UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE FARMACIA

NANOPARTÍCULAS DE CARBONO PARA LA ENTREGA DE FÁRMACOS.

TESIS MONOGRÁFICA

PRESENTA:

MAYBELIN RAMÍREZ FLORES

PARA OBTENER EL TITULO DE:

Licenciada en Farmacia

DIRECTORA DE TESIS

DRA. MARÍA DE LOURDES RODRÍGUEZ FRAGOSO

Cuernavaca, Morelos. **Noviembre, 2022**

AGRADECIMIENTOS

Me llena de alegría el poder terminar esta etapa de mi carrera como estudiante de Farmacia, por ello quiero agradecer a todas las personas que estuvieron acompañándome y apoyándome durante estos años.

A mi tutora, la Dra. María de Lourdes Rodríguez Fragoso, por su apoyo, su asesoramiento y sus recomendaciones, sin los cuales este trabajo no podría haber concluido.

Al comité revisor: Dra. María Antonieta Gómez Sólis, Dra. Laura Patricia Álvarez Berber, Dr. Jorge Armando Moreno Escobar, Dr. Hugo Morales Rojas y Dr. Jesús Rivera Islas por su ayuda y el tiempo otorgado en las observaciones y correcciones de mi trabajo.

A mis padres Carlos Ramírez Sánchez y M. Teresa Flores Maldonado, por su apoyo incondicional, por sus palabras de aliento y su amor.

A mi hermano Yair, por motivarme a seguir preparándome profesionalmente, por aconsejarme y escucharme en los momentos que más lo he necesitado.

A Gabriel por convertirse en una parte importante de mi vida, por darme ánimos y estar conmigo en todo momento.

A mis amigas: Gaby, Paloma, lupita y a mi amigo Daniel por hacer más divertidos mis días en la Facultad.

Contenido

INDICE DE FIGURAS 5

INDICE DE TABLAS 6

ABREVIATURAS 7

RESUMEN 8

ABSTRACT 9

INTRODUCCIÓN 10

CAPÍTULO I 13

1.1 Justificación de la revisión bibliográfica 13

1.2 Propósito de la revisión 13

1.3 Metodología 14

CAPÍTULO II: ANTECEDENTES 15

2.1 Nanomateriales 15

2.1.1 Clasificación de los nanomateriales por origen 16

2.1.2 Clasificación de los nanomateriales por dimensiones 16

2.1.3 Aplicaciones de los nanomateriales 18

2.2 Nanotubos de carbono 21

2.2.1 Nanotubos de carbono de pared simple 22

2.2.2 Nanotubos de carbono de pared Múltiple 23

2.3 Propiedades de los nanotubos 24

2.3.1 Propiedades Físicas 24

2.3.2 Propiedades Eléctricas 25

2.3.3 Propiedades Mecánicas 26

2.3.4 Propiedades Térmicas 26

2.3.5 Propiedades Ópticas 26

2.4 Métodos de producción 27

2.4.1 Método de Arco 27

2.4.2 Método de ablación láser 28

2.4.3 Disposición química de fase vapor (CVD) 29

2.5 Funcionalización de los Nanotubos de carbono 30

2.6 Purificación de los Nanotubos de carbono 32

2.7 Técnicas de caracterización 33

2.7.1 Espectroscopía Raman **33**
2.7.2 Espectroscopía Infrarroja (IR) **34**
2.7.3 Microscopía electrónica de transmisión **34**
2.7.4 Difracción de rayos X **34**
CAPÍTULO III: NANOTUBOS DE CARBONO Y SUS APLICACIONES 35
3.1 Aplicaciones 35
3.2 NTC como sistema de liberación de fármacos 36
3.3 Mecanismos de absorción de los NTC por células 40
3.4 Ventajas de los nanotubos de carbono 41
3.5 Desventajas de los nanotubos de carbono 42
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN 44
CAPÍTULO V: CONCLUSIÓN 46
BIBLIOGRAFÍA 47

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Campos de aplicación de los nanomateriales. (tomado de Tsuzuki T. en Díez P. 2016) ……11

Figura 2. Representación esquemática de nanomateriales Cerodimensionales (0D), Unidimensionales (1D), Bidimensionales (2D) y Tridimensionales (3D)……20

Figura 3. Diferentes tipos de nanopartículas utilizadas en medicina (tomado de Echevarria-Castillo F.2013) ...……..…21

Figura 4. Tipos de estructuras de nanotubos: (a) butaca, (b) zigzag, (c) quiral (García, l. 2016) ……24

Figura 5. Nanotubo de carbono de pared múltiple……25

Figura 6. Esquema de un dispositivo de arco para la producción de nanotubos de carbono……29

Figura 7. Esquema del método de ablación láser ……30

Figura 8. Esquema del proceso de deposición química en fase vapor (CVD)…….31

Figura 9. Estructura del derivado supramolecular basado en SWCNT y derivados de pireno capaz de inmovilizar proteínas……..32

Figura 10. Sistema de administración de fármacos basado en nanotubos de carbono……..38

Figura 11. Vías de internalización de los nanotubos de carbono……..39

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Comparación entre Nanotubos de carbono de pared sencilla (SWCNTs) y Nanotubos de carbono de pared múltiple (Rahman G. 2019). ……25

Tabla 2. Comparación entre las propiedades físicas de SWCNTs y MWCNTs (Gupta N. *et al.* 2019) ……26

Tabla 3. Toxicidad de nos NTc en cada organismo……41

ABREVIATURAS

nm	Nanómetro
NMs	Nanomateriales
NTC	Nanotubos de carbono
0D	Nanomateriales cerodimensionales a escala nanométrica
1D	Nanomateriales unidimensionales a escala nanométrica
2D	Nanomateriales bidimensionales a escala nanométrica
3D	Nanomateriales tridimensionales a escala nanométrica
MWCNT	Nanotubos de carbono de pared múltiple
SWCNT	Nanotubos de carbono de pared simple
Fe_3O_4	Magnetita
MTT	Ensayo de viabilidad celular
Mor	Moroxidina
UV	Ultra violeta
GPa	Módulo de elasticidad
J	Joule
eV	Electronvoltio
ρ	Densidad
ADN	Ácido desoxirribonucleico
NIR	Espectroscopia de infrarrojo cercano
MET	Microscopía electrónica de barrido
IR	Infrarrojo
$CeNi_2$	Cerio-níquel
DMF	N, N- dimetilformamida
µm	Micrómetros
DOX	Doxorrubicina
MTX	Metotrexato
DTX	Docetaxel
GEM	Gemcitabina
PTX	paclitaxel

RESUMEN

El uso de la nanotecnología es cada vez mayor y ofrece un gran potencial en diversos ámbitos. Entre todos ellos podemos destacar el sector salud. El empleo de los distintos vehículos nanométricos en este sector ha permitido el desarrollo de nuevos productos que sean innovadores con propiedades únicas que permiten diversificar sus aplicaciones. Debido a la aplicación de la nanotecnología en el sector salud apareció un nuevo concepto, nanomedicina, la cual tiene como objetivo prevenir, diagnosticar y tratar enfermedades utilizando nanomateriales.

Los nanomateriales ofrecen grandes beneficios para el desarrollo de nuevos productos en el área de la medicina, uno de estos son los nanotubos de carbono los cuales tienen excelentes propiedades en nanomedicina.

Los nanotubos de carbono también son herramientas interesantes para la administración terapéutica, ya que pueden moverse a través de la mayoría de las barreras celulares, interactuar con tejidos en organismos vivos y translocarse dentro de las células, donde interactúan con diferentes orgánulos. Así mismo, los nanotubos de carbono son capaces de promover la absorción celular de pequeños fármacos y macromoléculas (por ejemplo, ácidos nucleicos y péptidos), por lo que los nanotubos de carbono son una herramienta muy interesante para tratar diferentes enfermedades como el cáncer.

Además de los beneficios que ofrecen los nanomateriales para el desarrollo de nuevos productos, estos también están asociados a posibles riesgos toxicológicos que se deben seguir analizando. Estos riesgos se deben a las propiedades que poseen y al tamaño nanométrico de estos. La presente revisión tiene como propósito recopilar información acerca del uso de los nanotubos de carbono como transportadores de fármacos, debido a que han demostrado tener grandes propiedades para ser utilizados en la entrega de medicamentos contra diferentes enfermedades. Concluyendo que nos NTC son materiales con un gran potencial para su uso en la industria farmacéutica en la elaboración de medicamentos contra diferentes enfermedades, sin embargo, se tienen que seguir investigando debido a la toxicidad que presentan.

Palabras clave: Nanopartículas, Nanotubos de carbono, Entrega de fármacos, portadores.

ABSTRACT

The use of nanotechnology is increasing and offers a great potential in various areas. Among all of them, we can highlight the Health sector. The use of different nanometric vehicles in this sector has allowed the development of new products that are innovative with unique properties that allow diversifying their applications. Due to the application of nanotechnology in the health sector a new concept appeared, nanomedicine, which aims to prevent, diagnose and treat diseases using nanomaterials.

Nanomaterials offer great benefits for the development of new products in the field of medicine, one of these are carbon nanotubes which have excellent properties in nanomedicine.

Carbon nanotubes are also interesting tools for therapeutic delivery, as they can move through most cell barriers, interact with tissues in living organisms, and translocate within cells, where they interact with different organelles. Likewise, carbon nanotubes are able to promote cell absorption of small drugs and macromolecules (e.g., nucleic acids and peptides), so carbon nanotubes are a very interesting tool to treat different diseases like cancer.

In addition to the benefits of nanomaterials for the development of new products, they are also associated with potential toxicological risks that need further analysis. These risks are due to their properties and nanometric size. This review aims to gather information about the use of carbon nanotubes as drug carriers, because they have been shown to have great properties to be used in the delivery of drugs against different diseases. Concluding that NTC are materials with great potential for use in the pharmaceutical industry in the manufacture of drugs against different diseases, however they have to be further investigated due to the toxicity they present.

Key words: Nanotechnology, Carbon nanotubes, Drug delivery, carriers.

INTRODUCCIÓN

La nanotecnología en menos de dos décadas se ha convertido en un área de gran interés para los investigadores debido a su gran potencial. La nanotecnología hoy en día tiene un gran impacto en diferentes áreas como la medicina, la cosmética, el sector energético y el alimentario, entre otros.

La nanotecnología comprende el estudio, el diseño y la manipulación de materiales en una escala de 1 a 100 nanómetros. El nanómetro (nm) es la unidad de medida de la longitud, que equivale a una mil millonésima parte de un metro en la escala métrica decimal, que es 10^{-9} m (Abdussalam-Mohammed, W. 2019). El principal potencial de la nanotecnología es su carácter multidisciplinario, ya que combina conocimientos de diferentes áreas como la biología, la química y la ingeniería. El trabajo conjunto de las diversas disciplinas está permitiendo desarrollar aplicaciones en diversos campos como la medicina, que ocupa una posición primordial debido a la cantidad de procesos biológicos que ocurren a nanoescala (Lobato E., 2015).

El principal impacto de la nanotecnología en la medicina se observa en los métodos de diagnóstico, la medicina regenerativa y las técnicas de liberación de fármacos. Los métodos de diagnóstico son esenciales para la detección temprana de enfermedades. Las técnicas de diagnóstico que se basan en el uso de la nanotecnología incluyen primordialmente la imagenología. Estos métodos ofrecen una mayor sensibilidad que ayudan a la detección temprana de la enfermedad, ofreciendo un mejor pronóstico y mayores posibilidades de un tratamiento exitoso (Kumar, A. y Kumar Y., 2017)

La nanotecnología también se utiliza para optimizar las formulaciones de fármacos, aumentando su solubilidad y alterando su farmacocinética para mantener la liberación del medicamento, prolongando así su biodisponibilidad (Prabhakar, P. y Banerjee M. 2020). A su vez, es considerada como una tecnología emergente por su posibilidad de avanzar en productos ya establecidos y en la creación de productos con nuevas características y funciones. Muchos investigadores consideran que hoy en día se vive una nueva revolución científico-técnica, debido a que se trata de una tecnología disruptiva, que ha cambiado la forma de ver y analizar el mundo (Bhushan B., 2017).

Nanomedicina

La medicina es uno de los principales focos de atención de la nanotecnología. La aparición de la nanotecnología en el campo de las ciencias de la salud ha dado lugar a una disciplina nueva, la nanomedicina, cuyo principal objetivo es el desarrollo de herramientas para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de enfermedades, es decir, con fines teragnósticos (Gómez A., 2017). En la última década se han podido desarrollar diferentes aplicaciones utilizando estructuras como son los dendrímeros, nanoesferas, nanoporos y puntos cuánticos (Figura 1; Guerrero, H., *et al*., 2017).

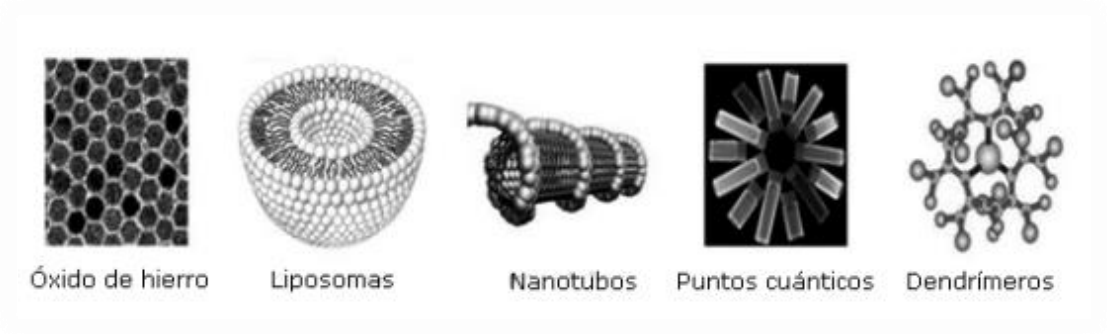


Figura 1. Diferentes tipos de nanopartículas utilizadas en medicina (Tomado de Echevarria-Castillo F., 2013).

El desarrollo de la nanomedicina como un posible método alternativo para el tratamiento de enfermedades busca contrarrestar las fallas de la medicina tradicional al momento de tratar enfermedades como el cáncer, en donde es necesaria la entrega directa del fármaco, para evitar efectos secundarios. En contraste, la nanomedicina tiene la capacidad de brindar una mayor eficacia, biodisponibilidad, dosis-respuesta, personalización y seguridad en comparación con los medicamentos convencionales (Lee C., 2017).

El sector salud se ha visto beneficiado por dichos avances tecnológicos a pesar de su reciente surgimiento, la investigación ha llevado al desarrollo de una variedad de productos terapéuticos, agentes de diagnóstico por imagen, diagnósticos *in vitro*, así como dispositivos médicos (Min, Y. *et al*., 2015). Actualmente, existen algunos productos nanotecnológicos aplicables en la nanomedicina que pueden ser utilizados en terapias

contra el cáncer, la hepatitis, tratamiento de problemas cardiovasculares, así como en trastornos inflamatorios e inmunológicos, por mencionar algunos (Rauschert I. *et.al*., 2017).

CAPÍTULO I

1.1 Justificación de la revisión bibliográfica

Los nuevos avances en la ciencia y la generación de nuevas tecnologías, han aumentado la necesidad de investigar nuevos métodos para la obtención de materiales a nivel nanométrico que puedan aplicarse en diferentes áreas de la ciencia y que puedan ayudar a encontrar soluciones para problemas que se enfrentan en la vida cotidiana.

En la actualidad la demanda de productos en el área biomédica ha estado en aumento, debido a esto se necesitan crear productos de mejor calidad, que tengan mejores propiedades y que sean innovadores. Es por eso que las nanopartículas han sido de gran interés en las últimas décadas debido a que varios estudios han demostrado que tienen grandes propiedades y características que las hacen mejores candidatas para la entrega de fármacos, en comparación con los medicamentos tradicionales, el uso de nanopartículas en medicamentos brinda mayor eficacia, biodisponibilidad y seguridad.

1.2 Propósito de la revisión

El propósito de este trabajo es recopilar información acerca del uso de los nanotubos de carbono como transportadores de fármacos, debido a que estos han demostrado tener grandes propiedades para ser utilizados en la entrega de medicamentos para diferentes enfermedades como el cáncer. Así como también llevar a cabo la difusión científica de estos nanomateriales y la síntesis de información que hay actualmente sobre ellos.

1.3 Metodología

Para la realización de la revisión bibliográfica se ha llevado a cabo una intensa búsqueda en diferentes fuentes y bases de datos como son: *Scopus, Pubmed, Google académico, SciELO o Springer.* A partir de los cuales se ha tenido acceso a diferentes artículos relacionados al propósito de revisión. La búsqueda se realizó principalmente en inglés debido a que es el idioma más utilizado en el campo médico, seguida del español.

Para poder llevar a cabo una búsqueda eficiente de la investigación se siguieron una serie de pasos. El primer paso consistía en llevar a cabo una búsqueda utilizando palabras clave, como: “Carbon nanotubos”, “Drug delivery”, “Nanoparticles”, “Carriers”. Con la finalidad de acortar los aspectos más relevantes en los que se va a centrar la información. El segundo paso consistió en establecer el tiempo que tenían los artículos que se iban a seleccionar, para esto solo se seleccionarían los artículos a partir del año 2015, esto debido a que la información en el campo de la medicina aumenta día con día, lo que nos permite estar cada vez más actualizados.

Esta metodología nos ha dado la posibilidad de tener una revisión bibliográfica más completa y actualizada, permitiendo así tener un estudio más profundo del tema.

CAPÍTULO II: ANTECEDENTES

2.1 Nanomateriales

Los materiales a nanoescala son aquellos en los que al menos una dimensión es menor a 100 nm. El descubrimiento de nuevos nanomateriales (NMs) para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades ha tenido una gran atención y se ha convertido en un campo importante para la investigación médica (Damodharan, J., 2020).
En el campo clínico los nanomateriales son utilizados como vehículos para el transporte de fármacos, y así lograr una mejor selectividad, lo que permite que el fármaco llegue a su sitio de acción en cuestión de minutos. Debido a su forma y a su tamaño pequeño pueden incorporar sustancias que facilitan el reconocimiento de tejidos y células, lo que les permite actuar como biosensores para poder detectar si existe alguna anomalía (Gómez M., 2018)

Actualmente, los NMs son utilizados para mejorar los tratamientos y la calidad de vida de las personas que sufren de algún padecimiento, como el cáncer, infecciones renales, infecciones microbianas, colesterol elevado, síntomas menopaúsicos, esclerosis múltiple, dolor crónico, entre otros. Los nanomedicamentos que actualmente se encuentran disponibles tienen un gran éxito debido a su habilidad para superar dificultades experimentadas por las moléculas de algunos fármacos. Uno de los problemas más frecuentes que caracterizan a los medicamentos es la baja solubilidad en agua, lo que ocasiona que el cuerpo se esfuerce para absorber lo suficiente y así tratar la infección; en ocasiones las moléculas tienen una buena absorción, pero el cuerpo lo elimina antes de que pueda provocar un beneficio. Debido a lo anterior, la nanomedicina tiene un importante papel al asegurarse que los medicamentos que ingresen al organismo permanezcan en él por largos periodos y se dirijan específicamente a las áreas que necesitan tratamiento (Gómez M., 2018).

2.1.1 Clasificación de los nanomateriales por origen

Existen múltiples formas para clasificar a los nanomateriales. De acuerdo a su origen los nanomateriales pueden clasificarse en:

A) Nanocompuestos de origen natural. Son aquellos nanomateriales que son producidos por árboles o plantas (Gómez M., 2018), los que son de origen biológico como pueden ser de bacterias o virus, así como a los que se originan de minerales o del medio ambiente; por ejemplo, el polvo de la arena del desierto o nieblas y los humos de una actividad volcánica o de incendios forestales (Buzea, C. y Pacheco, I., 2017).

B) Nanomateriales de origen sintético. Son aquellos nanomateriales generados por la actividad humana mediante la nanotecnología, de los cuales puede haber dos métodos para su obtención: los llamados “top-down”, aquellos en los que las nanopartículas se construyen sometiendo materiales a procesos de molienda, mientras que los “Bottom-up” , las nanopartículas se construyen a través de átomos o moléculas .También existen aquellos producidos mediante procesos industriales (pirolisis a la llama del negro de carbono, humo de sílice, partículas ultrafinas de óxido de titanio), en la obtención de pigmentos, en los procesos de combustión (carbón, sílice) o en las actividades domésticas (humo de barbacoa o aceite) (Buzea, C. y Pacheco, I., 2017).

2.1.2 Clasificación de los nanomateriales por dimensiones

De acuerdo al número de dimensiones los nanomateriales se clasifican en (Figura 2):

Nanomateriales 0D

Son aquellos nanomateriales en los cuales las tres dimensiones (X, Y, Z) se incluyen en la escala 1 nm a 100 nm (Díez, P., 2016), la estructura 0D es la más sencilla que puede ser utilizada en el diseño de los nanomateriales (Wang, Z. *et.al*., 2020) ejemplo de ellos son los puntos cuánticos, los fullerenos, las nanopartículas coloidales, los nanoagregados o nanoclusters, por sus siglas en inglés, etc. (Díez, P., 2016). El término nanopartícula es utilizado generalmente para definir a todas aquellas nanoestructuras que son 0D, sin importar su morfología o su tamaño (o aquellas que son amorfas). Los nanoagregados son muy similares a las nanopartículas debido a que también tienen una estructura amorfa y un tamaño mucho más pequeño, poseen un diámetro que oscila entre

1 y 10 nm. Así como también, los puntos cuánticos son nanoestructuras monocristalinas con un tamaño que oscila entre 1 y 30 nm (Wang, Z. *et.al*., 2020).

Nanomateriales 1D

Los nanomateriales unidimensionales son aquellos en los que una de sus dimensiones es mayor a 100 nm, por lo que adoptan una forma alargada, por ejemplo, los nanotubos de carbono, los nanocables, las nanofibras, etc. (Díez, P., 2016). Los nanotubos de carbono son sistemas ligeros, porosos y huecos que tienen una gran resistencia mecánica, debido a esto son utilizados como reforzamiento estructural de materiales. Los nanohilos, al igual que los nanotubos, son nanoestructuras alargadas que están compuestas por materiales metálicos como el silicio, oro, plata, cobre, etc. O poliméricas, estas estructuras se destacan por ser conductores, semiconductores o aislantes (Ruiz, O., 2015).

Nanomateriales 2D

Los nanomateriales bidimensionales son aquellos en los que dos de sus dimensiones no están incluidas en el rango de 1 nm a 100nm (Díez, P., 2016), es decir, son materiales que tienen una forma de película delgada (Ruiz, O., 2015).
Los nanomateriales 2D se pueden aislar independientemente de la superficie y están constituidos por láminas suspendidas de un espeso monoatómico o de pocos átomos (Ruiz, O., 2015). Estos nanomateriales incluyen películas delgadas, nanorecubrimientos y nanoplatos (Dolez, P., 2015).

Nanomateriales 3D

Estos nanomateriales muestran características de nanoescala interna, pero no dimensión externa en la nanoescala, entre estos se encuentran los nanocompuestos y los materiales nanoestructurados. Los nanocompuestos son materiales sólidos en el que al menos una de sus fases tiene una dimension exterior a nanoescala (Dolez, P., 2015).



Figura 2. Representación esquemática de nanomateriales. Cerodimensionales (0D), Unidimensionales (1D), Bidimensionales (2D) y Tridimensionales (3D). (Tomado de Zambrano, G., 2020)

2.1.3 Aplicaciones de los nanomateriales

En la última década, los nanomateriales han sido muy utilizados para la obtención de nuevos productos; así como para el desarrollo de aplicaciones en los sectores industriales, como el energético, las telecomunicaciones, la construcción, el control ambiental, la protección y la medicina (Díez, P., 2016). Algunos ejemplos se indican abajo (Figura 3).

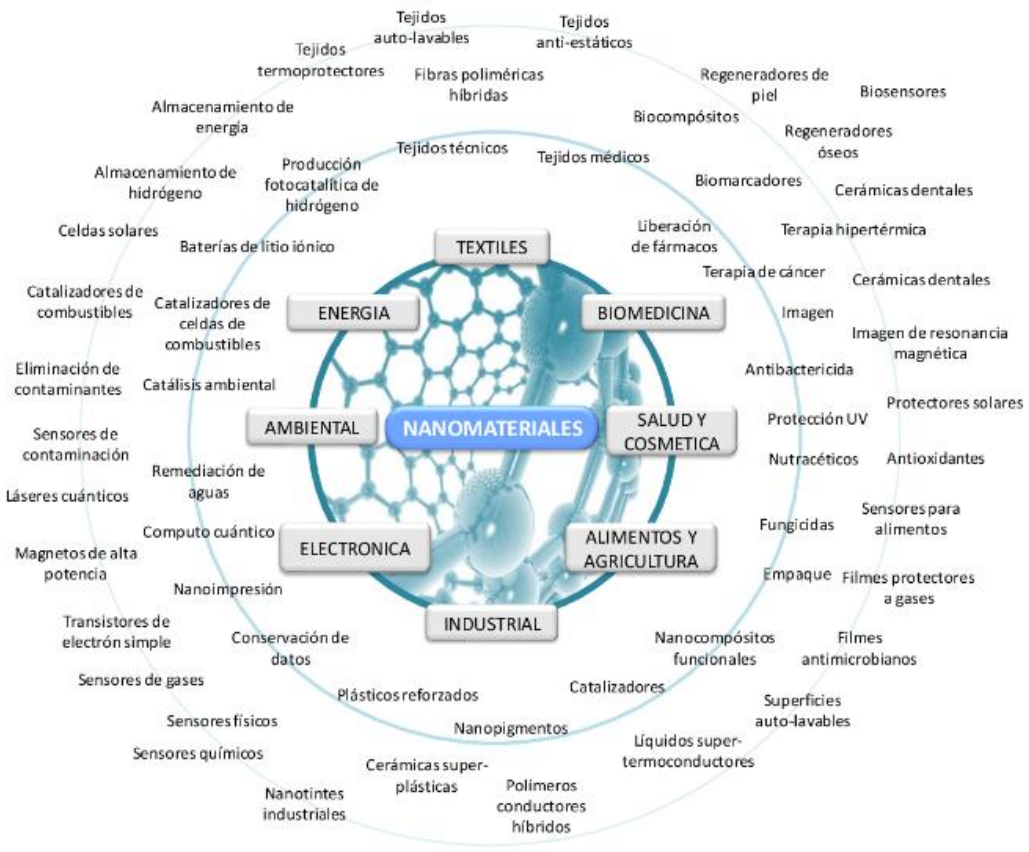


Figura 3. Campos de aplicación de los nanomateriales. (Tomado de Tsuzuki T. en Díez P., 2016).

Alimentación y agricultura: En los últimos años ha existido un gran interés por mejorar la calidad y el valor nutricional de los alimentos, con la finalidad de brindar a las personas productos mejorados para ayudar a su salud. Los usos de la nanotecnología en esta área son cada vez más relevantes, algunos de sus principales avances han sido el diseño de métodos para la seguridad y el envasado de los alimentos, así también, el desarrollo de nuevos métodos para el tratamiento de cultivos en una escala nanométrica y la creación de nuevos materiales y productos (Diez, P., 2016).

Industria energética: los nanomateriales proporcionan propiedades mecánicas, eléctricas y ópticas que han desempeñado un importante papel en los avances relacionados con esta industria (Wang J., *et al*., 2015). Las aplicaciones de los nanomateriales en la actualidad en el sector energético se encuentran en la pila de combustible, emisor de luz diodo (LED), la batería de iones de litio, el ultra condensador y la célula solar; debido a

esta implementación, se puede mejorar la eficiencia y el periodo de utilización (Inshakova, E. *et. al*., 2020).

Industria cosmética: Las nanopartículas utilizadas para la liberación de fármacos son de gran interés para la industria cosmética, gracias a que estas ayudan a mejorar la estabilidad de algunos ingredientes cosméticos como son las vitaminas, los antioxidantes y los ácidos grasos insaturados, debido a que se quedan encapsulados dentro de las nanopartículas, y al mismo tiempo, ayudan a que los ingredientes tengan una mayor penetración en la piel, aumentan la tolerancia y eficacia de los filtros UV, así como a mejorar la estética de los productos (Fytianos, G. *et. al*., 2020).

Industria textil: Actualmente, la industria textil sufre una nueva revolución por causa de la aparición de nuevas tecnologías que ayudan a proporcionar a los tejidos nuevas funciones y propiedades. Un ejemplo es el surgimiento de nuevas tecnologías en la coloración de los textiles, tejidos inteligentes y textiles de alto rendimiento. En todo esto, los nanomateriales juegan un papel muy importante, ya que tienen mejores propiedades superficiales en comparación con los materiales usados tradicionalmente (Rivero P., *et al*. 2015).

Ambiental: Los materiales a nanoescala han sido muy recurridos en el área, por causa del nivel de contaminación que existe en el medio ambiente. Algunas de las aplicaciones en el ambiente es la utilización de estos en los aviones como sustituto de compuestos convencionales, lo que ayuda a reducir el peso del avión, y, en consecuencia, el consumo de combustible. Otra aplicación es en los automóviles, que por la utilización de nanomateriales en los sistemas de escape y en el sistema de refinado de petróleo, impulsan una reacción química que ayuda a reducir la contaminación. De igual manera, los nanomateriales se han utilizado para la purificación de aire mediante técnicas de filtración, adsorción y oxidación siendo más eficaces que las técnicas convencionales (Bratovcic, A., 2019).

Biomedicina: Los nanomateriales han llegado a adquirir un gran interés en la biomedicina debido a las grandes aplicaciones que pueden llegar a tener estos en el área, como la administración de fármacos dirigidos, la terapia de fotopoblación, la hipertermia, la bioimagen y los biosensores. Las propiedades de algunos nanomateriales los hacen aptos para mejorar el diagnóstico precoz y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el cáncer (Abdel-Wahhab, M y Márquez, F. 2015).

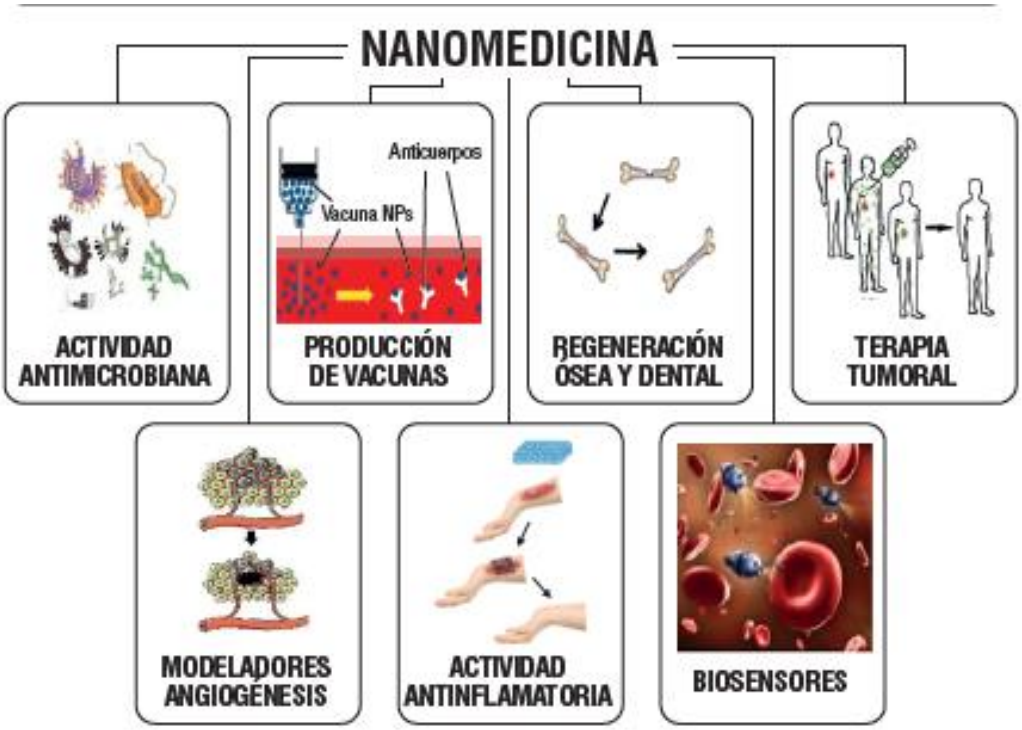


Figura 4. Aplicaciones de los nanomateriales en nanomedicina

2.2 Nanotubos de carbono

En los últimos años, los nanotubos de carbono (NTC) han tenido una gran importancia debido a sus propiedades químicas y físicas, como la resistencia y la alta dureza (Sáenz, A. 2017).

Los nanotubos de carbono se clasifican de acuerdo a las capas de grafito que lo conforman, pueden ser nanotubos de carbono de pared sencilla (SWCNTs del inglés Single-Wall Carbon Nanotubes) y nanotubos de carbono de pared múltiple (MWCNTs del inglés Multi-Wall Carbon Nanotubes) (Sáenz, A., 2017).

2.2.1 Nanotubos de carbono de pared simple

Los SWCNT fueron descubiertos en 1993, tienen un diámetro que varía entre 1.4- 2 nm y con longitudes que pueden alcanzar las 100 micras. Está formado por una estructura cilíndrica hueca, que resulta al enrollarse una lámina de átomos de carbono sobre sí misma (Sáenz, A. 2017). Esta estructura se puede suponer como una hoja de grafeno perfecta, debido a que el grafeno es la misma capa monoatómica poliaromática hecha de una pantalla hexagonal de átomos de carbono con hibridación Sp^2, y envueltos en una capa de un átomo de espesor de grafeno como un cilindro sin costura (Bhatt, A. *et al*. 2016).

Los nanotubos de carbono de pared simple, dependiendo del tipo de enrollamiento de su capa externa, pueden ser clasificados de diferentes formas: butaca (Armchair), zig-zag o quirales, (Figura 4). Su morfología va a determinar las propiedades electrónicas (conductores o semiconductores), por ejemplo: zig-zag y butaca son conductores, mientras que los quirales son semiconductores, esto debido a su disposición eléctrica.

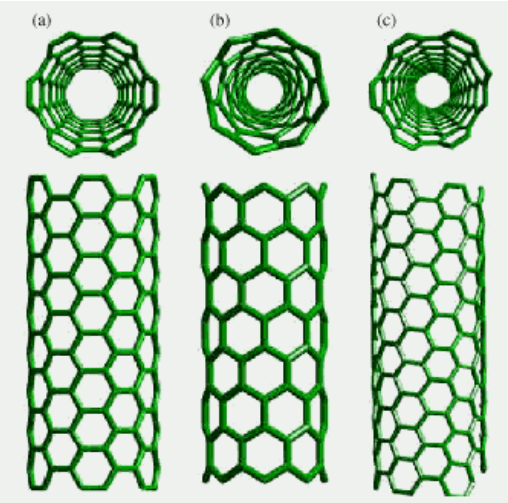


Figura 4. Tipos de estructuras de nanotubos: (a) butaca, (b) zigzag, (c) quiral. La estructura del nanotubo viene especificada por su ángulo de quiralidad, el cual es definido por sus dos vectores unitarios (m, n). **butaca** cuando n=m en el caso de una conformación, en el caso de que m=0 para una conformación será **Zigzag**. En el resto de las estructuras donde 0 < |m| < n se llamarán **quirales** (García, L., 2016).

2.2.2 Nanotubos de carbono de pared Múltiple

La estructura de los MWCNT (Figura 5) está formada por capas de láminas de grafito enrolladas concéntricamente, en las cuales existe un espacio entre ellas de 0.36 nm y tiene un diámetro externo entre 10- 50 nm (Sáenz, A. 2017). En el caso de MWCNT es importante conocer sus capas. Se han propuesto dos estructuras: a) estructura en espiral o también llamada “Swiss-roll”, en esta estructura los nanotubos están compuestos por rollos de hojas de grafeno que se encuentran en espiral; b) estructura “Russian roll” la cual está compuesta por cilindros huecos concentrados de carbono (Gonzales, V., 2015). Las diferencias principales entre los SWCNT y MWCNT se resumen en la Tabla 1.

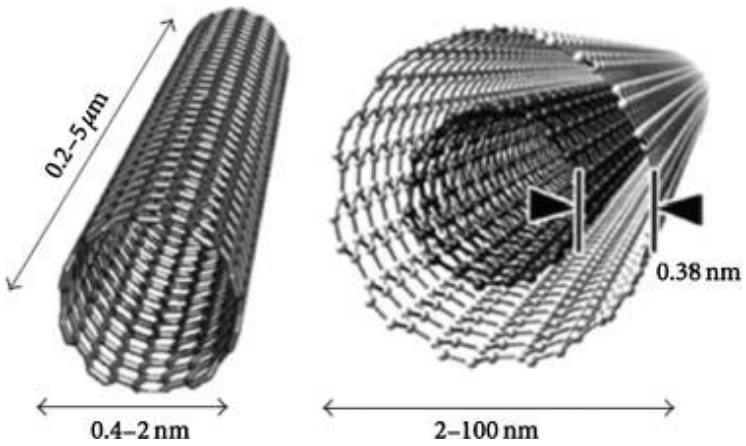


Figura 5. Nanotubos de carbono de pared múltiple

(Tomado de Gutiérrez, R., 2016)

Tabla 1. Comparación entre Nanotubos de carbono de pared sencilla (SWCNT) y Nanotubos de carbono de pared múltiple (MWCNT)

SWCNT	MWCNT
Una sola capa de grafeno	Múltiples capas de grafeno
La síntesis requiere catalizador	No se requiere catalizador
Síntesis a granel difícil debido a la necesidad de un crecimiento adecuado y condiciones atmosféricas	Fácil síntesis a granel
Baja pureza	Alta pureza
Mayores posibilidades de defectos durante la funcionalización	Menos posibilidades de defectos, pero cuando esto ocurre, es difícil recuperarse
La agregación en el cuerpo es menor	La agregación en el cuerpo es mayor
Fácil evaluación y caracterización	La estructura es complicada
Más flexible y fácilmente retorcido	La torsión no es fácil

(Tomado de Rahman, G., 2019).

2.3 Propiedades de los nanotubos

Lo que hace de los nanotubos de carbono grandes atractivos son sus excelentes propiedades físicas, eléctricas, mecánicas, térmicas y ópticas. Estas propiedades son dependientes de su estructura, lo que a su vez viene condicionada debido al proceso por el cual fue sintetizado (García, L., 2016).

2.3.1 Propiedades Físicas

Los nanotubos de carbono tienen una gran variedad de propiedades físicas, tanto los nanotubos de carbono de pared simple como los nanotubos de carbono de pared múltiple tienen propiedades similares. Ambos muestran resistencia mecánica y conductividad térmica debido a sus grandes propiedades anisotrópicas, que muestran diferentes valores

de la misma propiedad cuando se miden en diferentes direcciones. Sin embargo, los SWCNTs y MWCNTs muestran propiedades físicas diferentes debido a la diferencia estructural que hay entre ellos. Ya que los MWCNTs están formados por múltiples cilindros concéntricos de SWCNTs, los SWCNTs son mucho más delgados que los MWCNTs. En la tabla 2 se muestra una comparación entre las propiedades físicas de SWCNTs y MWCNTs (Gupta N. *et al*. 2019).

Tabla 2. Comparación entre las propiedades físicas de SWCNTs y MWCNTs

Propiedad	SWCNTs	MWCNTs
Diámetro	1-2 nm	5-100 nm
Longitud	100-1000 nm	15,000 nm
Módulo de elasticidad	1000-3000 GPa	300-1000 GPa
Conductividad térmica a 300K	3000-6000 W/mK	2000-3000 W/mK
Banda prohibida	0-0.5 eV	2.9-3.7 eV
Densidad	2600 ρ (kg/m^3)	1600 ρ (kg/m^3)
Calor especifico	425 c_p ($J\ kg^{-1}\ K^{-1}$)	796 c_p ($J\ kg^{-1}\ K^{-1}$)
Punto de fusión	3527°C	3527°C
Resistencia a la tensión	22.2 ± 2.2 GPa	11-63 GPa

(Tomado de Gupta, N. *et al*. 2019).

2.3.2 Propiedades Eléctricas

Las propiedades eléctricas de los nanotubos de carbono fueron de los primeros puntos encontrados en la investigación entre los científicos, Los nanotubos de carbono son potenciales candidatos para la electrónica molecular debido a las grandes propiedades que poseen, especialmente los que son de baja dimensionalidad, esos pueden ser empleados y aprovechados en ese campo (Rahmandoust, M., 2016).

Los NTC exhiben sus propiedades eléctricas que dependen directamente de su diámetro y helícida, poseen una resistencia eléctrica extremadamente baja. La resistencia eléctrica ocurre únicamente cuando un electrón choca con pocos defectos en la estructura cristalina

a través de la cual está pasando. Los defectos pueden ser una impureza en el átomo o en la estructura del cristal (Gupta N.*et al*. 2019).

2.3.3 Propiedades Mecánicas

Los nanotubos de carbono son de los materiales más rígidos y resistentes. Esta fuerza es resultado de los enlaces Sp2 que se forman entre los átomos de carbono individuales. Debido a los enlaces C-C, se espera que nos nanotubos de carbono sean extremadamente fuertes (Pitroda J.*et al*. 2016). Gracias a su enlace Sp2 los NTC tienen mejor resistencia de atracción que el Kevlar y el acero.

Los nanotubos de carbono tienen grandes ventajas en comparación con otros materiales, lo que los pone como un material muy prometedor en esta área, como los NTC- compuestos de polímero. Sin embargo, algunos defectos en su estructura hacen que sus propiedades mecánicas se vean reducidas (Tarfaour, M. *et al*. 2016).

2.3.4 Propiedades Térmicas

Las propiedades térmicas de los nanotubos de carbono están relacionadas con su pequeño tamaño y su estructura única. Las propiedades térmicas de como el calor especifico y la conductividad térmica de los NTC están dominadas por fonones. Pueden soportar temperaturas altas de 750ºC en condiciones normales y 2800ºC a presiones atmosféricas de vacío, así como actuar como buenos conductores térmicos, esto como resultado de la fuerza de los enlaces atómicos en los nanotubos de carbono (Gupta N. *et al*. 2019).

Existen varios factores que influyen en las propiedades térmicas de los NTC, como es la disposición atómica, la longitud de los tubos, el diámetro, los defectos estructurales, la morfología y la presencia de impurezas (Gupta N. *et al*. 2019).

2.3.5 Propiedades Ópticas

Las propiedades ópticas de los nanotubos de carbono en su mayoría son identificadas con Espectroscopia Raman, en donde la dispersión de una luz monocromática concentrada sobre un punto del material, generalmente la de un láser en el espectro visible, provoca que la energía de los fotones experimente un desplazamiento hacia arriba o hacia abajo, este

desplazamiento de energía permite estudiar las características del material, cuando existe una excitación proveniente de una fuente de luz (Florian, B.*et al* 2019)

Los nanotubos presentan el fenómeno de luminiscencia, debido a esto se podrían utilizar como fuente de luz microscópica para crear optomemorias de pequeño tamaño (Florian, B.*et al* 2019).

2.4 Métodos de producción

Los nanotubos de carbono se pueden sintetizar utilizando diferentes métodos de obtención, por ejemplo, a partir del método de arco, por ablación láser o por deposición química de fase vapor (CVD por sus siglas en inglés) (Gutierrez, 2016).

El objetivo que pretende la síntesis es la obtención de una estructura que no tenga defectos y la obtención de un material que sea homogéneo, es decir, una distribución de un diámetro pequeño, longitudes similares y que no se mezclen con otras estructuras de carbono (grafito, carbono amorfo y fullerenos) (Gutierrez, 2016).

2.4.1 Método de Arco

El método de arco es un método que utiliza electrodos de carbono como una fuente de carbono de 5- 20 mm de diámetro, los cuales están separados por algunos milímetros con una diferencia potencial de entre 20-35 V y una descarga eléctrica, la cual es producida por una corriente de 50-100 A. El arco es operado mayormente en una atmósfera de helio, con una presión que se encuentra entre 50 y 500 Torr. Para la obtención de los nanotubos de carbono es necesario el uso de algunos catalizadores que incluyen metales de transición, como el Ni, Fe, Co, tierra rara Ce y algunas mezclas como Co/Ni, Fe/Ni e incluso Inter metálicos como son Ni y $CeNi_2$ (Figura 6). Los nanotubos que son formados por este método tienen un diámetro que oscila entre los 0.6 y 1.2 nm (Tomado de Sajid, M. 2016).

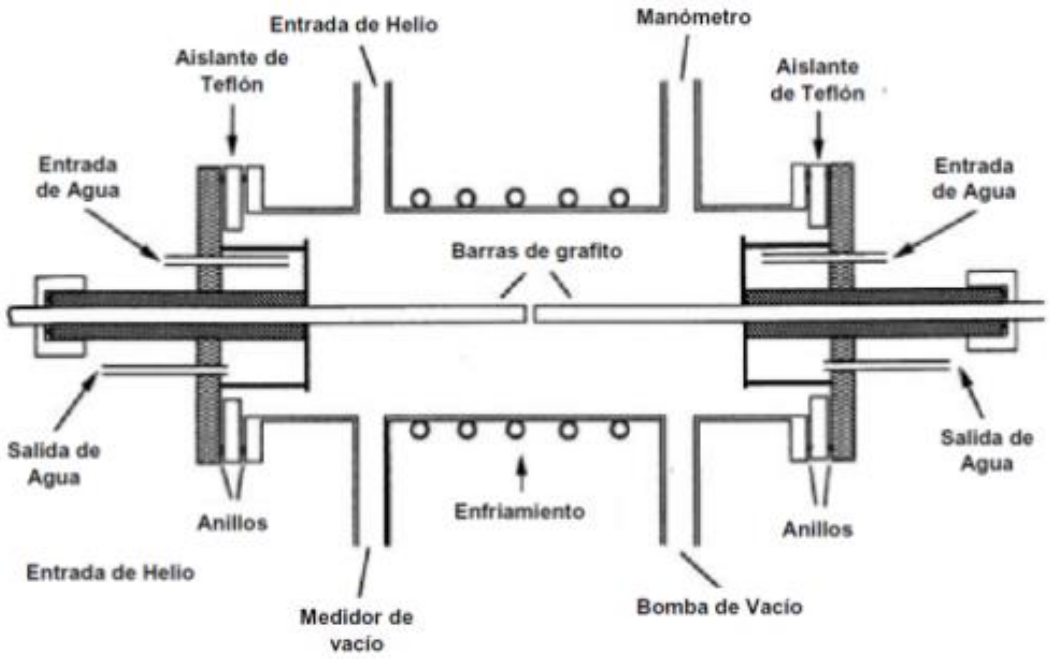


Figura 6. Esquema de un dispositivo de arco para la producción de NTC.
(Tomado de Sajid, M., 2016)

2.4.2 Método de ablación láser

El método de ablación láser es una técnica en el cual los pulsos del láser proporcionan la fuente energía, mientras que los electrodos se utilizan como fuente de carbono (Figura 7). Las pulsaciones del láser son utilizadas para la vaporización uniforme del objetivo y a su vez para reducir la cantidad de carbono que se encuentra depositado en la forma de hollín. Los nanotubos que se obtienen mediante este método generalmente tienen forma de cuerda, tienen un diámetro uniforme que se encuentra entre los 10–20 nm y una longitud de aproximadamente 100 μm (Tomado de Sajid, M., 2016)

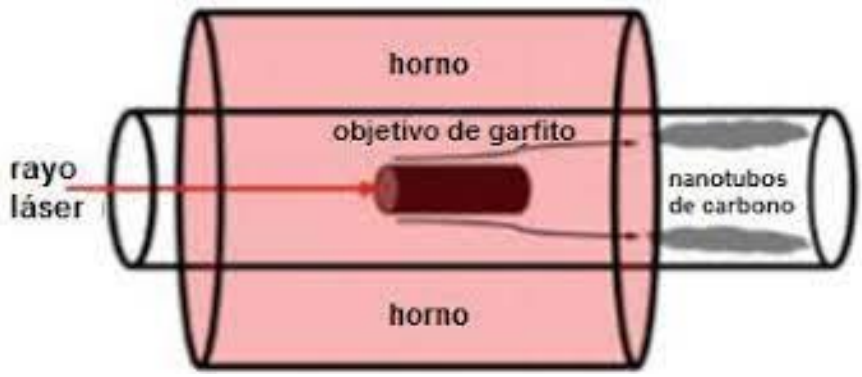


Figura 7. Esquema del método de ablación láser. (Tomado de León, C., 2013)

2.4.3 Deposición química de fase vapor (CVD)

La disposición química de fase vapor es el método comercial más utilizado en la actualidad para producir NTC a gran escala. En esta técnica la síntesis de los NTC se lleva a cabo mediante la descomposición térmica de un material hidrocarbonoso como CH_4, monóxido de carbono o acetileno en presencia de un catalizador metálico. El proceso consta del paso de un precursor de carbono (hidrocarburo) por un horno tabular en el que se encuentra presente el material catalizador (Co, Ni o Fe), haciendo posible la descomposición del material hidrocarbono a altas temperaturas, las cuales se encuentran entre los 600–1200ºC, para posteriormente dar paso a la difusión del carbono sobre las partículas catalizadoras y así al crecimiento de la estructura, (Figura 8) (Sajid, M., 2016).

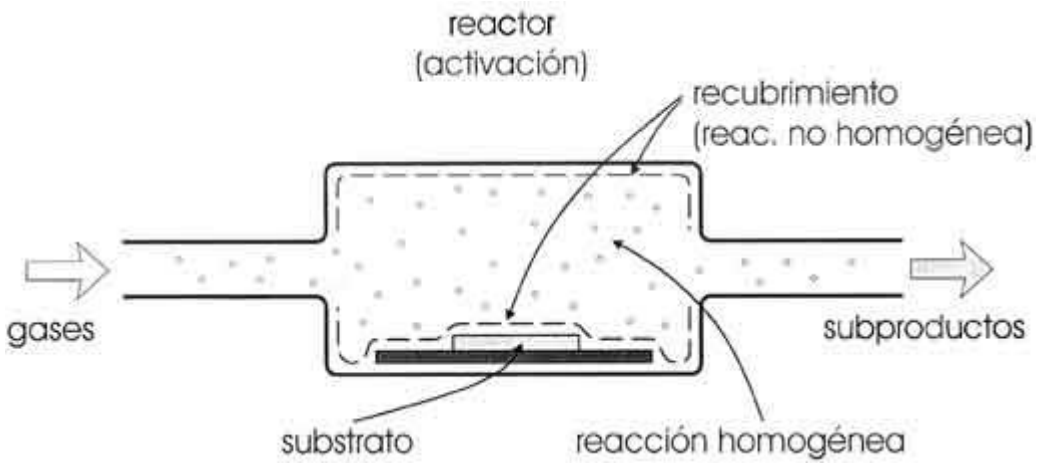


Figura 8. Esquema del proceso de deposición química en fase vapor (CVD).
(Tomado de Gómez, A. 2011)

2.5 Funcionalización de los Nanotubos de carbono

Para que los nanotubos de carbono puedan tener aplicaciones biológicas es necesario poder suspenderlos en medios biológicos, para evitar la citotoxicidad de los disolventes orgánicos. Es por eso, que la funcionalización de los NTC juega un papel fundamental.

La funcionalización en los NTC consiste en la modificación química de su superficie o en su recubrimiento con determinadas moléculas. Esto es indispensable para disminuir la toxicidad y ampliar el alcance de sus aplicaciones, debido a que ayuda a mejorar su dispensabilidad, aumentar su interacción con los receptores celulares y a que ayuda con su biocompatibilidad. Para poder llevar a cabo lo anterior, se han empleado algunas técnicas, las cuales pueden agruparse en dos categorías: funcionalización no covalente y la covalente (González E.,2018).

- **Funcionalización no covalente**

Esta funcionalización se basa en el uso de enlaces como las fuerzas de Van der Waals, hidrofóbicas o interacciones π-π, entre la superficie del nanotubo y en determinadas moléculas que lo recubren. Este tipo de funcionalización no implica interacciones débiles entre la superficie del nanotubo y las moléculas de interés, por lo que son difíciles de caracterizar y controlar en muchos de los casos. Además, la cantidad de moléculas unidas no siempre es calculable, especialmente en soluciones debido a que pueden ocurrir otras interacciones y estas moléculas pueden ser sustituidas por disolventes. El tratamiento no covalente de los nanotubos con agentes tensoactivos es un método que ha sido ampliamente utilizado para la preparación de soluciones estables de NTC en disolventes acuosos e inorgánico (Zare, Ahmadi, Ghasemi, Rabiee, & Bagherzadeh, 2021). Al momento de preparar complejos supramoleculares, es de gran interés el uso de moléculas aromáticas como antraceno, pireno, porfirias o ftalocianinas por sus interacciones de tipo π-π que implantan entre las paredes de los nanotubos y el resto orgánico (González E.,2018).

Se sabe que los pirenos tienen interacciones muy fuertes con el grafito a través de un apilamiento π-π, y de una manera similar se produce la interacción entre estos con los SWCNT. A través de esa aproximación se lleva a cabo la inmovilización de las proteínas con la superficie de los nanotubos mediante la preparación de un éster succinimidilo anclado a un resto pirenilo (Figura 9). En este tipo de derivados, solubles en disolventes orgánicos tales como DMF, las moléculas que se encuentran ancladas sobre la superficie de los nanotubos son altamente resistentes a la desorción en solución acuosa (González E.,2018).

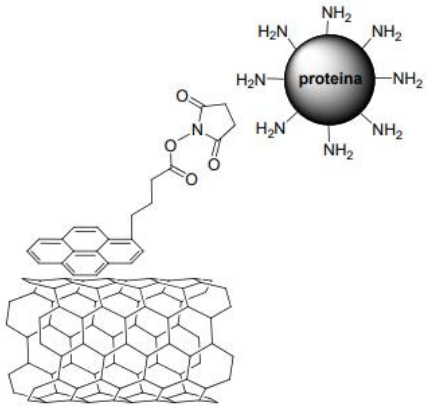


Figura 9. Estructura del derivado supramolecular basado en SWCNT y derivados de pireno capaz de inmovilizar proteínas. (Tomado de González E.,2018).

- **Funcionalización covalente**

En la función covalente, los NTC son funcionalizados de forma irreversible (Zare, Ahmadi, Ghasemi, Rabiee, & Bagherzadeh, 2021). Debido a que se modifica la estructura electrónica de la superficie del nanotubo, pudiendo alterar las propiedades ópticas y electrónicas de este. Las reacciones pueden llevarse a cabo en el sitio de pared lateral (funcionalización de pared lateral) o en los sitios de defecto (funcionalización en defecto), las cuales generalmente están localizadas en los extremos de los mismos (González E.,2018).

En la funcionalización covalente la pared de los nanotubos sufre defectos estructurales, de tal forma que pueden aparecer anillos de 5 y 7 carbonos en lugar de 6 hay rehibridación de sp2 a sp3, aparición de grupos -OH, -COOH, -C=O al tratarlos con ácidos, etc.

2.6 Purificación de los Nanotubos de carbono

En la actualidad, para la síntesis de nanotubos de carbono de buena calidad es necesario el uso de iniciadores para el crecimiento de los nanotubos o de catalizadores metálicos, los cuales se mezclan con el material. Durante el crecimiento de los nanotubos existe la posibilidad de que algunos rastros de impurezas permanezcan en los nanotubos, es por

eso que dependiendo del uso que se les vaya a dar, es conveniente que se purifiquen (Jha, Singh, Shama, & Kumar, 2020).

Para la aplicación de los NTC en la medicina, es necesario tener un material que sea altamente puro (Jha, Singh, Shama, & Kumar, 2020), debido a que ayudará a mejorar la incorporación de los nanotubos a cualquier sistema. Es importante determinar si el biomaterial va a interactuar con las células, realizar una purificación de los materiales y posteriormente una funcionalización para así favorecer una buena interacción entre la célula y los nanotubos (Kumar, Malaiya, Kesharwani, soni, & Aakanchha, 2019).

La purificación como resultado puede crear un aumento en las propiedades eléctricas y mecánicas, además de poder lograr un aumento en la reactividad de la red de carbono al modificar las propiedades de la superficie (Jha, Singh, Shama, & Kumar, 2020).

A grandes rasgos, las técnicas utilizadas para la purificación se pueden dividir en dos tipos: separación selectiva por calidad en la estructura y separación selectiva por calidad en tamaño. La primera técnica separa a los NTC de impurezas de carbono amorfo, partículas metálicas, fullerenos, etc., mientras que la segunda técnica proporciona una mayor uniformidad en la distribución del diámetro y en la longitud de los NTC (Kumar, Malaiya, Kesharwani, soni, & Aakanchha, 2019).

2.7 Técnicas de caracterización

2.7.1 Espectroscopía Raman

La espectroscopía Raman es una técnica fotónica de alta resolución que brinda información estructural y química de un compuesto o material permitiendo así su identificación.

El análisis se basa en el examen de luz dispersada por la muestra al incidir sobre ella un haz de luz monocromático. Una cantidad de luz pequeña es dispersada inelásticamente experimentando ligeros cambios de frecuencia que son característicos de cada tipo de muestra analizada, e independientes de la frecuencia de la luz incidente (Gonzáles y Manjon, 2015)

La espectroscopía Raman es una herramienta útil para la caracterización de materiales de carbono.

2.7.2 Espectroscopía Infrarroja (IR)

La espectroscopía Infrarroja del espectro comprende radiación con un número de onda que varía entre 12 800 y 10 cm^{-1} o longitudes de onda que van desde los 0.78 a 1000 μm. un espectro infrarrojo se obtiene al pasar radiación a través de una muestra y determinar que fracción de la radiación incidente ha sido absorbida. La energía particular a la que aparece cada banda de absorción en un espectro guarda relación con la frecuencia de vibración de una parte de la molécula, por lo que su uso en nanopartículas ayuda a estudiar la formación de enlaces y grupos funcionales que se encuentren presentes. La espectroscopía IR va a proporcionar información similar y complementaria a la espectroscopía Raman (Martín D.,2018).

2.7.3 Microscopía electrónica de transmisión

La microscopía electrónica de transmisión (MET) principalmente depende de la deflexión de los campos magnéticos; que, a diferencia de otros microscopios, el microscopio electrónico de transmisión no explora superficies, por el contrario, el haz de electrones es incidente y atraviesa la muestra observada y la sobra de detalles muy finos se captura en una pantalla que tiene propiedades de emisión de luz, la cual se ubica en la parte inferior de la columna. Este método sirve para confirmar la formación y la morfología de las nanopartículas y el tener una adecuada preparación de la muestra da lugar a una excelente definición de la imagen (González E.,2018).

2.7.4 Difracción de rayos X

La difracción de rayos X es una técnica no destructiva, la cual está basada en la dispersión, el cual es un fenómeno en el que una parte de la radiación incidente (fotón) es desviada a su dirección original de propagación con la misma o con mayor energía debido a la colisión con un electrón del material irradiado. Mediante esta técnica, cada átomo contenido en un cristal, es capaz de dispersar en todas direcciones un haz de rayos X que incida sobre él (González E.,2018).

CAPÍTULO III: NANOTUBOS DE CARBONO Y SUS APLICACIONES

3.1 Aplicaciones

Las grandes propiedades que se acaban de describir convierten a los nanotubos de carbono unos excelentes nanomateriales para ser utilizados en muchas aplicaciones de diferentes áreas. Sus propiedades eléctricas, mecánicas, térmicas y ópticas de los nanotubos han hecho que se tenga gran interés para su utilización en el campo de la biomedicina (García, L., 2016). A continuación, se mencionan algunas aplicaciones que tienen en las diferentes áreas:

Los Nanotubos de carbono se utilizan cada vez más con fines biomédicos debido a la buena biocompatibilidad que tienen, ya sea para para el diagnóstico o para el tratamiento de enfermedades, son de gran interés en el área de la biomedicina, ya que poseen grandes propiedades eléctricas y mecánicas las cuales permiten mejorar la superficie del biomaterial dando como resultado una mejor adhesión celular (Simón, J., 2019).

Las aplicaciones de los nanotubos de carbono como excipientes en formulaciones farmacéuticas han sido de mucho interés, debido a su capacidad para interactuar con macromoléculas, como son las proteínas y el ADN. Sus grandes características de un sistema eficiente de administración de fármacos incluyen su capacidad para llevar a cabo la administración controlada y dirigida, algo que los nanotubos han demostrado tener (Sharma, P., 2015).

Estos materiales juegan un papel muy importante en la Ingeniería tisular, esto debido a que los nanotubos de carbono muestran grandes propiedades eléctricas y tienen un gran potencial como componente de andamio. La conductividad eléctrica que muestran los nanotubos es potencialmente beneficiosa para la ingeniería de tejidos óseos. En los últimos años se ha demostrado que los sustratos conductivos pueden ser utilizados para aplicaciones de estimulación celular eléctrica, lo que permite que se pueda acelerar la formación y regeneración ósea, así como también el aumento de la tasa de síntesis de factores de crecimiento y mejorar los marcadores osteogénicos (Gholizadeth, S. *et al* 2017).

Los nanotubos de carbono pueden ser utilizados en cuatro áreas de la ingeniería tisular: detección del comportamiento celular, etiquetado y rastreo celular, aumento del comportamiento celular y mejora de las matrices tisulares. El etiquetado y el seguimiento

tisular es la capacidad de rastrear células implantadas y observar la formación del tejido *in vivo* y no invasivo. El etiquetado de las células no solo ayuda a facilitar la evaluación de la viabilidad del tejido, sino también ayuda a la comprensión de la distribución, migración, reubicación y al movimiento de las vías de las células trasplantadas (Fernández, H. *et al*. 2018).

También son de gran importancia en administración de fármacos y genes, debido a que en los últimos años la administración de medicamentos ha sido un área que ha tenido un gran crecimiento que está aprovechando la tecnología de los nanotubos. Los sistemas que se están utilizando en la actualidad son los dendrímeros, polímeros y liposomas, pero los nanotubos de carbono presentan la oportunidad de trabajar con estructuras efectivas que tienen una alta capacidad de carga de fármaco y buenas cualidades de penetración celular (Sharma, P. 2015).

Actualmente los SWCNT y los MWCNT son las alternativas más seguras y efectivas para la administración de medicamentos (Yadav, A. y Mohite, S. 2020), péptidos y ácidos nucleicos. Debido a que estos poseen propiedades únicas, lo que les permite cruzar fácilmente diferentes barreras biológicas, pasando a través de la membrana plasmática y entrando al citoplasma a través de un mecanismo de nanoaguja minúscula, que facilita el transporte y la entrega de la molécula de carga o terapéutica en el sitio diana (Mehra, N. y Palakurthi, S. 2016). Además, también juegan un papel muy importante en la terapia contra el cáncer, esto gracias a que los nanotubos de carbono son nanoestructuras que sirven como transportadores multifuncionales y como agentes de infrarrojo cercano lo que permite la destrucción selectiva de células cancerosas, así como también el diagnóstico de cáncer (Hwang, Y.2017). Aprovechar las propiedades fototérmicas que tienen los nanotubos de carbono con estimulaciones láser NIR ha sido considerada como una forma muy elegante de tratar directamente el cáncer.

3.2 NTC como sistema de liberación de fármacos

Los sistemas de administración de fármacos brindan la posibilidad de liberar los fármacos de forma *in situ*, en una concentración apropiada, maximizando los efectos producidos en células tumorales y reduciendo al mismo tiempo la citotoxicidad de las células sanas.

Un sistema de liberación de fármacos ideal tiene que contar con las siguientes características: a) que sea biocompatible, b) que las propiedades físico-químicas que posea sean adecuadas para poder encapsular los fármacos o moléculas de interés, c) que pueda atravesar barreras biológicas sin causar algún daño, d) que permita hacer una liberación controlada del fármaco una vez que se encuentre dentro de la célula, y e) que se degrade y elimine del organismo una vez que haya cumplido su función (González E.,2018).

Los nanodispositivos que se utilizan en la actualidad, ofrecen soluciones limitadas al problema de la administración citoplasmática de fármacos. Los mayores desafíos que se presentan son: a) el reconocimiento especifico de las células, b) el escape Endolisosómico no letal, c) la protección de la carga de las condiciones químicas lisosomales hostiles, d) la eliminación del nanotransportador para evitar a largo plazo una citotoxicidad (González E.,2018).

En los últimos años ha habido un gran número de estudios en los cuales utilizan NTC como un sistema para la administración de fármacos o biomoléculas como ADN, ARN, proteínas, etc. Los NTC han demostrado ser buenos candidatos para la liberación de fármacos debido a sus grandes propiedades físico-químicas. También, debido a su fácil funcionalización en su superficie pueden enlazar un gran número de moléculas, ya sea mediante la interacción no covalente o covalente. Una de las propiedades por las cuales los nanotubos son uno de los mejores candidatos para la entrega de fármacos es la facilidad con la que pueden atravesar barreras biológicas y ser internalizados por todo tipo de células (González E.,2018).

Estudios realizados en la última década han brindado información en la cual explican que los nanotubos de carbono cortos y funcionalizados interaccionan con las membranas biológicas y con muchos de los componentes que constituyen a las células. Los NTC permiten el transporte de fármacos a través de membranas biológicas al citoplasma sin dañar a las células. Esto es posible debido a que presentan forma de fibra y tienen un tamaño que se encuentra en la escala nanométrica, en caso de que se encuentren funcionalizados químicamente, presentan un carácter anfipático y a sus dimensiones tanto laterales como longitudinales (Serpell *et al*., 2016).

Los nanotubos de carbono actúan como portadores de fármacos anticancerígenos, entre los que se incluyen: doxorrubicina (DOX), metotrexato (MTX), docetaxel (DTX), gemcitabina (GEM) y paclitaxel (PTX); pero no solo para esta clase de fármacos, los NTC también se utilizan para transportar fármacos antivirales. En la Figura 10, se muestra un esquema de los nanotubos de carbono unido a diferentes moléculas para la entrega de fármacos (Zare, Ahmadi, Ghasemi, Rabiee, & Bagherzadeh, 2021).

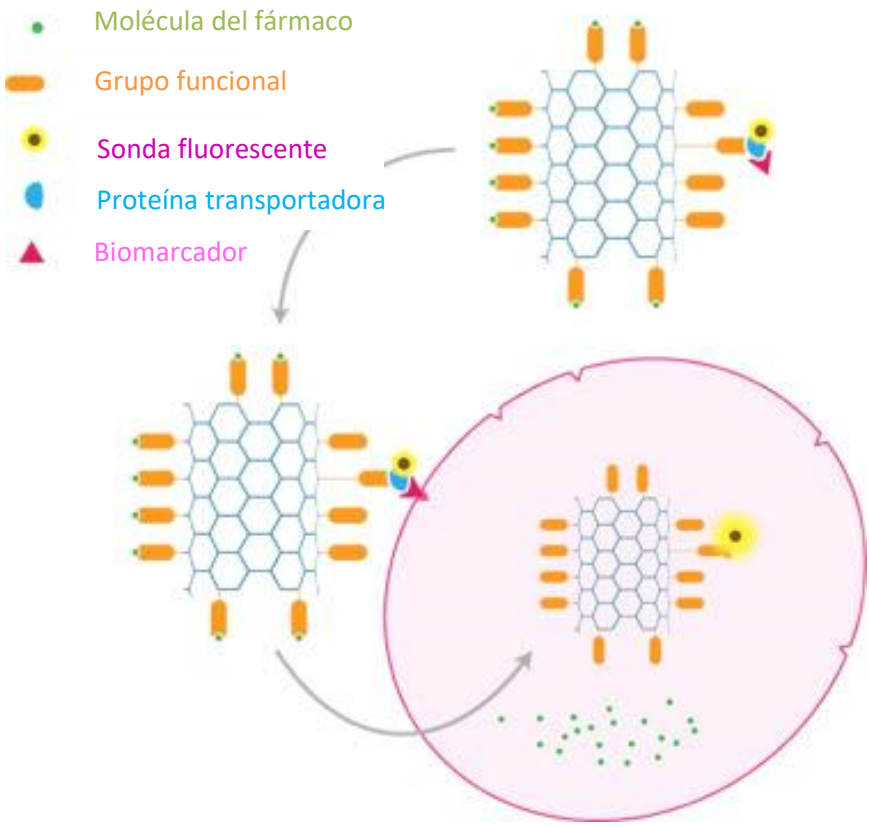


Figura 10. Sistema de administración de fármacos basado en NTC. (Tomado de Sajid, M. 2016)

Se han realizado muchas investigaciones de los nanotubos de carbono como nanotransportadores de fármacos, entre ellos están:

Hosseini, L. *et al*. (2016) en su investigación titulada “Fabricación de nanofibras compuestas PLA/MWCNT/Fe_3O_4 para células cancerosas de leucemia”. El cual tiene como objetivo desarrollar un nanovehículo PLA/MWCNT/Fe_3O_4 para transportar Daunorrubicina un fármaco para tratamiento de leucemia, En ese estudio se realizaron experimentos de eficiencia de carga y liberación *in vitro*, así como un ensayo MTT, la liberación del fármaco se realizó por el método No Fickiano y mostró un efecto citotóxico para células K562 de leucemia.

Zhao, Z. *et al*. (2021) en la investigación titulada: “Nanotubos de carbono de pared simple como portador de fármaco cargado con clorhidrato de moroxidina contra el virus de necrosis renal y del bazo infeccioso en peces mandarín”, evalúa el efecto que tienen los nanotubos de carbono con clorhidrato de moroxidina en la enfermedad de necrosis renal y de bazo infeccioso. La metodología implicó el uso de 8 grupos de peces: el grupo control, el grupo al cual se le administró SWCNTs (40 mg/L), el grupo al que solo se le administró clorhidrato de moroxidina (Mor) en diferentes dosis (10, 20 y 40 mg/L) y por último el grupo que se administró Mor-SWCNTs en las siguientes dosis (10, 20 y 40 mg/L), todos los peces fueron tratados durante 6 horas, posterior a eso fueron monitoreados durante 11 días. Los resultados mostraron que la administración de fármacos con SWCNTs puede mejorar el efecto antiviral en el pez mandarín.

Por otro lado, Kofoed, C. *et al*. (2021) en su artículo titulado “Nanotubos de carbono-potentes portadores para la entrega de medicamentos dirigidos en Artritis reumatoide”. determinaron si los nanotubos de carbono funcionalizados podían dirigirse a cualquier célula inmune y por lo tanto funcionar como un portador de fármacos para el tratamiento de Artritis reumatoide. Para este estudio se utilizaron nanotubos de carbono de un diámetro pequeño (HiPco-SWCNT) y nanotubos de pared doble (Carboxil- SWCNT), los cuales se acoplaron con maltotrexato (MTX) y poletilendiamina (PEI) y por último se utilizó un accesorio de ARNip. Se realizó un estudio *in vivo* en ratones, una tinción y análisis de citometría de flujo en sangre humana, estudios de Microscopía electrónica de barrido y estudios *in vitro.* Los resultados del estudio demostraron la eficiencia de acoplamiento (CE%) de MTX fue del 77 al 79% para HiPco-SWCNT y 71–83% para carboxil-SWCNT. El

ARNip se une de forma no covalente a los nanotubos con una eficacia de 90 a 97% para HiPco-SWCNT y de 87 a 98% para carboxil-SWCNT. A través de imágenes de todo el cuerpo en la segunda ventana del infrarrojo cercano (ventana NIR-II, 1000-1700 nm), se encontró que los SWCNT eran acumulados selectivamente en articulaciones inflamadas en un modelo de ratón de transferencia de suero. La carga tanto de MTX como de ARNip en carboxil-SWCNT mejoró la especificidad dirigida a los neutrófilos y monocitos, pero no células B. La especificidad de focalización de los SWCNT se puede ajustar potencialmente alterando la proporción de MTX y ARNip cargado. Estos resultados indican que los HiPco-SWCNT son potentes vehículos para la administración de fármacos, con potencial para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide.

3.3 Mecanismos de absorción de los NTC por células

Los nanotubos de carbono son grandes candidatos para la entrega de fármacos, debido a que pueden ser absorbidos por diferentes tipos de células. Existen tres mecanismos diferentes para la absorción celular de los nanotubos: a) endocitosis, b) fagocitosis y c) Ruptura de membrana como se muestra en la Figura 11 (Karimi, Solati, Ghasemi, Ashhari, & Hashemkhani, 2015).

La endocitosis describe la absorción de una molécula por las células, como pueden ser las proteínas y anticuerpos a través de la formación de una vesícula que posteriormente se dirige a lisosomas y endosomas. La fagocitosis es similar a la endocitosis, pero con la diferencia de que las partículas absorbidas son considerablemente más grandes. También se sabe que los nanotubos de carbono actúan como los péptidos penetrantes, los cuales permiten la translocación a través de la membrana plasmática (Karimi, Solati, Ghasemi, Ashhari, & Hashemkhani, 2015).

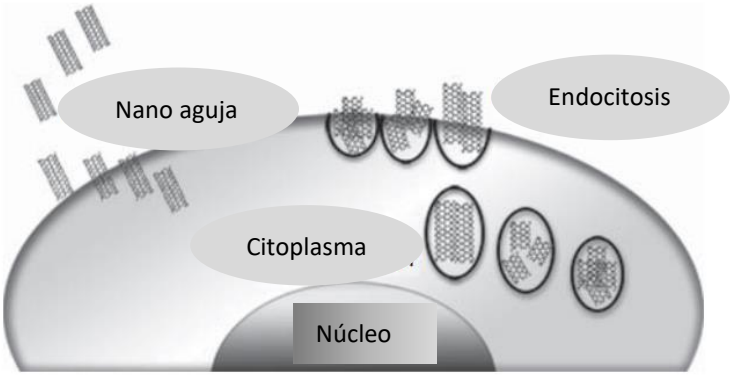


Figura 11. Vías de internalización de los nanotubos de carbono (Tomado Karimi, S.*et al*., 2015)

3.4 Ventajas de los nanotubos de carbono

Los nanotubos tienen grandes ventajas para su uso:

(1) Hay abundantes recursos para producirlos y muchos se pueden hacer con una cantidad pequeña de material (Pitroda J.*et al*. 2016)

(2) Debido a que son muy ligeros y pequeños, los que los hace un buen reemplazo para los cables metálicos (Pitroda J.*et al*. 2016)

(3) Son resistentes a los cambios de temperatura (Pitroda J.*et al*. 2016)

(4) Mejoran las propiedades mecánicas conductivas de los compuestos (Pitroda J.*et al*. 2016) y

(5) La resistencia es mucho mayor que el acero más fuerte (unas 10- 100 veces) (Gupta N. *et al*. 2019).

3.5 Desventajas de los nanotubos de carbono

También existen grandes inconvenientes para su uso:

(1) Son muy pequeños, lo que los hace difíciles de trabajar (Pitroda J.*et al*. 2016)

(2) Su utilización se ve limitada debido a su hidrofobicidad e inercia química (Gupta N. *et al*. 2019)

(3) La agregación de los nanotubos en solución ocasiona que las propiedades eléctricas y mecánicas de los tubos individuales disminuyan (Gupta N. *et al*. 2019) y

(4) El proceso para producir los nanotubos es relativamente costoso (Pitroda J. *et al*. 2016).

Uno de los inconvenientes más grandes de los nanotubos de carbono es su toxicidad, debido a que en varios estudios se ha observado que son potencialmente tóxicos. Su toxicidad depende de sus propiedades, como son la pureza, la longitud, la concentración, el grado de agregación y la dosis (Francis, A. P. y Devasena, T. 2018).

Las posibles aplicaciones de los nanotubos de carbono han hecho que exista un fuerte impulso por investigar los posibles efectos tóxicos de estos nanomateriales, varias investigaciones han demostrado que la ingestión de SWCNTs y MWCNTs en roedores era toxica, dichas investigaciones sugieren que nos NTC pueden ser peligrosos para el consumo humano (Francis, A. P. y Devasena, T. 2018).

Tras la administración de los nanotubos de carbono, estos no solo se acumulan en las células normales, sino también se distribuyen a otros órganos a través de la sangre y ejercen efectos tóxicos. En la Tabla 3 se muestran algunos estudios sobre la toxicidad de los nanotubos en diferentes órganos y tejidos (Yan, H. *et al.* 2019).

Tabla 3. Toxicidad de NTC en diferentes organismos

Nanotubos de carbono	sujeto	Tipo de toxicidad	Resultados
MWCNTs	Ratas Macho Sprague Dawley	Sistema nervioso	La inhalación de MWCNTs altera significativamente el equilibrio entre el sistema nerviosos simpático y parasimpático.
SWCNTs	Ratones macho C57BL	Toxicidad pulmonar	Los SWCNTs pueden aumentar la susceptibilidad a las infecciones virales respiratorias como un nuevo mecanismo de toxicidad.
CNTs	Ratones macho NMRI	Neurotoxicidad	Los NTC pueden causar toxicidad conductual asociada con la depresión o la expresión de ansiedad.

(Tomado de Yan, H. *et al.* 2019).

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas como el cáncer son de las más devastadoras que existen en la actualidad (Abdel- Wahhab, M. y Márquez, F. 2015). Sin embargo, el problema con los tratamientos tradicionales es que tienden a causar daño en otros tejidos. En la última década se han desarrollado métodos alternativos para el tratamiento de diferentes enfermedades, buscando así contrarrestar las fallas que tiene la medicina tradicional al momento de tratar dichas enfermedades (Lee, C., 2017).

Por otra parte, la nanotecnología se ha convertido en una tendencia muy popular, esto debido a que es un área de carácter multidisciplinar, ya que abarca conocimientos de diferentes campos incluyendo la biología, la química, la física, la medicina, etc. (Lobato, E.2015), así como también las diversas aplicaciones que tiene en diferentes sectores, como son: energético, industrial, textil, cosmético, ambiental, electrónico y el más actual el sector biomédico (Díez, P., 2016). Entre los productos nanotecnológicos aplicables en la nanomedicina se encuentran los nanotubos de carbono (Rauschert, I. *et al*. 2017) los cuales han ganado mucha popularidad ya que, como se ha mencionado con anterioridad poseen excelentes propiedades, las cuales son gracias a su forma y tamaño (García, L., 2016), es debido a esto que tienen la capacidad de atravesar las barreras biológicas, los tejidos y entrar en las células (González, E. 2018), haciéndolos aún mucho más atractivos para su utilización como excipientes en formulaciones farmacéuticas (Sharma, P., 2015), en el etiquetado, rastreo celular (Fernández, H. *et al*. 2018) y también, en la administración de fármacos y genes, (Sharma, P., 2015). Para lograr la utilización de los nanotubos de carbono como acarreadores de fármacos es necesario el empleo de diferentes técnicas como es la funcionalización, donde se puede modificar su superficie, logrando disminuir su toxicidad y ampliar el alcance de sus aplicaciones (Gonzales, E., 2018).

Estudios previos han demostrado que los nanotubos de carbono funcionan como buenos transportadores de fármacos (Kofoed, C. *et al*. 2021). Debido a que los nanotubos presentan forma de fibra y tienen un tamaño que se encuentra en la escala nanométrica, lo que les hace posible el transporte de fármacos a través de la membrana biológica sin causar ningún tipo de daño a las células sanas (Serpell, *et al*. 2016). También, a que pueden ser

absorbidos por diferentes tipos de células mediante tres mecanismos diferentes (fagocitosis, endocitosis y ruptura de membrana) (Karimi, Solati, Ghasemi, Ashhari Y Hashekhani, 2015).

Para evaluar el efecto que tienen los nanotubos de carbono para tratar las células cancerosas de leucemia Hosseini, L., et al. llevaron a cabo un estudio en el cual utilizaron Daunorrubicina, el cual es un fármaco que se utiliza para el tratamiento contra la leucemia y sus resultados mostraron que existía un efecto citotóxico en las células K562 de leucemia (Hosseini, L.,et al 2016).

Los resultados de diferentes investigaciones han dado a conocer que la administración de fármacos mediante el uso de nanotubos de carbono ha brindado resultados favorables para el tratamiento de distintas enfermedades, esto debido a la ausencia de citoxicidad de células sanas de este nanomaterial en bajas concentraciones. sin embargo, se debe seguir evaluando la toxicidad de los nanotubos de carbono en el organismo; así como, la compatibilidad que tiene este material con los diferentes fármacos y la eliminación que va a tener. Además, de las desventajas que llegan a presentar estos materiales para su fabricación las cuales ya se mencionaron anteriormente.

CAPÍTULO V: CONCLUSIÓN

De este trabajo se puede concluir la gran importancia que tienen la nanotecnología en la actualidad, ya que esta permite el desarrollo de productos innovadores en una gran variedad de áreas. Un área en la cual la nanotecnología ha sido fundamental para la creación de nuevos productos es el área farmacéutica, debido a que permite la investigación y fabricación de medicamentos nuevos que sean más seguros y eficaces para el tratamiento de diferentes enfermedades. Para la elaboración de este trabajo se consultaron 62 documentos científicos sobre el tema de investigación, pero existes muchos más acerca de este tema y el número aumenta cada año debido a que es un tema de gran interés.

Las excelentes propiedades de los nanotubos de carbono pueden ser una gran herramienta para la lucha contra diferentes enfermedades, debido a que permiten transportar en su superficie determinados fármacos o biomoléculas y a que pueden fácilmente atravesar las membranas bilógicas y liberar el fármaco de forma *in situ* en las células malignas.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdel-Wahhab, M. y Márquez, F. (2015) Nanomaterials in biomedicine. Scientific Research Publishing, 5(3): 53-54. DOI:10.4236/snl.2015.53006.

- Abdussalam-Mohammed, W. (2019) Review of Therapeutical Applications of Nanotechnology in Medicine Field and its Side Effects. Journal of Chemical Reviews,1(3), 243-251.

- Bhatt, A.; Jain, A.; Gurnany, E.; Jain, R.; Modi, A. y Jain, A. (2016). Carbon Nanotubes: A Promising Carrier for Drug Delivery and Targeting. Nanoarchitectonics for Smart Delivery and Drug Targeting, 465–501.

- Bhushan B. (2017) Introduction to Nanotechnology. Springer Handbook of Nanotechnology.

- Bratovcic A. (2019) Different Applications of Nanomaterials and their impacto on the Environment. International Journal of Material Science and Engineering, 5(1), 1-7.

- Buzea, C., Pacheco I. (2017) Nanomaterial and Nanoparticle: Origin and activity In: Ghorbanpour M., Manika K., Varma A. (eds) Nanoscience and Plant–Soil Systems. Soil Biology, vol 48.

- Damodharan, J. (2020) Nanomaterials in Medicine- an overview, Materials Today. Vol 37, 383-385.

- Dolez P. (2015) Nanoengineering Global approaches to health and safety issues,(01), 1-706.

- Dzobo K, Thomford NE, Senthebane DA, Shipanga H, Rowe A, Dandara C, Pillay M, Motaung KSCM. (2018) Advances in Regenerative Medicine and Tissue Engineering: Innovation and Transformation of Medicine. Stem Cells International. doi: 10.1155/2018/2495848

- Díez, P. (2016) Nuevos materiales para el diseño de biosensores electroquímicos y sistemas de liberación controlada (Tesis doctoral). Universidad complutense de Madrid, Madrid, España.

- Echeverria-Castillo, F. (2013) Retos de este siglo: nanotecnología y salud. Revista cubana de He,atología, Inmunología y Hemoterapia.29(1), 1561-2996.

- Fernandes, H.; Gaddam, A.; Rebelo, A.; Brazete, D.; Stan, G.; Ferreira, J. (2018) Bioactive glasses and glass-ceramics for healthcare applications in bone regeneration and tissue engineering. Materials, 11(2), 2530.

- Florian, B.; Ilarian, E.; Ionut, S.; Ion-Ebrasu, D. y Petre, E. (2019) Carbon Nanotubes Structure Used for Temperature Measurement. Sensors, 19, 2464.

- Fytianos, G., Rahdar, A., y Kyzas, G. Z. (2020). Nanomaterials in Cosmetics: Recent Updates. Nanomaterials, 10(5), 979.

- Francis, A. P., & Devasena, T. (2018). *Toxicity of carbon nanotubes: A review. Toxicology and Industrial Health, 34(3), 200–210.* doi:10.1177/0748233717747472

- García, L. (2016) Terapia contra el cáncer basada en la biomimética de los nanotubos de carbono con los filamentos celulares. (Tesis Doctoral). Universidad de Cantabria-Idival.

- Gholizadeh S, Moztarzadeh F, Haghighipour N, Ghazizadeh L, Baghbani F, Shokrgozar MA, Allahyari Z. (2017) Preparation and characterization of novel functionalized multiwalledcarbon nanotubes/chitosan/ β-Glycerophosphate scaffolds for bonetissue engineering. International Journal of Biological Macromolecules, 97, 365-372.

- Ghosh N., Ray Banerjee E. (2020) Nanomaterials and Their Use in Biomedicine. In: Ray Banerjee E. (eds) Nanomaterials and Biomedicine. Springer, Singapore. (01), 110-115.

- González, E. (2018) Nanodispensadores de fármacos antitumorales basados en nanotubos de carbono: Diseño, evaluación y biocompatibilización (TESIS DOCTORAL) Universidad de Catabria.

- González, J. Y Manjon, F. (2015) Vibrational Spectroscopy, an introduction to High-Pressure science and technology.(09) 265-300.

- Guerrero, H. ; Caidedo J. y Guerrero E. (2017) La nanotecnología farmacéutica es una realidad.Dom. Cien. 3(2), 526-538.

- Gupta, N.; Gupta, S. y Sharma, S. (2019) Carbon nanotubes: synthesis, properties and engineering applications. Carbon letters.29(5):3

- Gutierrez, R. (2016). El efecto de los nanotubos de carbono funcionalizados y su polimerización con poli-ácido cítrico en contacto con células madre mesenquimales in vitro. (Tesis de Maestría).

- Gómez A. (2017) Nanomedicina y su impacto en la práctica médica. Repert. Med. Cir., 26(3), 129-130.

- Gómez, A. Albella, J., Ojeda, F. y Martí, F. (2011). Sistesis de materiales cerámicos mediante técnicas químicas en fase vapor (CVD). 42(1), 27-31.

- Gómez M. (2018) Nanomateriales, Nanopartículas y síntesis verde. Revista Repertorio de Medicina y Cirugía, 27(2).

- Gómez, M. (2018) Usos terapéuticos de los nanomateriales y nanopartículas. Revista Repertorio De Medicina y Cirugia, 28(1).

- Hosseini, L., Mahboobnia, K., & Irani, M. (2016). Fabrication of PLA/MWCNT/Fe304composite nanofibers for leukemia cancer cells. International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials, 65(4), 176–182.

- Hwang, Y Park, S.A y Woo Lee, J. (2017) Applications of Functionalized Carbon Nanotubes for the Therapy and Diagnosis of Cancer. Polymers, 2(13).

- Inshakova, E.; Inshakova, A. Y Goncharow, A. (2020) Engineered nanomaterials for energy sector: market trends, modern applications and future prospects. Conf. Ser: Mater. Sci. Eng. 971.

- Jha, R.; Singh, A., Shama, P., & Kumar, N. (2020). Smart carbon nanotubes for drug delivery system: A comprehensive study. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 58.

- Karimi, M.; Solati, N.; Ghasemi, A.; Ashhari, M., Y Hashemkhani, M. (2015). Carbon nanotubes part II: a remarkable carrier for drug and gene delivery. Expert Opinion on Drug Delivery, 12(7).

- Kofoed, C.; Khatri, S.; Hansen, J., Slott, S. et al. (2021) Carbon Nanotubes—Potent Carriers for Targeted Drug Delivery in Rheumatoid Arthritis. Pharmaceuticals, 13,453.

- Kumar, A. Y Kumar Y. (2017) A review of the emerging nanotechnology applications in medicine treatment, International Journal of Advanced Science and Research, 2/6), 46-51

- Kumar, S., Malaiya, A., Kesharwani, p., Soni, D., & Aakanchha, J. (2019). Biomedical applications and toxicities of carbon nanotubes. Drug and Chemical toxicology, 45 :1,435-450.

- Lee, C. (2017) Progress in Nanomedicine: Approved and Investigational Nanodrugs. Pharmacy and Therapeutics, 42(12), 742-755.

- León, C. (2013) Simtesis de nanotubos de carbono por CVD a partir de tolueno y ferroceno.7-8.

- Lobato, E. (2015) Aplicaciones de la Nanotecnología En Medicina, 1-16.

- Martín, D. (2018) Estudio experimental y teórico de sustancias con interés biológico y nutricional: espectroscopía Raman e infrarrojo (TESIS DOCTORAL) Universidad Complutense de Madrid.

- Mehra, N. y Palakurthi, S. (2016) Interactions between carbon nanotubes and bioactives: a drug delivery perpective. Elservier. 21(4), 585-597.

- Min, Y; Caster, J.; Eblan, M. y Wang, A. (2015) Clinical Translation of Nanomedicine. Chem. Rev. 115 (19).

- Moore, J.; Moody, A.; Payne, T. et al., (2018) *In Vitro* and *In Vivo* SERS Biosensing for Disease Diagnosis. Biosensors, 8(2), 46.

- Naumih, M. Y Ndangili, P. (2019) Current Trends of Nanobiosensors for Point-of-Care Diagnostics, 23. doi: 10.1155/2019/2179718.

- Pitroda, J.; Jethwa, B. y Dave, S. (2016) A Critical Review on Carbon Nanotubes. International Journal of Constructive Research in civil Engineering. 2(5), 36-42.

- Prabhakar, P. y Banerjee M. (2020) Nanotechnology in Drug Delivery System: Challenges and Opportunities. Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 14(4), 492-498.

- Rahman, G.; Najaf, Z.; Mehmood, A. et al. (2019) An Overview of the recent progress in the synthesis and application of carbon nanotubes. Journal of Carbon Research, 5(3).

- Rahmandoust, M. y Ayatollahi, M. R. (2016). Carbon Nanotubes. Characterization of Carbon Nanotube Based Composites Under Consideration of Defects, 117-175.

- Rauschert I., Zambrana A., Bervejillo V. Alberro, A. Varela, R. Benech. J. (2017) Nanotecnolog{ia, Nanomedicina, Cancer y Diabetes. Revista interdiciplinaria en nanociencia y nanotecnología, 10(19).

- Rojas Y; Aguado K. y Gonzales I. (2016) La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿La revolución de la terapia contra el cáncer?. Educ. Química, 27(4).

- Ruiz O. (2015) Nanomateriales y salud Laboral, 1-97.

- Sajid, M., Jamshaid, U., Jamshaid, T., Zafar, N., Fessi, H., & Elaissari, A. (2016). Carbon nanotubes from synthesis to *in vivo* biomedical applications. International Journal of Pharmaceutics, 501(1-2), 278-299.

- Salgado R. (2016). nanovehículos: fármacos inteligentes. 5. 45-47.

- Serpell CJ, Kostarelos K & Davis BG (2016) Can Carbon Nanotubes Deliver on Their Promise in Biology? Harnessing Unique Properties for Unparalleled Applications. ACS Cent. Sci 2: 190– 200.

- Sharma, P.; Mehra, N.; Jain, K. Y Jain, N. (2015). Biomedical Applications of Carbon Nanotubes: a critical review. Current drug delivery.

- Simón, J.; Flahuaut, E. y Golzio M. (2019) Overview of Carbon Nanotubes for Biomedical Applications. Materials, 12,624.

- Sáenz, A.; Rangel, A.; Ramírez, L. López, L. Fuentes, J.Esparza, S. (2017) Aplicaciones de los nanotubos de carbono, 1-8.

- Tarfaour, M.; Lafdi, K. y Moumen, A. (2016) Mechanical properties of carbon nanotubes based polymer composites. Composites part B: Engineering. 103.113-121.

- Tsuzuki, T. (2009) Nanotechnology. 6,567-578.

- Wang Y.Yu, L. y Sun L. (2017) Application of nanodiagnostics in point-of-care tests for infectious diseases. International Journal of Nanomedicine. (12).4789-4803.

- Wang, Z., Hu, T., Liang, R y Wei, M. (2020) Application of Zero- Dimensional Nanomaterials in Biosensing. Front. Chem,8 :320.

- Yadav, A. y Mohite, S. (2020) Carbon nanotubes as an effective solution for cancer therapy. Journal of pharmaceutical dosaje forms and technology. 12(4), 301-307.

- Yamauchi, G. y Mautor D. (2020) Medicina Regenerativa, 28(1), 1-36.

- Yan H, Xue Z, Xie J, Dong Y, Ma Z, Sun X, Kebebe Borga D, Liu Z, Li J. (2019)Toxicity of Carbon Nanotubes as Anti-Tumor Drug Carriers. Int J Nanomedicine. Dec 31;14:10179-10194. doi: 10.2147/IJN.S220087.

- Zambrano G. (2020) Efecto de la nanoestructura sobre las propiedades térmicas y magnéticas de los nanomateriales tipo 2D y 0D. Rev. Acad. Colomb. Cienc. Ex. Fis. Nat., 44(170), 153-168.

- Zare, H., Ahmadi, S., Ghasemi, A., Rabiee, N., & Bagherzadeh, M. (2021). Carbon Nanotubes: Smart Drug /Gene Delivery Carriers. International Journal of Nanomedicine, 1681-1706.

- Zhao, Z., Rui, M., Guo, Z-R. et al. (2021) Single-walled carbon nanotubes as drug carrier loaded with moroxydine hydrochloride against infectious spleen and kidney necrosis virus in mandarin fish. Aquaculture,Chem. Rev., 107, 2411-2502.

Jefatura de la Licenciatura
Fecha: 12/05/2022
Asunto: VOTOS APROBATORIOS
Medio de notificación: Electrónico
Folio: FF/D/SAc/JLF/31/2022

DRA. DULCE MARIA ARIAS ATAIDE
DIRECTORA DE SERVICIOS ESCOLARES
U.A.E.M
PRESENTE

Los suscritos catedráticos de la Facultad de Farmacia, dependiente de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, se dirigen a Usted con el fin de comunicarle que, después de haber revisado la tesis titulada **"NANOPARTÍCULAS DE CARBONO PARA LA ENTREGA DE FÁRMACOS"** presentada por la pasante de la carrera de Licenciada en Farmacia **C. MAYBELIN RAMÍREZ FLORES** (**20171011202**), consideramos que reúne todos los requisitos que exige un trabajo de esta especie, por lo que hacemos saber nuestro **VOTO APROBATORIO**.

Agradezco de antemano sus comentarios y opiniones

Dr. Hugo Morales Rojas _____

Dr. Jorge Armando Moreno Escobar _____

Dr. Jesús Rivera Islas _____

Dra. María Antonieta Gómez Solís _____

Dra. Laura Patricia Álvarez Berber _____

ATENTAMENTE
"POR UNA HUMANIDAD CULTA"

_____
M.P.D Reyna América Serrano López
Secretaria de Docencia

Ccp Archivo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

REYNA AMERICA SERRANO LOPEZ | Fecha:2022-05-12 16:44:26 | Firmante

WUn0gqY6h8NJvt9YjCt6r+Xwlcoe2RPWF/cc+3f3aP8Uri7GC+FONhfq4uZGOtuPV9UuTyr+j79KuqtLQqU2GZPwnMbp4rtpqgpuxNjnf3g/3kXB9UlZ8tB0cKo0ucHE6vTUoUubHRq61X6oSnGxbs3mBiAH+gyPBlq/URaJ71MJTgcxaLjYHkW4UdLn57w8h6YmLy5nDZh08v1O+hu6LMtFAnBRyDdWJjKsptQBoTd8wawzmJyYvNovXfXyE4griegZyLTBFEjJV4UBQwcZpRR0hmYHz2jX5QGlG33vwW7NbcGkXr0BKrt5nrKPBVOLrm9eaZWrZ2Zee8XzGF0/Nw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:

SPXO7my01

https://efirma.uaem.mx/noRepudio/oXZJUwd2dyNtfGAONhVhgc6RDBfmtfX

Universidad Autónoma del Estado de Morelos

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PAR
LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELO
DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido
27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competent
amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con lo
LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA D
ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

HUGO MORALES ROJAS | Fecha:2022-05-14 17:23:42 | Firmante

f+Ok5waRhFL48wc1Hip8mErHa0qarXurW4fJRUFl0c43acy1yy5R/nqdG07gdfGQBuQPeX08S1aVQRNrLmUYHWuH/7T2A3oo+E807Hzlz4yGu/OR+1a9TNPPOy/VCxJ/hAqk+
Uf1D9fLBAZxt9M+7svU22E+QSrUSG0xVdHnUOoMdQLKoB2EUJhUDIDobZJd9EoK8vMT2CVp3lps7qZwD8UPUoRhz0ThCxAKssPW7KpRgaNdq8I7ZDuFSjFo/ydT5DQuYc7
RE55tRUdnM++JalqTSJqodaIX5TNBZofaYAVsEocayAYkBPj0HzBMUh4PSZJc1uajlGBLzXiA==

JESUS RIVERA ISLAS | Fecha:2022-05-15 08:23:08 | Firmante

YOI4GE77jmzC7mvauvw+6jVNuqdPTflLgNvt6PJD8zmJIY31WlzV7arYZgv4+WGWq3Ylq7ejBozMWMW9iTrEBQ3SmiVO88D2Zjs7f0I+maOBmmgca3uKvJ+d23HFIPeWexPxCu
1OWMNagT3fdd0LGX6ayt2oXiSi+5zT+uDDtNuBWuouL0ul7ZgNHZxUh/HYEfoQJ0qm1syGBJCcMxkv6y0uXaD9kFar5x0HLYvqET2qZuSQwLQKO545ebv+aXM3xJugHQILT
YGUEwgMZhf+jm9wO8M6n1YMOo7aSE3ZMN8h4nOU9V2F9ure9vdXMAVRTpKFIW3kc6MiqAQ==

JORGE ARMANDO MORENO ESCOBAR | Fecha:2022-05-16 01:16:24 | Firmante

Wv8rB0q8ZLP1qymM+rdDbAl0C7+a2GXcWDNGw+s+otUWocyHvQWLwT8vfUjcBcqHOFRuaZHUfEGgbCTbly8Rkb1OwwnF7+71P1Uhxuwylpk UQvPcY9+OL4ztbOafCv6qN8J
FYpJ1N7dVO3EFamXRp/fFCIm7Tai8uvTnEa8tDoKvVU2JCaS9D1fyfkTuyQC6Z9CEBTkkRP+YaVXb7zWtsLAvNdgYjSlxjmAPq/cdyGRxJl0ELo8otRO4y4zaaQxmhdHnCuX9yO
uHUdTZrXL+NNahuvntfv3zxViZYt6WSaCKyYr8hQFr+jbRpdZd/4nLikK10D21CrQaSN8TWw==

LAURA PATRICIA ALVAREZ BERBER | Fecha:2022-05-16 17:14:29 | Firmante

ioC4wK2Hb+rQE16UTpjOT8nQGN1cbEHr7oKoopzhJBE8up+3W8C4pMo/pM1YERO5wrr1Z6Sd9q8Aae5+ootkgL0X5ZqWRYUi/8ynb39Kcfej95k+mp7AVggDo5njFU28vfaO0c
DkBV6nKyLedaWu2YMyDf+LLxQPVu9tws+GD2my0JOVKbxmYKET2g0a8SZzHVRgzgdY8ajZYVh4J22Btpatu3SdO9YEvHaQm6jajXTz9L3E2bTHHIQwksRJgHDyGK+LCM8t
dcFRlhxsLVp14ntUCYdNUcy4IM7z6i5aXg7l65w9+ICjRp3oG7VvltvuAhBXCyGjEI4MQ+VqGQ==

MARIA ANTONIETA GOMEZ SOLIS | Fecha:2022-05-18 12:47:00 | Firmante

osDvcnsa/L8r2af2p3Aj34NyNauNICkDs/7gDW5ah1uD82lSY7Wd0mc+5LLpTtpRJ7tgp8ir+rK9l13PbQa9KRkbIw8b2CkmA8MnOdsv093B89KO/85LKtoPtAb9qd1BTLqt6pb04x
YB3T4LAs6hw85buJnFD8TZZ8D6FBL0wfSn23ygM75zrb2j5IwW6X/Yo4VsLJ6muFIedSzP0+DOEPuu2xw9u5b1Ok5gbE0uSlB4FEXagy6KT5gITEzb9HvbnKWjAGT8xJQsQM
KcheBigP4DkaXdWbj4ov34VZ7Jd1fVaO7sANlQsGhYqmTYG2bxcTR9l89HVcDUtA==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:

dlvRCP94o

https://efirma.uaem.mx/noRepudio/O6vDF8rqE9tQtq1GBOuQm1gTLLvK6UO4