben energía en resonancia con sus frecuencias de vibración y hay un cambio en su momento dipolar. Entonces, estas regiones de absorción están relacionadas con las vibraciones (figura 1.21) que pueden ser de cambio en la longitud del enlace (tensión) o en el ángulo de enlace (flexión), ambos movimientos pueden estirarse en fase (estiramiento simétrico) o fuera de fase (estiramiento asimétrico) [112].

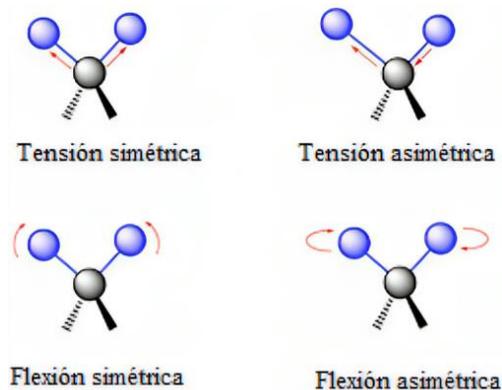


Figura 1.21 Posibles modos de vibración de una molécula.

1.6.4 Espectroscopia Raman

La espectroscopia Raman es una técnica espectroscópica molecular que utiliza la interacción de la luz con la materia para obtener información sobre la composición o las características de un material, similar al FTIR [113]. El mecanismo de funcionamiento de esta técnica empieza cuando un fotón es liberado de la muestra, su respuesta puede manifestarse como una pérdida de energía, una ganancia o mantenerse constante (Figura 1.22). Si el fotón dispersado tiene la misma frecuencia que el incidente, se trata de un choque elástico, conocido como dispersión de Rayleigh, donde ni el fotón ni la molécula experimentan cambios. En caso de que el fotón dispersado tenga

una frecuencia diferente a la del incidente, se produce un choque inelástico, dando lugar a dos fenómenos distintos:

- **Dispersión Raman Stokes:** el fotón dispersado tiene una frecuencia ν menor que la del incidente. En este proceso, se lleva a cabo una transferencia de energía del fotón a la molécula. La molécula, tras elevarse a un estado de energía mayor regresa a su estado base, que es mayor al que tenía inicialmente.
- **Dispersión Raman anti-Stokes:** El fotón dispersado tiene una frecuencia ν mayor que la del incidente. En este caso, la molécula antes del choque no se encontraba en su estado vibracional fundamental, sino en uno de mayor energía. Después del choque, se produce una pérdida de energía mientras la molécula regresa a un estado de menor energía [114].

En ocasiones el fotón incidente lleva a la molécula aun nivel de energía superior o excitado no permitido, esto depende de la naturaleza de la muestra, posteriormente dicho fotón pasa a un nivel energético permitido y emite un fotón. A este fenómeno se le conoce como fluorescencia y puede enmascarar las bandas de interés [115].

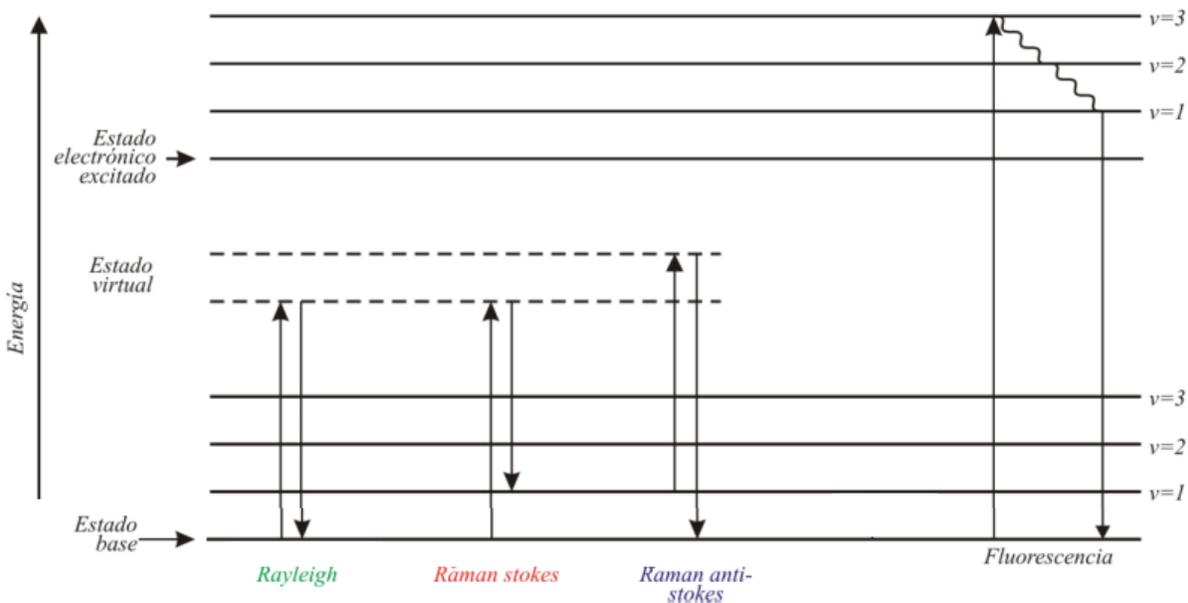


Figura 1.22 Tipos de dispersión con sus estados energéticos fotónicos [116].

1.6.5 Potencial zeta

En el interior de la red de un sólido iónico, las cargas positivas y negativas se compensan debido a la electroneutralidad del compuesto, al llegar a la superficie algunas cargas quedan descompensadas y por tanto se pierde la electroneutralidad, como resultado, la superficie se carga.

El signo y la magnitud de esta carga gobiernan la absorción de especies iónicas en las soluciones y las propiedades físicas de las dispersiones. Considerando la densidad de carga alrededor de la partícula cargada, se distinguen básicamente dos capas, la capa de Stern, inmóvil respecto a la superficie de la partícula y de carga opuesta, y por otra parte la capa móvil difusa. La diferencia de potencial entre el límite exterior de la capa de Stern y la solución se denomina potencial de Stern (figura 1.23). El potencial zeta (ζ) corresponde al potencial electrocinético generado en el plano de deslizamiento entre las capas Stern y difusa y puede determinarse indirectamente mediante una variedad de métodos [117], como se indica en la norma ISO 13099, cubre métodos electroacústicos y electrocinéticos [118]; métodos ópticos [119]; métodos acústicos [120]. La determinación del potencial zeta suele realizarse mediante el método cinético de electroforesis, analizando la velocidad y dirección de desplazamiento de las partículas suspendidas en un medio iónico acuoso cuando se aplica una diferencia de potencial entre dos electrodos sumergidos en la suspensión. Hasta la década de 1980, la movilidad electroforética se medía principalmente mediante observación microscópica (microelectroforesis), mientras que la dispersión de luz electroforética (ELS) automatizada es el método común utilizado hoy en día. El ζ puede ser calculado utilizando diferentes teorías, ya que el modelo requerido depende de las condiciones particulares [121], pero a menudo el ζ (V) se puede relacionar con la movilidad electroforética ($U/E, \frac{m^2}{s \cdot V}$) mediante la ecuación de Henry de un campo eléctrico [121]:

$$\frac{U}{E} = \frac{2\epsilon\zeta F(\kappa a)}{3\eta}$$

Donde ϵ es la permitividad dieléctrica del solvente ($\frac{kg \cdot m}{V^2 \cdot s^2}$), η es la viscosidad ($\frac{kg}{m \cdot s}$), y $F(\kappa a)$ es la función de Henry, adimensional, con valores entre 1 (aproximación de Hückel) y 1,5 (aproximación de Smoluchowski) dependiendo de la relación tamaño de partícula/longitud de Debye.

Para que los valores de ζ sean representativos de la carga superficial y el comportamiento de sistemas reales, se debe considerar para su determinación el efecto del pH, la fuerza iónica, la temperatura y la concentración de sólidos. En medios acuosos, el pH de la muestra es uno de los factores más importantes que afectan el potencial zeta, pero también es importante tener en cuenta el efecto de la concentración de iones. Las soluciones de electrolitos más diluidas presentan una doble capa relativamente más grande. Si todas las partículas suspendidas exhiben un elevado potencial zeta, ya sea positivo o negativo, tienden a repelerse. Contrariamente, cuando las

partículas poseen valores bajos de potencial zeta, carecen de la fuerza necesaria para impedir su unión [122, 123].

En el caso específico de lograr un recubrimiento exitoso, es crucial que ambos materiales involucrados posean fuerzas atractivas o cargas opuestas que favorezcan la unión entre ellos. Tomando como ejemplo el recubrimiento de IONPs con HAp, se requiere que las IONPs tengan una carga neta negativa para garantizar un recubrimiento total y efectivo de todo el material. El valor entre una suspensión estable e inestable suele situarse en el rango de +30 a -30 mV. Partículas con potencial zeta superior a +30 mV o inferior a -30 mV se consideran estables [122].

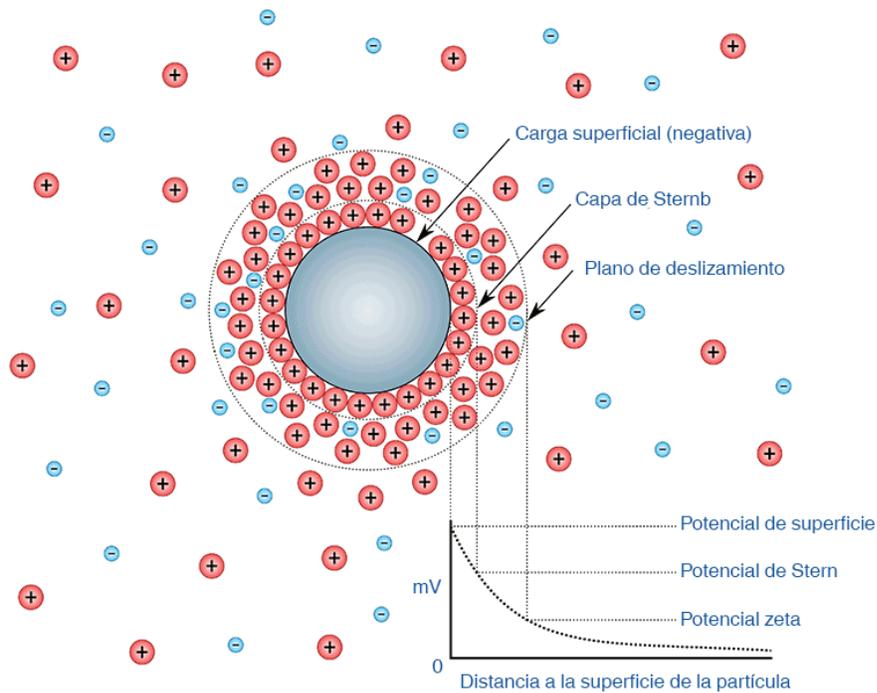


Figura 1.23 Esquema del potencial zeta dentro de una partícula en un sistema coloidal [122].

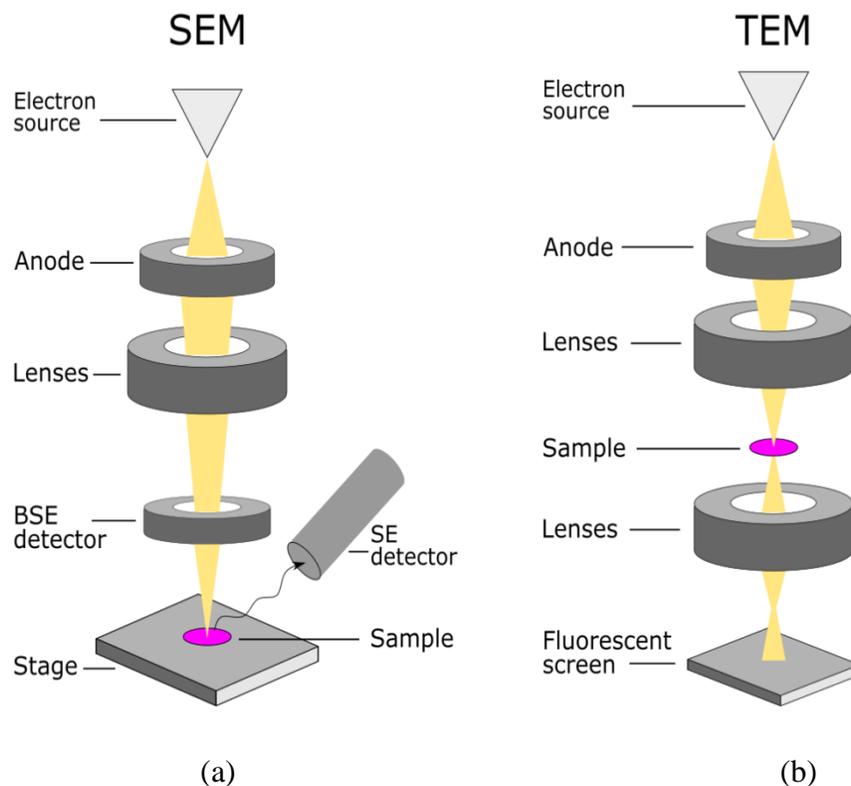
1.6.6 Microscopía electrónica de barrido (MEB)

La microscopía electrónica de barrido se fundamenta en la emisión de un barrido de haz de electrones producido por un filamento caliente que generalmente es tungsteno, sobre la muestra, los cuales interactúan con la misma, produciendo diferentes tipos de señales como electrones secundarios y retrodispersados. Los electrones secundarios surgen de interacciones inelásticas y se emplean en la creación de la imagen, en tanto que los electrones retrodispersados se originan debido a dispersiones elásticas. Estos últimos revelan la composición elemental de la muestra y generan un contraste basado en el número atómico (las regiones con un número atómico más bajo aparecerán más oscuras). Para concluir, los datos capturados por los detectores se procesan y

transforman en una imagen de alta definición [124]. El procedimiento anterior se encuentra representado en la figura 1.24a.

1.6.7 Microscopía electrónica de transmisión (TEM)

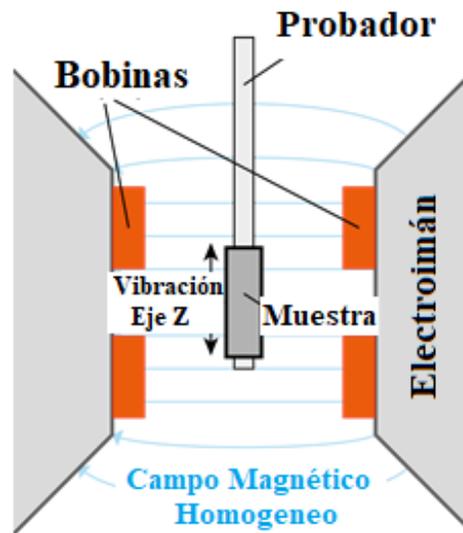
El principio de la microscopía electrónica de transmisión es el fenómeno que ocurre cuando un haz de electrones, como el representado en la figura 1.24b, es dirigido mediante lentes electromagnéticas en una muestra extremadamente delgada posicionada dentro de una columna de alto vacío. Los electrones atraviesan la muestra, interactuando con los átomos en su camino, ya sea pasando a través de ellos o colisionando, culminando así su recorrido [125]. La fuente es un cátodo constituido por un filamento de wolframio incandescente (alto vacío), los electrones de la muestra son térmicamente arrancados a baja velocidad para posteriormente ser acelerados mediante la creación de un alto potencial, el cual permite una trayectoria rectilínea de los electrones de muy baja longitud de onda. Estos electrones se desvían de su trayectoria al atravesar un campo electromagnético y esta desviación se acentúa al colocar varias lentes, como resultado un haz muy desviado, muy abierto, se recoge en una pantalla fluoroscópica para poder ser visible al ojo humano [126].



1.24 Principio de funcionamiento de un microscopio electrónico de (a) barrido y (b) transmisión.

1.6.8 Magnetómetro de Muestra Vibrante (VSM)

El funcionamiento del VSM se basa en un principio sencillo pero eficaz. En una primera etapa, se introduce la muestra dentro del campo magnético creado por el dispositivo. A continuación, se somete la muestra a vibraciones de alta frecuencia, generando así un campo magnético secundario a raíz de la magnetización del material. Este campo magnético secundario provoca una inducción de tensión en una bobina de detección cercana, cuya magnitud es proporcional a la magnetización de la muestra. En la fase final, la señal resultante se procesa y analiza para deducir las propiedades magnéticas del material objeto de estudio [127].



1.24 Esquema de un magnetómetro de muestra vibrante (VSM).

Capítulo II

Metodología

En este capítulo se describirá la metodología seguida para la obtención de las nanopartículas de magnetita (IONPs), de la hidroxiapatita (HAp) y del sistema compuesto IONP-HAp. También se describirán las caracterizaciones realizadas, que permitirán confirmar la obtención de los sistemas mencionados.

2.1 Síntesis por el método de coprecipitación controlada

Mediante el método de coprecipitación, se sintetizaron tres sistemas: (i) IONPs, (ii) HAp y (iii) IONP-HAp. La síntesis de materiales nanoparticulados mediante el método de coprecipitación requiere dos componentes: sales utilizadas como precursores y un agente precipitante que facilite la precipitación de las nanopartículas (NPs) como se muestra en la figura 2.1. Las sales de hierro pueden ser cloruros, sulfatos, nitratos y acetoacetatos, entre otros, mientras que el agente precipitante es una base como hidróxido de amonio (NH_4OH), hidróxido de sodio (NaOH) o hidróxido de potasio (KOH).

El mecanismo de síntesis implica la disolución de sales seguida de una reacción de oxidorreducción que ocurre al hacer reaccionar los iones provenientes del precursor con los grupos hidroxilo de la base, lo cual proporciona un medio alcalino para la formación de las NPs [128].

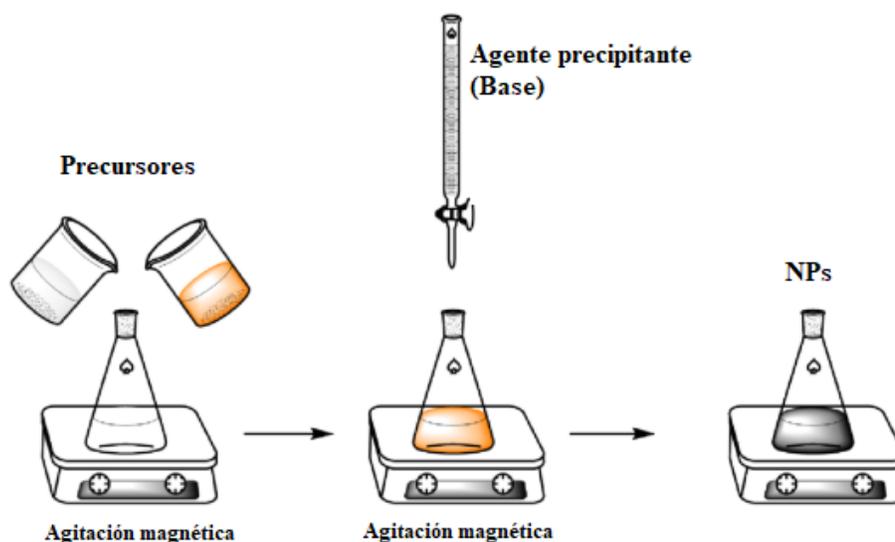
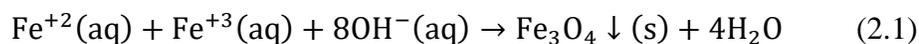


Figura 2.1. Diagrama representativo de la coprecipitación química.

2.1.1 Síntesis de las IONPs

Para la obtención de las IONPs fue seguida la metodología propuesta en [112], utilizando sales de hierro como precursores. Fueron usados el cloruro de hierro (II) FeCl_2 y el nitrato de hierro (III)

nonahidratado $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ en una proporción molar $\text{Fe}^{+2}:\text{Fe}^{+3}$ de 1:2. Después de la disolución de las sales, se alcanzó un pH de 10 con la adición de hidróxido de amonio NH_4OH . La reacción de esta síntesis se muestra en la ecuación (2.1):



Los pasos que se siguieron en el proceso de síntesis se enuncian a continuación:

- ✓ Inicialmente se disolvieron las sales de hierro en 100 mL de agua desionizada; el FeCl_2 aporta el hierro con valencia +2, mientras que $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ contribuye con el hierro con valencia +3.
- ✓ Posteriormente fue ajustado el pH añadiendo NH_4OH gota a gota en la solución de precursores hasta alcanzar un pH de 10. Este paso es crucial para lograr la coprecipitación de los iones de hierro y favorecer la formación de las nanopartículas de magnetita.
- ✓ Luego, la solución resultante se centrifugó a 4000 rpm durante 20 minutos y se lavó cinco veces con agua desionizada, para eliminar impurezas y exceso de reactantes.
- ✓ Por último, las IONPs obtenidas fueron secadas a 120°C durante 5 horas. En este proceso se elimina el agua y el amonio residual y se obtiene un polvo fino de color marrón.

Los pasos anteriores se resumen en el diagrama de flujo presentado en la figura (2.2) y en el esquema gráfico de la figura (2.3).

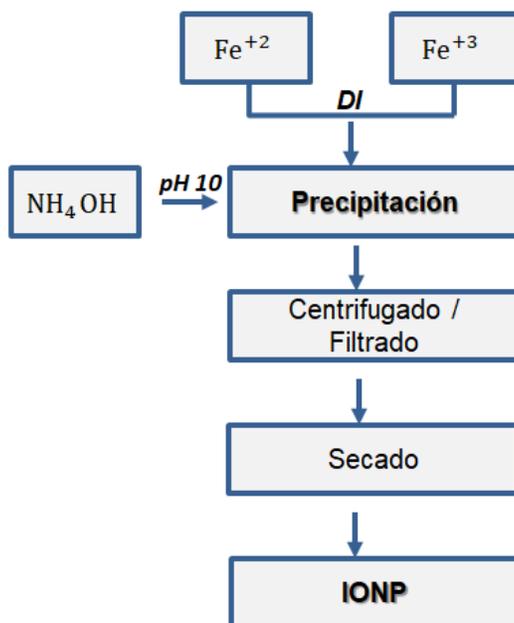


Figura 2.2 Diagrama de la síntesis de IONPs

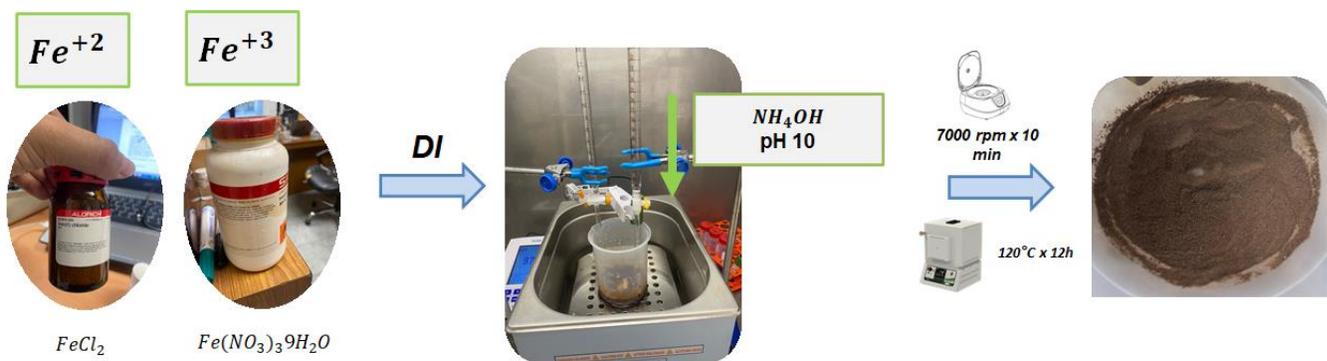


Figura 2.3. Procedimiento de síntesis de IONPs

2.1.2 Síntesis de la HAp

La HAp se sintetizó tal y como lo propuso [112]. Como precursores, se utilizaron el fosfato de amonio $6 \times 10^{-4} \text{M}$ $\text{NH}_4\text{H}_2(\text{PO}_4)$ como fuente de fósforo y $1 \times 10^{-3} \text{M}$ de nitrato de calcio $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ como fuente de calcio, con una relación estequiométrica molar $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ de 1,667. El proceso realizado obedece la reacción expuesta en la ecuación:



Los pasos que se siguieron en el proceso de síntesis se enuncian a continuación:

- ✓ Inicialmente se disolvió el nitrato de calcio en 10 mL de agua desionizada.
- ✓ A la solución obtenida en el paso anterior se agregó el fosfato de amonio $\text{NH}_4\text{H}_2(\text{PO}_4)$ gota a gota, manteniendo la temperatura a 50°C . Durante este proceso se mantuvo constante el valor del pH en un valor de 9; según lo reportado en [129] este es el valor ideal para obtener HAp.
- ✓ La solución obtenida en el paso anterior se dejó envejecer durante 15 horas.
- ✓ Posteriormente, la muestra envejecida se lavó tres veces para eliminar impurezas.
- ✓ El precipitado obtenido se secó a 90°C durante 12 horas y se obtuvo un polvo.
- ✓ Finalmente, el polvo se sometió a tratamiento térmico de 650°C durante 2 horas para obtener el producto final.

Los pasos anteriores se resumen en el diagrama de flujo presentado en la figura 2.4 y en el esquema gráfico de la figura 2.5.



Figura 2.4. Diagrama de la síntesis de HAp

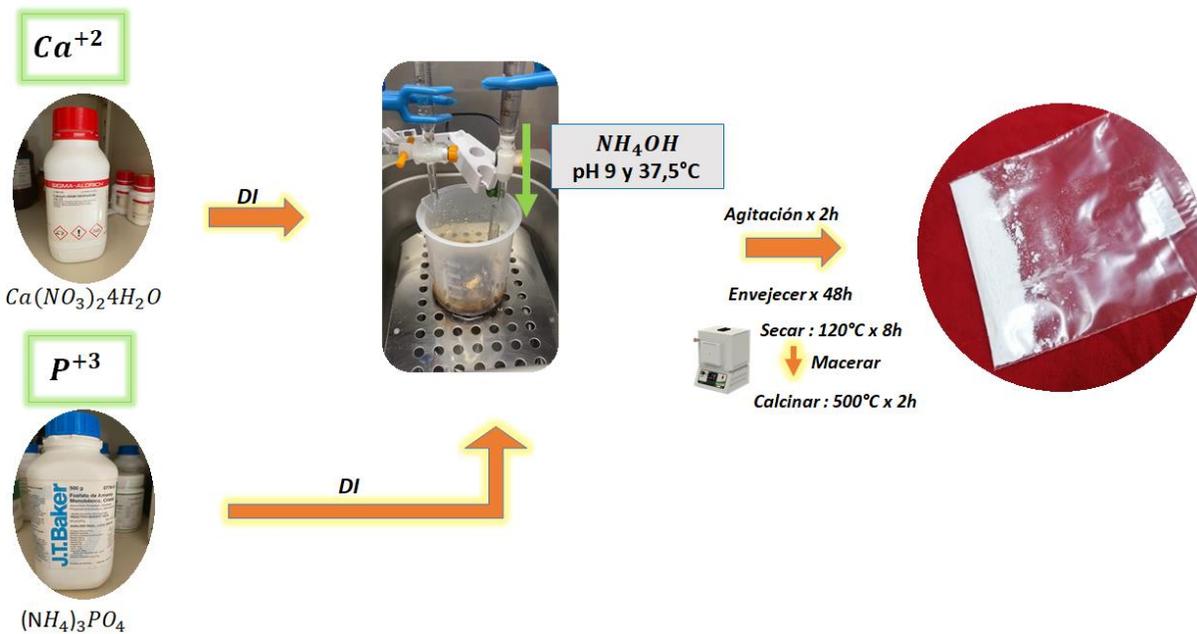


Figura 2.5. Procedimiento de síntesis de HAp

2.1.3 Síntesis de IONP-HAp

Se tomó 1g de las IONPs obtenidas en la sección 2.1.1, se dispersaron en una solución de $1 \times 10^{-3} \text{M}$ Ca (NO₃)₂·4H₂O en continua agitación, después se agregó gota a gota $6 \times 10^{-4} \text{M}$

$\text{NH}_4\text{H}_2(\text{PO}_4)$. La solución anterior se dejó envejecer 1 h. Posteriormente se adicionó NH_4OH gota a gota, manteniendo una temperatura constante de 40°C , este proceso se mantuvo hasta alcanzar un valor de pH de 9. La solución obtenida se dejó en agitación por 2h y se dejó envejecer durante 48 h, finalmente se lavó y filtró 5 veces. Después de los lavados se caracterizó por FTIR, para comprobar que en la muestra no hubiera rastros de nitratos residuales de la reacción. Al igual que en el proceso descrito en 2.1.1, la muestra fue secada a 120°C por 2h. Los pasos anteriores se resumen en el diagrama de flujo presentado en la figura 2.6 y en el esquema gráfico de la figura 2.7.

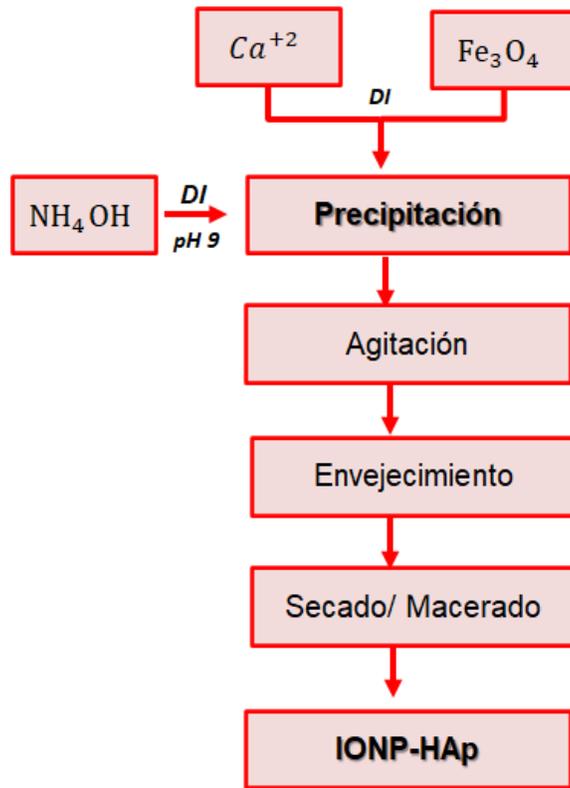


Figura 2.6. Diagrama de la síntesis de IONP-HAp

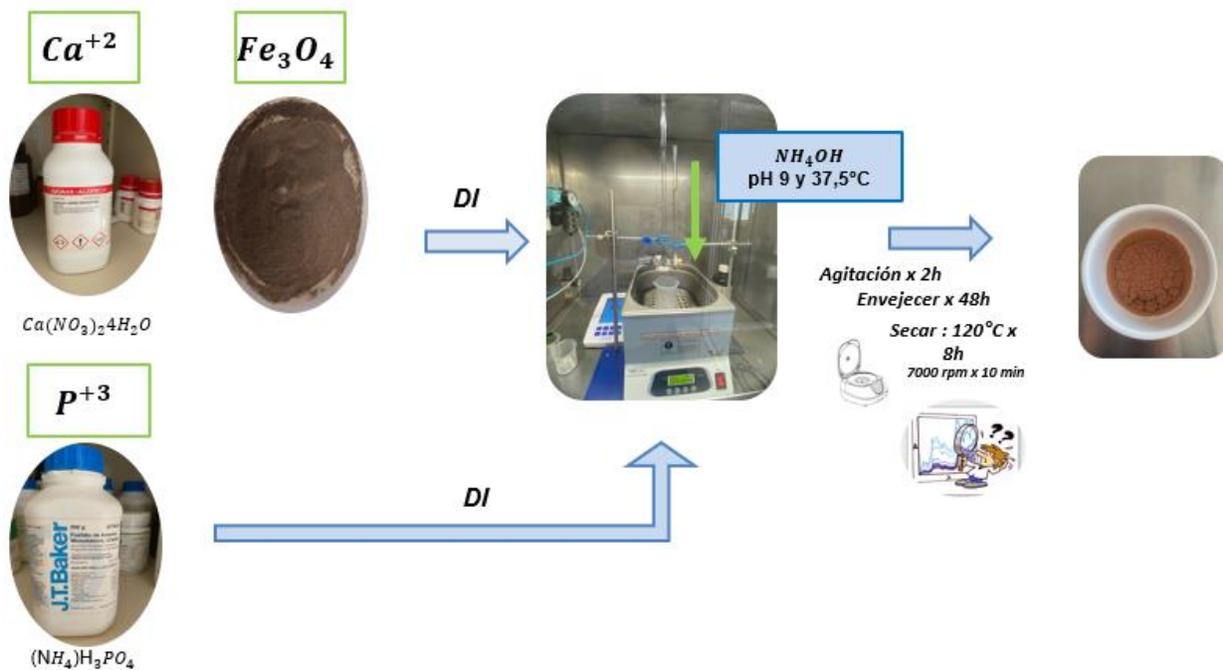


Figura 2.7. Procedimiento de síntesis de IONP-HAP

2.2 Caracterización de las muestras

Para lograr un análisis fisicoquímico de los tres materiales expuestos anteriormente, se usaron técnicas de difracción de rayos X (DRX), espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR), espectroscopía RAMAN, potencial Z, microscopía electrónica de barrido (MEB) y microscopía electrónica de transmisión (TEM).

2.2.1 Difracción de rayos X (DRX)

Para llevar a cabo la caracterización de las muestras por DRX, se utilizó un difractorímetro Rigaku Ultima IV (figura 2.8) del Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada (CFATA) de la UNAM, sede Querétaro. El difractorímetro operó a una tensión de 40 kV y una corriente de 30 mA. La longitud de onda de radiación utilizada fue $CuK\alpha$, con un valor de $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$. Se registraron los difractorígramas en un rango de ángulos 2θ de 5° a 80° , con un paso de $0.02^\circ/\text{minuto}$.



2.8 Difractómetro de rayos X Rigaku Ultima IV.

2.2.2 Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR)

La espectroscopia infrarroja es una técnica analítica que permite analizar las vibraciones moleculares. Los grupos funcionales presentes en una molécula se asocian con bandas características de absorción en el espectro infrarrojo, dicha zona se distingue por la región del espectro electromagnético que abarca desde 12800 a 10 cm^{-1} , esta amplia gama se divide en tres zonas principales: el infrarrojo cercano (NIR) que comprende los 12800 a 4000 cm^{-1} , el infrarrojo medio que se extiende de 4000 a 400 cm^{-1} , y el infrarrojo lejano que abarca desde 400 hasta 10 cm^{-1} [130]. Sin embargo, la mayoría de las aplicaciones analíticas se centran en la región del infrarrojo medio, que resulta ser especialmente relevante y útil en este campo. Las muestras fueron caracterizadas en un espectrómetro infrarrojo Perkin Elmer Spectrum Two (figura 2.9) equipado con un accesorio ATR (reflectancia total atenuada) con un cristal de diamante en el rango espectral de 600 a 4000 cm^{-1} a una resolución espectral de 4 cm^{-1} . Este espectrómetro pertenece al laboratorio de biocerámicos de la UNAM, sede Querétaro.



Figura 2.9 Espectrómetro de infrarrojo Perkin Elmer Spectrum Two.

2.2.3 Espectroscopía RAMAN

La espectroscopia Raman ofrece una visión detallada de la composición química y estructural de los materiales. Su principio fundamental implica dirigir un rayo de luz monocromática hacia una muestra y analizar la luz dispersada resultante. Los iones y átomos constituyentes de las moléculas exhiben movimientos rotacionales y vibracionales. A cada uno de estos movimientos le corresponde un valor específico de energía molecular.

En general, los equipos Raman presentan unos componentes comunes que son: una fuente de luz láser, un sistema de dispersión y un sistema de detección de la señal como se representa en la figura 2.10 [131].

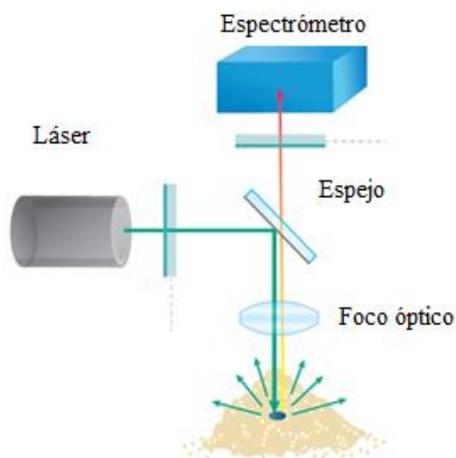


Figura 2.10 Estructura de equipo RAMAN.

En este trabajo se usó un espectrómetro Senterra Raman de Bruker, equipado con un láser de 785 nm y un microscopio Olympus, perteneciente al Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada (CFATA) de la UNAM, sede Querétaro. Se utilizó un objetivo de 20 ×. El rango espectral medido

fue de 940 a 980 cm^{-1} con una resolución de 3 cm^{-1} . Los parámetros del instrumento fueron una apertura de 50 μm , 1 mW de potencia láser, tiempo de integración de 2 segundos y 2 repeticiones.

2.2.4 Potencial Zeta

El potencial zeta se utiliza para cuantificar la intensidad de la repulsión o atracción electrostática entre partículas, siendo uno de los factores fundamentales conocidos por influir en la estabilidad. La medición del potencial zeta proporciona una comprensión detallada de las razones detrás de la dispersión, agregación o floculación de partículas, y se aplica para optimizar la formulación de dispersiones, emulsiones y suspensiones [132]. El potencial zeta de las muestras se determinó con el equipo DLS Liteizer 500 de Anton Paar (Figura 2.11) con una celda Omega cuvette Mat.No. 225288 a temperatura ambiente de 20°C y tiempo de paso de 5 s. Este equipo pertenece al laboratorio del Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada (CFATA) de la UNAM, sede Querétaro. En cada medida se mezclaron 2 mg de la muestra con 2 ml de isopropanol y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min.



Figura 2.11 Equipo de DLS Liteizer 500

2.2.5 Microscopía electrónica de barrido (MEB)

El microscopio electrónico de barrido (MEB) es uno de los instrumentos más versátiles disponibles para el examen y análisis de la morfología y de la composición química [133]. El equipo usado fue el microscopio electrónico de barrido por emisión de campo frío Hitachi SU8230 (Hitachi HighTechnologies, Rexdale, ON, Canadá). (CFE-SEM) a baja tensión de aceleración mostrado en la figura 2.12. Este equipo pertenece al laboratorio del Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada (CFATA) de la UNAM, sede Querétaro.



2.12 Microscopio electrónico de barrido Hitachi SU8230.

2.2.6 Microscopía electrónica de transmisión (TEM)

El objetivo principal de la microscopía electrónica de transmisión (TEM) ha sido durante mucho tiempo determinar las posiciones atómicas en las estructuras y así relacionarlas con las propiedades de los materiales [134]. Para un análisis complementario de la morfología de las muestras se usó un microscopio electrónico de transmisión JEOL JEM-2200 FS (Figura 2.13). Las muestras se dispersaron en isopropanol usando un homogeneizador ultrasónico (UP200Ht; Hielscher). Se colocaron 2 μL de cada muestra sobre una rejilla de cobre; el microscopio se operó a 200 kV. Las imágenes de campo de luz se tomaron y analizaron con el software Digital Micrograph (Gatan). Este equipo pertenece al laboratorio Universitario de Microscopía electrónica de la UNAM, sede Ciudad de México.



Figura 2.13 Microscopio electrónico de transmisión JEOL JEM-2200 FS.

2.2.7 Magnetómetro de Muestra Vibrante (VSM)

Para el análisis magnético se usó un equipo PPMS en el módulo VSM a una temperatura de 300K y en un barrido de campo Magnético desde -70.000 Oe hasta 70.000 Oe.

Los resultados de las mediciones de cada material fueron importados al software Matlab, donde a través de un código se realizó un ajuste del comportamiento magnético de las curvas asociadas a las muestras con hierro con respecto a la curva de Langevin. Este análisis permitió determinar si dichas muestras exhibían un comportamiento superparamagnético.

Capítulo III

Análisis y resultados

En este capítulo se presentan los resultados de las caracterizaciones realizadas a las muestras de IONPs, de HAp y de IONPs-HAp, realizadas para identificar sus características relevantes; se presentan los resultados obtenidos mediante difracción de rayos X (DRX), espectroscopia infrarroja (FTIR), espectroscopia Raman, potencial zeta, microscopía electrónica de barrido (MEB), microscopía electrónica de transmisión (TEM) y magnetómetro de muestra vibrante (VSM). Con estas técnicas se determinaron los grupos funcionales, la estructura cristalina, el tamaño de partícula, la carga superficial, la morfología de las muestras obtenidas y la respuesta magnética.

3.1 Sistema IONPs

En la figura 3.1a se muestra el patrón de difracción de las IONPs obtenidas por el método de coprecipitación y tratadas térmicamente a 120°C/2h, mientras que en la figura 3.1b se puede apreciar el PDF (Power Diffraction File) ICDD No. 00-019-0619 correspondiente a la magnetita. Como se observa la mayoría de los picos de difracción de las IONPs coinciden con los de la carta cristalográfica.

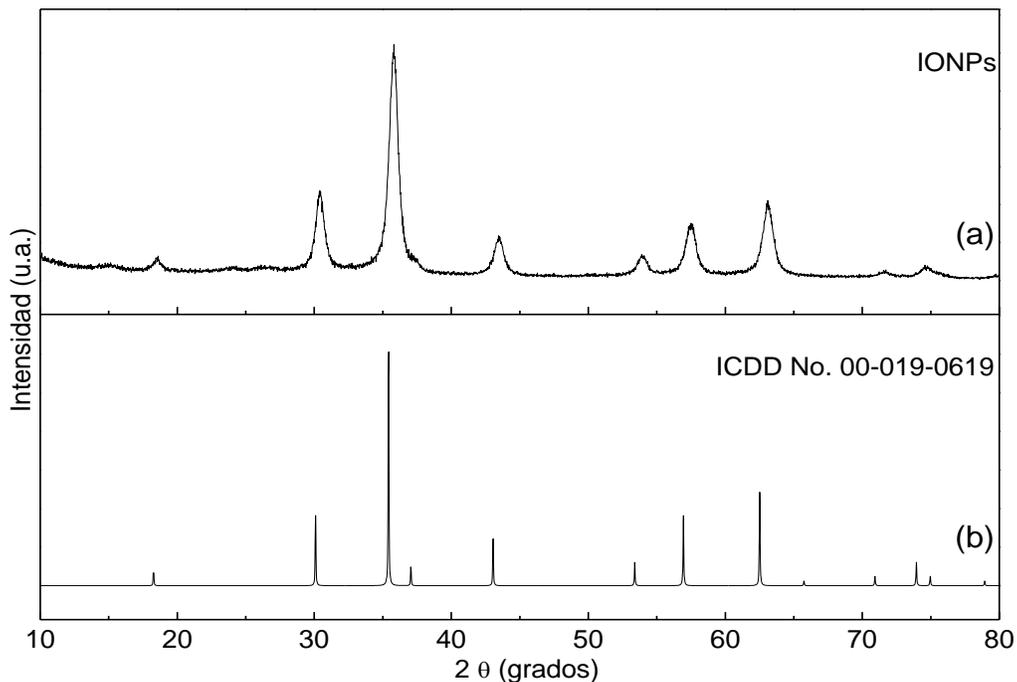


Figura 3.1 (a) Difractograma obtenido de la muestra IONPs, (b) carta cristalográfica de la magnetita

Superponiendo los dos espectros se obtiene la figura 3.2, el corrimiento angular presentado por el patrón de difracción puede deberse a la variación de tamaño de la celda unitaria.

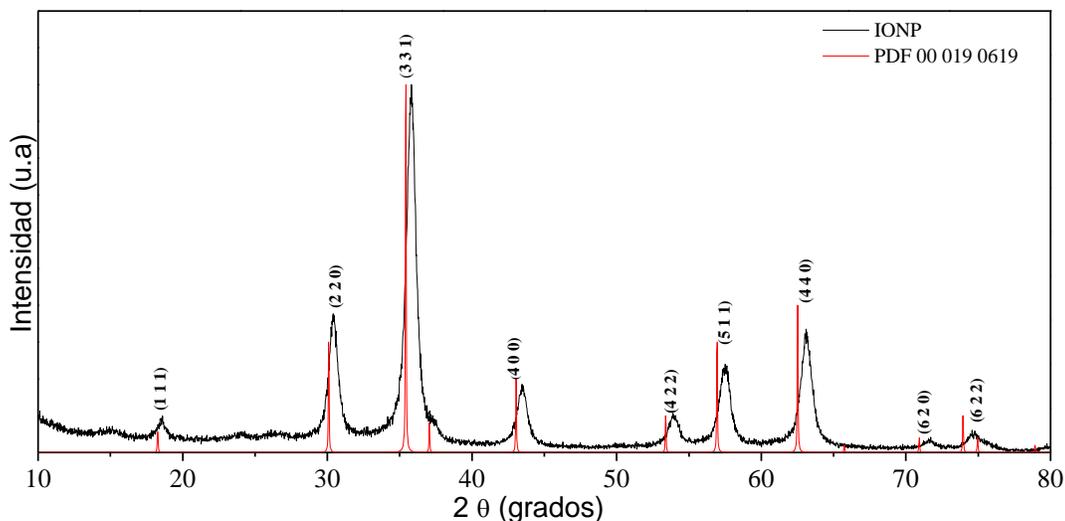


Figura 3.2 Comparación de la muestra IONPs con PDF de la magnetita.

De la figura 3.2 es correcto afirmar que la naturaleza de la muestra es magnetita, pues coinciden gran parte de los planos cristalinos que aparecen indexados. Para esta muestra fue necesario usar un dispositivo monocromador, pues los iones de hierro Fe^{+2} y Fe^{+3} presentan el fenómeno de fluorescencia, el cual se origina por la cercanía entre los últimos niveles de energía de los iones [135], pues al irradiar la muestra la interacción produce un desprendimiento fotónico. Para conocer el tamaño de cristalito se utilizó la aproximación de Williamson Hall explicada en el apartado 1.6.2; el gráfico 3.3 representa esta aproximación que se relaciona con la ecuación 1.22, donde el tamaño del cristalito se obtiene del intercepto con el eje vertical.

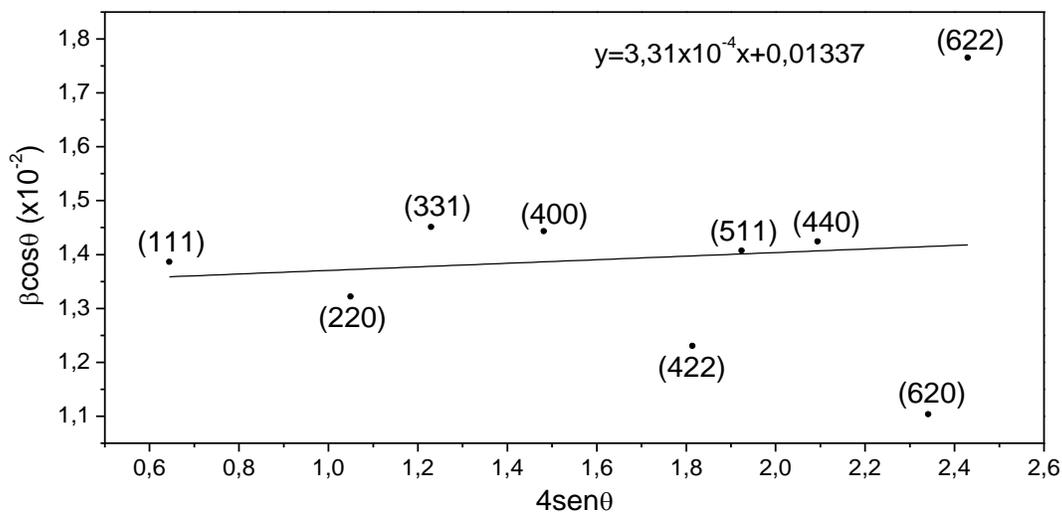


Figura 3.3 Gráfica de Williamson Hall de la muestra IONPs.

Con el ajuste lineal realizado que les da el mismo peso a los planos para calcular el tamaño del cristalito, se obtiene un tamaño de $\sim 104 \text{ \AA}$. La pendiente arroja información sobre las tensiones a las que está sometida la red cristalina; de la figura se puede observar que la pendiente es muy pequeña, de lo que se puede concluir que los cristalitos están casi libres de tensiones.

En la figura 3.4a se presenta el refinamiento Rietveld del difractograma de la figura 3.1a, realizado con ayuda del software GSAS 2.0. El resultado que obtenido permite afirmar que la estructura de las IONPs es cúbica con parámetro de red $8,35667 \text{ \AA}$ y grupo espacial $Fd\bar{3}m$ que representa una estructura cúbica de fase centrada formada por los aniones oxígeno, propio de las estructuras espinela y espinela inversa, con presencia de planos de desplazamiento, planos espejos y ejes de rotación de orden 3 característicos de la estructura cúbica; la densidad de la muestra posee un valor de $5,287 \text{ g/cm}^3$ y el χ^2 obtenido fue de 1,39.

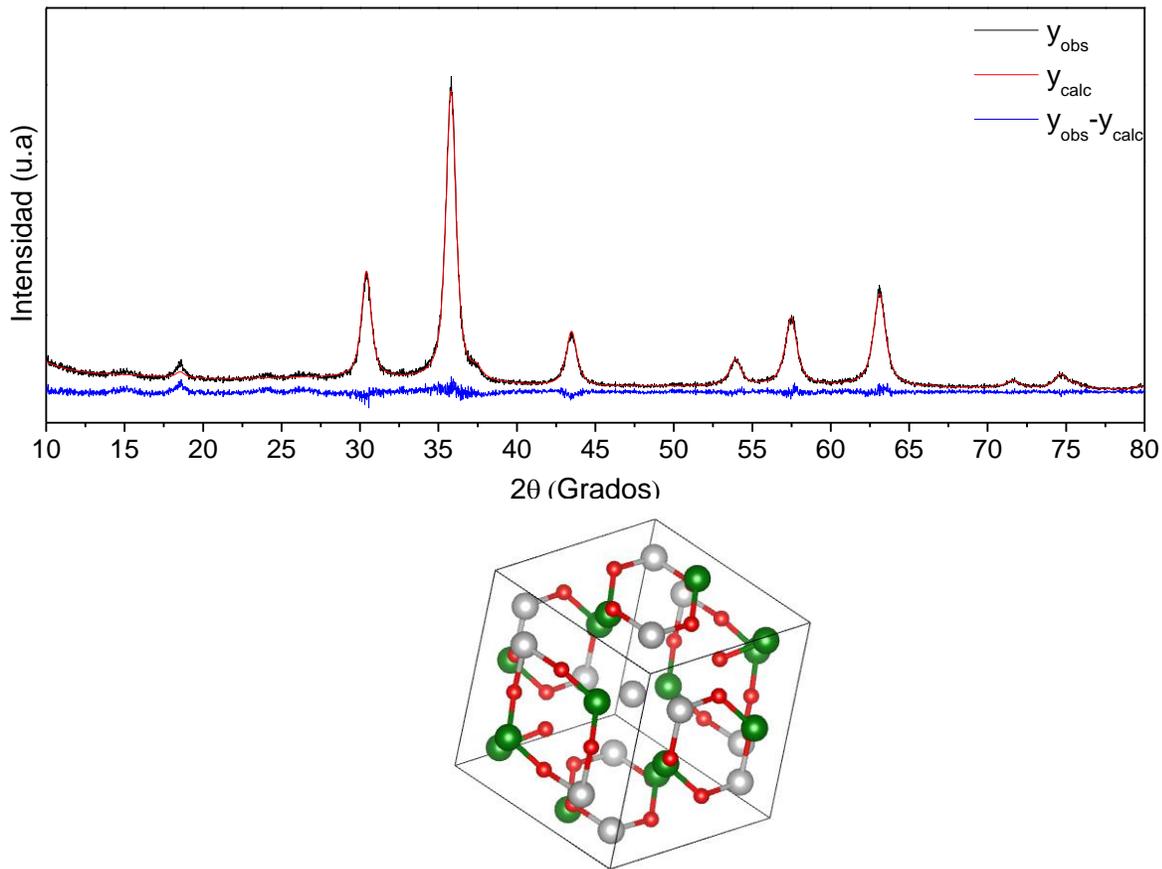


Figura 3.4 (a) Refinamiento Rietveld del espectro presentado en la figura 3.1a y ((b) estructura cristalina asociada al patrón de difracción de la figura (a).

La estructura cristalina presentada en la figura 3.4b fue realizada con el software vesta que utiliza las posiciones atómicas ajustadas en el proceso de refinamiento del patrón de difracción, en la

estructura presentada, las esferas de color gris corresponden al Fe^{+2} , las verdes al Fe^{+3} y las rojas a los oxígenos.

En la figura 3.5 se presenta el espectro infrarrojo de la muestra IONPs y en la Tabla 3.1 se presentan todos los grupos funcionales identificados en el espectro.

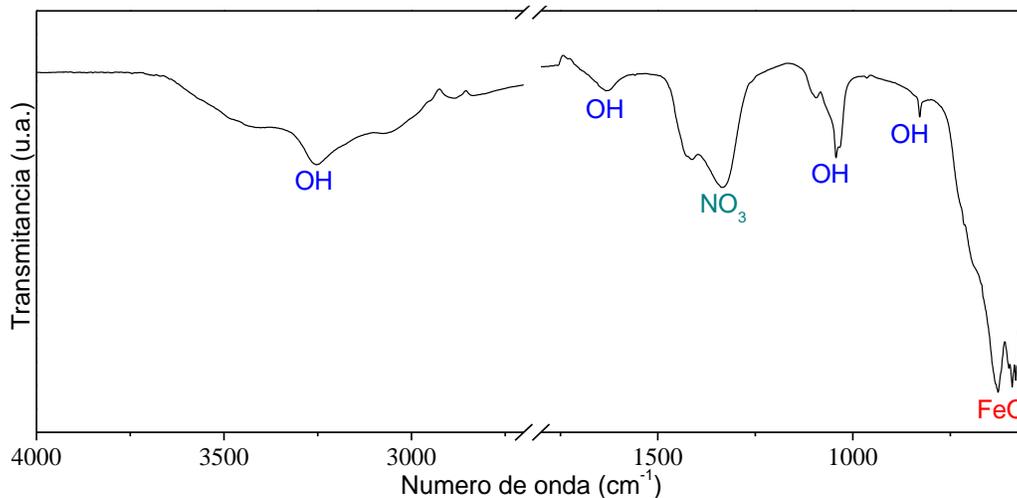


Figura 3.5 Espectro infrarrojo de la muestra IONPs.

Tabla 3.1 Bandas representativas en FTIR de los grupos funcionales presentes en la muestra de IONPs.

Número de onda(cm^{-1})	Grupo funcional	Referencia
3250	OH	[136]
1619	OH	[137]
1414	NO_3	[138]
1329	NO_3	[138]
1047	OH	[139]
825	OH	[137]
625	FeO	[140]
590	FeO	[140]
552	FeO	[141]

Los grupos funcionales característicos de las IONPs se reportan alrededor de $500\text{-}600\text{ cm}^{-1}$ y están asociados con el FeO [142]. Se ha reportado una banda de absorción $\sim 570\text{ cm}^{-1}$ para el material en bloque. La banda ubicada a $\sim 600\text{ cm}^{-1}$ es característica del modo de estiramiento del enlace Fe-O y puede evidenciar la formación de Fe_3O_4 ; la banda ubicada a $\sim 589\text{ cm}^{-1}$ es característica del enlace Fe-O-Fe [143]. Como se observa en la figura 3.5 hay varios grupos OH y NO_3 , los cuales podrían eliminarse si la muestra se somete a altas temperaturas. Lo anterior se debe a que los resultados presentados en [144] muestran que a partir de 185°C empiezan a aparecer pequeños picos de hematita; por lo que el tratamiento térmico utilizado fue de 120°C . En el espectro también se observan bandas representativas de grupos funcionales pertenecientes a la magnetita,

presentadas en la tabla 3.1, confirmando su presencia. Además, el grupo funcional de los iones hidróxido (OH^-) que se detectó alrededor de 1400 cm^{-1} puede estar asociado a los grupos funcionales adsorbidos en la superficie de las IONPs, como lo reportó [142].

En la figura 3.6 se presentan las micrografías de barrido de las IONPs, como se observa, las muestras exhiben una alta aglomeración (fig. 3.6a), un alto grado de uniformidad en el tamaño (fig. 3.6b) y su tamaño es nanométrico (fig. 3.6c). La notable aglomeración, se postula como un mecanismo de reducción de la energía superficial, atribuido a las fuertes atracciones dipolo-dipolo [145]. Esta característica se asocia a la interacción entre el área superficial y el volumen. En situaciones donde no hay recubrimientos presentes, las nanopartículas exhiben superficies hidrofóbicas que favorecen la formación de aglomerados, dando lugar a la creación de agregados de considerable tamaño (figura 3.6a) [146].

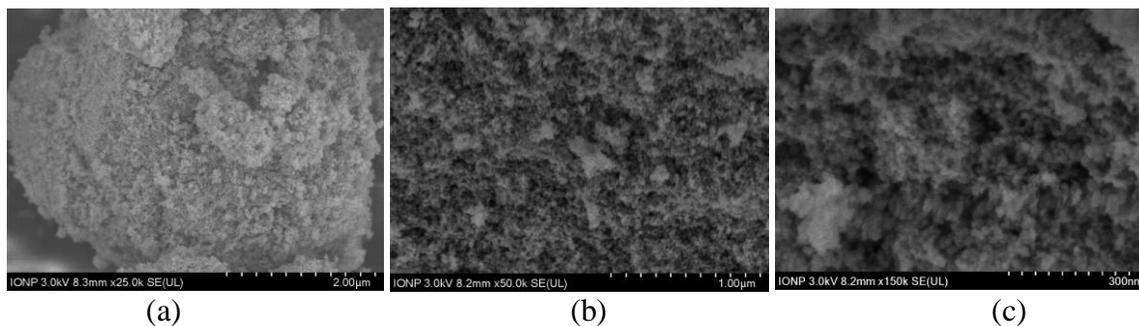


Figura 3.6 Micrografías de barrido de las IONPs a: (a) $\times 25k$, (b) $\times 50k$ y (c) $\times 150k$.

Las micrografías de transmisión de las IONPs se presentan en la figura 3.7, cada micrografía tiene un histograma, obtenido con el software ImageJ, que representa la distribución de tamaño de las nanopartículas, como se puede observar las partículas tienen un tamaño uniforme con un valor medio de 11 nm en concordancia con el valor obtenido de la aproximación W-H.

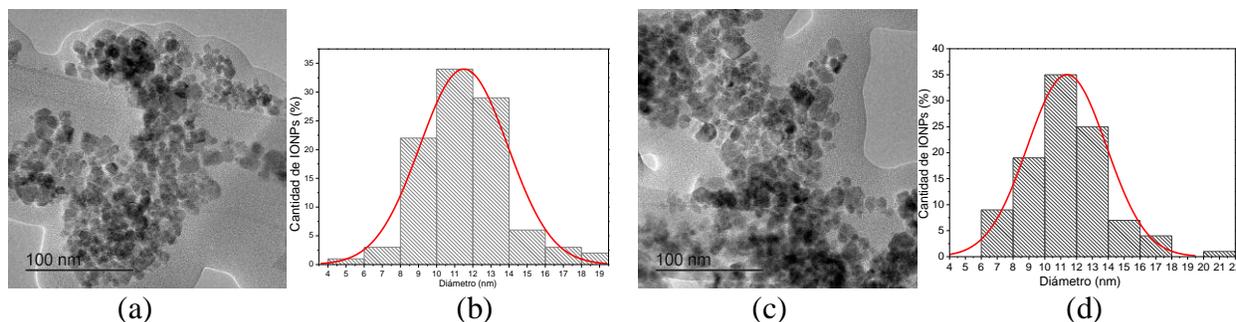


Figura 3.7 Micrografías de transmisión de las IONPs con los respectivos histogramas que representan la distribución de tamaño de partícula

Además, se usó el software GATAN en las micrografías para determinar los planos cristalográficos, las direcciones y los tamaños interatómicos característicos de las IONPs en

distintos puntos de las muestras, como se muestra en las figuras 3.8a y b, para micrografías de 20nm y 50nm, respectivamente.

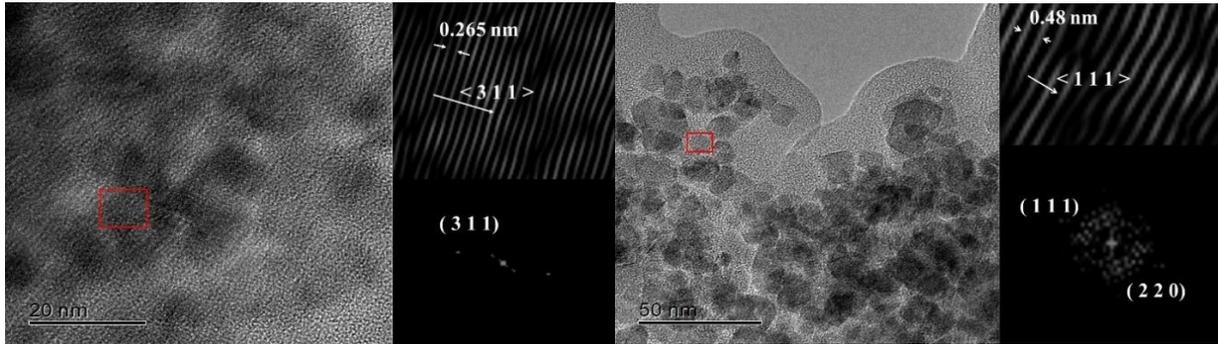


Figura 3.8 Microscopía electrónica de transmisión de IONPs con sus respectivos planos, direcciones y tamaños interatómicos para escalas de (a) 20nm y (b) 50nm.

El potencial zeta de las nanopartículas fue medido para investigar su carga superficial. En la figura 3.9 se observa el comportamiento de tres medidas del potencial zeta de la misma muestra (M1, M2 y M3) IONPs y en la tabla 3.2 se presentan los valores correspondientes.

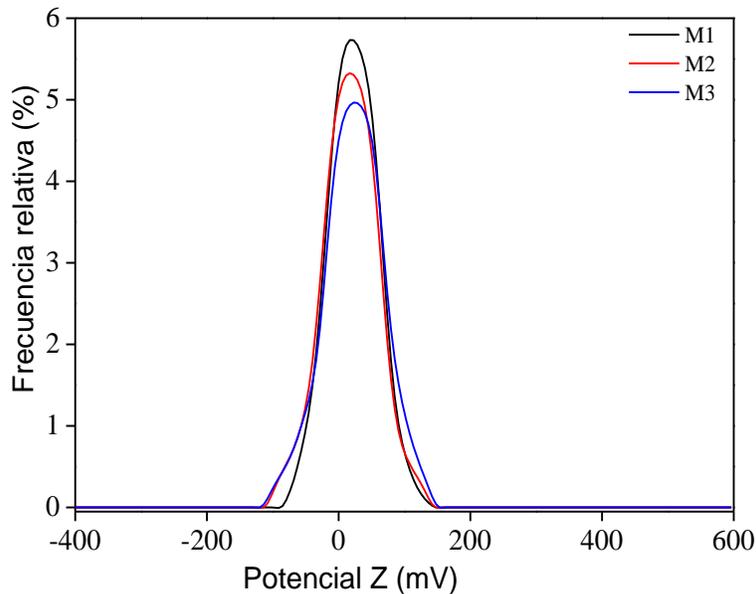


Figura 3.9 Potencial zeta de la muestra IONPs.

Tabla 3.2 Valores de potencial zeta en la muestra IONPs

MUESTRAS	Potencial Zeta (mV)
M1	19,9
M2	18,0
M3	24,9

El potencial zeta de las IONPs tiene una tendencia hacia valores positivos y una pequeña fracción exhibe una carga negativa. Según lo reportado en las referencias [147, 148, 149], se espera que las

IONS posean una carga negativa, sin embargo, las muestras sintetizadas presentan un potencial positivo que puede atribuirse a la adsorción de iones amonio durante el proceso de síntesis expuesta en la sección 2.1.1; estos iones poseen carga positiva y podrían haber quedado adheridos a las nanopartículas de magnetita.

Las nanopartículas de Fe_3O_4 obtenidas tienen un potencial zeta promedio de +21 mV que es positivo y bajo, de lo que puede inferirse que las partículas tienden a aglomerarse. Esto quizás se deba al residuo que queda del proceso de síntesis y que se adsorben en las nanopartículas de Fe_3O_4 [143]. Esta suposición se respalda con los resultados de FTIR, donde se evidenció la presencia de algunos grupos funcionales diferentes a los que caracterizan los enlaces Fe-O, en la muestra de IONPs.

En la figura 3.10 se presenta la respuesta magnética de las IONPs mediante la relación entre el campo magnético externo \vec{H} y la magnetización dentro del material \vec{M} , también se presenta el ajuste realizado a la curva con la ecuación de magnetización para un material superparamagnético (ecuación 1.20) exhibiendo una correlación de 0,9996, de lo que se puede concluir su naturaleza superparamagnética. Además, las IONPs presentan un valor de magnetización de saturación de $(55,1 \pm 0,5) \frac{emu}{g}$; es relevante señalar que estudios previos han indicado que, mediante el método de coprecipitación, el material deseado tiende a poseer una magnetización de saturación más elevada, y este resultado confirma tal observación [150]. En particular, el valor de magnetización de saturación supera el rango estándar de 10 a $30 \frac{emu}{g}$ comúnmente empleado en aplicaciones de administración de fármacos [151], esto posiciona al material como un candidato altamente prometedor para aplicaciones en el ámbito biomédico.

Por otra parte, el momento magnético obtenido de la gráfica 3.10 es de $(10715 \pm 89)\mu_B$. Se ha observado que una alta cristalinidad conduce a un momento magnético significativamente superior [20]. Al interior de la figura 3.10, se muestra una ampliación de la región cercana al origen, donde se observa que el valor del campo coercitivo de las IONPs es bastante pequeño, $(34,1 \pm 0,5)Oe$, lo que es esperado para materiales superparamagnéticos. Los valores mencionados fueron obtenidos mediante el uso del software Matlab.

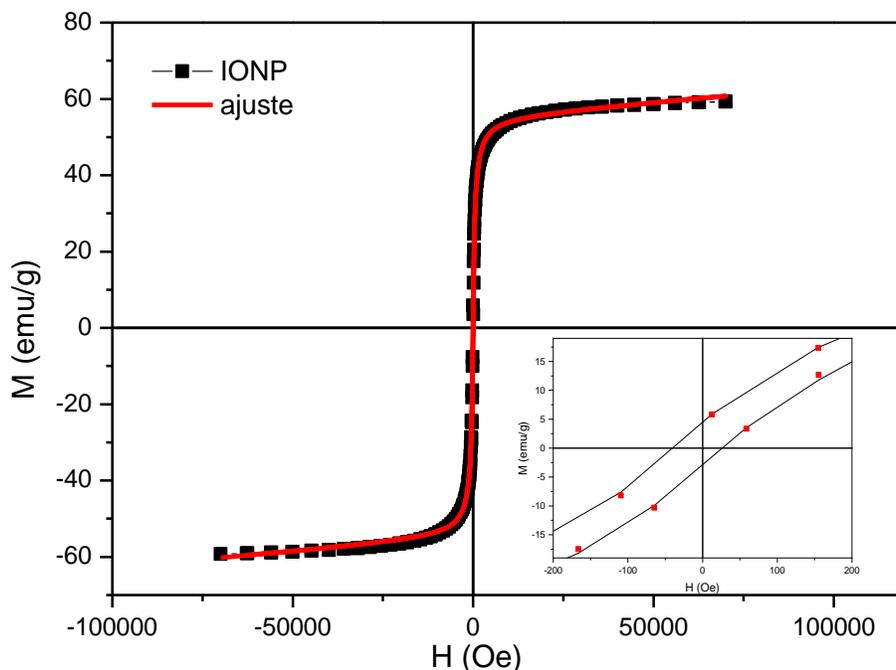


Figura 3.10 Comportamiento magnético IONPs M vs H y al interior se presenta la ampliación para resaltar la coercitividad del material.

3.2 Sistema HAp

En la figura 3.11a se observa el patrón de difracción de la muestra de polvos de HAp obtenidos por el método de coprecipitación y tratados a 600°C por 2h; en la figura 3.11b se puede apreciar su respectivo PDF-ICDD No.00-009-0432. Comparando ambas figuras se observa que las muestras de HAp obtenidas presentan todos los picos de la carta cristalográfica de las HAp, confirmando la naturaleza de la muestra.

En la figura 3.12 se presenta la superposición de las dos gráficas presentadas en 3.11, como se observa en el difractograma se evidencian todos los picos de la carta cristalográfica, sin presencia de fases secundarias; por lo anterior se puede concluir que se obtuvo HAp monofásica por el método de coprecipitación controlada con tratamiento térmico posterior de $600^{\circ}\text{C}/2\text{h}$. Como se puede observar, los picos de difracción presentan un ancho considerable lo que permite deducir que el tamaño de cristalito es pequeño. El tamaño de cristalito es una medida del dominio de difracción de coherencia de tamaño y actúa como agregados policristalinos. El tamaño de los cristalitos no es igual que el tamaño de las partículas; a menudo, es más pequeño. Hay dos factores que causan la desviación de la cristalinidad perfecta y se refleja en los picos de Bragg, el tamaño

del cristalito (D) y la deformación de la red (ϵ), conduciendo a: (i) aumento de la anchura del pico (ensanchamiento), (ii) desplazamiento de la posición del ángulo de Bragg y (iii) efecto de intensidad del pico. El análisis de los picos de difracción indica que la anchura a la mitad de la altura máxima (FWHM) es sensible a la variación de la nanoestructura y a la acumulación de tensión-deformación en el material.

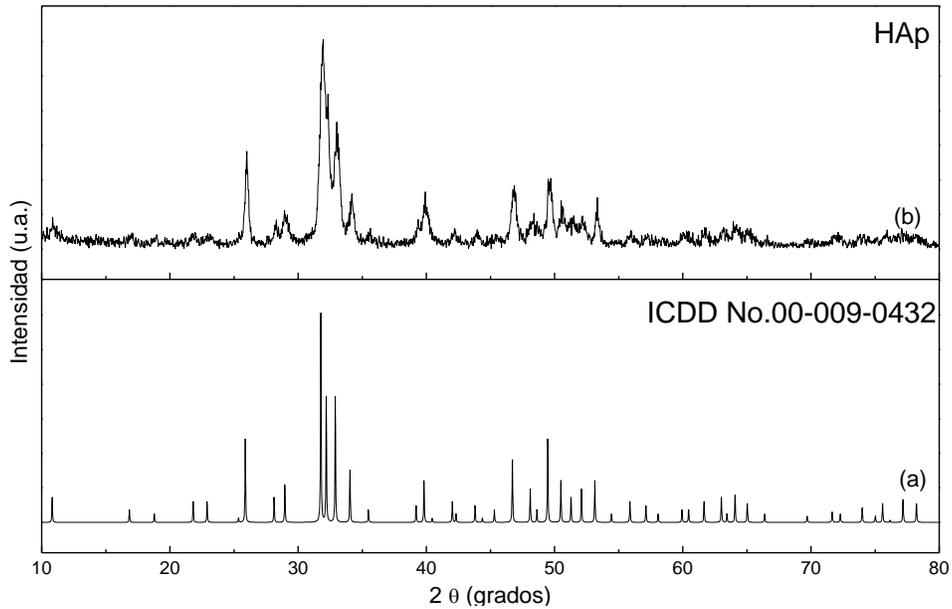


Figura 3.11 (a) Difractograma obtenido de la muestra HAp, (b) carta cristalográfica de la HAp. Los principales datos extraídos del análisis de la anchura del pico son la deformación de la red (ϵ) (medida de la distribución de las constantes de red derivadas de las imperfecciones del cristal) y el tamaño de los cristalitos.

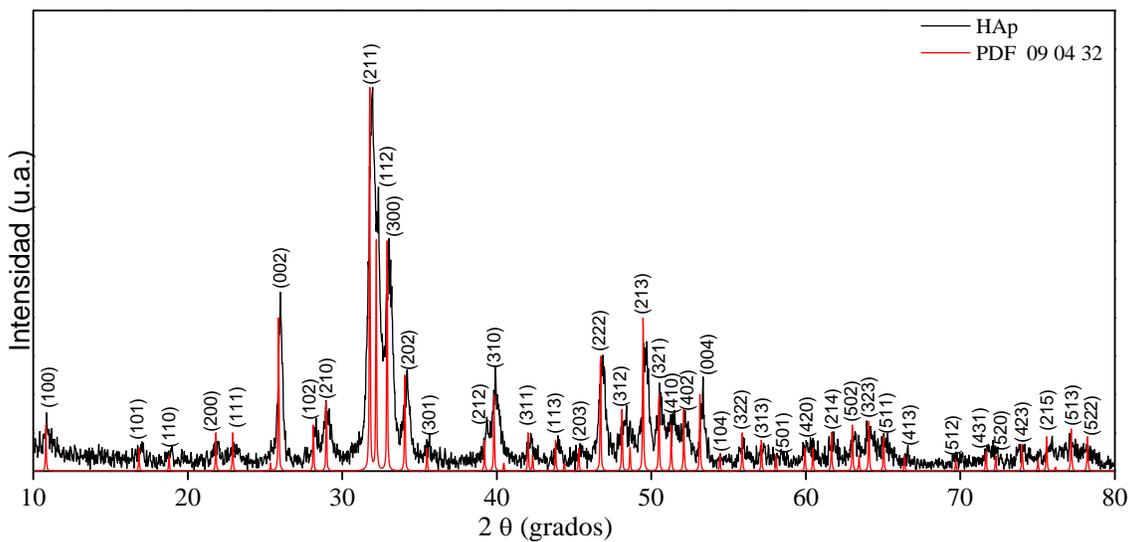


Figura 3.12 Comparación de la muestra de HAp con su carta cristalográfica.

El patrón de difracción de la HAp es complejo y al realizar el análisis de los picos para calcular el ancho a la altura media, estos no se ajustaron a las curvas que ofrecen el software Origin (gausiana, lorentziana y Voight), debido posiblemente a la existencia de defectos en los cristales reales, que dan lugar a tensiones y deformaciones no uniformes, por lo que fue necesario realizar el análisis con el modelo Halder-Wagner (HWM) y no el modelo WH. El modelo HWM propone que los picos de difracción no se ajustan a una función Lorentziana o Gaussiana sino a una combinación de las dos; como en el caso del patrón de difracción obtenido para la muestra de HAp. Como la cola sigue la función de Lorentz y el pico sigue la función gaussiana, a través de este método se propuso función Vigot (combinación de las funciones de Lorentz y Gauss) para el pico de difracción [152]. Utilizando la función de Vigot, el ensanchamiento del pico se puede escribir con precisión como la ecuación [152].

$$\beta_{hkl}^2 = \beta_L \beta_{hkl} + \beta_G^2 \quad (3.1)$$

Donde β_L es el aporte de la función lorentziana al ancho del pico y β_G el aporte gaussiano, esta expresión es análoga a la expresada en la ecuación 1.20. El ancho integral y el espaciamento interplanar pueden ser escritos como $\beta_{hkl}^* = \frac{\beta_{hkl} \cos \theta}{\lambda}$ y $d_{hkl}^* = \frac{2 \text{sen} \theta}{\lambda}$. La expresión matemática del método de Halder-Wagner puede ser escrito como

$$\left(\frac{\beta_{hkl}^*}{d_{hkl}^*} \right)^2 = \frac{1}{D} \left(\frac{\beta_{hkl}^*}{(d_{hkl}^*)^2} \right) + (2\varepsilon)^2 \quad (3.2)$$

$$\left(\frac{\beta_{hkl} \cos \theta}{2 \text{sen} \theta} \right)^2 = \frac{1}{D} \left(\frac{\beta_{hkl} \cos \theta}{(2 \text{sen} \theta)^2} \right) + (2\varepsilon)^2 \quad (3.3)$$

Graficando en el eje x la cantidad: $\left(\frac{\beta_{hkl} \cos \theta}{2 \text{sen} \theta} \right)$ y en el eje y la cantidad: $\left(\frac{\beta_{hkl} \cos \theta}{2 \text{sen} \theta} \right)^2$, se puede obtener el tamaño del cristalito de la pendiente del ajuste lineal y las microtensiones de su intercepto. Esta aproximación fue utilizada para analizar los picos de difracción del patrón presentado en la figura 3.11b, y el gráfico se presenta en la figura 3.13, del que se obtuvo un valor de $\sim 155 \text{ \AA}$ para el tamaño de cristalito y las microtensiones tienen un valor de $1,13 \times 10^{-3}$.

En la figura 3.14 se presenta el refinamiento Rietveld realizado al difractograma de la figura 3.11b. El resultado que arroja GSAS permite afirmar que la estructura de la HAp es hexagonal, los valores de los parámetros de red a y c son 9.40298 y 6.87239 \AA respectivamente, posee grupo espacial $P6_3/m$ que representa una estructura hexagonal primitiva, con presencia de ejes helicoidales con ejes de rotación de orden 6 y planos espejos, característicos de la estructura hexagonal; la densidad de la muestra posee un valor de 3.494 g/cm^3 y el χ^2 obtenido fue de $1,77$. En la estructura cristalina

de la HAp presentada en la figura 3.13b, las esferas azules corresponden al calcio, las moradas al fósforo y las rojas a los oxígenos. También se presenta la estructura con los poliedros de coordinación, octaedros para el calcio y tetraedros para el fósforo.

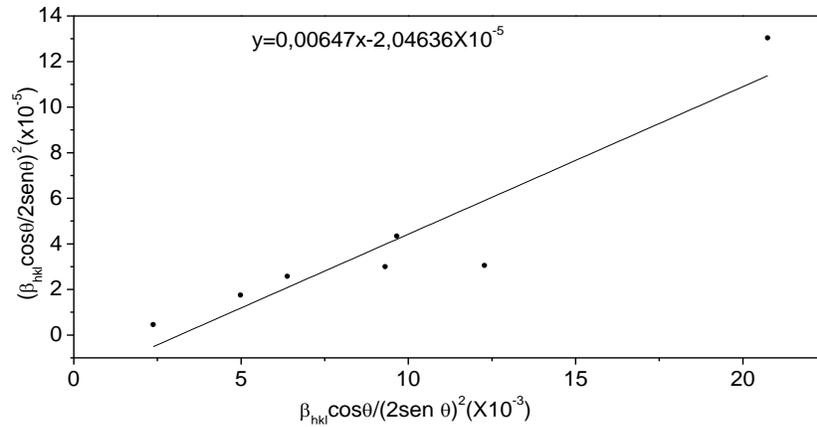


Figura 3.13 Gráfica de Halder-Wagner de la muestra de HAp.

El espectro infrarrojo de la muestra de HAp se presenta en la figura 3.15, a la muestra se le aplicó un tratamiento térmico a 600°C/2 h, que permitió eliminar todos los residuos de los reactivos utilizados.

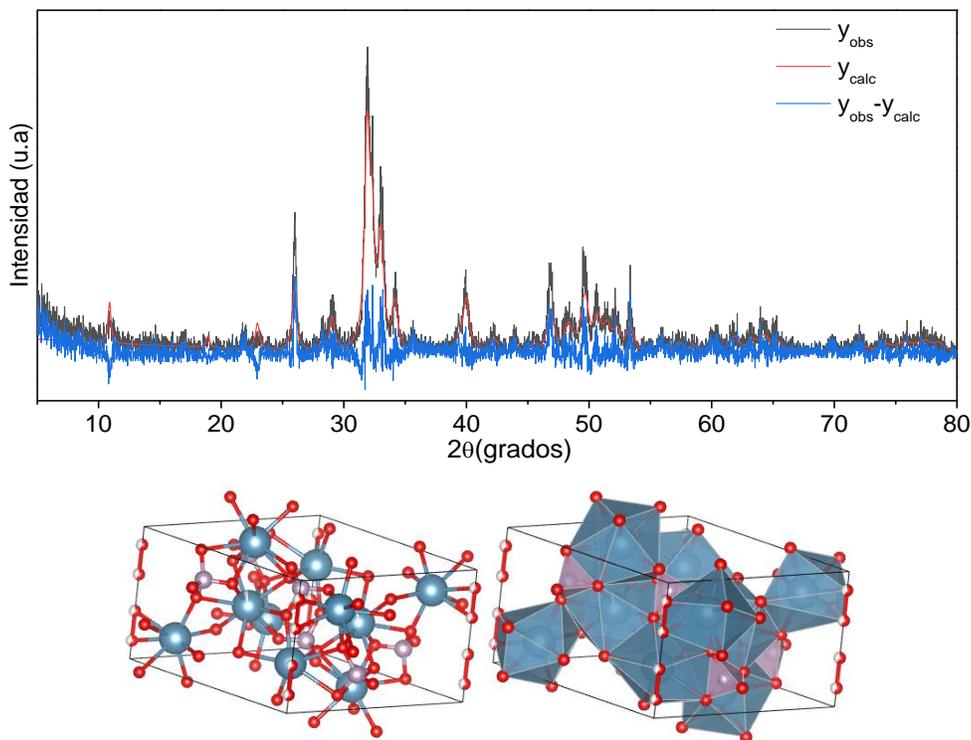


Figura 3.14 (a) Refinamiento Rietveld del espectro presentado en la figura 3.10b y (b) estructura cristalina asociada al patrón de difracción refinado.

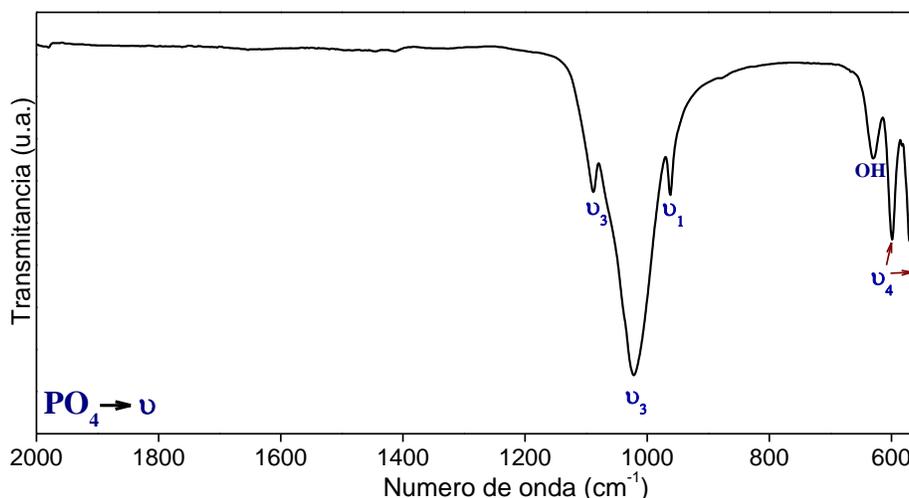


Figura 3.15 Espectro infrarrojo de la muestra de HAp

En el espectro se observan los tres modos vibracionales diferentes correspondientes al grupo PO_4^{3-} alrededor de ~ 1088 y ~ 1022 cm^{-1} se encuentra la señal más intensa que corresponde a la vibración antisimétrica tipo tensión (ν_3); el modo vibracional simétrico tipo tensión (ν_1) está ubicado a ~ 960 cm^{-1} , y alrededor de ~ 600 y ~ 560 cm^{-1} el grupo fosfato presenta un modo vibracional asimétrico tipo flexión (ν_4) [153]. El grupo hidroxilo (OH^-) característico de la hidroxiapatita presenta un modo vibracional tipo flexión alrededor de ~ 630 cm^{-1} . En la tabla 3.3 se resumen los grupos funcionales representativos de la HAp.

Tabla 3.3 Bandas representativas en FTIR de los grupos funcionales en la muestra HAp

Número de onda(cm^{-1})	Grupo funcional	Referencia
1089	$\text{PO}_4 - \nu_3$	[154]
1024	$\text{PO}_4 - \nu_3$	[154]
960	$\text{PO}_4 - \nu_1$	[154]
629	OH	[154]
599	$\text{PO}_4 - \nu_4$	[155]
560	$\text{PO}_4 - \nu_4$	[155]

La formación de la hidroxiapatita también se puede verificar a través de la espectroscopía Raman. En la figura 3.16 se muestra el espectro Raman para la HAp tratada a 600 grados. En el espectro Raman se presenta una banda vibracional de gran intensidad ubicada a 961 cm^{-1} atribuido al modo de tensión simétrico ν_1 del grupo PO_4^{3-} que hace parte de la estructura cristalina de la HAp. Otras bandas presentes asociadas al grupo PO_4^{3-} que forma parte de la HAp, están ubicadas en 429 cm^{-1} (ν_2), 441 cm^{-1} (ν_2), 578 cm^{-1} (ν_4), 589 cm^{-1} (ν_4), 607 cm^{-1} (ν_4), 1027 cm^{-1} (ν_4), 1046 cm^{-1} (ν_4), 1075 cm^{-1} (ν_4) [156, 157].

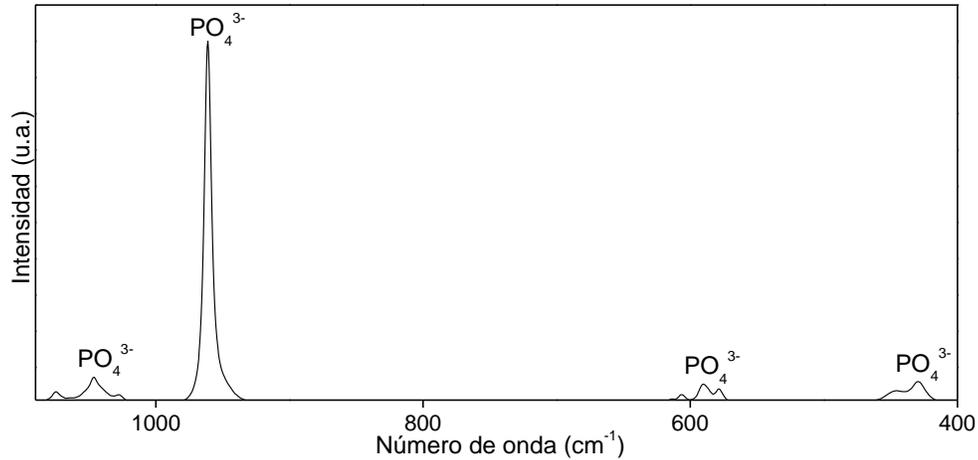


Figura 3.16 Espectro Raman de la muestra de HAp

En la figura 3.17 se presentan las micrografías de las muestras de HAp a diferentes escalas, se puede observar que las partículas son de tamaño nanométrico y homogéneo, en las micrografías con menor escala se aprecia la presencia de cuellos, lo que refleja que a 600°C se inicia el proceso de densificación. Las partículas tienen forma ovalada con un tamaño medio de ~ 30 nm.

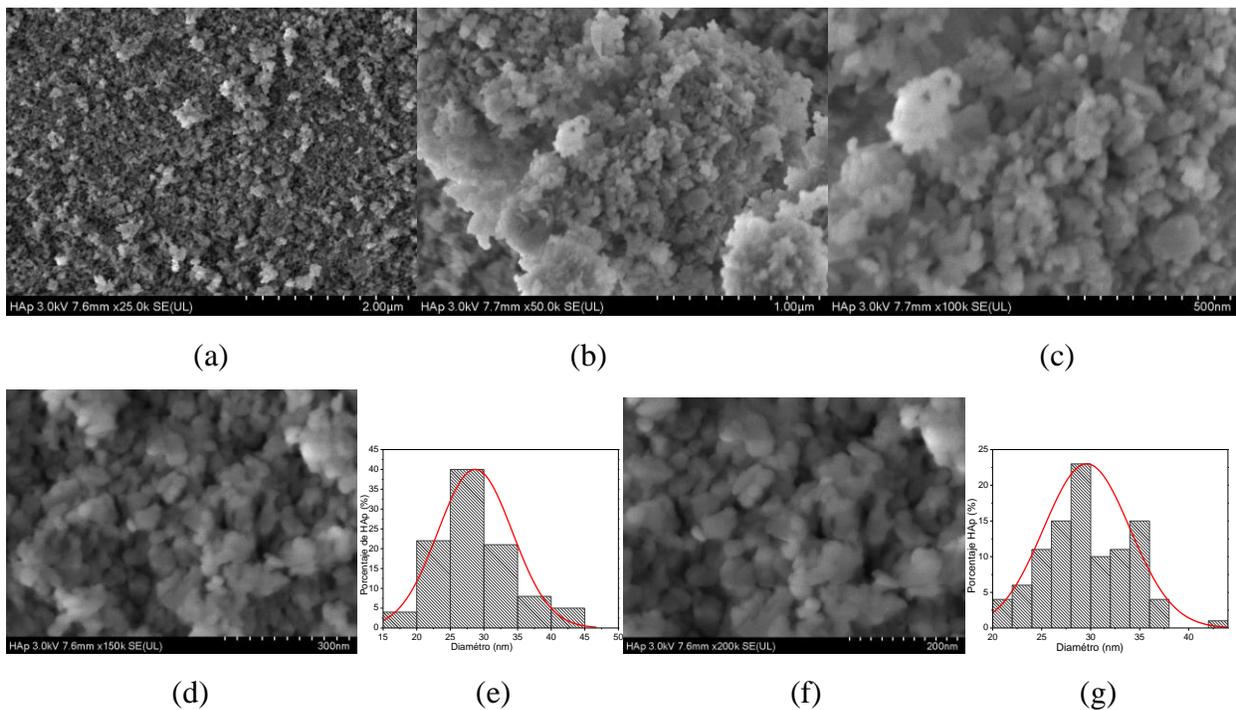


Figura 3.17 Microscopía electrónica de barrido de muestras de HAp a diferentes magnificaciones: a) x 25k, b) x 50k, c) x 100k, en (e) y (g) se presentan los histogramas correspondientes a las figuras (d) y (f)

Para el potencial zeta de la muestra de HAp se hicieron tres medidas M1, M2 y M3, la gráfica representativa se puede apreciar en la figura 3.18 y los valores obtenidos se muestran en la tabla

3.4, se observa un comportamiento predominantemente positivo, este resultado es similar al obtenido por [158, 159].

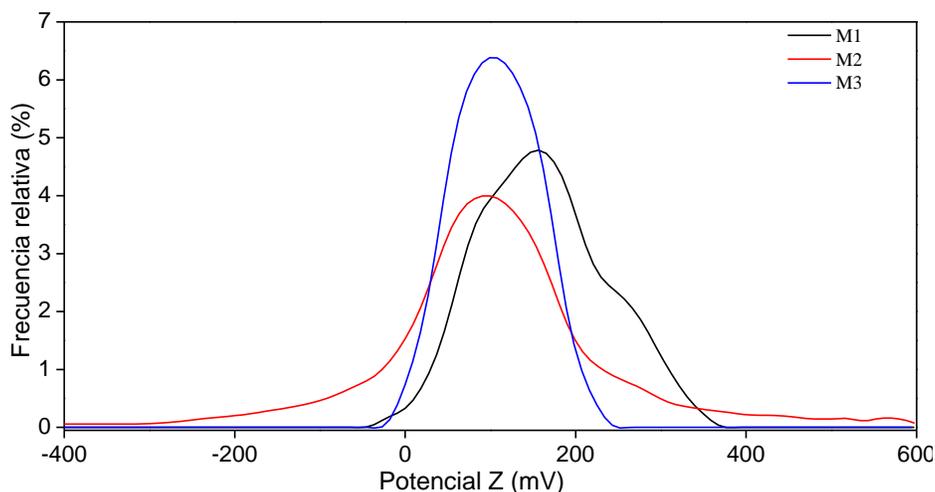


Figura 3.18 Potencial zeta de la muestra HAp.

Los altos valores del potencial zeta nos dan información sobre lo estable que es la solución. Los principales iones determinantes del potencial de la HAp son H^+ , OH^- , PO_4^{3-} , Ca^{2+} y los iones formados por sus reacciones. Así, los iones cargados negativamente como OH^- , HPO_4^{2-} y $H_2PO_4^-$ determinaron la carga negativa neta al principio de la inmersión de la HAp, cuando los valores de potencial zeta eran negativos. El potencial positivo en estado estacionario, tanto en soluciones ácidas como alcalinas, se deben probablemente a la presencia de Ca^{2+} , $CaOH^+$, y $CaH_2PO_4^+$ en la superficie [159].

Tabla 3.4 Valores de potencial zeta en la muestra HAp

MUESTRA	Potencial Zeta (mV)
M1	155
M2	96
M3	102

El resultado magnético de la HAp se presenta en la figura 3.19, donde se observa un comportamiento lineal, lo que indica que la muestra es diamagnética. La susceptibilidad magnética encontrada para este material es el valor de la pendiente del ajuste lineal de la gráfica, que tiene un valor de $-5,533 \times 10^{-7} \frac{emu}{Oe \cdot g}$, este valor concuerda con lo esperado para un material diamagnético, según la literatura [20]. Además, no se observa magnetización de saturación en el caso de la HAp, como ha sido reportado en la literatura [160].

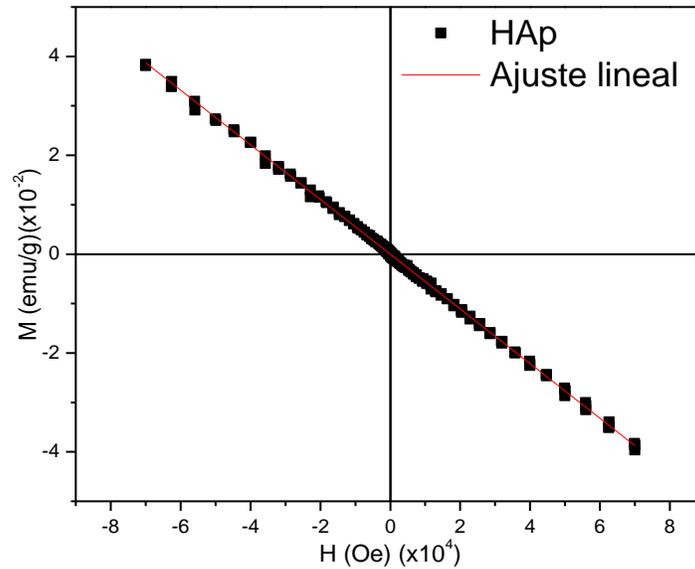


Figura 3.19 Relación magnética entre H y M para la HAp.

3.3 Sistema compuesto IONps-HAp

En la figura 3.20c se presenta el difractograma del material compuesto IONPs-HAp obtenido por el método de coprecipitación y secado a 120°C , como se observa, en el material compuesto hay presencia de magnetita (figura 3.20a) e HAp (figura 3.20b), altamente cristalina, pudiéndose concluir que a temperaturas tan bajas como 120°C puede cristalizar la HAp.

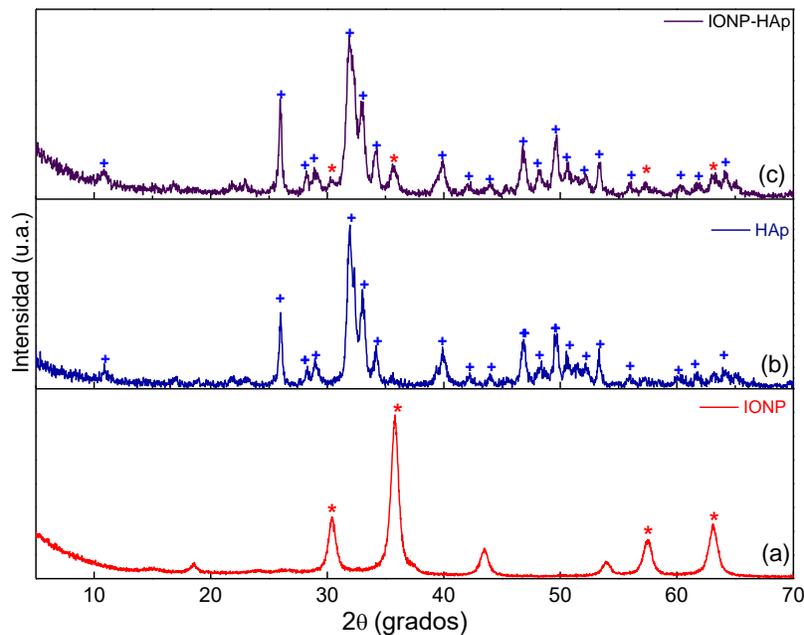


Figura 3.20 Difractogramas obtenidos de las muestras a) IONPs, b) HAp y c) IONPs- HAp.

Al igual que para las muestras de HAp, se utilizó la aproximación Halder-Wagner (figura 3.21) para calcular el tamaño de cristalito de la muestra del sistema IONPs- HAp, de la que se obtuvo un tamaño de cristalito de $\sim 85,5 \text{ \AA}$ y la tensión a la que está sometida la muestra es de $6,88 \times 10^{-5}$

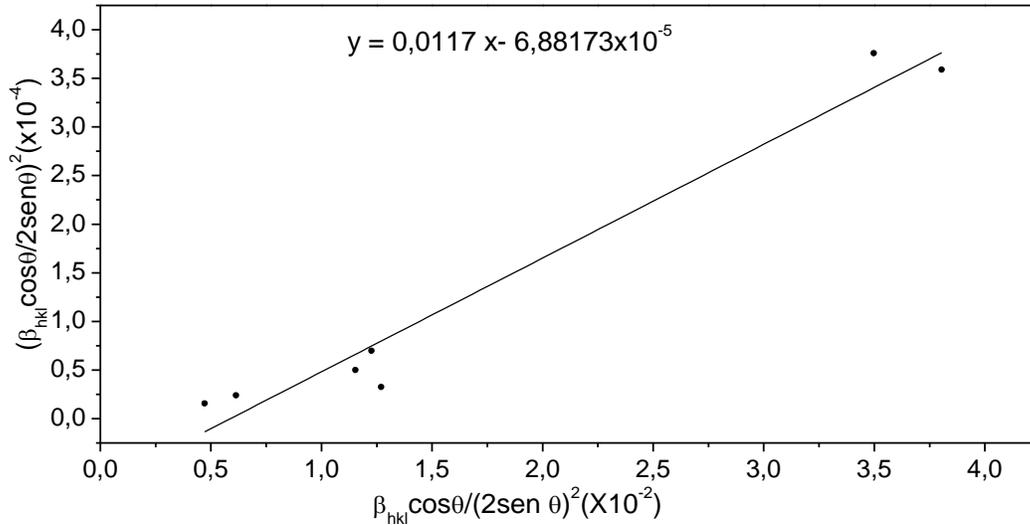


Figura 3.21 Gráfica de Halder-Wagner de la muestra IONPs- HAp.

El refinamiento del material compuesto IONP-HAp se presenta en la figura 3.22, en el espectro se detecta la presencia de dos fases correspondientes a la magnetita y a la HAp. Las nanopartículas de IONPs poseen estructura cúbica con parámetro de red 8.3467 \AA y grupo espacial $Fd3m$; el porcentaje de esta fase es de 3,4% y su densidad de 5.289 g/cm^3 .

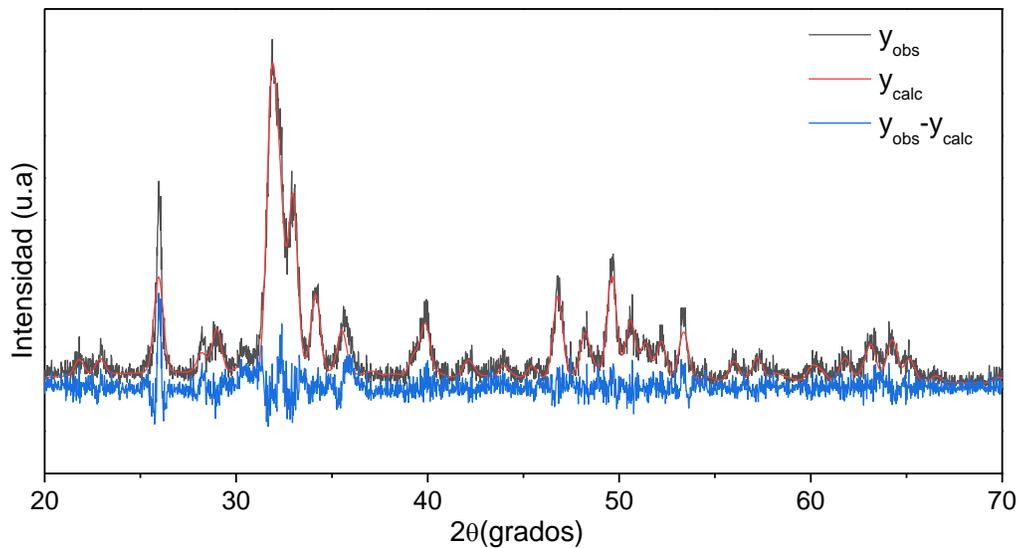


Figura 3.22 Comparación de la muestra IONP-HAp su PDF de HAp y magnetita.

La HAp es la fase mayoritaria con un porcentaje de 96,6% y posee una estructura cristalina hexagonal con valores para los parámetros de red a y c de 9.4231 y 6.87623 Å respectivamente y grupo espacial $P6_3/m$; su densidad fue calculada en 3.149 g/cm³. El χ^2 presentó un valor de 1,85. Considerando los resultados presentados en el espectro infrarrojo de la figura 3.5 de las IONPs, donde se evidencia la presencia de grupos funcionales correspondientes a los precursores usados en el proceso de síntesis, se decidió someter las muestras del sistema IONPs-HAp a un proceso de lavado con agua desionizada; los espectros infrarrojos se muestran en la figura 3.23. En la figura 3.23a se presenta el espectro infrarrojo de la muestra como es obtenida del proceso de síntesis, es evidente la presencia de grupos OH característicos del agua presente en la muestra húmeda analizada; también se ven las bandas correspondientes a los modos de vibración del grupo fosfato y presencia de algunas bandas del grupo NO₃ proveniente de los precursores utilizados en el proceso de síntesis.

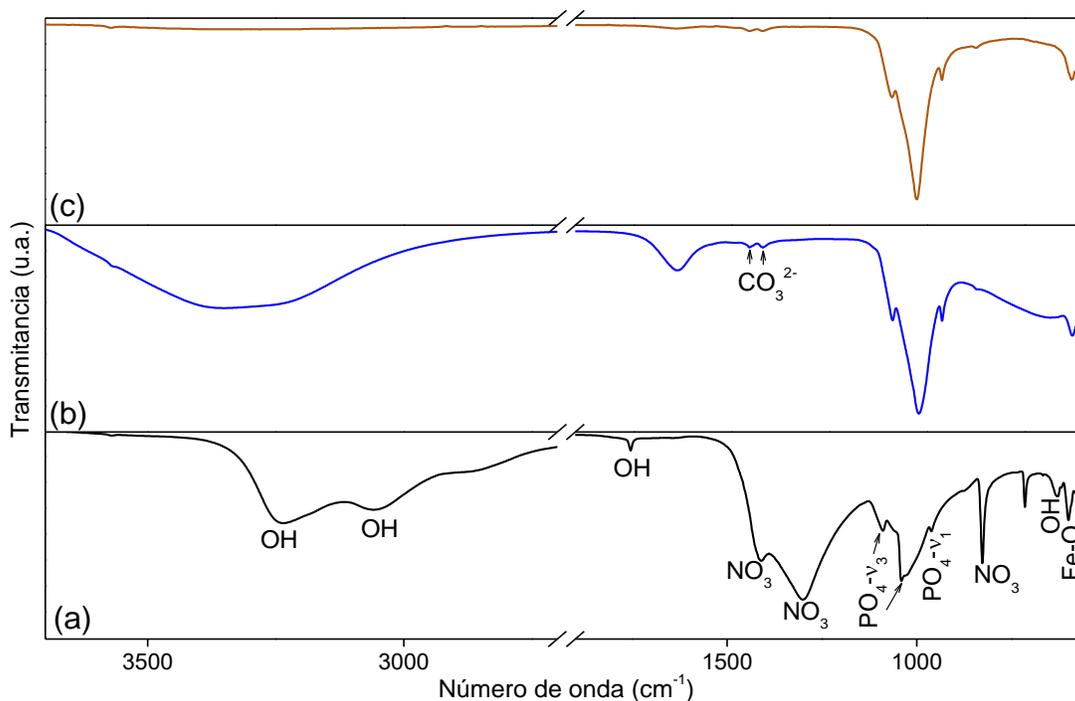


Figura 3.23 Espectros infrarrojo de las muestras del sistema IONPs-HAp a) Inicial, b) Lavada, c) Final.

En la figura 3.23b se presenta el espectro de la muestra húmeda, después de haber sido sometida a un proceso de lavado; como se evidencia los grupos nitratos fueron eliminados y hay presencia de grupos OH propios del agua presente en la muestra. En la figura 3.23c se presenta el espectro de

la muestra cuando ha sido sometida a un proceso de cinco lavados y tratada térmicamente a 120°C, en este espectro se observa vibraciones correspondientes a los grupos funcionales del sistema IONPs-HAp y un pequeño porcentaje del grupo carbonato. Mediante el análisis del espectro infrarrojo podemos concluir que el método de coprecipitación permitió obtener HAp a una temperatura de 120°C, este valor es bajo para la obtención de un sistema cerámico, debido a esto se puede suponer que la muestra puede contener algún porcentaje así sea mínimo, de fase amorfa que se relaciona con las bandas ubicadas a 1455 cm⁻¹ y 1422 cm⁻¹ correspondientes al grupo CO₃²⁻, asociado a carbonatos de calcio presentes en la fase amorfa de la muestra. Cabe señalar que, según la bibliografía, los carbonatos de calcio también están presentes en la apatita biológica obtenida a partir de huesos de animales, en particular de cerdos [157]. En la tabla 3.5, se resumen los grupos funcionales presentes en los espectros de la figura 3.23.

Tabla 3.5 Grupos funcionales presentes en los espectros FTIR del sistema IONPs-HAp

Número de onda(cm ⁻¹)	Grupo funcional	Referencia
3335	OH	[136]
3233	OH	[136]
3058	OH	[161]
1755	OH	[162]
1636	OH	[136]
1455	CO ₃	[136]
1420	CO ₃	[136]
1412	NO ₃	[139]
1303	NO ₃	[139]
1086	PO ₄ -ν ₃	[154]
1036	PO ₄ -ν ₃	[154]
960	PO ₄ -ν ₁	[154]
827	NO ₃	[112]
710	NO ₃	[163]
630	OH	[154]
600	PO ₄ -ν ₄	[154]
601	FeO	[140]
589	FeO	[141]
560	PO ₄ -ν ₄	[154]

Los datos de espectroscopia Raman del sistema formado por IONPs-HAp se muestran en la figura 3.24, las bandas del espectro coinciden en su totalidad con las del espectro Raman de la figura 3.16 correspondiente a la HAp obtenida por el método de coprecipitación y tratada térmicamente a 600°C, confirmando así la formación de hidroxiapatita a una temperatura de 120°C. Un examen detallado del pico más intenso demuestra una superposición de líneas: 951 y 961 cm⁻¹, según reportes de la literatura la banda ubicada a 951 cm⁻¹ corresponde a la hidroxiapatita amorfa [157].

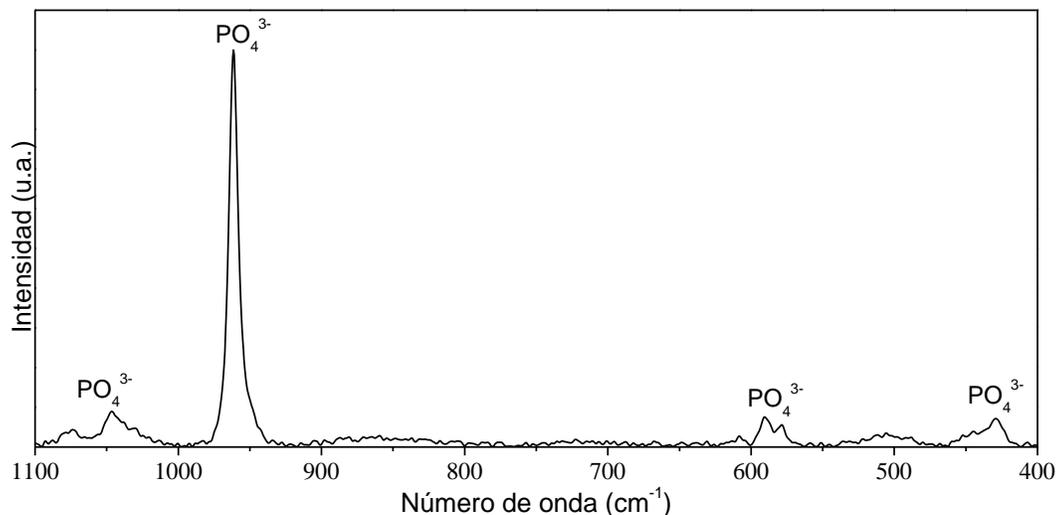


Figura 3.24 Espectro Raman del sistema formado por IONPs-HAp

En la figura 3.25 se presentan las micrografías a varias escalas de las muestras del material compuesto IONPs-HAp, como se puede observar las muestras tienen tamaño y morfología homogénea; su forma es similar a un grano de arroz y al menos una de sus dimensiones es menor a 20 nm. La diferencia de tamaño con las partículas de HAp (figura 3.17) se debe a la diferencia de tratamiento térmico al que fueron sometidas las muestras; ya que a temperaturas menores el tamaño de partícula disminuye [164].

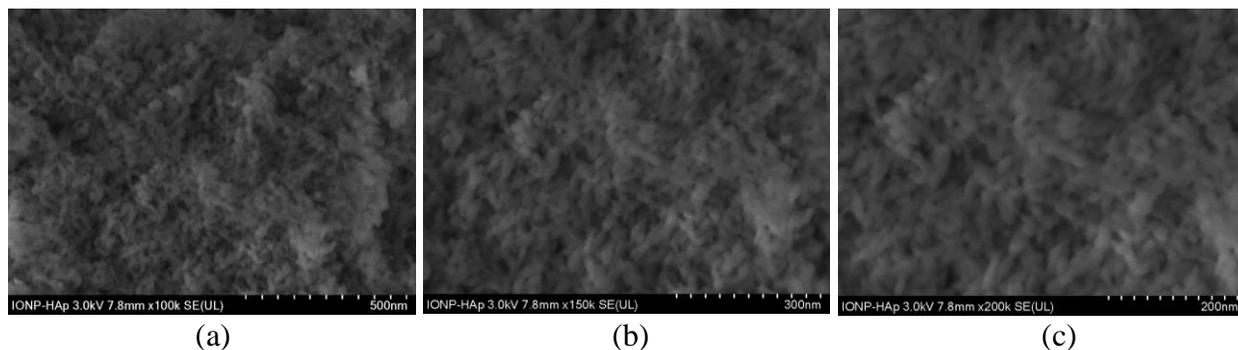


Figura 3.25 Micrografías de barrido del sistema IONPs-HAp a varias magnificaciones: (a) $\times 100k$, (b) $\times 150k$, (c) $\times 200k$

En la figura 3.26 se presentan las micrografías de transmisión del mismo sistema, cada micrografía tiene su histograma correspondiente que permite conocer el tamaño medio de las partículas del sistema IONPs-HAp. En estas micrografías se corrobora la forma de grano de arroz vistos en la figura 3.25 y el tamaño promedio de partícula calculado es de 15 nm.

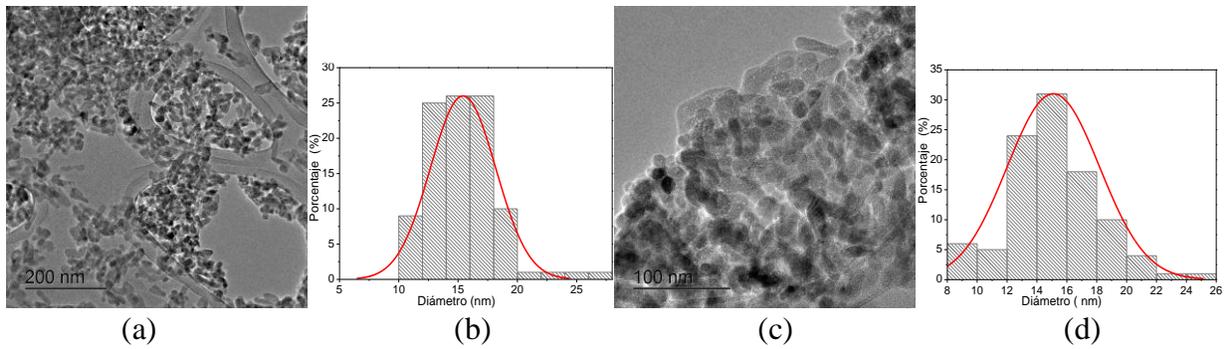


Figura 3.26 Microscopía electrónica de transmisión de IONP-HAP a varias escalas y (b y d) histogramas correspondientes

Además, en las figuras 3.26 se usó el software GATAN a micrografías de 20 nm (a) y 100 nm (b), para determinar los planos cristalográficos, las direcciones y los tamaños interatómicos característicos de las partículas del sistema IONPs-HAP en distintos puntos de las muestras y a dos escalas diferentes. Como se puede observar en los patrones de difracción obtenidos por MET la muestra presenta cierto grado de amorficidad debido a la baja temperatura usada en el tratamiento térmico.

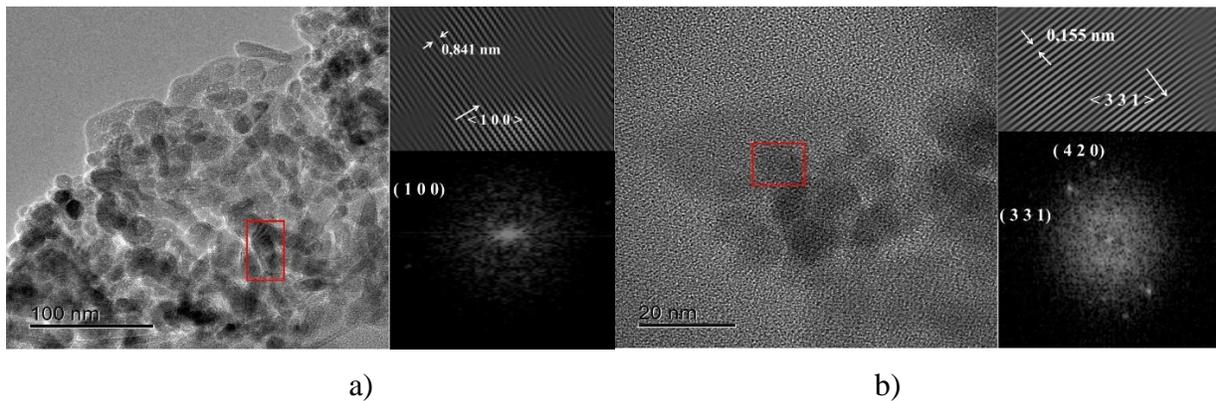


Figura 3.27 Microscopía electrónica de transmisión de las IONPs-HAP con sus respectivos planos, direcciones y tamaños interatómicos para (a) 100nm y(b)20 nm

De acuerdo a lo analizado de las gráficas 3.9 y 3.18 donde se presentan los gráficos correspondientes al potencial zeta de las IONPs y de la HAP respectivamente, se ve que para los dos sistemas el potencial zeta es positivo, se esperaría que no se formara un recubrimiento ya que ambos sistemas tienden a repelerse, sin embargo, una pequeña parte de la curva correspondiente a la magnetita presenta carga negativa, tal y como se expuso anteriormente. Motivo por el cual podría existir un recubrimiento parcial de HAP en la superficie de las IONPs.

La HAP posee sitios con grupos fosfato que tienen carga negativa, lo que genera una alta afinidad por diversos iones metálicos, lo que facilitaría la interacción con las nanopartículas de hierro [24].

La presencia de iones OH^- en las esquinas de la celda de la HAp puede contribuir a la atracción de cationes metálicos [165]. El potencial zeta de IONPs-HAp fue dividido en tres muestras (M1, M2 y M3) y se encuentran en la figura 3.28, mientras que en la tabla 3.11, se observan valores positivos que indican que la solución es bastante estable.

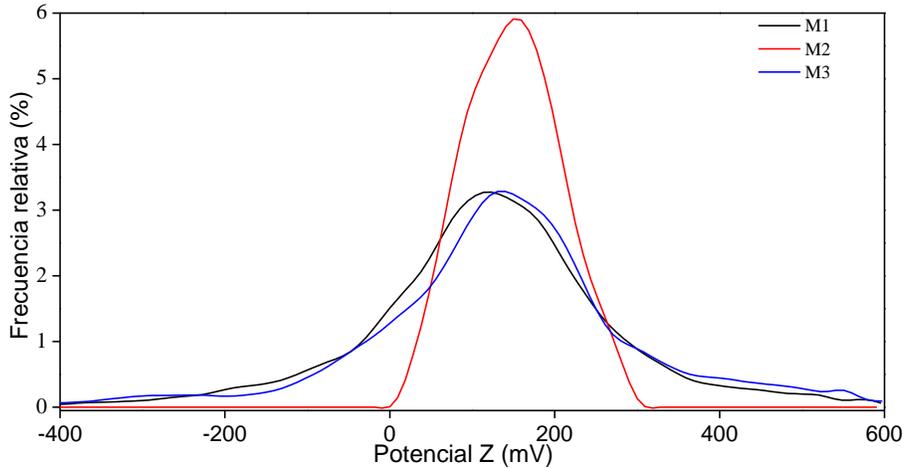


Figura 3.28 Potencial zeta de la muestra de IONPs-HAp.

Tabla 3.11 Valores de potencial zeta en la muestra IONP-HAp

MUESTRAS	Potencial Zeta (mV)
M1	119
M2	155
M3	136

En la Figura 3.29a, se evidencia el comportamiento magnético de IONP-HAp, mostrando una marcada disminución de la magnetización en comparación con las IONPs (Figura 3.10). El material compuesto IONP-HAp presenta valores de magnetización de saturación de $(4,1 \pm 0,04) \frac{emu}{g}$, indicando una reducción del 92,6% en comparación con las IONPs. Por otro lado, el momento magnético exhibe un valor de $(11211 \pm 115)\mu_B$ y una coercitividad de $(35,6 \pm 0,04)Oe$. Además, se observa que los datos experimentales de M vs H se ajustan bien con los valores predichos por el modelo de magnetización para un material superparamagnético, obteniendo una correlación de 0,9999. En resumen, la muestra tiene un momento magnético elevado y una coercitividad baja, por lo que se puede considerar que el IONP-HAp es un material superparamagnético.

Estos resultados señalan que el recubrimiento de IONPs con nanocrystalitos de HAp tiene un impacto significativo en el comportamiento magnético del material sintetizado. Dos factores críticos contribuyen a la disminución de la saturación en el material compuesto en comparación con las IONPs: (a) la baja concentración de IONPs (3% dentro de IONP-HAp) y (b) La interacción entre el núcleo formado por las IONPs y la cubierta formada por HAp diamagnética conduce a la reducción de la saturación.

Aunque la magnetización de saturación de las IONPs-HAp es menor que las IONPs, estudios previos sugieren que el material compuesto sintetizado podría ser un candidato prometedor en aplicaciones biológicas y biomédicas [165].

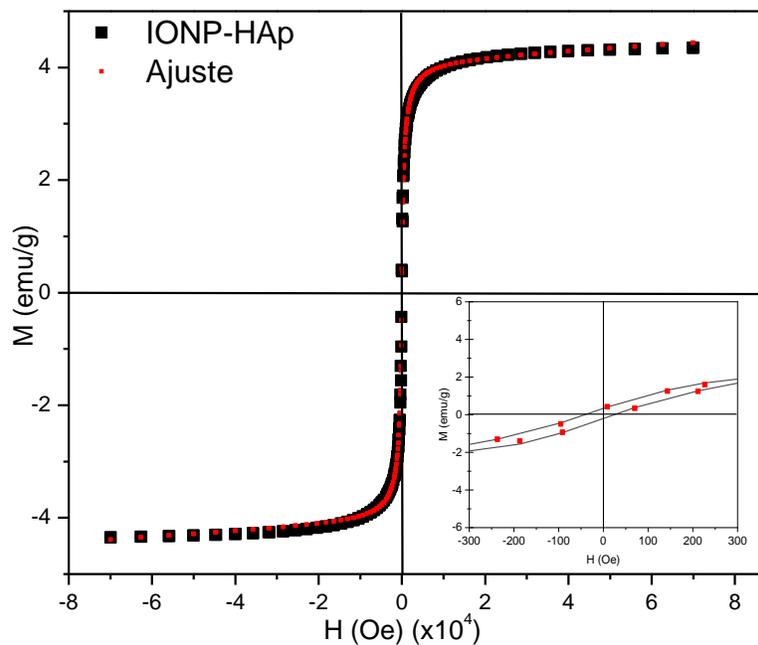


Figura 3.29 Comportamiento magnético IONP-HAp H vs M en su interior la ampliación que permite resaltar la coercitividad del material.

De lo anterior se observa que la naturaleza magnética de las IONPs se ha conservado, la HAp lo que hizo fue apantallar su respuesta magnética. De lo anterior se puede concluir que cada material preserva su naturaleza. Cuando un material es dopado, por ejemplo, si se dopa la HAp con hierro, los iones de hierro sustituirían los iones de calcio en la red cristalina, modificando sus parámetros de red y posiblemente sus propiedades intrínsecas; el hierro estaría enlazado con iones fosfato e

iones OH, lo que le impediría reflejar comportamiento superparamagnético, a lo sumo modificaría el comportamiento diamagnético presentado por la HAp.

Capítulo IV

conclusiones

Mediante el método de coprecipitación química y posterior tratamiento térmico a baja temperatura se obtuvieron nanopartículas de (i) IONSPs, (ii) HAp y (iii) IONPs-HAp, lo que fue corroborado mediante las técnicas de difracción de rayos X, espectroscopía infrarroja y microscopía electrónica.

Los espectros DRX, permitieron determinar la naturaleza cristalina de los tres sistemas, sintetizados y el refinamiento de los espectros arrojó parámetros de red y grupo espacial acorde con lo reportado en la literatura.

Mediante el análisis de los espectros infrarrojos de los tres sistemas se puede concluir que se obtuvieron grupos funcionales característicos de cada uno de ellos. El espectro de la HAp solo presentó bandas de los grupos fosfatos; sin embargo, para el material compuesto se detectaron grupos funcionales CO_3^{2-} asociados con un grado de amorficidad en la muestra, debido a la baja temperatura de obtención (120°C). Se comprobó que los lavados son necesarios y eficientes para eliminar los residuos de los precursores usados en el proceso de síntesis.

Los espectros Raman de las muestras de la HAp y de la HAp-IONPs, son similares, solo que la banda más intensa para la HAp-IONPs es más ancha lo que permite inferir que es la superposición de dos bandas una de ellas asociada a la HAp amorfa, confirmando lo observado en el espectro infrarrojo.

A partir de las micrografías se encontró que los tamaños de las IONPs, HAp y HAp-IONPs son 11nm, 30nm y 15nm, respectivamente. Se observó uniformidad tanto en el tamaño como en la morfología de las partículas para cada uno de los sistemas estudiados. La microscopia de transmisión para el sistema compuesto permite observar IONPs embebidas en HAp y su patrón de difracción obtenido por la misma técnica permite observar cierto grado de amorficidad. Estos sistemas poseen alta superficie específica lo que les da propiedades particulares.

Los bajos valores del potencial zeta para las IONPs determinaron que sus soluciones son inestables, mientras que los altos valores para la HAp y la HAp-IONPs reflejan su estabilidad, de lo que se concluye que la estabilidad al sistema compuesto se la da la HAp.

De lo anterior se puede concluir que el método de coprecipitación permitió la obtención de IONPs recubiertas con HAp a temperatura de 120°C, con tamaño nanométrico y porcentaje de amorficidad.

De la respuesta magnética de los materiales sintetizados podemos concluir que el sistema conformado por las IONPs y el material compuesto IONP-HAp, presentan comportamiento superparamagnético.

La magnetización de saturación del sistema IONP-HAp junto con su comportamiento superparamagnético las convierte en un potencial biomaterial para uso biomédico.

Capítulo V

Referencias

-
- [1] Sahmani, S., Khandan, A., Saber-Samandari, S., Aghdam, M. M. (2020): Effect of magnetite nanoparticles on the biological and mechanical properties of hydroxyapatite porous scaffolds coated with ibuprofen drug. *Materials Science and Engineering*, 111, 110835.
- [2] Morales, F., Torres, T., Sagredo, V., Márquez, G. (2019): Caracterización de nanopartículas de magnetita sintetizadas por el método de coprecipitación. *Ciencia e Ingeniería*, 2019-112649.
- [3] Dudchenko, N., Pawar, S., Perelshtein, I., Fixler, D. (2022): Magnetite nanoparticles: Synthesis and applications in optics and nanophotonics. *Materials*, 15(7), 2601.
- [4] Ansar, M. Z., Atiq, S., Riaz, S., Naseem, S. (2015): Magnetite nano-crystallites for anti-cancer drug delivery. *Materials Today: Proceedings*, 2(10), 5410-5414.
- [5] Liu, Y. L., Chen, D., Shang, P., Yin, D. C. (2019): A review of magnet systems for targeted drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 302, 90-104.
- [6] Cruz-Acuña, M., Halman, J. R., Afonin, K. A., Dobson, J., Rinaldi, C. (2021): Magnetic nanoparticles loaded with functional RNA nanoparticles in Therapeutic RNA Nanotechnology. Jenny Stanford Publishing, 387-412.
- [7] Zhao, Z., Cui, H., Song, W., Ru, X., Zhou, W., Yu, X. (2020): A simple magnetic nanoparticles-based viral RNA extraction method for efficient detection of SARS-CoV-2. *BioRxiv*, 2020-02.
- [8] Tang, C., He, Z., Liu, H., Xu, Y., Huang, H., Yang, G., He, N. (2020): Application of magnetic nanoparticles in nucleic acid detection. *Journal of Nanobiotechnology*, 18(1), 1-19.
- [9] Kalubowilage, M., Janik, K., Bossmann, S. H. (2019): Magnetic nanomaterials for magnetically-aided drug delivery and hyperthermia. *Applied Sciences*, 9(14), 2927.
- [10] Rajan, A., & Sahu, N. K. (2020): Review on magnetic nanoparticle-mediated hyperthermia for cancer therapy. *Journal of Nanoparticle Research*, 22, 1-25.
- [11] Cheong, S., Ferguson, P., Feindel, K. W., Hermans, I. F., Callaghan, P. T., Meyer, C., Tilley, R. D. (2011): Simple synthesis and functionalization of iron nanoparticles for magnetic resonance imaging. *Angewandte Chemie*, 123(18), 4292-4295.

-
- [12] Xu, H., Aguilar, Z. P., Yang, L., Kuang, M., Duan, H., Xiong, Y., Wang, A. (2011): Antibody conjugated magnetic iron oxide nanoparticles for cancer cell separation in fresh whole blood. *Biomaterials*, 32(36), 9758-9765.
- [13] Hajdúa, A., Illés, E., Tombácz, E., Borbáth, I. (2009): Surface charging, polyanionic coating and colloid stability of magnetite nanoparticles, *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, 347, 104–108.
- [14] Mondal, S., Manivasagan, P., Bharathiraja, S., Madhappan, S. M., Nguyen, V. T., Kim, H., Nam, S. Y., Lee, K. D., Oh, J. (2017): Hydroxyapatite Coated Iron Oxide Nanoparticles: A Promising Nanomaterial for Magnetic Hyperthermia Cancer Treatment. *Nanomaterials*, 7(12), 426.
- [15] Duarte, E. B., Chagas, B. S., Andrade, F. K., Brígida, A. I., Borges, M. F., Muniz, C. R., Rosa, M. F. (2015): Production of hydroxyapatite–bacterial cellulose nanocomposites from agroindustrial wastes. *Cellulose*, 22, 3177-3187.
- [16] Salah, T. A., Mohammad, A. M., Hassan, M. A., El-Anadouli, B. E. (2014): Development of nano-hydroxyapatite/chitosan composite for cadmium ions removal in wastewater treatment. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 45(4), 1571-1577.
- [17] Torgbo, S., Sukyai, P. (2018): Bacterial cellulose-based scaffold materials for bone tissue engineering. *Applied Materials Today*, 11, 34-49.
- [18] Szcześ, A., Hołysz, L., Chibowski, E. (2017): Synthesis of hydroxyapatite for biomedical applications. *Advances in colloid and interface science*, 249, 321-330.
- [19] Bose, S., Vahabzadeh, S., Bandyopadhyay, A. (2013): Bone tissue engineering using 3D printing. *Materials today*, 16(12), 496-504.
- [20] Torgbo, S., Sukyai, P. (2019): Fabrication of microporous bacterial cellulose embedded with magnetite and hydroxyapatite nanocomposite scaffold for bone tissue engineering. *Materials Chemistry and Physics*, 237, 121868.
- [21] Huang, J. Y., Chen, M. H., Kuo, W. T., Sun, Y. J., Lin, F. H. (2015): The characterization and evaluation of cisplatin-loaded magnetite–hydroxyapatite nanoparticles (mHAp/CDDP) as dual treatment of hyperthermia and chemotherapy for lung cancer therapy. *Ceramics International*, 41(2), 2399-2410.

-
- [22] Bharath, G., Veeramani, V., Chen, S. M., Madhu, R., Raja, M. M., Balamurugan, A., Ponpandian, N. (2015): Edge-carboxylated graphene anchoring magnetite-hydroxyapatite nanocomposite for an efficient 4-nitrophenol sensor. *RSC Advances*, 5(18), 13392-13401.
- [23] Tampieri, A., D'Alessandro, T., Sandri, M., Sprio, S., Landi, E., Bertinetti, L., Rivas, J. (2012): Intrinsic magnetism and hyperthermia in bioactive Fe-doped hydroxyapatite. *Acta biomaterialia*, 8(2), 843-851.
- [24] Zhang, Q., Dan, S., Du, K. (2017): Fabrication and characterization of magnetic hydroxyapatite entrapped agarose composite beads with high adsorption capacity for heavy metal removal. *Industrial Engineering Chemistry Research*, 56(30), 8705-8712.
- [25] Iwasaki, T. (2013): Mechanochemical synthesis of magnetite/hydroxyapatite nanocomposites for hyperthermia. *Materials Science-Advanced Topics*, 175.
- [26] De La Caridad Beola, L. D., Gutierrez, L., Grazú V. (2020): Hipertermia magnética basada en nanopartículas de óxido de hierro como terapia antitumoral: del cultivo celular tridimensional al modelo in vivo. [Tesis doctoral, Universidad de Zaragoza]. Repositorio Institucional de Documentos ZAGUAN. <https://zaguan.unizar.es/record/118780>
- [27] The European Commission. (20 de octubre de 2011). Commission recommendation of 18 October 2011 on the definition of nanomaterial. Official Journal of the European Union. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A32011H0696#:~:text='Nanomaterial'%20means%20a%20natural%2C,range%201%20nm%2D100%20nm>
- [28] Livián López, A. (2019): Nanociencia y nanotecnología en ESO y bachillerato. [Trabajo final de maestría, Universidad de Valladolid]. Repositorio Documental de la Universidad de Valladolid. <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/38558>
- [29] Freestone, I., Meeks, N., Sax, M., Higgitt, C. (2007): The Lycurgus Cup — A Roman nanotechnology. *Gold Bulletin*, 40(4), 270–277.
- [30] Talapin, D. V., Shevchenko, E. V. (2016): Introduction: Nanoparticle Chemistry. *Chemical Reviews*, 116(18), 10343–10345.
- [31] Jamkhande, P. G., Ghule, N. W., Bamer, A. H., Kalaskar, M. G. (2019): Metal nanoparticles synthesis: An overview on methods of preparation, advantages and disadvantages, and applications. *Journal of drug delivery science and technology*, 53, 101174.

-
- [32] Zanella, R. (2012): Metodologías para la síntesis de nanopartículas: controlando forma y tamaño. *Mundo nano. Revista interdisciplinaria en nanociencias y nanotecnología*, 5(1), 69-81.
- [33] Abid, N., Khan, A. M., Shujait, S., Chaudhary, K., Ikram, M., Imran, M., Maqbool, M. (2022): Synthesis of nanomaterials using various top-down and bottom-up approaches, influencing factors, advantages, and disadvantages: A review. *Advances in Colloid and Interface Science*, 300, 102597.
- [34] Nawaz, M., Sliman, Y., Ercan, I., Lima-Tenório, M. K., Tenório-Neto, E. T., Kaewsaneha, C., Elaissari, A. (2019): Magnetic and pH-responsive magnetic nanocarriers. In *Stimuli responsive polymeric Nanocarriers for drug delivery applications*. Woodhead Publishing, 2019, 37-85.
- [35] Requejo Roque, K. I. (2011): ¿Al fin nanopartículas de óxido de hierro estables en el cuerpo humano?. *Revista de Química*, 25(1-2), 24-26.
- [36] Cano Monserrat, R. (2013): Óxidos de metales dúctiles impregnados sobre magnetita: nuevos catalizadores en síntesis orgánica. [Tesis doctoral, Universidad de Alicante]. Repositorio institucional de la Universidad de Alicante.
<https://rua.ua.es/dspace/handle/10045/30276>
- [37] Britannica, T. (2022): Magnetic dipole. *Encyclopedia Britannica*.
<https://www.britannica.com/science/magnetic-dipole>
- [38] Askeland, D. R., Wright, W. J. (2017): *Ciencia e ingeniería de materiales*. (6ta ed.). Cengage learning.
- [39] Carabías, I., Quesada, A., Kolodziejczyk, L., Penadés, S., Fernández, A., Crespo, P., Hernando, A. (2006): AFM characterization of small metallic nanoparticles. *E-nano Newsletter*, 4, 11-14.
- [40] McHenry, M. E., Laughlin, D. E. (2012): Magnetic moment and magnetization. *Characterization of materials*, 2.
- [41] Fernández, K. C. (2013): *Síntesis y Caracterización de Nanopartículas Magnéticas*. [Tesis de maestría, Centro de Investigaciones en Óptica A.C]. Repositorio CIO.
<https://cio.repositorioinstitucional.mx/jspui/handle/1002/559>

-
- [42] Wei, H., Zhang, Z., Hussain, G., Zhou, L., Li, Q., Ostrikov, K. K. (2020): Techniques to enhance magnetic permeability in microwave absorbing materials. *Applied Materials Today*, 19, 100596.
- [43] Harris, I. R., Williams, A. J. (2000): *Material Science and Engineering*. (Vol. II, *Magnetic Materials*). *Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS)*.
- [44] Nisticò, R., Cesano, F., Garello, F. (2020): Magnetic materials and systems: Domain structure visualization and other characterization techniques for the application in the materials science and biomedicine. *Inorganics*, 8(1), 6.
- [45] Sharon, M., Oza, G., Gupta, A., Pandey, S., Thomas, S., Kalarikkal, N. (2014): Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (spions) as nano-flotillas for hyperthermia: a paradigm for cancer theranostics. *Advanced Nanomaterials: Synthesis, Properties, and Applications*, 307-240.
- [46] Mercier, J. P., Zambelli, G., Kurz, W. (2002): *Introduction to materials science*. Elsevier.
- [47] Medición del ciclo de histéresis de un material ferromagnético. (2007). Caballero L., Gómez R. Laboratorio de Física II. Universidad Favaloro.
- [48] Iowa State University. (s. f). *Ferromagnetic Materials*. *Physics Of Nanodestructive Evaluation*. <https://www.nde-ed.org/Physics/Magnetism/index.xhtml>
- [49] Peralta, M. E. (2021): *Desarrollo de nanopartículas magnéticas con aplicaciones en medioambiente y nanomedicina*. [Tesis doctoral, Universidad Nacional de La Plata]. Repositorio Nacional de la UNLP. <https://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/112814>
- [50] Lowrie, W. (1990): Identification of ferromagnetic minerals in a rock by coercivity and unblocking temperature properties. *Geophysical research letters*, 17(2), 159-162.
- [51] Devi, E. C., Singh, S. D. (2021): Tracing the magnetization curves: a review on their importance, strategy and outcomes. *Journal of Superconductivity and Novel Magnetism*, 34, 15-25.
- [52] Dave, S. R., Gao, X. (2009): Monodisperse magnetic nanoparticles for biodetection, imaging, and drug delivery: a versatile and evolving technology. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 1(6), 583-609.
- [53] Coral, D.F. (2015): *Estructuras Dipolares Magnéticas en Suspensiones Magnéticas Coloidales y su Influencia en Hipertermia Magnética*. [Tesis de doctorado, Universidad Nacional de la Plata]. Repositorio Institucional de la UNLP SEDICI.

<https://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/45751>

[54] Cabrera Salazar, J. V. (2017): Síntesis de nanopartículas de Fe₃O₄ (magnetita) y su recubrimiento usando carbonización de glucosa mediante un proceso solvotérmico. [Tesis de maestría, Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica]. Repositorio IPICYT. <https://ipicyt.repositorioinstitucional.mx/jspui/handle/1010/1611>

[55] Nasrazadani, S., Raman, A. (1993): The application of infrared spectroscopy to the study of rust systems—II. Study of cation deficiency in magnetite (Fe₃O₄) produced during its transformation to maghemite (γ -Fe₂O₃) and hematite (α -Fe₂O₃). *Corrosion Science*, 34(8), 1355-1365.

[56] Jurkovic, I. (2005): Magnetite-hematite iron ore occurrences in the Triassic-Paleozoic metamorphic complex of Medvednica Mountain, Croatia. *Rudarsko-geolosko-naftni zbornik*, 17(1), 1.

[57] Hernando Grande, A. (2007): Nanotecnología y nanopartículas magnéticas: La física actual en la lucha contra la enfermedad. *Revista de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, 101(2), 321-327.

[58] Majewski, P., Thierry, B. (2007): Functionalized magnetite nanoparticles—synthesis, properties, and bio-applications. *Critical Reviews in Solid State and Materials Sciences*, 32(3-4), 203-215.

[59] Ain, Q. U., Zhang, H., Yaseen, M., Rasheed, U., Liu, K., Subhan, S., Tong, Z. (2020): Facile fabrication of hydroxyapatite-magnetite-bentonite composite for efficient adsorption of Pb (II), Cd (II), and crystal violet from aqueous solution. *Journal of Cleaner Production*, 247, 119088.

[60] Zhang, X., Niu, H., Pan, Y., Shi, Y., Cai, Y. (2010): Chitosan-coated octadecyl-functionalized magnetite nanoparticles: preparation and application in extraction of trace pollutants from environmental water samples. *Analytical Chemistry*, 82(6), 2363-2371.

[61] Mahpishanian, S., Sereshti, H., Ahmadvand, M. (2017): A nanocomposite consisting of silica-coated magnetite and phenyl-functionalized graphene oxide for extraction of polycyclic aromatic hydrocarbon from aqueous matrices. *Journal of Environmental Sciences*, 55, 164-173.

-
- [62] Girginova, P. I., Daniel-da-Silva, A. L., Lopes, C. B., Figueira, P., Otero, M., Amaral, Trindade, T. (2010): Silica coated magnetite particles for magnetic removal of Hg²⁺ from water. *Journal of colloid and interface science*, 345(2), 234-240.
- [63] Atta, A. M., Al-Lohedan, H. A., Al-Hussain, S. A. (2015): Functionalization of magnetite nanoparticles as oil spill collector. *International journal of molecular sciences*, 16(4), 6911-6931.
- [64] Abdullah, M. M., Al-Lohedan, H. A. (2021): Fabrication of environmental-friendly magnetite nanoparticle surface coatings for the efficient collection of oil spill. *Nanomaterials*, 11(11), 3081.
- [65] Moghanian, H., Fard, M. A. B., Mobinikhaledi, A., Ahadi, N. (2018): Bis (p-sulfoanilino) triazine-functionalized silica-coated magnetite nanoparticles as an efficient and magnetically reusable nano-catalyst for Biginelli-type reaction. *Research on Chemical Intermediates*, 44, 4083-4101.
- [66] Sharma, R. K., Dutta, S., Sharma, S., Zboril, R., Varma, R. S., Gawande, M. B. (2016): Fe₃O₄ (iron oxide)-supported nanocatalysts: Synthesis, characterization and applications in coupling reactions. *Green Chemistry*, 18(11), 3184-3209.
- [67] Friák, M., Schindlmayr, A., Scheffler, M. (2007): Face-centred cubic spinel structure of magnetite [Illustration]. Researchgate. https://www.researchgate.net/figure/a-Face-centred-cubic-spinel-structure-of-magnetite-b-Magnification-of-one_fig1_253687989
- [68] Ramos Gomez, M., Castillo, C. G. (2011): Aplicaciones biomédicas de las nanopartículas magnéticas. *CONCYTEG*, 72(6), 630-649.
- [69] Salata, O. (2004): Applications of nanoparticles in biology and medicine. *Journal of Nanobiotechnology*, 2(1), 3.
- [70] Hasan, S. (2015): A review on nanoparticles: their synthesis and types. *Research Journal of Recent Sciences*, 2277, 2502.
- [71] Corot, C., Robert, P., Idée, J. M., Port, M. (2006): Recent advances in iron oxide nanocrystal technology for medical imaging. *Advanced drug delivery reviews*, 58(14), 1471-1504.
- [72] Blanco Andujar, C., Walter, A., Cotin, G., Bordeianu, C., Mertz, D., Felder-Flesch, D., Begin-Colin, S. (2016): Design of iron oxide-based nanoparticles for MRI and magnetic hyperthermia. *Nanomedicine*, 11(14), 1889-1910.

-
- [73] Dobson, J. (2006): Magnetic nanoparticles for drug delivery. *Drug development research*, 67(1), 55-60.
- [74] Marcu, A., Pop, S., Dumitrache, F., Mocanu, M., Niculite, C. M., Gherghiceanu, M., Morjan, I. (2013): Magnetic iron oxide nanoparticles as drug delivery system in breast cancer. *Applied Surface Science*, 281, 60-65.
- [75] Laurent, S., Dutz, S., Häfeli, U. O., Mahmoudi, M. (2011): Magnetic fluid hyperthermia: focus on superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Advances in colloid and interface science*, 166(1-2), 8-23.
- [76] Abenojar, E. C., Wickramasinghe, S., Bas-Concepcion, J., Samia, A. C. S. (2016): Structural effects on the magnetic hyperthermia properties of iron oxide nanoparticles. *Progress in Natural Science: Materials International*, 26(5), 440-448.
- [77] Usov, N. A. (2019): Iron oxide nanoparticles for magnetic hyperthermia. World Scientific Publishing Company, 1940001.
- [78] Berry, C. C., Wells, S., Charles, S., Curtis, A. S. (2003): Dextran and albumin derivatised iron oxide nanoparticles: influence on fibroblasts in vitro. *Biomaterials*, 24(25), 4551-4557.
- [79] Mahmoudi, M., Simchi, A., Imani, M., Shokrgozar, M. A., Milani, A. S., Häfeli, U. O., Stroeve, P. (2010): A new approach for the in vitro identification of the cytotoxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 75(1), 300-309.
- [80] Abakumov, M. A., Semkina, A. S., Skorikov, A. S., Vishnevskiy, D. A., Ivanova, A. V., Mironova, E., Chekhonin, V. P. (2018): Toxicity of iron oxide nanoparticles: Size and coating effects. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 32(12), e22225.
- [81] Ito, A., Shinkai, M., Honda, H., Kobayashi, T. (2005): Medical application of functionalized magnetic nanoparticles. *Journal of bioscience and bioengineering*, 100(1), 1-11.
- [82] Nel, A. E., Mädler, L., Velegol, D., Xia, T., Hoek, E. M., Somasundaran, P., Thompson, M. (2009): Understanding biophysicochemical interactions at the nano–bio interface. *Nature materials*, 8(7), 543-557.
- [83] Fang, C., Bhattarai, N., Sun, C., Zhang, M. (2009): Functionalized nanoparticles with long-term stability in biological media. *Small*, 5(14), 1637-1641.

-
- [84] Piña, B. A. C. (2021.): Síntesis por precipitación química húmeda de nano-hidroxiapatita añadido con magnesio. [Tesis de maestría, Universidad Nacional Autónoma de México]. Repositorio de Tesis DGBSDI.
- [85] Yang, H., Mase, S., Zhang, H., Hély, C., Li, L., Coradin, T. (2014): Surface reactivity of hydroxyapatite nanocoatings deposited on iron oxide magnetic spheres toward toxic metals. *Journal of colloid and interface science*, 417, 1-8.
- [86] García-Garduño, M. V., Reyes-Gasga, J. (2006): La hidroxiapatita, su importancia en los tejidos mineralizados y su aplicación biomédica. *TIP Revista especializada en ciencias químico-biológicas*, 9(2), 90-95.
- [87] Ohta, K., Monma, H., Tanaka, J., Eda, H. (2002): Interaction between hydroxyapatite and proteins by liquid chromatography using simulated body fluids as eluents. *Journal of materials science: materials in medicine*, 13, 633-637.
- [88] Jaffe, W. L., Scott, D. F. (1996): Current concepts review-total hip arthroplasty with hydroxyapatite-coated prostheses. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 78(12), 1918-34.
- [89] Oonishi, H. (1991): Orthopaedic applications of hydroxyapatite. *Biomaterials*, 12(2), 171-178.
- [90] Gómez Ortega, J. L., Elizondo Villarreal, N. (2004): Visualización cristalográfica de la hidroxiapatita. *Ingenierías*, 7(24), 46-50.
- [91] Márquez, A. A. (2005): Los materiales y su biocompatibilidad: hidroxiapatita. *Materiales Avanzados*, 3, 43-48.
- [92] Posner, A. S., Perloff, A., Diorio, A. F. (1958): Refinement of the hydroxyapatite structure. *Acta Crystallographica*, 11(4), 308-309.
- [93] Greeves, N. (2008). Hydroxyapatite $\text{Ca}_5(\text{OH})(\text{PO}_4)_3$ [Illustration]. ChemTube3D.
<https://www.chemtube3d.com/sshydroxyapatite/>
- [94] Al-Sanabani, J. S., Madfa, A. A., Al-Sanabani, F. A. (2013): Application of calcium phosphate materials in dentistry. *International Journal of Biomaterials*, 2013.
- [95] Koutsopoulos, S. (2002): Synthesis and characterization of hydroxyapatite crystals: a review study on the analytical methods. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 62(4), 600-612.

-
- [96] Pramanik, S., Agarwal, A. K., Rai, K. N., Garg, A. (2007): Development of high strength hydroxyapatite by solid-state-sintering process. *Ceramics International*, 33(3), 419-426.
- [97] Li, Y. Z., Wu, M. C., Tan, J. J. (2022): Sodium Citrate-assisted Preparation of Hydroxyapatite /Gelatin Nanocomposites. *Journal Ceramics*, 43, 667-673.
- [98] Kaygili, O., Dorozhkin, S., Keser, V., (2014): Synthesis and characterization of Ce-substituted hydroxyapatite by sol-gel method. *Materials Science and Engineering*, 42, 78-82.
- [99] Foroughi, F., Hassanzadeh-Tabrizi, S. A., Bigham, A. (2016): In situ microemulsion synthesis of hydroxyapatite-MgFe₂O₄ nanocomposite as a magnetic drug delivery system. *Materials Science and Engineering*, 68, 774-779.
- [100] Šimková, L., Šulcová, P. (2019): Characterization and thermal behavior of hydroxyapatite prepared by precipitation. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 138, 321-329.
- [101] Zheng, E., Feng, G., Jiang, F., Shao, C., Fu, H., Hu, Z., Wu, Q., Yang, Q., Liu, J. (2024): Effect of process parameters on the synthesis and lead ions removal performance of novel porous hydroxyapatite sheets prepared via non-aqueous precipitation method. *Ceramics International*, 0272-8842.
- [102] Rodríguez-Páez, J. E. (2012): Síntesis de óxidos de interés industrial. Samava Impresiones, Colombia.
- [103] Rane, A. V., Kanny, K., Abitha, V. K., Thomas, S. (2018): Methods for synthesis of nanoparticles and fabrication of nanocomposites (Cap. V). *Synthesis of inorganic nanomaterials*. Woodhead Publishing.
- [104] Cullity, B. D. (1978): *Elements of X-ray diffraction*. (2nd edition). Addison-Wesley, publishing company.
- [105] Castaño Meana, D. (2019): Estructuras atómicas de superficies estudiadas mediante difracción de rayos X [Tesis de grado, Universidad de Oviedo]. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. <https://digital.csic.es/handle/10261/223825>
- [106] Llamas Martínez, P. (2021): Difracción de rayos X: Resolución de estructuras cristalinas y problema de las fases [Tesis de grado, Universidad de Sevilla]. Depósito de Investigación Universidad de Sevilla.

<https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/133504/1/LLAMAS%20MARTINEZ%2C%20P AULA.pdf?sequence=1>

[107] Ripoll, M. M. (s. f.). *Dispersión y difracción. Ley de Bragg*. [Figura]. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. https://www.xtal.iqfr.csic.es/Cristalografia/parte_05_5.html

[108] Taraka, Y., Venkateswara, Rao, K., Sai Kumar, V. S., Siva Kumari, B. (2014): X-Ray Analysis by Williamson-Hall and Size-Strain Plot Methods of ZnO Nanoparticles with Fuel Variation. *World Journal of Nano Science and Engineering*, 4, 21-28.

[109] Suryanarayana, C., Norton, M. G. (1998): *Practical aspects of X-ray diffraction. X-ray diffraction: A practical approach*, 63-94.

[110] Mejía, D. (2023). *Efecto del método de obtención sobre las propiedades del material compuesto HAp-PVDF*. [Tesis de grado]. Universidad del Cauca.

[111] Skoog, D. A., Holler, F. J., Nieman, T. A. (2001): *Principios de análisis instrumental (Vol. 5)*. McGraw-Hill.

[112] Correa-Piña, B. A., Gomez-Vazquez, O. M., Londoño-Restrepo, S. M., Zubieta-Otero, L. F., Millan-Malo, B. M., Rodriguez-García, M. E. (2021): Synthesis and characterization of nano-hydroxyapatite added with magnesium obtained by wet chemical precipitation. *Progress in Natural Science: Materials International*, 31(4), 575-582.

[113] Mettler-Toledo International Inc. (2023 Mayo 29). *Raman Spectroscopy Expand Understanding of Chemical Reactions*. Mettler Toledo. https://www.mt.com/au/en/home/applications/L1_AutoChem_Applications/Raman-Spectroscopy.html

[114] Giridhar, G., Manepalli, R. R. K. N., Apparao, G. (2017): Confocal Raman spectroscopy. In *Spectroscopic methods for nanomaterials characterization*. Elsevier, (141-161).

[115] Hernandez Trigo, J. A. (2011): *Teoria i experimentació en espectroscòpia Raman modular amb fibra òptica aplicada a l'anàlisi de pigments* [Tesis de grado, Universitat Politècnica de Catalunya]. UPCommons.

<https://upcommons.upc.edu/handle/2099.1/13022?show=full>

[116] Ramos, J. C., Luna, A. E. V., Lima, C. M. O. (2013): Espectroscopia Raman y sus aplicaciones. *Óptica Pura y Aplicada*, (83-95).

-
- [117] Cano Sarmiento, C. T., Téllez Medina, D. I., Viveros Contreras, R., Cornejo Mazón, M., Figueroa Hernández, C. Y., García Armenta, E., Gutiérrez López, G. F. (2018): Zeta potential of food matrices. *Food Engineering Reviews*, 10, 113-138.
- [118] International Organization for Standardization ISO. (2012). ISO 13099-1:2012 Colloidal Systems—Methods for Zeta-potential Determination—Part 1: Electroacoustic and electrokinetic phenomena. ISO. <https://www.iso.org/standard/52807.html>
- [119] International Organization for Standardization ISO. (2012). ISO 13099-2:2012, Colloidal Systems—Methods for Zeta-potential Determination—Part 2: Optical methods. ISO. <https://www.iso.org/standard/52832.html>
- [120] International Organization for Standardization ISO. (2014). ISO 13099-3:2014, Colloidal systems — Methods for zeta potential determination — Part 3: Acoustic methods. ISO. <https://www.iso.org/standard/52833.html>
- [121] Delgado, Á. V., González Caballero, F., Hunter, R. J., Koopal, L. K., Lyklema, J. (2007): Measurement and interpretation of electrokinetic phenomena. *Journal of Colloid and Interface Science*, 309(2), 194-224.
- [122] Rosales, J., M. (2016). Potencial Zeta: Un curso completo en 5 minutos. Zeta-Meter Inc.
- [123] Mejía Santillán, M. E. (2018): Interacción de nanoestructuras de magnetita con arsénico, implicaciones en las propiedades físicas [Tesis de maestría, Universidad Nacional Mayor de San Marcos]. Registro Nacional de Trabajos de Investigación RENATI. https://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/191/browse?type=subject&sort_by=1&order=ASC&rpp=20&etal=-1&value=Nanopart%C3%ADculas+-+Propiedades+magn%C3%A9ticas&starts_with=I
- [124] Muñoz, R. A. E. (2022): La microscopia electrónica de barrido en la caracterización de materiales. *+ Ciencia*, (30), 48-51.
- [125] Borja, J. M. B., Oviedo, B. S. R. (2020): Nanomateriales: métodos de síntesis. *Polo del Conocimiento: Revista científico-profesional*, 5(8), 426-445.
- [126] Métodos de Caracterización de Nanomateriales. (s.f). *Materiales Nanoestructurados: Síntesis y Caracterización*. Universidad de Córdoba. <http://www.uco.es/~iq2sagrl/nanomateriales/Tema8-diapositivas.pdf>

-
- [127] Matan. (2024, enero 14). Magnetómetro de Muestra Vibrante (VSM). How it works, Application & Advantages. Electricity - Magnetism. <https://www.electricity-magnetism.org/es/magnetometro-de-muestra-vibrante-vsm/>
- [128] Al-Madhagi, H., Yazbik, V., Abdelwahed, W., Alchab, L. (2023): Magnetite Nanoparticle Co-precipitation Synthesis, Characterization, and Applications: Mini Review. *BioNanoScience*, 1-7.
- [129] Córdova Udaeta, M., Kim, Y., Yasukawa, K., Kato, Y., Fujita, T., Dodbiba, G. (2021): Study on the synthesis of hydroxyapatite under highly alkaline conditions. *Industrial Engineering Chemistry Research*, 60(11), 4385-4396.
- [130] Smith, B. C. (2011): *Fundamentals of Fourier transform infrared spectroscopy*. (2nd ed.). CRC press.
- [131] Ramos, J. C., Villanueva, L. A. E., & Ortiz, L. C. M. (2013). Espectroscopia RAMAN y sus aplicaciones. *Óptica Pura Y Aplicada*, 46(1), 83–95.
- [132] Malvern Panalytical. (2023 octubre 22). Potencial Zeta. Malvern Panalytical a spectrus company. <https://www.malvernpanalytical.com/es/products/measurement-type/zeta-potential>
- [133] Zhou, W., Apkarian, R., Wang, Z. L., Joy, D. (2007): *Fundamentals of scanning electron microscopy (SEM)*. *Scanning Microscopy for Nanotechnology: Techniques and Applications*, 1-40.
- [134] Calderón, H. A. (2020): Microscopía electrónica de transmisión para observar átomos: principios y desarrollo. *Mundo nano. Revista interdisciplinaria en nanociencias y nanotecnología*, 13(25), 133-156.
- [135] Rowan, A. D., Patterson, C. H., Gasparov, L. V. (2009): Hybrid density functional theory applied to magnetite: Crystal structure, charge order, and phonons. *Physical Review*, 79(20), 205103.
- [136] Gomez-Vazquez, O. M., Correa-Piña, B. A., Zubieta-Otero, L. F., Castillo-Paz, A. M., Londoño-Restrepo, S. M., Rodríguez-García, M. E. (2021): Synthesis and characterization of bioinspired nano-hydroxyapatite by wet chemical precipitation. *Ceramics International*, 47(23), 32775-32785.

-
- [137] Stoia, M., Istrate, R., Păcurariu, C. (2016): Investigation of magnetite nanoparticles stability in air by thermal analysis and FTIR spectroscopy. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 125, 1185-1198.
- [138] Dorniani, D., Hussein, M. Z. B., Kura, A. U., Fakurazi, S., Shaari, A. H., Ahmad, Z. (2013): Preparation and characterization of 6-mercaptopurine-coated magnetite nanoparticles as a drug delivery system. *Drug design, development and therapy*, 1015-1026.
- [139] Weng, W., Baptista, J. L. (1997): A new synthesis of hydroxyapatite. *Journal of the European Ceramic Society*, 17(9), 1151-1156.
- [140] Khalil, M. I. (2015): Co-precipitation in aqueous solution synthesis of magnetite nanoparticles using iron (III) salts as precursors. *Arabian Journal of Chemistry*, 8(2), 279-284.
- [141] Nguyen, Q. H., Quyen, D. H., Hoang, T. K. N. (2014): A new route of emulsifier-free emulsion polymerization for the preparation of polymer coated magnetite nanoparticles. *Materials Science-Poland*, 32, 264-271.
- [142] Faisala S., El-Sayed S., Malika K., Sang-hun L., Lia, X. (2020): Anaerobic digestion of cabbage and cauliflower biowaste: Impact of iron oxide nanoparticles (IONPs) on biomethane and microbial communities alteration. *Bioresource Technology Reports*, 12, 100567.
- [143] Shagholani, H., Ghoreishi, S. M., Mousazadeh, M. (2015): Improvement of interaction between PVA and chitosan via magnetite nanoparticles for drug delivery application. *International journal of biological macromolecules*, 78, 130-136.
- [144] Nasrazadani, S., Namduri, H. (2006): Study of phase transformation in iron oxides using laser induced breakdown spectroscopy. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*, 61(5), 565-571.
- [145] Kim, D. K., Zhang, Y., Kehr, J., Klason, T., Bjelke, B., Muhammed, M. (2001): Characterization and MRI study of surfactant-coated superparamagnetic nanoparticles administered into the rat brain. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 225(1-2), 256-261.
- [146] Puca Pacheco, M., Guerrero Aquino, M., Tacuri Calanchi, E., López Campos, R. G. (2013): Síntesis y caracterización de nanopartículas superparamagnéticas obtenidas por

precipitación en microemulsión inversa para aplicaciones biomédicas. *Revista de la Sociedad Química del Perú*, 79(2), 99-106.

[147] Erdemoğlu, M., Sarıkaya, M. (2006): Effects of heavy metals and oxalate on the zeta potential of magnetite. *Journal of colloid and interface science*, 300(2), 795-804.

[148] Abd El-Mageed, A. I., Shalan, A. E., Mohamed, L. A., Essawy, H. A., Taha, F., Dyab, A. K. (2021): Effect of pH and zeta potential of Pickering stabilizing magnetite nanoparticles on the features of magnetized polystyrene microspheres. *Polymer Engineering Science*, 61(1), 234-244.

[149] Carlson, J. J., Kawatra, S. K. (2013): Factors affecting zeta potential of iron oxides. *Mineral Processing and Extractive Metallurgy Review*, 34(5), 269-303.

[150] Petcharoen, K., Sirivat, A. J. M. S. (2012): Synthesis and characterization of magnetite nanoparticles via the chemical co-precipitation method. *Materials Science and Engineering*, 177(5), 421-427.

[151] Fadli, A., Iskandar, D. J., Pane, K. B. (2021): The Effect of Addition of F3O4 and Sintering Temperature on Properties of the Magnetite/Hydroxyapatite Particles Produced through the Coprecipitation Technique. In *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 1053 012018.

[152] Hossain M. S., Ahmed S. (2023): Sustainable synthesis of nano CuO from electronic waste (E-waste) cable: Evaluation of crystallite size via Scherrer equation, Williamson-Hall plot, Halder- Wagner model, Monshi-Scherrer model, size-strain plot. *Results in Engineering* 20, 101630.

[153] Forero A. (2017): Influencia de la temperatura en hidroxiapatita extraída a partir de hueso de cerdo. [Tesis de maestría, Universidad Nacional de Colombia]. Repositorio Nacional UN. <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/62812>

[154] Zubieta-Otero, L. F., Londoño-Restrepo, S. M., Lopez-Chavez, G., Hernandez-Becerra, E., Rodriguez-Garcia, M. E. (2021): Comparative study of physicochemical properties of bio-hydroxyapatite with commercial samples. *Materials Chemistry and Physics*, 259, 124201.

[155] Londoño Restrepo, S. M., Zubieta Otero, L. F., Jeronimo Cruz, R., Mondragon, M. A., Rodriguez García, M. E. (2019): Effect of the crystal size on the infrared and Raman spectra

of bio hydroxyapatite of human, bovine, and porcine bones. *Journal of Raman Spectroscopy*, 50(8), 1120-1129.

[156] Popa C. L., Ciobanu C. S., Voicu G., Vasile E., Chifiriuc M. C., Iconaru S. L., Predoi D. (2015): Influence of Thermal Treatment on the Antimicrobial Activity of Silver-Doped Biological Apatite. *Nanoscale Research Letters* 10, 502

[157] Chernykh, I. N., Dolgova, V. K., Gopin, A. V., Severin, A. V., Kharlanov, A. N., Nikolaev, A. L. (2023): Using enzymatic synthesis of hydroxyapatite as a technique to develop materials for biomedical applications. *Ceramics International*, 0272-8842.

[158] Zubieta Otero, L. F., Gomez Vazquez, O. M., Correa Piña, B. A., Rodriguez Garcia, M. E. (2023): Bio-inspired synthesis of bio-hydroxyapatite/synthetic hydroxyapatite hybrid nanosystems. *MedComm–Biomaterials and Applications*, 2(4), e64.

[159] Ducheyne, P., Kim, C. S., Pollack, S. R. (1992): The effect of phase differences on the time-dependent variation of the zeta potential of hydroxyapatite. *Journal of biomedical materials research*, 26(2), 147-168.

[160] Bhatt, A., Sakai, K., Madhyastha, R., Murayama, M., Madhyastha, H., Rath, S. N. (2020): Biosynthesis and characterization of nano magnetic hydroxyapatite (nMHAp): An accelerated approach using simulated body fluid for biomedical applications. *Ceramics International*, 46(17), 27866-27876.

[161] Gheisari, H., Karamian, E., Abdellahi, M. (2015): A novel hydroxyapatite–Hardystonite nanocomposite ceramic. *Ceramics International*, 41(4), 5967-5975.

[162] Prekajski, M., Mirković, M., Todorović, B., Matković, A., Marinović-Cincović, M., Luković, J., Matović, B. (2016): Ouzo effect—New simple nanoemulsion method for synthesis of strontium hydroxyapatite nanospheres. *Journal of the European Ceramic Society*, 36 (5), 1293-1298.

[163] Cardinale, A. M., Carbone, C., Consani, S., Fortunato, M., Parodi, N. (2020): Layered double hydroxides for remediation of industrial wastewater from a galvanic plant. *Crystals*, 10 (6), 443.

[164] Muralithran, G., Ramesh, S. (2000): The effects of sintering temperature on the properties of hydroxyapatite. *Ceramics International*, 26 (2), 221-230.

[165] Balasooriya, I. L., Chen, J., Korale Gedara, S. M., Han, Y., Wickramaratne, M. N. (2022): Applications of Nano Hydroxyapatite as Adsorbents: A Review. *Nanomaterials*, 12(14), 2324.