

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO  
FACULTAD DE INGENIERÍA

Opción de titulación: Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de Licenciatura en  
Ingeniería Biomédica.

**“OBTENCIÓN DE ESTRUCTURAS DE HIDROXIAPATITA DOPADAS CON  
TIERRAS RARAS CON APLICACIONES POTENCIALES EN MEDICINA”.**

Presenta:

María Genoveva Bailón Matehuala

Dirigido por:

Rodrigo Rafael Velázquez Castillo

Centro Universitario

Querétaro, Qro.

2022

México



Dirección General de Bibliotecas y Servicios Digitales  
de Información



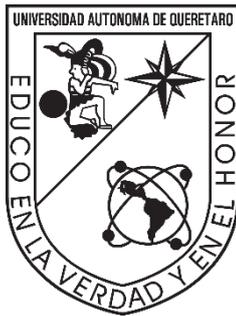
OBTENCIÓN DE ESTRUCTURAS DE HIDROXIAPATITA  
DOPADAS CON TIERRAS RARAS CON APLICACIONES  
POTENCIALES EN MEDICINA

**por**

María Genoveva Bailón Matehuala

se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons  
Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0  
Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**Clave RI:** IGLIN-262930



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO  
FACULTAD DE INGENIERÍA

Opción de titulación: Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de Licenciatura en  
Ingeniería Biomédica.

**“OBTENCIÓN DE ESTRUCTURAS DE HIDROXIAPATITA DOPADAS CON  
TIERRAS RARAS CON APLICACIONES POTENCIALES EN MEDICINA”.**

Presenta:

María Genoveva Bailón Matehuala

Dirigido por:

Rodrigo Rafael Velázquez Castillo

SINODALES

Dr. Rodrigo Rafael Velázquez Castillo

PRESIDENTE  
FIRMA

FIRMA

Dr. José Rafael Alanís Gómez

SECRETARIO

FIRMA

Dr. Eric Mauricio Rivera Muñoz

VOCAL

FIRMA

Dr. Héctor Reyes Pool

SUPLENTE

FIRMA

Centro Universitario

Querétaro, Qro.

2022

México

## RESUMEN

La Hidroxiapatita (HAp) es un biomaterial que recientemente se ha utilizado para diferentes aplicaciones médicas como el transporte activo de medicamentos, ingeniería de tejidos, entre otras. Tratando de mejorar sus características como morfología, tamaño y composición química se ha dopado la HAp con diferentes elementos entre ellos elementos de tierras raras. En el presente trabajo se realiza la síntesis de Hidroxiapatita dopada con Europio ( $\text{Eu}^{3+}$ ) y Gadolinio ( $\text{Gd}^{3+}$ ) y ambos elementos en conjunto. La síntesis se llevó a cabo por medio del método hidrotermal asistido por microondas para obtener estructuras con morfología cristalina y controlada, las nanoestructuras obtenidas se sometieron a un proceso para la encapsulación de Quercetina y su posterior aplicación en la administración controlada de fármacos. Las muestras se analizaron por medio de difracción de rayos X (DRX), microscopía electrónica de barrido (SEM), microanálisis por espectroscopía de energía dispersiva (EDS), luminiscencia, y para determinar la interacción de las nanoestructuras con la quercetina se analizaron las muestras por espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR).

## ABSTRACT

Hydroxyapatite (HAp) is a biomaterial that has recently been used for different medical applications such as the active transport of drugs, tissue engineering, among others. Trying to improve its characteristics such as morphology, size and chemical composition, HAp has been doped with different elements, including rare earth elements. The present work is carried out the synthesis of Hydroxyapatite doped with Europium ( $\text{Eu}^{3+}$ ) and Gadolinium ( $\text{Gd}^{3+}$ ) and both elements together. The synthesis was carried out by means of the microwave-assisted hydrothermal method to obtain structures with crystalline and controlled morphology, the obtained nanostructures were subjected to a process for the encapsulation of Quercetin and its subsequent application in the controlled administration of drugs. The samples were analyzed by means of X-ray diffraction (XRD), scanning electron microscopy (SEM), energy emission spectroscopy microanalysis (EDS), luminescence, and to determine the interaction of the nanostructures with quercetin, the samples were analyzed. samples by Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR).

Esta tesis esta dedicada a mi familia, especialmente a mis padres, por brindarme las herramientas para convertirme en lo que soy, por el apoyo, motivación y cariño.

A mis hermanos, por siempre apoyarme y ser mis compañeros de vida.

A José Enrique, por el cariño y apoyo. Gracias por hacerme sentir especial y parte de tu familia.

A mis amigos, por el apoyo .Gracias por siempre estar presentes.

## AGRADECIMIENTOS

A mi asesor el Dr. Rodrigo Velazquez Castillo por todo el apoyo y guía que me brindo en la realización de mi tesis.

A mi comité tutorial ,Dr. Rodrigo, Dr. Rafael, Dr. Eric, y Dr. Héctor por todo su tiempo y comentarios.

Al M. en C. Manuel Aguilar Franco, por su apoyo técnico en Microscopía Electrónica.

Al CFATA y al Laboratorio Nacional de Caracterización de Materiales (LaNCaM) por su apoyo en la caracterización delas muestras de hidroxiapatita dopadas.

Al Dr. Fernando Morelos por su apoyo en la caracterización de rayos X.

Al M. en C. Ricardo Alanís Gomez por su apoyo y conocimiento en la parte experimental .

A todos los profesores que me apoyaron a lo largo de la carrera.

TABLA DE CONTENIDO	
LISTA DE FÍGURAS .....	9
LISTA DE TABLAS .....	12
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	13
1.1. BIOCMPATIBILIDAD .....	13
1.2. BIOMATERIAL .....	14
1.3. LUMINISCENCIA .....	14
<b>2. ANTECEDENTES</b> .....	16
2.1. ELEMENTOS DE TIERRAS RARAS Y LA LUMINISCENCIA .....	20
2.2. LA HIDROXIAPATITA EN TRANSPORTE DE MEDICAMENTO Y OTRAS APLICACIONES MÉDICAS .....	21
<b>3. HIPÓTESIS</b> .....	23
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	23
4.1. OBJETIVO GENERAL .....	23
4.2. OBJETIVOS PARTICULARES .....	23
<b>5. METODOLOGÍA</b> .....	24
5.1. SÍNTESIS DE HIDROXIAPATITA DOPADA CON EUROPIO .....	25
5.2. SÍNTESIS DE HIDROXIAPATITA DOPADA CON GADOLINIO .....	26
5.3. SÍNTESIS DE HIDROXIAPATITA DOPADA CON EUROPIO Y GADOLINIO .....	26
5.4. CARACTERIZACIÓN DE LAS MUESTRAS DE HAp, Eu/HAp, Gd/HAp Y Eu/Gd/HAp .....	28
5.4.1. DIFRACCIÓN DE RAYOS X POR POLVOS (DRX) .....	28
5.4.2. MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO DE EMISIÓN DE CAMPO (FESEM) .....	28
5.4.3. MICROANÁLISIS POR ESPECTROSCOPIA DE ENERGÍA DISPERSIVA (EDS) .....	29
5.4.4. MEDICIONES DE FOTOLUMINISCENCIA .....	29
5.4.5. UNION DE HIDROXIAPATITA DOPADA CON Eu, Gd Y AMBOS CON QUERCETINA .....	29
<b>6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b> .....	31
6.1. DIFRACCIÓN DE RAYOS X (DRX) .....	31
6.2. MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO DE EMISIÓN DE CAMPO (FESEM) .....	36

6.3. MICROANÁLISIS POR ESPECTROSCOPIA DE ENERGÍA DISPERSIVA (EDS).....	42
6.4. LUMINISCENCIA.....	47
6.5. CARACTERIZACIÓN DE HAp/Eu <sup>3+</sup> , HAp/Gd <sup>3+</sup> , HAp/Eu <sup>3+</sup> /Gd <sup>3+</sup> CON QUERCETINA.....	49
6.5.1. ESPECTROSCOPIA INFRARROJA POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR).....	50
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>53</b>
<b>8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>55</b>
<b>9. ANEXO.....</b>	<b>59</b>
9.1. FUNCIONAMIENTO DE HORNO DE MICROONDAS.....	59
9.2. FUNCIONAMIENTO DE DIFRACTÓMETRO DE RAYOS X.....	59
9.3. FUNCIONAMIENTO DE MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO..	60

## LISTA DE FÍGURAS

<b>Figura 1.3.1 Fenómeno de Luminiscencia (el electrón absorbe energía y es excitado, cuando el electrón pierde la energía la desprende en forma de luz visible .....</b>	<b>15</b>
<b>Figura 2.1 Funcionamiento de microondas con moléculas de agua .....</b>	<b>18</b>
<b>Figura 5.5.1 Microondas monowave Anton 300 Paar .....</b>	<b>24</b>
<b>Figura 6.1.1 Comparación de hidroxiapatita. A) Hidroxiapatita sintetizada por Alanís et al. (2016). B) Hidroxiapatita Comercial. C) Hidroxiapatita sintetizada en el monowave 300 Anton Paar .....</b>	<b>32</b>
<b>Figura 6.1.2 Difractómetro de hidroxiapatita dopada con Eu<sup>3+</sup> muestra 7 .....</b>	<b>33</b>
<b>Figura 6.1.3 Difractómetro de hidroxiapatita dopada con Eu<sup>3+</sup> muestra 6 .....</b>	<b>33</b>
<b>Figura 6.1.4 Muestra 5 de hidroxiapatita dopada con Gd<sup>3+</sup> .....</b>	<b>34</b>
<b>Figura 6.1.5 Muestra 4 de hidroxiapatita dopada con Gd<sup>3+</sup> .....</b>	<b>34</b>
<b>Figura 6.1.6 Hidroxiapatita dopada con Eu<sup>3+</sup> y Gd<sup>3+</sup> muestra 2 .....</b>	<b>35</b>
<b>Figura 6.1.7 Hidroxiapatita dopada con Eu<sup>3+</sup> y Gd<sup>3+</sup> muestra 1 .....</b>	<b>35</b>
<b>Figura 6.2.1 Fibras de hidroxiapatita dopada con Eu<sup>3+</sup> con residuos en la superficie .....</b>	<b>36</b>
<b>Figura 6.2.2 Fibras de hidroxiapatita dopada con Eu<sup>3+</sup> con residuos en la superficie .....</b>	<b>36</b>
<b>Figura 6.2.3 Fibra hexagonal de hidroxiapatita dopada con Eu<sup>3+</sup> con 122nm de apotema .....</b>	<b>37</b>
<b>Figura 6.2.4 Fibra de hidroxiapatita dopada con Eu<sup>3+</sup> rota de hidroxiapatita .....</b>	<b>37</b>
<b>Figura 6.2-5 Fibras de hidroxiapatita dopada con Eu<sup>3+</sup> de 250nm hasta 800nm de diámetro .....</b>	<b>37</b>
<b>Figura 6.2.6 Fibras de hidroxiapatita dopada con Eu<sup>3+</sup> con residuos de la síntesis .....</b>	<b>37</b>

<b>Figura 6.2.-7 Fibra hexagonal hueca con una apotema de 280nm.....</b>	<b>38</b>
<b>Figura 6.2.8 Fibras rotas y huecas de la superficie.....</b>	<b>38</b>
<b>Figura 6.2.9 Fibras planas del extremo.....</b>	<b>38</b>
<b>Figura 6.2.10 Fibras planas con residuos en la superficie.....</b>	<b>38</b>
<b>Figura 6.2.11 Fibras de hidroxiapatita dopada con Gadolinio.....</b>	<b>39</b>
<b>Figura 6.2.12 Fibra de hidroxiapatita dopada con Gd<sup>3+</sup> y los residuos presentes en la reacción.....</b>	<b>39</b>
<b>Figura 6.2.13 fibras de hidroxiapatita dopada por Eu<sup>3+</sup>y Gd<sup>3+</sup> con diámetro de 124nm.....</b>	<b>39</b>
<b>Figura 6.2.14 Fibras de hidroxiapatita dopada con Eu<sup>3+</sup>y Gd<sup>3+</sup> con diámetros de 130nm a 600nm.....</b>	<b>39</b>
<b>Figura 6.2. 15 Fibras de hidroxiapatita dopada por Eu<sup>3+</sup>y Gd<sup>3+</sup> en forma de aguja o rotas.....</b>	<b>40</b>
<b>Figura 6.2.16 Fibras de hidroxiapatita dopada por Eu<sup>3+</sup>y Gd<sup>3+</sup> rotas.....</b>	<b>40</b>
<b>Figura6.2.17 Fibra hexagonal de hidroxiapatita dopada con Eu<sup>3+</sup>y Gd<sup>3+</sup> con un hueco en la tapa de la fibra señalado por la flecha blanca.....</b>	<b>40</b>
<b>Figura 6.2.18 Fibras de hidroxiapatita dopadas con Eu<sup>3+</sup> y Gd<sup>3+</sup> en forma de lápiz.....</b>	<b>40</b>
<b>Figura 6.3.19 Fibras rotas de hidroxiapatita dopada con Eu<sup>3+</sup> y Gd<sup>3+</sup>.....</b>	<b>41</b>
<b>Figura 6.2.20 Fibras de hidroxiapatita hexagonales y en forma de lápiz.....</b>	<b>41</b>
<b>Figura 6.3.1 Caracterización de EDS de muestra 6 de hidroxiapatita con Eu<sup>3+</sup>.....</b>	<b>42</b>
<b>Figura 6.3.2 Caracterización de EDS de muestra 7 de hidroxiapatita con Eu<sup>3+</sup>.....</b>	<b>43</b>
<b>Figura 6.3.3 Caracterización de EDS de muestra 4 de hidroxiapatita con Gd<sup>3+</sup>.....</b>	<b>43</b>
<b>Figura 6.3.4 Caracterización de EDS de muestra 5 de hidroxiapatita con Gd<sup>3+</sup>.....</b>	<b>44</b>
<b>Figura 6.3.5 Caracterización de EDS de muestra 1 de hidroxiapatita con Eu<sup>3+</sup> y Gd<sup>3+</sup>.....</b>	<b>44</b>
<b>Figura 6.3.6 Caracterización de EDS de muestra 2 de hidroxiapatita con Eu<sup>3+</sup> y Gd<sup>3+</sup>.....</b>	<b>45</b>
<b>Figura 6.4.1. Espectro de emisión de muestras de hidroxiapatita modificadas excitando con LED de 390nm.....</b>	<b>48</b>
<b>Figura 6.5.1 Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier de Quercetina Pura obtenida por Catauro et al., (2015) .....</b>	<b>49</b>
<b><i>Figura 6.5.2 Caracterización de FTIR de HAp/Eu/QC .....</i></b>	<b><i>50</i></b>

<b>Figura 6.5.3 Caracterización de FTIR de HAp/Gd/QC.....</b>	<b>51</b>
<b>Figura 6.5.5 Caracterización de FTIR de HAp/Eu /Gd/ QC .....</b>	<b>52</b>
<b>Figura 9.2.1 Mecanismos del funcionamiento de horno de microondas.....</b>	<b>59</b>
<b>Figura 9.3.1 Esquema de difractómetro de rayos X.....</b>	<b>60</b>
<b>Figura 9.3.2 Ley de Bragg.....</b>	<b>60</b>
<b>Figura 9.4.1 Funcionamiento de un microscopio electrónico de barrido.....</b>	<b>61</b>

## LISTA DE TABLAS

Tabla 2.1 Fases de fosfatos de calcio mostrando su relación Ca/P, pH y T° (Mondal et al, 2018).....	16
Tabla 2.2 Características métodos de síntesis de la HAp.....	17
Tabla 6.1.1 Relación de intensidades entre las direcciones (2,1,1) y (3,0,0).....	35
Tabla 6.3.1 Resultado de cantidad de elementos en la muestra 6 de HAp/Eu3+ en porcentaje en peso y porcentaje atómico.....	42
Tabla 6.3.2 Resultado de cantidad de elementos en la muestra 7 de HAp /Eu3+ en porcentaje en peso y porcentaje atómico.....	43
Tabla 6.3.3 Resultado de cantidad de elementos en la muestra 4 de HAp /Gd3+ en porcentaje en peso y porcentaje atómico.....	43
Tabla 6.3.4 Resultado de cantidad de elementos en la muestra 4 de HAp /Gd3+ en porcentaje en peso y porcentaje atómico.....	44
Tabla 6.3.5 Resultado de cantidad de elementos en la muestra 1 de HAp /Eu3+/Gd3+ en porcentaje en peso y porcentaje atómico.....	44
Tabla 6.3.6 Resultado de cantidad de elementos en la muestra 2 de HAp /Eu3+/Gd3+ en porcentaje en peso y porcentaje atómico.....	45
Tabla 6.3.7 Resumen de composiciones elementales de las muestras de Hidroxiapatita dopadas. %W= Porcentaje en peso. %A= Porcentaje en átomo.....	46

## 1. INTRODUCCIÓN

Los recientes avances en temas de biomedicina y nanomedicina han promovido el desarrollo de nuevos materiales capaces de diagnosticar, tratar y mejorar la condición de un ser vivo. Las cerámicas son materiales, que recientemente han sido utilizados en temas de salud, ingeniería de tejidos, transporte de medicamentos y demás aplicaciones biomédicas, estas son conocidas como biocerámicas.

Dentro de las biocerámicas se encuentra la hidroxiapatita, la cual es una cerámica compuesta de reciente aplicación en la medicina y que forma parte de la propuesta a sintetizar. La Hidroxiapatita (HAp) es un mineral de fosfato de calcio que se encuentra en la fase inorgánica que forma los huesos de los vertebrados, dientes de mamíferos, escamas de pescado y los dientes maduros de algunas especies de quitones (Palmer et al., 2008).

La hidroxiapatita tiene diversas estructuras morfológicas, estas son obtenidas por diferentes procesos de preparación. Estas estructuras se encuentran en escala macrométrica o nanométrica. Las nano o microestructuras de la hidroxiapatita poseen diferentes propiedades como su composición, tamaño, propiedades y estructura, qué dopadas con otros elementos son de gran utilidad en aplicaciones biomédicas.

Al dopar la Hidroxiapatita se mejoran o se agregan características dependiendo del material con el que se realice el dopaje y la aplicación final. Una característica importante en esta investigación es la luminiscencia, utilizando elementos de tierras raras para brindar esta característica para futuras aplicaciones médicas, como lo es el transporte de medicamentos y la imagenología.

Las nanoestructuras tienen propiedades tanto físicas como químicas que nos permiten tener estructuras capaces de brindar características esenciales para convertirse en un biomaterial. Por lo que es de suma importancia definir el término biocompatibilidad, así como, biomaterial y una característica importante en esta investigación, la luminiscencia y así, como las futuras aplicaciones de la hidroxiapatita dopada con materiales luminiscentes.

### 1.1. BIOCMPATIBILIDAD

La biocompatibilidad es un término que ha sido modificado a lo largo del tiempo, una de las definiciones actuales está dada por Williams (1987):

“La capacidad del material para funcionar con una respuesta adecuada del huésped en una aplicación específica”

El concepto de biocompatibilidad abre paso al concepto de biotolerancia y bioactividad.

La biotolerancia es la habilidad del material de permanecer dentro del cuerpo por largos periodos de tiempo con poca reacción inflamatoria (Ratner, 2011).

Por otro lado, la bioactividad es la capacidad de tener una respuesta biológica específica (Williams & Zhang, 2019).

## 1.2. BIOMATERIAL

Teniendo en cuenta las definiciones anteriores se conoce el concepto de biomaterial. Este concepto ha sido modificado a lo largo de tiempo, agregando y quitando palabras clave para una mejor comprensión de los biomateriales.

Una de las definiciones más recientes fue publicada por Williams & Zhang (2019), donde se menciona a un biomaterial como “un material que ha sido diseñado para tomar una forma donde pueda dirigir, a través de interacciones con sistemas vivos, el curso de cualquier procedimiento terapéutico o de diagnóstico”.

Especialmente, un biomaterial cerámico es un material inorgánico y no metálico, principalmente son conocidos por ser térmica y químicamente estables, gracias a sus propiedades, reciben el nombre de biocerámicas. Estas biocerámicas tienen la ventaja de ser bioactiva, biocompatibles. No tóxicas.

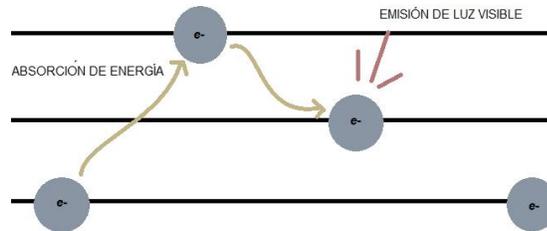
## 1.3. LUMINISCENCIA

La luminiscencia es un fenómeno que involucra la absorción de energía, para después emitirla en forma de luz visible. En la Figura 1.3.1, se ilustra el proceso de luminiscencia, la energía absorbida promueve un electrón a un estado excitado, y cuando el electrón cae a un nivel energético más bajo se emite energía en forma de luz visible (Shinde et al., 2012).

Existen diferentes tipos de energía que excitan a un material luminiscente. Entre ellas se encuentra la catodoluminiscencia (electrones energéticos), electroluminiscencia (voltaje eléctrico), quimioluminiscencia (por medio de una reacción química), por último, la fotoluminiscencia se produce cuando se excita con un fotón (a menudo luz ultravioleta).

Por otro lado, cuando se produce la excitación por absorción de un fotón, se obtienen dos clasificaciones de luminiscencia, que dependen del tiempo que dura la emisión de la luz después de la absorción. La Fluorescencia ocurre demasiado rápido y el tiempo de emisión es demasiado corto. En

cambio, la Fosforescencia ocurre de manera más lenta y tiene un tiempo de emisión más grande.



**Figura 1.3.1 Fenómeno de Luminiscencia (el electrón absorbe energía y es excitado, cuando el electrón decae, devuelve la energía absorbida en forma de luz visible)**

## 2. ANTECEDENTES

Los fosfatos de calcio son un tipo de biocerámica, las cuales son de las biocerámicas más utilizadas para aplicaciones médicas y en estos se encuentra la hidroxiapatita (HAp), fosfatos tricálcicos alfa y beta, fosfato octacálcico, fosfato de calcio amorfo y fosfatos cálcicos bifásicos que es una combinación de dos fases diferentes. La fase más estable es la hidroxiapatita y la más soluble son los fosfatos tricálcicos beta (Ebrahimi et al., 2017).

Gracias a las diferentes condiciones experimentales como la relación molar de calcio con fosfato (Ca/P), el pH y la temperatura se pueden producir diferentes fases de fosfatos de calcio (tabla no.1). La hidroxiapatita con una fórmula química  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  cuenta con una estructura hexagonal en forma de una celda unitaria, se encuentra en el ambiente de origen natural, también se puede producir sintéticamente. (Nath et al., 2006). En comparación a las fases de fosfatos de calcio en la tabla 1, la hidroxiapatita es la fase más característica, gracias a sus propiedades como la estabilidad química, biocompatibilidad y su solubilidad baja (Mondal et al., 2018).

**Tabla 2.1 Fases de fosfatos de calcio mostrando su relación Ca/P, pH y T° (Mondal et al, 2018)**

Fosfato de calcio	Formula Química	Ca/P	pH y T°C de estabilidad
Fosfato monocalcico hidratado	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0.5	0.1-2.0 25°C
Fosfato monocalcico anhídrido	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$	0.5	0.1-2.0 80°C
Fosfato dicalcico dihidratado	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1	2.0-5.5 25°C
Fosfato dicalcico anhídrido	$\text{CaHPO}_4$	1	2.0-5.5 80°C
Fosfato octacalcico	$\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	1.33	5.5-7.0 >80°C
β-fosfato tricalcico	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1.5	Se forman a elevadas temperaturas: β>800°C α>1125°C
α-fosfato tricalcico	$\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1.5	
Hidroxiapatita	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	1.67	9.5-12.0 >80°C
Fluoroapatita	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$	1.67	7.0-12.0 >80°C

La Hidroxiapatita es sintetizada por diferentes métodos, por ejemplo, técnica de precipitación, sol-gel, hidrotermal convencional, técnica de emulsión múltiple, técnica de electrodeposición, método hidrotermal asistido por microondas, etc. (Kumar, 2009). Sintetizar la HAp por un método en particular nos permite conseguir las propiedades y características para utilizarla en aplicaciones

específicas. A continuación, se muestra en la Tabla no. 2 las características métodos de síntesis de la HAp.

**Tabla 2.2 Características métodos de síntesis de la HAp**

Método de síntesis	Características	Morfología	Referencias
Sol-gel	Más utilizado. Usa un precursor. 24-120 h.	Nanopartículas Nanotubos	Rivera et al, (2018)
Hidrotermal convencional	Bajo costo. Alta pureza. Varios minutos.	Nanopartículas Nanofibras Nanocables Nanoplacas	Rivera et al, (2018)
Emulsión múltiple	Menos aglomeración de partículas. Depende de la proporción de fases acuosas y orgánicas, pH y temperatura. Temperatura de síntesis baja. Alrededor de 24 h.	Microesferas porosas.	Shum et al, (2009) Thirumalai, (2018)
Hidrolisis	Técnica simple. Aglomeración de partículas un poco alta. Precursores dependen de pH y temperatura.	Nanoestructuras	Thirumalai, (2018)
Hidrotermal asistido por microondas	Alta cristalinidad. Tamaño homogéneo. Estructuras bien definidas. Excelente control de morfología, tamaño y orientación cristalina preferencial.	Nanopartículas Nanofibras Nanocables Nanoplacas	Rivera et al, (2018)

El método hidrotermal ha sido utilizado para obtener compuestos con alta cristalinidad, una gran área superficial y pureza, también se obtiene una relación de Ca/P de 1.50 a 1.67 (H. S. Liu et al., 1997)

En 2008, se informó (J. Liu et al., 2003) sobre la influencia del pH y la temperatura en la morfología de la hidroxiapatita por el método hidrotermal, se llevó a cabo la síntesis de HAp ajustando los valores de pH con valores de 6, 9 y 14. Las soluciones con el pH ajustado se introdujeron en un recipiente de teflón a 140°C por un tiempo de 24 Hrs. En un pH de 6 y 9 se obtuvo buena cristalinidad, con un pH de 14 se obtuvo baja cristalinidad. El valor del pH y la temperatura son variables significativas en la alteración de la estructura y morfología de la HAp.

Después (Earl et al., 2006), se realizó la síntesis de hidroxiapatita por el método hidrotermal, creando una solución general con un pH de 5.1 y se introdujo en un reactor hidrotermal revestido de teflón por un tiempo de 24 a 72 Hrs, obteniendo hidroxiapatita bien cristalizada, aunque en algunos periodos de tiempo también se obtuvo monetita.

Por otro lado, en 2011 se obtuvieron microesferas huecas de hidroxiapatita en solución acuosa por el método hidrotermal asistido por microondas. Las microesferas huecas son prometedoras para su aplicación en áreas biomédicas y el método se caracterizó por ser fácil y rápido (Wang et al., 2011).

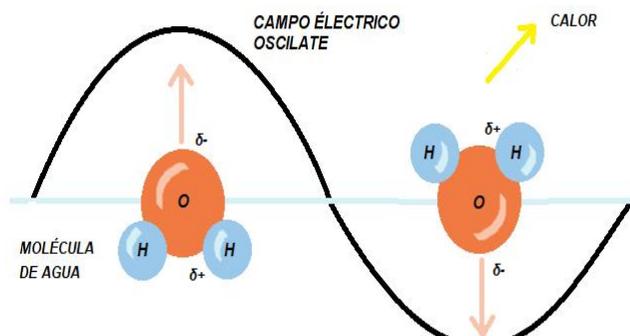
En 2012, se efectuó la síntesis hidrotermal rápida asistida por microondas de nano cables de hidroxiapatita utilizando sal disódica de adenosina 5'-trifosfato como fuente de fósforo, en este proceso se elaboró una solución que contiene sal disódica de adenosina 5'-trifosfato ( $\text{Na}_2\text{ATP}$ ),  $\text{CaCl}_2$  y  $\text{NaOH}$  este último para controlar el pH en 5. Con la solución preparada a ciertas condiciones, se calentó con microondas en un horno de microondas (MDS-6, Sineo, China) a diferentes temperaturas ( $150^\circ\text{C}$ ,  $160^\circ\text{C}$ ,  $180^\circ\text{C}$ ) y se mantuvo a esa temperatura durante 30 o 60 min. Se obtuvo HAp bien cristalizados durante un periodo de tiempo corto de 30° entre  $150^\circ\text{C}$  y  $160^\circ\text{C}$ . En comparación con el método hidrotermal, este método se vuelve más sencillo, rápido, libre de tensioactivos y respetuoso con el medio ambiente (Qi et al., 2012)-

En comparación con otros métodos, este nos permite sintetizar sólidos cristalinos de alta pureza teniendo un control estrecho de su morfología, dimensiones, calidad cristalina y posible orientación preferencial. También, tiene como ventajas un calentamiento homogéneo en todo el seno del reactor, rapidez de calentamiento, lo cual produce reacciones rápidas, alto rendimiento, excelente reproducibilidad, distribución de tamaño de partícula estrecho, (Han et al., 2006)

El método hidrotermal asistido por microondas consiste en la interacción del campo eléctrico de las microondas con el momento dipolar de las moléculas. Cuando las moléculas están irradiadas con las microondas, el momento dipolar de las moléculas trata de alinearse con el vector del campo eléctrico de la onda electromagnética. Como el campo eléctrico oscila con alta frecuencia, el momento dipolar intenta estar alineado con este.

Para algunas moléculas, se les dificulta mantener alineado su vector de momento dipolo con el vector de campo eléctrico, debido a la alta frecuencia de oscilación de este último;

y por ello, se disipa energía en forma de calor, este es producido por fricciones intermoleculares, colisión y pérdidas dieléctricas. Este proceso se ejemplifica en la figura no. 2.1. Dónde se observa como las moléculas de agua se van alineando conforme el



**Figura 2.1 Funcionamiento de microondas con moléculas de agua**

energía en forma de calor, este es producido por fricciones intermoleculares, colisión y pérdidas dieléctricas. Este proceso se ejemplifica en la figura no. 2.1. Dónde se observa como las moléculas de agua se van alineando conforme el

campo eléctrico va oscilando. Este método produce ondas electromagnéticas de 2.45GHz (Rivera et al., 2018).

La estructura morfológica de la hidroxiapatita nos permite utilizarla en aplicaciones médicas, como lo es la reparación de huesos, tratamiento para enfermedades (osteoporosis), cicatrización de tendones y liberación controlada de fármacos (Dorozhkin et al., 2016). En el método hidrotermal asistido por microondas se pueden obtener diferentes estructuras morfológicas de HAp como nanopartículas, nanofibras, nanocables y nanoplacas.

En 2005 (Zhang et al., 2005), se realizaron investigaciones sobre la síntesis controlada morfológicamente de hidroxiapatita con sustitución parcial de flúor. De manera análoga, se empezaron investigaciones acerca de la influencia del Ác. Glutámico en la orientación preferencial de los cristales de hidroxiapatita. Es necesario resaltar, que se consideró que algunos aminoácidos influyen en el crecimiento de los cristales de hidroxiapatita, a través de interacciones electrostáticas y los enlaces de hidrógeno. Con el fin de obtener mejores estructuras morfológicas de HAp con sustitución de flúor se llevaron a cabo experimentos con la adición de Ác. Glutámico.

Posteriormente, en México (Cabrera et al., 2011) se obtuvieron nanoestructuras de hidroxiapatita por medio del método hidrotermal asistido por microondas, planteando una nueva reacción de síntesis que incluye al Ác. Glutámico como precursor para obtener estructuras de hidroxiapatita bien cristalizadas y con una orientación cristalina preferencial. En esta reacción de síntesis se utiliza el nitrato de calcio y el ác. Glutámico, se dejan reaccionar por un periodo de tiempo y en una segunda solución se emplea el hidróxido de potasio y fosfato monobásico de potasio, para después mezclarse e introducirse en tubos de teflón para calentarse por medio de un microondas. Dentro de los resultados se obtuvo que en ausencia de ác. Glutámico el cristal crecerá al azar. Mientras que si se cuenta con la presencia de este aminoácido, el cristal crecerá en direcciones específicas o preferenciales (con 2.17 gr de Ac. Glutámico en 50 ml se obtuvieron nano fibras).

En 2016, se siguieron las investigaciones sobre la síntesis de hidroxiapatita utilizando el Ácido glutámico para proporcionarle una orientación cristalina preferencial (Alanís-Gómez et al., 2016), sintetizando fibras de hidroxiapatita por el método hidrotermal asistido por microondas, utilizando un método similar al reportado por Cabrera et al. (2011). Aportando algunas modificaciones, se hicieron dos soluciones, en la primera solución se incluía 2.178 gr de ácido glutámico  $[C_5H_9NO_4 \cdot H_2O]$  y 0.858gr de nitrato de calcio  $[Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O]$ . En la segunda solución se incluía 0.729gr y 0.5 gr de fosfato de potasio e hidróxido de potasio, respectivamente. Después, se introdujeron en tubos de teflón en el horno Synthos 3000 diseñado y construido por Anton Paar a 170°C por 45 minutos. Por medio de

la caracterización de XRD se observó una orientación cristalina preferencial en la dirección [3 0 0].

La hidroxiapatita ha sido utilizada para diferentes aplicaciones médicas, cambiando su estructura, ayudando que sus características mejoren, dopándola con elementos, que se ha demostrado que tienen un beneficio en el cuerpo humano. Se han reportado estudios de la hidroxiapatita dopada con elementos lantánidos, los cuales mejoran las características de la HAp para futuras aplicaciones, como lo es la liberación controlada de fármacos (Chen et al., 2011, Ignjatović et al., 2019, & Neacsu et al., 2019). Dentro de estas investigaciones se hace mención del Europio (Eu<sup>3+</sup>) y el Gadolinio (Gd<sup>3+</sup>), con estos elementos se pretende mejorar las características de la hidroxiapatita, para utilizarla para la liberación controlada de fármacos.

## 2.1. ELEMENTOS DE TIERRAS RARAS Y LA LUMINISCENCIA

La fotoluminiscencia es una técnica utilizada para diversas aplicaciones médicas. Actualmente, los materiales luminomagnéticos están llamando la atención gracias a sus propiedades fluorescentes y magnéticas simultáneas, utilizados como agentes de contraste en resonancia magnética, imágenes de fluorescencia, liberación controlada de fármacos y focalización específica (Chen et al., 2011)

Existen 14 elementos de tierras raras o lantánidos, sus configuraciones electrónicas consisten en capas 4f parcialmente llenas, lo que permite producir efectos luminiscentes o fosforescentes (Shinde et al., 2012) El Europio (Eu) es un elemento ubicado en el grupo de los lantánidos, el cual tiene un rol importante en diferentes aplicaciones luminiscentes. El ion Eu<sup>3+</sup>, introducido en una matriz mineral, tiene una luminiscencia estable con el tiempo y es no tóxico (Doat et al., 2003). Asimismo, se reportó que los iones Eu<sup>3+</sup> tienen el potencial para el tratamiento del hueso en trastornos de densidad como la osteoporosis (Barta et al., 2007).

Dentro de los lantánidos también se encuentra el Gadolinio, este elemento es utilizado comúnmente para reacciones de contraste en resonancias magnéticas, el cual ayuda a mejorar la calidad de las imágenes. Los iones lantánidos, incluidos Eu<sup>3+</sup> y Gd<sup>3+</sup>, son imitadores funcionales de iones de Ca<sup>2+</sup> y pueden afectar el ciclo de regeneración ósea, y tienen potencial para el tratamiento de trastornos de densidad ósea como osteoporosis (Chen et al., 2011).

Comúnmente, el gadolinio es utilizado como agente de contraste en técnicas como la resonancia magnética. Anteriormente, los especialistas en medios de contraste no se preocupaban por los daños que podía causar el gadolinio por la acumulación de este en el cuerpo. Ahora, hay diferentes estudios sobre los efectos del gadolinio y la cantidad permisible para medios de contraste (Dekkers et al., 2018).

Se ha considerado que todos los medios de contraste a base de gadolinio aprobados para uso clínico tienen un amplio margen de seguridad cuando se usan a dosis relativamente bajas (0.1– 0.3 mmol / kg) en pacientes con función renal normal. El registro de seguridad acumulado es excelente, con reacciones adversas graves que ocurren en aproximadamente el 0.03% de todas las administraciones. Estas reacciones adversas son más comunes en pacientes con antecedentes de asma, alergias e insuficiencia renal y en pacientes inyectados a tasas más rápidas.(Kanal & Tweedle, 2015).

Por su parte, el europio ha sido utilizado en la industria (televisión, lámparas fluorescentes y cristales.), y recientemente se usa en aplicaciones biomédicas. Se ha demostrado que el europio tiene propiedades que lo hacen viable para el sector salud. En el estudio de Patra et al., (2008) se demostró que el europio tiene propiedades pro-angiogénico. También, se investigan las propiedades luminiscentes para aplicaciones biomédicas (Ignjatović et al., 2019).

Como en el gadolinio, se ha investigado la toxicidad del europio. Se ha reportado la toxicidad del in vivo de nanotubos de hidróxido de europio en ratones, se observó que los materiales sintetizados tampoco son tóxicos, el análisis de hematología sanguínea y química clínica se mostró normal, excepto una ligera elevación de las enzimas hepáticas, no se mostró ninguno o solo cambios histológicos leves que indiquen una toxicidad leve a la dosis más alta de nanotubos (Patra et al., 2009).

En el caso del Europio ( $\text{Eu}^{3+}$ ), el polvo de sus compuestos metálicos presenta peligro de incendio y explosión. No hay indicaciones claras de que el europio sea particularmente tóxico en comparación con otros metales pesados. El nitrato y el óxido de cloruro de europio han sido probados por toxicidad. El nitrato de europio muestra  $\text{DL}_{50}$  toxicidad de 320 mg/kg, mientras que la toxicidad oral es superior a 5,000 mg/kg (Rim et al., 2013).

## 2.2. LA HIDROXIAPATITA EN TRANSPORTE DE MEDICAMENTO Y OTRAS APLICACIONES MÉDICAS.

La industria farmacéutica ha tenido avances importantes en la síntesis y descubrimiento de medicamentos para controlar, tratar o curar enfermedades. Sin embargo, el beneficio terapéutico y la potencia de un medicamento no están

directamente relacionados con el método de formulación y administración dentro del cuerpo (Fenton et al., 2018).

Con el paso del tiempo, médicos, físicos, biólogos, químicos y clínicos, se han encargado del diseño de biomateriales para sistemas avanzados de distribución de fármacos por más de 60 años (Allen & Cullis, 2004). Gracias a estas investigaciones se han encontrado biomateriales capaces de ayudar a mejorar la administración de anticuerpos, péptidos, vacunas, enzimas, medicamentos, entre otros.

La hidroxiapatita es dopada con diversos materiales que mejoran sus características y propiedades. Gracias al dopaje con otros materiales, la HAp es utilizada en diferentes aplicaciones, tal como la liberación controlada de fármacos (Mondal et al., 2018). La Hidroxiapatita (HAp) ha sido utilizado como acarreador en diferentes investigaciones, donde se ha comprobado su biocompatibilidad, biodegradabilidad, su función como portador universal para fármacos y su alta capacidad de carga gracias a su estructura porosa (Szcześ et al., 2017).

Se ha demostrado que estructuras de HAp pueden proporcionar un portador osteoconductor y bioactivo único para el suministro local de productos terapéuticos (como proteínas) en la reparación ósea (Xiao et al., 2016). En varios estudios, se menciona la hidroxiapatita como un material acarreador para la distribución del medicamento de forma controlada (Dorozhkin, 2016).

### **3. HIPÓTESIS**

El método hidrotermal asistido por microondas permitirá la síntesis de nanoestructuras de Hidroxiapatita dopada con elementos de tierras raras como el Europio y el Gadolinio, tanto por separado, como la combinación de ambos. Este método permitirá un control sobre la pureza, calidad cristalina, morfología y posible orientación cristalina preferencial de la HAp. Estas características estructurales, favorecerán el uso de la HAp en la nanomedicina, como un agente que facilite el transporte activo de medicamentos. Estas estructuras tendrán expuestos en su superficie, los planos (100) y (300), los cuales tienen un gran número de iones de calcio y grupos fosfato, los cuales producirán interacciones químicas con las moléculas de los fármacos, y ello favorecerá su retención, transporte y su posterior liberación gradual.

### **4. OBJETIVOS**

#### **4.1. OBJETIVO GENERAL**

Obtener nanoestructuras de Hidroxiapatita dopada con iones de europio y gadolinio con diferentes morfologías, para evaluar su potencial aplicación como acarreadores de productos farmacéuticos y utilizarlos en nanomedicina.

#### **4.2. OBJETIVOS PARTICULARES**

1. Sintetizar nanoestructuras de hidroxiapatita (nanofibras y nanocables) dopadas con iones de europio y gadolinio por el método hidrotermal asistido por microondas, con alta pureza y cristalinidad.
2. Caracterizar las nanoestructuras de HAp dopadas por métodos físicos y químicos para determinar su composición química, morfología y estudiar su estructura cristalina.
3. Evaluar su capacidad con Espectroscopía Infrarroja(FTIR) como acarreador de sustancias farmacéuticas.
4. Determinar sus propiedades luminomagnéticas.

## 5. METODOLOGÍA

El método hidrotermal asistido por microondas tiene la posibilidad de controlar la morfología y las dimensiones de las nanoestructuras de compuestos inorgánicos, ajustando los parámetros experimentales, como la potencia de microondas, la presión, la temperatura, el tiempo de reacción y la composición de los precursores (Méndez et al., 2017). En este trabajo se utilizó el método hidrotermal asistido por microondas, para obtener HAp con alta cristalinidad, como se ha reportado en investigaciones previas. Con este método se llevó a cabo la síntesis de nanoestructuras de hidroxiapatita pura, dopada con Europio y Gadolinio por separado, y nanoestructuras dopadas con ambos elementos.

### SÍNTESIS DE HIDROXIAPATITA

Para la síntesis de la HAp pura, se utilizó como base la metodología reportada por Alanís et al. (2016) y Méndez et al. (2017), en donde se obtuvieron estructuras de hidroxiapatita con alta cristalinidad. Las reacciones de síntesis se llevaron a cabo por medio del método hidrotermal asistido por microondas, utilizando un horno de microondas monowave 300 diseñado y construido por Anton Paar (Figura 5.5.1.1).



**Figura 5.1 Microondas monowave 300 de Anton Paar**

En la primera solución, dentro de un vaso de precipitado, se introdujo 4.29 gr de ácido glutámico y después se agregó 1.16 gr de nitrato de calcio en 300 ml de agua destilada. Esta solución se colocó en la plancha con agitación magnética con una velocidad y temperatura constantes, temperatura de 70° C. La solución se dejó en agitación por un periodo de 2h.

Diez minutos antes de terminar el tiempo de la primera solución en agitación, se comenzó a preparar la segunda solución. En la segunda solución se agregó el fosfato de calcio y el hidróxido de potasio, las cantidades fueron 0.76 gr y 1.10 gr

respectivamente, en 100 ml de agua destilada. Se colocó con las mismas condiciones que la primera solución con una temperatura de 70°C.

Las soluciones se mezclaron por medio de agitación magnética, después de 10 minutos se introdujeron en tubos de 30 ml en el horno con las siguientes condiciones:

Temperatura de reacción: 170°C.  
Tiempo de reacción: 45 minutos.  
Tiempo de calentamiento: 10 minutos.

Teniendo la cantidad total de tubos se filtraron en papel filtro y se dejaron secar alrededor de 24 h, después se raspó el producto para colocarlo en un tubo falcón.

### 5.1. SÍNTESIS DE HIDROXIAPATITA DOPADA CON EUROPIO

Por otro lado, para la síntesis de las nanoestructuras de hidroxiapatita dopadas se modificó el proceso anterior. Se realizó por medio del método hidrotermal asistido por microondas. En este proceso, se obtuvo la relación molar al 2% y 5% del Eu respecto al Ca, se utilizó la relación molar más baja (2%). Se realizaron tres soluciones.

La primera solución se añadió 4.64 gr de Ac. Glutámico y 1.16 gr de Nitrato de Calcio. Estos reactivos se colocaron en un vaso de precipitado con 300 ml de agua destilada, se pusieron en la plancha con agitación magnética a una temperatura de 70°C, por un tiempo de 2 horas.

Por otra parte, en la segunda solución se agregaron, en un vaso de precipitados, 0.76 gr de Hidróxido de Potasio y 1.10 gr de Fosfato de Potasio en 100 ml de agua. Se colocaron en la plancha con las mismas condiciones que la primera solución, pero solo por un tiempo de 10 min. Luego, de medir la temperatura y el pH de la solución, se vació la segunda solución sobre la primera y se dejó 10 minutos más en la plancha.

Por último, para la tercera solución se agregó 0.0477gr de nitrato de europio en 10 ml de agua destilada y se colocó en la plancha con agitación magnética con una temperatura de 70°C hasta que se disolvió todo el reactivo. Se midió el pH y la temperatura. Esta solución se agregó a las soluciones anteriores y se midió la temperatura y el pH.

Después, se llenaron los tubos de vidrio de 30ml y se introdujeron en el horno monowave 300 de Anton Paar con las siguientes condiciones:

Temperatura de reacción: 170°C.  
Tiempo de reacción: 45 minutos.  
Tiempo de calentamiento: 10 minutos.

Se obtuvieron alrededor de 14 tubos, los cuales fueron filtrados en un embudo con papel filtro y se dejaron 24 horas en secado. Se raspó ligeramente al día siguiente y se obtuvo el producto para colocarlo en un tubo falcón.

## 5.2. SÍNTESIS DE HIDROXIAPATITA DOPADA CON GADOLINIO

Para la síntesis de hidroxiapatita dopada con gadolinio, se tomó como base la síntesis de hidroxiapatita dopada con europio, se utilizaron tres soluciones. En la primera solución se agregó la misma cantidad de ácido Glutámico (4.64gr) y la misma de Nitrato de Calcio (1.16gr). Estas cantidades de reactivos se colocaron en un vaso de precipitado con 300 ml de agua destilada por un tiempo de 2 horas. En la segunda solución se agregó hidróxido de potasio y fosfato de potasio, 0.78gr y 1.10gr, respectivamente, estos se colocaron en un vaso de precipitado con 100 ml de agua destilada, con agitación magnética y a una temperatura de 70°C se mantuvo en la plancha por 10 min, y se vació en la primera solución.

Para la tercera solución, se calculó la relación molar del nitrato de gadolinio al 2% respecto del nitrato de calcio, y se agregaron 0.048gr de nitrato de gadolinio, esta solución se colocó en la plancha con agitación magnética y una temperatura de 70°C. Mezclando las tres soluciones, y colocando en los tubos para introducirse en el horno con las mismas condiciones de las síntesis anteriores:

Temperatura de reacción: 170°C.  
Tiempo de reacción: 45 minutos.  
Tiempo de calentamiento: 10 minutos

Realizando el mismo procedimiento para la filtración, secado y raspado de muestra.

## 5.3. SÍNTESIS DE HIDROXIAPATITA DOPADA CON EUROPIO Y GADOLINIO

Para esta síntesis se realizó el mismo procedimiento en las primeras dos soluciones que en la síntesis de HAp dopada con Europio y HAp dopada con Gadolinio.

En la tercera y cuarta solución se tuvo el 1% de Eu y 1% de Gd respecto al calcio. Colocando en la tercera solución 0.25 gr de nitrato de europio en 5 ml de agua

destilada. En la cuarta solución 0.026 gr de nitrato de gadolinio en la misma cantidad de agua, hasta disolverse alrededor de 5 minutos. Estas soluciones se vertieron en la solución general y se siguió el mismo procedimiento y las mismas condiciones anteriores.

#### 5.4. CARACTERIZACIÓN DE LAS MUESTRAS DE HAp, Eu/HAp, Gd/HAp Y Eu/Gd/HAp

##### 5.4.1. DIFRACCIÓN DE RAYOS X POR POLVOS (DRX)

Los rayos X tienen una longitud de onda corta y elevada energía, y forman parte del espectro de radiación electromagnética. Si un haz de rayos X incide en un material sólido cristalino parte de este haz se dispersa en todas direcciones a causa de los electrones asociados a los átomos o iones que encuentra en el trayecto (William & Callister, 1995) y posteriormente, estas ondas dispersadas se interfieren, manteniéndose aquellas que tienen la misma fase y destruyéndose las que difieren de fase.

El fenómeno de difracción sucede cuando la onda incidente se dispersa como consecuencia de una serie de obstáculos que están separados por distancias características en el cristal y que son comparables en magnitud a la longitud de la onda incidente. Un Difractómetro es el aparato utilizado para evaluar el fenómeno de difracción producido por un sólido cristalino, se determinan los ángulos en los cuales se satisfacen las condiciones de difracción y que producen las llamadas reflexiones de Bragg (Funcionamiento de difractómetro Anexo 9.2)

Para el análisis de las muestras se utilizó el difractómetro D8 Advance, diseñado y construido por Bruker. Se utilizaron las siguientes condiciones en el equipo durante los análisis: voltaje de aceleración de 30kV y corriente de 30mA. Se hizo incidir un haz de rayos x con una longitud de onda de 1.54 Å. Se llevó a cabo un barrido angular desde 10° hasta 80° en 2θ con un salto angular de 0.04° y un tiempo de permanencia de 1 segundo en cada salto angular. Se procedió a la identificación de las fases cristalinas por comparación utilizando el banco de PDF's (Powder Diffraction File por sus siglas en inglés) provisto por el ICCD (International Center for Diffraction Data por sus siglas en inglés).

##### 5.4.2. MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO DE EMISIÓN DE CAMPO (FESEM)

Para determinar la morfología y microestructuras de las partículas sintetizadas se realizó por medio de un microscopio electrónico de barrido, por sus siglas en inglés SEM. Este tipo de caracterización nos brinda información sobre la topografía de superficie, la estructura cristalina.

El haz que se produce para obtener una imagen genera electrones secundarios que se generan al entrar en contacto con la muestra, se detectan y amplifican para

la formación detallada de la morfología, se muestra en el anexo 9.3: el funcionamiento de microscopio electrónico de barrido de manera general.

El análisis de las muestras de hidroxiapatita dopada con  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$  por separado y en conjunto se realizó en el microscopio electrónico de barrido FESEM SU8230 de Hitachi a 20 kv y se cubrieron con una capa de oro.

#### 5.4.3. MICROANÁLISIS POR ESPECTROSCOPIA DE ENERGÍA DISPERSIVA (EDS)

La espectroscopia de energía dispersiva es una técnica de análisis elemental de manera cualitativa y cuantitativa. El principio de funcionamiento de esta técnica se basa en la emisión de electrones primarios dirigidos a la muestra con la energía necesaria. Para que al chocar los electrones con la muestra generan la emisión de rayos x característicos.

La emisión de rayos x característicos se produce al momento de que los electrones primarios chocan con la muestra, expulsan electrones de las capas internas dejando vacancias. El átomo ionizado es inestable y un electrón más débil de la capa externa llenará la vacancia y emitirá un fotón de rayos x característicos.

La señal que se capta por el detector de rayos x característicos se transformara a una señal de voltaje que es proporcional a la energía del fotón de rayos x expulsado. La composición del material se determinará por la energía e intensidad de los rayos x característicos.

El análisis de las muestras se realizó en el microscopio electrónico de barrido SU8230 de Hitachi a 20 kv.

#### 5.4.4. MEDICIONES DE FOTOLUMINISCENCIA

Para obtener los espectros, las muestras fueron homogeneizadas en mortero de ágata y depositadas en capilares de vidrio.

Se evaluaron diferentes fuentes de excitación, incluyendo LED's de 295, 345, 365 y 390 nm. Solamente se lograron observar respuestas fotoluminiscentes excitando con 390 nm.

#### 5.4.5. UNION DE HIDROXIAPATITA DOPADA CON Eu, Gd Y AMBOS CON QUERCETINA

Para el enlace de Quercetina con cada una de las muestras de la HAp dopada, se utilizan 0.1 gr de HAp/ $\text{Eu}^{3+}$ , en una solución de 15 ml de alcohol etílico con una concentración de 0.666 mg/ml de quercetina(0.01gr). Se coloca la solución en la plancha con agitación magnética a 30°C por 24h. Con la HAp/ $\text{Gd}^{3+}$  y

HAp/Eu<sup>3+</sup>/Gd<sup>3+</sup> se repite el mismo proceso, así como la misma concentración de los elementos.

Una vez pasadas las 24hrs, con una micropipeta (ScienceMed) se vierten en un tubo Falcón para centrífuga, después se colocan en la centrífuga (Universal 320, Hettich Zentrifugen) con 6500 rpm y un tiempo de 15 minutos. Al terminar, se retira el sobrenadante empleando la micropipeta de 1000 uL, se agregan 5 ml de agua desionizada.

Las muestras se agitan por 20 segundos. Inmediatamente, se llevan a la centrífuga a un segundo ciclo en la centrífuga con las mismas condiciones que el ciclo anterior. Para terminar, se retira el sobrenadante, y el precipitado se lleva a la estufa de vacío por un tiempo de 48 hrs, al finalizar se recolectan las muestras.

## 6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 6.1. DIFRACCIÓN DE RAYOS X (DRX)

En los análisis de difracción de rayos X de las muestras de hidroxiapatita dopada con  $\text{Eu}^{3+}$  y  $\text{Gd}^{3+}$  se identificó una sola fase cristalina, la cual correspondió a la hidroxiapatita, de acuerdo con el PDF# (09-0432). También, se analizó una muestra de hidroxiapatita pura sintetizada en el monowave con las mismas condiciones que la HAp dopada. Se compararon los resultados de difracción de rayos X de estas muestras con aquellos obtenidos de muestras de hidroxiapatita comercial y de la HAp sintetizada por el método de Alanís et al. (2016), en donde se utilizó el horno de microondas Synthos 3000 para la reacción de síntesis. Los respectivos difractogramas de estos materiales se presentan en la Figura 6.1. De acuerdo con el mencionado PDF, se obtuvieron las reflexiones de Bragg correspondientes a la hidroxiapatita en los ángulos  $2\theta$  de  $10.8^\circ$  (1 0 0),  $21.78^\circ$  (2 0 0),  $28.9^\circ$  (1 2 0),  $31.7^\circ$  (2 1 1),  $32.9^\circ$  (3 0 0),  $39.830^\circ$  (1 3 0) y  $51.3^\circ$  (1 4 0).

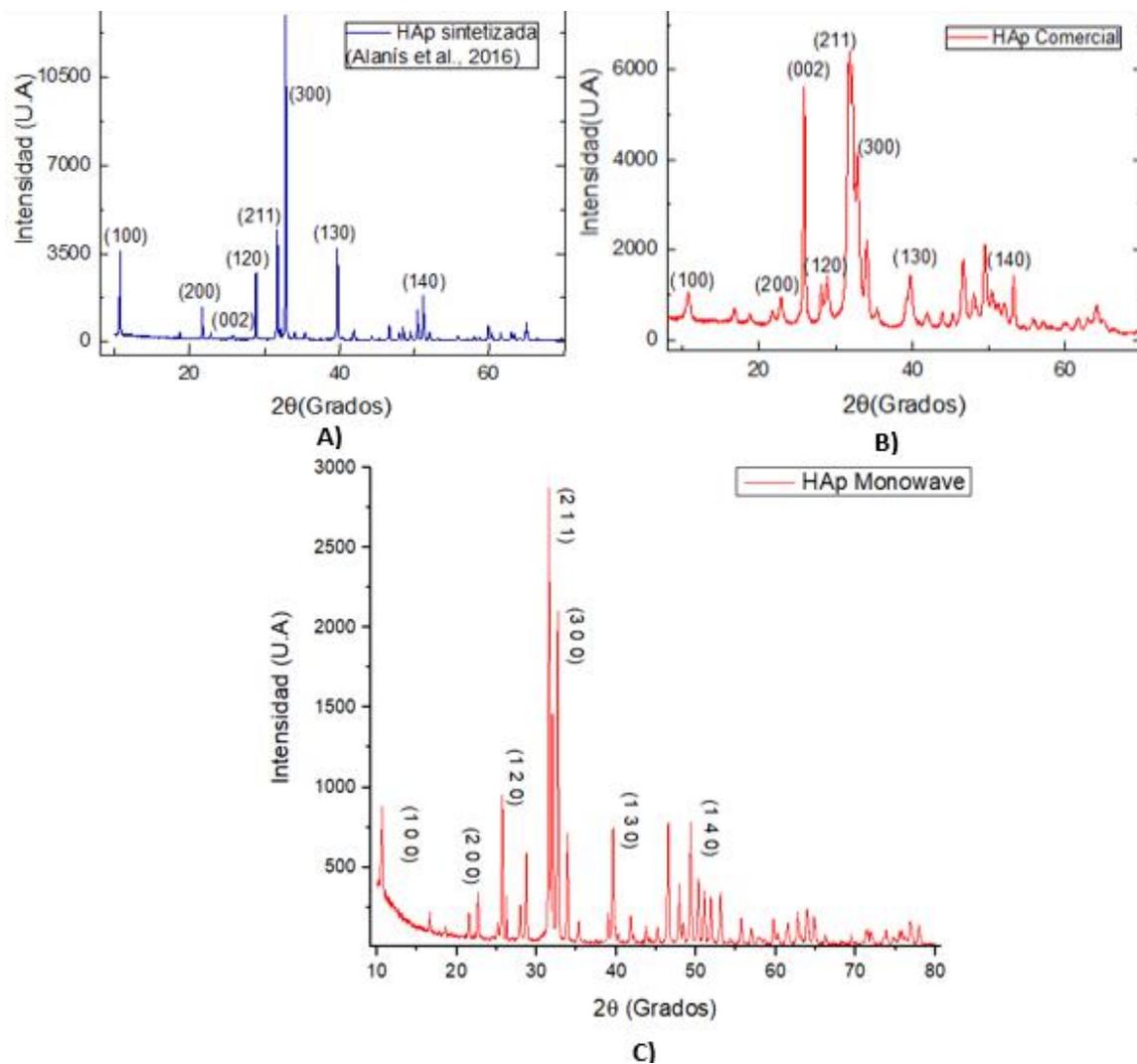
En la muestra de hidroxiapatita pura se obtuvo un polvo fino, a diferencia de la dopada en donde se obtuvieron hojuelas. Ninguna de las muestras fue molida para conservar su posible orientación cristalina preferencial.

En la figura 6.1.1 A se muestra el difractograma de la hidroxiapatita sintetizada por Alanís et al., (2016) y en la 6.1.1 B se presenta el difractograma de la HAp comercial

En comparación con la muestra de hidroxiapatita pura obtenida en este trabajo, en la cual se utilizó el mismo método de síntesis que la HAp de Alanís, pero en esta ocasión, se usó el horno de microondas Monowave 300 de Anton Paar (figura 6.1.1 C). En el difractograma de la figura 6.1.1 A se tiene la reflexión de Bragg con la mayor intensidad correspondiente a los planos (3 0 0) y la reflexión que le sigue en intensidad, está relacionada con los planos (2 1 1). La intensidad observada para la reflexión de Bragg correspondiente a los (300) es mayor que la reportada en el PDF 09-0432, por lo que se puede decir que existe una orientación cristalina preferencial en la dirección [3 0 0].

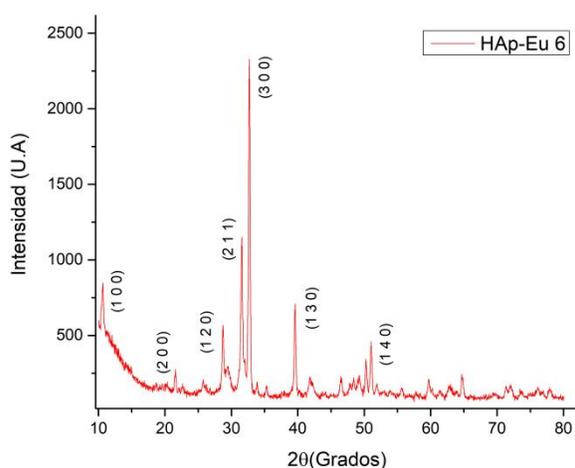
Por su parte, el difractograma de la figura 6.1.1 C, tiene la reflexión de Bragg con la mayor intensidad correspondiente a los planos (2 1 1), y por esta característica, se puede decir que esta HAp es más parecida a la HAp comercial, ya que el difractograma de esta última también tiene la reflexión de Bragg más intensa debida a los planos (211). Pero si se observa la reflexión de Bragg correspondiente a los planos (100) para las tres diferentes muestras, se puede ver que su intensidad es mayor en la HAp sintetizada por Alanís y la obtenida en este trabajo, y dicha intensidad es mayor a la reportada en el mencionado PDF, lo cual es indicativo de una mayor abundancia de dichos planos, por lo cual se puede decir que hay una orientación cristalina preferencial en la HAp sintetizada en el

Monowave 300. Cabe mencionar que los planos (100) y los (300) son paralelos y equivalentes. Es posible que la reflexión de Bragg para los planos (300) en la muestra de HAp sintetizada en este trabajo sea menor debido a que la longitud de las nanofibras es más corta, como se verá en los resultados de SEM. Otro aspecto importante de mencionar en la comparación de los tres difractogramas, es que las reflexiones de Bragg en los difractogramas de las figuras 6.1.1 A y 6.1.1 C son más delgadas y definidas con muy poco ruido de fondo en la línea base, lo cual contrasta con el difractograma de la figura 6.1.1 B que presenta reflexiones más anchas y mucho ruido en la línea base. Lo anterior es indicativo que las muestras de HAp sintetizadas por Alanís y la obtenida en el presente trabajo tienen mayor cristalinidad.

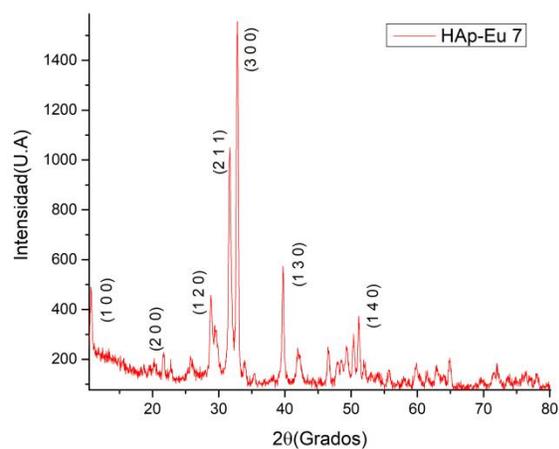


**Figura 6.1.1 Comparación de hidroxapatita. A) Hidroxapatita sintetizada por Alanís et al. (2016). B) Hidroxapatita Comercial. C) Hidroxapatita sintetizada en el monowave 300 Anton Paar**

En cuanto a la hidroxiapatita dopada con  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$  por separado, y los dos elementos en conjunto, se obtuvieron variaciones en las reflexiones de Bragg. En el caso de la hidroxiapatita dopada con Europio se analizaron varias muestras en el difractómetro. En las figuras 6.1.2 y 6.1.3 se observan difractogramas típicos para las muestras de la HAp dopada con  $\text{Eu}^{3+}$ . En los difractogramas de ambas figuras, se obtuvieron las reflexiones características de la hidroxiapatita de acuerdo al PDF 09-432 y en ellas la reflexión con mayor intensidad corresponde al plano (3 0 0), seguido por intensidad por la reflexión producida por los planos (2 1 1). Es evidente como la presencia de este elemento dopante favoreció a la formación de la orientación cristalina preferencial en la dirección [300] en la HAp. También, se puede ver que la relación de intensidades (300)/(211) es mayor en el difractograma de la figura 6.1.2. Aunque la concentración del dopante es la misma en ambos casos, el hecho de que la relación (300)/(211) sea mayor podría estar relacionada con la cantidad de dopante que ha ingresado en la estructura cristalina, lo cual será analizado más adelante en la caracterización de espectroscopia de dispersión de energía. Sin embargo, también podría estar relacionado con la redistribución de cargas dentro de los cristales de crecimiento por la transferencia de cargas de electrones entre los dopantes y los cationes de la red. La difusión de aniones podría haber sido afectada por el dopaje de iones de tierras raras por el dipolo eléctrico transitorio inducido provocando que se dificulte o acelere el crecimiento de los cristales (Ignjatović et al., 2019)



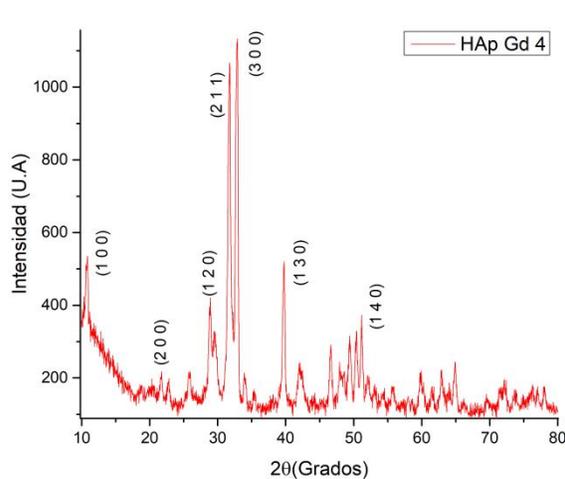
**Figura 6.1.2** Difractómetro de hidroxiapatita dopada con  $\text{Eu}^{3+}$  muestra 7



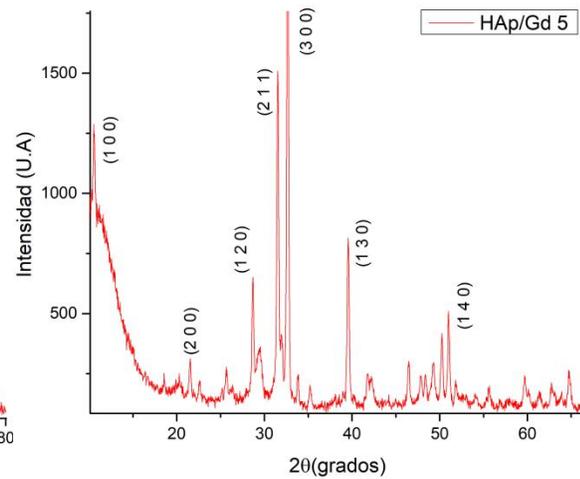
**Figura 6.1.3** Difractómetro de hidroxiapatita dopada con  $\text{Eu}^{3+}$  muestra 6

Para el caso de la hidroxiapatita dopada con Gadolinio, los difractogramas típicos para estos materiales se presentan en las figuras 6.1.4 y 6.1.5. Una vez más, en los difractogramas se pueden ver las reflexiones características de la HAp de acuerdo con el PDF 09-432. En ambos difractogramas es claro ver que la

presencia del elemento dopante una vez más favoreció a la formación de la orientación cristalina preferencial, ya que la reflexión de Bragg más intensa es aquella producida por los planos (300). Se puede observar, que la relación de intensidades (300) / (211) es mayor en el difractograma de la figura 6.1.5, dado que la concentración del dopante sea la misma, se considera las mismas situaciones que en el caso del dopante de  $\text{Eu}^{3+}$ .

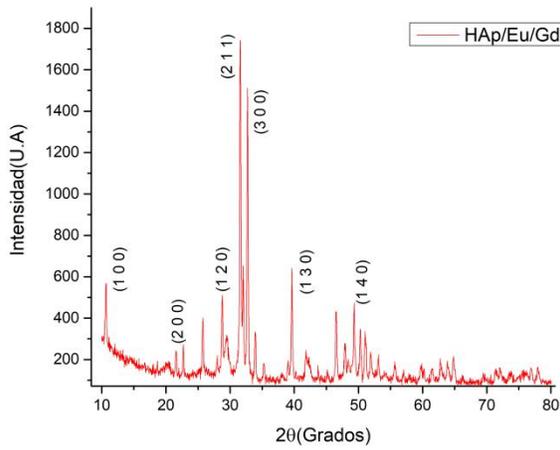


**Figura 6.1.4 Muestra 5 de hidroxiapatita dopada con  $\text{Gd}^{3+}$**

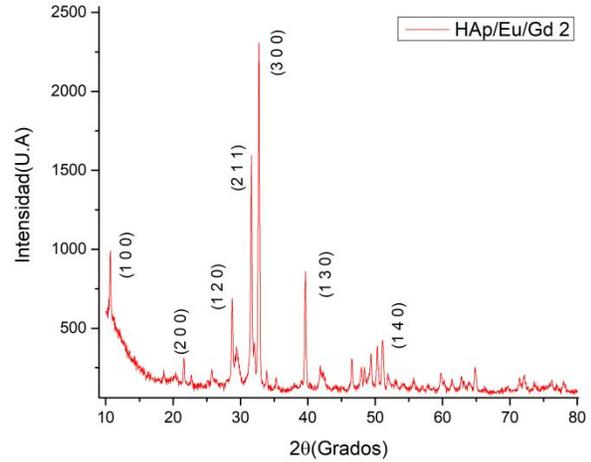


**Figura 6.1.5 Muestra 4 de hidroxiapatita dopada con  $\text{Gd}^{3+}$**

En el caso de la hidroxiapatita dopada con los dos elementos ( $\text{Eu}^{3+}$  y  $\text{Gd}^{3+}$ ), los difractogramas obtenidos para estos materiales también mostraron las reflexiones correspondientes a la hidroxiapatita de acuerdo con el PDF 09-432. En el caso del difractograma de la figura 6.1.6, se obtuvo la reflexión de mayor intensidad para los planos (211) en esta muestra se utilizó una menor cantidad de ac. Glutámico en lugar de 4.64gr se utilizaron 4.54gr, mientras que en el difractograma de la figura 6.1.7, la hidroxiapatita mostró su reflexión de Bragg con mayor intensidad correspondiente a los (300), en el caso de esta muestra la cantidad de ac. Glutámico es de 4.64gr que originó que esta muestra esté orientada en la dirección (300), sin embargo, también la cantidad de dopante en cada una de las muestras y la cantidad retenida por las estructuras podría beneficiar a la orientación preferencial.



**Figura 6.1.6 Hidroxiapatita dopada con Eu<sup>3+</sup> y Gd<sup>3+</sup> muestra 2.**



**Figura 6.1.7 Hidroxiapatita dopada con Eu<sup>3+</sup> y Gd<sup>3+</sup> muestra 1.**

A continuación se muestra en la tabla la relación de intensidades entre la dirección (2,1,1)/(3,0,0), de acuerdo con el PDF# (09-0432). La relación es 1.642, mientras que en la HAp sintetizada por Alanís et al, (2016) es 0.39, en la muestra que se obtuvo valor más cercano a la sintetizada por Alanís et al., fue la muestra HApEu6, pero todas las muestras tienen un valor cercano por lo que cuentan con una orientación cristalina preferente.

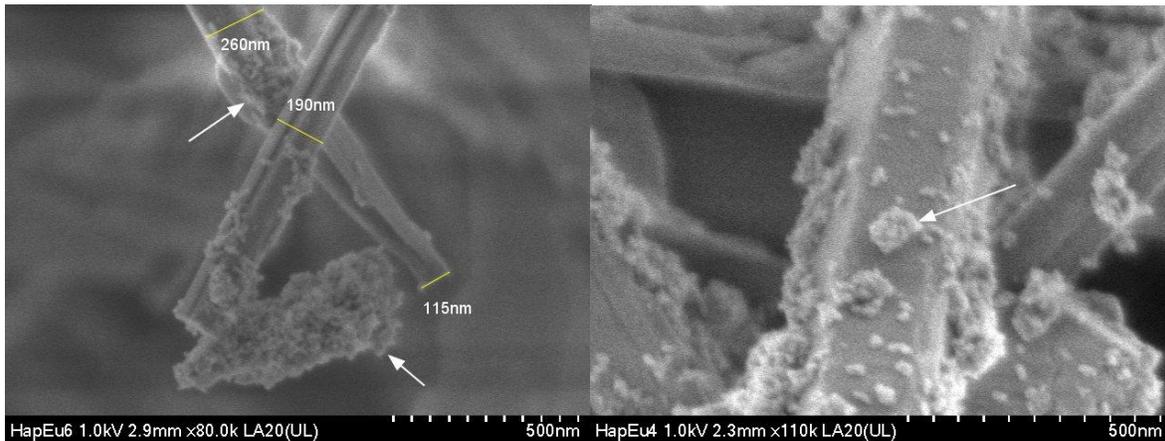
**Tabla 6.1.1 Relación de intensidades entre las direcciones (2,1,1) y (3,0,0)**

Muestra	(2,1,1)/(3,0,0)
HApEu 7	0.65
HApEu 6	0.48
HApGd4	0.93
HApGd5	0.86
HApEuGd1	1.18
HApEuGd2	0.68

## 6.2. MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO DE EMISIÓN DE CAMPO (FESEM)

Las micrografías obtenidas en el análisis por microscopía electrónica de barrido mostraron los resultados de la síntesis de la hidroxiapatita dopada con  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$  por separado, y en su combinación. En todas las muestras se observaron residuos de la síntesis de hidroxiapatita. Estos fragmentos son HAp formada fuera de la influencia del ácido glutámico, por ello creció al azar y sin una morfología específica.

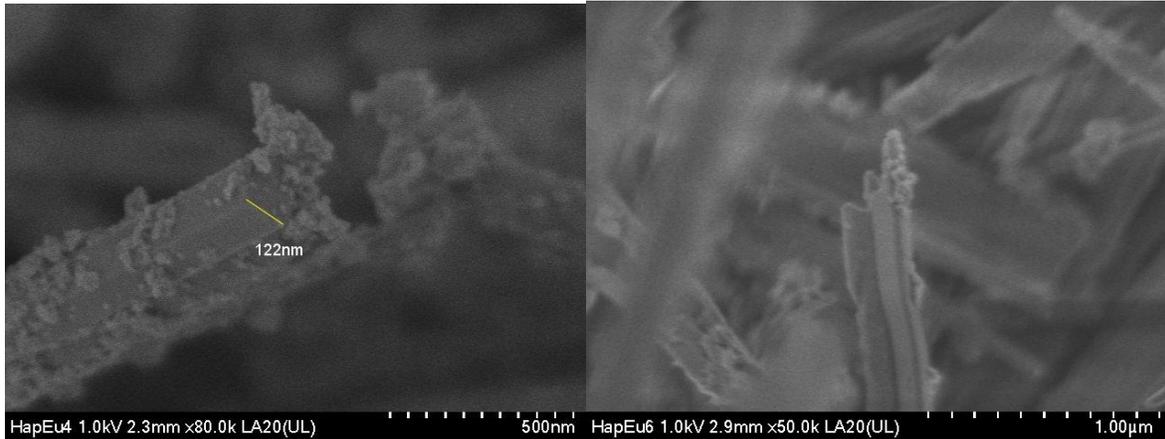
En el caso de la hidroxiapatita dopada con  $\text{Eu}^{3+}$  se presentan micrografías de las muestras obtenidas con las mismas condiciones y concentración de elementos. En la primera micrografía (figura 6.2.1) se ve que se obtuvieron fibras con residuos adheridos en la superficie, la fibra más superficial tiene bordes definidos, y tiene un diámetro regular en todo el largo de la estructura de 190nm. Mientras que la fibra anterior tiene un diámetro que va disminuyendo hasta convertirse en una fibra plana. En la figura 6.2.2 se observa una estructura con residuos en la superficie, aparentemente con estructura hexagonal pero no se logra apreciar por los residuos de la superficie.



**Figura 6.2.1 Nanofibras de hidroxiapatita dopada con  $\text{Eu}^{3+}$  con residuos en la superficie**

**Figura 6.2.2 Nanofibras de hidroxiapatita dopada con  $\text{Eu}^{3+}$  con residuos en la superficie**

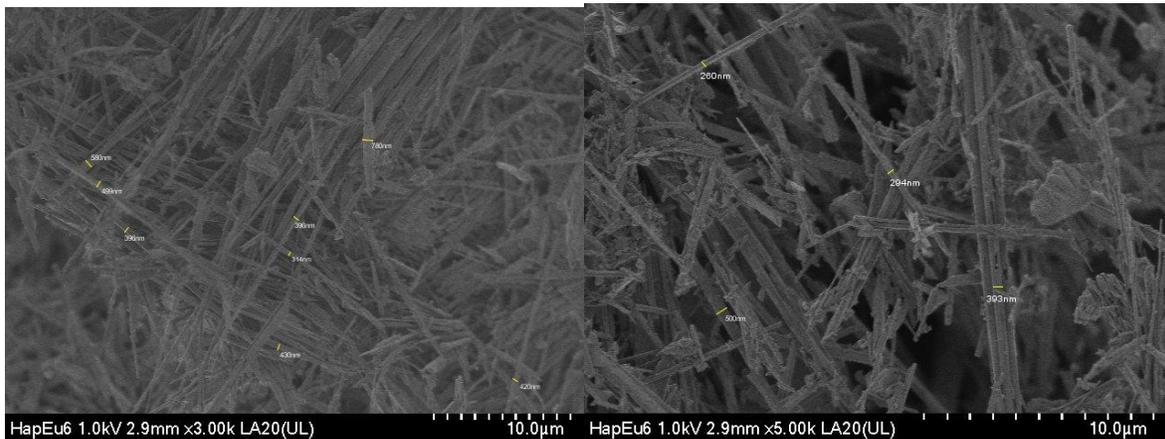
Se obtuvieron estructuras que adquirieron formas definidas a pesar de los residuos que se encuentran en la superficie (figura 6.2.3). Por otro lado, en algunas fibras se aprecian formas irregulares o rotas, provocando que se pierda una estructura con bordes bien definidos y esquinas curvas (figura 6.2.4).



**Figura 6.2.3** Fibra hexagonal de hidroxiapatita dopada con  $\text{Eu}^{3+}$  con 122nm de apotema

**Figura 6.2.4** Fibra de hidroxiapatita dopada con  $\text{Eu}^{3+}$  rota de hidroxiapatita

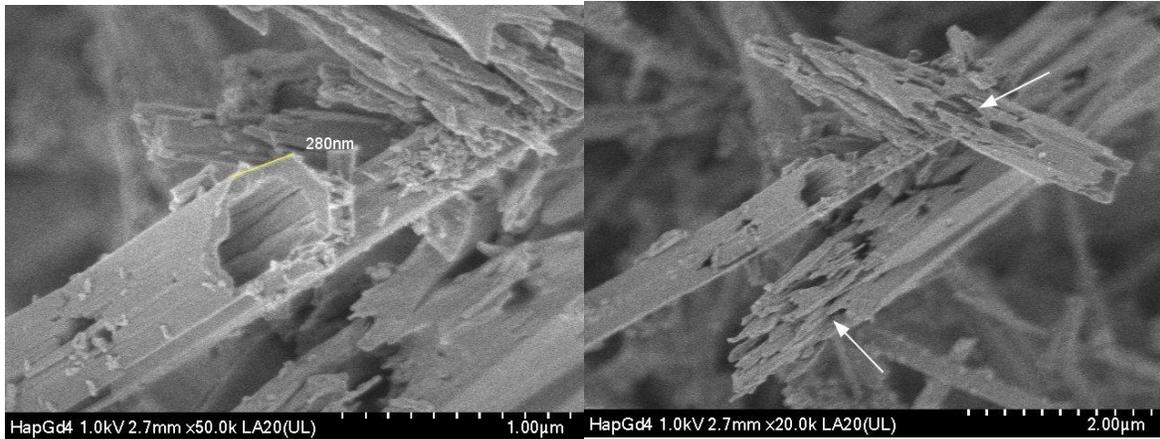
El diámetro de las fibras va desde los 250 nm hasta los 800 nm, en el caso de algunas fibras el ancho disminuye hasta formar estructuras de formar irregular o parecidas a un lápiz, como se muestra en la figura 6.2.5 y 6.2.6.



**Figura 6.2-5** Fibras de hidroxiapatita dopada con  $\text{Eu}^{3+}$  de 250nm hasta 800nm de diámetro

**Figura 6.2.6** Fibras de hidroxiapatita dopada con  $\text{Eu}^{3+}$  con residuos de la síntesis.

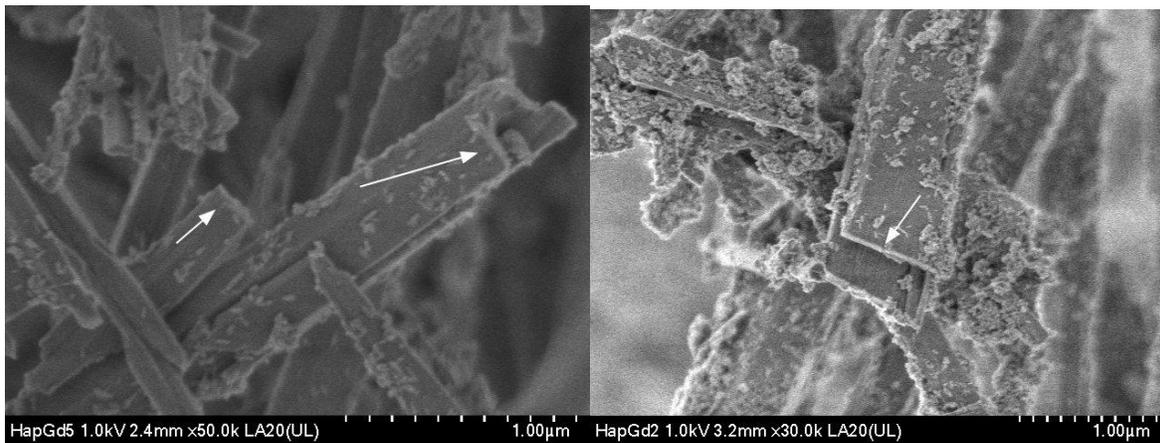
Para el caso de la síntesis de hidroxiapatita dopada con  $\text{Gd}^{3+}$  las estructuras obtenidas son más irregulares, ejemplo de esto, es la figura 6.2.7 en la que se observa una fibra hexagonal hueca y rota en la superficie. En la figura 6.2.8 se observan fibras rotas con huecos en la superficie señalados por la flecha superior, se observan pequeñas agujas que conforman la fibra rota en varias partes de la superficie.



**Figura 6.2.-7** Fibra hexagonal hueca con una apotema de 280nm

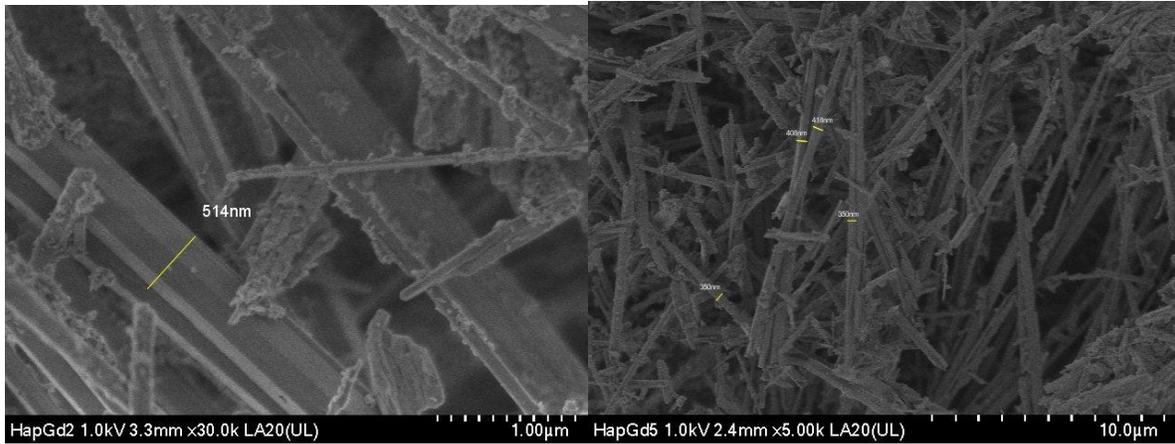
**Figura 6.2.8** Fibras rotas y huecas de la superficie

En el caso de algunas estructuras presentes se logran ver fibras alargadas hexagonales con residuos como se muestra en las flechas de las figuras 6.2.9 y 6.2.10. El diámetro de la fibras presentes va de 350nm a 550nm aproximadamente (figura 6.2.11 y 6.2.12).



**Figura 6.2.9** Fibras planas del extremo

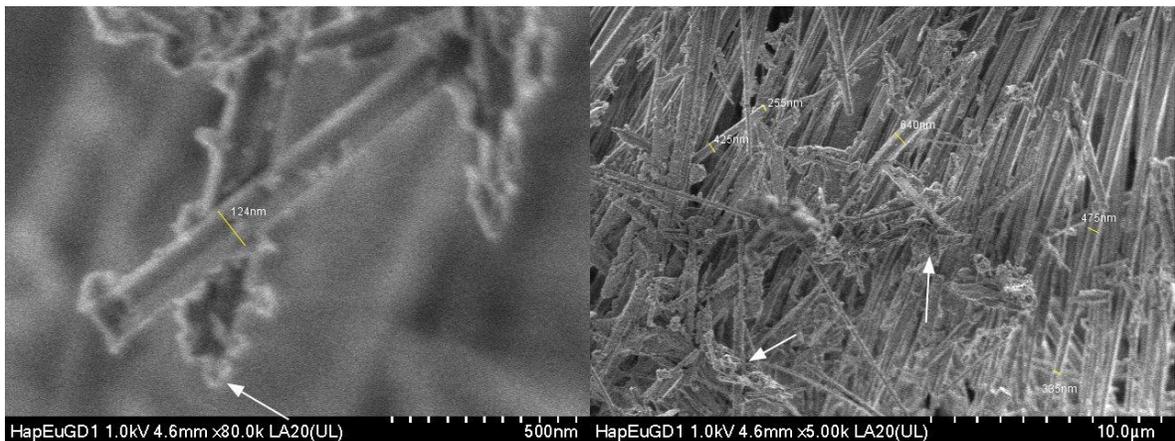
**Figura 6.2.10** Fibras planas con residuos en la superficie



**Figura 6.2.11** Fibras de hidroxiapatita dopada con Gadolinio

**Figura 6.2.12** Fibra de hidroxiapatita dopada con  $Gd^{3+}$  y los residuos presentes en la reacción

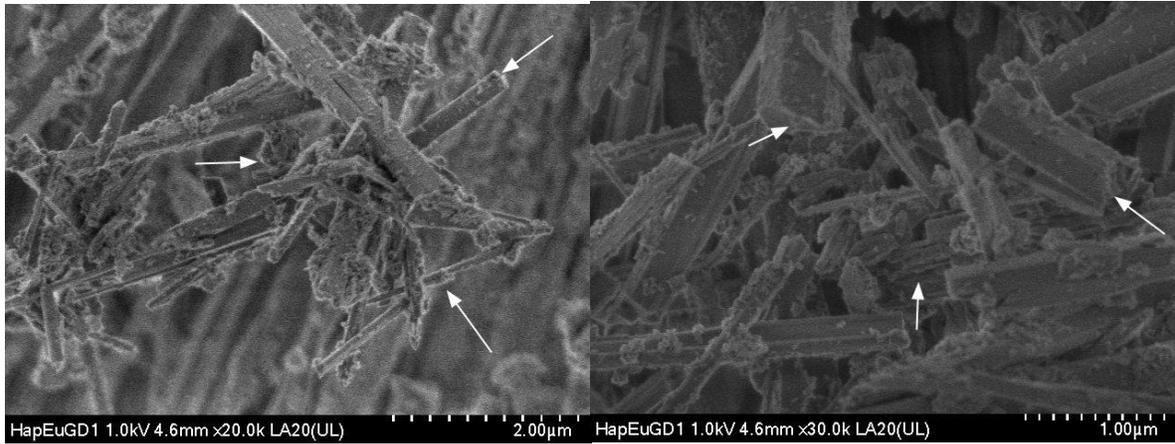
Para el caso de la hidroxiapatita dopada con los dos elementos se observó en la muestra donde se utilizó menor cantidad de ácido glutámico, se observan fibras (figura 6.2.13 y 6.2.14) de diámetro de 130nm a 600nm. Sin embargo, por la falta de ácido glutámico en esta síntesis se observan morfologías menos definidas, o bien, fibras de longitud muy corta o con forma de aguja.



**Figura 6.2.13** Fibras de hidroxiapatita dopada por  $Eu^{3+}$  y  $Gd^{3+}$  con diámetro de 124nm

**Figura 6.2.14** Fibras de hidroxiapatita dopada con  $Eu^{3+}$  y  $Gd^{3+}$  con diámetros de 130nm a 600nm

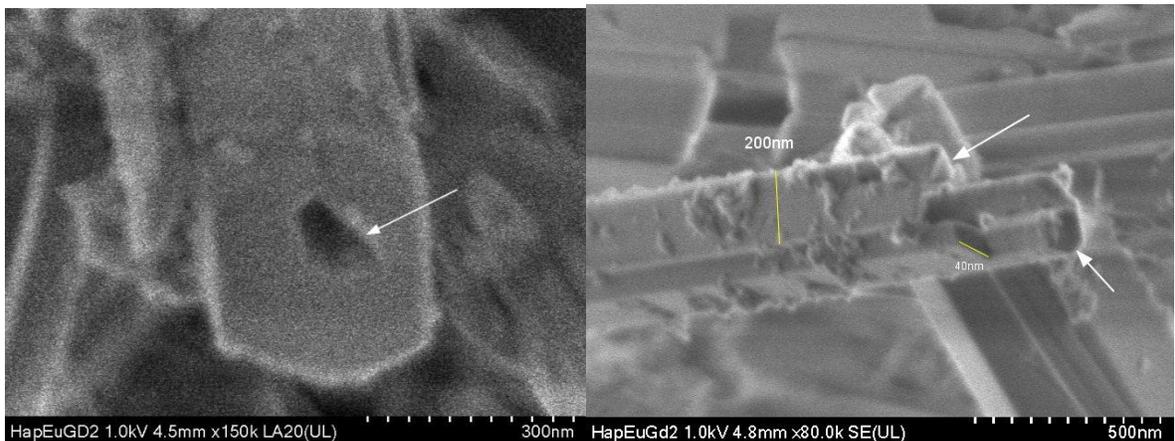
Respecto a la muestra sintetizada con 4.64 gr. de ácido glutámico se obtuvieron algunas fibras hexagonales bien definidas, ya que su superficie parece lisa, también, sus bordes y forma bien definidos. Entre mayor sea la cantidad de ácido glutámico las fibras crecen en direcciones específicas y se adquieren formas bien definidas (figuras 6.1.15 y 6.2.16) (Alanís-Gómez et al., 2016).



**Figura 6.2. 15** Fibras de hidroxiapatita dopada por  $\text{Eu}^{3+}$  y  $\text{Gd}^{3+}$  en forma de aguja o rotas

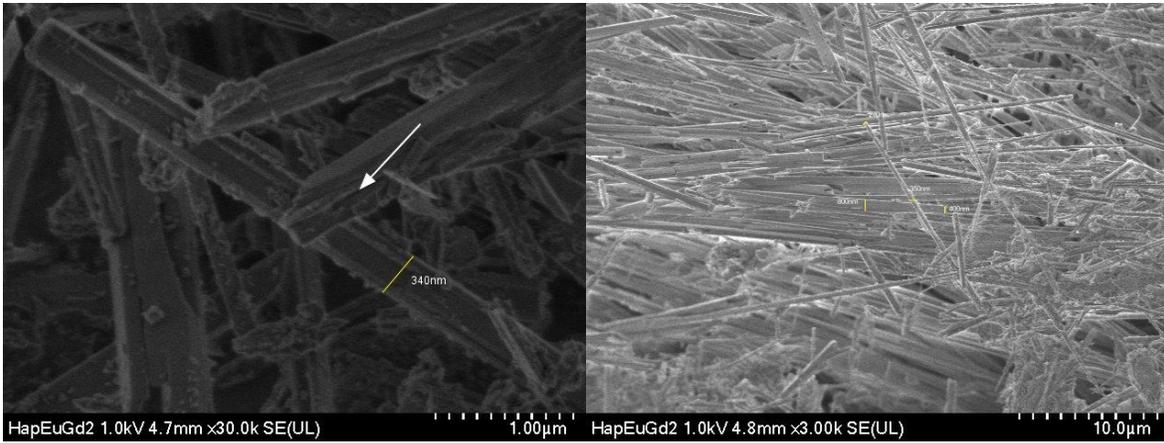
**Figura 6.2.16** Fibras de hidroxiapatita dopada por  $\text{Eu}^{3+}$  y  $\text{Gd}^{3+}$  rotas

En la figura 6.2.17 y 6.2.18 algunas de las fibras presentan, se puede apreciar que se encuentran parcialmente rotas formando fibras con formas rectangulares y alargadas con diámetros de los 40nm hasta los 200nm. En la figura 6.2.19 y 6.2.20 se muestra una fibra hexagonal con la parte interior hueca, el diámetro de las fibras va desde 200nm hasta 600nm. En estas fibras también se observan fibras que van perdiendo diámetro a lo largo de la fibra aparentando la forma de un lápiz.



**Figura6.2.17** Fibra hexagonal de hidroxiapatita dopada con  $\text{Eu}^{3+}$  y  $\text{Gd}^{3+}$  con un hueco en la tapa de la fibra señalado por la flecha blanca

**Figura 6.2.18** Fibras de hidroxiapatita dopadas con  $\text{Eu}^{3+}$  y  $\text{Gd}^{3+}$  en forma de lápiz



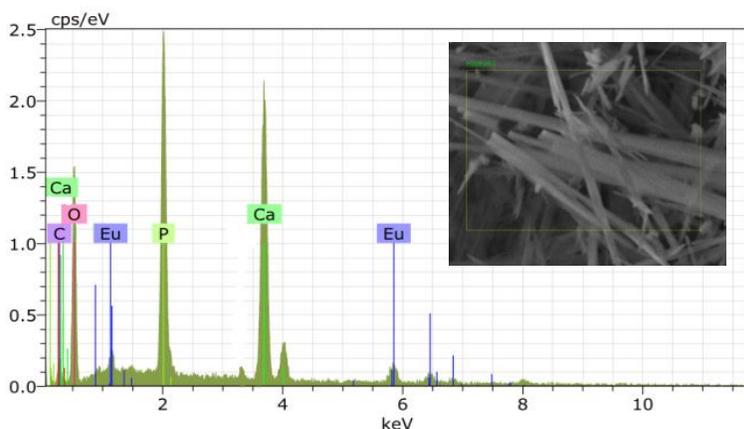
**Figura 6.3.19** Fibras rotas de hidroxiapatita dopada con  $\text{Eu}^{3+}$  y  $\text{Gd}^{3+}$

**Figura 6.2.20** Fibras de hidroxiapatita hexagonales y en forma de lápiz

### 6.3. MICROANÁLISIS POR ESPECTROSCOPIA DE ENERGÍA DISPERSIVA (EDS)

El resultado de estos análisis permitió obtener la composición elemental en las muestras tanto en porcentaje en peso como en porcentaje atómico, con este resultado se pudo calcular la relación Ca/P para comparar con la relación estequiométrica de la hidroxiapatita (2.151 en peso y 1.667 atómica)(Alanís-Gómez et al., 2016). También, se analizó la cantidad presente de los dopantes en las nano fibras obtenidas.

Para el caso de la hidroxiapatita dopada con  $\text{Eu}^{3+}$  se caracterizaron dos muestras con las mismas condiciones de síntesis, en el caso de la muestra 6 (figura 6.3.1) se obtuvo una relación de Ca/P del 2.16 porcentaje en peso y 1.67 porcentaje atómico (Tabla 6.3.1). También, se tomó en cuenta la relación Eu/Ca es de 0.21 % en peso y 0.055% atómico, comparado con el valor teórico obtenido de la relación de Eu/Ca 0.077% en peso y 0.019% atómico, la relación es mayor por lo que más átomos de Europio están presentes en la muestra sustituyendo a los átomos de calcio.



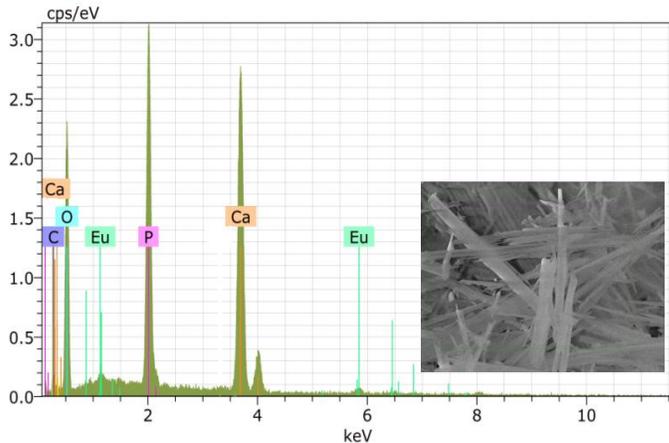
**Figura 6.3.1** Caracterización de EDS de muestra 6 de hidroxiapatita con  $\text{Eu}^{3+}$

Elemento	%Peso	%Atómico
Fosforo (P)	13.63	9.88
Calcio (Ca)	29.45	16.50
Relación Ca/P	2.16	1.67
Europio (Eu)	6.19	0.91
Relación Eu/Ca	0.21	0.055

**Tabla 6.3.1** Resultado de cantidad de elementos en la muestra 6 de HAp/ $\text{Eu}^{3+}$  en porcentaje en peso y porcentaje atómico

En la muestra 7 (Figura 6.3.2 y Tabla 6.3.2), se realizó la caracterización y se obtuvo la relación de Ca/P de 2.05 % en peso y 1.58 % atómico. Así como la relación Eu/Ca es de 0.073 % en peso y 0.019 % atómico. En este caso, analizando con el valor teórico 0.077% en peso y 0.019% atómico, la relación de la muestra 7 es muy similar, por lo que se obtuvo la cantidad esperada retenida de Europio en la muestra en relación con el Calcio. Comparando las muestras 6 y 7, en la primera se obtuvo una relación Ca/P más cercana a la relación

estequiométrica Ca/P de Hidroxiapatita. Por otra parte, la cantidad de Europio en relación del Calcio es mayor en la muestra 6 y más alejada del valor teórico esperado.

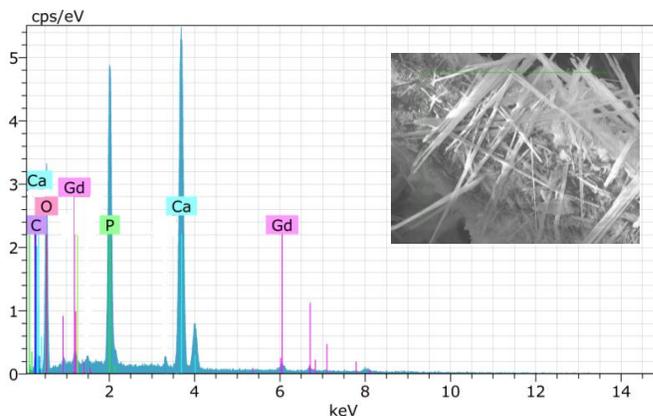


**Figura 6.3.2** Caracterización de EDS de muestra 7 de hidroxiapatita con  $\text{Eu}^{3+}$

Elemento	%Peso	%Atómico
Fosforo (P)	15.20	10.83
Calcio (Ca)	31.16	17.15
Relación Ca/P	2.05	1.58
Europio (Eu)	2.30	0.33
Relación Eu/Ca	0.073	0.019

**Tabla 6.3.2** Resultado de cantidad de elementos en la muestra 7 de HAp / $\text{Eu}^{3+}$  en porcentaje en peso y porcentaje atómico

En el caso de la hidroxiapatita dopada con  $\text{Gd}^{3+}$  también se analizaron dos muestras con las mismas condiciones de síntesis. En la muestra 4 se obtuvo una relación Ca/P de 2.53 % en peso y 1.96 % atómico (Figura 6.3.3 y tabla 6.3.3). En cuanto a la relación de  $\text{Gd}^{3+}$  y Ca es de 0.1033 % en peso y 0.0265 % Atómico. Comparado con el valor teórico de la relación Eu/Ca 0.080% en peso y 0.019 % atómico, el valor de la muestra es similar, por lo tanto, el valor obtenido es el esperado para la retención de Gadolinio.

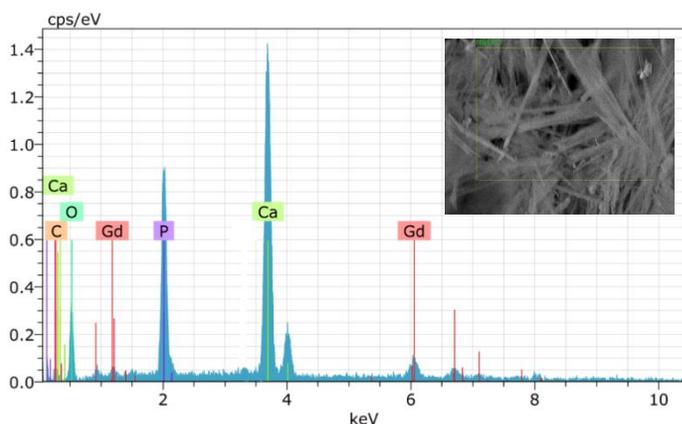


**Figura 6.3.3** Caracterización de EDS de muestra 4 de hidroxiapatita con  $\text{Gd}^{3+}$

Elemento	%Peso	%Atómico
Fosforo (P)	13.8	10.17
Calcio (Ca)	35.02	19.94
Relación Ca/P	2.53	1.96
Gadolinio (Gd)	3.62	0.53
Relación Gd/Ca	0.1033	0.0265

**Tabla 6.3.3** Resultado de cantidad de elementos en la muestra 4 de HAp / $\text{Gd}^{3+}$  en porcentaje en peso y porcentaje atómico

Sin embargo, en la muestra 5 (Figura 6.3.4 y Tabla 6.3.4).se tiene una relación de Ca/P de 2.18 % en peso y 1.68% atómico. En cuanto la relación de Gd/Ca es de 0.2691% en peso y 0.068% atómico, más alejada del valor teórico, obteniendo más cantidad de Europio de la esperada. En la muestra 4 se obtuvo una relación de Ca/P más alejada de la relación estequiométrica de Ca/P mientras que en la muestra se obtuvo un valor más cercano, pero no igual al valor teórico.

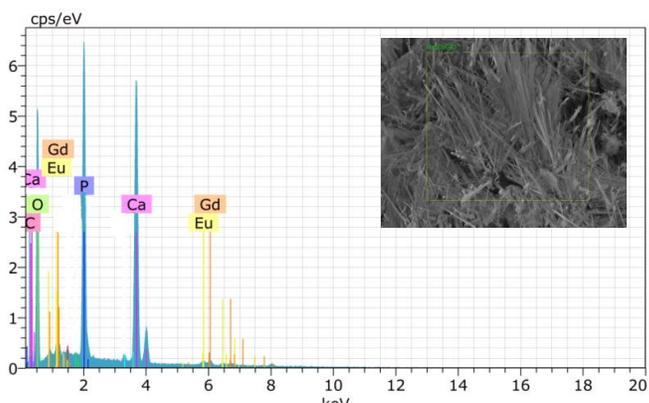


**Figura 6.3.4** Caracterización de EDS de muestra 5 de hidroxiapatita con Gd<sup>3+</sup>

Elemento	%Peso	%Atómico
Fosforo (P)	20.08	19.50
Calcio (Ca)	43.92	32.95
Relación Ca/P	2.18	1.68
Gadolinio (Gd)	11.82	2.26
Relación Gd/Ca	0.2691	0.068

**Tabla 6.3.4** Resultado de cantidad de elementos en la muestra 4 de HAp /Gd<sup>3+</sup> en porcentaje en peso y porcentaje atómico

Por otra parte, para la hidroxiapatita dopada con los dos elementos Eu<sup>3+</sup> y Gd<sup>3+</sup> se analizaron dos muestras con las mismas condiciones, pero diferente cantidad de Ac. Glutámico. En la muestra 1 (Figura 6.4.5 y tabla 6.4.5) la relación de Ca/P es 2.28% en peso y 1.76% atómico, mientras que la relación Eu/Ca es 0.059% en peso y 0.015% atómico y la relación Gd/Ca es 0.068% en peso y 0.017% atómico.



**Figura 6.3.5** Caracterización de EDS de muestra 1 de hidroxiapatita con Eu<sup>3+</sup> y Gd<sup>3+</sup>

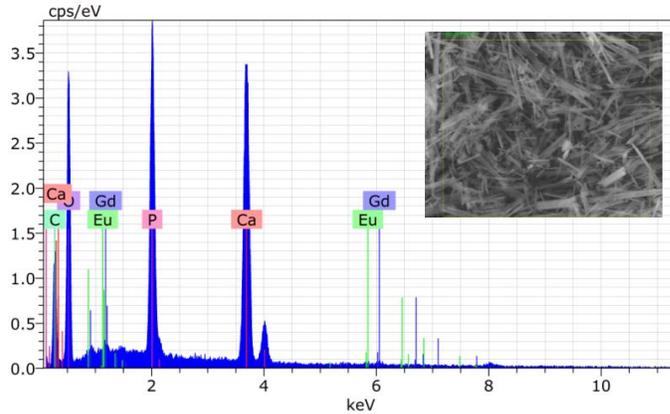
Elemento	%Peso	%Atómico
Fosforo (P)	13.73	9.99
Calcio (Ca)	31.32	17.60
Relación Ca/P	2.28	1.76
Europio (Eu)	1.85	0.27
Relación Eu/Ca	0.059	0.015
Gadolinio (Gd)	2.15	0.31
Relación Gd/Ca	0.068	0.017

**Tabla 6.3.5** Resultado de cantidad de elementos en la muestra 1 de HAp /Eu<sup>3+</sup>/Gd<sup>3+</sup> en porcentaje en peso y porcentaje atómico

En el caso de la muestra 2, las relaciones Ca/P, Eu/Ca y Gd/Ca son 2.47, 0.010, 0.033 % en peso y 1.91, 0.0024, 0.009 % atómico respectivamente (Figura 6.4.6 y tabla 6.4.6).

La cantidad esperada teóricamente de Ca/P es de 2.17 % en peso y 1.67% atómico, la relación Eu/Ca 0.0386 % en peso y 0.010% atómico y la relación Gd/Ca 0.0399% en peso y 0.010% atómico. La muestra 2 contiene menos

cantidad de Europio y Gadolinio en relación con Calcio y la relación Ca/P está más alejada del valor estequiométrico, en comparación con la muestra 1 que tiene mayor cantidad de Europio y Gadolinio pero más alejada del valor teórico, y la relación Ca/P es más cercana al valor estequiométrico.



Elemento	%Peso	%Atómico
Fosforo (P)	10.44	6.43
Calcio (Ca)	25.83	12.29
Relación Ca/P	2.47	1.91
Europio (Eu)	0.27	0.03
Relación Eu/Ca	0.010	0.0024
Gadolinio (Gd)	0.87	0.11
Relación Gd/Ca	0.033	0.009

**Figura 6.3.6** Caracterización de EDS de muestra 2 de hidroxiapatita con  $\text{Eu}^{3+}$  y  $\text{Gd}^{3+}$

**Tabla 6.3.6** Resultado de cantidad de elementos en la muestra 2 de HAp  $/\text{Eu}^{3+}/\text{Gd}^{3+}$  en porcentaje en peso y porcentaje atómico

A continuación se muestra la tabla 6.3.7 con el resumen de las composiciones elementales de Hidroxiapatita en cada una de las muestras dopadas, tanto como Europio, Gadolinio y ambos elementos en conjunto. La muestra de HApEu7 es la que se encuentra más cercana al valor estequiométrico de la hidroxiapatita, también tiene mayor cantidad del dopante.

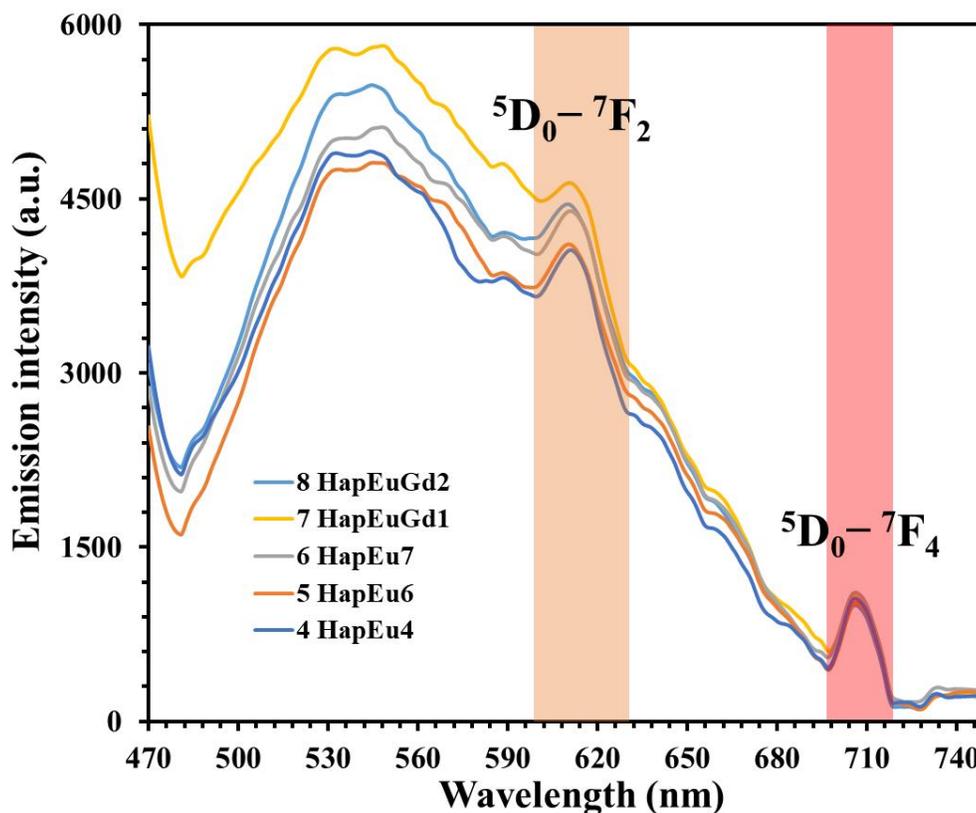
**Tabla 6.3.7 Resumen de composiciones elementales de las muestras de Hidroxiapatita dopadas. %W= Porcentaje en peso. %A= Porcentaje en átomo**

Muestra	Elemento								Eu/Ca		Gd/Ca		Ca/P	
	Ca		P		Eu		Gd		%W	%A	%W	%A	%W	%A
	%W	%A	%W	%A	%W	%A	%W	%A						
HApEu7	29.45	16.50	13.63	9.88	6.19	0.91	-	-	0.21	0.055	-	-	2.16	1.67
HApEu6	31.16	17.15	15.20	10.83	2.30	0.33	-	-	0.073	0.019	-	-	2.05	1.58
HApGd4	35.02	19.94	13.8	10.17	-	-	3.62	0.53	-	-	0.10	0.02	2.53	1.96
HApGd5	43.92	32.95	20.08	19.50	-	-	11.82	2.26	-	-	0.26	0.068	2.18	1.68
HApEuGd1	31.32	17.60	13.73	9.99	1.85	0.27	2.15	0.31	0.006	0.015	0.007	0.017	2.28	1.76
HApEuGd2	25.83	12.29	10.44	6.43	0.27	0.03	0.87	0.11	0.010	0.002	0.033	0.01	2.47	1.91

Valores teóricos esperados: Ca/P: 2.17% W, 1.67% A, Eu/Ca:0.019 % W, 0.077 %A, Gd/Ca: 0.019% W, 0.080% A, con los dos dopantes Eu/Ca:0.010 % W, 0.0386 %A, Gd/Ca: 0.010% W, 0.0399% A

#### 6.4. FOTOLUMINISCENCIA

Para las propiedades fotoluminiscentes las muestras a estudiar fueron molidas en un mortero de ágata y posteriormente, se introdujeron en un tubo capilar para poder ser analizadas en el equipo de fotoluminiscencia. Para evaluar diferentes fuentes de excitación, se utilizaron diferentes fuentes de radiación que emitían a 295, 345, 365 y 390 nm.



**Figura 6.4.1. Espectro de emisión de muestras de hidroxiapatita modificadas excitando con LED de 390 nm.**

La hidroxiapatita pura tiene propiedades luminiscentes y emite en un rango amplio alrededor de 500nm (Thang & Pham, 2015), las señales principales centradas entre 530 nm y 540nm podrían ser emisiones de la hidroxiapatita, mientras que las bandas en 610nm y 708 nm podrían corresponder a las transiciones  ${}^5D_0 - {}^7F_2$  y  ${}^5D_0 - {}^7F_4$  del  $\text{Eu}^{3+}$ .

En el caso de las muestras con Gadolinio, no se registró ninguna emisión en las bandas de 470nm a 740nm excitando a las muestras con radiación de 390 nm. Para evaluar la potencial emisión de la hidroxiapatita dopada con iones de Gadolinio, será necesario análisis posteriores con una fuente de radiación que emita a 273 nm.

## 6.5. CARACTERIZACIÓN DE LAS INTERACCIONES MOLECULARES DE LA HAp/Eu<sup>3+</sup>, HAp/Gd<sup>3+</sup>, HAp/Eu<sup>3+</sup>/Gd<sup>3+</sup> CON QUERCETINA. POTENCIAL RETENCIÓN.

Para evaluar las interacciones intermoleculares entre la hidroxiapatita dopada y el fármaco Quercetina, se utilizó espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier. La presencia de estas interacciones indicarían que la HAp la posibilidad de atraer y retener a las moléculas del fármaco y, con ello, se abre la posibilidad de que este último sea acarreado y liberado gradualmente por las nanoestructuras de HAp.

A continuación se muestra la gráfica del espectro FTIR de la quercetina pura (Catauro et al., 2015). En donde se muestra las principales bandas de la quercetina, grupos OH 3406 cm<sup>-1</sup> y 3283 cm<sup>-1</sup>, C=O en 1666 cm<sup>-1</sup>, la banda de flexión de C-H fue detectable a 1317 cm<sup>-1</sup>, y las bandas de flexión fuera del plano fueron evidentes a 933, 820, 679 y 600 cm<sup>-1</sup>.

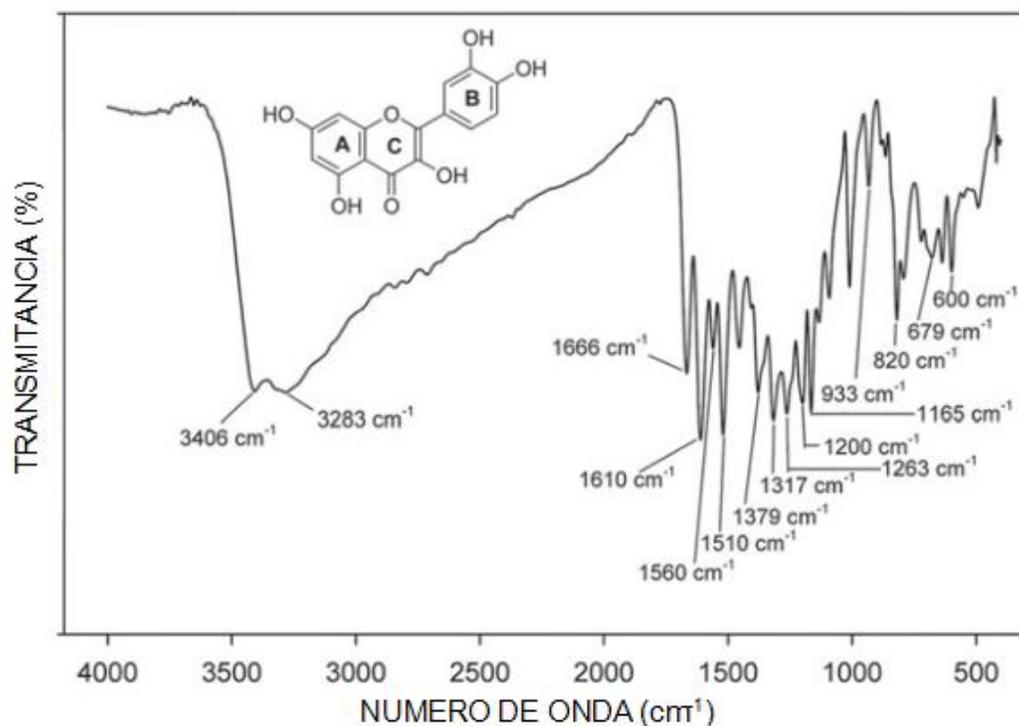
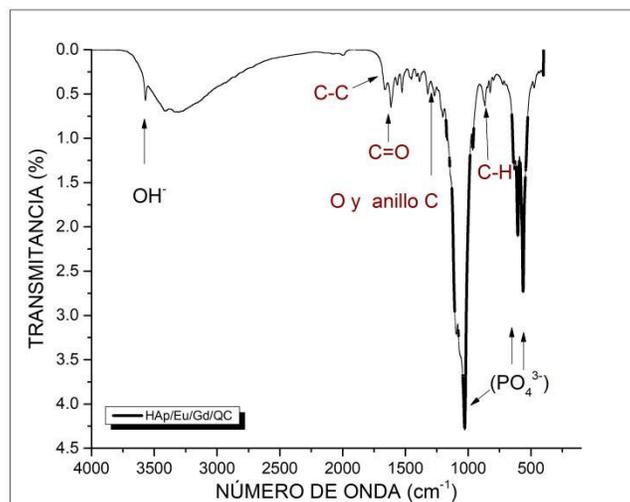


Figura 6.5.1 Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier de Quercetina Pura obtenida por Catauro et al., (2015)

### 6.5.1. ESPECTROSCOPIA INFRARROJA POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR).

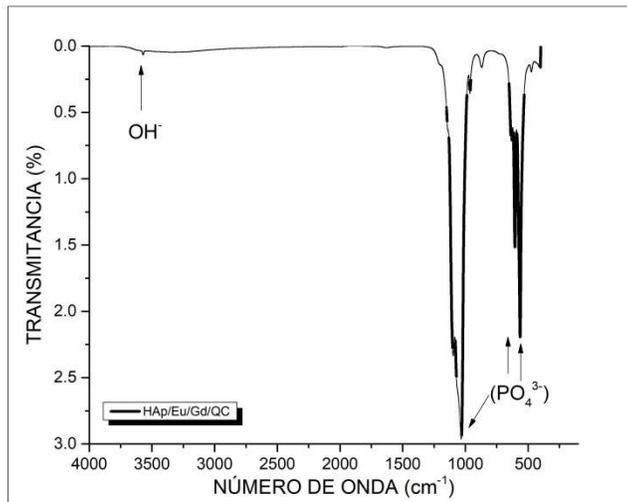
Con este análisis se determinó la interacción entre las nanofibras sintetizadas de HAp/Eu<sup>3+</sup>, HAp/Gd<sup>3+</sup>, HAp/Eu<sup>3+</sup>/Gd<sup>3+</sup> y la Quercetina (C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub>).

Para el caso de la muestra de HAp/Eu<sup>3+</sup>/QC (Fig. 6.5.2) Se obtuvieron para la Quercetina las bandas de los grupos OH (3700-3000 cm<sup>-1</sup>), enlaces C-C (1628 cm<sup>-1</sup>), grupo C=O (1662 cm<sup>-1</sup>), enlaces C-C (1618 cm<sup>-1</sup>), bandas de C-H (1456,1383 y 866 cm<sup>-1</sup>), enlace entre el oxígeno y el anillo C (1272 cm<sup>-1</sup>) y el estiramiento de C-O (1070-1150 cm<sup>-1</sup>) (Reyes et al., 2012) y para la hidroxiapatita las bandas 560-640,963 ,1028-1110 cm<sup>-1</sup> que pertenecen al grupo PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> y la banda 3572 cm<sup>-1</sup> que corresponde al grupo OH<sup>-</sup>. La presencia de picos característicos de quercetina en las muestras fibras de hidroxiapatita dopadas con Europio es una posible confirmación indirecta de la encapsulación de quercetina.



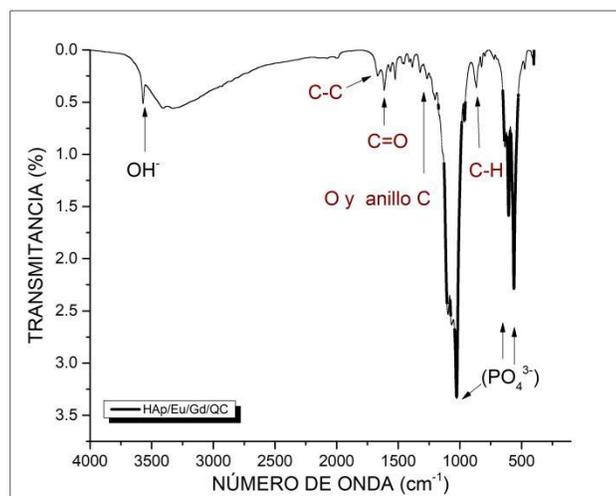
**Figura 6.5.2 Caracterización de FTIR de HAp/Eu/QC**

Para el caso de la muestra de HAp dopada con Gd<sup>3+</sup> (Fig. 6.5.3) se perciben las bandas características de la hidroxiapatita, mientras que las bandas características de la Quercetina no se encuentran presentes en la muestra, por lo que la retención con la hidroxiapatita dopada con Gadolinio no se llevo a cabo en esta muestra.



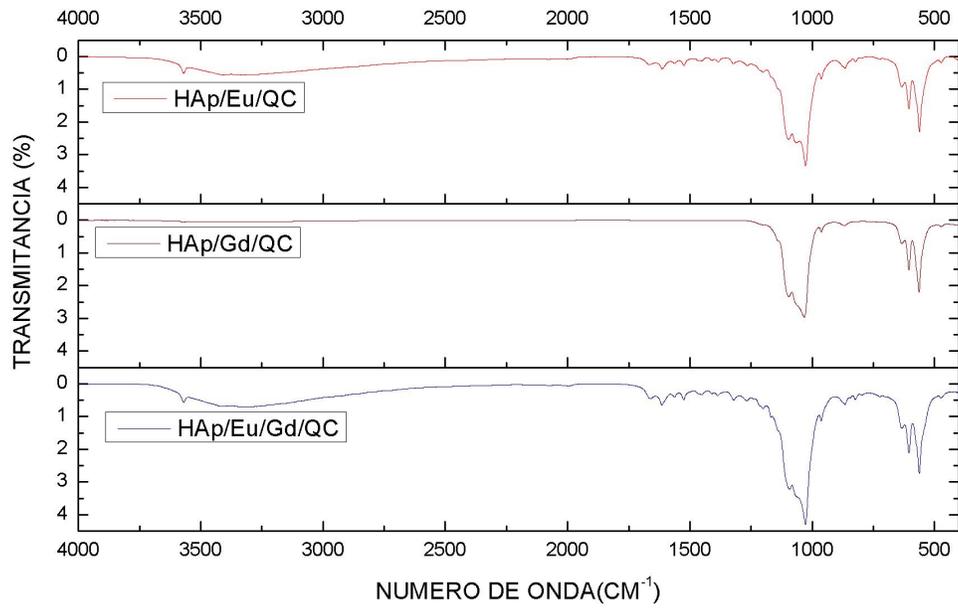
**Figura 6.5.3 Caracterización de FTIR de HAp/Gd/QC**

A continuación, se muestra en la Figura 6.5.4 la muestra dopada con  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$  en conjunto, se observa las bandas características de la presencia de hidroxiapatita, así como también se observan las bandas presentes del fármaco Quercetina. Por lo que, los resultados confirman la interacción con moléculas de Quercetina y se relaciona con la posible encapsulación de la Quercetina con la hidroxiapatita.



**Figura 6.5.4 Caracterización de FTIR de HAp/Eu/Gd/QC**

Se muestra en la figura 6.5.5, la comparación de las tres muestras y sus diferentes interacciones con la hidroxiapatita. Se observa en la muestra de HAp con Gadolinio no se encuentran presentes las bandas de la quercetina por lo que no hubo una interacción ni encapsulación de QC, caso contrario en las otras dos muestras.



**Figura 6.5.1** Caracterización de FTIR de HAp/Gd/QC , HAp/Eu/QC, y HAp/Eu/Gd/QC

## 7. CONCLUSIONES

En el presente trabajo se sintetizaron fibras de hidroxiapatita dopada con elementos de tierras raras  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$  y los dos elementos en conjunto con el método hidrotermal asistido por microondas. Con este método se logran obtener fibras de hidroxiapatita en un tiempo corto y la reacción fue eficiente. Como se ha reportado anteriormente en hidroxiapatita pura, también se logró obtener estructuras con una orientación preferencial en la dirección  $[3\ 0\ 0]$  pero con hidroxiapatita dopada con elementos de tierras raras.

El dopaje con Europio, Gadolinio y con los dos elementos en conjunto afectó el tamaño y la forma de las estructuras, que en la mayoría de los casos son barras planas o hexagonales. Algunas fibras son huecas del interior, mientras que algunas más finas y alargadas casi como agujas.

La relación Ca/P en la mayoría de las muestras analizadas presentó un valor similar a la estequiométrica (1.667); el más cercano se obtuvo en la muestra 6 que contiene  $\text{Eu}^{3+}$  con una relación del 2% respecto al Ca. En cuanto a la relación presente del dopante respecto al calcio, en el caso de las muestras que contienen  $\text{Eu}^{3+}$ , mientras mayor cantidad de Europio se encuentre disponible, la relación Ca/P tiene un mayor acercamiento a la relación estequiométrica, presentando una orientación preferencial más marcada en la dirección  $[300]$ . Igualmente, para la muestra que contiene  $\text{Gd}^{3+}$ , mientras mayor sea la cantidad de gadolinio, mayor es el acercamiento al valor estequiométrico de la relación Ca/P de la HAp. Por otro lado, en la muestra con los dos elementos como dopantes. En las muestras que se retuvo mayor cantidad de los dopantes mayor es el acercamiento al valor estequiométrico de la hidroxiapatita, esto sucede aplicando la misma cantidad de dopante en relación al Ca en la muestra se tendría que aumentar la cantidad de los dopantes para obtener resultados con cantidades mas grandes.

Con el propósito de determinar las propiedades fotoluminiscentes que tienen las muestras para futuras aplicaciones biomédicas, se registró emisión en las bandas 610nm y 708 nm solamente en las muestras que contienen  $\text{Eu}^{3+}$ , mientras que en las que contienen  $\text{Gd}^{3+}$  se podría suponer que excitándolas con una radiación de longitud de onda de 273 nm se podrían obtener luminiscencia.

En las muestras de HAp dopadas se retuvo el fármaco Quercetina para determinar posibles aplicaciones como sistema para acarrear y liberar farmacos, en las muestras que contiene solo  $\text{Eu}^{3+}$  se percibe la unión de HAp con la Quercetina, mientras que la muestra con  $\text{Gd}^{3+}$  no se percibe la interacción de la HAp con la Quercetina. Por otro lado, en la muestra que tiene los dos dopantes se distingue la interacción de la HAp dopada con la Quercetina.

Con los resultados obtenidos, es posible concluir en el caso de las fibras y estructuras de hidroxiapatita dopadas con  $\text{Eu}^{3+}$ , las cuales cuentan con propiedades luminiscentes, orientación preferencial en la dirección (3,0,0), y muestra una posible encapsulación y presencia de moléculas de Quercetina, aun cuando no se cumpliera la características nanométricas de las fibras podrían tener aplicaciones en la biomedicina y es posible considerar el empleo de este tipo de material para su potencial aplicación como acarreador de fármacos y liberación de sustancias. Mientras que en el caso de las estructuras dopadas con  $\text{Gd}^{3+}$ , se plantea modificar la cantidad del dopante para observar mejor las modificaciones en las propiedades de la hidroxiapatita.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alanís-Gómez, J. R., Rivera-Muñoz, E. M., Cervantes-Medina, J. S., Almanza-Reyes, H., Nava-Mendoza, R., Cortes-Romero, C., & Velázquez-Castillo, R. (2016). Synthesis of micro and nano-sized hydroxyapatite fibers through the microwave assisted hydrothermal method. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, *16*(7), 7557–7566. <https://doi.org/10.1166/jnn.2016.12829>
- Allen, T. M., & Cullis, P. R. (2004). Drug Delivery Systems: Entering the Mainstream. *Science*, *303*(5665), 1818–1822. <https://doi.org/10.1126/science.1095833>
- Barta, C. A., Sachs-Barrable, K., Jia, J., Thompson, K. H., Wasan, K. M., & Orvig, C. (2007). Lanthanide containing compounds for therapeutic care in bone resorption disorders. *Dalton Transactions*, *43*, 5019–5030. <https://doi.org/10.1039/b705123a>
- Cabrera, J. L., Velázquez-Castillo, R., & Rivera-Munoz, E. M. (2011). Synthesis of hydroxyapatite nanostructures using microwave heating. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, *11*(6), 5555–5561. <https://doi.org/10.1166/jnn.2011.3433>
- Catauro, M., Papale, F., Bollino, F., Piccolella, S., Marciano, S., Nocera, P., & Pacifico, S. (2015). Silica/quercetin sol-gel hybrids as antioxidant dental implant materials. *Science and Technology of Advanced Materials*, *16*(3). <https://doi.org/10.1088/1468-6996/16/3/035001>
- Chen, F., Huang, P., Zhu, Y. J., Wu, J., Zhang, C. L., & Cui, D. X. (2011). The photoluminescence, drug delivery and imaging properties of multifunctional Eu<sup>3+</sup>/Gd<sup>3+</sup> dual-doped hydroxyapatite nanorods. *Biomaterials*, *32*(34), 9031–9039. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.08.032>
- Dekkers, I. A., Roos, R., & van der Molen, A. J. (2018). Gadolinium retention after administration of contrast agents based on linear chelators and the recommendations of the European Medicines Agency. *European Radiology*, *28*(4), 1579–1584. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5065-8>
- Doat, A., Fanjul, M., Pellé, F., Hollande, E., & Lebugle, A. (2003). Europium-doped bioapatite : a new photostable biological probe , internalizable by human cells. *Biomaterials*, *24*, 3365–3371. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(03\)00169-8](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(03)00169-8)
- Dorozhkin, S. V. (2016). Multiphasic calcium orthophosphate (CaPO<sub>4</sub>) bioceramics and their biomedical applications. *Ceramics International*, *42*(6), 6529–6554. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2016.01.062>
- Earl, J. S., Wood, D. J., & Milne, S. J. (2006). Hydrothermal synthesis of

- hydroxyapatite. *Journal of Physics: Conference Series*, 26(1), 268–271. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/26/1/064>
- Ebrahimi, M., Botelho, M. G., & Dorozhkin, S. V. (2017). Biphasic calcium phosphates bioceramics (HA/TCP): Concept, physicochemical properties and the impact of standardization of study protocols in biomaterials research. *Materials Science and Engineering C*, 71, 1293–1312. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.11.039>
- Fenton, O. S., Olafson, K. N., Pillai, P. S., Mitchell, M. J., & Langer, R. (2018). Advances in Biomaterials for Drug Delivery. *Advanced Materials*, 30(29), 1–29. <https://doi.org/10.1002/adma.201705328>
- Han, J. K., Song, H. Y., Saito, F., & Lee, B. T. (2006). Synthesis of high purity nano-sized hydroxyapatite powder by microwave-hydrothermal method. *Materials Chemistry and Physics*, 99(2–3), 235–239. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2005.10.017>
- Ignjatović, N. L., Mančić, L., Vuković, M., Stojanović, Z., Nikoli, M. G., Škapin, S., Jovanov, S., Veselinović, L., Vuk, U., Lazić, S., Marković, S., Lazarević, M. M., & Uskoković, D. P. (2019). Rare-earth (Gd<sup>3+</sup>, Yb<sup>3+</sup>/Tm<sup>3+</sup>, Eu<sup>3+</sup>) co-doped hydroxyapatite as magnetic, up-conversion and down-conversion materials for multimodal imaging. *Scientific Reports*, 9, 1–15. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52885-0>
- Kanal, E., & Tweedle, M. F. (2015). Residual or retained gadolinium: Practical implications for radiologists and our patients. *Radiology*, 275(3), 630–634. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015150805>
- Kumar, A. (2009). Hydroxyapatite Synthesis Methodologies: An Overview. *International Journal of ChemTech Research*, 2(2), 209–211. <https://doi.org/10.1145/1629911.1629969>
- Liu, H. S., Chin, T. S., Lai, L. S., Chiu, S. Y., Chung, K. H., Chang, C. S., & Lui, M. T. (1997). Hydroxyapatite synthesized by a simplified hydrothermal method. *Ceramics International*, 23(1), 19–25. [https://doi.org/10.1016/0272-8842\(95\)00135-2](https://doi.org/10.1016/0272-8842(95)00135-2)
- Liu, J., Ye, X., Wang, H., Zhu, M., Wang, B., & Yan, H. (2003). The influence of pH and temperature on the morphology of hydroxyapatite synthesized by hydrothermal method. *Ceramics International*, 29(6), 629–633. [https://doi.org/10.1016/S0272-8842\(02\)00210-9](https://doi.org/10.1016/S0272-8842(02)00210-9)
- Mello, P. A., Barin, J. S., & Guarnieri, R. A. (2014). Microwave Heating. In *Microwave-Assisted Sample Preparation for Trace Element Determination*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59420-4.00002-7>
- Mondal, S., Dorozhkin, S. V., & Pal, U. (2018). Recent progress on fabrication and drug delivery applications of nanostructured hydroxyapatite. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 10(4), 1–32. <https://doi.org/10.1002/wnan.1504>

- Nath, S., Basu, B., & Sinha, A. (2006). A comparative study of conventional sintering with microwave sintering of hydroxyapatite synthesized by chemical route. *Trends in Biomaterials and Artificial Organs*, 19(2), 93–98.
- Neacsu, I. A., Stoica, A. E., Vasile, B. S., & Andronescu, E. (2019). Luminescent hydroxyapatite doped with rare earth elements for biomedical applications. *Nanomaterials*, 9(2). <https://doi.org/10.3390/nano9020239>
- Palmer, L. C., Newcomb, C. J., Kaltz, S. R., Spoerke, E. D., Stupp, S. I., Mineralization, B., & Bone, I. (2008). *Biomimetic Systems for Hydroxyapatite Mineralization Inspired By Bone and Enamel*. 4754–4783.
- Patra, C. R., Abdel Moneim, S. S., Wang, E., Dutta, S., Patra, S., Eshed, M., Mukherjee, P., Gedanken, A., Shah, V. H., & Mukhopadhyay, D. (2009). In vivo toxicity studies of europium hydroxide nanorods in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 240(1), 88–98. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.07.009>
- Patra, C. R., Bhattacharya, R., Patra, S., Vlahakis, N. E., Gabashvili, A., Kolytyn, Y., Gedanken, A., Mukherjee, P., & Mukhopadhyay, D. (2008). Pro-angiogenic properties of europium(III) hydroxide nanorods. *Advanced Materials*, 20(4), 753–756. <https://doi.org/10.1002/adma.200701611>
- Qi, C., Tang, Q. L., Zhu, Y. J., Zhao, X. Y., & Chen, F. (2012). Microwave-assisted hydrothermal rapid synthesis of hydroxyapatite nanowires using adenosine 5'-triphosphate disodium salt as phosphorus source. *Materials Letters*, 85, 71–73. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2012.06.106>
- Ratner, B. D. (2011). The biocompatibility manifesto: Biocompatibility for the twenty-first century. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 4(5), 523–527. <https://doi.org/10.1007/s12265-011-9287-x>
- Reyes, H., Mendoza, S., & Loarca, M. G. (2012). Desarrollo de nanopartículas poliméricas para la encapsulación, protección y liberación dirigida de quercetina, un potente antioxidante. *Ciencia Uaq*, 1–12.
- Rim, K. T., Koo, K. H., & Park, J. S. (2013). Toxicological evaluations of rare earths and their health impacts to workers: A literature review. *Safety and Health at Work*, 4(1), 12–26. <https://doi.org/10.5491/SHAW.2013.4.1.12>
- Rivera-Muñoz, E. M., Velázquez-Castillo, R., Alonso-Sierra, S., Alanís-Gómez, J. R., Millán-Malo, B., Bucio-Galindo, L., Huirache-Acuña, R., Manzano-Ramírez, A., Nava, R., & Apátiga-Castro, M. (2018). HAp Nanofibers Grown with Crystalline Preferential Orientation and Its Influence in Mechanical Properties of Organic-Inorganic Composite Materials. *Hydroxyapatite - Advances in Composite Nanomaterials, Biomedical Applications and Its Technological Facets*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.71850>
- Shinde, K. N., Dhoble, S. J., Swart, H. C., & Park, K. (2012). *Basic Mechanisms of Photoluminescence*. 41–59. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-34312-4\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-642-34312-4_2)

- Szcześ, A., Hołysz, L., & Chibowski, E. (2017). Synthesis of hydroxyapatite for biomedical applications. *Advances in Colloid and Interface Science*, 249(April), 321–330. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.04.007>
- Thang, C. X., & Pham, V. H. (2015). Luminescence variations in europium-doped silicon-substituted hydroxyapatite nanobiophosphor via three different methods. *Materials Science and Engineering B: Solid-State Materials for Advanced Technology*, 197, 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.mseb.2015.02.014>
- Wang, K. W., Zhu, Y. J., Chen, F., Cheng, G. F., & Huang, Y. H. (2011). Microwave-assisted synthesis of hydroxyapatite hollow microspheres in aqueous solution. *Materials Letters*, 65(15–16), 2361–2363. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2011.04.104>
- William, D., & Callister, J. (1995). Introducción a la Ciencia e Ingeniería de los Materiales. In *Reverté*, (p. 804).
- Xiao, W., Sonny Bal, B., & Rahaman, M. N. (2016). Preparation of resorbable carbonate-substituted hollow hydroxyapatite microspheres and their evaluation in osseous defects in vivo. *Materials Science and Engineering C*, 60, 324–332. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.11.039>
- Zhang, H. G., Zhu, Q., & Wang, Y. (2005). Morphologically controlled synthesis of hydroxyapatite with partial substitution of fluorine. *Chemistry of Materials*, 17(23), 5824–5830. <https://doi.org/10.1021/cm051357a>

## 9. ANEXO

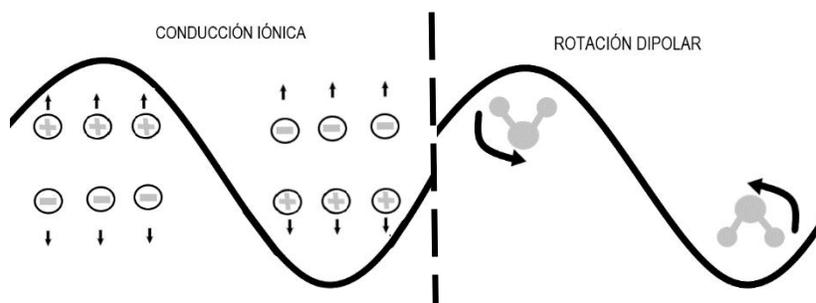
### 9.1. FUNCIONAMIENTO DE HORNO DE MICROONDAS

El funcionamiento de calentamiento por microondas consiste en ondas electromagnéticas a una frecuencia de 2.45 GHz calentando el líquido interior, la temperatura aumenta debido a la interacción de las ondas con la materia, es decir, se promueve un movimiento molecular con el líquido provocando el calentamiento del material. Existen dos mecanismos dependiendo de las características de los iones:

**Conducción iónica:** Se produce por medio de la interacción entre los iones y el campo eléctrico oscilante de las microondas. El flujo de los iones sufre fricción lo que produce calor, que ocasiona en un aumento de temperatura. Cuando aumenta la temperatura el flujo de iones aumenta, y viceversa.

**Rotación dipolar:** Las moléculas dipolares se alinean con el campo eléctrico. El movimiento de las moléculas dipolares produce fricción que produce fricción y ocasiona el aumento de la temperatura.

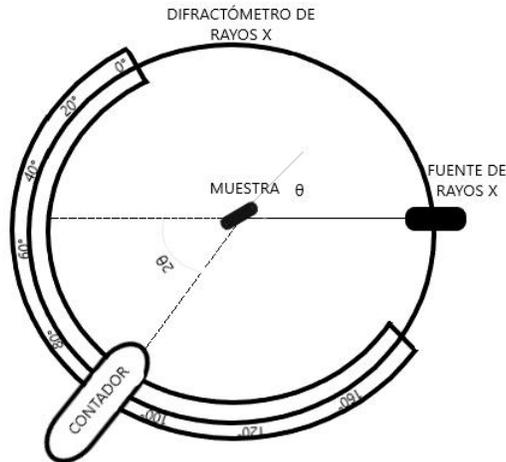
Estos mecanismos se representan en la figura no.9.1.(Mello et al., 2014).



**Figura 9.2.1 Mecanismos del funcionamiento de horno de microondas**

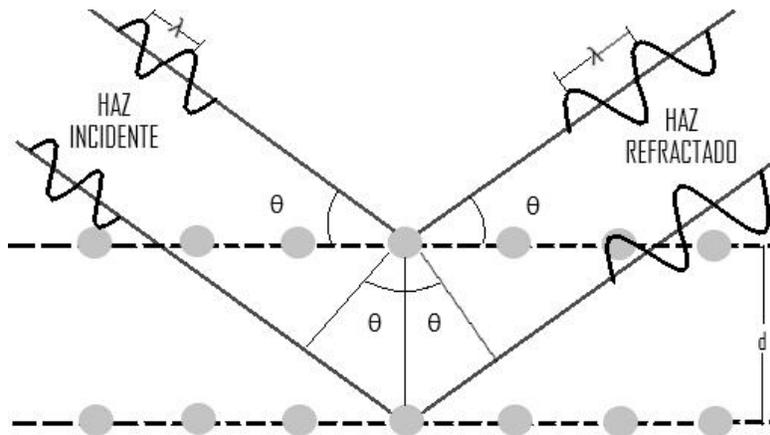
### 9.2. FUNCIONAMIENTO DE DIFRACTÓMETRO DE RAYOS X

El difractómetro es un equipo que se utiliza normalmente para determinar los ángulos en lo que ocurre el efecto de difracción en muestras pulverizadas. Se coloca una muestra de la que se quieren saber las intensidades en ciertos grados. Esta muestra gira alrededor de un eje como se observa en la figura no.9.2 Se genera un haz monocromático de rayos X y después sus intensidades son registradas por un contador.



**Figura 9.3.1 Esquema de difractor de rayos X**

Para que se lleve a cabo el fenómeno de difracción es necesario que se lleve a cabo la ecuación conocida como Ley de Bragg (Figura 9.3) que se expresa como  $n\lambda = 2d \sin \theta$  donde  $n$  es un número entero,  $\lambda$  es la longitud de rayos X,  $d$  es la distancia entre los planos de la red cristalina y  $\theta$  es el ángulo entre los rayos incidentes y los planos de dispersión (William & Callister, 1995).

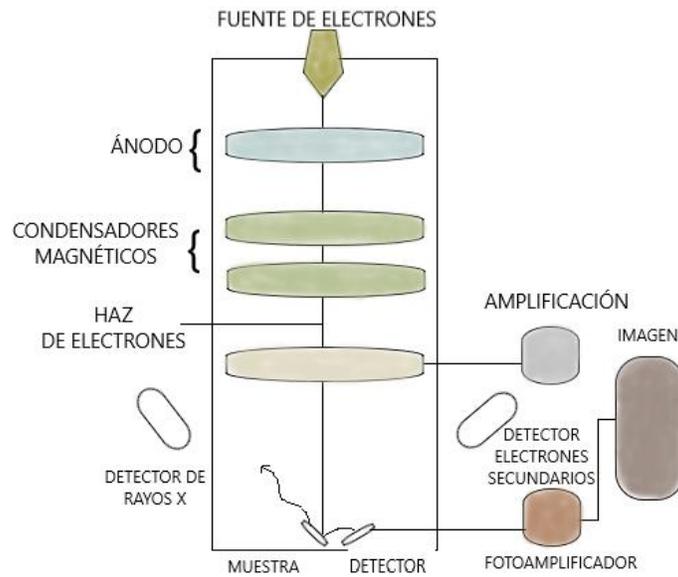


**Figura 9.3.2 Ley de Bragg**

### 9.3. FUNCIONAMIENTO DE MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO

El equipo de microscopía electrónica de barrido es una técnica de caracterización, su principal objetivo es brindar información acerca de la microestructura, topografía de superficie, estructura cristalina. Su funcionamiento se basa en la emisión de un haz de electrones, en lugar de un haz de luz. Este haz al chocar con la muestra produce una gran cantidad de tipos de señales: electrones retrodispersados o secundarios, reflejados, Auger y rayos X característicos. Los

electrones secundarios son los que se detectan por medio de un detector para formar una imagen y poder proyectar su morfología de una estructura.



**Figura 9.4.1 Funcionamiento de un microscopio electrónico de barrido**