



"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"

UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE INGENIERÍA

POSGRADO EN CIENCIAS DE LA INGENIERÍA

**Síntesis de Nanopartículas de Polipirrol y Análisis
Térmico por Irradiación Láser**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS DE LA INGENIERÍA

PRESENTA:

Omar Peñuñuri Miranda

DIRECTOR: Dr. Jesús Armando Lucero Acuña

Hermosillo, Sonora

Septiembre, 2019

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

UNIVERSIDAD DE SONORA

APROBACION DEL JURADO

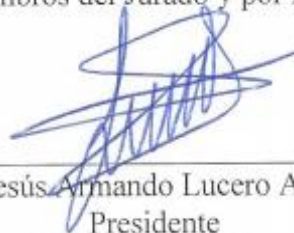
de la tesis presentada por:

Omar Peñuñuri Miranda

Esta tesis ha sido revisada por cada uno de los miembros del Jurado y por mayoría de votos la han encontrado satisfactoria.


9-Sep-2019

Fecha


Dr. Jesús Armando Lucero Acuña
Presidente

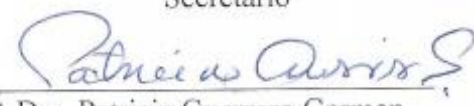
9/Sep/2019

Fecha


Dr. Paul Zavala Rivera
Secretario

9 Sep 2019

Fecha


Dra. Patricia Guerrero German
Vocal

9 Sep 2019

Fecha


Aaron de Jesús Rosas Durazo
Sinodal Externo



"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"

UNIVERSIDAD DE SONORA

División de Ingeniería

Posgrado en Ciencias de la Ingeniería: Ingeniería Química

AUTORIZACION DEL EXAMEN DE GRADO

10 Septiembre de 2019.

por la presente se hace constar que el estudiante: **Omar Peñuñuri Miranda**, ha cumplido satisfactoriamente con los requisitos académicos correspondientes para la realización del Examen de grado del programa de Maestría en Ciencias de la Ingeniería.


DR. ABRAHAM ROGELIO MARTIN GARCÍA

COORDINADOR

POSGRADO EN CIENCIAS DE LA INGENIERÍA

RESUMEN

Los tratamientos convencionales para diversas enfermedades implican varios efectos secundarios y poca efectividad para algunas enfermedades, por ejemplo, el uso de quimioterapéuticos en cáncer. Debido a lo anterior, han surgido diversas estrategias, entre las que se destaca el uso de la nanotecnología, donde se ha estudiado el desarrollo de nanoplataformas de diferentes materiales, las cuales tienen el potencial de disminuir los efectos secundarios de los tratamientos, así como aumentar la eficiencia de los mismos. Dentro de estos tratamientos destaca el uso de materiales capaces de convertir energía no dañina para las células y tejidos en calor, el cual se usa para eliminar a células diana por ablación térmica, reduciendo la toxicidad sistémica y los efectos secundarios. Diversos materiales se pueden utilizar para el desarrollo de dichas nanoplataformas, pero se destacan los metales nobles, estructuras a base de carbono y materiales poliméricos, como por ejemplo el polipirrol, el cual, en su forma nanoestructurada puede ser capaz de absorber la luz en un rango del espectro electromagnético en el que existe interacción mínima entre la luz y las células y tejidos, llamado ventana biológica. En este trabajo se llevó a cabo la síntesis de nanopartículas de polipirrol mediante la oxidación química monómero pirrol para producir polipirrol en forma de nanopartículas. Como resultado de la síntesis, se obtuvo un sistema homogéneo de nanopartículas con un tamaño promedio de 98.1 ± 1.79 nm, monodispersas, con un índice de polidispersidad de 0.039 ± 0.02 y con una buena estabilidad coloidal, con valores de potencial Z promedio de 20 ± 2.09 mV. Además, las nanopartículas resultaron capaces de absorber luz en la ventana biológica, con una banda de absorbancia en el rango del infrarrojo cercano. Asimismo, las características fisicoquímicas de dichas nanopartículas de polipirrol se evaluaron a diferentes pH, con el fin de evaluar posibles cambios en las propiedades fisicoquímicas de las mismas. Se evaluaron a valores de pH de 4.2, 6.0, 7.4, 8.0 y 10.0, encontrándose que este parámetro no tiene efecto sobre el tamaño de las nanopartículas de polipirrol; sin embargo, se encontró que el potencial Z disminuye notablemente al aumentar el pH de la solución, al pasar de un pH ácido a uno básico. A su vez, el cambio de pH en las soluciones de nanopartículas provocó cambios en el espectro UV-vis, encontrándose que este tiende a tener un recorrimiento hacia longitudes de onda más cortas,

modificando así la longitud de onda a la que se da la absorbancia máxima de la solución de nanopartículas. Una vez caracterizadas las nanopartículas, se evaluaron las propiedades fototérmicas usando un láser continuo de a una longitud de onda de 808 nm, con una potencia de 1.5 W. Este análisis mostró claros incrementos de la temperatura de la solución al irradiar con el láser, encontrando que la temperatura obtenida está ligada a la concentración de nanopartículas en solución, con incrementos de temperatura en la solución de alrededor de 25°C, para la solución más concentrada de nanopartículas usada (30 µg/mL). En base a los resultados obtenidos se piensa que este tipo de material tiene un gran potencial para su uso en aplicaciones medicas, como lo son las terapias fototermicas para la ablacion termica de celulas cancerigenas. Asimismo, el presente trabajo realiza aportaciones en el desarrollo de materiales con aplicaciones médicas, mas especificamente en el comportamiento que tienen las nanopartículas de polipirrol en diferentes condiciones de pH.

Tabla de contenido

RESUMEN	IV
LISTA DE FIGURAS	VIII
LISTA DE TABLAS	X
CAPÍTULO I. INTRODUCCION Y OBJETIVOS	1
1.1 Introducción.....	1
1.2 Objetivo General	4
1.3 Objetivos Específicos	4
CAPÍTULO 2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	5
2.1 Polipirrol.....	5
2.1.1. Polimerización del pirrol	6
2.2 Dispersiones coloidales	8
2.3 Suspensiones	9
2.4 Desestabilidad en sistemas de dispersiones coloidales liofóbicas	10
2.5 Estabilidad en sistemas coloidales	11
2.5.1 Potencial Z	11
2.5.2 Teoría de Derjaguin–Landau– Verwey–Overbeek (DLVO).....	13
2.5.3 Estabilidad estérica	14
2.6 Caracterización de dispersiones coloidales.....	15
2.6.1 Dispersión dinámica de luz (DLS).....	15
2.6.2 Electroforesis por láser Doppler	16
2.6.3 Espectroscopia de absorción molecular UV-Visible.....	18
2.7 Tratamientos térmicos.....	20
2.7.1 Tratamientos de daño irreversible.....	20
2.7.2 Tratamientos de hipertermia / ablación térmica.....	21
2.7.3 Tratamientos de diatermia.....	21
2.8 Terapias fototérmicas	22
2.9 Luz en aplicaciones medicas.....	22

2.10 Ventanas biológicas.....	23
2.10.1 Primera ventana biológica.....	24
2.10.2 Segunda ventana biológica.....	24
CAPÍTULO 3. MATERIALES Y MÉTODOS	25
3.1 Materiales	25
3.2 Equipos	25
3.3 Métodos.....	25
3.3.1 Síntesis de nanopartículas de polipirrol	25
3.3.2 Caracterización de las nanopartículas	27
3.3.3 Curva de calibración	27
3.3.4 Evaluación del efecto del pH	28
3.3.5 Evaluación fototérmica	28
CAPÍTULO 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	30
4.1 Caracterización de nanopartículas de polipirrol	30
4.2 Caracterización espectrofotométrica de las nanopartículas	31
4.3 Efecto del pH de la solución sobre las nanopartículas.....	35
4.3.1 Efecto del pH sobre tamaño y PDI de nanopartículas de polipirrol.....	35
4.3.2 Efecto del pH sobre el potencial Z de nanopartículas de polipirrol.....	37
4.3.3 Efecto del pH sobre el espectro UV-vis de nanopartículas de polipirrol.....	40
4.4 Estudio de calentamiento de las PPy Np's	43
CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	47
5.1 Conclusiones	47
5.2 Recomendaciones	48
REFERENCIAS	49

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismo de polimerización del polímero polipirrol. Adaptada de Tan and Ghandi, 2013.....	6
Figura 2. Esquema de dos posibles mecanismos de polimerización de pirrol. Adaptada de Tan and Ghandi, 2013.....	7
Figura 3. Ilustración de sedimentación, agregación y coalescencia en una emulsión, espuma o suspensión. Adaptada de Schramm, 2006.....	10
Figura 4. Esquema representativo de la doble capa eléctrica (EDL) con sus componentes. Adaptada de Dongqing Li, 2008.....	12
Figura 5. Sobre posicionamiento de la doble capa eléctrica de dos partículas que interactúan.....	13
Figura 6. Ilustración de la teoría clásica de DLVO y la doble capa eléctrica. Adaptada de Wu et al., 2011.....	14
Figura 7. Representación esquemática de la técnica de electroforesis por láser Doppler para la medición del potencial zeta de partículas a escala nanométrica. Adaptada de Alexandr Shimko et al., 2014.....	18
Figura 8. Esquema de las pérdidas por reflexión y dispersión de una solución contenida en una celda de cristal. Adaptada de Skoog et al., 2006.	19
Figura 9. Coeficiente de extinción de un tejido representativo. Adaptada de Jaque et al., 2014	24
Figura 10. Esquema de síntesis de nanopartículas de polipirrol mediante la polimerización química de su monómero pirrol.	26
Figura 11. Esquema de los experimentos de calentamiento por irradiación laser.	29
Figura 12. Espectros UV-visible de soluciones de nanopartículas de polipirrol a diferentes concentraciones. n=3	33
Figura 13. Curva de calibración de PPy Np's a una longitud de onda de 800 nm. Los puntos representan a los datos experimentales y la línea punteada a un ajuste lineal. n=3.....	34
Figura 14. Diámetro hidrodinámico y PDI de las nanopartículas de polipirrol a diferentes pH. Los puntos representan los valores de índice de polidispersidad y las barras los diámetros hidrodinámicos de las nanopartículas n=3.....	36

Figura 15. Potencial Z de nanoparticulas de polipirrol en soluciones de agua a diferentes pH. n=3	38
Figura 16. Espectros UV-vis de las nanoprticulas de polpirrol a diferentes pH. n=3	41
Figura 17. Variación del máximo de absorbancia de las nanoparticulas de polipirrol a diferentes pH. Los puntos representan a los datos experimentales y la linea punteada a un ajuste lineal n=3.	42
Figura 18. Estudio de calentamiento de PPy Np's a pH 7.4 por irradiación laser de 808 nm a 1.5W. n=3.	45
Figura 19. ΔT Max de las PPy Np's a diferentes concentraciones al ser irradiadas con un láser de 808 nm a 1.5W. n=3.....	46

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Tipos de sistemas coloidales (Schramm, 2006).....	8
Tabla 2. Tamaño, PDI y potencial Z de PPy Np's resultantes de la síntesis. n=3	31
Tabla 3. Tamaño, PDI y potencial Z de soluciones de PPy Np's a diferentes pH.....	39

CAPÍTULO I. INTRODUCCION Y OBJETIVOS

1.1 Introducción

Cáncer es un nombre genérico utilizado para un gran grupo de enfermedades que se caracterizan por el rápido crecimiento de células anormales más allá de sus límites habituales, llegando a invadir partes adyacentes del cuerpo y/o diseminarse hacia otros órganos. El cáncer es una de las causas de muerte de mayor impacto de manera global, adjudicándosele la muerte de 9.6 millones de personas en el año del 2018, según cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (World Health Organization, 2018). Estas enfermedades pueden ser tratadas por distintos métodos. Sin embargo, a pesar de que los fármacos utilizados en la quimioterapia logran atacar las células cancerígenas, estos traen consigo efectos secundarios que pueden provocar desde consecuencias menores, hasta la muerte. Los síntomas procedentes de las quimioterapias se deben a los efectos tóxicos que tienen este tipo de fármacos sobre las células de rápida proliferación (Avci et al., 2019). Debido a los efectos negativos que conlleva el realizar el tratamiento del cáncer es que investigadores dedican tiempo y esfuerzo en la búsqueda de nuevos métodos de llevar a cabo el tratamiento de esta enfermedad, siendo la nanotecnología, junto a otras ramas de estudio, quien ha logrado diseñar sistemas y metodologías para el tratamiento de este tipo de enfermedades.

La nanotecnología es la ciencia involucrada en el control y reestructuración de la materia a niveles atómicos y moleculares dentro de la escala nanométrica, donde busca aprovechar fenómenos y propiedades que se presentan en esta escala, teniendo como principal objetivo el crear materiales, dispositivos y sistemas con nuevas propiedades (Pelaz et al., 2017). A su vez, la nanotecnología resulta ser una ciencia interdisciplinaria, siendo capaz de trabajar con otros campos de estudio como la electrónica, química, ciencia de materiales, biología y medicina (Porter et al., 2008; Saji and Yeung, 2010). A la colaboración entre la nanotecnología y la medicina se le conoce como nanomedicina, la cual tiene como objetivo mejorar la calidad de

vida de las personas mediante el uso de nanoestructuras, las cuales pueden estar dentro del rango de 1 a 1000 nanómetros, que puedan utilizarse en el área médica (Yao and Lu, 2012). La nanomedicina tiene diversas aplicaciones en el campo medico como lo son el diagnostico, el monitoreo, la prevención y el tratamiento de enfermedades (Han et al., 2014).

Dentro de las aplicaciones de tratamientos de enfermedades nos encontramos con diferentes tipos de terapias como: la liberación controlada de fármacos, la cual se enfoca en el suministro de agentes activos durante un periodo de tiempo controlado (Kakkar et al., 2017; Rahoui et al., 2017; Yuan et al., 2016). Donde podemos encontrar que se han realizado trabajos como: el encapsulamiento de cisplatino, un anticancerígeno utilizado para el tratamiento de diversas formas de cáncer, en nanopartículas poliméricas de ácido poli lactico-co-glicolico (PLGA por sus siglas en inglés) (Parhizkar et al., 2016); encapsulamiento de retinol, agente usado para el tratamientos dermatológicos, en nanopartículas de quitosano (Kim et al., 2006); encapsulamiento de ADN plasmídico, en nanopartículas de PLGA modificadas, los cuales actúan como promotoras vacunas (Gutiérrez-Valenzuela et al., 2016).

Otro tipo de tratamientos que se emplean en la nanomedicina son las terapias fotodinámicas, las cuales hacen uso de agentes fotosensibles que son activados al absorber luz en el espectro visible, formando así especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en ingles), las cuales provocan oxidación de biomoléculas, por consecuente, su destrucción (Hamblin, 2016). Este tipo de terapias se ha usado en diferentes tratamientos de enfermedades como el cáncer (Sharma et al., 2012; UNICEF, 2017) y la eliminación de bacterias (Kikuchi et al., 2015; Maisch, 2015).

Por otro lado, también nos encontramos con las terapias térmicas (terapias de ablación térmica), que hacen uso de calor para llevar a cabo el tratamiento de enfermedades. En esencia, los tratamientos térmicos en el área de la medicina se basan en cambiar la temperatura de una parte en específico del cuerpo humano por encima de su temperatura normal por un periodo de tiempo definido (Burlaka et al., 2010; Chicheł et al., 2007). Normalmente los incrementos de temperatura en el cuerpo humano (sobre los 37°C) se toman como un signo de que el cuerpo

humano está enfermo, además estos cambios en la temperatura corporal pueden causar daños irreversibles en el cuerpo, inclusive la falla de algunos órganos (O'Grady et al., 1998). Sin embargo, es posible aprovechar los aumentos de temperatura en el cuerpo humano para obtener un efecto positivo controlando la temperatura y el tiempo por el que esta se mantiene (van der Zee, 2002).

Existen diversos materiales, los cuales pueden adoptar diferentes morfologías, con los que es posible realizar terapias de ablación térmica, entre los más comunes nos encontramos con nanoestructuras a base de oro como: nanopartículas de oro (Park et al., 2019; Xia et al., 2019), nanobastones (comúnmente conocidos como nanorods) (Li et al., 2016; X. Wang et al., 2018), nanoestrellas (Vo-Dinh, 2018; J. Wang et al., 2018), nanocajas (Ahmad et al., 2016; Piao et al., 2018); nanoestructuras a base de carbono como: nanotubos (Sobhani et al., 2017; Zhou et al., 2019), nanoesferas (Du et al., 2017; Markovic et al., 2011); y también nos encontramos con nanoestructuras a base de polímeros en forma de nanopartículas. Entre los polímeros más investigados para este tipo de terapias tenemos a las nanopartículas a base de politiofeno y sus derivados (Kaloni et al., 2017), la polianilina (Xing et al., 2016), el poliacetileno (Chiang et al., 1997), el polipirrol (Hong et al., 2010), entre otros. Siendo este último uno de los más atractivos para los investigadores por su alta conductividad, estabilidad térmica, por su biocompatibilidad y su fácil elaboración (Zha et al., 2013).

En este trabajo se presenta la síntesis de nanopartículas de polipirrol mediante la oxidación química monómero pirrol para producir el polímero polipirrol en su forma de nanopartículas. Se llevó a cabo la caracterización de las propiedades fisicoquímicas de las nanopartículas de polipirrol como, tamaño, índice de polidispersidad, potencial Z y espectro UV-visible. A su vez, se evaluaron estas características fisicoquímicas de las nanopartículas de polipirrol a diferentes pH, con el fin de evaluar posibles cambios en las propiedades fisicoquímicas de las mismas. También se evaluaron las propiedades fototérmicas de las nanopartículas de polipirrol usando un láser, para determinar los incrementos de temperatura de la solución y asimismo las posibles aplicaciones en terapias fototérmicas.

1.2 Objetivo General

Sintetizar nanopartículas de polipirrol con características fisicoquímicas aptas para su uso en aplicaciones de terapia fototérmica.

1.3 Objetivos Específicos

- Sintetizar nanopartículas de polipirrol con tamaños menores a 200 nm, monodispersas y con buena estabilidad coloidal.
- Evaluar los efectos del pH de la solución sobre las características fisicoquímicas de las nanopartículas de polipirrol.
- Analizar los efectos de la concentración de nanopartículas de polipirrol con respecto a los efectos fototérmicos de la irradiación láser.

CAPÍTULO 2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 Polipirrol

El polímero polipirrol, forma parte del grupo de los polímeros conductores como: la polianilina (Xing et al., 2016), el politiofeno y sus derivados (Kaloni et al., 2017), el poliacetileno (Chiang et al., 1997), entre otros. El polímero polipirrol posee cualidades que lo hacen un material atractivo para su uso en diversas aplicaciones. Entre las cualidades más importantes tenemos que es un polímero con una buena biocompatibilidad, tanto in vitro como in vivo (Kim et al., 2007; Li et al., 2004; Meng et al., 2008), también cuenta con una muy buena estabilidad química en entornos expuestos al aire y agua (Bousalem et al., 2004; Cetiner et al., 2010). De las propiedades que más llaman la atención a los investigadores son su propiedad de actuar como polímero conductor (Zhang and Manohar, 2004) y la de su capacidad de absorber energía de la luz dentro del espectro del infrarrojo cercano (Hong et al., 2010).

El polímero polipirrol es sintetizado a partir de la oxidación de su monómero pirrol, existiendo dos rutas principales para su elaboración: la polimerización electroquímica (Chen and Tsai, 1989; Diaz et al., 1979) y la polimerización química (Zha et al., 2013). La polimerización por la vía electroquímica se caracteriza por llevarse a cabo sobre la superficie de electrodos de distintos materiales, dando así lugar a la formación de películas del polímero (Chandler and Pletcher, 1986). Por otro lado, la polimerización del monómero pirrol por la ruta química, hace uso de diferentes templetas (otros polímeros, micelas, etc.) donde se lleva a cabo la polimerización, dando cabida a la formación de nanopartículas, las cuales pueden variar en tamaño dependiendo de las condiciones de elaboración (Hong et al., 2010).

2.2.1 Polimerización del pirrol

En literatura se pueden encontrar diversos mecanismos de polimerización propuestos para el polímero pirrol, por lo que se puede inferir que es aún no hay un método que explique de manera clara y correcta el proceso de formación de este polímero. En la Figura 1 se presenta unos de los mecanismos de polimerización del polímero pirrol más aceptado por la comunidad científica, el cual se basa en la unión entre radicales catiónicos provenientes de la oxidación de dos monómeros. Siguiendo el esquema, en el paso (1), se da la oxidación del monómero pirrol, generando así los radicales catiónicos que posteriormente se unirán, para después dar paso a la desprotonación de los mismo dando como resultado la unión completa de 2 monómeros de pirrol, al cual se le puede llamar bipirrol (2). Posteriormente, se lleva a cabo un proceso de “propagación” en el que se repite el proceso de oxidación (3), unión (4) y desprotonación (5) sobre el bipirrol, formando así oligómeros de este y por consecuente el polímero polipirrol.

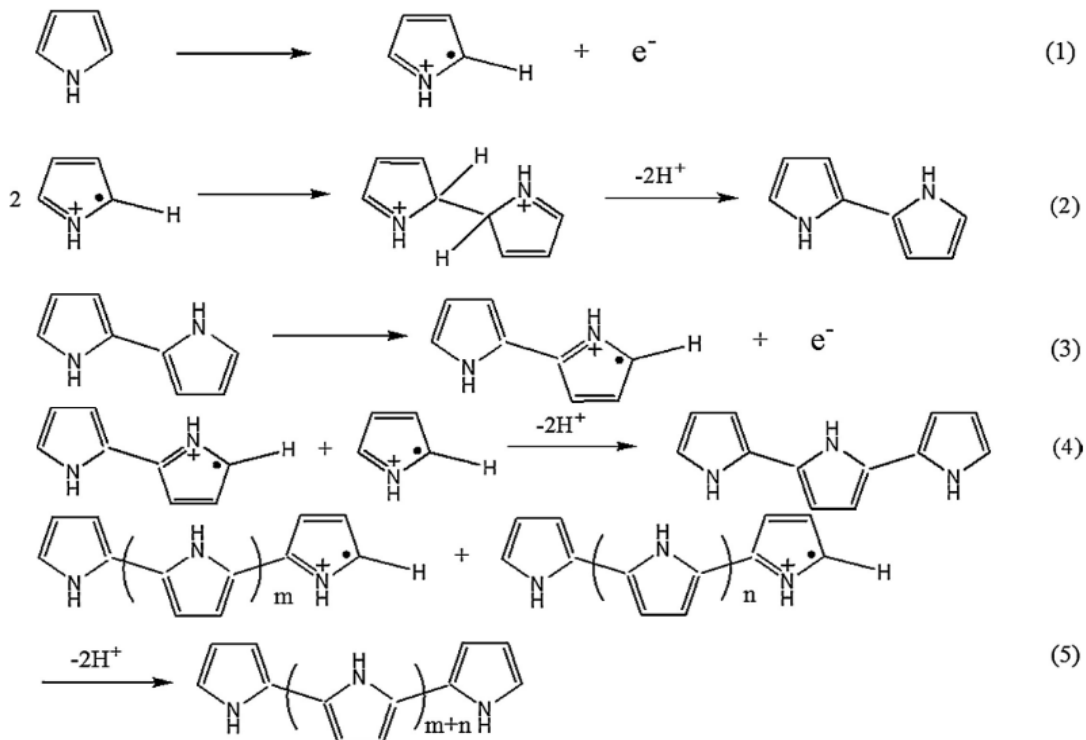


Figura 1. Mecanismo de polimerización del polímero polipirrol. Adaptada de Tan and Ghandi, 2013.

Por otro lado, Tan and Ghandi, 2013, proponen un mecanismo de polimerización del polipirrol en el que consideran no solo la posibilidad de que la polimerización se lleve a cabo mediante especies de radicales catiónicos, sino también la interacción entre un radical catiónico previamente oxidado y un monómero o una cadena de oligómeros. Tomando la Figura 2 como referencia, Tan and Ghandi, 2013, proponen un mecanismo que sigue el camino $a \rightarrow b \rightarrow d \rightarrow e \rightarrow f \rightarrow g$.

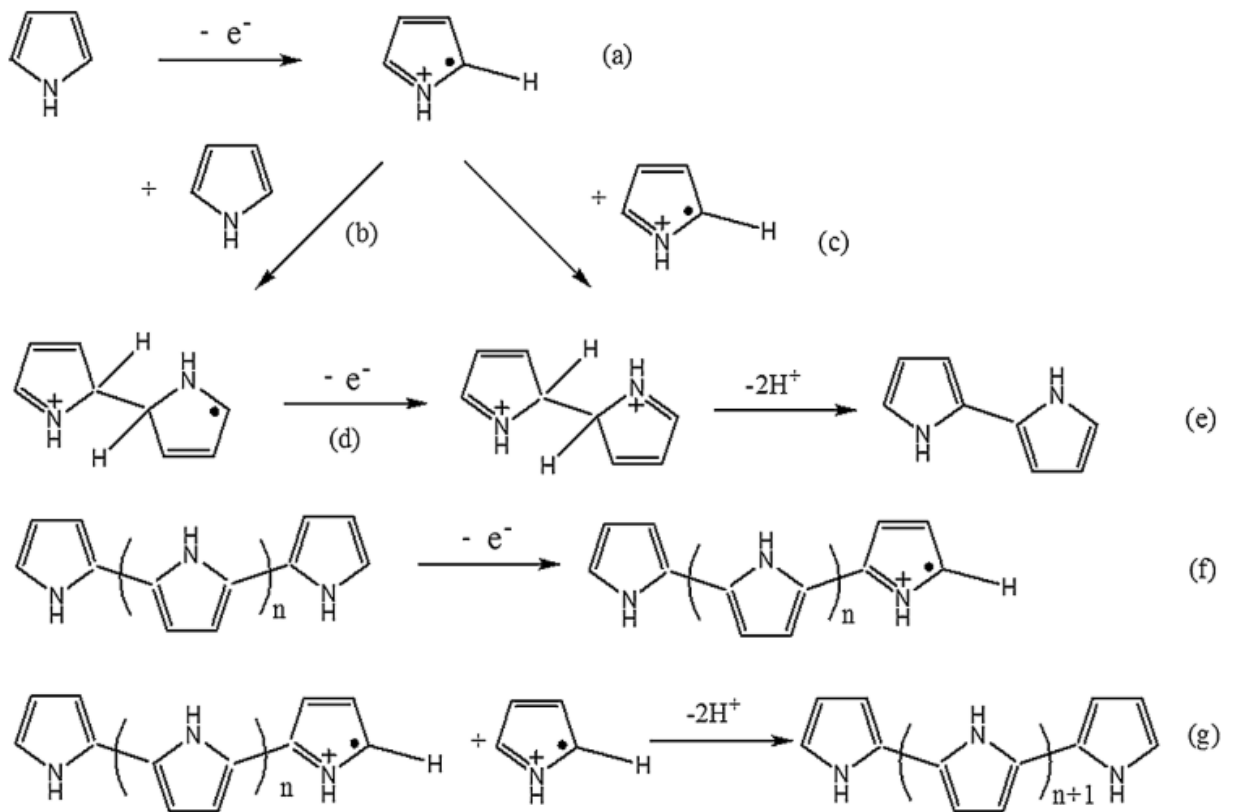


Figura 2. Esquema de dos posibles mecanismos de polimerización de pirrol. Adaptada de Tan and Ghandi, 2013.

Es a raíz de su estructura de dobles enlaces alternados que el polímero polipirrol posee cualidades de material conductor (Plieth, 2008), lo que le permite absorber una gran cantidad de luz en un amplio rango de longitudes de onda, siendo las que se encuentran dentro del infrarrojo cercano las más llamativas para sus aplicaciones médicas (p. ej. Terapias de ablación térmica),

ya que esta al interactuar con la cadena polimérica del polipirrol es capaz de transformar esa energía en calor (Wang, 2016).

2.2 Dispersiones coloidales

Las dispersiones coloidales son aquellas que se componen de dos fases, una de estas fases puede estar compuesta por pequeñas partículas, gotas o burbujas de cierto material y/o sustancia, a la que comúnmente se le conoce como fase dispersa, y la otra de las fases que actúa como dispersante de la primera fase, llamada fase dispersante o medio continuo. Estas fases pueden llegar a estar en cualquier estado de la materia (fase gaseosa, líquida o sólida). En la Tabla 1, se muestran los diferentes tipos de dispersiones coloidales que se pueden formar en base al estado de la materia de la fase dispersa y el medio dispersante. Una las principales características de la fase dispersa es el tamaño en el que se encuentra el material disperso, los cuales normalmente comprenden desde dimensiones que van desde 1 hasta los 1000 nanómetros. Si la fase dispersa es un medio acuoso, entonces los términos hidrofílico e hidrofóbico, respectivamente, son usados para identificarla (Russel et al., 1992; Schramm, 2006).

Tabla 1. Tipos de sistemas coloidales (Schramm, 2006)

Fase dispersa	Medio dispersante	Nombre
Líquido	Gas	Aerosol líquido
Sólido	Gas	Aerosol sólido
Gas	Líquido	Espuma
Líquido	Líquido	Emulsión
Sólido	Líquido	Sol. Suspensión
Gas	Sólido	Espuma sólida
Líquido	Sólido	Emulsión sólida
Sólido	Sólido	Suspensión sólida

Dentro de los sistemas de dispersiones coloidales, podemos encontrarnos con dos tipos de dispersiones destinos, los cuales se clasifican en dos diferentes tipos, los sistemas liofóbicos, los cuales se dice que son sistemas termodinámicamente inestables, y los sistemas liofílicos, los cuales tienden a ser termodinámicamente estables. Los sistemas coloidales liofílicos son aquellos que se forman de una manera espontánea al poner en contacto las dos fases que lo conforman, la fase dispersa y la fase dispersante, esto debido a que la dispersión formada tiende a ser termodinámicamente más estable que en sus estados por separados. Sin embargo, por otro lado, los coloides liofóbicos no se forman de la misma manera que los liofílicos, dado que el sistema formado no es termodinámicamente estable en comparación con sus estados por separado. La formación de este tipo de sistemas es posible mediante la aplicación de energía mecánica a ambas fases que conforman al sistema, esta energía puede ser suministrada en forma de agitación (esta puede ser con un agitador tipo propela o haciendo uso de ultrasonificación). Algunos ejemplos de sistemas coloidales liofóbicos son las emulsiones, espumas y suspensiones de partículas. Como ejemplos de sistemas de coloides liofóbicos tenemos a las micelas, soluciones proteicas y virus (Schramm, 2006).

2.3 Suspensiones

Una suspensión, es una dispersión coloidal en la que un sólido es disperso en una fase líquida continua. Donde a la fase solida dispersada se le conoce como fase interna (dispersa) y al líquido que constituye la fase continua como fase externa. Las suspensiones pueden ser acuosas o no. El rango de tamaño para las suspensiones coloidales se encuentra entre 1 – 1000 nm asumiendo que la o las especies dispersas en la fase continua tienen una morfología esférica. Mientras que, para otro tipo de morfologías, las partículas en suspensión tienden a tener dimensiones sobre los 2 micrómetros de diámetro. Las dimensiones más comunes para las partículas en suspensión están en alrededor de 200 nanómetros de diámetro.

En las suspensiones pueden existir fases dispersas adicionales. Estas pueden contener, además de partículas sólidas y una fase líquida continua que las caracteriza (y un posible agente estabilizante), gotas emulsificadas y/o burbujas de gas. Si las partículas sólidas son adsorbidas en

las gotas emulsionadas entonces se le llama emulsión, la cual contiene partículas sólidas. Si las partículas sólidas y las gotas no están mutuamente asociadas, entonces se tiene un sistema que contiene una suspensión y una emulsión. Frecuentemente una o la otra es considerada como la dispersión primaria, mientras que la otra fase es considerada como adicional o contaminante (Schramm, 2006).

2.4 Desestabilidad en sistemas de dispersiones coloidales liofóbicas

Para el caso de dispersiones liofóbicas el grado de estabilidad que estas poseen resulta ser muy importante debido a que este tipo de dispersiones resultan ser inestables. Para este tipo de dispersiones existen diferentes procesos por los que la fase dispersa de la suspensión coloidal puede llegar a presentar desestabilidad. En la Figura 3 se muestran los diferentes procesos de desestabilidad que se pueden dar, como: sedimentación, agregación y coalescencia.

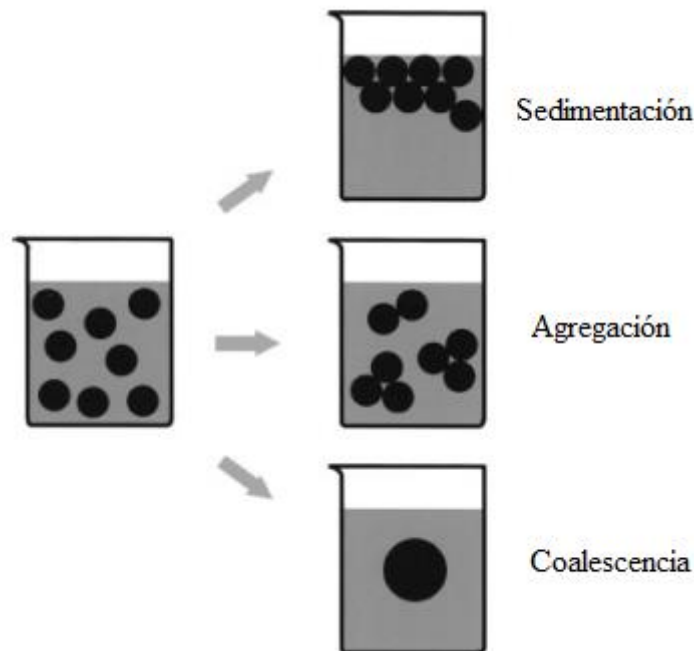


Figura 3. Ilustración de sedimentación, agregación y coalescencia en una emulsión, espuma o suspensión. Adaptada de Schramm, 2006.

El proceso de sedimentación de la fase dispersa ocurre debido a la existencia en la diferencia entre las densidades de la fase dispersa y el medio dispersante, dando paso a la formación de capas separadas con diferentes concentraciones de la fase dispersa. Otro de los procesos de desestabilidad de las dispersiones es el proceso de agregación, el cual se produce a partir de movimientos brownianos propios de las dispersiones, de la sedimentación o la agitación, promoviendo de esta manera el aglutinamiento de las partículas que se tocan en uno o varios puntos, manteniendo su identidad, pero perdiendo su independencia cinética, esto debido a que los agregados se mueven como un conjunto. El último de los procesos mencionados, la coalescencia, la capa de estabilizante delgada que recubre a la fase dispersa se rompe, permitiendo la unión de dos o más partículas, gotas o burbujas, formando unidades más largas y por consiguiente reduciendo el área superficial (Schramm, 2006).

2.5 Estabilidad en sistemas coloidales

Las interacciones entre partículas determinan el grado de estabilidad y otras propiedades de las dispersiones coloidales poliméricas. La estabilidad de las suspensiones ha atraído la atención de diversos investigadores, ya que es uno de los criterios a tener en cuenta a la hora de llevar estos sistemas a aplicaciones de diferentes áreas como la biofísica, medicina y la tecnología moderna. En literatura podemos encontrar diversos métodos y/o teorías sobre la estabilización de sistemas coloidales como: potencial Z, interacciones de Van Der Waals, la teoría de DLVO y estabilización estérica.

2.5.1 Potencial Z

El potencial zeta (ζ) es una medida de la carga eléctrica desarrollada cuando una superficie sólida es puesta en contacto con una solución acuosa. Cuando una superficie sólida es puesta en contacto con una solución acuosa se genera una carga eléctrica en la interface. Como resultado, los iones que se encuentran libres en la solución tienden a reorganizarse formando una región delgada donde se produce cierta densidad de carga cerca de la interface, diferente de cero. El ordenamiento de las cargas en la interfaz sólido-líquido y a los iones en equilibrio del líquido,

usualmente se le conoce como la doble capa eléctrica (EDL, Electrical Double Layer) ilustrada en la Figura 4. Aquí se encuentra una capa delgada de iones la cual se ubica al lado de la superficie sólida cargada, a esta capa se le conoce comúnmente como capa compacta. Los iones en esta capa compacta son inmóviles debido a que experimentan grandes fuerzas electroestáticas de atracción. Los iones que se encuentran fuera de la capa compacta son móviles. A esta parte del EDL fuera de la capa compacta se le conoce como la capa difusa. El potencial zeta (ζ) es el potencial eléctrico que se encuentra presente en los límites que divide la capa compacta y la capa difusa.

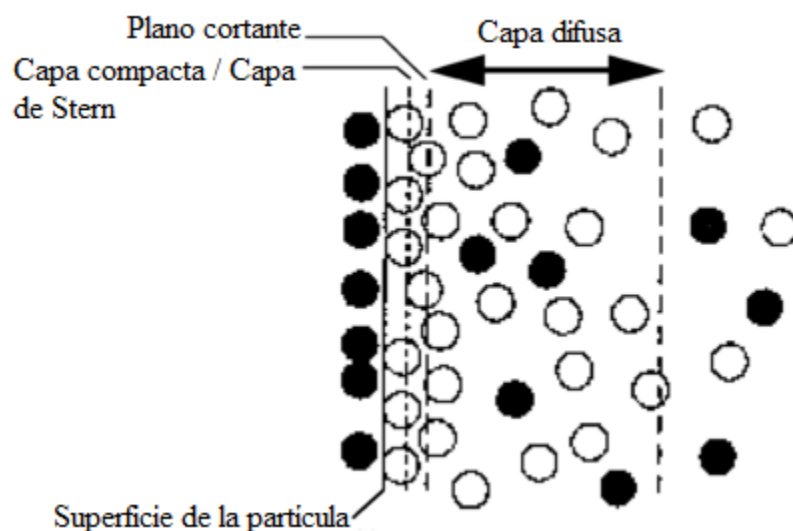


Figura 4. Esquema representativo de la doble capa eléctrica (EDL) con sus componentes. Adaptada de Dongqing Li, 2008.

Las mediciones del potencial zeta (ζ) se basan en lecturas indirectas usando uno de los siguientes fenómenos electrocinéticos: flujo electro-osmótico, electroforesis y potencia de transmisión. Las técnicas de flujo electro-osmótico y de potencia de transmisión se utilizan en el estudio de microcanales y capilares, mientras que los métodos basados en electroforesis son usados para el estudio de partículas cargadas (Dongqing Li, 2008; Hunter, 1981).

2.5.2 Teoría de Derjaguin–Landau– Verwey–Overbeek (DLVO)

En la teoría desarrollada por Derjaguin-Landau-Verwey-Overbeek se asume que sobre las partículas que se encuentran suspendidas en un medio acuoso actúan dos tipos de fuerzas: fuerzas de repulsión electrostáticas y fuerzas de atracción (Fuerzas de Van Der Waals). Siendo el sobre posicionamiento de la doble capa eléctrica presente en cada una de las partículas dispersas quien da origen a las fuerzas de repulsión, ver Figura 5, previniendo así la formación de aglomerados entre las partículas (Wu et al., 2011).

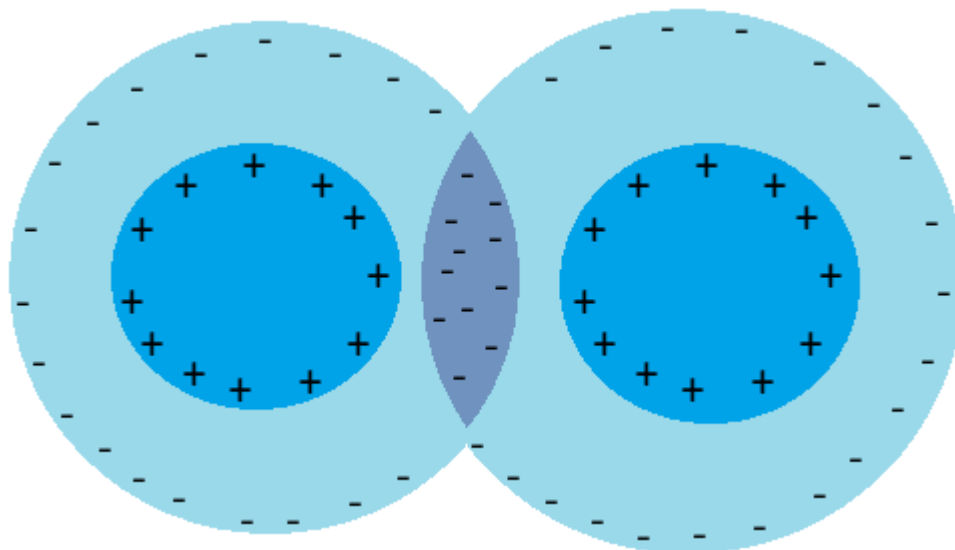


Figura 5. Sobre posicionamiento de la doble capa eléctrica de dos partículas que interactúan.

La teoría de DLVO nos dice que la energía potencial (V_T) resultante de la interacción entre partículas es la suma del potencial de repulsión (V_R), generado por el sobreposicionamiento de las dobles capas eléctricas, y el potencial de atracción (V_A) provocado por fuerzas de Van Der Waals. En la Figura 6 explicando la teoría de DLVO, indica que las fuerzas de atracción (V_A), la cual es determinada por la constante de Hamaker, tamaño de partícula y la distancia entre partículas, son dominantes a pequeñas y largas distancias. Mientras que las fuerzas de repulsión (V_R), la cual depende del tamaño de las partículas, la distancia entre las partículas, el potencial zeta y la constante dieléctrica del medio, prevalecen a distancias intermedias, creando así una repulsión entre las partículas dispersas.

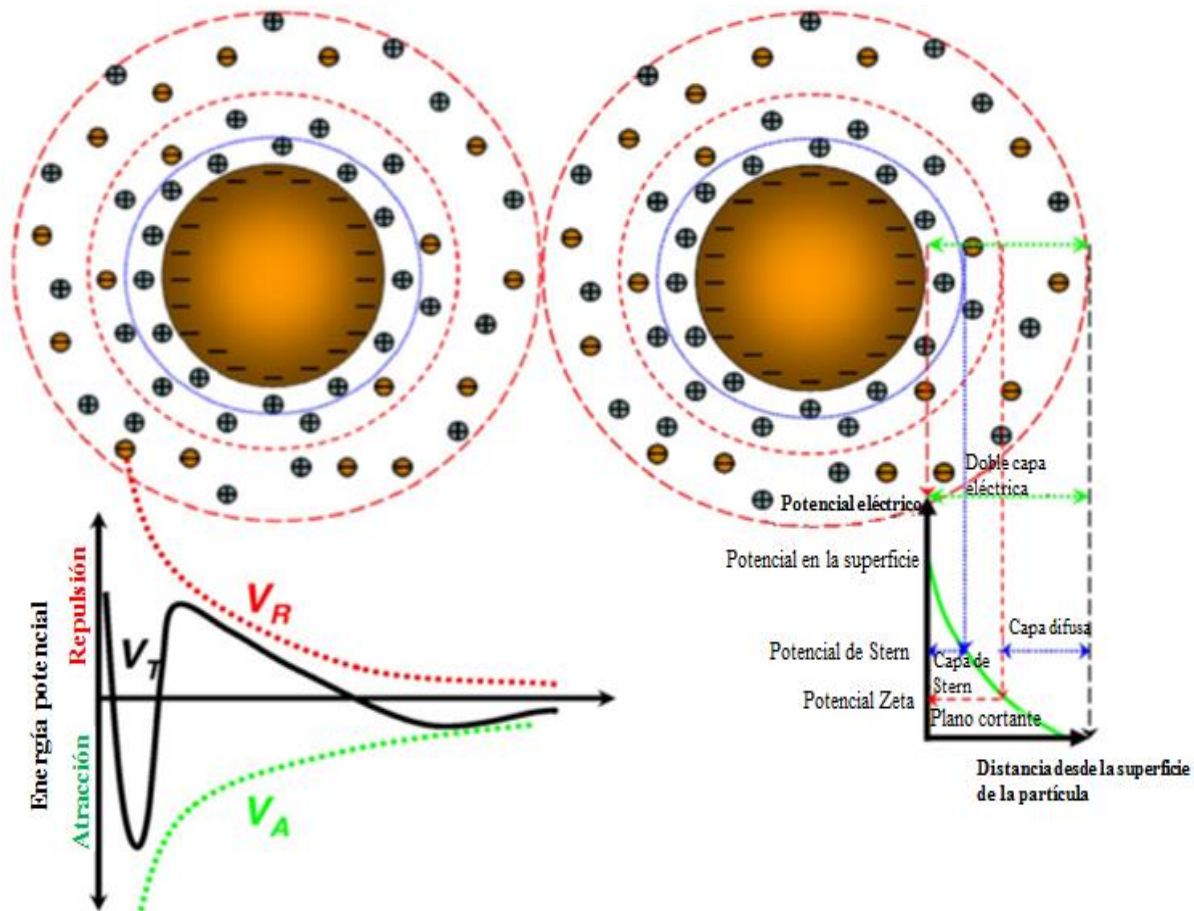


Figura 6. Ilustración de la teoría clásica de DLVO y la doble capa eléctrica. Adaptada de Wu et al., 2011.

2.5.3 Estabilidad estérica

La estabilización estérica es el proceso en el que surfactantes no iónicos acoplados a la superficie de las partículas en suspensión producen repulsiones entre ellas de una gran magnitud. El acoplamiento de estos surfactantes en la superficie de las partículas genera una película delgada sobre ellas la cual puede ser hidratada por las moléculas del solvente en el que las partículas se encuentran en suspensión cuando este medio sea un buen solvente para el surfactante empleado. Se dice que cuando la superficie entre dos partículas se aproxima entre sí, las capas del material surfactante se pueden sobre posicionar entre si comprimirse una a otra,

dando como resultado una fuerte repulsión debido a dos efectos principales que se producen como: un mezclado pobre de las capas del surfactante adsorbidas en la partícula cuando estos se encuentran en un solvente favorable, o por la reducción de la entropía de las capas sobre posicionadas. Existen criterios para considerar una estabilización estérica efectiva como: las partículas en suspensión deben estar completamente cubiertas por el surfactante, esto debido a que cualquier irregularidad en esta cobertura puede dar paso a la formación de agregados. Otro de los criterios para conseguir una buena estabilización estérica es que el surfactante este fuertemente “anclando” a la superficie de las partículas para prevenir el desplazamiento de este cuando se dé un acercamiento entre las superficies de las partículas. El último de los criterios para alcanzar una buena estabilidad estérica es el que contempla la relación entre el surfactante utilizado y el solvente donde se encontraran, siendo recomendable que el surfactante tenga una buena solubilidad en el medio donde se pondrá en suspensión las partículas (Tadros, 2013).

2.6 Caracterización de dispersiones coloidales

La caracterización de las dispersiones coloidales depende del propósito para el que se usara esa información, ya que realizar una caracterización completa de este tipo de sistemas supondría un trabajo enorme. Entre las propiedades a tener en consideración tenemos a su naturaleza, su pureza, tamaño, morfología, área superficial, estabilidad, espectro UV-vis, etc.(Pillai and Shah, 1996; Schramm, 2006). A continuación, se mencionan las técnicas de caracterización empleadas en este trabajo.

2.6.1 Dispersión dinámica de luz (DLS)

De acuerdo con la teoría semi-clasica de dispersión de luz, cuando la luz incide/impacta sobre la materia, el campo eléctrico de la luz induce una polarización oscilatoria en los electrones de las moléculas generando una fuente secundaria de luz y subsecuentemente, luz dispersada. El cambio en la frecuencia, la distribución angular, la polarización y la intensidad de la luz dispersada son determinadas por el tamaño, la morfología y las interacciones moleculares en el material dispersante. Gracias a todas estas respuestas del material impactado con luz, y con la

ayuda de la electrodinámica y la teoría de la mecánica estadística dependiente del tiempo, es posible obtener información sobre el material a través de la luz dispersada por él.

La teoría experimental de este método para conocer el tamaño de las partículas se basa en dos suposiciones. La primera suposición es que las partículas están en un movimiento Browniano; para esta situación, se conoce la función de densidad de probabilidad dada por la fórmula descrita en la Ec. (1).

$$P\{r, t|0,0\} = (4\pi Dt)^{-3/2} \exp(-r^2/4Dt) \quad (1)$$

Donde D es la constante de difusión.

La segunda suposición es que las partículas usadas en el experimento son partículas esféricas. De ser así, entonces es posible aplicar la relación de Stoke-Einstein y obtener una formula con la que se puede obtener la constante de difusión, Ec. (2).

$$D = k_B T / 6\pi\eta a \quad (2)$$

Donde a es el radio de las partículas, k_B es la constante de Boltzmann, T es la temperatura en grados Kelvin y η es la viscosidad del solvente. Dado que con la luz dispersada por el material es posible obtener información acerca de la posición de las partículas, con las ecuaciones mencionadas es posible obtener el radio de las partículas (Goldburg, 1999).

2.6.2 Electroforesis por láser Doppler

La mayoría de las partículas coloidales presentan una carga superficial cuando estas son puestas en suspensión. Al aplicarles un campo eléctrico a estas partículas estas tienden a moverse debido a la interacción entre la carga que poseen las partículas y el campo eléctrico que se está aplicando. El movimiento que se induce debido a esta interacción se asocia con la carga superficial que poseen las partículas, el medio en el que se encuentran suspendidas y la intensidad del campo eléctrico que se aplica. La rapidez con la que ocurre este movimiento de las partículas se realizando mediante la observación del “Doppler Shift” que se provoca en el haz de

luz que se hace incidir sobre las partículas. Esta medición óptica del movimiento de la partícula bajo la aplicación de un campo eléctrico puede ser utilizada para la determinación del parámetro potencial zeta.

En la electroforesis por láser Doppler, las nanopartículas son suspendidas en un solvente, comúnmente agua, del cual se conoce su índice de refracción (n), viscosidad (η) y su constante dieléctrica (ϵ). Las muestras son irradiadas con un láser de luz de longitud de onda λ , mientras que un campo eléctrico con magnitud (E) es aplicado provocando así el movimiento de las nanopartículas. Puestas las nanopartículas en movimiento, la luz dispersada con un ángulo (θ) es medida, determinando así la velocidad de las partículas (V) debido al cambio de frecuencia de la luz irradiada con una relación de la velocidad de las nanopartículas y la magnitud del campo eléctrico generado, ver Figura 7. El potencial zeta se relaciona con el movimiento de las nanopartículas usando algún modelo de movilidad, el más común es el modelo de Smulochowski presentado en la Ec. (3).

$$U = \frac{\lambda \cdot Vd}{2 \cdot E \cdot n \cdot \sin(\theta/2)} \quad (3)$$

La Ec (4) es usada para relacionar el potencial zeta con la movilidad electroforética calculada con la ecuación anterior.

$$\zeta = \frac{U\eta}{\epsilon f(ka)'} \quad (4)$$

Donde ζ -Potencial Zeta, U -Movilidad eléctrica, E -Magnitud del campo eléctrico, V -Cambio en la frecuencia de la luz dispersada ϵ -Constante dieléctrica del solvente, n -Índice de refracción del solvente, η -Viscosidad del solvente, $f(ka)'$ -Coeficiente de Henry (Alexandr Shimko et al., 2014).

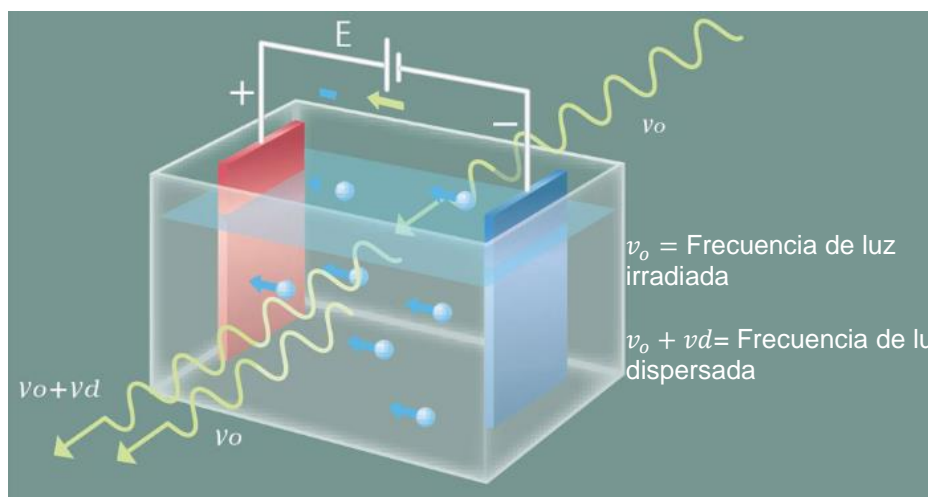


Figura 7. Representación esquemática de la técnica de electroforesis por láser Doppler para la medición del potencial zeta de partículas a escala nanométrica. Adaptada de Alexandr Shimko et al., 2014.

2.6.3 Espectroscopia de absorción molecular UV-Visible

La espectroscopia de absorción molecular se basa en las mediciones ya sea de la transmitancia o la absorbancia de soluciones situadas dentro de celdas transparentes que poseen una longitud determinada. Ordinariamente, la concentración de un analito está relacionada con la ley de Beer, que se muestra en la Ec (5)

$$A = -\log(T) = \log \frac{P_0}{P} = \epsilon bc \quad (5)$$

Donde A es la absorbancia, T es la transmitancia, P_0 es la energía radiante que se hace incidir sobre la muestra P es la energía radiante transmitida, ϵ es el coeficiente de absorción molar, b es la longitud de la celda y c es la concentración de la muestra a analizar.

La transmitancia o la absorbancia, normalmente no puede ser medida en el laboratorio debido a que la muestra a analizar (analito), debe estar contenida en un contenedor transparente, o una celda. En la Figura 8 se muestran las diferentes interacciones que provocan pérdidas o distorsiones de la luz incidente. Teniendo que en ambas interfaces de la celda donde es colocada la muestra a analizar ocurren pérdidas por reflexión. Además, se produce otro tipo de pérdida

ocasionado por la dispersión de la luz que puede llegar a provocar la interacción de esta con las moléculas de la muestra a analizar y en algunos casos, por la absorción de la luz parte de la celda utilizada. A modo de compensar estas pérdidas, la intensidad de la luz transmitida por el analito es comparada con la intensidad que esta presenta al analizar una celda que solo contenga al solvente (Skoog et al., 2006).

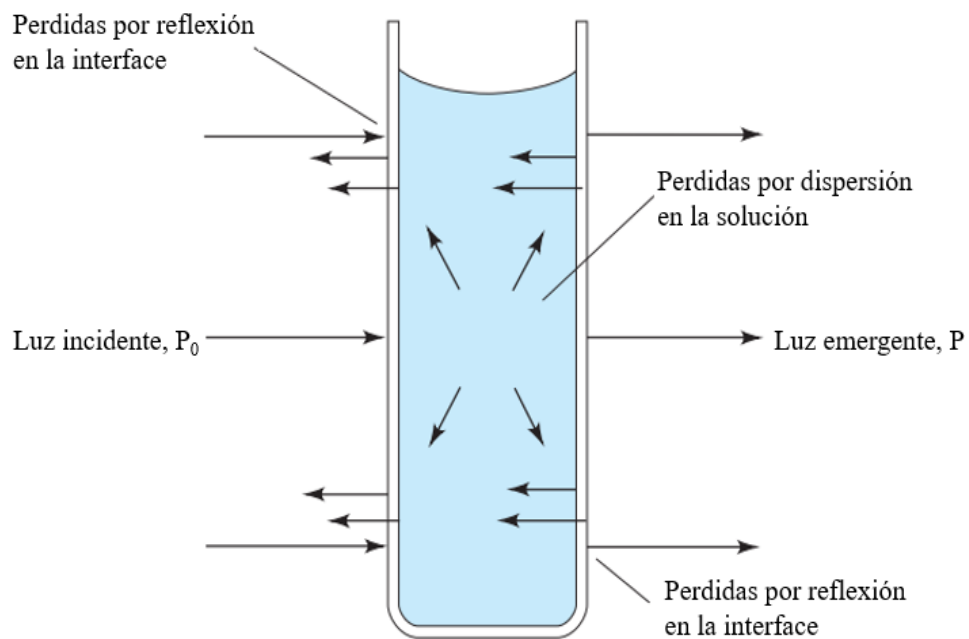


Figura 8. Esquema de las pérdidas por reflexión y dispersión de una solución contenida en una celda de cristal. Adaptada de Skoog et al., 2006.

2.7 Tratamientos térmicos

Recientemente los diferentes métodos para realizar terapias de ablación térmica como el uso de radiofrecuencias, microondas, láseres y sonografías de alta frecuencia han recibido mucha atención dado que este tipo de tratamientos son mínimamente invasivos para el tratamiento de enfermedades malignas focales. Dichos tratamientos térmicos se basan en llevar parte del cuerpo o el cuerpo completo por encima de su temperatura habitual por un periodo de tiempo definido. Para los humanos, todo incremento sobre la temperatura normal (cerca de 37°C) es tomado como una señal negativa, la cual podría indicar la presencia de alguna enfermedad (presencia de fiebre), pudiendo ocasionar daños irreversibles o incluso una falla total de los órganos. Sin embargo, inducir incrementos de temperatura controlados trae consigo efectos positivos en personas con una enfermedad en curso, como el cáncer. Existen diferentes clasificaciones para los tratamientos térmicos, los cuales están asociados al incremento de temperatura que se llega a generar en el cuerpo, teniendo como principales clasificaciones a: tratamientos de daño irreversible, tratamientos de hipertermia o ablación térmica y a los tratamientos de diatermia (Jaque et al., 2014).

2.7.1 Tratamientos de daño irreversible

Este tipo de tratamiento es llevado a cabo a temperaturas superiores a los 48 °C, teniendo un periodo de duración de tan solo unos cuantos minutos. En este caso, las células tumorales comienzan a morir como consecuencia del proceso de necrosis coagulativa. Este proceso causado por el drástico incremento de temperatura se considera un proceso no reversible. A pesar de ser considerado un proceso que trae consigo un alto índice de eficiencia, no es considerado una opción de tratamiento para ser utilizado, ya que, debido a las temperaturas utilizadas no solo afectan a células que se quieren tratar, sino también producen efectos en las células sanas (Wood et al., 2016).

2.7.2 Tratamientos de hipertermia / ablación térmica

Este tipo de tratamientos térmicos consiste en llevar una zona del cuerpo afectada, como un tumor, a una temperatura que puede ir desde los 41 °C hasta los 48 °C, el cual es un rango clínico de temperatura relevante debido a los procesos que tienen lugar en las células (Sapareto and Dewey, 1984). Los tratamientos de ablación térmica son comúnmente aplicados en combinación con otro tipo de tratamientos, como la quimioterapia, con el fin de incrementar la eficiencia del tratamiento (Wust et al., 2002). Entre los procesos que se llegan a dar en este rango de temperatura de los tratamientos de ablación térmica, nos encontramos con la desnaturalización de las proteínas, la cual comienza a tener lugar al alcanzar temperaturas de 39 °C. Como consecuencia de esta desnaturalización, las proteínas son propensas a formar agregados, los cuales tienen consecuencias destructivas sobre las células afectando las tasas de supervivencia de las mismas (Lepock et al., 2009). Otro proceso que toma lugar al realizar terapias de ablación térmica es la inactivación celular en una forma temporal, la cual comienza a hacer presencia en temperaturas de 41 °C. La duración de este proceso estará ligado al tiempo en el que se mantenga esta temperatura (Caccamo et al., 2006). En el rango de temperatura que va desde 43 °C hasta los 45 °C comienza a producirse un incremento significativo en las reacciones bioquímicas de las células, dando lugar a un estrés oxidativo debido a la producción de especies reactivas de oxígeno, causando así daño a las proteínas (Sapareto and Dewey, 1984). Por último, en el rango de temperatura de 45 °C a 48 °C, se produce un proceso rápido de muerte celular por necrosis (Hegyi et al., 2013).

2.7.3 Tratamientos de diatermia

Este tipo de tratamientos están basados en elevar la temperatura de ciertas zonas del cuerpo hasta los 41 °C, temperatura en la que no se lleva a cabo ninguna modificación a nivel celular. Sin embargo, a este nivel del incremento de la temperatura se producen efectos en el cuerpo que resultan ser de beneficio para el cuerpo. Estos efectos están asociados a diferentes procesos como el incremento de la velocidad de circulación de la sangre y la velocidad con la que se da el intercambio de iones a través de la membrana celular. Como complemento, a esta temperatura,

algunos tejidos, como los tendones, pueden ser estirados con mayor facilidad (Paoloni and Murrell, 2009), favoreciendo así la relajación muscular.

2.8 Terapias fototérmicas

Las terapias de fototérmicas presentan un atractivo hoy día para su uso en el tratamiento de enfermedades como el cáncer, debido a que este tipo de terapias permite la elevación de la temperatura de zonas del cuerpo en específico haciendo uso de agentes que son capaces de absorber la luz proveniente de un láser dirigido de manera focal hacia una zona afectada. Este tipo de terapias permite la deposición del calor en las zonas que se quieren tratar haciendo uso de luz laser de baja intensidad, lo que ayuda a minimizar daños a tejidos/células sanos que se encuentren en los alrededores de la zona que se quiere tratar (Jain et al., 2008). Además de lo antes mencionado, en las terapias fototérmicas se emplean agentes fotosensibles capaces de generar calor mediante la absorción de luz, dando paso a la muerte de las células que se quieren tratar mediante el incremento de la temperatura. A su vez, es deseado que este tipo de agentes fotosensibles sean capaces de absorber luz dentro del rango del infrarrojo cercano (Splinter, 2006), para que sea vea reducido el riesgo de que las células sanas alrededor de las células que se desean tratar lleguen a sufrir daños debido a posibles interacciones que estas tengan con el láser, esto debido a que la luz dentro del infrarrojo cercano se encuentra dentro de una de las ventanas biológicas del espectro electromagnético (Robinson et al., 2011).

2.9 Luz en aplicaciones medicas

Las primeras fuentes de luz que se llegaron a utilizar en aplicaciones médicas fueron la luz solar, las lámparas incandescentes y las lámparas que hacían uso de gases nobles para la emisión de luz. Sin embargo, todas estas fuentes tenían el inconveniente de ser fuentes de luz de banda ancha, por lo cual no era posible llevar a cabo tratamientos eficientes. Con la aparición del láser se dio solución al problema que tenían fuentes de luz usadas en principio, ya que este tipo de fuente de luz trabajar de manera más selectiva, teniendo como resultado la disminución de daños

en los alrededores de las zonas que se quieren tratar. Esto debido a que al trabajar con luz laser, es posible seleccionar la emisión de luz a una longitud de onda específica, ayudando así a producir el efecto deseado con la energía de la luz. Las interacciones que llegan a ocurrir entre tejidos y el láser, como absorción y distribución de la energía de la luz, están ligados a las propiedades que estos dos posean. Existe una amplia gama de luz laser disponible, estos se dividen en grupos que se encuentran en diferentes áreas del espectro electromagnético como: el rango ultravioleta, el visible, el infrarrojo cercano y medio, siendo estos últimos dos los más utilizados en el área médica debido a la presencia de las conocidas “ventanas biológicas” (Splinter, 2006).

2.10 Ventanas biológicas

Haciendo uso de las llamadas ventanas biológicas se puede reducir de manera significativa la absorción de la luz en tejidos sanos mediante el uso de láseres que cuenten con longitudes de ondas específicas (Smith et al., 2009; Weissleder, 2001). Las ventanas biológicas se definen como aquel rango de longitudes de onda del espectro electromagnético en el que los tejidos del cuerpo se vuelven parcialmente “transparentes”, esto debido a que las interacciones que tiene la luz con los tejidos, como la absorción y la dispersión de esta, se ven reducidas dentro del rango electromagnético que abarcan ventanas biológicas. En la Figura 9, se muestra el espectro del coeficiente de extinción de un tejido humano en el que se puede apreciar la interacción de la luz con constituyentes importantes del cuerpo humano, como lo son la hemoglobina y el agua. En el mismo grafico se pueden observar dos regiones en las que la interacción de la luz a determinadas longitudes de onda tiene una interacción mínima con relación a las mostradas en los extremos de cada lado del gráfico. A estas dos regiones se les conoce como primera y segunda ventana biológica (Jaque et al., 2014).

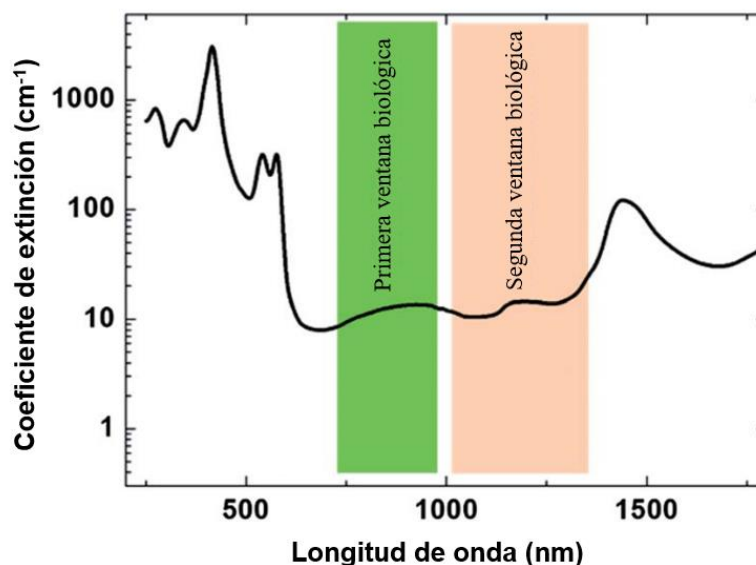


Figura 9. Coeficiente de extinción de un tejido representativo. Adaptada de Jaque et al., 2014

2.10.1 Primera ventana biológica

La primera ventana biológica comprende a la luz que abarca las longitudes de onda que van desde los 700 nm hasta los 980 nm en espectro electromagnético, el cual se encuentra entre la banda de absorción de la hemoglobina (en la parte visible del espectro electromagnético) y la banda característica de absorción del agua a los 980 nm. Dentro de este rango del espectro electromagnético, la absorción de la luz por parte de los tejidos es prácticamente nula, pero sin embargo sigue existiendo presencia de extinción óptica debido a la presencia de luz dispersada por los tejidos, la cual tiende a decrecer para longitudes de onda grandes (Jaque et al., 2014).

2.10.2 Segunda ventana biológica

La segunda ventana biológica se extiende desde los 1000 nm hasta los 1400 nm del espectro electromagnético, ambos límites corresponden a bandas de absorción del agua. En este rango de longitudes de onda la absorción por parte de los tejidos no se desvanece por completo mientras que por otro lado la dispersión de la luz se ve disminuida con respecto a la primera ventana biológica debido a las longitudes de onda mayores (Jaque et al., 2014).

CAPÍTULO 3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Materiales

El monómero pirrol, cloruro férrico hexahidratado ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) y alcohol polivinílico (PVA; peso molecular promedio de $\sim 31,000$ a.m.u. y con 86.7-88.7 % mol de hidrolisis) fueron obtenidos por Sigma Aldrich, Inc. St. Louis, MO, USA. El monómero pirrol fue purificado previo su uso mediante destilación bajo condiciones de vacío y atmosfera inerte.

3.2 Equipos

Recirculador con enfriamiento WVR modelo AP07R-20-V11B (WVR Internacional, Made in USA), espectrofotómetro UV-Vis Genesis 10S, Thermo Scientific, Madison, (Wisconsin, USA), centrifuga Sigma 3-30KS (Sigma Laborzentrifugen GmbH, Osterode am Harz, Germany), multímetro EXTECH Modelo EX540, termopar tipo K recubierto y laser de diodo de 808nm (Changchun New Industries Optoelectronics Tech Co. LTD, Modelo No. PSU-111-LED).

3.3 Métodos

3.3.1 Síntesis de nanopartículas de polipirrol

Se llevó a cabo la síntesis de nanopartículas de polipirrol (PPy Np's) siguiendo la polimerización química del monómero pirrol usando cloruro férrico ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) como agente oxidante siguiendo la metodología reportada en literatura (Hong et al., 2010; Zha et al., 2013). Brevemente, a una solución acuosa de 20 mL de alcohol polivinílico (PVA) Mw 31,000 al 7.5% (m/v) se le adiciono cloruro férrico ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) manteniendo una relación molar de 2.3 respecto al monómero ($[\text{FeCl}_3]/[\text{Monómero}]=2.3$). Una vez agregado el cloruro férrico, la solución se dejó en agitación a 500 rpm por un tiempo de 1 hora para permitir un equilibrio entre el PVA y el FeCl_3 , logrando así que los iones del FeCl_3 formen junto con los grupos hidroxilo de

la cadena polimérica del PVA, sitios en donde se dará a inicio a la polimerización del monómero pirrol. En este paso, la solución transparente de PVA se torna de un color anaranjado.

Transcurrido este tiempo, se procedió a agregar el monómero pirrol, manteniendo una concentración de 0.1 M, en este paso la solución pasa de un color anaranjado a un color negro, indicando que la polimerización procedió. Se dejó llevar a cabo la polimerización por un tiempo de 4 horas. La reacción se llevó a cabo a una temperatura de 5°C usando un baño de recirculación WVR con enfriamiento. En la Figura 10 se muestra un esquema de la síntesis de las PPy Np's.

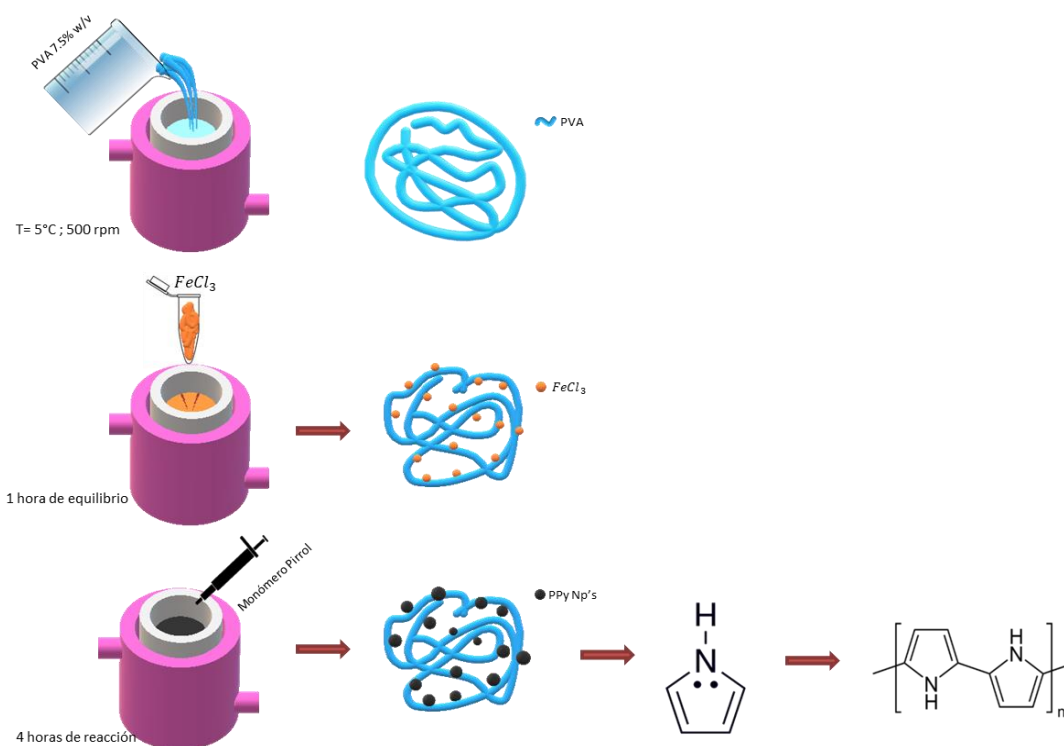


Figura 10. Esquema de síntesis de nanopartículas de polipirrol mediante la polimerización química de su monómero pirrol.

Terminado el tiempo de reacción, la solución resultante fue colocada en tubos de centrifuga para realizar el lavado de las PPy Np's, removiendo así trazas de cloruro férrico y excesos de PVA en las nanopartículas. Se realizaron tres ciclos de centrifugación a 20,000 rpm a temperatura ambiente por 20 un tiempo de minutos. Entre cada ciclo de centrifugación se retiró

el líquido remanente (sobrenadante) de los tubos de centrifuga y se procedió a resuspender el precipitado en 10 mL de agua desionizada caliente con ayuda de vórtex. Por último, del último ciclo de centrifugación se tomaron muestras para realizar la caracterización de las nanopartículas por las técnicas de dispersión dinámica de luz (DLS) y electroforesis por láser Doppler para obtener información sobre sus tamaños, índice de polidispersidad (PDI) y potencial Z. La anterior muestra para las mediciones de caracterización consta de 50 μ L de la solución de nanopartículas del ultimo lavado en 950 μ L de agua desionizada.

3.3.2 Caracterización de las nanopartículas

Se determinó el tamaño y el índice de polidispersidad de las nanopartículas de polipirrol por medio de la técnica de dispersión dinámica de luz (DLS, Dynamic light Scattering) con ayuda del equipo Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments Ltd., Worcestershire, United Kingdom), el cual nos proporcionó lecturas por triplicado de cada muestra. Se utilizó agua desionizada como medio dispersante, la cual tiene un índice de refracción de 1.33. Para la evaluación de la estabilidad de las nanopartículas poliméricas se midió el parámetro de potencial zeta utilizando el equipo mencionado anteriormente utilizando la técnica de electroforesis por láser Doppler. Como parte de la caracterización se realizaron barridos de 200 a 1100 nm en el espectrofotómetro UV-Vis Genesis 10S, Thermo Scientific, Madison, (Wisconsin, USA) a soluciones de nanopartículas de polipirrol con diferentes concentraciones, con el fin de conocer en qué región se encuentra la zona con mayor absorbancia de las partículas de polipirrol sintetizadas. Se midió el pH de la solución utilizada en las anteriores caracterizaciones con el propósito de conocer si es necesario realizar modificaciones en el pH de esta solución ya que se tiene pensado usar este sistema en aplicaciones biológicas. A sí mismo, se analizará el efecto del pH sobre las nanopartículas de polipirrol, prestando atención a cambios en su tamaño, PDI, potencial Z y espectro UV-vis.

3.3.3 Curva de calibración

Se realizó una curva de calibración de las nanopartículas de polipirrol con el fin de poder conocer las concentraciones que se utilizaran en estudios posteriores. Para ello, se prepararon

soluciones manteniendo la relación de volúmenes mencionada con anterioridad (50 μL de la solución de nanopartículas del último lavado en 950 μL de agua desionizada) a una escala más grande. Esta solución de mayor volumen se pasó a liofilización, lo cual nos permitió conocer un aproximado de la masa de nanopartículas de polipirrol que se encontraban en solución. Con esta información se preparó una solución madre de 36 $\mu\text{g}/\text{mL}$, de la cual se prepararon varias disoluciones a mitades, siendo la última disolución de una concentración de 0.0714 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

3.3.4 Evaluación del efecto del pH

Dado que la solución resultante de la síntesis de nanopartículas de polipirrol es de un pH ácido, se realizó el estudio del efecto del pH sobre las nanopartículas de polipirrol. Para ello, se prepararon soluciones de nanopartículas de polipirrol, a las cuales se les cambió el pH haciendo uso de hidróxido de sodio (NaOH) 0.1M. Se realizaron soluciones a pH de 4.2, que es el pH resultante de la síntesis de nanopartículas, pH 6, pH 7.4, pH 8 y pH 10. A estas soluciones se les realizó la misma caracterización que a las resultantes de la síntesis (DLS, electroforesis por láser Doppler y UV-vis), con el fin de observar si las nanopartículas sufren algún cambio en su tamaño, potencial Z y espectro UV-vis.

3.3.5 Evaluación fototérmica

La evaluación fototérmica del sistema de nanopartículas de polipirrol se llevó a cabo mediante la medición de la temperatura de una solución de nanopartículas de polipirrol, la cual será irradiada con un láser de una longitud de onda de 808 nm y una potencia de 1.5 W. Dado que en un futuro se planean realizar experimentos en células, las soluciones de nanopartículas de polipirrol utilizadas para los experimentos de irradiación láser se realizaron usando buffer PBS pH 7.4. Explicando de manera breve el procedimiento, se prepararon soluciones de nanopartículas de polipirrol a diferentes concentraciones en buffer PBS pH 7.4. Las concentraciones de las soluciones que se analizaron fueron de 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 7.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 3.75 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1.875 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y 0 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Estas soluciones se colocaron dentro de una celda de cuarzo la cual se situó a 1.8 m de distancia del láser. Las mediciones de temperatura de la solución de nanopartículas de polipirrol irradiadas se llevó a cabo haciendo uso de un termopar

tipo K sellado, el cual se encontraba en conexión a un multímetro que actuaba como adquisidor de datos, por lo que fue posible realizar mediciones cada segundo del incremento de temperatura de esta solución con el tiempo. A sí mismo, se tenía una muestra control sin nanopartículas de polipirrol y sin irradiar a la cual se le monitoreaba la temperatura con el fin de poder obtener datos de la temperatura ambiente que se tenía en dicho momento, obteniendo así una temperatura de referencia para poder obtener información sobre los incrementos de temperatura que se daba al realizar la irradiación de las nanopartículas de polipirrol en solución. En la Figura 11 se muestra un ejemplo gráfico de cómo se llevaron a cabo los estudios de calentamiento de las nanopartículas de polipirrol.

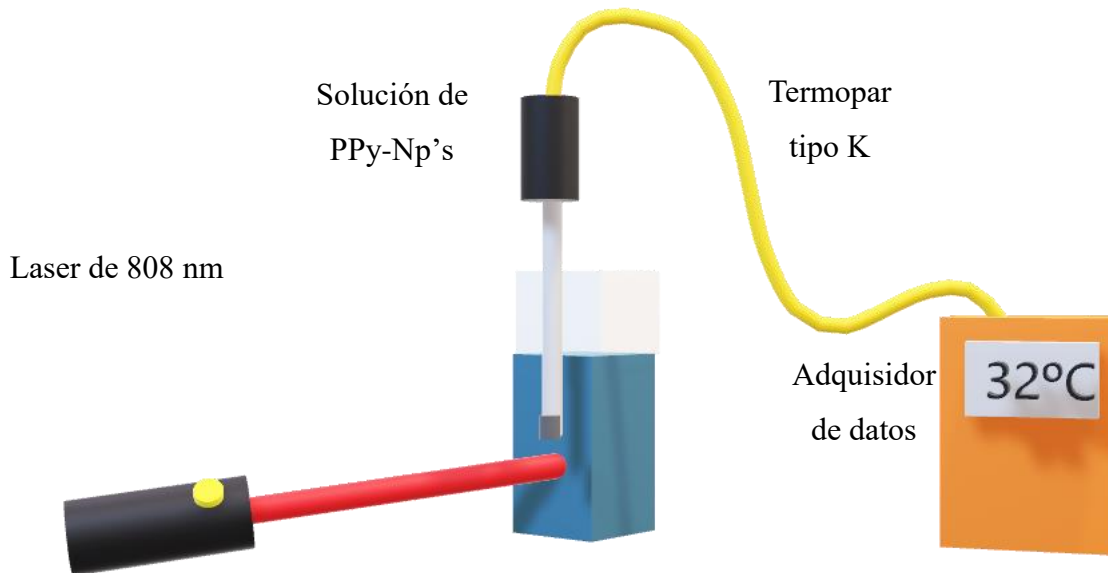


Figura 11. Esquema de los experimentos de calentamiento por irradiación láser.

CAPÍTULO 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este trabajo se sintetizaron y caracterizaron nanopartículas de polipirrol con aplicaciones fototérmicas. Llevándose a cabo la medición de parámetros como el tamaño de nanopartícula, su índice de polidispersidad (PDI), potencial Z y espectro UV-vis. Como parte complementaria a la caracterización del sistema obtenido se realizaron cambios en el pH del sistema de nanopartículas para observar si este provocaba algún cambio en las características antes mencionadas, siendo los pH de 4.2, correspondiente a la solución original, pH 6, pH 7.4, pH 8 y pH 10 los estudiados en este trabajo. A si mismo se realizaron ensayos de irradiación con un láser de 808 nm con una potencia de 1.5 W sobre soluciones de nanopartículas a concentraciones de 30 $\mu\text{g/mL}$, 15 $\mu\text{g/mL}$, 7.5 $\mu\text{g/mL}$, 3.75 $\mu\text{g/mL}$, 1.875 $\mu\text{g/mL}$ y 0 $\mu\text{g/mL}$ con el fin de observar los cambios de temperatura de estas soluciones.

4.1 Caracterización de nanopartículas de polipirrol

Llevada a cabo la síntesis de nanopartículas de polipirrol por la ruta química, en primer lugar, se procedió a realizar la caracterización de estas por la técnica de DLS y electroforesis por láser Doppler. En la Tabla 2 se muestran los resultados obtenidos de las caracterizaciones antes mencionadas. Con las condiciones experimentales utilizadas en este trabajo, se logró sintetizar un sistema de nanopartículas de polipirrol con un diámetro hidrodinámico promedio de 98.1 ± 1.79 nm; así mismo, los resultados nos indican que el sistema elaborado en este trabajo resulta ser homogéneo, obteniendo valores de PDI de 0.039 ± 0.02 .

En diversos trabajos que se pueden encontrar reportados en literatura se pueden encontrar preparaciones de nanopartículas de polipirrol en las que se obtienen tamaños de nanopartículas por debajo de los que se reportan en este trabajo, llegando a obtenerse tamaños de alrededor de 20 a 60 nm de diámetro (Hong et al., 2010; Zha et al., 2013). Sin embargo, los datos de la

caracterización por DLS resultantes de la síntesis de nanopartículas de polipirrol nos indican que se obtuvo un consorcio con buena polidispersidad de nanopartículas de polipirrol de un tamaño idóneo para su uso en aplicaciones médicas (Davis, 1997; Elsabahy and Wooley, 2012).

De la misma caracterización, se obtuvieron valores de potencial Z de 20 ± 2.09 mV. El potencial positivo aquí obtenido es característico de los grupos amino (Gabor, 2011), el cual está presente en la cadena polimérica de las nanopartículas de polipirrol (Wang, 2016). Los valores de potencial Z obtenidos nos indican que el sistema aquí elaborado cuenta con una buena estabilidad coloidal debido a fuerzas de repulsión electroestáticas para su uso en diversas aplicaciones médicas (Gabor, 2011).

Tabla 2. Tamaño, PDI y potencial Z de PPy Np's resultantes de la síntesis. n=3

Material	Tamaño (d.nm)	PDI	Potencial Z (mV)
PPy Np's	98.0 \pm 1.8	0.04 \pm 0.02	20 \pm 2.1

4.2 Caracterización espectrofotométrica de las nanopartículas

Como complemento a la caracterización, se realizaron barridos UV-vis de soluciones de nanopartículas de polipirrol con el fin de observar alguna banda característica de este tipo de material. Las soluciones medidas en este estudio corresponden a las concentraciones de 36 $\mu\text{g/mL}$, 18.3 $\mu\text{g/mL}$, 9.15 $\mu\text{g/mL}$, 4.575 $\mu\text{g/mL}$, 2.2875 $\mu\text{g/mL}$, 1.1437 $\mu\text{g/mL}$, 0.5718 $\mu\text{g/mL}$, 0.2859 $\mu\text{g/mL}$, 0.1429 $\mu\text{g/mL}$ y 0.0714 $\mu\text{g/mL}$.

En la Figura 12 se muestran los barridos UV-vis realizados, en donde se puede observar que las nanopartículas de polipirrol sintetizadas cuentan con una amplia banda de absorción, la cual se extiende desde los 600 hasta los 900 nm, quedando situada dentro del espectro de luz del infrarrojo cercano (Wang, 2016). Así mismo, en la figura X se muestra un acercamiento a los barridos a partir de la concentración de 2.2875 $\mu\text{g/mL}$ observándose que aun a concentraciones muy bajas el espectro característico de las nanopartículas se conserva. Los resultados mostrados en la Figura 12 son comparables a los obtenidos por (Zha et al., 2013), en donde se observan las

mismas bandas de absorbancia en el espectro UV-vis, la primera que va desde alrededor de los 300 nm hasta los 550 nm y una segunda que va desde los 600 hasta los 900 nm, correspondiente al espectro del infrarrojo cercano.

Así mismo, se muestra en la Figura 13 la curva de calibración de las nanopartículas de polipirrol obtenida. Esta curva presenta un buen ajuste con un coeficiente de correlación (R^2) de 0.9991 por lo que fue posible, con ayuda de la ecuación de la recta obtenida, medir con bastante exactitud la concentración de nanopartículas con las que se realizaron los experimentos de caracterización, evaluación del efecto del pH y análisis fototérmico.

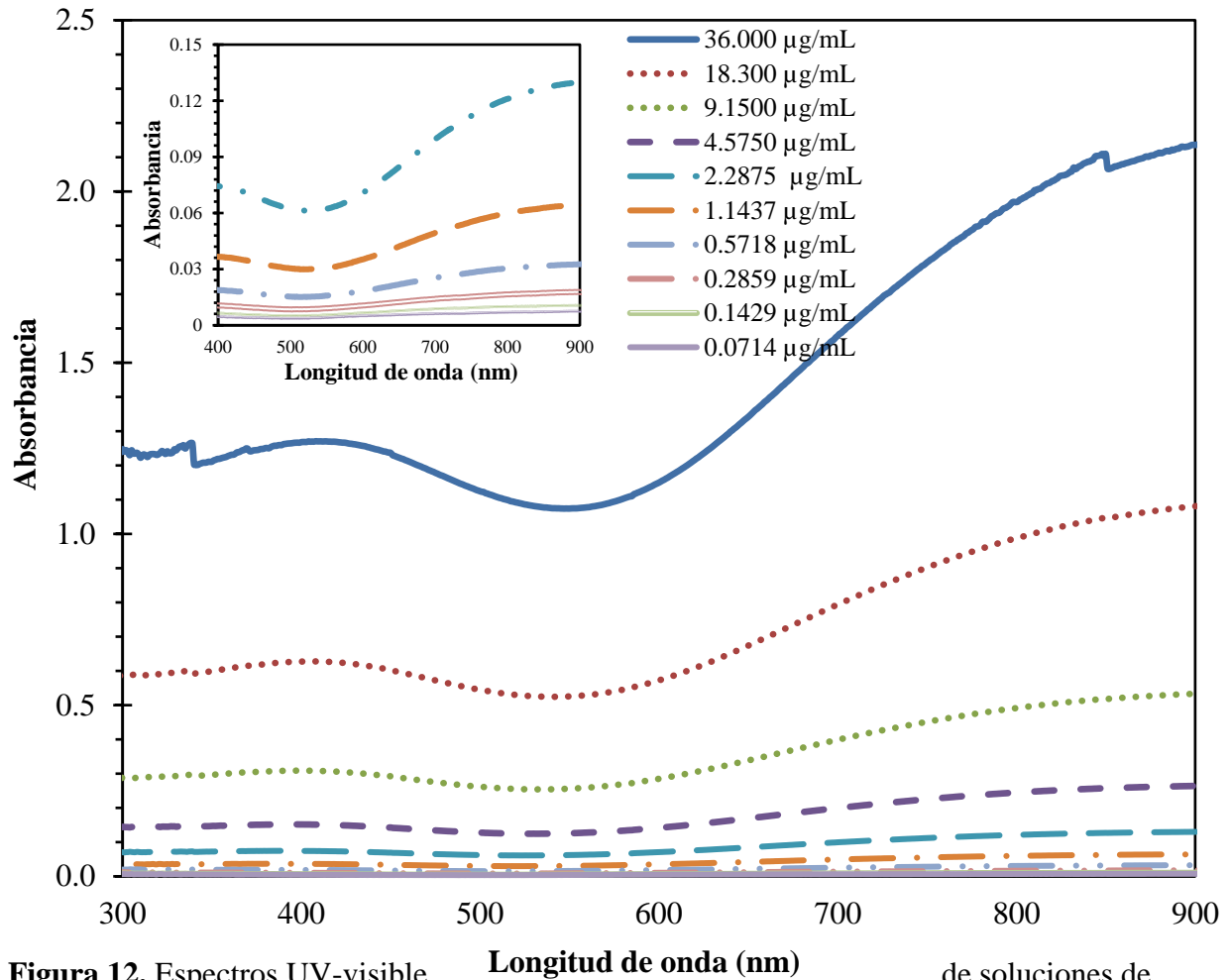


Figura 12. Espectros UV-visible de soluciones de nanopartículas de polipirrol a diferentes concentraciones. $n=3$

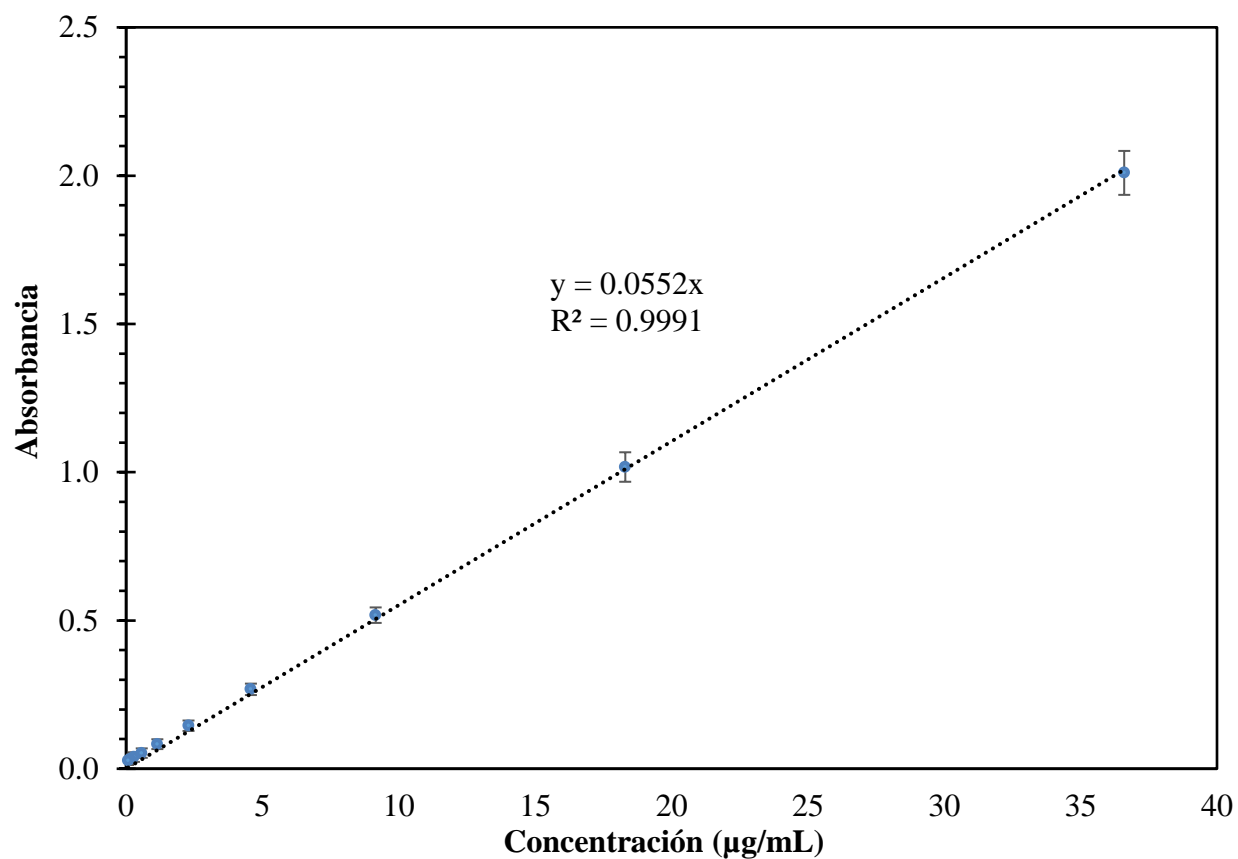


Figura 13. Curva de calibración de PPy Np's a una longitud de onda de 800 nm. Los puntos representan a los datos experimentales y la línea punteada a un ajuste lineal. $n=3$

4.3 Efecto del pH de la solución sobre las nanopartículas

En este estudio se llevó a cabo la evaluación del efecto del pH sobre las características finales de las nanopartículas de polipirrol como: tamaño, PDI, potencial Z, y espectro UV-vis. Esto con el fin de conocer qué tipo de cambios presentarían las características finales del sistema. Dado que se planea utilizar este tipo de sistema en aplicaciones biológicas es necesario conocer las características que tendría el sistema aquí preparado para pensar en posibles interacciones que este podría llegar a tener con agentes biológicos. Los pH que se estudiaron fueron los pH de 4.2, que fue el pH resultante de la síntesis de nanopartículas, pH 6, pH 7.4 intentando simular el pH fisiológico, pH 8 y pH 10.

4.3.1 Efecto del pH sobre tamaño y PDI de nanopartículas de polipirrol

En la Figura 14 se muestran el diámetro hidrodinámico e índices de polidispersidad (PDI) que se obtuvieron al realizar cambios de pH a soluciones de nanopartículas de polipirrol. Se observó que no se produce ningún cambio significativo en el tamaño de nanopartículas conforme se aumenta el pH de las soluciones de nanopartículas de polipirrol desde un pH de 4.2 a un pH de 8, manteniendo su tamaño por debajo de los 100 nm. Sin embargo, en la misma figura, se observa que al realizar la medición de tamaño de la solución a un pH de 10 el tamaño promedio de las nanopartículas aumenta levemente. A sí mismo se encuentra un comportamiento similar con el PDI de las nanopartículas, el cual incrementa levemente en la solución de pH 10. Los resultados obtenidos de tamaño y PDI obtenidos de la caracterización podrían indicar la presencia de la formación de pequeños aglomerados al llevar a una solución de nanopartículas de polipirrol a un pH de 10. En el trabajo elaborado por (Liu et al., 2018) en el que al resuspender nanopartículas de polipirrol en soluciones de diferentes pH, los cambios de tamaño e índice de polidispersidad que se presentan son mínimos. Estos cambios en el tamaño de nanopartículas y PDI pueden estar asociados al proceso de protonación por el que pasa la cadena polimérica del polipirrol (Zhang and Bai, 2003), provocando así cambios de cargas superficiales y por ende, en su estabilidad. Lo antes mencionados puede ser respaldado por los resultados obtenidos en el punto siguiente.

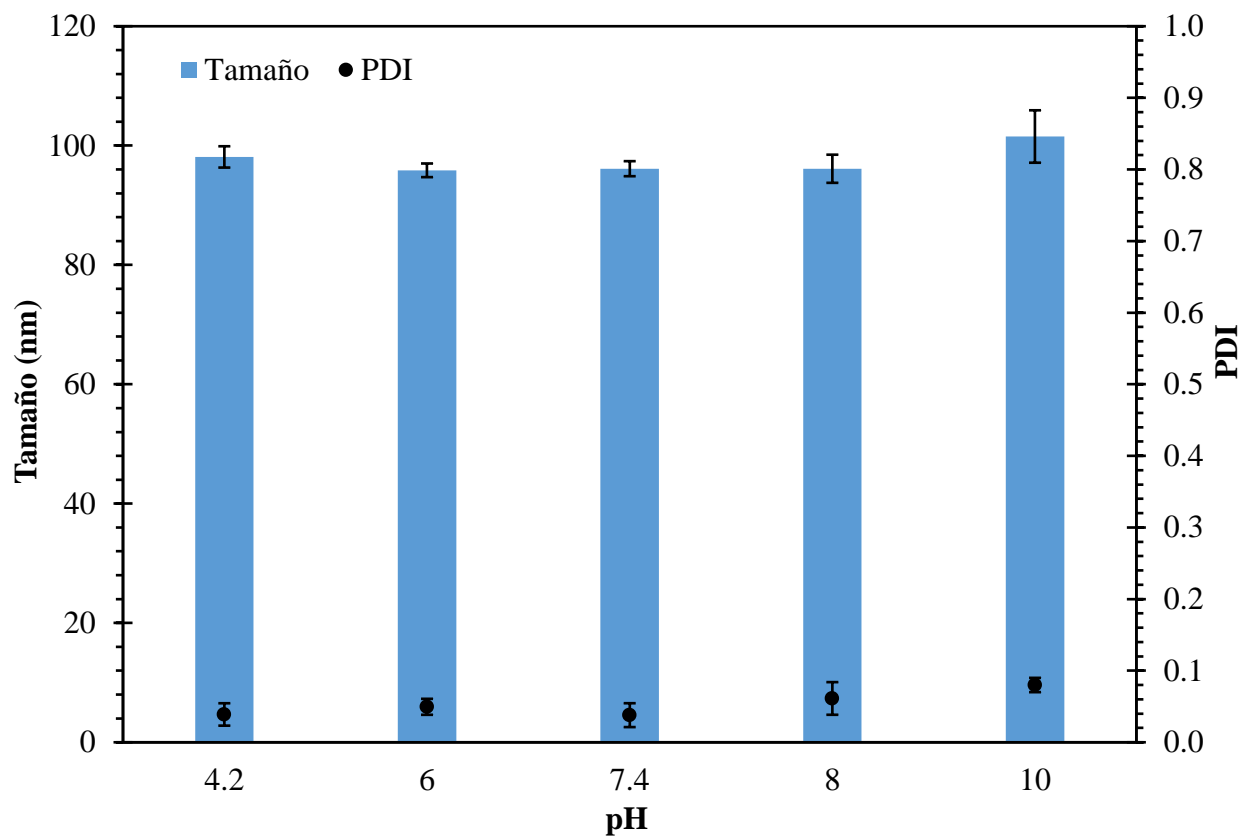


Figura 14. Diámetro hidrodinámico y PDI de las nanopartículas de polipirrol a diferentes pH. Los puntos representan los valores de índice de polidispersidad y las barras los diámetros hidrodinámicos de las nanopartículas n=3

4.3.2 Efecto del pH sobre el potencial Z de nanopartículas de polipirrol

En la Figura 15 se muestra el potencial Z obtenido al realizar cambios de pH a soluciones de nanopartículas de polipirrol. En los resultados obtenidos se observa un claro comportamiento en el que se aprecia la disminución del parámetro de potencial Z de las nanopartículas de polipirrol al realizar cambios en el pH de las soluciones de nanopartículas. Encontrándose que al aumentar el pH de la solución original de nanopartículas (la correspondiente a pH 4.2) el potencial Z de estas decrece poco a poco llegando inclusive a pasar de un potencial Z positivo de 20 ± 2.09 a un potencial Z negativo de -4.67 ± 1.34 . Esto debido al proceso de desprotonación que se presenta en la cadena polimérica de las nanopartículas de polipirrol (Zhang and Bai, 2003). De los datos mostrados en la misma figura, se puede inferir que el punto isoeléctrico, el valor de pH donde las cargas eléctricas es igual a cero, se encuentra entre el pH 8 y 10. En el trabajo elaborado por De Marcos & Wolfbeis, 1996, en donde elaboraron el estudio del pH sobre un sensor óptico a base de películas delgadas del polímero polipirrol mediante la oxidación química de su monómero pirrol encuentran que el valor del punto isoeléctrico de estas películas del material polimérico se encuentra alrededor del pH 8.66. Siguiendo el gráfico de la Figura 15, podemos notar que es entre el rango de valores de entre pH 8 y pH 10 en donde se da el cambio del potencial Z de las nanopartículas de polipirrol, lo cual nos da una aproximación al valor del punto isoeléctrico que se tiene en las nanopartículas de polipirrol aquí preparadas. En la Tabla 3 se muestra un resumen de los resultados de tamaño, PDI y potencial Z obtenido de las nanopartículas de polipirrol al realizarles cambios en su pH. Mismos que corresponden a los valores de los gráficos de la Figura 14 y Figura 15.

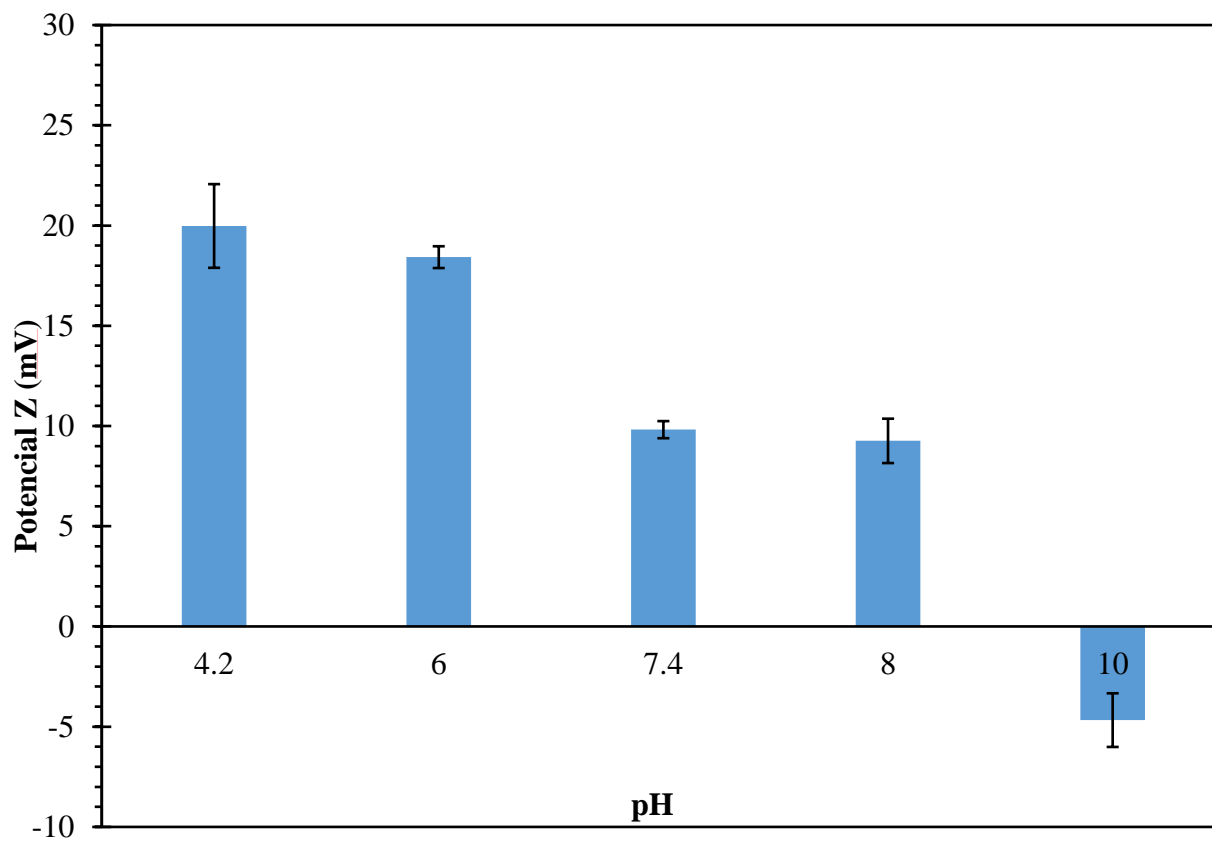


Figura 15. Potencial Z de nanopartículas de polipirrol en soluciones de agua a diferentes pH.
n=3

Tabla 3. Tamaño, PDI y potencial Z de soluciones de PPy Np's a diferentes pH.

pH	Tamaño (d.nm)	PDI	Potencial Z (mV)
4.2	98 ± 2	0.039 ± 0.016	20.0 ± 2.1
6.0	96 ± 1	0.050 ± 0.011	18.4 ± 0.5
7.4	96 ± 1	0.038 ± 0.017	9.8 ± 0.4
8.0	96 ± 2	0.061 ± 0.023	9.3 ± 1.1
10.0	102 ± 4	0.080 ± 0.010	-4.7 ± 1.3

4.3.3 Efecto del pH sobre el espectro UV-vis de nanopartículas de polipirrol

Posterior al análisis del efecto del pH sobre el tamaño, PDI y potencia Z, se procedió a analizar el efecto que tiene el realizar cambios de pH a soluciones de nanopartículas de polipirrol sobre su espectro UV-visible. Al observar los barridos UV-vis de las soluciones de nanopartículas de polipirrol presentes en la Figura 16 se puede observar que al realizar cambios de pH a estas, el espectro UV-visible característico de las nanopartículas de polipirrol no sufre un cambio en su forma, sin embargo es posible notar que este mismo espectro tiene un recorrimiento de sus bandas de absorción hacia longitudes de onda más pequeñas conforme se va aumentando el pH de las soluciones de nanopartículas de polipirrol. Al mismo tiempo que el espectro UV-vis característico tiene un recorrimiento hacia longitudes de onda más pequeñas, la absorbancia máxima de las nanopartículas de polipirrol presenta un ligero aumento al pasar de un pH ácido a uno básico.

En literatura se ha demostrado que como resultado de la polimerización química del monómero pirrol utilizando FeCl_3 , se obtiene el polímero polipirrol, con una fórmula empírica de $(\text{C}_4\text{H}_3\text{NCl}_{0.3}\text{O}_{0.9})_n$ (De Marcos and Wolfbeis, 1996). Bidan, 1992, en su trabajo, asume que el polímero polipirrol, es un complejo de especies iónicas, en donde la cadena principal lleva consigo cargas positivas y un anión que actúa como dopante, siendo este el ion cloruro para el caso en el que se lleva a cabo la polimerización con FeCl_3 . Además de las especies antes mencionadas, el polipirrol lleva consigo una fracción de oxígeno, la cual se encuentra presente en forma de agua, pero al mismo tiempo en forma de grupos hidroxilos, los cuales se encuentran unidos a los anillos del pirrol. Siendo esta última especie, los grupos hidroxilos, a los que se le asocia el cambio en el espectro UV-vis del polímero polipirrol, ya que al realizar cambios de pH a las soluciones del polímero, los grupos sufren un proceso de disociación, cambiando así el espectro de las soluciones de polipirrol (De Marcos and Wolfbeis, 1996). Como complemento a lo anterior mencionado, en la Figura 17, se presentan las longitudes de onda a las que se dieron las absorbancias máximas de las soluciones de polipirrol, notándose que estas tienen un recorrido hacia longitudes de onda más cortas.

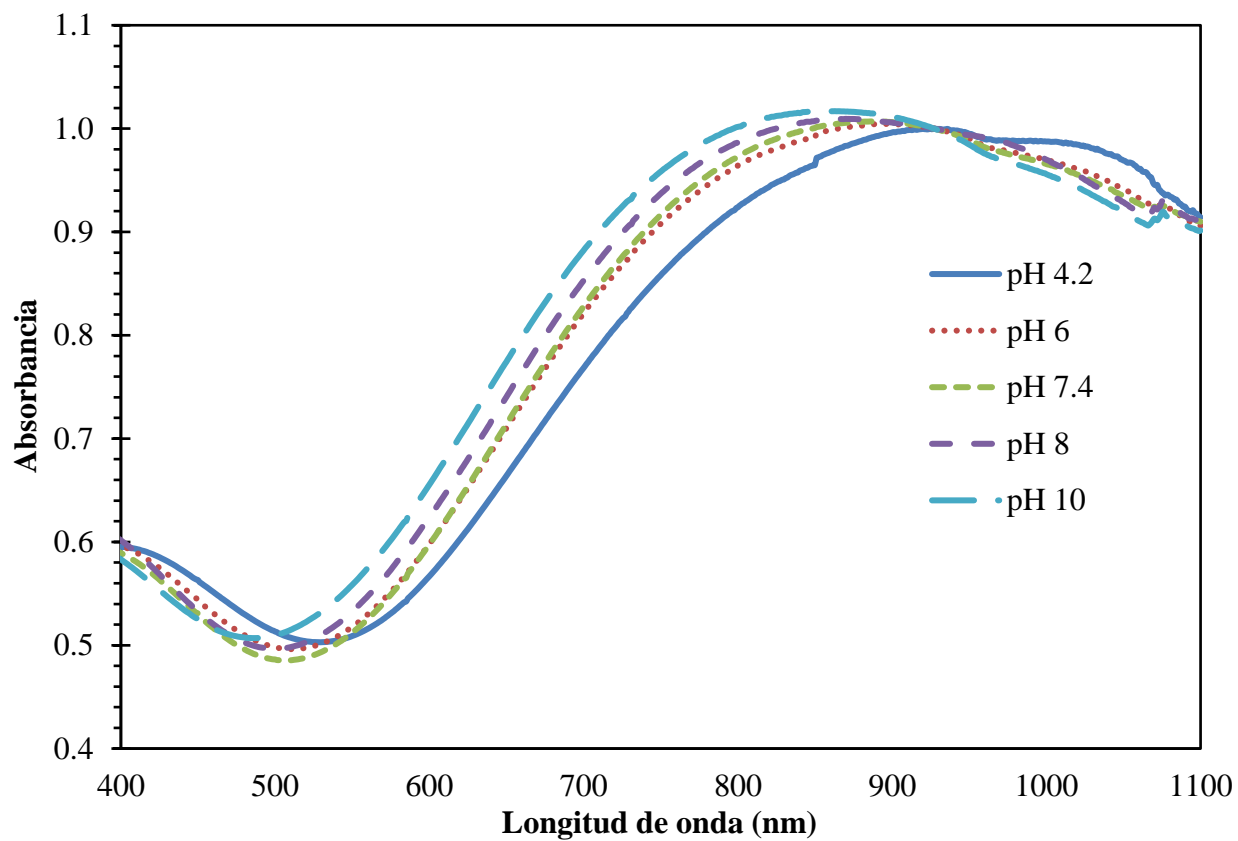


Figura 16. Espectros UV-vis de las nanopartículas de polipirrol a diferentes pH. n=3

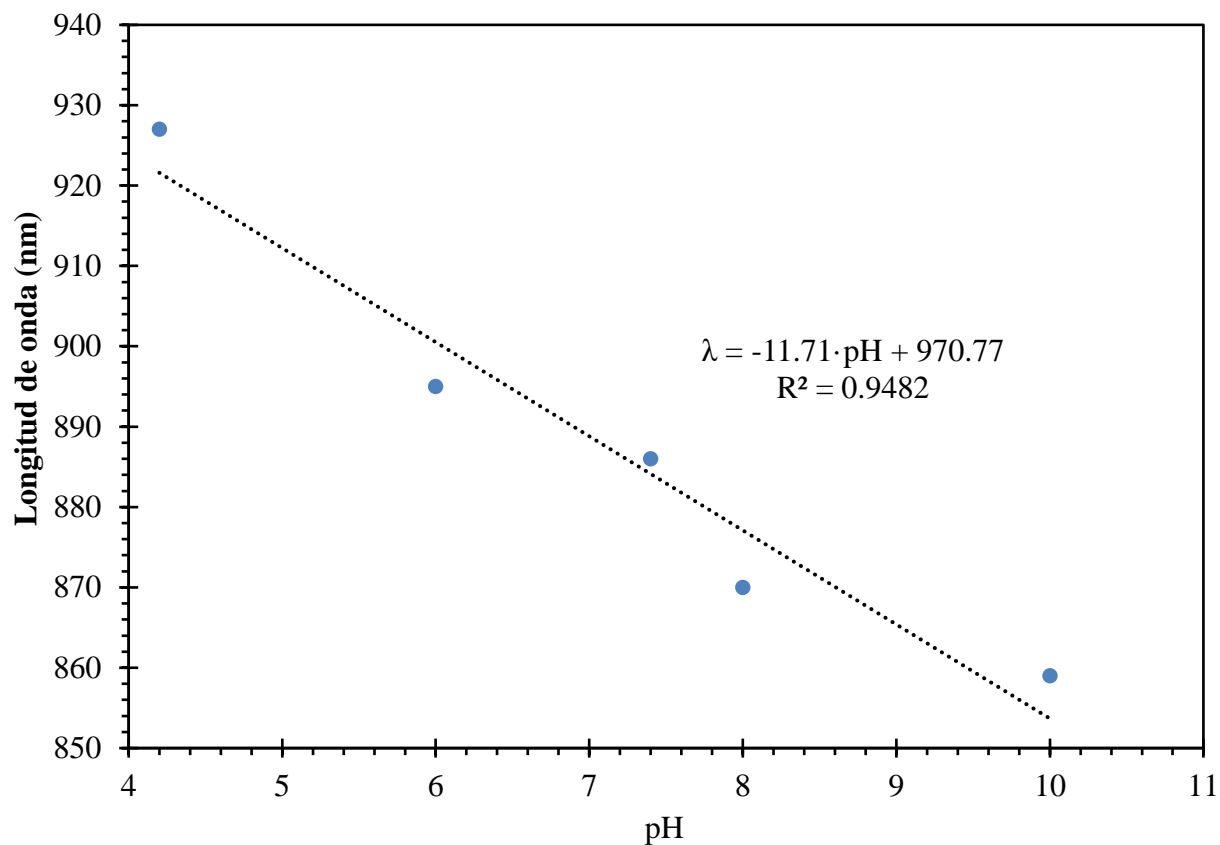


Figura 17. Variación del máximo de absorción de las nanopartículas de polipirrol a diferentes pH. Los puntos representan a los datos experimentales y la línea punteada a un ajuste lineal $n=3$.

4.4 Estudio de calentamiento de las PPy Np's

Finalizado el análisis del efecto del pH sobre las características de las PPy Np's como: tamaño, PDI, potencial Z y espectro UV-vis, se decidió realizar estudios de calentamiento de soluciones de diferentes concentraciones de PPy Np's al ser irradiadas con un láser a una longitud de onda de 808 nanómetros usando una intensidad de 1.5 W utilizando un medio acuoso a pH de 7.4 como medio de suspensión de las PPy Np's, buscando dar un mejor acercamiento a las condiciones fisiológicas del cuerpo humano.

En la Figura 18 se muestran los cambios de temperatura de las soluciones de PPy Np's al ser irradiadas con un laser de 808 nm a una intensidad de 1.5 W en un medio de pH 7.4. Encontrándose que la temperatura alcanzada depende claramente de la concentración de PPy Np's presente en la solución a analizar. A su vez, se observa que la muestra de control, correspondiente a una concentración de 0 $\mu\text{g/mL}$ de PPy NP's, al ser irradiada con el laser, no sufre un incremento de temperatura significativo, indicando así que la temperatura que presentan las demás soluciones es debido a la absorción de la luz por parte de las PPy Np's. En la misma figura, se puede apreciar que al realizar el calentamiento de las PPy Np's, la temperatura comienza a llegar a un plató, una temperatura de equilibrio, a un tiempo de 20 minutos, donde se presentan cambios mínimos de temperatura. Y una vez retirada la irradiación laser, se puede observar que la temperatura alcanzada por las soluciones comienza a desender rápidamente, indicando así que no hay una retención de energía por parte de las PPy Np's. Estos resultados son comparables a los obtenidos por Zha et al., 2013, donde se obtuvieron temperaturas alrededor de los 55°C (Siendo un ΔT de aproximadamente 35°C), para el caso de una solución de 40 $\mu\text{g/mL}$ y usando una potencia de laser de 2W. Sin embargo, en los resultados obtenidos por Zha et al., 2013, los tiempos en los que se alcanzan las temperaturas máximas son de 10 minutos. La diferencia de tiempos podría estar ligada a los tamaños de las PPy Np's utilizadas, dado que en el trabajo aquí elaborado se utilizaron PPy Np's de alrededor 100 nm, mientras que en el trabajo de Zha et al., 2013 se utilizaron PPy Np's de alrededor de 50 nm.

Plieth, 2008, comenta que la propiedad de conductividad de los polimeros conductores en su estado oxidado no es un fenomeno complejo de explicar. Sin embargo, esta propiedad se la atribuyen a la estructura quimica que eso polimeros presentan, siendo esta una estrucutra en la que en la cadena principal se encuentran dobles enlaces alternados. Pudiendo esta cambiar de una forma benzoica a una quinoidica. Estas dos estructuras son características de los polimeros ocnductores, las cuales tienen diferentes energias. Uno de los fenomenos sugeridos para explicar el comportamiento de conductividad entre los polimeros son los estados de polaron-bipolaron que ocurre en la cadena polimerica, lo que facilita el movimiento de electrones en la estructura de los polimeros que presentan este fenomeno (Heeger, 2001).

De los datos de la figura anterior, se construyó la Figura 19, en la cual se presentan las diferencias de temperatura maxima que se obtuvieron de las soluciones de las PPy Np's, observandose que la temperatura maxima de las soluciones comienza a aumentar de manera lineal cuando se analizan las soluciones que van desde concentraciones de 0 $\mu\text{g/mL}$ hasta los 7.5 $\mu\text{g/mL}$, para despues seguir una tendencia polinomial para las concentraciones de 15 $\mu\text{g/mL}$ y 30 $\mu\text{g/mL}$ de PPy Np's. Esto puede dar incapie a pensar en que las soluciones de estas dos ultimas concentraciones comienzan a tener una reduccion en su aprovechamiento de la luz captada por las PPy Np's debido a una saturacion de la solucion, evitando asi el contacto de laser con cierta parte de la poblacion de las PPy Np's.

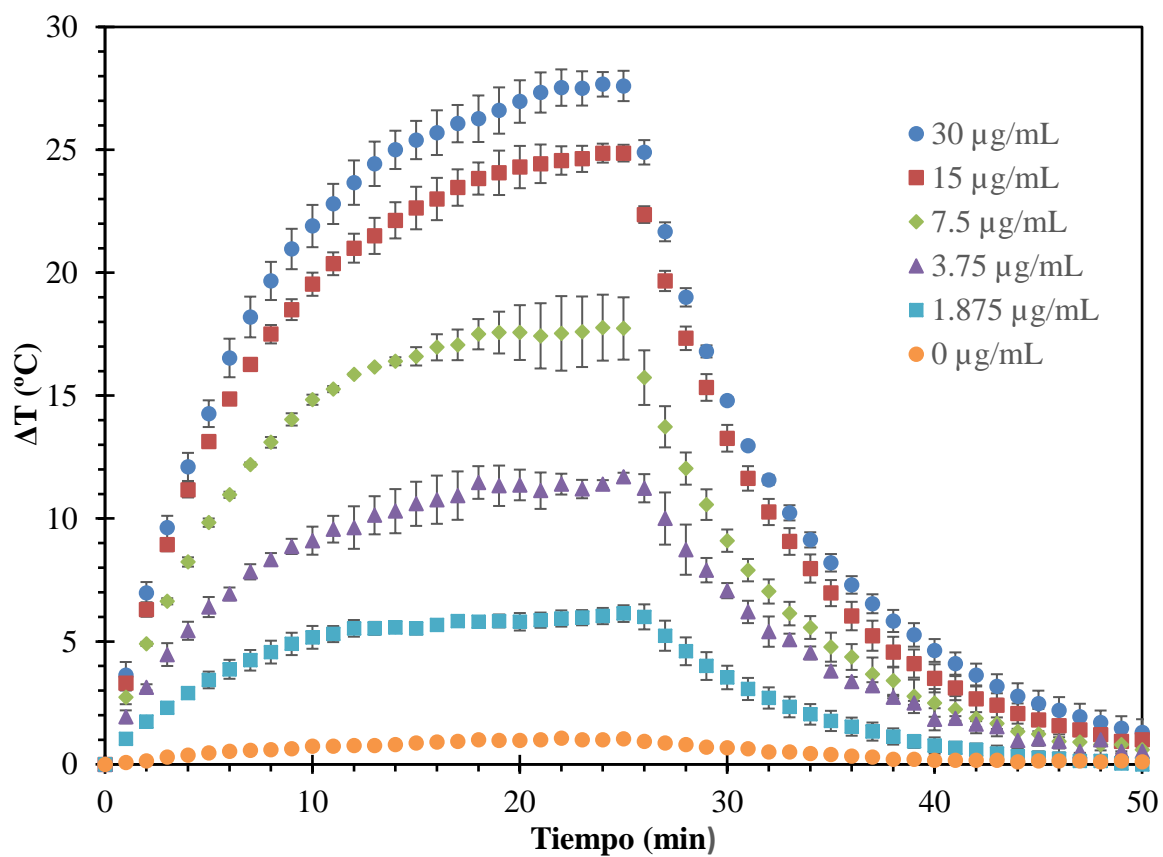


Figura 18. Estudio de calentamiento de PPy Np's a pH 7.4 por irradiación láser de 808 nm a 1.5W. n=3.

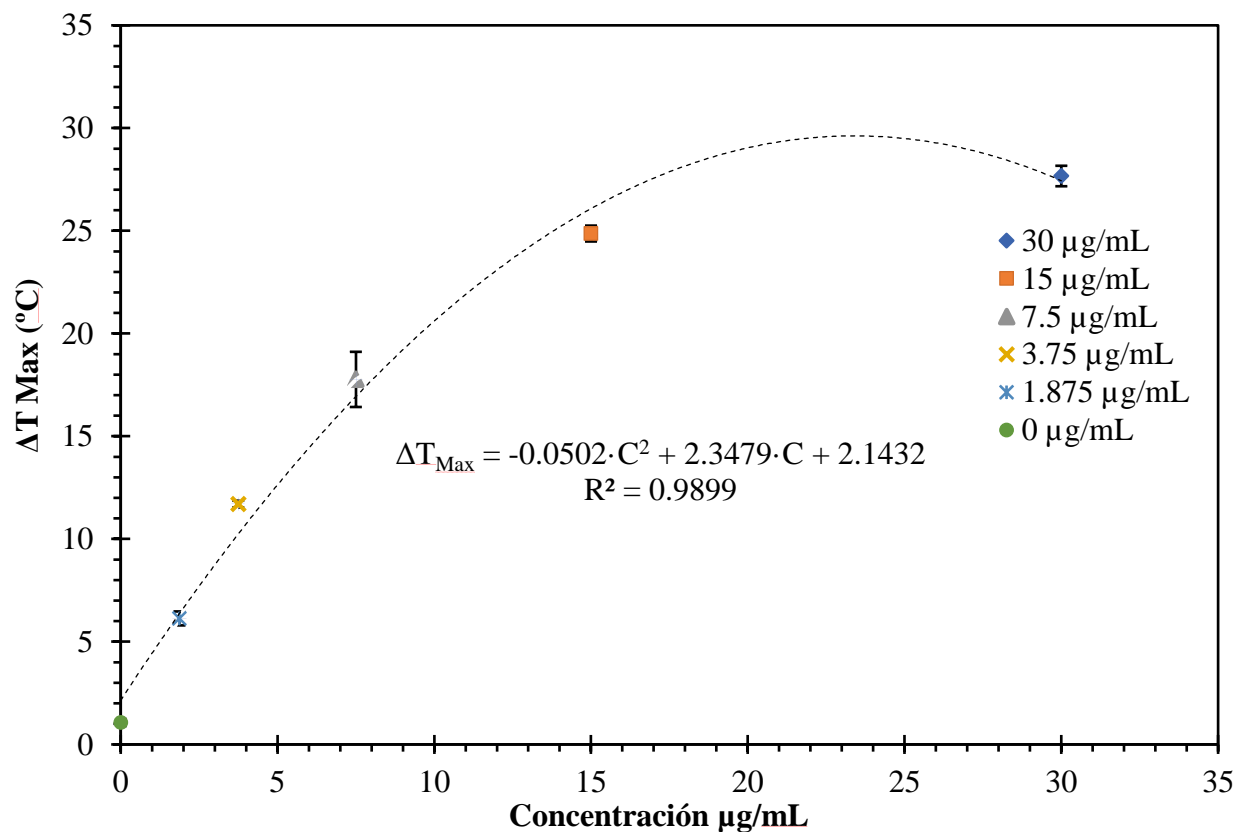


Figura 19. ΔT_{Max} de las PPy Np's a diferentes concentraciones al ser irradiadas con un láser de 808 nm a 1.5W. n=3

CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

Se logro sintetizar con éxito nanopartículas de polipirrol con un diametro hidrodinamico apto para su uso en aplicaciones mesicas mediante la oxidación química de su precursor monómero pirrol. Las nanopartículas de polipirrol presentan absorbancia en la region del infrarrojo cercano del espectro electromagnetico, la cual es una caracteristica favorable para su uso en aplicaciones medicas ya que es en este rango donde se encuentra situada una de las ventanas biologicas. Asimismo, existe una proporción lineal entre la concentracion de las nanoparticulas de polipirrol y la absorbancia de la solucion. En el rango de estudio, los tamaños de las nanoparticulas de polipirrol no sufren una variacion el realizar cambios en el pH la solucion. Es posible realizar cambios en la carga superficial de las nanoparticulas de polipirrol mediante cambios en el pH del medio en el que se encuentren en suspension, resultando en una reduccion de la carga superficial al aumentar el valor de pH de la solucion. Asimismo, estos cambios de pH provocan cambios en el espectro UV-visible de las soluciones de nanoparticulas de polipirrol, permitiendo modificar en cierto rango la banda de absorcion que tiene lugar en el infrarrojo cercano, haciendo recorrer esta banda a longitudes de onda mas cortas. Mientras que los estudios de calentamiento por irradiacion laser a una longitud de onda de 808 nm muestran que es posible lograr incrementos de temperatura favorables para el uso de este tipo de material en terapias fototermicas al realizar cambios en la concentracion de nanoparticulas de polipirrol en solucion. Con las evaluaciones llevadas a cabo en este trabajo se podría alterar las carateristicas fisicoquimicas de las nanoparticulas de polipirrol, pudiendo hacer modificaciones a las mismas para mejorar su eficacia a la hora de llevar este sistema a su uso en aplicaciones medicas.

5.2 Recomendaciones

- Se recomienda realizar caracterización por técnicas de microscopia SEM o TEM para realizar una comparativa con los resultados obtenidos por DLS y observar morfología.
- Se recomienda hacer variaciones en la relación molar del monómero y agente oxidante buscando observar si se dan variaciones en el tamaño de las nanopartículas.
- Se recomienda estudiar la polimerización con peróxido de hidrogeno, buscando mejorar la biocompatibilidad del sistema final de nanopartículas.
- Se recomienda realizar los estudios de calentamiento en un sistema radial, para su facilitación al realizar un análisis.
- Se recomienda realizar el encapsulamiento de compuestos activos de cargas opuestas a las nanopartículas de polipirrol.
- Se recomienda la preparación de un compuesto polipirrol-PLGA y realizar su caracterización para observar posibles aplicaciones.

REFERENCIAS

- Ahmad, R., Fu, J., He, N., Li, S., 2016. Advanced Gold Nanomaterials for Photothermal Therapy of Cancer 16, 67–80. <https://doi.org/10.1166/jnn.2016.10770>
- Alexandr Shimko, Anastasia Povolotckaia, Aelxandra Mikhaylova, 2014. Zeta potential measurement principle (Laser Doppler Electrophoresis) [WWW Document]. Cent. Opt. laser Mater. Res. URL <http://laser.spbu.ru/en/research-eng/dzeta-eng.html> (accessed 5.3.17).
- Avci, I.A., Altay, B., Cavusoglu, F., Cal, A., Mumcu, N., Eren, D.C., Oz, O., Altin, A., Karaoglanoglu, O., Buberçi, A., 2019. Evaluation of the Efficacy of the Three-Component Health Care Management Program HEWCOT in Colorectal Cancer Patients Receiving Chemotherapy. J. Cancer Educ. <https://doi.org/10.1007/s13187-018-1461-2>
- Bidan, G., 1992. Electroconducting conjugated polymers: New sensitive matrices to build up chemical or electrochemical sensors. A review. Sensors Actuators B. Chem. 6, 45–56. [https://doi.org/10.1016/0925-4005\(92\)80029-W](https://doi.org/10.1016/0925-4005(92)80029-W)
- Bousalem, S., Mangeney, C., Chehimi, M.M., Basinska, T., Miksa, B., Slomkowski, S., 2004. Synthesis, characterization and potential biomedical applications of N-succinimidyl ester functionalized, polypyrrole-coated polystyrene latex particles. Colloid Polym. Sci. 282, 1301–1307. <https://doi.org/10.1007/s00396-004-1065-8>
- Burlaka, A., Lukin, S., Prylutska, S., Remeniak, O., Prylutsky, Y., Shuba, M., Maksimenko, S., Ritter, U., Scharff, P., 2010. Hyperthermic effect of multi-walled carbon nanotubes stimulated with near infrared irradiation for anticancer therapy: In vitro studies. Exp. Oncol. 32, 48–50.
- Caccamo, A.E., Desenzani, S., Belloni, L., Borghetti, A.F., 2006. Nuclear Clusterin Accumulation During Heat Shock Response: Implications for Cell Survival and Thermo-Tolerance Induction in Immortalized and Prostate Cancer Cells. J. Cell. Physiol. 207, 581–588. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jcp.20561>
- Cetiner, S., Kalaoglu, F., Karakas, H., Sarac, A.S., 2010. Electrospun Nanofibers of Polypyrrole-Poly(Acrylonitrile-co-Vinyl Acetate). Text. Res. J. 80, 1784–1792. <https://doi.org/10.1177/0040517510365953>
- Chandler, G.K., Pletcher, D., 1986. The electrodeposition of metals onto polypyrrole films from aqueous solution. J. Appl. Electrochem. 16, 62–68. <https://doi.org/10.1007/BF01015984>
- Chen, S. -A, Tsai, Y. -C, 1989. Electrochemical polymerization of pyrrole on a fabric. Die Angew. Makromol. Chemie 169, 153–157. <https://doi.org/10.1002/apmc.1989.051690114>
- Chiang, C.K., Fincher, J., Park, Y.W., Heeger, A.J., 1997. Electrical Conductivity in Doped Polyacetylene. Phys. Rev. Lett. 39, 311–316. <https://doi.org/10.1007/BF00255123>
- Chicheł, A., Skowronek, J., Kubaszewska, M., Kanikowski, M., 2007. Hyperthermia - Description of a

- method and a review of clinical applications. *Reports Pract. Oncol. Radiother.* 12, 267–275. [https://doi.org/10.1016/S1507-1367\(10\)60065-X](https://doi.org/10.1016/S1507-1367(10)60065-X)
- Davis, S.S., 1997. Biomedical applications of nanotechnology - implications for drug targeting and gene therapy. *Trends Biotechnol.* 15, 217–224. [https://doi.org/10.1016/S0167-7799\(97\)01036-6](https://doi.org/10.1016/S0167-7799(97)01036-6)
- De Marcos, S., Wolfbeis, O.S., 1996. Optical sensing of pH based on polypyrrole films. *Anal. Chim. Acta* 334, 149–153. [https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(96\)00290-5](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(96)00290-5)
- Diaz, A.F., Kanazawa, K.K., Gardini, G.P., 1979. Electrochemical polymerization of pyrrole. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 635, 635–636. <https://doi.org/10.1039/C39790000635>
- Dongqing Li, 2008. *Encyclopedia of Microfluidics and Nanofluidics*, Mechanical Engineering. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-48998-8>
- Du, X., Zhao, C., Zhou, M., Ma, T., Huang, H., Jaroniec, M., Zhang, X., Qiao, S.Z., 2017. Hollow Carbon Nanospheres with Tunable Hierarchical Pores for Drug, Gene, and Photothermal Synergistic Treatment. *Small* 13, 1–11. <https://doi.org/10.1002/sml.201602592>
- Elsabahy, M., Wooley, K.L., 2012. Design of polymeric nanoparticles for biomedical delivery applications. <https://doi.org/10.1039/c2cs15260f>
- Gabor, F., 2011. “Characterization of Nanoparticles Intended for Drug Delivery.” *Sci. Pharm.* 79, 701–702. <https://doi.org/10.3797/scipharm.br-11-01>
- Goldburg, W.I., 1999. Dynamic light scattering. *Am. J. Phys.* 67, 1152. <https://doi.org/10.1119/1.19101>
- Gutiérrez-Valenzuela, C., Guerrero-Germán, P., Tejeda-Mansir, A., Esquivel, R., Guzmán-Z, R., Lucero-Acuña, A., 2016. Folate Functionalized PLGA Nanoparticles Loaded with Plasmid pVAX1-NH36: Mathematical Analysis of Release. *Appl. Sci.* 6, 364. <https://doi.org/10.3390/app6120364>
- Hamblin, M.R., 2016. Antimicrobial photodynamic inactivation: a bright new technique to kill resistant microbes. *Curr. Opin. Microbiol.* 33, 67–73. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2016.06.008>
- Han, H., Huang, Z., Lee, W., 2014. Metal-assisted chemical etching of silicon and nanotechnology applications. *Nano Today* 9, 271–304. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2014.04.013>
- Heeger, A.J., 2001. Semiconducting and Metallic Polymers: The Fourth Generation of Polymeric Materials 2591–2611. https://doi.org/10.1007/978-1-4302-7226-7_6
- Hegyí, G., Szigeti, G.P., Szász, A., 2013. Hyperthermia versus oncothermia: Cellular effects in complementary cancer therapy. *Evidence-based Complement. Altern. Med.* 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/672873>
- Hong, J.Y., Yoon, H., Jang, J., 2010. Kinetic study of the formation of polypyrrole nanoparticles in water-soluble polymer/metal cation systems: A light-scattering analysis. *Small* 6, 679–686. <https://doi.org/10.1002/sml.200902231>
- Hunter, R.J., 1981. *Zeta potential in colloid science: principles and applications*, Colloid science CN -

QD549 .H95 1981. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-361961-7.50004-3>

- Jain, P.K., Huang, X., El-Sayed, I.H., El-Sayed, M.A., 2008. Noble metals on the nanoscale: Optical and photothermal properties and some applications in imaging, sensing, biology, and medicine. *Acc. Chem. Res.* 41, 1578–1586. <https://doi.org/10.1021/ar7002804>
- Jaque, D., Martínez Maestro, L., del Rosal, B., Haro-Gonzalez, P., Benayas, A., Plaza, J.L., Martín Rodríguez, E., García Solé, J., 2014. Nanoparticles for photothermal therapies. *Nanoscale* 6, 9494–9530. <https://doi.org/10.1039/C4NR00708E>
- Kakkar, A., Traverso, G., Farokhzad, O.C., Weissleder, R., Langer, R., 2017. Evolution of macromolecular complexity in drug delivery systems. *Nat. Rev. Chem.* 1, 1–18. <https://doi.org/10.1038/s41570-017-0063>
- Kaloni, T.P., Giesbrecht, P.K., Schreckenbach, G., Freund, M.S., 2017. Polythiophene: From Fundamental Perspectives to Applications. *Chem. Mater.* 29, 10248–10283. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.7b03035>
- Kikuchi, T., Mogi, M., Okabe, I., Okada, K., Goto, H., Sasaki, Y., Fujimura, T., Fukuda, M., Mitani, A., 2015. Adjunctive application of antimicrobial photodynamic therapy in nonsurgical periodontal treatment: A review of literature. *Int. J. Mol. Sci.* 16, 24111–24126. <https://doi.org/10.3390/ijms161024111>
- Kim, D.G., Jeong, Y. Il, Choi, C., Roh, S.H., Kang, S.K., Jang, M.K., Nah, J.W., 2006. Retinol-encapsulated low molecular water-soluble chitosan nanoparticles. *Int. J. Pharm.* 319, 130–138. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.03.040>
- Kim, D.H., Richardson-Burns, S.M., Hendricks, J.L., Sequera, C., Martin, D.C., 2007. Effect of immobilized nerve growth factor on conductive polymers: Electrical properties and cellular response. *Adv. Funct. Mater.* 17, 79–86. <https://doi.org/10.1002/adfm.200500594>
- Lepock, J.R., Cheng, K.H., Al-qysi, H., Sim, I., Koch, C.J., Kruuv, J., 2009. Hyperthermia-induced inhibition of respiration and mitochondrial protein denaturation in CHL cells. *Int. J. Hyperth.* 3, 123–132. <https://doi.org/10.3109/02656738709140380>
- Li, Y., Neoh, K.G., Kang, E.T., 2004. Plasma protein adsorption and thrombus formation on surface functionalized polypyrrole with and without electrical stimulation. *J. Colloid Interface Sci.* 275, 488–495. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2004.02.060>
- Li, Z., Huang, H., Tang, S., Li, Y., Yu, X.F., Wang, H., Li, P., Sun, Z., Zhang, H., Liu, C., Chu, P.K., 2016. Small gold nanorods laden macrophages for enhanced tumor coverage in photothermal therapy. *Biomaterials* 74, 144–154. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.09.038>
- Liu, H., Li, W., Cao, Y., Guo, Y., Kang, Y., 2018. Theranostic nanoplatfrom based on polypyrrole nanoparticles for photoacoustic imaging and photothermal therapy. *J. Nanoparticle Res.* 20. <https://doi.org/10.1007/s11051-018-4157-y>
- Maisch, T., 2015. Resistance in antimicrobial photodynamic inactivation of bacteria. *Photochem. Photobiol. Sci.* 14, 1518–1526. <https://doi.org/10.1039/c5pp00037h>

- Markovic, Z.M., Harhaji-Trajkovic, L.M., Todorovic-Markovic, B.M., Kepić, D.P., Arsikin, K.M., Jovanović, S.P., Pantovic, A.C., Dramićanin, M.D., Trajkovic, V.S., 2011. In vitro comparison of the photothermal anticancer activity of graphene nanoparticles and carbon nanotubes. *Biomaterials* 32, 1121–1129. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.10.030>
- Meng, S., Rouabhia, M., Shi, G., Zhang, Z., 2008. Heparin dopant increases the electrical stability, cell adhesion, and growth of conducting polypyrrole/poly(L,L-lactide) composites. *J. Biomed. Mater. Res. - Part A* 87, 332–344. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.31735>
- O’Grady, N.P., Barie, P.S., Bartlett, J., Bleck, T., Garvey, G., Jacobi, J., Linden, P., Maki, D.G., Nam, M., Pasculle, W., Pasquale, M.D., Tribett, D.L., Masur, H., 1998. Practice parameters for evaluating new fever in critically ill adult patients. *Crit. Care Med.* 26, 392–408. <https://doi.org/10.1097/00003246-199802000-00046>
- Paoloni, J., Murrell, G.A.C., 2009. of Achilles Tendinopathy 17, 19–21. <https://doi.org/10.1007/978-1-387-79206-4>
- Parhizkar, M., Reardon, P.J.T., Knowles, J.C., Browning, R.J., Stride, E., Barbara, P.R., Harker, A.H., Edirisinghe, M., 2016. Electrohydrodynamic encapsulation of cisplatin in poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticles for controlled drug delivery. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.* 12, 1919–1929. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2016.05.005>
- Park, H., Lim, D., Vines, J.B., Yoon, J., Ryu, N., Korea, S., Korea, S., 2019. *i v o r l a n o l*. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00167>
- Pelaz, B., Alexiou, C., Alvarez-Puebla, R.A., Alves, F., Andrews, A.M., Ashraf, S., Balogh, L.P., Ballerini, L., Bestetti, A., Brendel, C., Bosi, S., Carril, M., Chan, W.C.W., Chen, C., Chen, Xiaodong, Chen, Xiaoyuan, Cheng, Z., Cui, D., Du, J., Dullin, C., Escudero, A., Feliu, N., Gao, M., George, M., Gogotsi, Y., Grünweller, A., Gu, Z., Halas, N.J., Hampp, N., Hartmann, R.K., Hersam, M.C., Hunziker, P., Jian, J., Jiang, X., Jungebluth, P., Kadhiresan, P., Kataoka, K., Khademhosseini, A., Kopeček, J., Kotov, N.A., Krug, H.F., Lee, D.S., Lehr, C.M., Leong, K.W., Liang, X.J., Lim, M.L., Liz-Marzán, L.M., Ma, X., Macchiarelli, P., Meng, H., Möhwald, H., Mulvaney, P., Nel, A.E., Nie, S., Nordlander, P., Okano, T., Oliveira, J., Park, T.H., Penner, R.M., Prato, M., Punter, V., Rotello, V.M., Samarakoon, A., Schaak, R.E., Shen, Y., Sjöqvist, S., Skirtach, A.G., Soliman, M.G., Stevens, M.M., Sung, H.W., Tang, B.Z., Tietze, R., Udugama, B.N., Scott VanEpps, J., Weil, T., Weiss, P.S., Willner, I., Wu, Y., Yang, L., Yue, Z., Zhang, Qian, Zhang, Qiang, Zhang, X.E., Zhao, Y., Zhou, X., Parak, W.J., 2017. Diverse Applications of Nanomedicine. *ACS Nano* 11, 2313–2381. <https://doi.org/10.1021/acsnano.6b06040>
- Piao, J.G., Gao, F., Li, Y., Yu, L., Liu, D., Tan, Z. Bin, Xiong, Y., Yang, L., You, Y.Z., 2018. pH-sensitive zwitterionic coating of gold nanocages improves tumor targeting and photothermal treatment efficacy. *Nano Res.* 11, 3193–3204. <https://doi.org/10.1007/s12274-017-1736-7>
- Pillai, V., Shah, D.O., 1996. Synthesis of high-coercivity cobalt ferrite particles using water-in-oil microemulsions. *J. Magn. Mater.* 163, 243–248. [https://doi.org/10.1016/S0304-8853\(96\)00280-6](https://doi.org/10.1016/S0304-8853(96)00280-6)
- Plieth, W., 2008. Intrinsically Conducting Polymers. *Electrochem. Mater. Sci.* 323–363. <https://doi.org/10.1016/b978-044452792-9.50013-0>

- Porter, A.L., Youtie, J., Shapira, P., Schoeneck, D.J., 2008. Refining search terms for nanotechnology. *J. Nanoparticle Res.* 10, 715–728. <https://doi.org/10.1007/s11051-007-9266-y>
- Rahoui, N., Jiang, B., Taloub, N., Huang, Y.D., 2017. Spatio-temporal control strategy of drug delivery systems based nano structures. *J. Control. Release* 255, 176–201. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.04.003>
- Robinson, J.T., Tabakman, S.M., Liang, Y., Wang, H., 2011. Ultra-Small Reduced Graphene Oxide with High Near-Infrared Absorbance for Photothermal Therapy Supplemental Information Materials and Methods. *J. Am. Chem. Soc.* 133, 1–5. <https://doi.org/10.1021/ja2010175>
- Russel, W.B., Saville, D.A., Schowalter, W.R., 1992. *Colloidal Dispersions*. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511608810>
- Saji, V.S., Yeung, K.W.K., 2010. Nanotechnology in biomedical applications : a review Han Cheol Choe. *Nano* 3, 119–139.
- Sapareto, S.A., Dewey, W.C., 1984. THERMAL DOSE DETERMINATION IN CANCER THERAPY. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(84\)90379-1](https://doi.org/10.1016/0360-3016(84)90379-1).
- Schramm, L.L., 2006. *Emulsions, Foams, and Suspensions: Fundamentals and Applications*, Emulsions, Foams, and Suspensions: Fundamentals and Applications. <https://doi.org/10.1002/3527606750>
- Sharma, S.K., Mroz, P., Dai, T., Huang, Y.Y., Denis, T.G.S., Hamblin, M.R., 2012. Photodynamic therapy for cancer and for infections: What is the difference? *Isr. J. Chem.* 52, 691–705. <https://doi.org/10.1002/ijch.201100062>
- Skoog, D.A., Crouch, S.R., Holler, F.J., 2006. *Instrumental Analysis Principles*.
- Smith, A.M., Mancini, M.C., Nie, S., 2009. Bioimaging: Second window for in vivo imaging. *Nat. Nanotechnol.* 4, 710–711. <https://doi.org/10.1038/nnano.2009.326>
- Sobhani, Z., Behnam, M.A., Emami, F., Dehghanian, A., Jamhiri, I., 2017. Photothermal therapy of melanoma tumor using multiwalled carbon nanotubes. *Int. J. Nanomedicine* 12, 4509–4517. <https://doi.org/10.2147/IJN.S134661>
- Splinter, R., 2006. *An Introduction to Biomedical Optics*, An Introduction to Biomedical Optics. <https://doi.org/10.1201/9781420011838>
- Tadros, T., 2013. *Encyclopedia of Colloid and Interface Science*, Encyclopedia of Colloid and Interface Science. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-20665-8>
- Tan, Y., Ghandi, K., 2013. Kinetics and mechanism of pyrrole chemical polymerization. *Synth. Met.* 175, 183–191. <https://doi.org/10.1016/j.synthmet.2013.05.014>
- UNICEF, 2017. Republic of Yemen Ministry of Public Health and Population Nutrition and Mortality Survey Report Ibb Governorate , Yemen. <https://doi.org/10.3322/caac.20114>. Available

- van der Zee, J., 2002. Heating the patient: A promising approach? *Ann. Oncol.* 13, 1173–1184. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf280>
- Vo-Dinh, T., 2018. Shining Gold Nanostars: From Cancer Diagnostics to Photothermal Treatment and Immunotherapy. *J. Immunol. Sci.* 2, 1–8. <https://doi.org/10.29245/2578-3009/2018/1.1104>
- Wang, J., Zhou, Z., Zhang, F., Xu, H., Chen, W., Jiang, T., 2018. Colloids and Surfaces B : Biointerfaces A novel nanocomposite based on fluorescent turn-on gold nanostars for near-infrared photothermal therapy and self-theranostic caspase-3 imaging of glioblastoma tumor cell. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* 170, 303–311. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.06.021>
- Wang, M., 2016. Emerging multifunctional NIR photothermal therapy systems based on polypyrrole nanoparticles. *Polymers (Basel)*. 8, 373. <https://doi.org/10.3390/polym8100373>
- Wang, X., Gao, S., Qin, Z., Tian, R., Wang, G., Zhang, X., Zhu, L., Chen, X., 2018. Applications of Polymer , Composite , and Coating Materials Evans Blue Derivative Functionalized Gold Nanorods for Photothermal Therapy Enhanced Tumor Chemotherapy. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b02195>
- Weissleder, R., 2001. A clearer vision for in vivo imaging. *Nat. Publ. Gr.* <https://doi.org/10.1038/86684>
- Wood, B.J., Neeman, Z., Kam, A., 2016. New technologies in tumor ablation. *Curr. Opin. Urol.* 26, 248–253. https://doi.org/https://doi.org/10.1007/0-387-28674-8_23
- World Health Organization, 2018. What is cancer? [WWW Document]. *Cancer Child*. URL <https://www.who.int/cancer/en/> (accessed 2.18.19).
- Wu, L., Zhang, J., Watanabe, W., 2011. Physical and chemical stability of drug nanoparticles. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 63, 456–469. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.02.001>
- Wust, P., Hildebrandt, B., Sreenivasa, G., Rau, B., Gellermann, J., Riess, H., Felix, R., Schlag, P., 2002. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol.* 3, 487–497. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(02\)00818-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(02)00818-5)
- Xia, H., Gao, Y., Yin, L., Cheng, X., Wang, A., Zhao, M., 2019. Light-Triggered Covalent Coupling of Gold Nanoparticles for Photothermal Cancer Therapy 667–671. <https://doi.org/10.1002/cbic.201800648>
- Xing, Y.D., Li, L.Y., Ai, X.C., Fu, L.M., 2016. Polyaniline-coated upconversion nanoparticles with upconverting luminescent and photothermal conversion properties for photothermal cancer therapy. *Int. J. Nanomedicine* 11, 4327–4338. <https://doi.org/10.2147/IJN.S97441>
- Yao, C., Lu, J., 2012. Introduction to nanomedicine. *Nanomedicine Technol. Appl.* 3–19. <https://doi.org/10.1533/9780857096449.1.1>
- Yuan, Y., Cai, T., Xia, X., Zhang, R., Chiba, P., Cai, Y., 2016. Nanoparticle delivery of anticancer drugs overcomes multidrug resistance in breast cancer. *Drug Deliv.* 23, 3350–3357. <https://doi.org/10.1080/10717544.2016.1178825>

- Zha, Z., Yue, X., Ren, Q., Dai, Z., 2013. Uniform polypyrrole nanoparticles with high photothermal conversion efficiency for photothermal ablation of cancer cells. *Adv. Mater.* 25, 777–782. <https://doi.org/10.1002/adma.201202211>
- Zhang, X., Bai, R., 2003. Surface electric properties of polypyrrole in aqueous solutions. *Langmuir* 19, 10703–10709. <https://doi.org/10.1021/la034893v>
- Zhang, X., Manohar, S.K., 2004. Bulk synthesis of polypyrrole nanofibers by a seeding approach. *J. Am. Chem. Soc.* 126, 12714–12715. <https://doi.org/10.1021/ja046359v>
- Zhou, F., Resasco, D.E., Chen, W.R., 2019. Cancer photothermal therapy in the near-infrared region by using single-walled carbon nanotubes 14, 1–7. <https://doi.org/10.1117/1.3078803>