



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LOS MATERIALES

TESIS

**DESARROLLO DE UN COMPÓSITO A PARTIR DE
HAp:Gd Y GO PARA SU POTENCIAL APLICACIÓN
BIOMÉDICA**

Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias de los Materiales

PRESENTA

I.M. Yaneli Reséndiz Trejo

Directora

Dra. María Isabel Reyes Valderrama

Codirector

Dr. Ventura Rodríguez Lugo

Comité tutorial

Dr. Demetrio Mendoza Anaya

Dr. Efraín Rubio Rosas

Mineral de la Reforma, Hgo., México, junio 2023



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
 Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería
School of Engineering and Basic Sciences

Mineral de la Reforma, Hgo., a 31 de mayo de 2023

Número de control: ICBI-D/575/2023
 Asunto: Autorización de impresión.

MTRA. OJUKY ROCIO ISLAS MALDONADO
DIRECTORA DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR DE LA UAEH

El Comité Tutorial de la tesis titulada "Desarrollo de un compósito a partir de HAp:Gd y GO para su potencial aplicación biomédica" realizado por el sustentante Yaneli Reséndiz Trejo con número de cuenta 287151 perteneciente al programa de la Maestría en Ciencias de los Materiales, una vez que ha revisado, analizado y evaluado el documento recepcional de acuerdo a lo estipulado en el Artículo 110 del Reglamento de Estudios de Posgrado, tiene a bien extender la presente:

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN

Por lo que el sustentante deberá cumplir los requisitos del Reglamento de Estudios de Posgrado y con lo establecido en el proceso de grado vigente.

Atentamente
 "Amor, Orden y Progreso"

El Comité Tutorial

Dra. María Isabel Reyes Valderrama
 Directora de tesis

Dr. Ventura Rodríguez Lugo
 Codirector

Dr. Demetrio Mendoza Anaya
 Titular

Dr. Efraín Rosás Rubio
 Titular

Dr. Otilio Arturo Acevedo Sandoval
 Director del ICBI



QAASISO



Oficina del Conocimiento
 Carretera Pachuca-Tulancingo km 4.5 Colonia
 Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo,
 México. C.P. 42184
 Teléfono: 771 71 720 00 ext. 2231 Fax 2109
 direccion_icbi@uaeh.edu.mx

www.uaeh.edu.mx

El presente trabajo se llevó a cabo en el Laboratorio de Materiales Avanzados del Área Académica de Ciencias de la Tierra y Materiales (AACTyM), perteneciente a la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (UAEH), bajo la dirección de la Dra. María Isabel Reyes Valderrama y el Dr. Ventura Rodríguez Lugo. De igual forma se realizó con el apoyo del Dr. Demetrio Mendoza Anaya del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ) y del Dr. Efraín Rubio Rosas de la Benemérita Universidad de Puebla (BUAP), así mismo con el apoyo económico del Consejo Nacional de Humanidades, Ciencia y Tecnología (CONAHCyT) con el número de beca 2021-000018-02NACF-04072 dentro del programa 002622- Maestría en Ciencia de los Materiales.

Y poderoso es Dios para hacer que abunde en vosotros toda gracia, a fin de que, teniendo siempre en todas las cosas todo lo suficiente, abundéis para toda buena obra.

2 Corintios 9:8

Dedicatoria

A Dios, por labrar mi camino día a día.

A mis padres, por nunca perder la fe, sus oraciones y amor incondicional.

A mis hermanos/as, por su ejemplo de trabajo arduo y superación.

A mis sobrinos, por ser mi fuente de amor y energía.

Agradecimientos

Agradezco primeramente al creador por darme la oportunidad de superarme personal e intelectualmente y nunca soltarme de su mano.

Agradezco a mi familia iniciando por mis padres, la Sra. Elena Trejo y el Sr. Pedro Reséndiz por siempre inculcar en mí la lucha por mis objetivos, por brindarme su amor, apoyo y comprensión incondicional, por sus oraciones y siempre levantarme cuando caigo. A mis hermanos Salatiel, Héctor y Cesar por su valioso apoyo durante la licenciatura y animarme siempre a estudiar una maestría. A mi cuñada Rubí por tu apoyo, comprensión y cariño. A mi Tía Leonila y a mi Tío Rogelio por compartir conmigo las bendiciones que Dios les ha dado y apoyarme incondicionalmente. A mis hermanas Dalet y Luciashtley por su gran amor, por su amistad sincera y sus palabras de ánimo. A mi hermano Rogelio por compartir tu alegría y cariño conmigo. A mis Tías Yeri, Luci, Ade y Conchis, por sus oraciones, apoyo y cariño.

Agradezco a mis compañeros y amigos por su cariño, su apoyo desinteresado en esta etapa académica, por sus enseñanzas, por las aventuras y toda la experiencia compartida.

Agradezco a mis catedráticos, directores y comité evaluador por aportarme sus conocimientos, experiencia y siempre aportar mejoras a mi trabajo. A mi directora la Dra. María Isabel Reyes Valderrama por creer en mí y darme la oportunidad de ser su alumna, por compartir conmigo su experiencia y conocimiento al apoyarme académicamente, por su apoyo personal, por celebrar conmigo los triunfos y apoyarme en los fracasos, por tener las palabras correctas para corregir mis errores, y por abrirme las puertas de su amistad. A mi codirector el Dr. Ventura Rodríguez Lugo, por ser la voz de mi conciencia académica, por los retos y aprendizajes que me lleva al límite con la finalidad de dar lo mejor de mí. Al Dr. Demetrio Mendoza Anaya, por todo el tiempo dedicado en cada una de las caracterizaciones y los conocimientos que aportan gran valor a la investigación. Así también, al Dr. Efraín Rubio Rosas por el tiempo y apoyo a este proyecto.

Asimismo, quiero agradecer al Dr. Raúl Rosales Ibáñez, líder del Laboratorio de Ingeniería de Tejidos e Investigación Traslacional de la FES Iztacala UNAM, y a su equipo de trabajo el Dr. Jesús Giovanni Rodríguez Martínez y la Dra. Arely M. González González, por abrirme las puertas de su laboratorio y compartir conocimientos que aportaron a esta investigación.

Finalmente agradezco a mi alma máter, la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, institución que me formo profesionalmente como Licenciada en Ingeniería de Materiales en el Área Académica de Ciencias de la Tierra y Materiales perteneciente al Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería, y ahora me permite formarme como Maestra en Ciencias de los Materiales dentro del Cuerpo Académico de Materiales Avanzados, con el apoyo financiero de Consejo Nacional de Humanidades Ciencia y Tecnología

Resumen

En este trabajo se desarrolló el sistema compósito formado por hidroxiapatita dopada con gadolinio (HAp:Gd) como matriz, y óxido de grafeno (GO) como reforzante. La síntesis de la HAp:Gd se realizó empleando el método hidrotermal variando el porcentaje de dopante (0.1, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5 y 3 %). Las muestras fueron caracterizadas por DRX donde fueron identificadas la fase hexagonal y la fase monoclinica; a partir del 1.5 % hasta 3% de Gd se observa la formación de la fase de fosfato de gadolinio hidratado ($GdPO_4 \cdot 1.5H_2O$). En FTIR se observan las bandas de los grupos PO_4^{3-} , OH^- y enlaces O-P-O característicos de la HAp. Mediante MEB se observa la formación de aglomerados con formas anhedrales y a partir del análisis elemental localizado, se calculó la relación Ca/P que va desde 1.73 hasta 1.90. Se evaluó la viabilidad de cada una de las muestras de HAp:Gd, donde la muestra con 3% de Gd tuvo una mejor respuesta de viabilidad a 3 y a 10 días. La síntesis del GO se realizó mediante el método químico de Hummers modificado, estas muestras fueron caracterizadas mediante DRX presentando un pico característico a 10.42° en 2θ correspondiente al plano (001). En FTIR se observan bandas correspondientes a grupos C-O, C=C y C-O-C. Las micrografías obtenidas en MEB muestran aglomerados formados por láminas de GO con espesores aproximados de 80-100 nm e identificando hojas obtenidas por exfoliación con un tamaño promedio entre 8 hasta 10 μm .

Lo que permitió la obtención del sistema HAp:Gd/GO, mediante un proceso de dispersión de polvos en acetona; con una relación HAp:Gd/GO de 1%, 2%, 3%, 4% y 5% para el GO, manteniendo fijo el porcentaje de elemento dopante en la HAp al 1%. El sistema se caracterizó por DRX en donde se observan los picos correspondientes a la HAp, y debido al bajo porcentaje de GO en la matriz no se observa el pico que lo caracteriza. Mediante FTIR se obtuvieron las bandas características de la HAp:Gd y GO. Mientras que en MEB se observa la formación de aglomerados anhedrales compuestos por la HAp:Gd y algunas capas de GO. Estos resultados demuestran que fue posible establecer una metodología para desarrollar y obtener un sistema compuesto a partir de Hap, Gd como dopante y GO reforzante con posibles aplicaciones como biomaterial.

Abstract

In this work, the composite material of gadolinium-doped hydroxyapatite (HAp:Gd) as the matrix and graphene oxide (GO) as the reinforcement was developed. The synthesis of HAp:Gd was carried out using the hydrothermal method, varying the dopant percentage (0.1, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, and 3%). The samples were characterized by X-ray diffraction (DRX), where the hexagonal and monoclinic phases were identified. From 1.5% to 3% Gd, the formation of hydrated gadolinium phosphate phase ($GdPO_4 \cdot 1.5H_2O$) was also. In FTIR, bands corresponding to PO_4^{3-} , OH^- , and characteristic O-P-O bonds of HAp were observed. Scanning electron microscopy (MEB) revealed the formation of agglomerates with anhedral shapes, and from localized elemental analysis, the Ca/P ratio was calculated, ranging from 1.73 to 1.90. The viability of each HAp:Gd sample was evaluated, with the 3% Gd sample showing the best viability response at 3 and 10 days. The synthesis of GO was performed using the modified Hummers' chemical method, and these samples were characterized by DRX, presenting a characteristic peak at 10.42° in 2θ corresponding to the (001) plane. FTIR showed bands corresponding to C-O, C=C, and C-O-C groups. The MEB micrographs showed agglomerates formed by GO layers with thicknesses of 80-100 nm, and identified flakes obtained by exfoliation with an average size ranging from 8 to 10 μm .

This allowed obtaining the HAp:Gd/GO system through a powder dispersion process in acetone, with a HAp:Gd/GO ratio of 1%, 2%, 3%, 4%, and 5% for GO while keeping the dopant element percentage in HAp fixed at 1%. The system was characterized by DRX, where peaks corresponding to HAp were observed, and due to the low percentage of GO in the matrix, the characteristic peak of GO was not observed. FTIR provided characteristic bands of HAp:Gd and GO. SEM results shows the formation of anhedral agglomerates composed of HAp:Gd and some layers of GO.

These results demonstrate that it was possible to establish a methodology to develop and obtain a composite system based on HAp, Gd as a dopant, and GO as a reinforcement with potential applications as a biomaterial.

CONTENIDO

Resumen.....	i
Abstract.....	ii
Introducción.....	1
Capítulo I. Estado del Arte	5
1.1 Antecedentes	6
1.2 Marco teórico	11
1.2.1 La ciencia de los materiales	11
1.2.2 Materiales compósitos	13
1.2.2.1 Clasificación	14
1.2.3 Biomateriales	16
1.2.3.1 Clasificación	17
1.2.4 Biocerámicos	20
1.2.5 Hidroxiapatita (HAp).....	23
1.2.5.1 Características y propiedades de la HAp.....	24
1.2.5.2 Métodos de obtención	26
1.2.5.3 Aplicaciones como biomaterial	27
1.2.5.4 Dopajes	27
1.2.6 Óxido de grafeno (GO).....	28
1.2.6.1 Métodos de obtención	29
1.2.6.2 Aplicaciones como biomaterial	30
1.2.7 Pruebas de ensayo de citotoxicidad mediante Alamar blue™ (AB)	31
Capítulo II. Metodología Experimental	32
2.1 Metodología experimental para la síntesis de hidroxiapatita dopada con gadolinio.....	33
2.2 Metodología experimental para la síntesis de óxido de grafeno por el método de Hummers modificado.....	35
2.3 Metodología experimental para el desarrollo del sistema formado por HAp:Gd/GO....	36
2.4 Metodología experimental para la prueba de ensayo de citotoxicidad mediante Alamar blue™ (AB™).	38
2.4.1 Descripción del método	38
2.5 Caracterización fisicoquímica del sistema HAp:Gd/GO.....	41

2.5.1 Difracción de rayos X (DRX).....	41
2.5.2 Microscopia Electrónica de Barrido (MEB-EDS).....	42
2.5.3 Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR)	42
Capítulo III. Resultados	43
3.1 Resultados de hidroxiapatita dopada con gadolinio (HAp:Gd)	44
3.1.1 Caracterización por difracción de rayos X (DRX).....	44
3.1.1.1 Determinación de tamaño de cristalito por la ecuación de Scherrer modificada para mediante DRX.....	46
3.1.2 Caracterización por espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR).....	49
3.1.3 Caracterización por microscopía electrónica de barrido y análisis de espectroscopía de rayos X de energía dispersiva	52
3.1.4 Ensayo de citotoxicidad mediante Alamar blue™ (AB™)	55
3.2 Resultados de óxido de grafeno (GO).....	56
3.2.1 Caracterización por difracción de rayos X (DRX).....	56
3.2.2 Caracterización por espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR).....	57
3.2.3 Caracterización por microscopía electrónica de barrido y análisis de espectroscopía de rayos X de energía dispersiva (MEB-EDS).....	58
3.3 Resultados del sistema compósito de hidroxiapatita dopada con gadolinio y reforzado con óxido de grafeno (HAp:Gd/GO)	60
3.3.1 Caracterización por difracción de rayos X (DRX).....	60
3.3.1.1 Determinación de tamaño de cristalito por la ecuación de Scherrer modificada para mediante DRX.....	62
3.3.2 Caracterización por espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR).....	64
3.3.3 Caracterización por MEB-EDS	66
Capítulo IV. Discusiones	69
4.1 Discusiones	70
4.1.1 Síntesis de HAp:Gd.....	70
4.1.2 Síntesis de GO	74
4.1.3 Desarrollo de sistema compósito HAp:Gd/GO.....	74
Conclusiones	75
Referencias	76
Productos	85
P1. Cursos.....	86

1.1 Aportes de la Microscopía Electrónica de Transmisión en el estudio de materiales estructurales y funcionales.....	86
1.2 Fundamentos de la Espectroscopía Raman y su aplicación al estudio de materiales	86
P2. Participaciones en congresos.....	87
2.1 Primer Congreso Estatal de Investigación en Ciencias de los Materiales.....	87
2.2 VI Seminario Regional de Materiales Avanzados, UAEH	87
2.3 XXX International Materials Research Congress and International Conference on Advanced Materials.....	88
2.4 Segundo Congreso Estatal de Investigación en Ciencias de los Materiales	89
P3. Difusión científica	90
3.1 Reconocimiento como organizadora, en el VI Seminario Regional de Materiales Avanzados	90
3.2 Participación en el programa de divulgación del P.E. Licenciatura en Ingeniería de Materiales.	91
3.3 Constancia de participación en la presentación de proyectos de investigación	92
3.4 Reconocimiento como organizadora en el Segundo Congreso Estatal de Investigación en Ciencias de los Materiales.....	93
P4. Premios.....	94
4.1 Primer lugar, con la presentación del cartel “Síntesis, caracterización y evaluación de nanopartículas de hidroxapatita dopada con gadolinio”	94

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1 El hueso como sistema compuesto.	7
Figura 1.2 Tetraedro de la ciencia de materiales, que refleja las diferentes disciplinas de esta ciencia: Estructura, procesamiento, desempeño y propiedades.	11
Figura 1.3 Clasificación general de materiales y sus propiedades.....	12
Figura 1.4 Ejemplo de material compuesto formado por arcilla y paja.	13
Figura 1.5 Clasificación de los materiales compósitos según sus componentes.	14
Figura 1.6 Clasificación de los materiales compósitos según la interacción que ocurre en la interfaz matriz-refuerzo.	15
Figura 1.7 Desarrollo de los biomateriales.	17
Figura 1.8 Clasificación de las funcionalidades de los biomateriales [87].	20
Figura 1.9 Implantes y dispositivos de aplicación ortopédica para el cuerpo humano.	21
Figura 1.10 Grupos presentes en la estructura de la HAp.	24
Figura 1.11 Oxidación-exfoliación de grafito a óxido de grafeno.....	28

Figura 2.1 Condiciones de sustitución atómica.....	33
Figura 2.2 Síntesis de HAp:Gd por el método hidrotermal.....	34
Figura 2.3 Síntesis de GO por el método de Hummers modificado.	36
Figura 2.4 Composición para el desarrollo de sistema compósito HAp:Gd/GO.	36
Figura 2.5 Desarrollo de sistema compósito de HAp:Gd/GO.....	37
Figura 2.6 Células troncales capaces de generar uno o más tipos de células especializadas.	38
Figura 2. 7 Preparación del medio de cultivo celular.	39
Figura 2.8 Manejo y funcionamiento de la cámara de Neubauer.....	39
Figura 2.9 Placa de 96 pocillos para cultivo celular.	40
Figura 2. 10 Indicador de encimas mitocondriales mediante AB™.....	41
Figura 3.1 Patrones de difracción de HAp:Gd comparados con el patrón de la HAp sin dopar para identificando la fase monoclinica y la fase hexagonal.	45
Figura 3.2 Distribución de tamaño promedio de cristalito mediante la ecuación de Scherrer modificada para las muestras de HAp e HAp:Gd.	49
Figura 3.3 Espectros de FTIR para las muestras de HAp y HAp:Gd.	50
Figura 3.4 Espectros de FTIR para las muestras de HAp y HAp:Gd de 1500 cm^{-1} hasta 400 cm^{-1}	51
Figura 3.5 Micrografías de las muestras de HAp:Gd a diferentes porcentajes.....	53
Figura 3.6 Porcentaje de viabilidad celular para las muestras de HAp:Gd.....	56
Figura 3.7 Espectros de DRX para a) grafito puro y b) óxido de grafito.....	57
Figura 3.8 Espectros FTIR de la muestra de GO.....	58
Figura 3.9 Micrografías de MEB-EDS para la muestra de grafito precursor del GO.	58
Figura 3.10 Micrografías de aglomerados de GO.....	59
Figura 3.11 Patrones de difracción del compósito HAp:Gd/GO comparados con el patrón de la HAp:Gd 1%: y GO.....	61
Figura 3.12 Distribución de tamaño promedio de cristalito para el sistema compósito HAp:Gd/GO.....	63
Figura 3.13 Espectros del sistema compósito HAp:Gd/GO.	64
Figura 3.14 Espectros del sistema compósito HAp:Gd/GO comparados con el espectro del HAp:Gd 1%.....	65
Figura 3.15 Micrografías del sistema compósito HAp:Gd/GO.....	66
Figura 4.1 Esquema de crecimiento de HAp dopada con gadolinio.....	71
Figura 4.2 Modelo del comportamiento de viabilidad celular para las muestras de HAp:Gd.	73

ÍNDICE DE TABLAS

No se encuentran elementos de tabla de ilustraciones.

Tabla 1.1 Elementos dopantes en la HAp para la mejora de propiedades biomédicas.....	9
Tabla 1.2 Comparación de compuestos de HAp y su respuesta antibacteriana.	10
Tabla 1.3 Diferentes interacciones químicas y su respectiva fuerza.....	15
Tabla 1.4 Diferentes probabilidades de composición y estructura de materiales compósitos.	16
Tabla 1.5 Clasificación tradicional y aplicación de biomateriales.	18
Tabla 1.6 Clasificación de acuerdo con la evaluación de biocompatibilidad.	19
Tabla 1.7 Clasificación de biomateriales basada en la respuesta funcional del tejido.....	19
Tabla 1.8 Biocerámicos: propiedades y sus aplicaciones.	22
Tabla 1.9 Cuadro comparativo de las diferentes fases cristalinas que presenta la HAp.	25
Tabla 1.10 Cuadro comparativo de los métodos de obtención de HAp.....	26
Tabla 1.11 Principales métodos de obtención de GO.....	30
Tabla 1.12 Aplicaciones biomédicas del óxido de grafeno.....	30
Tabla 3.1 Lista de picos característicos para el patrón DRX de la HAp fase hexagonal.	45
Tabla 3.2 Lista de picos característicos para el patrón DRX de la HAp fase monoclinica....	46
Tabla 3.3 Lista de picos característicos para el patrón DRX de la fase de $GdPO_4 \cdot 1.5 H_2O$..	46
Tabla 3.4 Determinación de tamaño promedio de cristalito mediante la ecuación de Scherrer modificada para las muestras de HAp e HAp:Gd.	47
Tabla 3.5 Grupos funcionales presentes en las muestras de HAp y HAp:Gd analizados mediante FTIR.	51
Tabla 3.6 Relación Ca/P obtenidas de MEB-EDS para muestras de HAp:Gd.	54
Tabla 3.7 Relación C/O obtenidas de MEB-EDS para muestra de GO y G.	60
Tabla 3.8 Relación de sistema compósito HAp:Gd/GO en porcentaje en peso.	60
Tabla 3.9 Determinación de tamaño promedio de cristalito mediante la ecuación de Scherrer modificada para el sistema compósito HAp:Gd/GO.....	62
Tabla 3.10 Grupos funcionales presentes en el sistema HAp:Gd/GO.....	65
Tabla 3.11 Distribución promedio de aglomerados del sistema compósito HAp:Gd/GO.....	67
Tabla 4.1 Propiedades morfológicas y estructurales del grafito y el GO.	74

Introducción

La unión de diferentes disciplinas permite un amplio abanico de nuevos desarrollos tecnológicos en el área de los materiales. La ciencia de los materiales se destaca por investigar, sintetizar y desarrollar nuevos materiales; mientras que la caracterización permite conocer las propiedades específicas que determinan el comportamiento para cada material, es así como estos cumplen su aplicación solucionando un problema en específico [1]. Por otra parte, la nanotecnología logra acoplarse perfectamente a la ciencia de los materiales, ya que permite el control de las propiedades a una escala nanométrica; considerada en un rango de 1 a 100 nm y su respectiva aplicación [2].

Un campo beneficiado notoriamente por la Ciencia de los materiales y la Nanotecnología, ha sido la medicina; con la aportación de nuevos biomateriales sustituyendo órganos y funciones que presentan defectos y/o enfermedades [3].

Los biomateriales se han convertido en un tema de investigación y desarrollo tan activo para los científicos e ingenieros de materiales de todo el mundo que cada año aparece una nueva revista especializada sobre el tema. En 1974 “The 6th Annual International Biomaterials Symposium” definió a un biomaterial como: una sustancia sistémica y farmacológicamente inerte, diseñada para ser implantada o incorporada en un ser vivo [4]. Pero en el año 1986, “The European Society for Biomaterials Consensus Conference” amplía la definición estableciendo que un biomaterial es: una sustancia o material usado solo o en la fabricación de un aparato médico diseñado para interactuar con los tejidos humanos en el monitoreo de funciones corporales o para tratar alguna condición patológica del cuerpo [5,6].

El tema de los biomateriales está evolucionando rápidamente debido a diferentes aspectos relacionados con la ciencia y la tecnología, por ejemplo, cuando surgen preguntas específicas, la necesidad de compartir conocimientos lo convierte en un campo multidisciplinario [7].

La clasificación tradicional de los biomateriales viene dada principalmente por: metales, cerámicas, polímeros y compósitos [8]. Las cerámicas generalmente tienen alta biocompatibilidad, baja toxicidad, alta resistencia a la corrosión, alta resistencia a la compresión, alto punto de fusión, alta dureza, fragilidad, baja conductividad eléctrica y conductividad térmica debido a enlaces iónicos o covalentes, bajo módulo y baja reactividad; estas propiedades lo hacen ideal para implantes y los primeros informes datan de finales del siglo XIX [9].

Las enfermedades óseas siguen siendo un desafío clínico importante en personas mayores de 50 años [10]. En México se estima que una de cada 12 mujeres y uno de cada 20 hombres mayores a 50 años sufren fracturas debido a la disminución de la densidad ósea, causada por la pérdida del tejido óseo normal lo que provoca fracturas en los huesos [11]. Aunque los huesos tienen la capacidad de curarse y regenerarse, algunos defectos óseos segmentarios no pueden curarse por sí solos, como defectos óseos graves y lesiones causadas por la edad o ciertas enfermedades crónico-degenerativas [12]. La investigación de los nuevos sistemas se centra en sus propiedades como biocompatibilidad, bioactividad y respuesta a la integración en el entorno fisiológico, con el objetivo de reducir el número de intervenciones quirúrgicas [13].

La hidroxiapatita (HAp) es el principal exponente de los biomateriales cerámicos, especialmente por el hecho de que sus propiedades de mayor interés son la baja toxicidad y la promoción de la formación de tejido óseo nuevo. Siendo el principal constituyentes de los huesos y dientes que les da su dureza característica, y junto con el colágeno, los huesos asumen cierta elasticidad [14]. El estudio de sistemas compósitos formados con HAp para aplicación en sustitutos óseos, está en aumento debido a que esta cerámica bioactiva tiene una excelente interacción con los tejidos, al utilizar la HAp en recubrimientos, cementos o andamios, se ha logrado incrementar la actividad regenerativa en los tejidos óseos [15]. El

poder desarrollar nanocompuestos permite cubrir características específicas al combinar y controlar diferentes propiedades, gracias a su escala nanométrica aumentando favorablemente las cualidades necesarias para cada aplicación [16]. La adición de materiales como el óxido de grafeno (GO) permiten la incorporación de propiedades importantes como la resistencia mecánica y propiedades antibacterianas [17]. Por otra parte, el estudio de la HAp dopada con iones metálicos y algunas tierras raras ha suscitado interés debido a su considerable desarrollo como sustitutos óseos, biomarcadores y agentes terapéuticos [18]. Esto abre una brecha importante en el estudio fisicoquímico del sistema HAp:Gd/GO, lo que genera la necesidad de investigar las características que permita que este sistema sea utilizado como un sustituto óseo con mayor interacción entre material-sistema.

El uso de HAp obtenida por el método hidrotérmal se ha proyectado al desarrollo de terapias dirigidas contra el cáncer [19]. Asimismo, dentro de la estructura de la HAp, se han utilizado dopantes metálicos y algunas tierras raras, modificando las posiciones atómicas, promoviendo una mejor respuesta en sus propiedades ópticas, eléctricas y mecánicas[20,21]. Al conjuntar a la HAp con otros materiales, por ejemplo, el GO que tiene una fuerte absorción en la región de infrarrojo cercano, puede convertir la luz en calor y aumentar la temperatura en zonas específicas del cuerpo humano, permitiendo que la combinación entre la HAp y el GO resulta ser altamente prometedora contra de células cancerosas, liberando el fármaco en zonas donde el pH es ácido [22].

Por lo consiguiente en esta investigación se establece como objetivo general: Estudiar el sistema compuesto por HAp:Gd/GO, para conocer las propiedades fisicoquímicas que puedan favorecer su potencial aplicación como biomaterial. Con los siguientes propósitos: Definir los parámetros ideales para la obtención del sistema conformado por HAp:Gd/GO; Desarrollar el sistema HAp:Gd/GO, a partir de los porcentajes óptimos mediante dispersión de polvos en acetona; y Caracterizar el sistema por las técnicas de FT-IR, DRX, MEB-EDS y así como la

evaluación de la citotoxicidad, para conocer sus propiedades fisicoquímicas que favorezcan su potencial aplicación como biomaterial.

En el capítulo 1 se abordan aspectos relacionados con el desarrollo de sistemas conformados por HAp:Gd/GO, estableciendo las correlaciones de características y propiedades en específico. Así como, información respecto a los métodos síntesis de los materiales que constituyen el compósito y sus potenciales aplicaciones.

En el capítulo 2 se desarrolla la metodología para la obtención del material compuesto constituido por el sistema HAp:Gd/GO mediante dispersión de polvos, indicando los materiales, condiciones para conformarlo, incluyendo la metodología de las técnicas de caracterización realizadas que permiten conocer las propiedades fisicoquímicas del sistema.

En el capítulo 3 se presentan los resultados obtenidos de la caracterización fisicoquímica del sistema conformado por HAp:Gd/GO mediante el análisis e interpretación de estos.

Finalmente, en el capítulo 4 se presenta la discusión y conclusiones de la investigación.



Capítulo I. Estado del Arte

En este capítulo se abordan aspectos relacionados con la HAp:Gd y el GO materiales que conforman el sistema compósito, para conocer los métodos de formación, propiedades y sus potenciales aplicaciones



1.1 Antecedentes

El desarrollo del hombre y los materiales ha evolucionado a la par en el transcurso de la historia, con ellos el avance tecnológico que se va generando y continua hasta nuestros tiempos. La transformación de nuevos materiales enfocados a mejorar la calidad de vida humana ha tenido un desarrollo científico-técnico en las dos últimas décadas de este siglo; gracias a los avances en la comprensión fisicoquímica de los cuatro principales grupos de materiales estructurales: cerámicos, metálicos, polímeros y compósitos [23].

La contribución de los nuevos materiales en el área biomédica ha permitido el uso de materiales compósitos en aplicaciones tales como prótesis, revestimientos, implantes, reconstrucciones, lubricantes, suturas, equipo médico, sustitución de tejidos, entre otros [24]. Actualmente, los biomateriales se han desarrollado en cuatro generaciones; la primera generación, se refiere a materiales conocidos por ser inertes; simplemente se limitó a los materiales disponibles en el entorno natural humano para la reparación simple de órganos [25]. La segunda generación son materiales bioactivos y biodegradables; esta generación obtuvo todos los beneficios de la Revolución Industrial [26]. En la tercera generación se encuentran los biomateriales funcionales que estimulan a las células a producir respuestas especiales a través de biomoléculas; comenzando con el nacimiento de los polímeros como nuevos materiales prometedores, aumentando el conocimiento de los científicos a partir de resultados obtenidos de sus investigaciones sobre los materiales y cómo se pueden transformar o fabricar en extraordinarios sistemas vivos [27], y finalmente la cuarta generación de materiales funcionales e inteligentes; que no solo reemplazan la parte afectada si no que imitan su función [28] lo que ha permitido el avance vanguardista de nuevos materiales que antes se consideraban ficción.

El uso de biocerámicos compósitos con aplicaciones médicas conforman un campo de investigación y desarrollo para la fabricación y/o fijación de componentes biomédicos, este tipo

de compósitos fueron desarrollados en la década de los 70, al detectar fallos en piezas metálicas por oxidación o corrosión [29].

Actualmente existen cerámicas bioactivas que permiten un enlace químico directo con los tejidos, particularmente con los huesos. Los caracteriza la reactividad superficial, aunque suelen ser poco solubles en el medio biológico. Estas son empleadas principalmente en implantes del sistema óseo [30]. El exponente más estudiado de las cerámicas bioactivas está dado por la HAp, cuya fórmula química es $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, componente fundamental de los huesos vivos (Figura 1.1), ya que el hueso natural es un material compósito que contiene aproximadamente 64% de HAp; que le proveen dureza, 20% de fibras colágenas; que le proveen flexibilidad, 10% de agua y 6 % de minerales, tales como magnesio, sodio y aluminio [31].

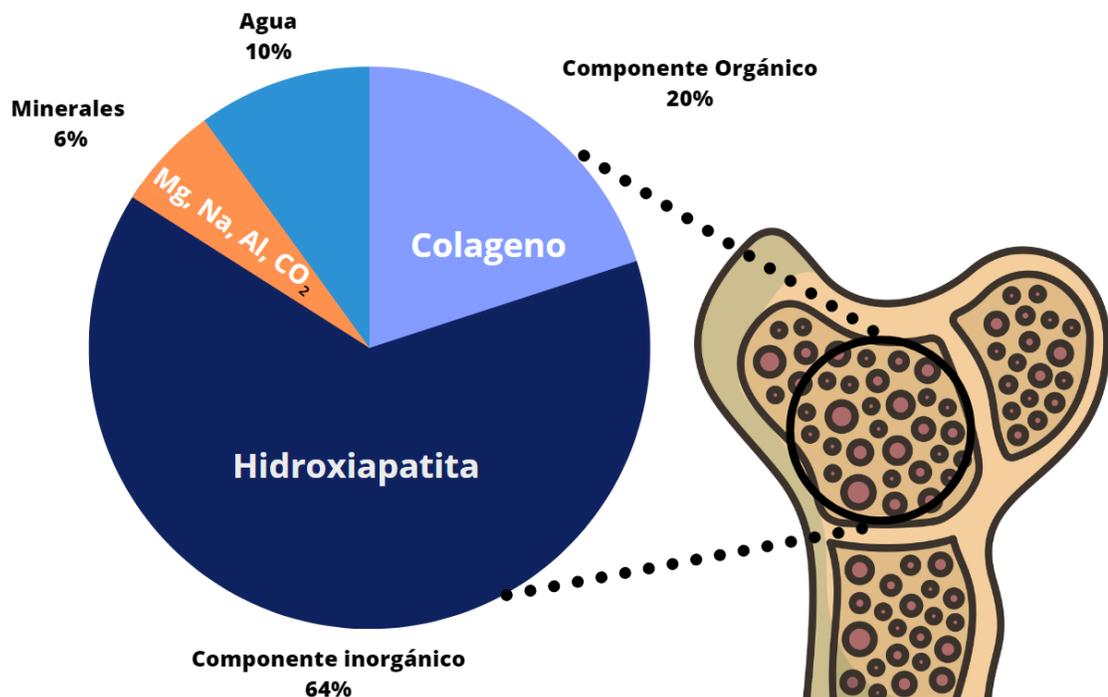


Figura 1.1 El hueso como sistema compósito.

El estudio de la HAp en las últimas tres décadas se ha centrado principalmente en mejorar sus propiedades mecánicas y físicas, al unirse con otros materiales que favorezcan al diseño y formación de materiales reactivos con los tejidos biológicos [32].

Estas propiedades, que los biocerámicos han logrado a través de principios de construcción específicos seleccionados por la evolución, sólo pueden reproducirse parcialmente en materiales hechos por el hombre mediante el enfoque biomimético, modificando parámetros; tales como el método de síntesis, pH, precursores, temperatura y tiempo de reacción [33].

Como ya se mencionó el cambio de pH es uno de los parámetros importantes en la síntesis de nanopartículas de HAp, S. López-Ortiz et al. (2020), realizaron un estudio del efecto del pH sobre la microestructura y la morfología, la síntesis se realizó por el método hidrotermal ajustando el pH a 10, 9.8, 9.6 y 7, dando como respuesta en la disminución de pH de 9.6 a 7 un aumento en la formación de la fase monoclinica y una disminución de la fase hexagonal, de la misma manera el tamaño de los cristalitos disminuyó de 46.69 nm a 19.56 nm, este último cambio se atribuye a la modificación de iones H^+ y OH^- en la variación del pH favoreciendo así su aplicación como biomaterial [34].

A pesar de que la HAp está muy estudiada para aplicaciones en medicina regenerativa, es de gran interés por su dopaje con diferentes átomos metálicos o tierras raras en los sitios de gran afinidad (Ca^{2+}) ganando popularidad como un enfoque químico para otorgar nuevas propiedades. La valencia y el tamaño de radio son las características principales para la elección de un elemento dopante, aunque existen iones que generan interés al ser aplicados en composiciones altamente flexibles [35]. Hay una serie de propiedades biomédicas asociadas con la adición de cada uno de estos iones a la HAp, las cuales se muestran en la Tabla 1.1.

Tabla 1.1 Elementos dopantes en la HAp para la mejora de propiedades biomédicas.

Elemento dopante	Propiedad favorecida	Referencias
Plata (Ag) y Zinc (Zn).	Actividad antibacteriana	[36-37]
Estroncio (Sr), Magnesio (Mg), Silicio (Si) y Zinc (Zn).	Osteogénesis, angiogénesis, osteoconducción y osteointegración	[38-41]
Estroncio (Sr)	Inhibición de la reabsorción ósea	[42]
Flúor (F)	Resiliencia al ataque ácido	[43]
Estroncio (Sr)	Respuesta mecánica	[44]
Hierro (Fe)	Magnetismo	[45]
Europio (Eu)	Luminiscencia biocompatible	[46]
Sodio (Na)	Osteoconducción	[47]
Cobre (Cu), Cobalto (Co) y Manganeseo (Mn).	Osteogénesis	[48-50]
Titanio (Ti)	Osteointegración	[51]
Itrio (Y)	Bioactividad y respuesta mecánica	[48,49]
Titanio (Ti)	Actividad fotocatalítica	[54]
Cobre (Cu), Cobalto (Co) y Cerio (Ce).	Actividad antimicrobiana	[55-57]
Selenio (Se) y Cobalto (Co).	Actividad anticancerígena	[54-55]
Gadolinio (Gd)	Magnetismo	[60]
Itrio (Y)	Conductividad eléctrica	[61]
Terbio (Tb)	Luminiscencia	[62]

N. L. Ignjatović et al. (2019), co-doparon la estructura de la HAp con tierras raras (Gd^{3+} , Yb^{3+}/Tm^{3+} , Eu^{3+}) por el método hidrotérmal, aprovechando la flexibilidad de la estructura de la apatita, para lograr una sinergia entre sus propiedades magnéticas y propiedades ópticas y permitir su aplicación en medicina preventiva, en diagnósticos basados en imágenes multimodales. Los parámetros refinados de la celda unitaria reflejaron una disminución en el volumen de la celda unitaria como resultado de la sustitución parcial de iones Ca^{2+} por iones de tierras raras. Las pruebas de viabilidad celular de polvos de HAp:Gd/Yb/Tm y HAp:Gd/Eu en cultivos de células madre de pulpa dental humana indicaron su buena biocompatibilidad [63].

Así también, A. Zarinfar, M. Shafaei, y F. Ziaie (2015), desarrollaron la síntesis y caracterización de la hidroxiapatita dopada con gadolinio por el método de hidrólisis, para evaluar sus propiedades termoluminiscentes. Obtuvieron resultados exitosos en la estructura de la HAp al obtener tamaños de cristallitos promedio entre 30 y 100 nm. Las muestras fueron

objeto de irradiación con rayos gamma de Co para comparar la termoluminiscencia (TL) de la hidroxiapatita dopada con gadolinio contra la hidroxiapatita pura. Los resultados muestran que la respuesta TL más intensa se observó en la muestra HAp:Gd(10%). Estas características, junto con la propiedad de equivalente óseo de HAp, lo convierten en un buen candidato para mediciones de dosis altas de radiación en diferentes aplicaciones [64].

A pesar de su notable biocompatibilidad, osteoconductividad y similitud de composición con el hueso, el uso de HAp en aplicaciones ortopédicas sigue siendo limitado debido a sus propiedades mecánicas (baja resistencia a la fractura y a la flexión) y propiedades antimicrobianas. Estos grandes desafíos han dado lugar al desarrollo de nuevos materiales compósitos basados en HAp a través de diferentes rutas de fabricación [65]. En la Tabla 1.2 se muestra una comparación entre los diferentes nanocompuestos de HAp según las actividades antibacterianas, en donde de acuerdo con los resultados los compuestos que contienen GO muestran una mayor actividad antimicrobiana.

Tabla 1.2 Comparación de compuestos de HAp y su respuesta antibacteriana.

Composición	Zona de inhibición de E. Coli (mm)	Zona de inhibición de S. Aureus (mm)	Referencias
Ag-HAp	18 ± 0,5	17 ± 0,5	[66]
HAp/PCL/gentamicina	~4.2	–	[67]
HAp/Ag	19	21	[68]
CTS/PVA/IR/HAP/Au	17	18	[69]
HAp/GO/CdSe	20.4	21.4	[70]
HAp/GO/Ag/celulosa	–	25	[71]
HAp/Cs/PVA/Au	13	15	[69]
Sulfato de gentamicina /HAp/vidrio de fosfato	32,9 ± 0,1	31 ± 0,4	[72]
ZnO/HAp	11 ± 0,3	16 ± 0,3	[73]

1.2 Marco teórico

A continuación, se definen los conceptos básicos que llevaron al desarrollo de este estudio, se mencionan las características de los materiales estudiados, sus métodos de síntesis y sus caracterizaciones fisicoquímicas.

1.2.1 La ciencia de los materiales

La ciencia de los materiales se ha convertido en un campo importante y activo en la sociedad contemporánea, ya que los materiales han evolucionado del uso directo de recursos naturales a materiales sintéticos de alta ingeniería, cuyas propiedades pueden controlarse, convirtiéndose en una prioridad para diversas necesidades. Es un campo multidisciplinario que reúne aspectos de la ciencia y la tecnología, enfatizando la relación entre estructura y propiedades (Figura 1.2), acelerando así el desarrollo de nuevos materiales con aplicaciones inimaginables.

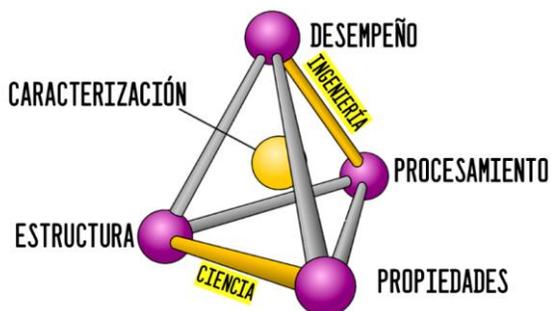


Figura 1.2 Tetraedro de la ciencia de materiales, que refleja las diferentes disciplinas de esta ciencia: Estructura, procesamiento, desempeño y propiedades.

Desde un punto de vista funcional, entendemos que un material es todo lo que el ser humano necesita para construir cosas. Esta definición incluye básicamente a los sólidos, pero también a los líquidos, e incluso a los gases, para casos más específicos. Prácticamente cualquier materia prima utilizada por una industria puede incluirse en esta clasificación, pero la palabra

material se emplea en un sentido estricto, considerando aquellos materiales cuyas propiedades no reflejan estrictamente los elementos que lo componen [74].

La clasificación más común de los materiales desde el punto de vista se divide en cuatro grandes grupos: metales, cerámicos, polímeros y compósitos (Figura 1.3).



Figura 1.3 Clasificación general de materiales y sus propiedades.

Por otra parte, se torna difícil clasificar nuevos materiales dentro de los cuatro grupos principales, ya que sus componentes y propiedades son específicas para una aplicación. Por ejemplo, materiales biocompatibles que, si bien pueden clasificarse clásicamente dentro de los materiales compuestos, no dejan de tener propiedades novedosas.

1.2.2 Materiales compósitos

En ciencia de materiales reciben el nombre de material compósito aquellos materiales formados por la unión de dos o más materiales que permiten conseguir la combinación de propiedades que no es posible tener en los materiales originales. Estos materiales están constituidos por dos componentes [75]. El componente principal es conocido como matriz y el material o materiales mezclados con la matriz es conocido como reforzante. Por ejemplo, en una mezcla de arcilla con paja, la arcilla es la matriz y la paja el reforzante (Figura 1.4).



Figura 1.4 Ejemplo de material compósito formado por arcilla y paja.

Actualmente, el campo de los materiales compósitos ha crecido para incluir múltiples tipos y expandirse a otros campos como los materiales moleculares y supramoleculares y estructuras extendidas. Además, una tendencia muy importante es el creciente interés por los materiales compósitos funcionales, que amplía aún más el campo. En consecuencia, la investigación en materiales funcionales se ha expandido rápidamente, en el que las propiedades mecánicas son secundarias, pero ciertamente no sin importancia, y el énfasis está en las propiedades químicas, la actividad biológica, las propiedades magnéticas, electrónicas, ópticas u otras propiedades físicas, o combinaciones de las mismas [76].

1.2.2.1 Clasificación

A partir de los componentes del material compósito se da su clasificación, según la composición de la matriz o la forma del agente reforzante, como se observa en la Figura 1.5.

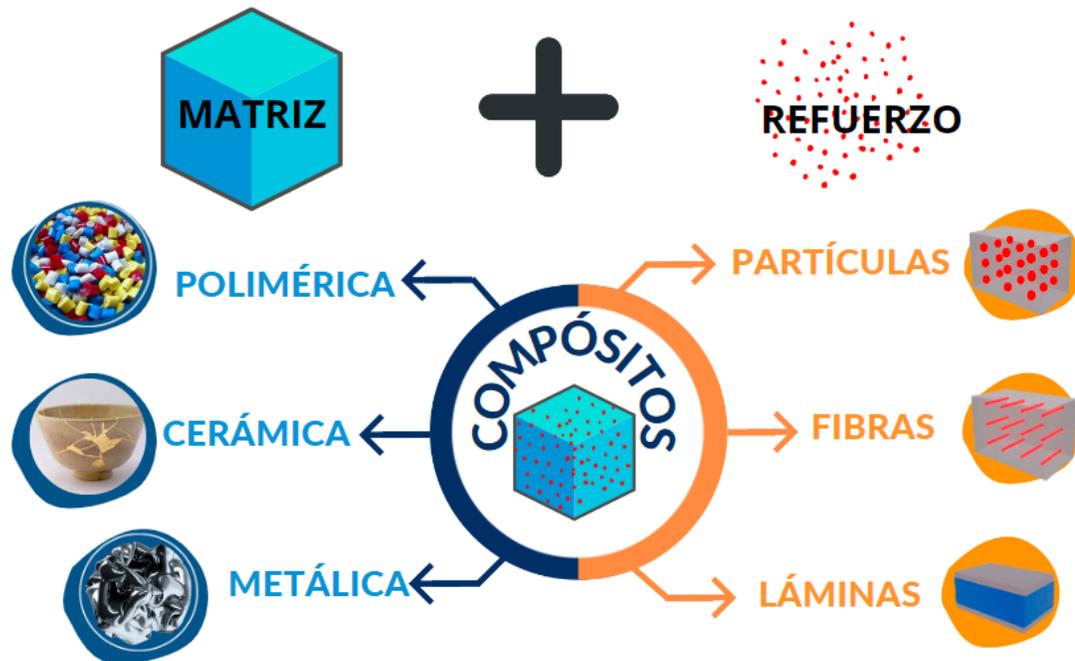


Figura 1.5 Clasificación de los materiales compósitos según sus componentes.

Los compósitos conservan, al menos parcialmente, las propiedades de sus sistemas constituyentes y se diseñan para que presenten la combinación de propiedades más favorables o mejoradas.

Para comprender a profundidad qué son los materiales compuestos y por qué su desarrollo ha aportado nuevas características en los materiales, debemos conocer cómo se relacionan la matriz y el agente reforzante. Como consecuencia, la naturaleza de la interfaz o la naturaleza de los enlaces e interacciones intercambiados por los componentes matriz-refuerzo se ha utilizado para categorizar estos materiales en tres clases principales diferentes según IUPAC [77], como se muestra en la Figura 1.6.

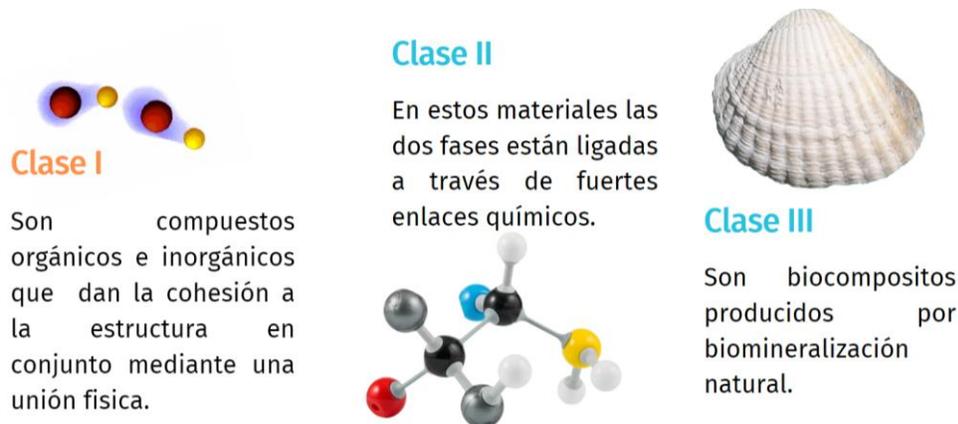


Figura 1.6 Clasificación de los materiales compósitos según la interacción que ocurre en la interfaz matriz-refuerzo.

La Clase I, que corresponde a todos los sistemas que no presentan interacciones covalentes o covalentes iónicas entre componentes matriz-refuerzo. En tales materiales, los componentes intercambian solo interacciones débiles, como enlaces de hidrógeno, fuerzas de van der Waals y π - π o fuerzas electrostáticas. Por el contrario, los materiales de Clase II, mejor conocidos como materiales híbridos, tienen al menos algunos de los componentes orgánicos e inorgánicos unidos por enlaces químicos fuertes (covalentes, covalentes iónicos o enlaces ácido-base de Lewis). Las estrategias químicas para construir redes híbridas de tipo II dependen de la estabilidad relativa de los enlaces químicos que conectan los diversos componentes. Por último, en la Clase III se encuentran los biocompósitos producidos por la biomineralización natural [78]. Dichas características de los enlaces se muestran en la Tabla 1.3, siendo los enlaces secundarios los de menor resistencia ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Tabla 1.3 Diferentes interacciones químicas y su respectiva fuerza.

Tipo de interacción	Resistencia ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)	Alcance	Carácter
Fuerza de van der Waals	ca. 50	Corto	No selectivo, No direccional
Puente de hidrógeno	5-65	Corto	Selectivo, Direccional
Enlace coordinado	50-200	Corto	Direccional
Enlace iónico	50-250 ^[a]	Largo	No selectivo
Enlace covalente	350	Corto	Predominantemente irreversible

a. Dependiendo del solvente y la solución de iones; los datos son para medios orgánicos.

Como se muestra en la Tabla 1.4, también es posible comprender la relación entre las diferentes probabilidades de composición y estructura en los materiales compósitos.

Tabla 1.4 Diferentes probabilidades de composición y estructura de materiales compósitos.

Tipo	Características
Matriz	cristalino ↔ amorfo orgánico ↔ inorgánico
Bloques de construcción	moléculas ↔ macromoléculas ↔ partículas ↔ fibras
Interacciones entre componentes	fuerte ↔ débil

Por último, una clasificación distinta de los materiales según sus propiedades y aplicaciones, especialmente dentro de las amplias categorías de materiales estructurales y funcionales, ayudará a poner en perspectiva la gama de materiales compósitos sin comprometer la importancia de las propiedades mecánicas, aportando perspectiva en la funcionalidad. Ejemplos de ello son aplicaciones específicas como almacenamiento de energía y conversión de energía solar, electroanálisis, aplicaciones magnéticas o microelectrónicas, materiales biocompatibles y bioactivos aplicados a la medicina, entre otros [79].

1.2.3 Biomateriales

A lo largo de los años, el término "biomaterial" ha tenido varias interpretaciones según el contexto de su aplicación clínica [80].

Tradicionalmente, los biomateriales se han distinguido como materiales básicos para distinguirlos de los medicamentos utilizados para tratar, mejorar, reemplazar o apoyar órganos, tejidos o fluidos corporales. Por otra parte, definir a un biomaterial requiere que el material sea "suficientemente funcional" que mejore o apoye el tejido vivo mientras realiza una función determinada [81]. Los biomateriales incluyen:

- i. Sustitución parcial o reemplazo total de tejidos y órganos.
- ii. Mejora de las funciones de los tejidos, la estética o la biomecánica.
- iii. Facilitar la integración tisular, proporcionar resistencia a la tracción, acelerar la cicatrización o el diagnóstico de daño o enfermedad tisular.

La biocompatibilidad de un biomaterial se refiere a la habilidad de éste para cumplir satisfactoriamente una aplicación definida, con una respuesta apropiada del organismo con el que interactúa. Un material no es biocompatible si este resulta tóxico y/o causa la muerte del tejido con el que interactúa [5]. Los biomateriales pueden ser considerados inertes si no generan una reacción adversa y permanecen estables al tener un contacto con el tejido por un periodo indefinido; se puede considerar bioactivo cuando existen interacciones específicas con el tejido; el biomaterial se vuelve bioabsorbible si este logra disolverse dentro del cuerpo a través de una actividad celular y el espacio vacante y finalmente puede ser biodegradable si el material falla gradualmente debido a una actividad biológica o bioquímica específica. Dando paso a la historia de los materiales a lo largo de cuatro generaciones[21,24], que se muestran en la Figura 1.7.

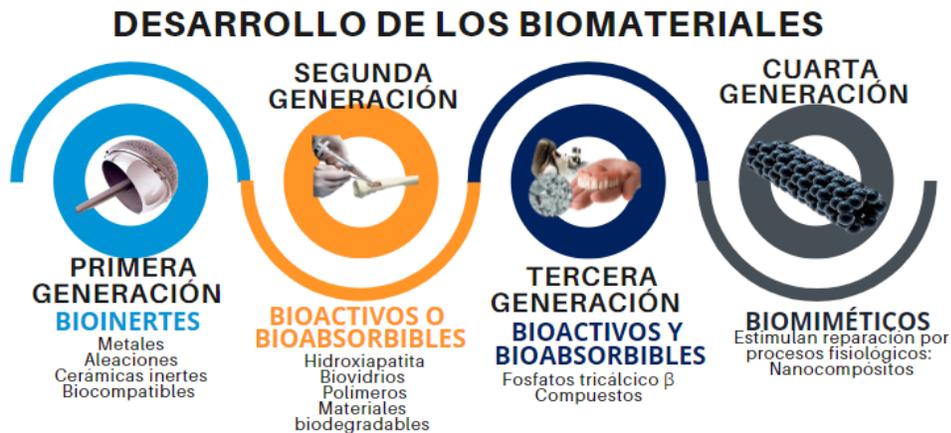


Figura 1.7 Desarrollo de los biomateriales.

1.2.3.1 Clasificación

Los biomateriales están en estrecho contacto con el tejido vivo y pueden reemplazar partes de los sistemas vivos para mejorar, reparar o restaurar las funciones corporales. Estos materiales pueden derivarse de: fuentes naturales, fuentes sintéticas, fuentes semisintéticas o híbridos [82]. Tradicionalmente, los biomateriales son similares a los materiales comunes en función

de su composición química, como metales, cerámicas, polímeros o compuestos; la Tabla 1.5 muestra esta clasificación [8], aunque simple, nos ayuda a determinar el papel de los biomateriales, pero no facilita la selección de materiales de acuerdo a sus funciones [83].

Tabla 1.5 Clasificación tradicional y aplicación de biomateriales.

Clasificación	Aplicación
Metales y aleaciones: Acero inoxidable, plata, oro, titanio y sus aleaciones, cobalto-cromo y sus aleaciones y níquel-titanio.	Dispositivos de fijación de fracturas, alambres, esqueletos, endoprótesis vascular, placas, instrumentos quirúrgicos, componentes o reemplazos totales de articulaciones, implantes o aplicación dental, encapsulación de marcapasos, válvulas cardíacas, dispositivos antibacterianos.
Cerámicos: Fosfatos de calcio, vidrios bioactivos, alúmina, porcelana, zirconio y carbonos.	Componentes de implantes o dispositivos de artroplastia de articulación total, aplicación dental, implantes ortopédicos, recubrimientos superficiales para aumentar la dureza y reducir el desgaste, válvulas cardíacas.
Polímeros: Polietileno, -propileno, -éster, -uretanos, PET, poliamidas, PTFE, siliconas, hidrogeles.	Artroplastia total de cadera y rodilla, dispositivos de sutura, prótesis para soportar la vasculatura, dispositivos que facilitan el reemplazo de tejido blando, componentes o sistemas de administración de fármacos, dispositivos de interconexión de sangre, restauraciones dentales, lentes, dispositivos oftalmológicos.
Compósitos: Relleno de bisfenol A-glicidil-cuarzo/sílice, relleno de vidrio de cloruro de polivinilo, entre otros.	Restauraciones dentales y cementos.

Las clasificaciones basadas en componentes también limitan el alcance y conducen a caracterizaciones erróneas de las propiedades funcionales de estas amplias y crecientes gamas de biomateriales [84]. En el caso de una nueva clase de biomateriales con características porosas o algunos biomateriales en donde el rendimiento depende de las estructuras, no pueden encajar en una clasificación tradicional.

Los biomateriales también pueden clasificarse de acuerdo con la biocompatibilidad que presenten, esta característica se vuelve importante ya que difiere de un material a otro, dependiendo de sus tipos y usos. Esta biocompatibilidad se caracteriza en función de sus clases asociadas como se muestra en la Tabla 1.6.

Tabla 1.6 Clasificación de acuerdo con la evaluación de biocompatibilidad.

Categoría	Clasificación de dispositivo	Definición	Requisito de biocompatibilidad
Clase I	Dispositivos de superficie	Son materiales que están en contacto superficial, por ejemplo, vendajes, apósitos para quemaduras, catéter, entre otros.	Bajo
Clase II	Dispositivos extremadamente comunicados	Son materiales que ocasionalmente están en contacto directo con el tejido como las unidades de diálisis; ventiladores, etc. La mayoría de los dispositivos médicos entran en esta categoría.	Medio
Clase III	Dispositivos implantados	Estos materiales están en contacto permanente con tejidos como andamios óseos o implantes de cadera.	Alto

Otra clasificación puede estar representada por la unión del tejido huésped a un biomaterial al estar directamente relacionada con la interfaz funcional que existe entre el biomaterial y el tejido. En realidad, ningún biomaterial puede considerarse completamente inerte cuando entra en contacto con un tejido biológico [85]. Esto significa que, independientemente de su clasificación, todos los biomateriales introducen una determinada respuesta del tejido huésped en contacto directo [86]. Con base en este principio, los tipos de interacción entre biomaterial y tejido se pueden clasificar en cuatro grupos, tal como se muestran en la Tabla 1.7.

Tabla 1.7 Clasificación de biomateriales basada en la respuesta funcional del tejido.

Clasificación	Tipo de fijación del tejido	Biomateriales utilizados
Casi inerte	Unión morfológica al tejido huésped (enclavamiento mecánico)	La mayoría de los biomateriales que no están biofuncionalizados, incluidos en Ti y Co-Cr, además materiales como el Polietileno, la Zirconia y la Alúmina.
Poro abierto	Adhesión biológica al huésped/tejido (crecimiento interno de tejido en poros)	Implantes porosos, implantes mecánicos recubiertos de hidroxiapatita biofuncionalizados
Bioactivo	Unión interfacial con tejido huésped (Fijación bioactiva)	Hidroxiapatita, cerámicas y vidrios bioactivos.
Reabsorbible	Biomaterial remplazado por tejido huésped (interacción reabsorbible)	Fosfatos dicálcicos y tricálcicos. Hialuronato, fibrina, colágeno, quitosano, ácido poliláctico.

Finalmente, la Figura 1.8 muestra una amplia clasificación en la que pueden coexistir biomateriales tradicionales y emergentes. Permitiendo que la selección y el desarrollo se guíen por sus requisitos funcionales. Por ejemplo, los andamios para la regeneración ósea requieren

de suficientes propiedades mecánicas además de ser biocompatibles, considerando una estructura porosa que pueda acelerar el proceso de biomineralización [87].

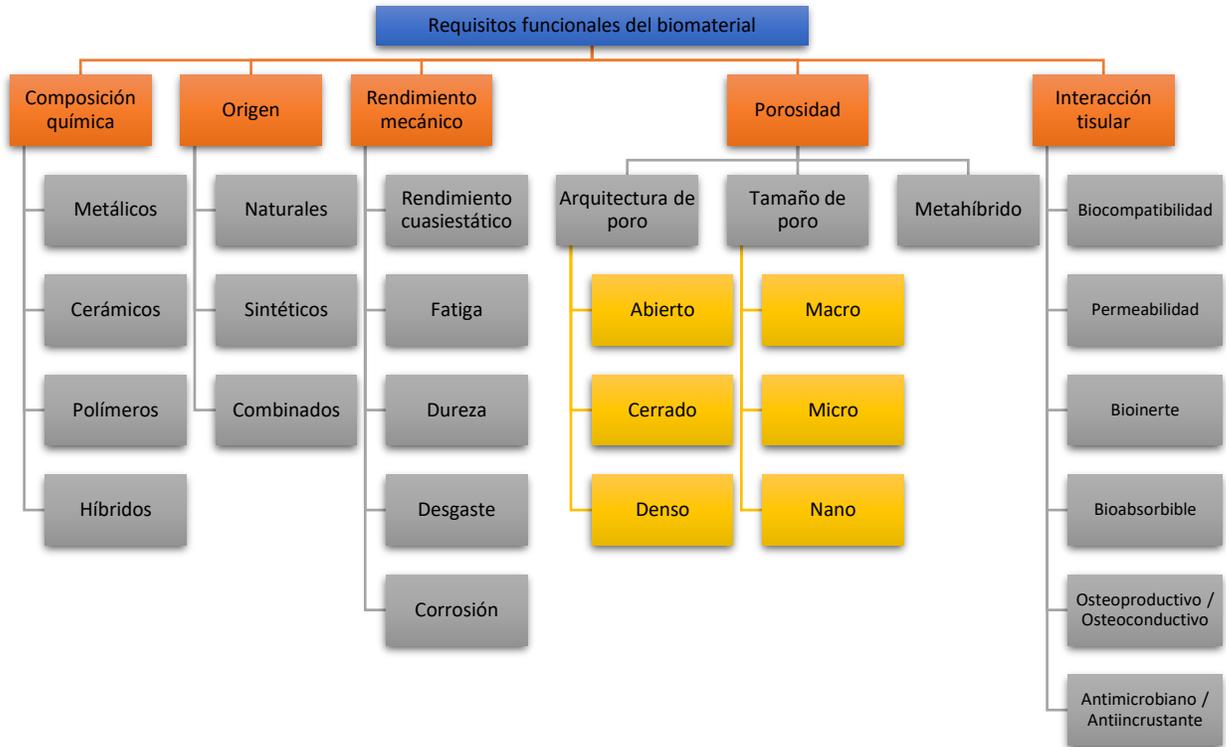


Figura 1.8 Clasificación de las funcionalidades de los biomateriales [87].

1.2.4 Biocerámicos

Los biomateriales biocerámicos están elaborados de elementos metálicos y no metálicos unidos por enlaces covalentes y/o iónicos [88]. Los óxidos; como el óxido de aluminio (Al_2O_3), el óxido de magnesio (MgO) y el dióxido de silicio (SiO_2), contienen componentes metálicos y no metálicos, mientras que las sales iónicas pueden formar agregados policristalinos (como ZnS, CsCl y NaCl). Otros ejemplos comunes de materiales cerámicos son las estructuras de diamante y carbono, que a menudo están unidas covalentemente. Los fuertes enlaces covalentes e iónicos entre los elementos cerámicos los hacen duros, quebradizos y rígidos; por lo tanto, los planos atómico/iónico de la cerámica no se deslizan entre sí con facilidad [89].

Los avances en ciencia y tecnología permiten el uso de cerámicas y compuestos como dispositivos médicos que mejoran o restauran partes específicas del cuerpo. Esto incluye la creación de tendones artificiales, injertos óseos y reemplazos de cadera, todos los cuales se desarrollan como dispositivos médicos como se muestran en la Figura 1.9.



Figura 1.9 Implantes y dispositivos de aplicación ortopédica para el cuerpo humano.

Para ser clasificados como biocerámicos, los materiales deben poseer ciertas características que los hagan no alérgicos, no inflamatorios y biodegradables. Además, deben ser bifuncionales, biocompatibles y no tóxicos[90]. Debido a que la transmisión efectiva de la fuerza mecánica requiere condiciones de carga apropiadas, estos dispositivos deben ser capaces de soportar fuerzas de torsión, cizallamiento y compresión elevadas.

Se pueden utilizar tres tipos de cerámicas para fabricar implantes [91]:

- i. Cerámicas reabsorbibles o biodegradables (no inertes), como el fosfato de calcio y el aluminato de calcio.
- ii. Cerámicas de superficie reactiva o bioactivas (semiinertes), como las vitrocerámicas e hidroxiapatitas.
- iii. Cerámicas no absorbibles (relativamente inertes), como alúmina, zirconia y carbón.

Los materiales cerámicos que pueden ser utilizados como biomaterial están dados por cinco grupos principales; en la Tabla 1.8 se describe a grandes rasgos cada uno de estos biocerámicos [31].

Tabla 1.8 Biocerámicos: propiedades y sus aplicaciones.

Biocerámico	Propiedades	Aplicaciones
<p>Alúmina: La alúmina es la cerámica bioinerte más utilizada desde hace más de 35 años. No genera reacción con el medio a ser implantado</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bioinertes • Buen coeficiente de fricción • Alta resistencia al desgaste • Resistencia a la compresión y dureza • Estabilidad química 	<ul style="list-style-type: none"> • Cabeza femoral en remplazo de cadera, • Placas de desgaste en reemplazo de rodilla, • Separadores y extensiones de vertebras y • Prótesis dentales.
<p>Zirconia: Se trata de un metal en forma cristalina, que se obtiene del mineral circón en el que se encuentra en forma de silicato y ha sido usada desde hace más de 15 años. No genera reacción con el medio a ser implantado.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bioinertes • Densidad media • Alta resistencia a la compresión • Buena resistencia a la flexión • Tenacidad media a la fractura 	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizado para sustituir a las aleaciones y porcelanas anteriormente utilizados en la ortodoncia como en las prótesis dentales, • Aparatos ortodóncicos y • Aros de metal para brackets.

<p>Biovidrios: Vidrios bioactivos que a composiciones definidas se enlazan químicamente con los tejidos, modificando la superficie por medio de una película biológicamente activa.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bioactivos, bioinertes y bioabsorbibles a ciertas composiciones. • Alta reactividad • Resistencia a importantes esfuerzos mecánicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugías de remplazo de oído medio, • Cirugía vertebral, • Mantenimiento de crestas óseas y • Defectos dentales.
<p>Hidroxiapatita: Es el exponente más importante dentro de los biocerámicos, al ser el componente fundamental de los huesos formados por 64% de HAp; que le proveen dureza, 20% de fibras colágenas; que le proveen flexibilidad, 10% de agua y 6 % de minerales, tales como Magnesio, Sodio y Aluminio.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bioactivos 	<ul style="list-style-type: none"> • Cementos óseos • Implantes temporales • Recubrimiento de implantes
<p>Fosfatos cálcicos: Se trata de los iones minerales abundantes en el organismo y la mayor parte está formando parte del esqueleto. Pueden ser absorbidas gradualmente en el organismo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bioactivos • Bioabsorbibles 	<ul style="list-style-type: none"> • En tratamientos de descalcificación como: Osteoporosis e Hipocalcemia crónica.

Debido a su excelente bioactividad y biocompatibilidad, así como a su resistencia a la corrosión, las biocerámicas han demostrado ser excelentes materiales alternativos para aplicaciones de carga. Por otro lado, los compuestos cerámicos ofrecen más oportunidades para monitorear y controlar sus propiedades mecánicas y biológicas que los metales, polímeros y cerámicas.

1.2.5 Hidroxiapatita (HAp)

La hidroxiapatita (HAp) es un cristal biológico de la familia de las apatitas, compuesto por átomos de calcio, fósforo, oxígeno e hidrógeno, según la siguiente fórmula $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, que se encuentra en el principal componente inorgánico del hueso, así como la dentina y el esmalte, otorgándoles su característica dureza [92]. Los principales constituyentes químicos de la hidroxiapatita sintética son el calcio y el fosfato. Sin embargo, la HAp natural contiene

cantidades muy pequeñas de sodio, cloruro, carbonato y magnesio, que juegan un papel importante en la función de remodelación ósea [93]. Por lo tanto, no se considera una apatita pura.

1.2.5.1 Características y propiedades de la HAp

El estudio de la HAp se ha realizado desde hace varias décadas; Aaron y Posner (1958) propusieron su estructura cristalina a partir del análisis de un monocristal [94].

Con la finalidad de diferenciar los componentes estructurales de la HAp se reescribe la fórmula convenientemente, para distinguir los diferentes componentes estructurales: $Ca(I)_2Ca(II)_3(PO_4)_3OH$ [90,91]. Se observa para los átomos de calcio la siguiente notación: Ca(I) y Ca(II), indicando calcios de tipo I y tipo II respectivamente, debido a que estos átomos están rodeados por un numero distinto de oxígenos en su estructura, como se ilustra en la *Figura 1.10* (a). Los grupos fosfatos están rodeados por 4 oxígenos, formando un tetraedro representativo del grupo fosfato, como se ilustra en la *Figura 1.10* (b). Finalmente, el grupo OH^- posee una carga con simetría casi esférica, como se ilustra en la *Figura 1.10* (c).

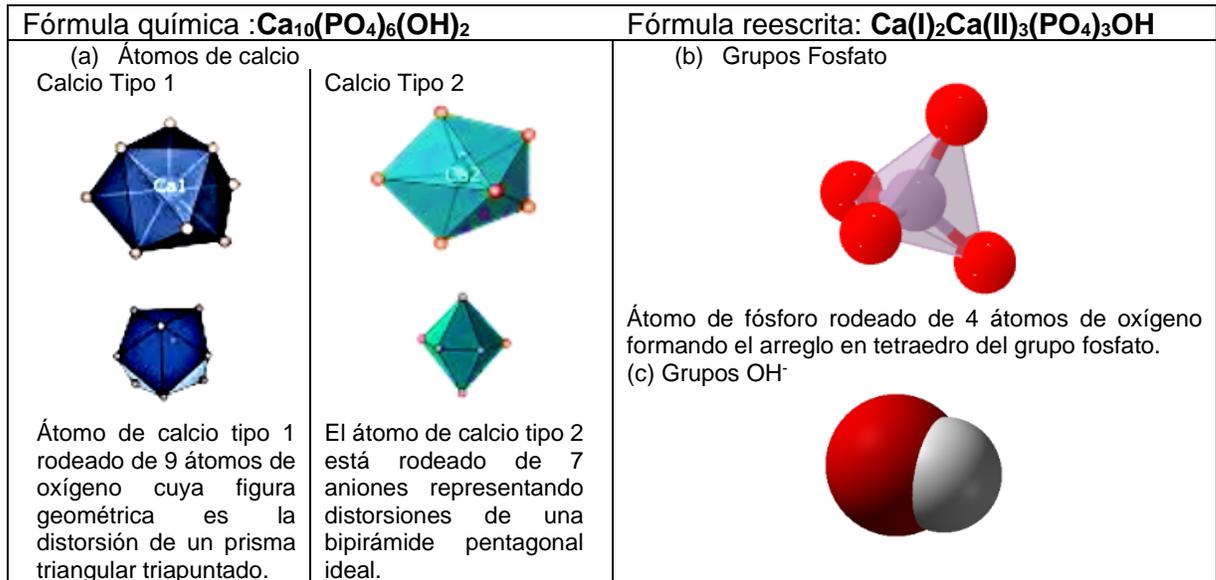
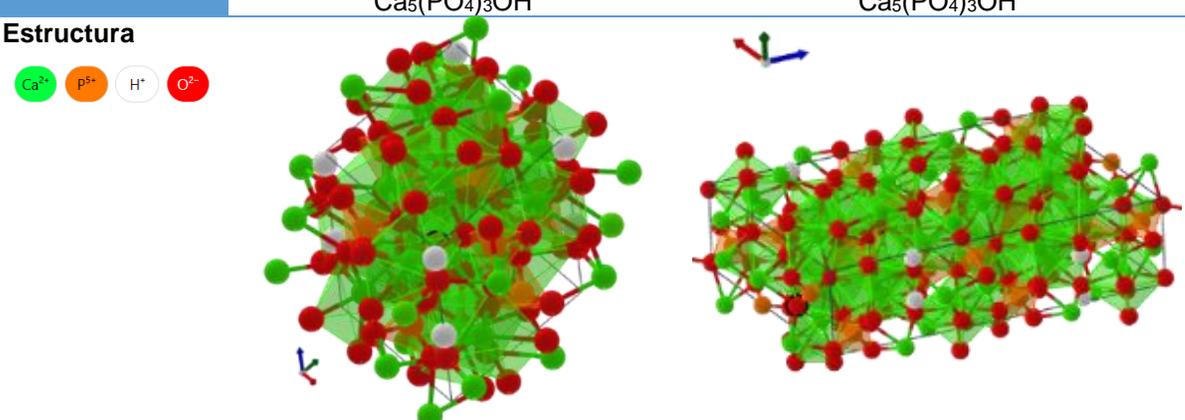


Figura 1.10 Grupos presentes en la estructura de la HAp.

La HAp es un polimorfo, es decir cristaliza en dos fases: monoclinica y hexagonal [96], las principales características de estas fases se resumen en la Tabla 1.9 [97].

Tabla 1.9 Cuadro comparativo de las diferentes fases cristalinas que presenta la HAp.

Fase	Hexagonal	Monoclinica
	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$
Estructura		
Grupo espacial	$P6_3/m$	$P2_1/b$
Parámetros de red	$\alpha=\beta=9.432 \text{ \AA}$ $\gamma=6.881 \text{ \AA}$ Tiene ángulos α y β iguales a 90° y γ igual a 120° .	$\alpha=9.421 \text{ \AA}$ $\beta=2 \text{ \AA}$ $\gamma=6.881 \text{ \AA}$ Tiene ángulos α y γ iguales a 90° y β no es igual a 90° .
Características generales	Estructura estequiométrica. Mayor estabilidad. Los grupos OH^- están ordenados.	Estructura NO estequiométrica. Menor estabilidad. Los grupos OH^- están desordenados.

El carácter iónico de la HAp la hace una cerámica dura, refractaria, con punto de fusión mayor que $1500 \text{ }^\circ\text{C}$. Además, este carácter iónico le proporciona la capacidad de la sustitución parcial o completa de iones de la red por otros de tamaño similar (PO_4^{3-} por HPO_4^{2-} , Ca^{2+} por K^+ o Mg^{2+} , OH^- por F^- , Cl^- , Br^-) [98]; y le proporciona su propiedad de insolubilidad; con una relación ideal Ca/P de 10:6 (1.6667). La HAp puede ser obtenida de forma sintética, consiguiendo importantes características de biocompatibilidad, estabilidad química, osteoconductividad y su propiedad más importante bioactividad, que es la capacidad de interactuar químicamente con los tejidos del organismo; lo que permite su utilización en remplazo de partes pequeñas de hueso, relleno de cavidades en odontología, recubrimiento de superficies de metales para implantes, refuerzo en materiales compuestos y como liberador de medicamentos, entre otros [99].

1.2.5.2 Métodos de obtención

La HAp de origen natural no puede ser utilizada en todas las restauraciones óseas, ni en todas las edades, ya que altera la cinética de respuesta fisiológica en diferentes sujetos. Para determinadas aplicaciones es necesario sintetizar hidroxiapatita con diferentes características para ajustar su capacidad de reabsorción o bioactividad [29]. No obstante, HAp también está presente en exoesqueletos como los de la estrella de mar *Mellita sp*, corales marinos, huesos de vertebrados, esmalte y dentina de dientes, especies bovinas y porcinas de manera natural [100]. En la Tabla 1.10 se describen los principales métodos de síntesis [101].

Tabla 1.10 Cuadro comparativo de los métodos de obtención de HAp.

	Método de síntesis	Descripción	Características
Secos	Estado sólido	Este método se caracteriza por no utilizar disolventes. Tiene la ventaja de simplicidad y bajo costo, además, es un método de producción en masa para la síntesis de biomateriales. Como desventaja, se tiene que los polvos obtenidos presentan una alta heterogeneidad en su fase de composición y muestran estructuras irregulares.	Se obtienen partículas de 100 hasta 500 μm , con bajo control morfológico variable [102].
	Mecano químico	Se utilizan polvos los cuales se introducen en un molino de bolas de manera estequiométrica. Es un método de fabricación de materiales con estructuras bien definidas. Algunas variables que se deben tomar en cuenta son; agentes químicos, temperatura, tiempo de molienda, radio de las esferas de molienda y la velocidad de rotación.	
Alta temperatura	Combustión	El objetivo de este método es la producción veloz de polvos de HAp con alta pureza y en un solo paso (combustión). El método de combustión posee ventajas de simplicidad y excelente homogeneidad química, además, como resultado se obtienen aglomerados con partículas muy finas.	Se obtienen partículas en un rango desde 53-75 μm hasta 80-120 μm , con buen control morfológico en forma de varillas [103].
	Sinterización	Consiste en la mezcla de reactivos (Ca y P) a partir de polvos, los cuales se compactan y finalmente se someten a tratamientos de alta temperatura.	
Húmedos	Sol-gel	El proceso de preparación es la mezcla de precursores en una solución acuosa o en fase orgánica, posteriormente, un envejecimiento a temperatura ambiente, una solidificación y una sinterización para volatizar los residuos orgánicos, resultando un gel de hidroxiapatita porosa.	Se obtienen partículas en un rango desde 30-100 nm, buen control morfológico en forma globular [104].
	Hidrotermal	El método hidrotermal es una de las técnicas más comunes, se identifica por la activación de diversos reactivos químicos (fosfatos y calcio) a presión y temperatura elevadas (comúnmente a la temperatura de ebullición del agua). Este método se puede llevar a cabo de forma convencional (implica mayor tiempo de síntesis), o asistido por microondas (disminuye el tiempo de síntesis).	
	Precipitación química	Esta técnica se basa en el hecho de que a temperatura ambiente y a un pH de 4.2, la HAp. La reacción de precipitación usualmente es llevada a cabo en valores de pH arriba de 4.2 y temperaturas que van desde temperatura ambiente hasta temperaturas cercanas del punto de ebullición del agua.	

1.2.5.3 Aplicaciones como biomaterial

Los estudios han demostrado que HAp es un excelente biomaterial; la estequiometría y la asociación con ciertos elementos característicos de la bioapatita son relevantes para el desarrollo de biomateriales utilizados en odontología y ortopedia [107]. El fosfato de calcio, el carbonato y otros materiales similares han sido probados para su uso en odontología. Además, la hidroxiapatita bovina, porcina y humana ha funcionado como material restaurador en muchos otros campos. En particular, este último ha sido probado en oftalmología y ortopedia. Actualmente, es difícil determinar los mejores métodos para la reparación de tejidos debido a la falta de datos concretos. Sin embargo, se necesita investigación adicional para determinar qué mecanismos funcionan mejor con otros elementos. También es importante determinar cómo funcionan los tejidos en un orden predecible [108], y qué avances en la regeneración de tejidos se pueden lograr a través de biomateriales. Esto se debe a que se necesitan diseños adecuados para estos materiales que sean útiles [109].

1.2.5.4 Dopajes

Las apatitas reemplazadas se producen generalmente por síntesis; en el caso de las HAp, en su producción se utilizan diferentes rutas de síntesis como sol-gel [105,106], irradiación con microondas [107,108], de precipitación [114] y el método hidrotermal[115]. La facilidad para realizar intercambios iónicos en la estructura HAp se puede atribuir a la existencia de una capa de hidrato metaestable en la superficie de los nanocristales cuyos enlaces iónicos son débiles. Teniendo en cuenta las características que presenta el HAp como buen material huésped, la introducción de iones lantánidos trivalentes (Ln^{3+}), debido a sus propiedades ópticas y gran aplicabilidad, ha despertado el interés de varios grupos de investigación [18]. Como es esta investigación que evalúa 5 diferentes porcentajes de dopaje y el efecto que este tiene en el material compósito.

1.2.6 Óxido de grafeno (GO)

La formación de óxido de grafeno (GO) fue descrita por primera vez por Brodie (1855) en *Annales de Chimie en Francia* [116]. Aproximadamente, cuarenta años después, Staudenmaier mejoró el proceso de obtención de óxido de grafito [117]. Actualmente, el método base para la obtención de óxido de grafito es el método W. S. Hummers y R. E. Offerman [118] propuesto en el año de 1985. El óxido de grafito es el precursor inmediato del óxido de grafeno. Se puede separar en sus distancias interplanares mediante un proceso de exfoliación a base de agua o algún solvente orgánico como se muestra en la Figura 1.11. La distancia entre capas de óxido de grafito variará de 6 a 12 Å, dependiendo de la humedad [119].

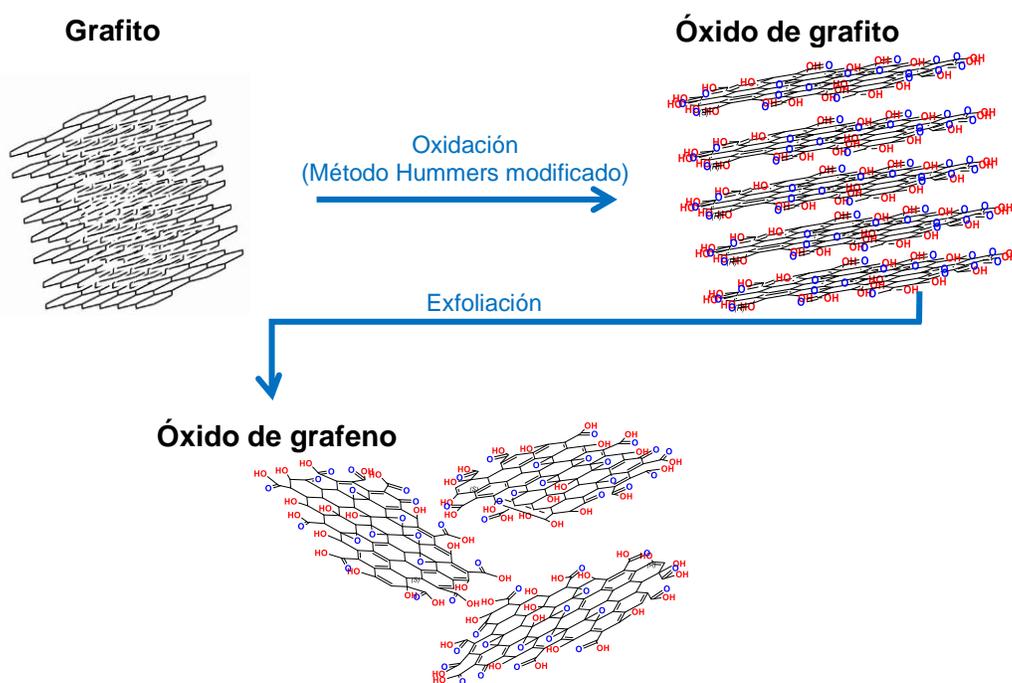


Figura 1.11 Oxidación-exfoliación de grafito a óxido de grafeno.

Además, se utiliza como punto de partida para sintetizar otros materiales de grafeno modificados químicamente. Este material también puede actuar como catalizador. Es 6 veces mejor que el dióxido de titanio para descomponer el dióxido de carbono e inducir reacciones activadas por oxígeno [120]. En contraste con el grafeno, que está completamente compuesto por enlaces sp^2 , el óxido de grafeno contiene enlaces sp^3 hibridados con carbono unidos covalentemente a grupos que contienen oxígeno. Así, los enlaces en el óxido de grafeno son una mezcla de enlaces π sp^2 y σ sp^3 , donde este último actúa como una barrera de transporte de carga [121]. Por lo tanto, al controlar en la síntesis la proporción de enlaces sp^3/sp^2 , el GO se puede utilizar como material aislante, conductor o semimetálico [122].

En esencia, el óxido de grafeno es un aislante eléctrico porque el desorden estructural causado por los enlaces sp^3 C-O que interrumpen la red conductora de enlaces π [123]. La conductividad se puede recuperar restaurando la red de enlaces π , siendo una de las reacciones más importantes la reducción. El producto de esta reacción se llama óxido de grafeno reducido [124]. Aunque el grafeno puede confundirse con el óxido de grafeno reducido, las diferencias estructurales pueden ser evidentes y los defectos introducidos por la oxidación conducen a la ruptura de la red de enlaces de carbono en el óxido de grafeno reducido [125].

1.2.6.1 Métodos de obtención

El principal método químico utilizado para la obtención de óxido de grafeno es el método Hummers, el cual tiene la característica de poseer funcionalidades ricas en oxígeno, lo que permite que las interacciones de van der Waals (aumentando de 3 a 12 Å) se debiliten y faciliten la interacción de moléculas de agua (u otros disolventes) entre las láminas obtenidas. Se han hecho algunas modificaciones para acortar los tiempos de producción principalmente. En la Tabla 1.11 se describen los tres principales métodos de obtención del GO a grandes rasgos [126].

Tabla 1.11 Principales métodos de obtención de GO.

Método	Oxidantes	Solventes	Tiempo de oxidación	C/O radio	Ventajas	Desventajas
Brodie	Clorato de potasio	Ácido nítrico	3-4 días	2.06	Muy estable, poco contaminante, poca distancia entre capas.	Lento
Staudenmaier		Ácido nítrico Ácido sulfúrico	4 días	2.6		
Hummers	Nitrato de sodio Permanganato de potasio	Ácido sulfúrico	2 horas	2.25	Rápida reacción, pocos efectos.	Muy contaminante y alta degradación.

1.2.6.2 Aplicaciones como biomaterial

Las principales aplicaciones en biomedicina se resumen en la Tabla 1.12, con una breve descripción de su investigación [126].

Tabla 1.12 Aplicaciones biomédicas del óxido de grafeno.

Aplicación	Descripción
Óxido de grafeno en el tratamiento del cáncer y las infecciones bacterianas	La terapia dirigida es un método avanzado, introducido recientemente, en el que se aplican fármacos (o profármacos) específicos para el cáncer. GO se usa en varios enfoques para el tratamiento del cáncer, incluida la terapia fototérmica y fotodinámica y como un vehículo de tamaño nanométrico para mejorar la permeabilidad de la membrana celular de los fármacos y lograr su acumulación en los tumores debido al efecto de permeabilidad y retención mejorada (EPR) [122-123].
Óxido de grafeno para Terapia Fototermal	En la terapia fototérmica (PTT), las células que causan enfermedades, incluidas las células cancerosas en los tumores y las bacterias en las heridas, se cargan con un reactivo que absorbe la luz del infrarrojo cercano (NIR). El GO de una sola capa es adecuado para PTT, ya que, además de su excelente solubilidad en agua, permeabilidad de membrana y estabilidad, este material absorbe luz en el rango NIR[129]. Se ha informado que la capacidad de absorción NIR de GO se puede mejorar mediante la optimización de su tamaño [130].
Óxido de grafeno como portador de fármacos	En el GO, cada átomo está expuesto a la superficie. Por tanto, su área superficial es muy grande. En consecuencia, uno puede cargar densamente GO con carga, para fármacos, fragmentos dirigidos a la superficie celular, ácidos nucleicos y proteínas. Aunque GO es soluble en agua, puede agregarse en presencia de sales y componentes del suero. Por lo tanto, este material a menudo se modifica químicamente para mejorar su biodisponibilidad, lo que incluye modificaciones no covalentes (interacciones electrostáticas o π - π) o covalentes [131].
Óxido de grafeno para Aplicaciones bioanalíticas	El óxido de grafeno se ha utilizado en una variedad de ensayos electroquímicos y ópticos para la detección de biomoléculas y xenobióticos [126]. Un ejemplo es en la detección de ácidos nucleicos mediante el uso de enfoques basados en fluorescencia, lo que se debe principalmente a los intereses de investigación actuales y se continúan desarrollando.

1.2.7 Pruebas de ensayo de citotoxicidad mediante Alamar blue™ (AB)

En los estudios de citotoxicidad in vitro, se emplean varias técnicas de tinción celular para medir el número de células viables después del tratamiento. Sin embargo, la mayoría de estos métodos se denominan de punto final, ya que destruyen células. Esto dificulta el seguimiento del comportamiento celular después de la exposición al trauma. Un ensayo in vitro ideal para evaluar la proliferación celular y la citotoxicidad debe poseer varias características clave. Debe ser sencillo, rápido, eficaz, asequible, replicable, sensible, seguro y no interferir con la sustancia que se investiga. Además, debe medir exclusivamente la población de células viables [132].

Existen diferentes métodos para realizar ensayos de citotoxicidad in vitro. Los bioensayos utilizando AB™ se han utilizado durante los últimos 50 años para evaluar la viabilidad celular y la citotoxicidad en una variedad de sistemas biológicos y ambientales, así como en diferentes tipos de células, incluidas bacterias, levaduras, hongos, protozoos y células cultivadas de mamíferos y peces [133]. El AB™ es un importante indicador redox para evaluar la función metabólica y la salud celular. Tiene varias ventajas sobre otros indicadores metabólicos y otros ensayos de citotoxicidad, por ejemplo, este colorante es poco tóxico para las células, y permite la continuidad de estudios en las mismas células, economizando tiempo y dinero, además es sensible y altamente reproducible. Sin embargo, como con cualquier ensayo biológico, se debe determinar la idoneidad de cada aplicación y modelo celular [134].

El método AB™ que tiene como componente principal la resofurina; que es excretada al medio permitiendo el continuo monitoreo de la proliferación y/o la citotoxicidad de sustancias sobre células humanas, animales, bacterias e incluso hongos. Es posible obtener una medida de absorbancia a una longitud de onda de 570 nm y/o fluorescencia en 530 nm (para excitación) y 590 nm (para emisión), ya que este colorante tiene propiedades tanto cromóforas como fluoróforas [135].



Capítulo II. Metodología Experimental

En este capítulo se explica la metodología para el desarrollo del sistema compuesto por HAp:Gd y GO, asimismo, la metodología de las técnicas de caracterización propuestas para conocer las propiedades fisicoquímicas del sistema.



2.1 Metodología experimental para la síntesis de hidroxiapatita dopada con gadolinio

La hidroxiapatita dopada con gadolinio fue sintetizada por el método hidrotermal [21], ajustando al elemento dopante estudiado y a las composiciones propuestas. Se utilizaron como precursores fosfato de amonio di básico ((NH₄)₂HPO₄ al 98%) marca Meyer, hidróxido de calcio (Ca(OH)₂ al 98%) marca Sigma Aldrich y cloruro de gadolinio III (GdCl₃•6H₂O al 98%) marca Sigma Aldrich. Para el ajuste de pH se utilizó una solución preparada de ácido nítrico (HNO₃), de la marca Meyer.

Primero se determinaron las condiciones para el dopaje (Figura 2.1), tomando en cuenta características importantes como la electronegatividad, radio iónico y la energía de ionización. Para la sustitución del gadolinio (Gd) en la posición del Ca⁺² (II) localizado en la estructura de la hidroxiapatita según la fórmula desarrollada que se muestra a continuación: Ca(I)₂Ca(II)₃(PO₄)₃OH .

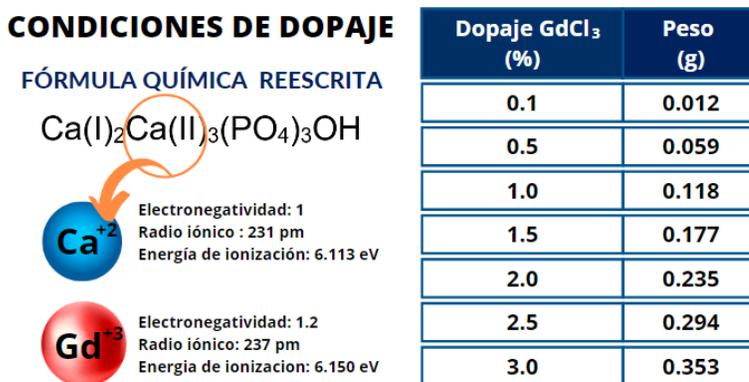


Figura 2.1 Condiciones de sustitución atómica.

Una vez calculados los porcentajes de elementos dopantes, en un vaso de 250mL se preparó una solución de hidróxido de calcio 0.15 M disuelto en 30 mL de agua desionizada (DI) con una agitación constante (350 rpm). Por otra parte, en un vaso de 100 mL se preparó una solución de cloruro de gadolinio en 10 mL de DI en un vaso de 100 mL con una agitación constante (350rpm) por 10 minutos, de acuerdo con el porcentaje correspondiente de dopante

(Figura 2.2 a). A la par en otro vaso de 100 mL se preparó una solución de fosfato de amonio 0.09 M disuelto en 30 mL de DI con una agitación constante (350rpm) por 10 minutos.

Posteriormente, se agregó a la solución de hidróxido de calcio por goteo los 10 mL de solución del elemento dopaje y se mezcló durante 10 min con agitación constante (350 rpm) (Figura 2.2 b), después se adicionó la solución de 30 mL de fosfato de amonio dibásico por 10 min con agitación constante (350 rpm) (Figura 2.2 c).

Se midió el pH, y se ajustó con 75 mL de ácido nítrico 2 M para obtener un pH de 7 (Figura 2.2 d).

Teniendo las condiciones requeridas se colocó la mezcla obtenida dentro de una autoclave, y la formación de la HAp:Gd se obtuvo a 200°C durante 24 horas (Figura 2.2 e). Posteriormente al tiempo indicado se retiró el producto obtenido, se realizaron lavados con agua desionizada y se filtraron con ayuda de una bomba de vacío (Figura 2.2 f), al tener los polvos limpios, se llevó a una estufa de secado a 70°C durante 24 horas (Figura 2.2 g) para eliminar el residuo de humedad. Después fueron procesados mediante molienda manual dentro de un mortero de porcelana (Figura 2.2 h). Finalmente se les dio un tratamiento térmico a los polvos obtenidos de HAp:Gd a 500°C por 4 horas para eliminar los subproductos generados en el proceso de síntesis (Figura 2.2 h), favoreciendo la formación de la fase monoclinica, previo a su caracterización.

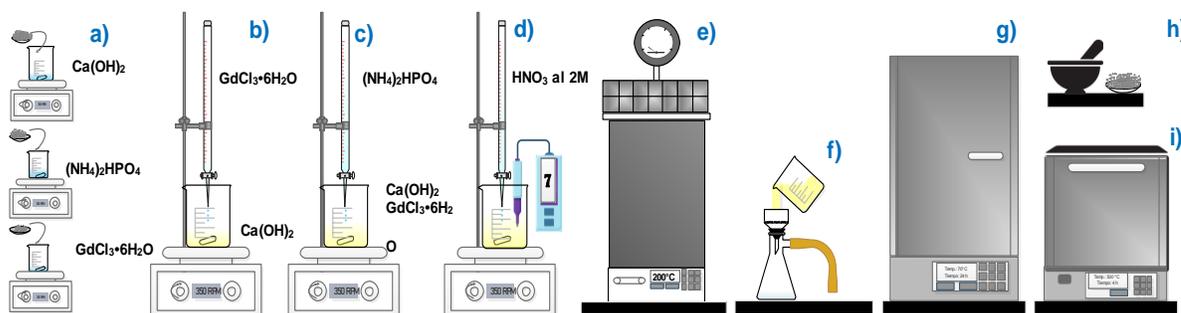


Figura 2.2 Síntesis de HAp:Gd por el método hidrotermal.

2.2 Metodología experimental para la síntesis de óxido de grafeno por el método de Hummers modificado

Los precursores utilizados en la síntesis de óxido de grafeno, fue Grafito (C) al 99% de pureza y fue suministrado por *Sigma Aldrich Chemistry*, el cual se adquirió con un tamaño de partícula de 45 μm , por otra parte, el permanganato de potasio (KMnO_4), nitrato de sodio (NaNO_3), ácido sulfúrico (H_2SO_4), ácido clorhídrico y peróxido de hidrógeno, todos ellos con una pureza del 99% y suministrados por la marca *Sigma Aldrich* y *Meyer*.

El método utilizado para la oxidación del grafito parte del método de Hummers modificado [101], consistió en lo siguiente: en un cristizador previamente enfriado con un baño de hielo a 0°C se colocó un vaso de precipitado de 500 mL y se agregó 46 mL de H_2SO_4 , posteriormente, se añadieron 2 g de grafito y 1 g de NaNO_3 y se mezclaron con agitación continua (350 rpm) durante 10 minutos (Figura 2.3 a), después de este tiempo el baño de hielo se retira quedando una solución con una temperatura de 10 a 15°C ; durante este tiempo el control de la temperatura es importante para poder llevar a cabo una reacción completa utilizando un termómetro para el monitoreo. A continuación, se agregó lentamente 6 g de KMnO_4 , produciendo una reacción exotérmica; que se observa con el aumento de la temperatura de la solución de 10 hasta 40°C , una vez agregados los 6 g de KMnO_4 (Figura 2.3 b). La reacción se mantiene en agitación constante durante 60 minutos aproximadamente a (450 rpm). Posteriormente alcanzada la temperatura de 40°C aproximadamente se disminuye la velocidad de agitación (350 rpm) y se agrega 80 mL de DI provocando un súbito aumento en la temperatura, aproximadamente a 105°C , y un desprendimiento de vapor morado. Seguido a esto, se preparó una solución al 14% de peróxido de hidrógeno (H_2O_2 29-32%) en un vaso de precipitado, misma que se añadió cuidadosamente a la solución principal, provocando un burbujeo intenso y un cambio de coloración a un tono marrón (Figura 2.3 c), es aquí en donde se detiene la agitación, dejando reposar la solución. Después de 30 minutos, la

temperatura descendió aproximadamente a 60 °C. En este punto se llevaron a cabo lavados con la finalidad de eliminar ácidos del proceso de síntesis, el primer lavado fue realizado con una solución de ácido clorhídrico (HCl) al 14% (Figura 2.3 d), después se realizaron 6 lavados con acetona con ayuda de una bomba de vacío (Figura 2.3 e). Los polvos se reservaron para su posterior caracterización.

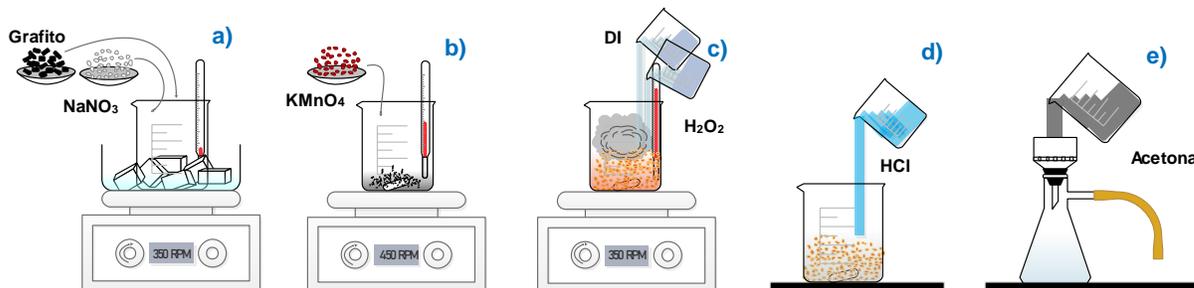


Figura 2.3 Síntesis de GO por el método de Hummers modificado.

2.3 Metodología experimental para el desarrollo del sistema formado por HAp:Gd/GO

Para el desarrollo del sistema compuesto por HAp:Gd/GO se realizó un análisis previo de los resultados obtenidos por DRX de la síntesis de HAp:Gd con diferentes porcentajes de dopante, tomando en cuenta el límite en la aparición de fases secundarias en cada una de las muestras; siendo la muestra de 1% de gadolinio el porcentaje más alto que no mostró la presencia de fases secundarias. Lo que da pie a establecer a la muestra HAp:Gd al 1% como la matriz y el reforzante al GO, con las composiciones que se muestran en la Figura 2.4.

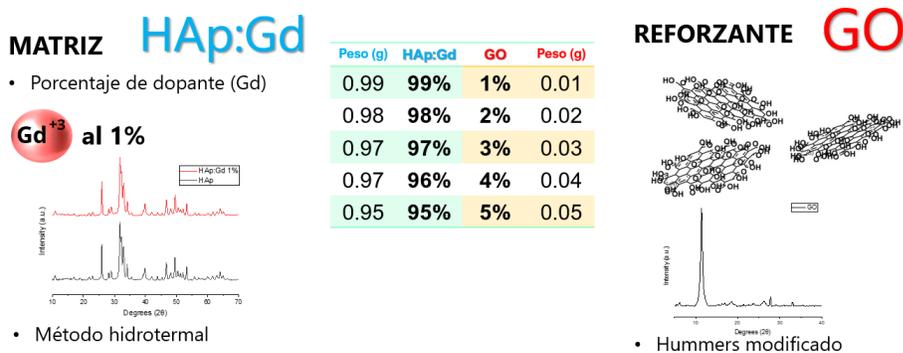


Figura 2.4 Composición para el desarrollo de sistema compuesto HAp:Gd/GO.

Establecidos los parámetros de composición para el sistema HAp:Gd/GO, se procedió al desarrollo del compósito. Primero, en viales de 10 mL se colocó el porcentaje en peso de GO para cada una de las condiciones establecidas que van desde el 1% en peso hasta el 5% para el caso del reforzante, se adicionaron 2 mL de acetona y se llevaron al baño ultrasónico a una frecuencia de 40 KHz; a temperatura de 15°C, por 10 minutos divididos en dos ciclos de 5 minutos para evitar el calentamiento de la solución (Figura 2.5 a). A continuación, se agregó el porcentaje en peso de HAp:Gd (1%) para cada una de las condiciones establecidas que van desde el 99% en peso hasta el 95% para el caso de la matriz (Figura 2.4), se adicionaron 3 mL más de acetona y nuevamente se llevó al baño ultrasónico a una frecuencia de 40 KHz; el cual se volvió a llenar con DI a temperatura de 15°C, por 10 minutos divididos en dos ciclos de 5 minutos (Figura 2.5 b). Una vez dispersados los polvos se dejaron los viales en reposo por 30 minutos para poder retirar el sobrante de acetona. Posteriormente se metieron a la estufa a 60°C para evaporar el restante de acetona (Figura 2.5 c). Finalmente se obtuvieron las cinco muestras que fueron caracterizadas y evaluadas (Figura 2.5 d).

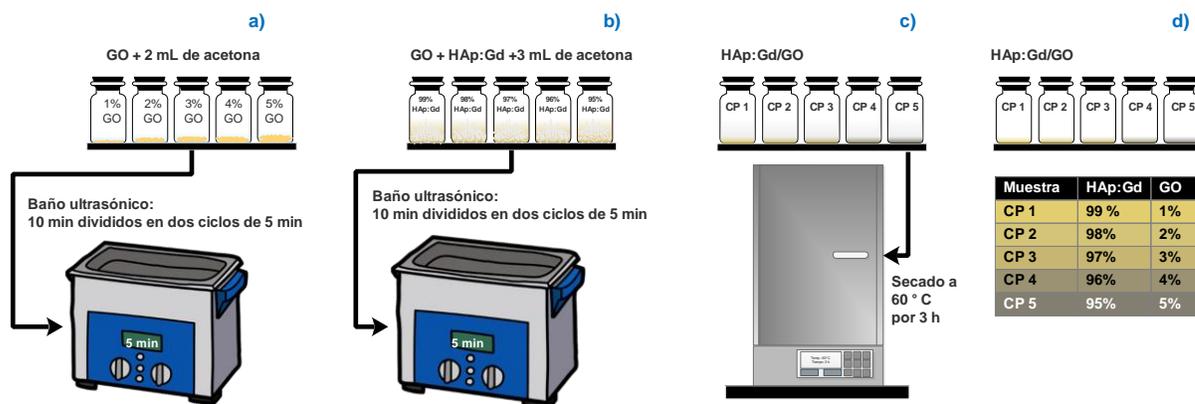


Figura 2.5 Desarrollo de sistema compósito de HAp:Gd/GO.

2.4 Metodología experimental para la prueba de ensayo de citotoxicidad mediante Alamar blue™ (AB™).

A continuación, se describe la metodología utilizada para el ensayo de citotoxicidad mediante adición de colorante AB™, las ventajas de aplicación de este método son su baja toxicidad para las células, lo que permite la continuidad de estudios en las mismas, economizando tiempo y dinero, además es sensible y altamente reproducible.

2.4.1 Descripción del método

Para este ensayo se utilizó un cultivo células troncales extraídas de la pulpa dental (DPSC) mejor conocidas como células mesenquimales indiferenciadas; estas células tienen la capacidad de autorrenovarse y generar uno o más tipos de células especializadas (Figura 2.6).

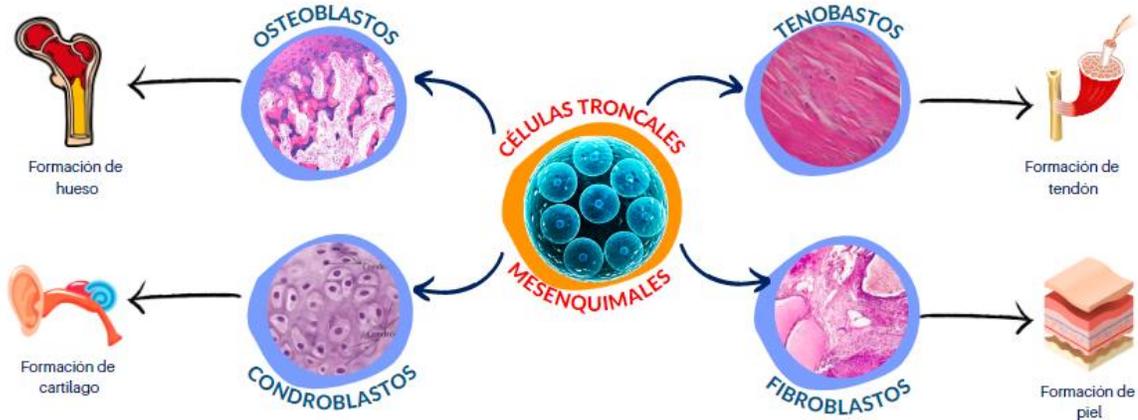


Figura 2.6 Células troncales capaces de generar uno o más tipos de células especializadas.

Primero, se llevó a cabo la preparación del medio de cultivo biológico, las células fueron lavadas y retiradas de la caja de cultivo de 25 cm³ (Figura 2. 7 a), con 3 mL de PBS 1X (solución salina equilibrada utilizada para el lavado de células, (Figura 2. 7 b) y 3 mL de TrypLE Express; para retirar las células de la pared (Figura 2. 7 c), así también, se agregan 3 mL de medio de cultivo DMEM High Glucose al 10% con suero fetal bobino y antibiótico; previamente preparado (Figura 2. 7 d), todo dentro de un tubo para centrifugaron. Posteriormente, se centrifugan a

200 G por 5 min para obtener una separación de las células formando un botón al fondo del tubo, se retira la solución sobrante, para añadir 1 mL de DMEM High Glucose al 10% y se disuelve nuevamente las células en el medio.

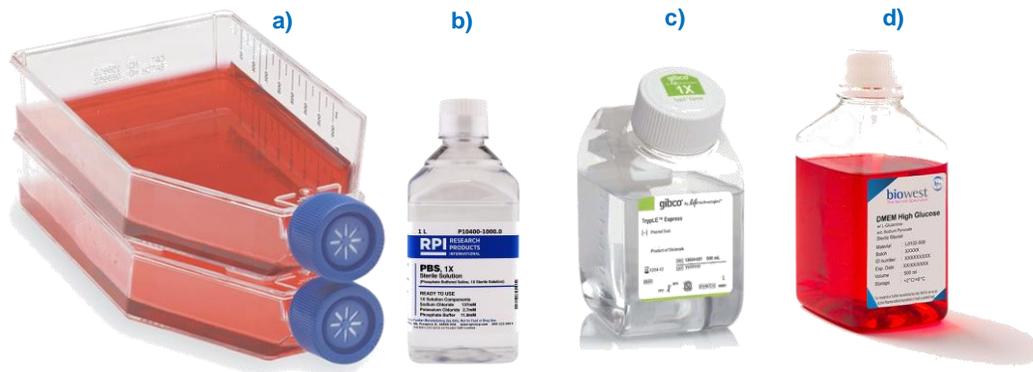


Figura 2. 7 Preparación del medio de cultivo celular.

El conteo de células se realizó en una cámara de Neubauer; instrumento utilizado en medicina y biología para realizar el recuento de células en un medio líquido (Figura 2.8 a), inicialmente con el uso de una micropipeta se colocaron 10 μ L de las células en (Figura 2.8 b), después las células fueron observadas bajo un microscopio óptico, mientras que con un contador de células de 8 teclas se llevó el registro del número de células localizadas en los cuatro cuadrantes extremos (L1 a L4 como se observa en la Figura 2.8 c), el conteo se realizó de forma ordenada en cada cuadrante (Figura 2.8 d).

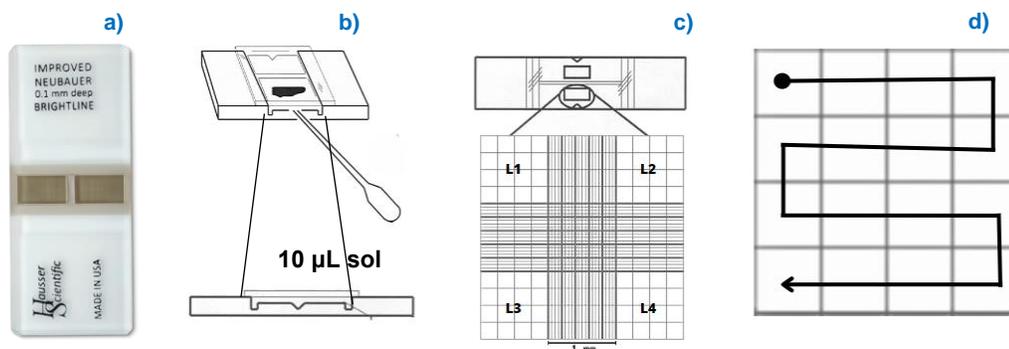


Figura 2.8 Manejo y funcionamiento de la cámara de Neubauer.

Por medio de la ecuación 2.1 se calculó el número de células contenidas en un microlitro, el conteo realizado determinó que en 7.1 μL se encontraban 5000 células aproximadamente.

$$\#celulas\ por\ \mu L = \frac{\sum_{L1}^4\ de\ celulas * 10000}{4} \dots\dots\dots 2.1$$

Para el sembrado de células se utilizaron placas de 96 pocillos agregando a cada pozo 7.1 μL , después fueron llevadas a incubación a $37 \pm 1\ ^\circ\text{C}$, y 5% CO_2 durante 48 horas, dando paso a que las células se adapten al medio. Pasadas las 48 horas, se realizó la dilución de las muestras en polvo previamente tratadas, estas fueron diluidas 1mg/mL en DMEM High Glucose al 10%, colocando células de control y las muestras diluidas para su evaluación a 3, 7 y 10 días, el estudio para cada caso se realizó por quintuplicado para tener una muestra significativa (Figura 2.9). Esta placa es nuevamente llevada a incubación a $37 \pm 1\ ^\circ\text{C}$, y 5% CO_2 durante el periodo de evaluación.

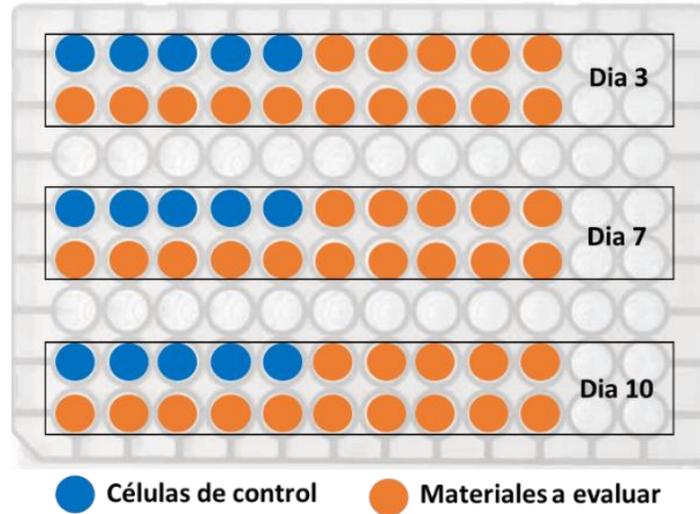


Figura 2.9 Placa de 96 pocillos para cultivo celular.

La viabilidad celular se determinó utilizando el ensayo metabólico celular colorimétrico AB™ (Sigma-Aldrich). A los 3, 7 y 10 días se retiró el medio, posteriormente se añadieron 90 μL de medio fresco y 10 μL de AB™, se incubaron las células durante 4 h en las mismas condiciones mencionadas. La viabilidad celular se leyó a 540 nm con un lector de microplacas marca Biotek

Elx808, Winooski, VT, EE. UU. Se realizaron cinco repeticiones para cada condición experimental. Las muestras se evaluaron utilizando un lector de microplacas. En donde el activo de la resazurina se convierte en resorufina fluorescente indicando un color rosado una mayor concentración de células vivas y un color azul un menor número de células vivas.

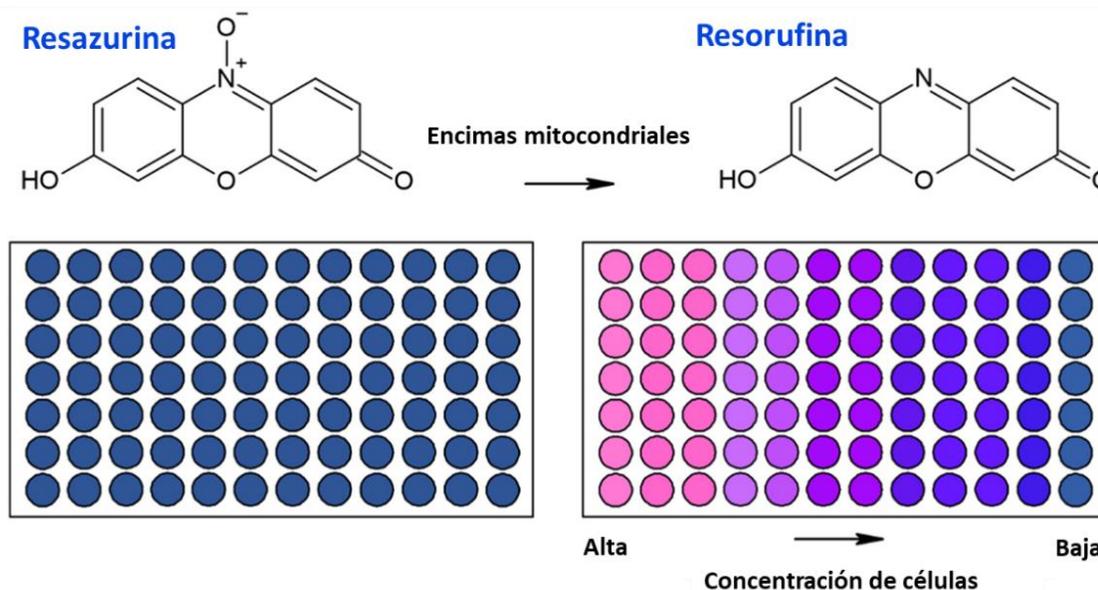


Figura 2. 10 Indicador de encimas mitocondriales mediante AB™.

2.5 Caracterización fisicoquímica del sistema HAp:Gd/GO

La caracterización de las muestras analizadas en esta investigación, fueron realizadas mediante las siguientes técnicas.

2.5.1 Difracción de rayos X (DRX)

La técnica de DRX es utilizada para la caracterización estructural, obteniendo información sobre las fases presentes, su orden estructural o grado de cristalinidad, y el tamaño medio de los cristalitas. Para resultados de DRX se utilizó un equipo de la marca Bruker modelo D8 Discover con una radiación Cu K α a 1.54 Å.

2.5.2 Microscopia Electrónica de Barrido (MEB-EDS).

Esta técnica permite producir imágenes que corresponden a la superficie de una muestra utilizando las interacciones electrón-materia en conjunto con la espectroscopia permiten la caracterización química/analítica elemental de materiales. Para la obtención de resultados MEB-EDS se utilizó un equipo de la marca JEOL modelo JSM-5900LV. Permitiendo observar la morfología de GO e hidroxiapatita; así como el análisis químico elemental semicuantitativo.

2.5.3 Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR)

La Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier es una técnica que permite caracterizar la estructura molecular y el enlace químico de la muestra en estudio. El equipo utilizado para el análisis de las muestras fue un PerkinElmer FT-IR Spectrum GX FT-IR System, por la técnica de reflexión total atenuada (ATR) para confirmar la presencia de las bandas vibracionales características de las muestras.



Capítulo III. Resultados

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos de la caracterización fisicoquímica del sistema compuesto por HAp:Gd/GO para conocer sus propiedades y su potencial aplicación en el área de los biomateriales.



3.1 Resultados de hidroxiapatita dopada con gadolinio (HAp:Gd)

A continuación, se presentan los resultados obtenidos en DRX, MEB-EDS, FTIR y Viabilidad celular correspondientes a la HAp dopada a diferentes porcentajes con Gd.

3.1.1 Caracterización por difracción de rayos X (DRX)

En la Figura 3.1 se presentan los difractogramas correspondiente las muestras de HAp:Gd y sin dopar a diferentes porcentajes. De abajo hacia arriba, el difractograma a) pertenece a la muestra de HAp sin dopar, mientras que en los difractogramas b), c), d), e), f), g) y h) representan a las muestras de HAp:Gd que van desde el 0.1% hasta el 3%. Las líneas verticales punteadas hacen referencia a los picos característicos de la HAp; los picos exclusivos de la fase monoclinica se identifican en color rojo, para la fase hexagonal en color azul y de color negro los picos que comparten ambas fases. Estas fases se identificaron mediante la tarjeta PDF 00-009-0432 para la fase hexagonal indicando los picos característicos a 10.82° , 28.12° , 31.77° , 32.19° , 32.90° , 34.04° , 49.46° y 60.45° para 2θ que corresponden a la indexación (100), (102), (211), (112), (300), (202), (213) y (331) respectivamente, y la tarjeta PDF 00-064-078 para la fase monoclinica con los picos característicos a 10.86° , 28.25° , 31.85° , 32.22° , 32.96° , 34.19° , 49.64° y 60.11° para 2θ que corresponden a la indexación (100), (220), (221), (-142), (300), (042), (-163) y (361). En los difractogramas e), f), g) y h); que corresponde a las muestras de HAp:Gd desde 1.5% hasta 3% se observa la formación de una fase asociada con fosfato hidratado de gadolinio () identificada con la tarjeta PDF 21-0337. Esta fase se ha señalado con líneas punteadas en color verde y con el símbolo ▼, a 14.90° , 20.44° y 30.06° en 2θ , que corresponden a los planos (100), (101) y (200); se aprecia que a medida que aumenta el porcentaje de Gd como dopante en la Hap, aumenta la presencia de esta fase.

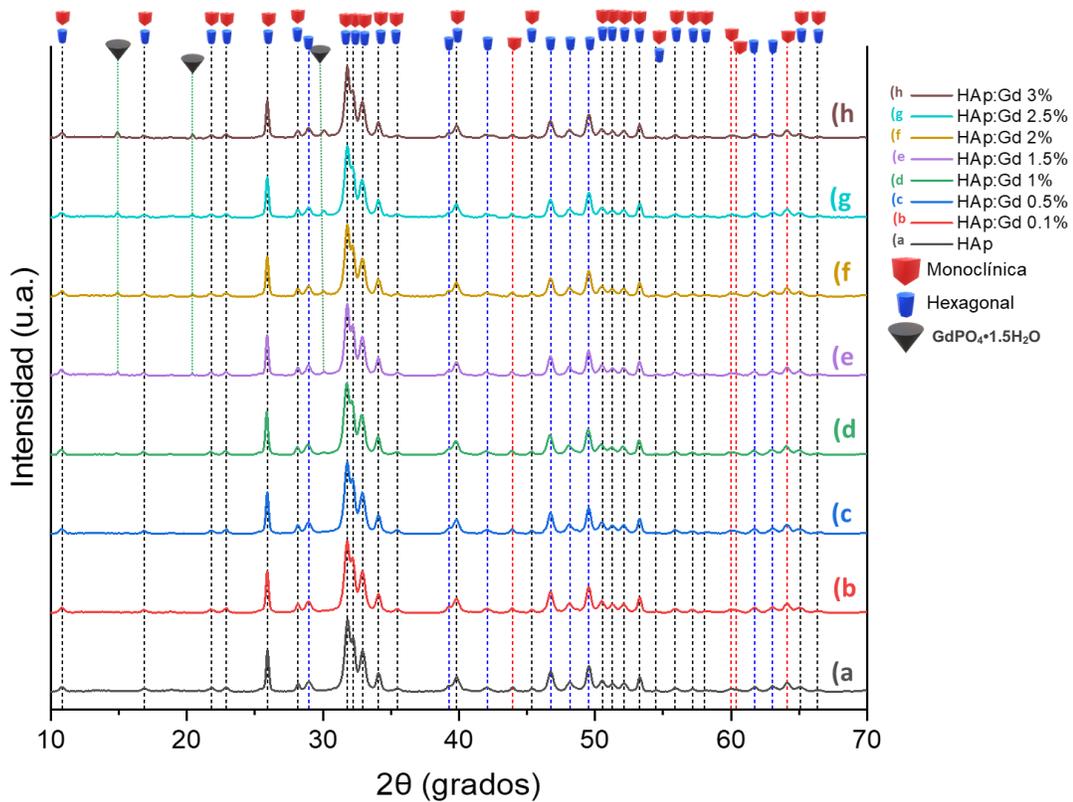


Figura 3.1 Patrones de difracción de HAp:Gd comparados con el patrón de la HAp sin dopar para identificando la fase monoclinica y la fase hexagonal.

En la Tabla 3.1, Tabla 3.2 y Tabla 3.3 presentan las fases identificadas en la Figura 3.1 correspondientes a los planos de crecimiento de la HAp en su estructura hexagonal y monoclinica y la formación de la fase de GdPO₄.

Tabla 3.1 Lista de picos característicos para el patrón DRX de la HAp fase hexagonal.

Fase hexagonal											
No.	2θ	hkl	No.	2θ	hkl	No.	2θ	hkl	No.	2θ	hkl
1.	10.83	(100)	9.	32.90	(300)	17.	48.11	(132)	25.	58.08	(501)
2.	16.84	(101)	10.	34.07	(202)	18.	50.52	(321)	26.	61.71	(124)
3.	21.78	(200)	11.	35.485	(301)	19.	51.30	(410)	27.	63.03	(502)
4.	22.87	(111)	12.	39.219	(212)	20.	52.11	(303)	28.	65.06	(511)
5.	25.88	(002)	13.	39.830	(130)	21.	53.22	(004)	29.	66.45	(143)
6.	28.13	(102)	14.	42.024	(131)	22.	54.48	(104)			
7.	28.94	(210)	15.	45.340	(203)	23.	55.90	(322)			
8.	31.92	(211)	16.	46.72	(222)	24.	57.16	(313)			

Tabla 3.2 Lista de picos característicos para el patrón DRX de la HAp fase monoclinica.

Fase monoclinica								
No.	2θ	hkl	No.	2θ	hkl	No.	2θ	hkl
1.	10.835	(100)	10.	35.462	(301)	19.	57.132	(-463)
2.	16.849	(101)	11.	39.802	(-420)	20.	58.043	(501)
3.	21.768	(200)	12.	45.320	(043)	21.	60.421	(361)
4.	22.859	(-221)	13.	50.488	(341)	22.	60.968	(272)
5.	25.874	(002)	14.	51.270	(180)	23.	64.167	(343)
6.	28.124	(102)	15.	52.082	(402)	24.	65.018	(521)
7.	31.771	(221)	16.	53.200	(004)	25.	66.415	(451)
8.	32.929	(300)	17.	54.465	(104)			
9.	34.066	(042)	18.	55.871	(342)			

Tabla 3.3 Lista de picos característicos para el patrón DRX de la fase de GdPO₄•1.5 H₂O.

Fase monoclinica								
No.	2θ	hkl	No.	2θ	hkl	No.	2θ	hkl
1.	14.802	(100)	8.	42.697	(303)	15.	59.515	(213)
2.	20.4	(101)	9.	45.595	(103)	16.	60.634	(104)
3.	25.879	(110)	10.	47.862	(301)	17.	63.252	(312)
4.	29.838	(200)	11.	49.584	(212)	18.	64.881	(114)
5.	32.102	(102)	12.	50.826	(113)	19.	72.74	(313)
6.	38.645	(112)	13.	53.178	(203)	20.	75.515	(322)
7.	39.967	(210)	14.	54.302	(302)	21.	77.177	(105)

3.1.1.1 Determinación de tamaño de cristalito por la ecuación de Scherrer modificada para mediante DRX

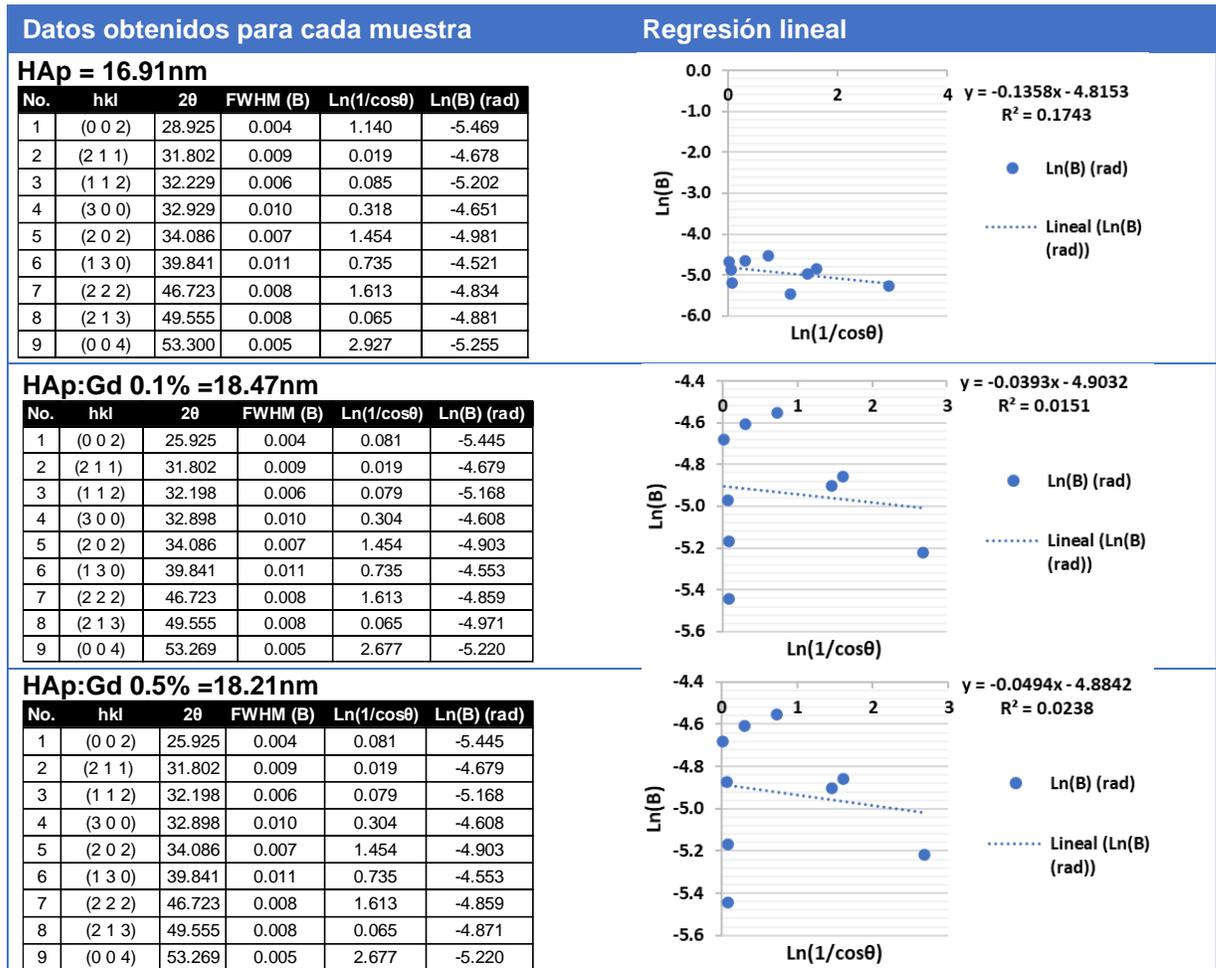
La determinación de tamaño de cristalito se realizó mediante la ecuación 3.1 propuesta por A. Monshi, et. al. [137], conocida como ecuación de Scherrer modificada aplicando una técnica de mínimos cuadrados para minimizar las fuentes de errores.

$$L = \frac{\kappa\lambda}{e^b} \dots\dots\dots 3.1$$

En la ecuación 3.1 κ toma el valor de 0.89 y λ para Cu_{Kα1}= 0.15405 nm , el valor de b se obtiene mediante la intersección de una regresión lineal de mínimos cuadrados graficando ln β contra ln ($\frac{1}{\cos \theta}$) obteniendo un único valor de tamaño promedio de cristalito (L) a través de todos los picos disponibles. A continuación, en la Tabla 3.4 se presentan los resultados obtenidos para cada muestra de HAp e HAp:Gd a los diferentes porcentajes de elemento

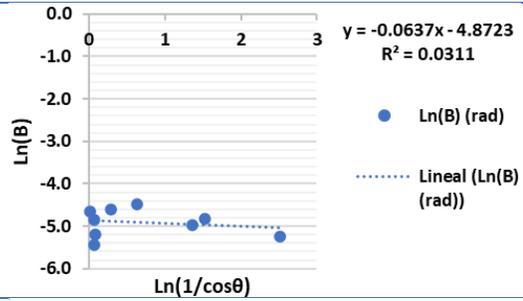
dopante, en donde se muestra el cálculo de FWHM a partir de una regresión Gaussiana realizada en el programa Origin 2018; sabiendo que cuanto más estrecho es el pico, mayor es el tamaño del cristalito, para el cálculo de este parámetro se tomaron en cuenta nueve picos de mayor intensidad. Podemos observar que tamaños de cristalito para estas muestras van en un rango de 16.91nm hasta 19.95 nm; siendo el valor de 16.91nm para la muestra de HAp sin dopar y de 17.92 nm para la muestra de HAp:Gd 1%, siendo este porcentaje el que tiene un menor tamaño de cristalito entre todas las muestras que presentan dopaje.

Tabla 3.4 Determinación de tamaño promedio de cristalito mediante la ecuación de Scherrer modificada para las muestras de HAp e HAp:Gd.



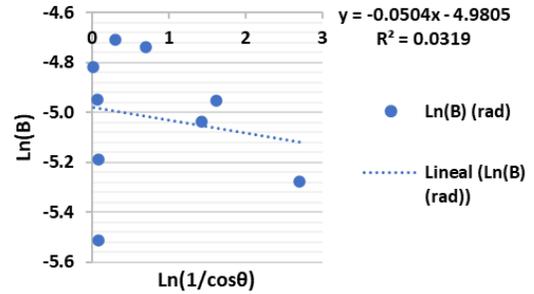
HAp:Gd 1% =17.90nm

No.	hkl	2θ	FWHM (B)	Ln(1/cosθ)	Ln(B) (rad)
1	(0 0 2)	25.879	0.004	0.071	-5.448
2	(2 1 1)	31.764	0.009	0.015	-4.665
3	(1 1 2)	32.215	0.006	0.082	-5.186
4	(3 0 0)	32.851	0.010	0.283	-4.612
5	(2 0 2)	34.042	0.007	1.367	-4.971
6	(1 3 0)	39.728	0.011	0.638	-4.485
7	(2 2 2)	46.687	0.008	1.528	-4.822
8	(2 1 3)	49.503	0.008	0.074	-4.849
9	(0 0 4)	53.245	0.005	2.515	-5.231



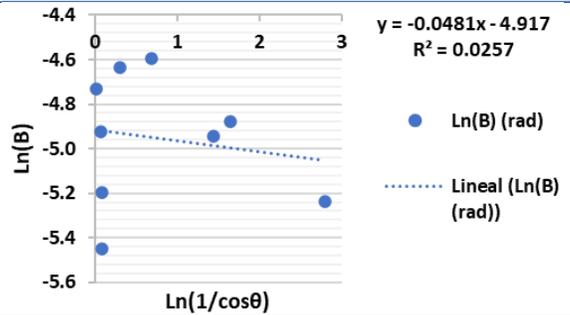
HAp:Gd 1.5% =19.95nm

No.	hkl	2θ	FWHM (B)	Ln(1/cosθ)	Ln(B) (rad)
1	(0 0 2)	25.911	0.004	0.078	-5.514
2	(2 1 1)	31.789	0.008	0.017	-4.818
3	(1 1 2)	32.239	0.006	0.087	-5.190
4	(3 0 0)	32.889	0.009	0.300	-4.708
5	(2 0 2)	34.075	0.007	1.432	-5.035
6	(1 3 0)	39.794	0.009	0.694	-4.737
7	(2 2 2)	46.725	0.007	1.618	-4.950
8	(2 1 3)	49.536	0.007	0.068	-4.948
9	(0 0 4)	53.273	0.005	2.700	-5.277



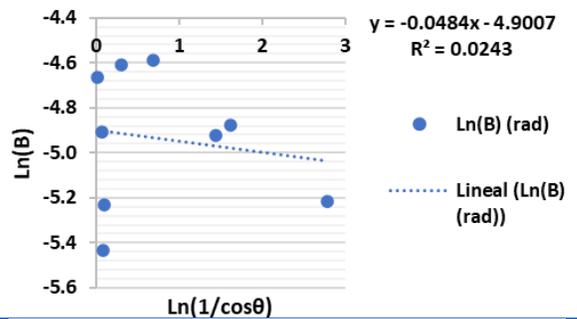
HAp:Gd 2% =18.72 nm

No.	hkl	2θ	FWHM (B)	Ln(1/cosθ)	Ln(B) (rad)
1	(0 0 2)	25.918	0.004	0.079	-5.452
2	(2 1 1)	31.800	0.009	0.019	-4.732
3	(1 1 2)	32.250	0.006	0.090	-5.199
4	(3 0 0)	32.891	0.010	0.301	-4.635
5	(2 0 2)	34.080	0.007	1.442	-4.944
6	(1 3 0)	39.787	0.010	0.687	-4.593
7	(2 2 2)	46.733	0.008	1.638	-4.880
8	(2 1 3)	49.545	0.007	0.066	-4.923
9	(0 0 4)	53.284	0.005	2.790	-5.239



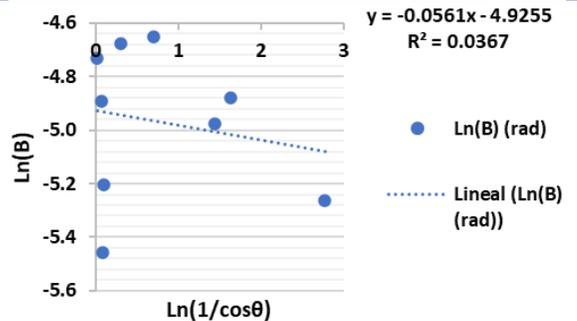
HAp:Gd 2.5% =18.42nm

No.	hkl	2θ	FWHM (B)	Ln(1/cosθ)	Ln(B) (rad)
1	(0 0 2)	25.919	0.004	0.079	-5.434
2	(2 1 1)	31.810	0.009	0.020	-4.662
3	(1 1 2)	32.257	0.005	0.091	-5.232
4	(3 0 0)	32.887	0.010	0.299	-4.611
5	(2 0 2)	34.079	0.007	1.439	-4.922
6	(1 3 0)	39.781	0.010	0.682	-4.589
7	(2 2 2)	46.726	0.008	1.621	-4.876
8	(2 1 3)	49.550	0.007	0.065	-4.908
9	(0 0 4)	53.283	0.005	2.783	-5.214



HAp:Gd 3% =18.88nm

No.	hkl	2θ	FWHM (B)	Ln(1/cosθ)	Ln(B) (rad)
1	(0 0 2)	25.921	0.004	0.080	-5.455
2	(2 1 1)	31.804	0.009	0.019	-4.730
3	(1 1 2)	32.261	0.005	0.092	-5.205
4	(3 0 0)	32.890	0.009	0.300	-4.676
5	(2 0 2)	34.079	0.007	1.439	-4.975
6	(1 3 0)	39.796	0.010	0.696	-4.653
7	(2 2 2)	46.729	0.008	1.628	-4.881
8	(2 1 3)	49.549	0.008	0.066	-4.891
9	(0 0 4)	53.282	0.005	2.769	-5.262



En la Figura 3.2 se observa que los tamaños de cristalito para cada caso planteado en la Tabla 3.4, que van desde 17.9 nm hasta 19.95 nm.

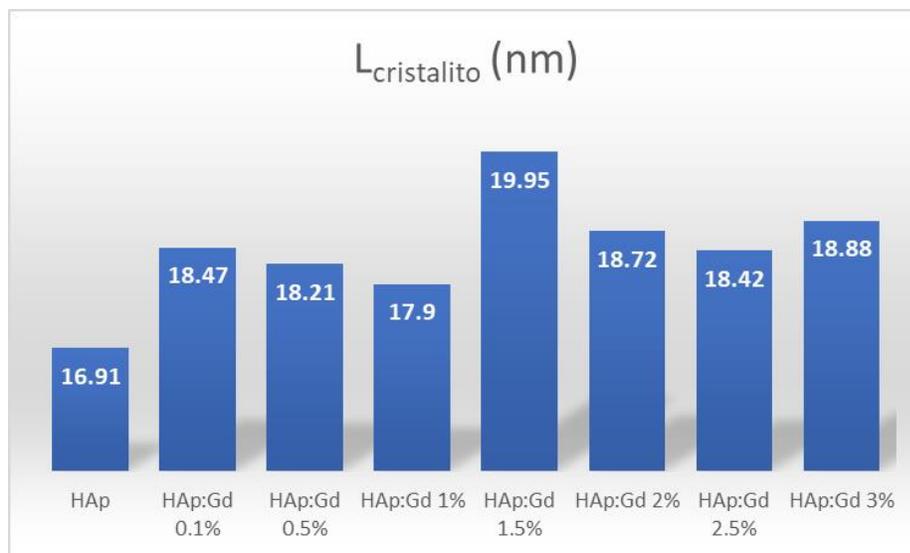


Figura 3.2 Distribución de tamaño promedio de cristalito mediante la ecuación de Scherrer modificada para las muestras de HAp e HAp:Gd.

3.1.2 Caracterización por espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR)

A continuación, en la Figura 3.3 se presentan los resultados obtenidos en FTIR correspondientes a la HAp dopada y sin dopar. El primer espectro de abajo hacia arriba pertenece a la muestra de HAp sin dopar señalizada con la letra a), mientras que de forma ascendente se presentan las muestras de HAp:Gd que van desde 0.1, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5 y 3 identificadas con las letras b), c), d), e), f), g) y h) respectivamente. De manera general se observan los diferentes modos de vibración del grupo hidroxilo OH^- y el radical PO_4^{3-} perteneciente al fosfato, así mismo, modos vibracionales para enlaces O-P-O. Confirmando la presencia de HAp en cada una de las muestras dopadas y sin dopar en un rango de número de onda de 4000 hasta 400 cm^{-1} .

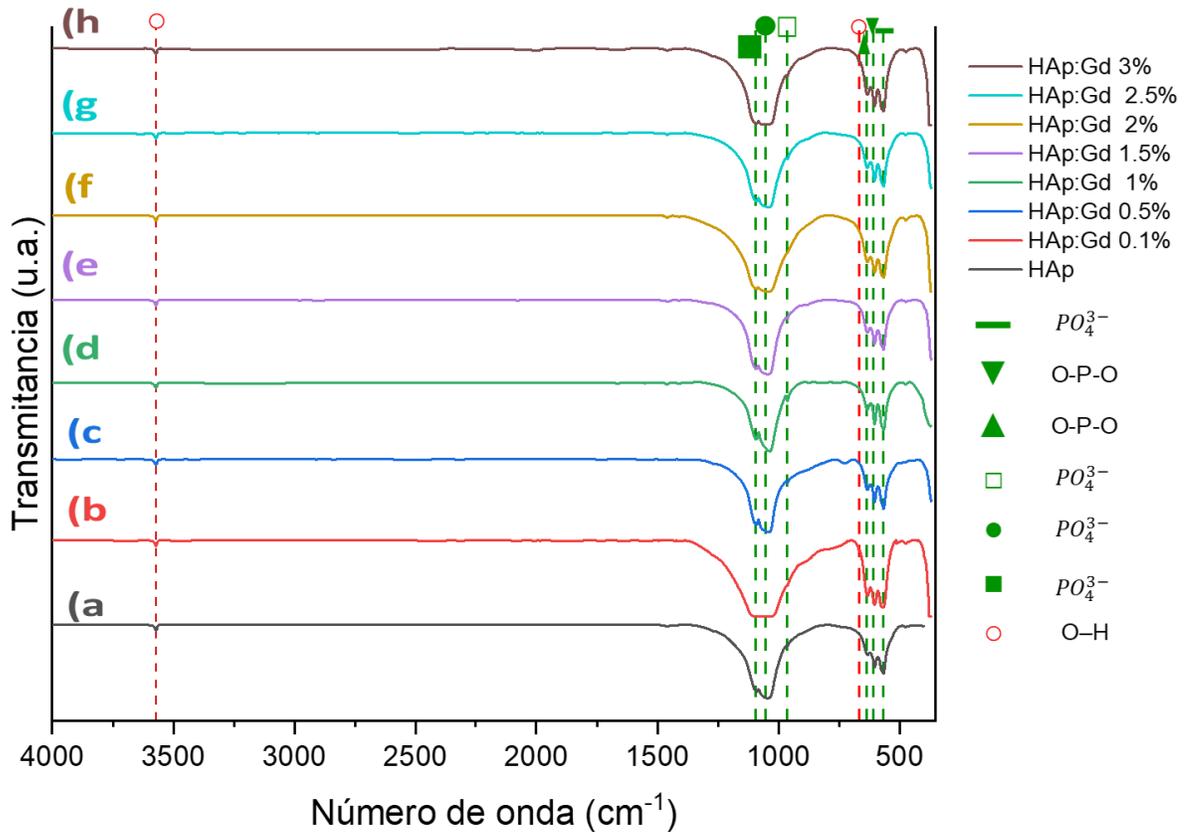


Figura 3.3 Espectros de FTIR para las muestras de HAp y HAp:Gd.

La Figura 3.4 presenta un acercamiento en la región de 1500 cm^{-1} hasta 400 cm^{-1} en donde se observan bandas correspondientes a los grupos fosfato e hidroxilos. Para el grupo PO_4^{3-} se localizan bandas de flexión a 474 cm^{-1} y a 630 cm^{-1} y 964 cm^{-1} pertenecientes a bandas de estiramiento, para enlaces O-P-O_(v2) y P-O_(v2) las bandas de estiramiento simétrico se localizan en 565 cm^{-1} y 604 cm^{-1} ; todas estas bandas están identificadas con la línea punteada verde. Además, se identifican bandas vibracionales a 668 cm^{-1} y 3570 cm^{-1} que pertenecen al grupo hidroxilo (OH⁻), identificadas con la línea punteada roja. En la Tabla 3.5 se muestra información complementaria de la caracterización obtenida en los espectros obtenidos, así como los grupos funcionales presentes en las muestras de HAp e HAp:Gd.

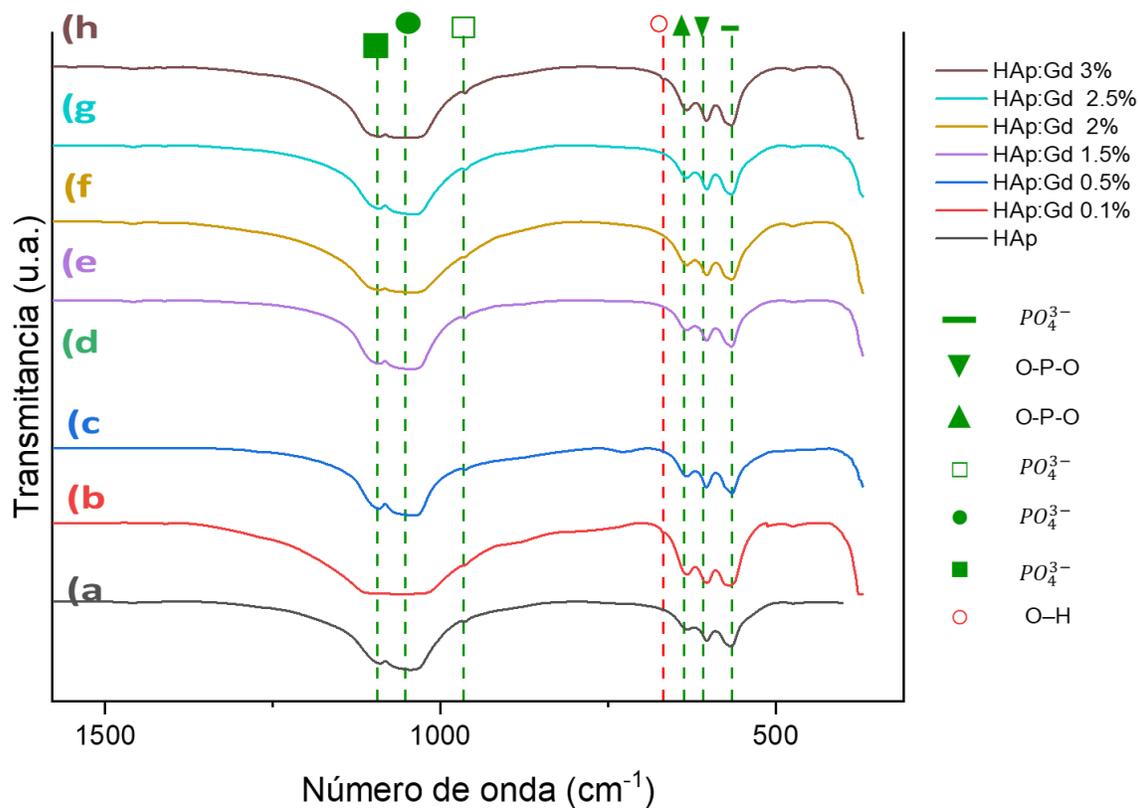


Figura 3.4 Espectros de FTIR para las muestras de HAp y HAp:Gd de 1500 cm^{-1} hasta 400 cm^{-1} .

Tabla 3.5 Grupos funcionales presentes en las muestras de HAp y HAp:Gd analizados mediante FTIR.

Asignación	Región (cm^{-1})	Modo vibracional	Símbolo
PO_4^{3-}	474	Flexión	—
O-P-O	565	Estiramiento simétrico	▼
O-P-O	604	Estiramiento simétrico	▲
PO_4^{3-}	630	Estiramiento	□
PO_4^{3-}	964	Estiramiento	●
PO_4^{3-}	1093	Estiramiento-asimétrico	■
O-H	631 y 3570	Vibración	○

3.1.3 Caracterización por microscopía electrónica de barrido y análisis de espectroscopía de rayos X de energía dispersiva

A continuación, en la Figura 3.5 se muestran las micrografías de las muestras de HAp:Gd. Se observa de manera general aglomerados con forma anhedral conformados por partículas redondeadas, con una superficie rugosa con forma esponjada. Realizando un análisis de distribución de diámetros de aglomerados de las zonas marcadas con el recuadro sombreado en cada una de las micrografías presentadas. Se obtuvieron distribuciones se obtuvieron mediante el programa de procesamiento digital ImageJ, para la muestra a) se observa que predominan diámetros con un tamaño alrededor de 220 nm, para la muestra b) y f) predominan diámetros alrededor de 123 nm, para la muestra c) 31 nm, para la muestra d) diámetros de 124 nm, la muestra e) diámetros de 139 nm y por último la muestra g) diámetros de 100nm. Por otra parte, en la Tabla 3.6 los porcentajes elementales calculados para cada muestra y su relación Ca/P, los resultados obtenidos para las muestras a) y g) es Ca/P =1.84, para las muestras e) y f) la relación Ca/P =1.85 y para las muestras b) la relación Ca/P =1.73, para c) la relación Ca/P =1.87 y para c) la relación Ca/P =1.90. La HAp con un rango de 1.67 hasta 1.9 presenta baja resistencia mecánica y una baja reabsorción, beneficiando a diferentes aplicaciones relacionadas con los sustitutos óseos otorgando alta bioactividad [94] favoreciendo la formación de nuevo tejido óseo.

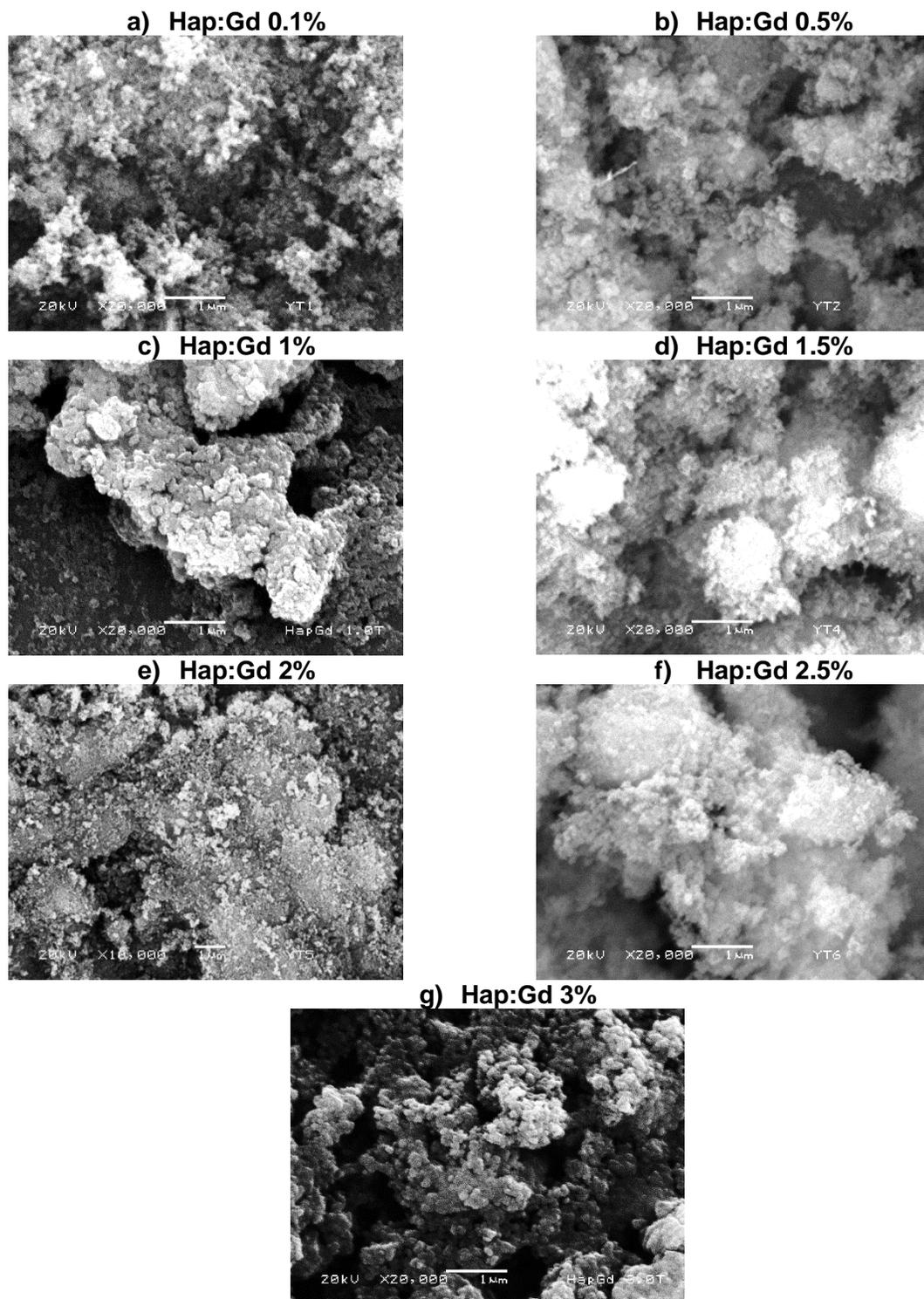


Figura 3.5 Micrografías de las muestras de HAp:Gd a diferentes porcentajes.

Tabla 3.6 Relación Ca/P obtenidas de MEB-EDS para muestras de HAp:Gd.

Muestra	Zona de análisis	Ca/P
a) HAp:Gd 0.1% % atómico por elemento O 52.58% P 16.48% Ca 30.40% Gd 0.54%		1.84
b) HAp:Gd 0.5% % atómico por elemento O 55.34% P 16.28% Ca 28.22% Gd 0.17%		1.73
c) HAp:Gd 1% % atómico por elemento O 53.70% P 16.04% Ca 30.05% Gd 0.21%		1.87
d) HAp:Gd 1.5% % atómico por elemento O 54.09 P 15.69 Ca 29.95 Gd 0.27		1.90
e) HAp:Gd 2% % atómico por elemento O 56.29 P 15.14 Ca 28.16 Gd 0.40		1.85
f) HAp:Gd 2.5% % atómico por elemento O 54.11 P 15.94 Ca 29.52 Gd 0.42		1.85
g) HAp:Gd 3% % atómico por elemento O 52.58 P 16.48 Ca 30.40 Gd 0.54		1.84

3.1.4 Ensayo de citotoxicidad mediante Alamar blue™ (AB™)

La viabilidad celular se determinó utilizando el ensayo metabólico celular colorimétrico Alamar blue™ basado en la fluorescencia de la resazurina. En la Figura 3.6 se presenta una gráfica comparativa con las lecturas obtenidas a 3, 7 y 10 días. Los valores son representados en porcentaje (%) con respecto a las células de control. Después de 3 días se obtuvieron porcentajes por encima del 80%, siendo la muestra HAp:Gd 3 la de mejor comportamiento con un 97% de viabilidad celular y la muestra HAp:Gd 0.5 un 74% la de menor viabilidad celular. A los 7 días, se observa la disminución drástica en los porcentajes de viabilidad celular siendo la muestra HAp:Gd 0.5 con 54% el porcentaje más alto y la muestra HAp:Gd 2.5 con 43% de viabilidad el porcentaje más bajo. Finalmente, a 10 días la muestra de HAp:Gd 3 presento el porcentaje más alto de viabilidad celular con un 61%, y la muestra con menor viabilidad celular fue la HAp:Gd 0.5 con un 40%.

De manera general el comportamiento en las muestras a los tres días con mayor porcentaje de viabilidad es considerado normal por ser los primeros días de sembrado de células en el material, pero a medida que transcurren los días se puede apreciar niveles bajos de viabilidad que no sobrepasan del 80% lo que se considera un material tóxico, ya que de acuerdo a lo establecido en la norma ISO 10993-5:20009 [138] un material es considerado no tóxico cuando el porcentaje de viabilidad es mayor al 80%.

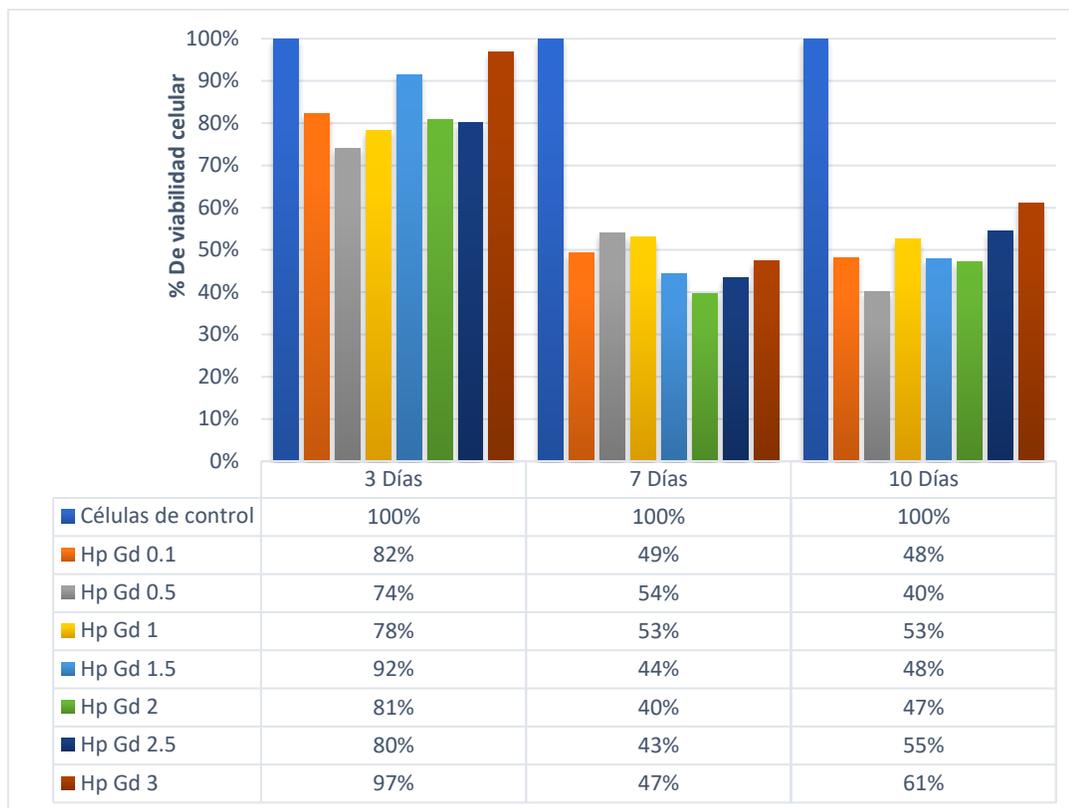


Figura 3.6 Porcentaje de viabilidad celular para las muestras de HAp:Gd.

3.2 Resultados de óxido de grafeno (GO)

A continuación, se presenta la caracterización para el GO mediante las técnicas de DRX, FTIR y MEB-EDS.

3.2.1 Caracterización por difracción de rayos X (DRX)

En la Figura 3.7 se muestran los difractogramas del precursor grafito (G) y la muestra obtenida de óxido de grafeno (GO). Para el grafito (a) se observa un pico principal a 26° en 2θ correspondiente al plano (002), el cual se caracteriza por tener una estructura hexagonal (JCPDS 96-901-1578). Para la muestra de óxido de grafeno (b) se presenta el pico característico a 10.42° en 2θ correspondiente al plano (001). El cambio de plano cristalográfico confirma la oxidación de las muestras. Adicionalmente, se muestran picos de menor intensidad (*) para el GO que podría atribuirse a un proceso de reducción del óxido de grafeno (rGO).

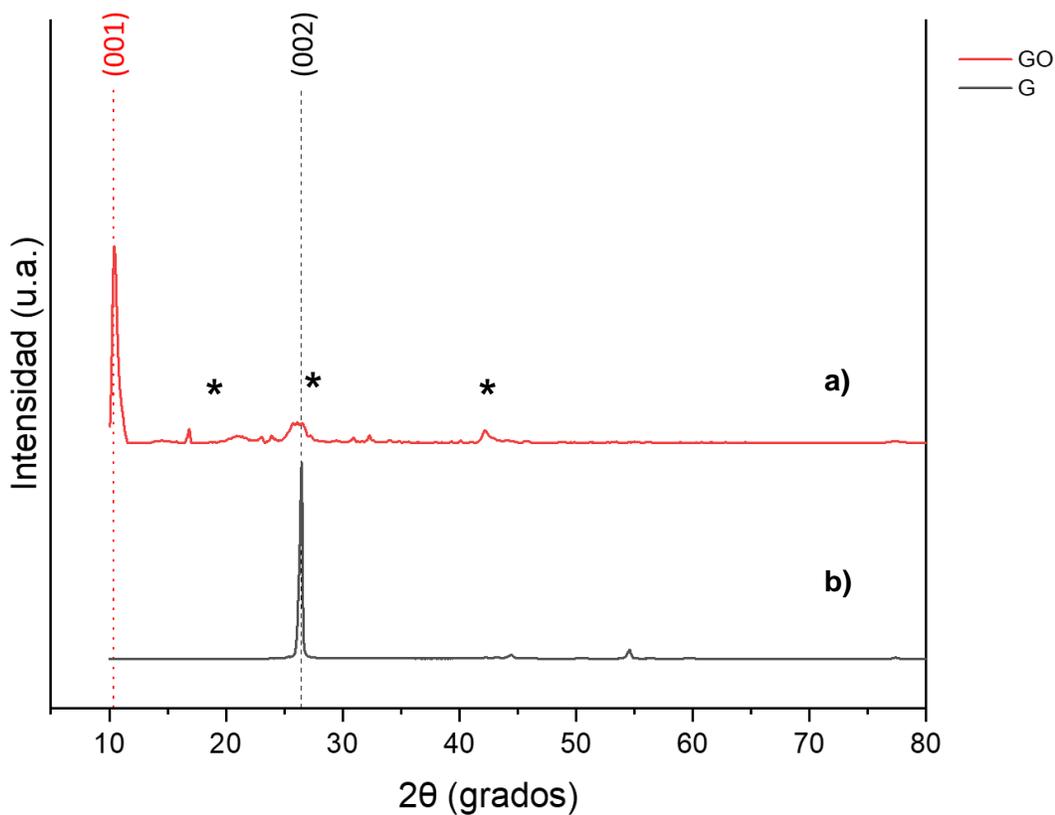


Figura 3.7 Espectros de DRX para a) grafito puro y b) óxido de grafeno.

3.2.2 Caracterización por espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR)

En la Figura 3.8 se presenta en espectro de FTIR para la muestra de GO en donde se identifica una banda en la región de $2800-3400\text{ cm}^{-1}$ que corresponde a OH proveniente de los grupos hidroxilo, también se observa posteriormente una banda a 2300 cm^{-1} correspondiente a los enlaces formados por CO_2 , en la región de 1700 cm^{-1} se aprecia una banda correspondiente a $\text{C}=\text{C}$ y en 1600 una banda correspondiente a $\text{C}\equiv\text{C}$ de grupos alquino, en 1200 cm^{-1} se observa una banda de vibración de $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ del grupo epoxi y finalmente en la región de 1050 cm^{-1} se observa la banda de $\text{C}-\text{O}$ la cual se atribuye a los grupos carboxilo.

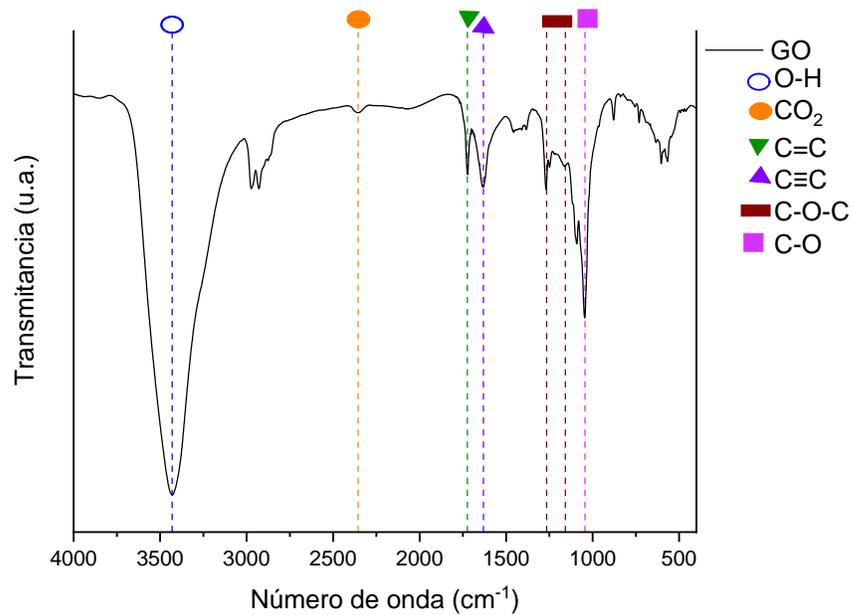


Figura 3.8 Espectros FTIR de la muestra de GO.

3.2.3 Caracterización por microscopía electrónica de barrido y análisis de espectroscopía de rayos X de energía dispersiva (MEB-EDS)

En la Figura 3.9 se presenta la micrografía del precursor grafito, la imagen a) muestra una partícula con un tamaño promedio entre 35-50 μm , mientras que en la imagen b) se observa que estas partículas están formadas por una topografía laminar que es característica del grafito.

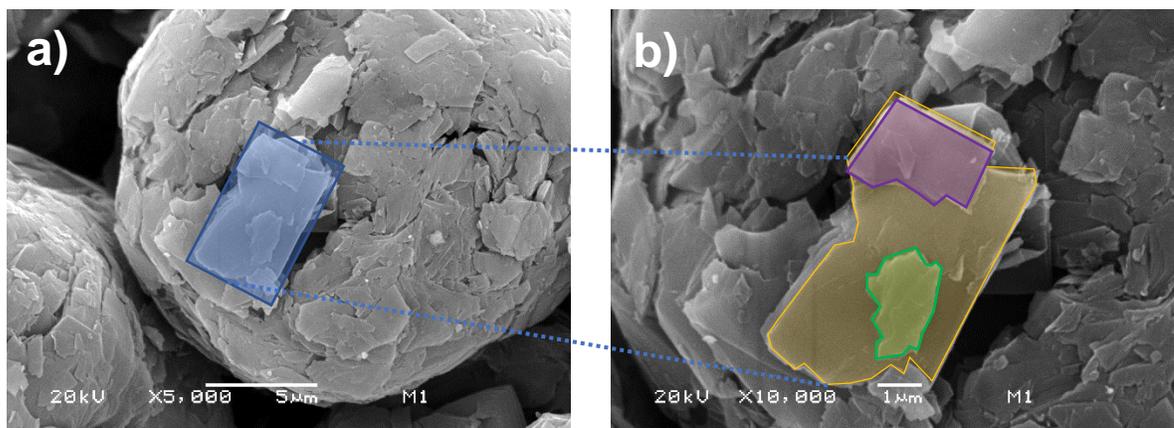


Figura 3.9 Micrografías de MEB-EDS para la muestra de grafito precursor del GO.

En la Figura 3.10 se muestran las micrografías del GO. En las imágenes a) y b) se presentan aglomerados formados por láminas de GO con espesores aproximados de 80-100 nm, mientras que las imágenes c) y d) de los conjuntos de hojas de GO identificando un tamaño promedio de hojas entre 8 y 10 μm obtenidas por exfoliación.

De acuerdo con la Tabla 3.7 se muestran los porcentajes elementales obtenidos para la muestra de grafito y de GO, donde los elementos predominantes son carbono y oxígeno, los cuales se esperaban encontrar debido a la naturaleza de las muestras. Se calculó la relación $C/O=2.29$, la literatura reporta que por encima de 1.5 se confirma la obtención de GO [139].

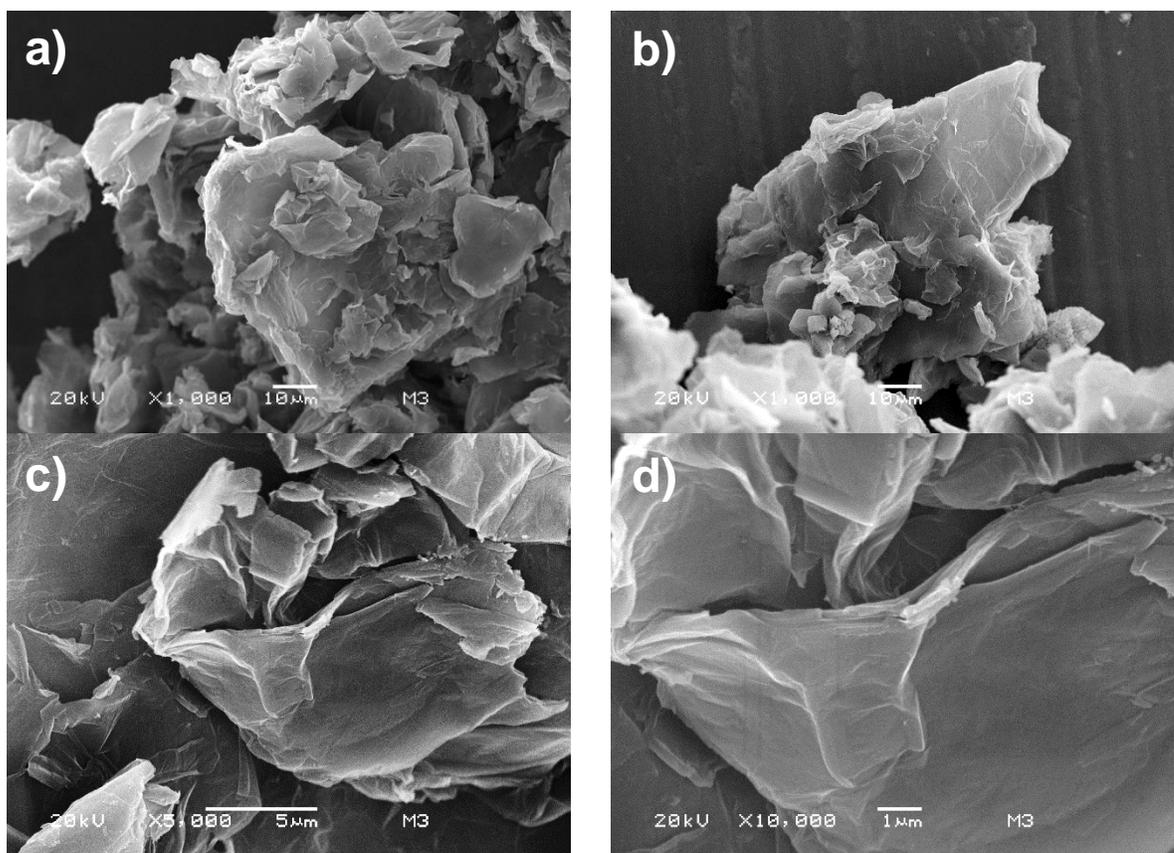
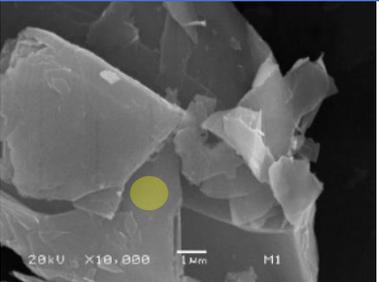
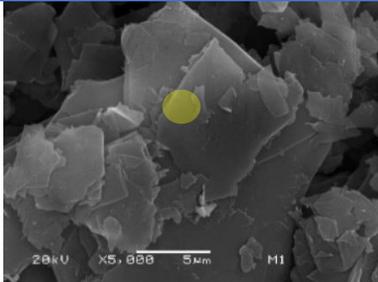
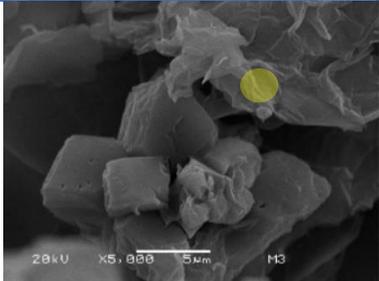
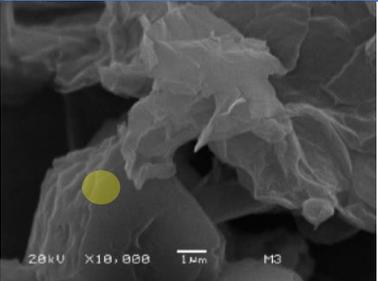


Figura 3.10 Micrografías de aglomerados de GO.

Tabla 3.7 Relación C/O obtenidas de MEB-EDS para muestra de GO y G.

Muestra	Zona de análisis		Ca/P
a) Grafito (G) % atómico por elemento C 85.24 O 14.75			---
b) Óxido de grafeno (GO) % atómico por elemento C 68.32 O 29.79 S 1.55 Cl 0.20 Mn 0.15			2.29

3.3 Resultados del sistema compuesto de hidroxiapatita dopada con gadolinio y reforzado con óxido de grafeno (HAp:Gd/GO)

El sistema compuesto fue desarrollado a partir de HAp:Gd al 1% mediante el método hidrotermal, y GO obtenido mediante el método de Hummers modificado. Se establece como matriz a la HAp:Gd 1% y como reforzante al GO. Se prepararon 5 muestra con diferentes proporciones las cuales se muestran en la Tabla 3.8, mismas que fueron caracterizadas por DRX, FTIR y MEB-EDS.

Tabla 3.8 Relación de sistema compuesto HAp:Gd/GO en porcentaje en peso.

Sistema	C1	C2	C3	C4	C5
HAp:Gd	99%	98%	97%	96%	95%
	0.99g	0.98g	0.97g	0.96g	0.95g
GO	1%	2%	3%	4%	5%
	0.01g	0.02g	0.03g	0.04g	0.05g

3.3.1 Caracterización por difracción de rayos X (DRX)

A continuación, se presentan los resultados obtenidos en DRX correspondientes al sistema HAp:Gd/GO denominados C1 (1% GO), C2 (2% GO), C3 (3% GO), C4 (4% GO) y C5 (5% GO). En la Figura 3.11 se muestran los difractogramas correspondientes a cada muestra del

sistema HAp:Gd, comparados con los difractogramas de sus componentes HAp:Gd 1% y GO localizados con las letras a) y b) respectivamente y las muestras C1, C2, C3, C4 y C5 se señalizan con las letras c), d), e), f) y g) respectivamente. Las fases monoclinica y hexagonal siguen apareciendo sin experimentar algún cambio o formación de alguna fase secundaria y fueron identificados mediante la tarjeta PDF 00-009-0432; para la fase hexagonal que se representa con un prisma color azul, y la tarjeta PDF 00-064-078 para la fase monoclinica que se representa con un cubo color rojo. Se identifican los planos y picos descritos en la Tabla 3.1 para la fase hexagonal y en Tabla 3.2 para la fase monoclinica. El plano (002) característico para el GO no es perceptible, debido al límite de detección del equipo utilizado, esto se deduce ya que el GO se encuentra a bajas concentraciones en la formación del compuesto. No se observa cambio alguno en el difractograma que denote la formación de una nueva fase.

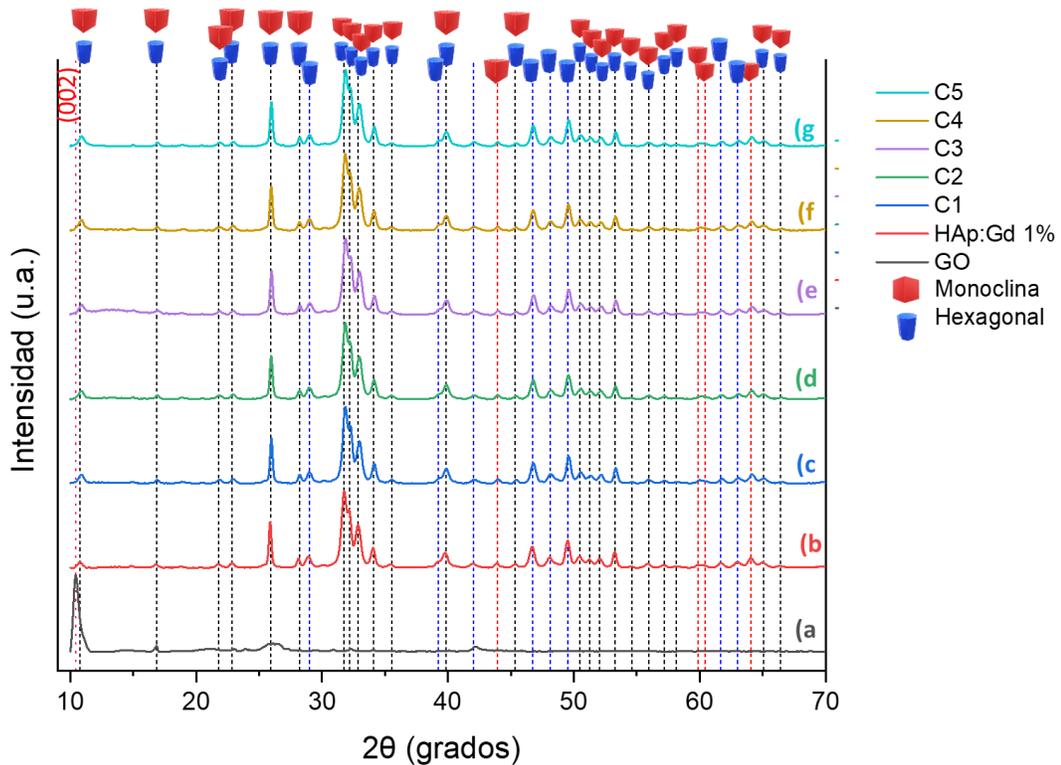


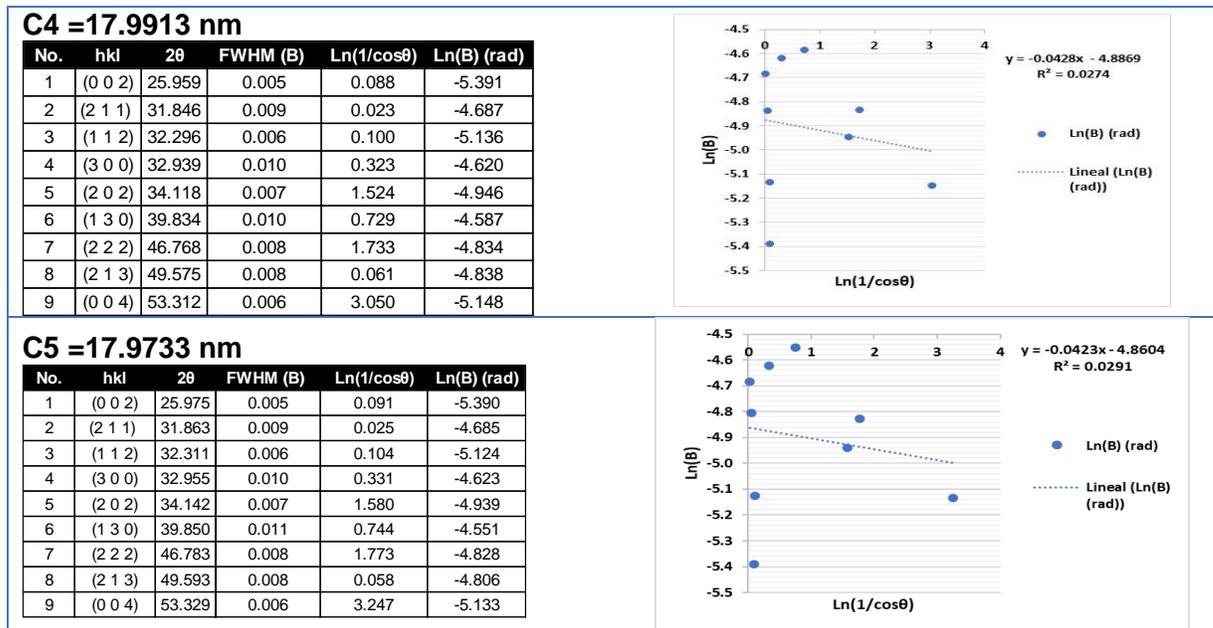
Figura 3.11 Patrones de difracción del compuesto HAp:Gd/GO comparados con el patrón de la HAp:Gd 1%: y GO.

3.3.1.1 Determinación de tamaño de cristalito por la ecuación de Scherrer modificada para mediante DRX

Para la determinación de tamaño de cristalito se retoma la ecuación de Scherrer modificada (ecuación 3.1) presentando los resultados en la Tabla 3.9, para el cálculo de FWHM se tomaron en cuenta nueve picos localizados a 25.9°, 31.8°, 32.2°, 32.9°, 34.1°, 39.8°, 46.7°, 49.5° y 53.3° para 2θ correspondientes a los planos (0 0 2), (2 1 1), (1 1 2), (3 0 0), (2 0 2), (1 3 0), (2 2 2), (2 1 3) y (0 0 4).

Tabla 3.9 Determinación de tamaño promedio de cristalito mediante la ecuación de Scherrer modificada para el sistema compuesto HAp:Gd/GO.

Datos obtenidos para cada muestra						Regresión lineal	
C1 = 17.8558 nm							
No.	hkl	2θ	FWHM (B)	Ln(1/cosθ)	Ln(B) (rad)		
1	(0 0 2)	25.959	0.005	0.088	-5.370		
2	(2 1 1)	31.852	0.009	0.024	-4.660		
3	(1 1 2)	32.297	0.006	0.100	-5.153		
4	(3 0 0)	32.938	0.010	0.323	-4.591		
5	(2 0 2)	34.117	0.008	1.521	-4.884		
6	(1 3 0)	39.836	0.010	0.731	-4.589		
7	(2 2 2)	46.767	0.008	1.729	-4.824		
8	(2 1 3)	49.574	0.008	0.061	-4.804		
9	(0 0 4)	53.306	0.006	2.982	-5.133		
C2 = 17.9464 nm							
No.	hkl	2θ	FWHM (B)	Ln(1/cosθ)	Ln(B) (rad)		
1	(0 0 2)	25.959	0.005	0.088	-5.370		
2	(2 1 1)	31.852	0.009	0.024	-4.660		
3	(1 1 2)	32.297	0.006	0.100	-5.153		
4	(3 0 0)	32.938	0.010	0.323	-4.591		
5	(2 0 2)	34.117	0.008	1.521	-4.884		
6	(1 3 0)	39.836	0.010	0.731	-4.589		
7	(2 2 2)	46.767	0.008	1.729	-4.824		
8	(2 1 3)	49.574	0.008	0.061	-4.804		
9	(0 0 4)	53.306	0.006	2.982	-5.133		
C3 = 17.9428 nm							
No.	hkl	2θ	FWHM (B)	Ln(1/cosθ)	Ln(B) (rad)		
1	(0 0 2)	25.925	0.004	0.081	-5.445		
2	(2 1 1)	31.802	0.009	0.019	-4.679		
3	(1 1 2)	32.198	0.006	0.079	-5.168		
4	(3 0 0)	32.898	0.010	0.304	-4.608		
5	(2 0 2)	34.086	0.007	1.454	-4.903		
6	(1 3 0)	39.841	0.011	0.735	-4.553		
7	(2 2 2)	46.723	0.008	1.613	-4.859		
8	(2 1 3)	49.555	0.008	0.065	-4.871		
9	(0 0 4)	53.269	0.005	2.677	-5.220		



En la Figura 3.12 se presenta un gráfico con los tamaños de cristalito obtenidos para los compósitos en donde, comparando el tamaño de cristalito obtenido para la muestra HAp:Gd 1% ($L_{\text{Cristalito}}=17.91 \text{ nm}$), no se aprecia un cambio significativo; esto se debe a que en el desarrollo de un material compuesto no existe un cambio en el tamaño de cristalito.

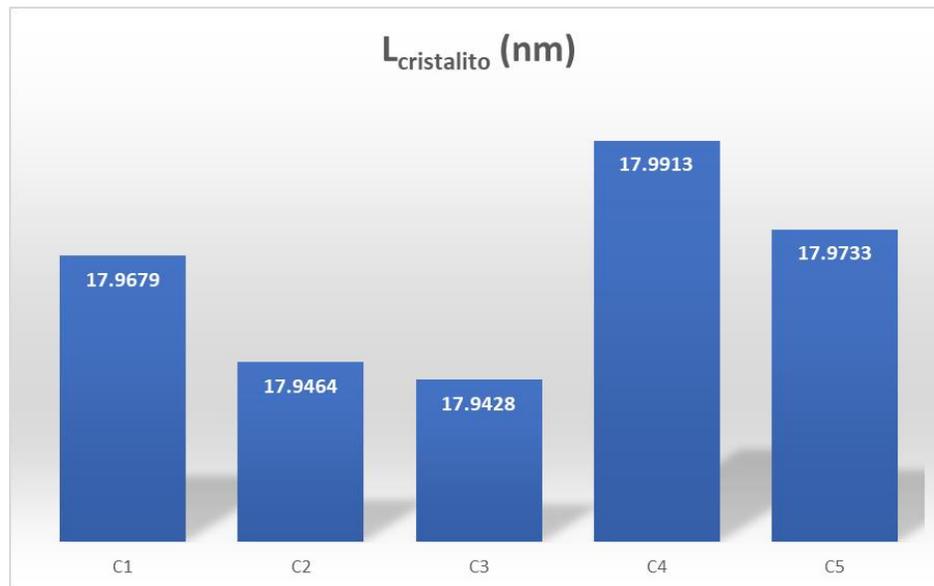


Figura 3.12 Distribución de tamaño promedio de cristalito para el sistema compuesto HAp:Gd/GO.

3.3.2 Caracterización por espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR)

En la Figura 3.13 se observan los espectros de FTIR de los compositos. En 1200 cm^{-1} se observa una banda de vibración de C-O-C del grupo epoxi y finalmente en la región de 1050 cm^{-1} se observa la banda de C-O de los grupos carboxilo.

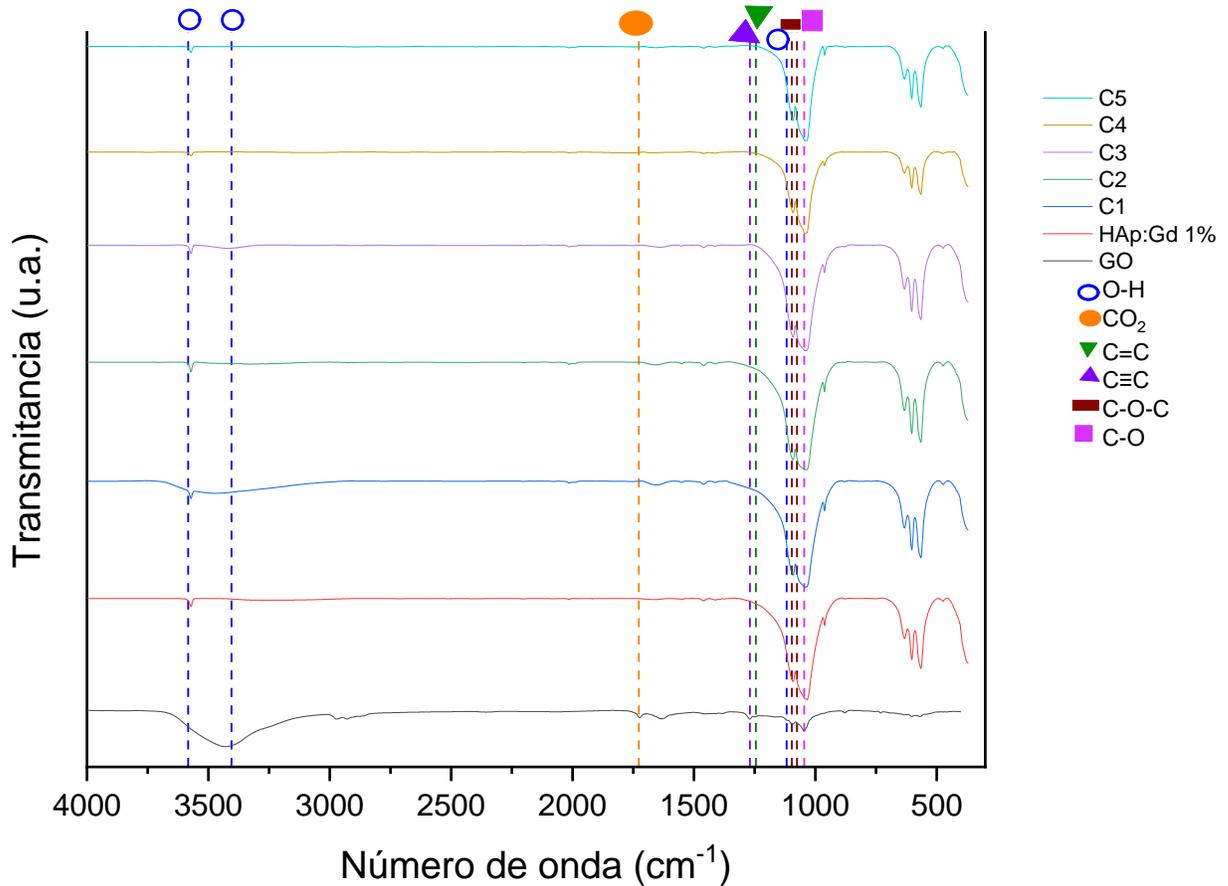


Figura 3.13 Espectros del sistema compuesto HAp:Gd/GO.

En la Figura 3.14 se localiza el espectro FTIR (en el rango 1500 a 400 cm^{-1}) de la muestra de HAp:Gd (marcado con la línea roja), el cual ha sido incluido para realizar una comparación con los espectros correspondientes a los compositos. Para el grupo PO_4^{3-} se localizan bandas de flexión a 474 cm^{-1} y a 630 y 964 cm^{-1} correspondientes a bandas de estiramiento. Para enlaces O-P-O_(v2) y P-O_(v2) las bandas de estiramiento simétrico se localizan en 565 y 604 cm^{-1} ; todas estas bandas están identificadas con la línea punteada verde. Además, se presentan bandas

vibracionales a 631, 3436 y 3570 cm^{-1} que pertenecen al grupo hidroxilo (OH^-), señaladas con la línea punteada azul.

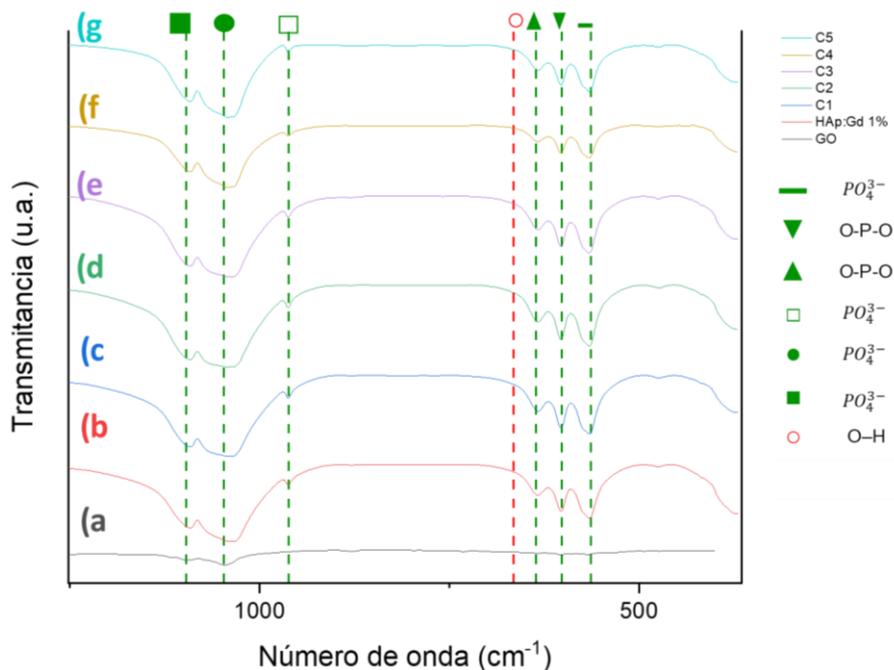


Figura 3.14 Espectros del sistema compuesto HAp:Gd/GO comparados con el espectro del HAp:Gd 1%.

En la Tabla 3.10 se presentan los diferentes grupos funcionales presentes en el sistema compuesto HAp:Gd/GO identificados en los espectros de FTIR de la figura anterior.

Tabla 3.10 Grupos funcionales presentes en el sistema HAp:Gd/GO.

Grupo	Región	HAp	GO
PO_4^{3-}	474 cm^{-1}	✓	
O-P-O	565 cm^{-1}	✓	
O-P-O	604 cm^{-1}	✓	
PO_4^{3-}	630 cm^{-1}	✓	
PO_4^{3-}	964 cm^{-1}	✓	
PO_4^{3-}	1093 cm^{-1}	✓	
O-H	631, 3436 y 3570 cm^{-1}	✓	✓
$\text{C}\equiv\text{C}$	1600 cm^{-1}		✓
$\text{C}=\text{C}$	1700 cm^{-1}		✓
C-O	1600 cm^{-1}		✓
C-O-C	1200 cm^{-1}		✓
CO_2	2300 cm^{-1}		✓

3.3.3 Caracterización por MEB-EDS

A continuación, en la Figura 3.15 se presentan las micrografías de los sistemas compósitos HAp:Gd/GO. En la muestra C1 reforzado al 1% con GO se identifican los aglomerados de partículas de HAp:Gd, la muestra C2 reforzado al 2% con GO se empiezan a visualizar láminas delgadas de no más de dos hojas, pero prevalecen los aglomerados de partículas de HAp:Gd. En la muestra C3 ya se logra visualizar algunas láminas de GO recubriendo a los aglomerados de partículas de HAp:Gd. Para las muestras C4 y C5 se observan con mayor claridad las láminas de GO, aunque siguen siendo pocas debido al bajo porcentaje de reforzante.

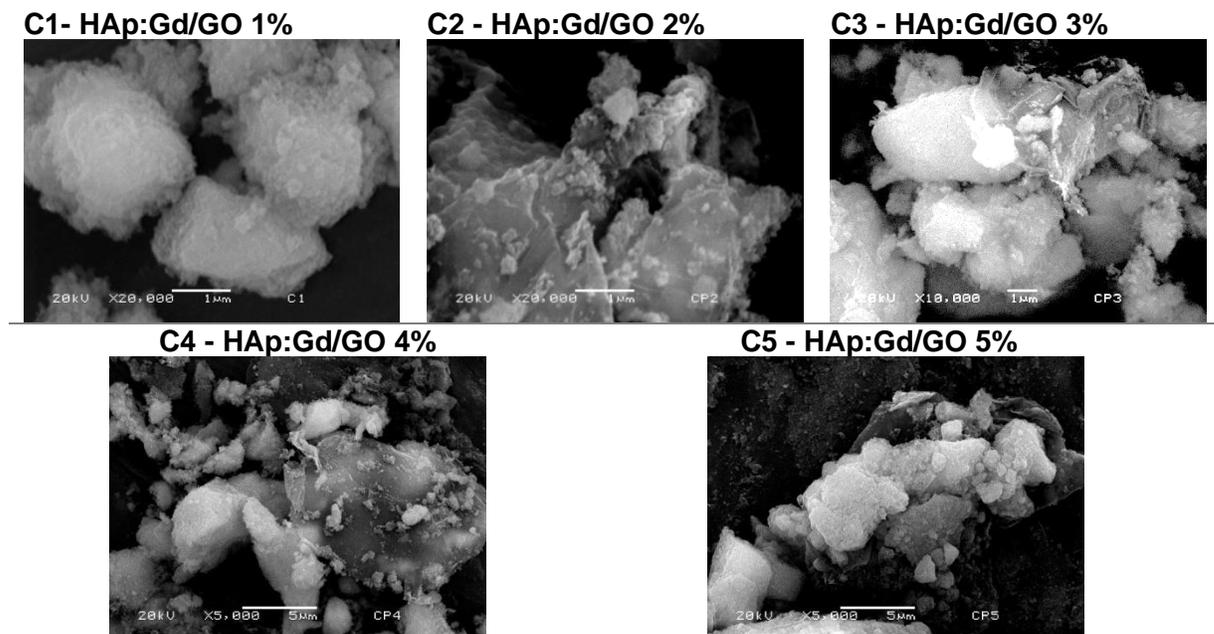
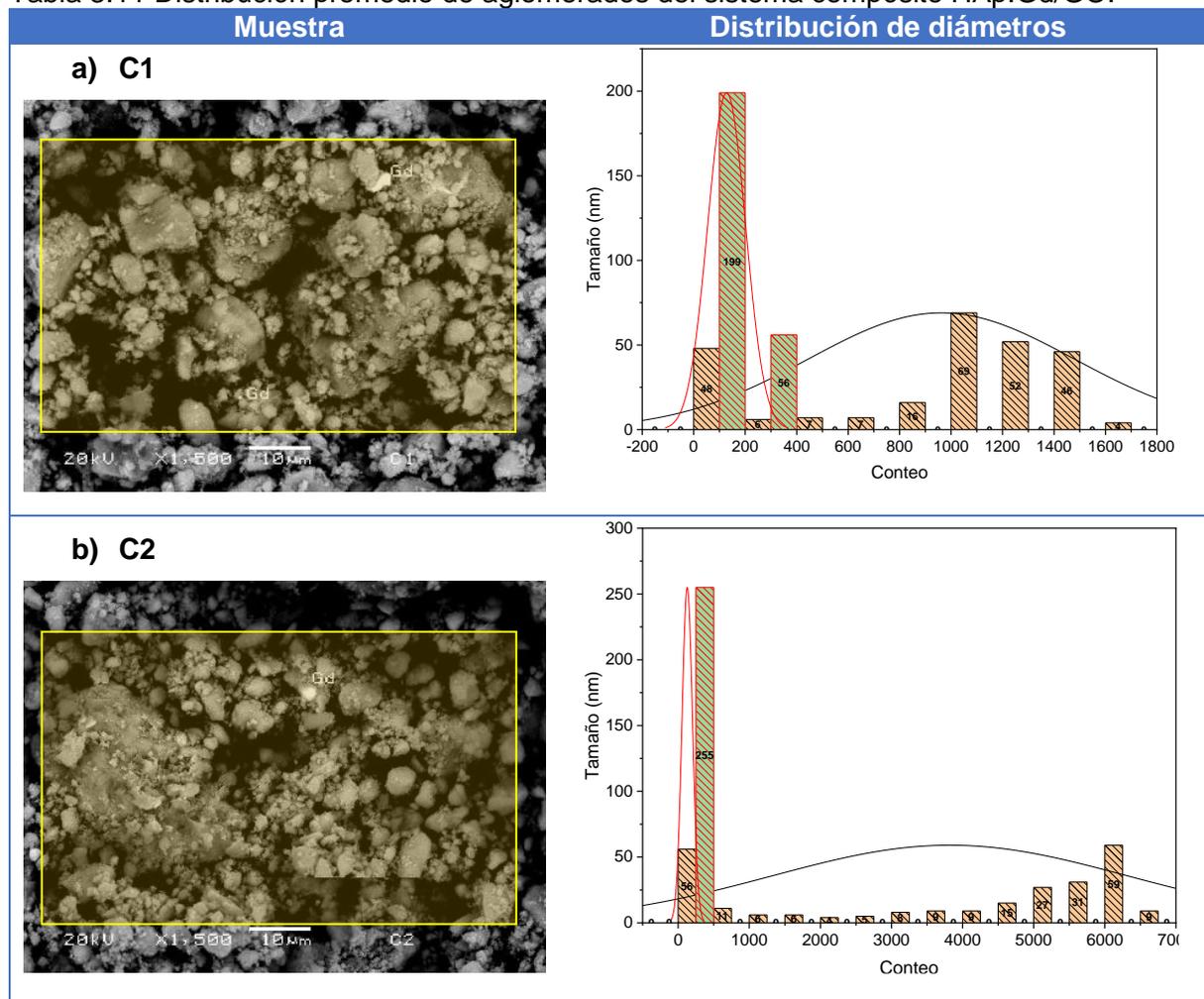


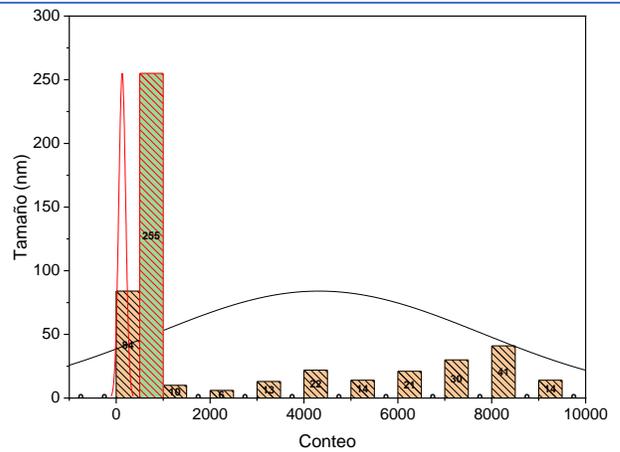
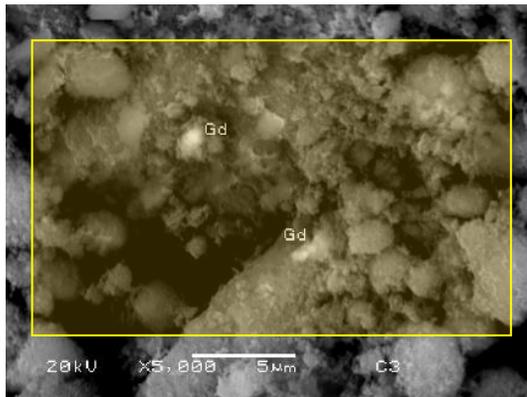
Figura 3.15 Micrografías del sistema compuesto HAp:Gd/GO.

En la Tabla 3.11 se muestra el análisis de distribución de tamaño de aglomerados, que principalmente está asociada a la matriz HAp:Gd. La distribución máxima de aglomerados para la muestra C1 tiene un tamaño de 199 nm, para las muestras C2, C3 y C4 tienen un tamaño de distribución máxima de 255 nm para los aglomerados, finalmente la muestra C5 tiene un tamaño de distribución máxima de 172 nm. Este comportamiento está ligado a la manera de dispersar los polvos en la formación del compuesto.

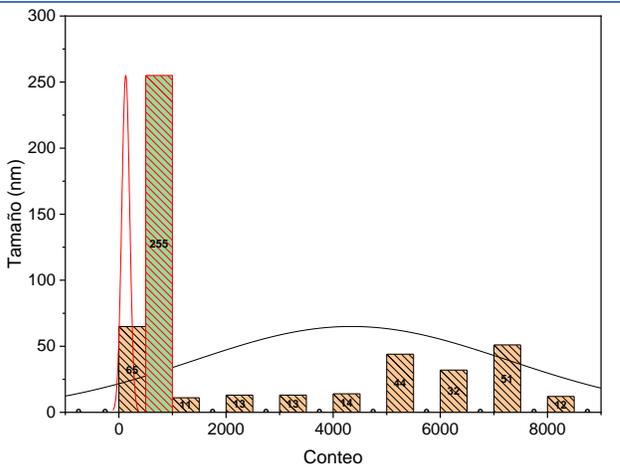
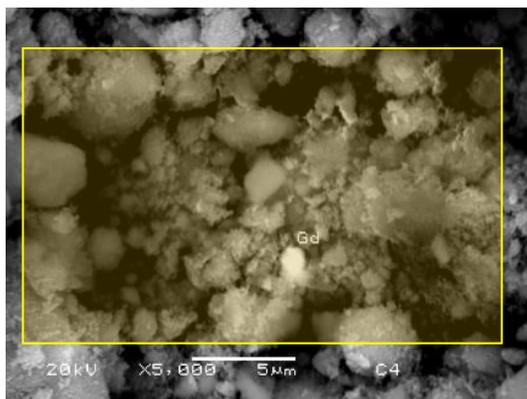
Tabla 3.11 Distribución promedio de aglomerados del sistema compuesto HAp:Gd/GO.



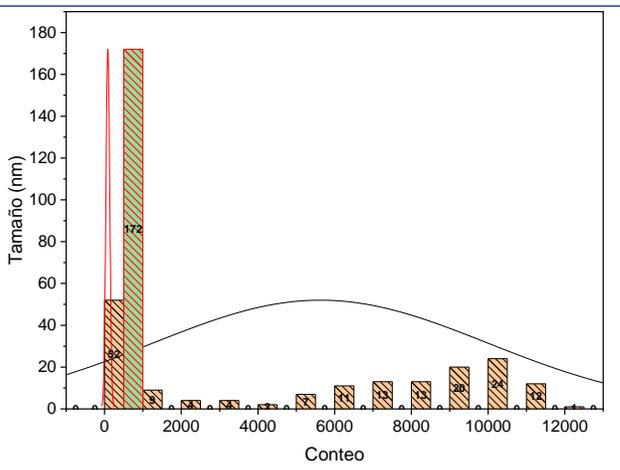
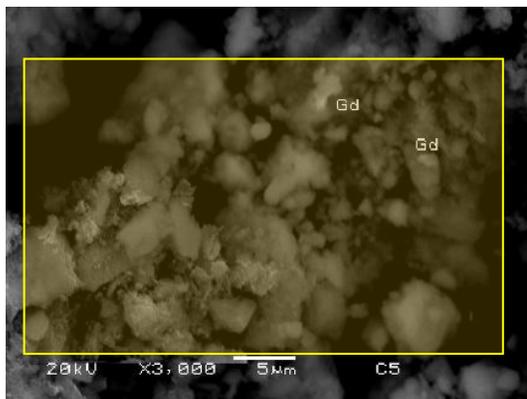
c) C3



d) C4



e) C5



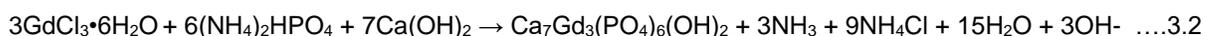
Capítulo IV. Discusiones

En este capítulo se presenta la discusión de los resultados obtenidos para cada caso de estudio del sistema compuesto HAp:Gd/GO.

4.1 Discusiones

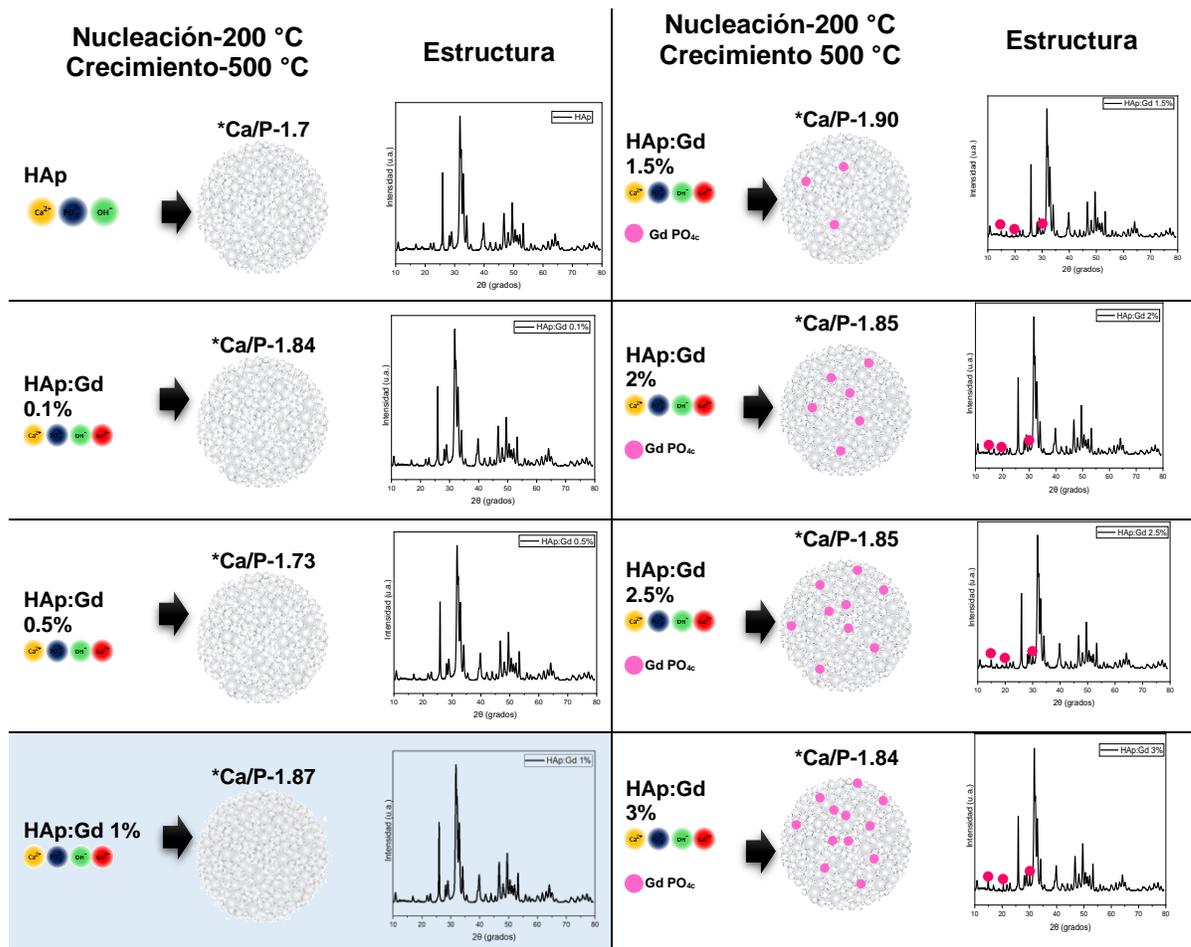
4.1.1 Síntesis de HAp:Gd

Las muestras de HAp:Gd fueron obtenidas por el método de hidrotérmal, similar a las condiciones reportadas por S. López-Ortiz et al. (2020) [140]. Los resultados obtenidos en DRX son congruentes con los reportados por D. Sánchez-Campos et al. (2021) [96], en donde demuestran la presencia de las fases monoclinica y hexagonal para la hidroxiapatita, con una prevalencia para la fase monoclinica de un 95%. En esta investigación la HAp se dopó con gadolinio con el propósito de mejorar su comportamiento en la biocompatibilidad del material. La reacción general se muestra en la ecuación 3.2:



En esta ecuación, los iones de gadolinio (Gd^{3+}) reaccionan con los iones fosfato (PO_4^{3-}) y los iones Gd^{3+} sustituyen a los sitios de gran afinidad Ca^{2+} dentro de la estructura, para formar un compuesto tipo $\text{Ca}_{10-x}\text{Gd}_x(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Los iones amonio (NH_4^+) reaccionan con el Cl^- para formar cloruro de amonio (NH_4Cl) y moléculas de agua. Se destaca que la ecuación 3.2 esta teóricamente balanceada, y los rendimientos y condiciones reales de la reacción pueden variar en la práctica. Además, los productos y subproductos pueden depender de la concentración y proporción de los reactivos, así como de las condiciones de la reacción, como la temperatura y el pH. En el caso específico para el gadolinio, Yuan et al. (2021) reporta que el dopaje controlado con Gd^{3+} no cambia la estructura cristalina de la HAp [141]. Si comparamos sus resultados con los obtenidos en esta investigación se observa que para el caso de los dopajes 0.1, 0.5 y 1% son similares, pero en este caso a partir de los porcentajes 1.5, 2, 2.5 y 3% se observa la formación de una segunda fase que corresponde a $\text{Gd PO}_4 \cdot 1.5 \text{ H}_2\text{O}$ asociada con la tarjeta PDF 21-0337.

El objetivo principal de establecer condiciones de dopaje hasta el 3% es poder visualizar el comportamiento en la estructura de la HAp. En el modelo presentado en la Figura 4.1, se observa dicho comportamiento con respecto al porcentaje del dopante. A mayor porcentaje del elemento dopante, más intensos son los picos de la fase secundaria $GdPO_4 \cdot 1.5 H_2O$. Concluyendo que la muestra al 1% de gadolinio es el límite de dopaje que no presenta un cambio en la estructura.



*Una relación Ca/P entre 1.64-1.9 favorece la osteoconductividad en aplicaciones óseas.

Figura 4.1 Esquema de crecimiento de HAp dopada con gadolinio.

Los espectros de FTIR muestran una banda a 3570 cm^{-1} asignada a las vibraciones de estiramiento del grupo OH^- , B. Demirel et al. (2021) referencia que de acuerdo con estas bandas indica ligeros cambios en la conformación estructural debido a la acomodación preferencial de Gd^{3+} en la posición Ca^{2+} [142].

En el análisis de viabilidad celular mediante Alamar blue permite medir la capacidad de las células para metabolizar compuestos específicos, la reducción de estos compuestos indica la presencia de células metabólicamente activas y viables.

A continuación, en la Figura 4.2 se presenta un modelo del comportamiento de la viabilidad celular a 3, 7 y 10 días de las muestras HAp:Gd a diferentes porcentajes de Gd. Se puede observar que la muestra HAp:Gd al 0.1, 1.5, 2, 2.5 y 3% muestran una viabilidad mayor al 80% y de acuerdo a lo establecido en la ISO 10993-5 [138], se consideran materiales no tóxicos. Las mediciones a 7 días presentan una disminución considerable de la viabilidad celular por debajo del 54%, para todos los casos. Las muestras a 7 y 10 días tienen un comportamiento similar resultando un material tóxico para las células, es decir, debido a que existe una disminución en la capacidad celular que reduce el número de células viables. Sin embargo, también se observa que a mayor porcentaje de Gd en la HAp se ve favorecida la viabilidad celular.

Los resultados pueden variar dependiendo de diferentes factores como las condiciones de cultivo, el tipo de células y el medio fisiológico al que se expone.

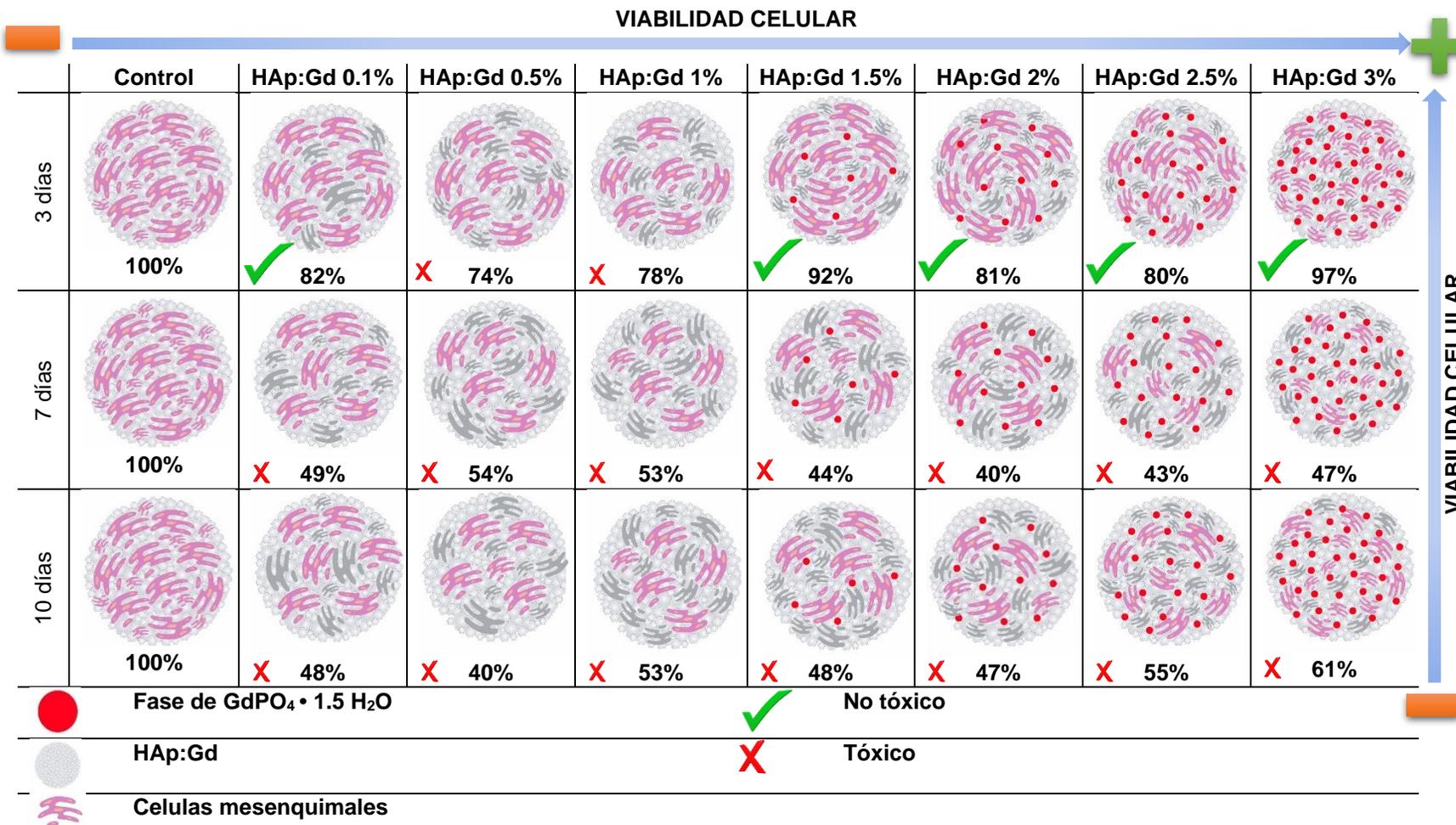


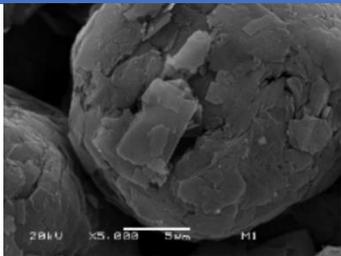
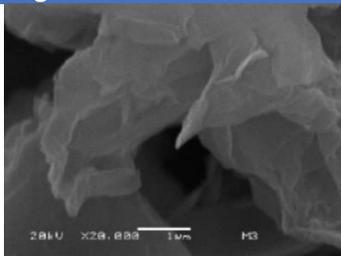
Figura 4.2 Modelo del comportamiento de viabilidad celular para las muestras de HAp:Gd

4.1.2 Síntesis de GO

La obtención del óxido de grafeno se realizó siguiendo los principios establecidos por D. Sánchez-Campos et al. (2020) [139], en donde se modificó el porcentaje de las soluciones de peróxido de hidrógeno y ácido clorhídrico, reportadas en un 10% y modificadas a un 15%.

Los resultados obtenidos en DRX y FTIR son comparables al trabajo reportado por el autor antes mencionado. En la Tabla 4.1 se presentan las propiedades morfológicas y estructurales de óxido de grafeno y de su precursor el grafito. La relación C/O se relaciona con la formación del GO, si esta está por encima de 1.5 [139].

Tabla 4.1 Propiedades morfológicas y estructurales del grafito y el GO.

Muestra	Grafito	Óxido de grafeno
Morfología		
	Aglomerados formados por estructuras laminares planares	Aglomerados formados por número menor de láminas con formas curvadas.
Relación C/O	---	2.29
DRX	26° en 2θ (0 0 2)	10.42° en 2θ (0 0 1)
FTIR	C=C	OH, O-H, C-H, C=O, C≡C, C-O, C-O-C

4.1.3 Desarrollo de sistema compuesto HAp:Gd/GO

La obtención del sistema compuesto entre la HAp:Gd 1% (matriz) y el GO (reforzante), se realizó mediante el estudio previo del dopaje de la HAp, seleccionando al 1% de Gd. Posteriormente se plantearon las composiciones, para poder establecer un modelo. Se propusieron cinco composiciones las cuales no rebasaron el 5% en peso por parte del reforzante, ya que a estas concentraciones se reportan las aplicaciones biomédicas [129]. Se proyecta continuar con el estudio del sistema mediante pruebas que permitan conocer su potencial aplicación como biomaterial y establecer la mejor condición.

Conclusiones

En la presente investigación se obtuvo el sistema compósito HAp:Gd/GO, estableciendo porcentajes tanto para el elemento dopante como para la composición de la matriz y el reforzante. De los resultados del trabajo experimental y análisis de resultados se llega a las siguientes conclusiones:

- Se sintetizó HAp:Gd por el método hidrotermal estableciendo siete condiciones de dopaje (0.1, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5 y 3 %), identificando por DRX la fase monoclinica y hexagonal, así mismo la presencia de una segunda fase correspondiente a $GdPO_4 \cdot 1.5 H_2O$, también se calculó por la ecuación de Scherrer modificada el tamaño de cristalito promedio.
- Los resultados permitieron elegir el porcentaje del dopante, usando el 1% Gd en la HAp al no presentar cambio en su estructura.
- Se evaluó la citotoxicidad de la HAp:Gd mediante el ensayo metabólico AB™, estableciendo que las muestras con mayor porcentaje de gadolinio, muestra una mejor respuesta de viabilidad celular.
- Se realizó la síntesis del GO mediante el método de Hummers modificado a partir de grafito puro, la obtención del GO se comprobó mediante resultados de DRX.
- Se obtuvo el sistema compósito entre la matriz HAp:Gd 1% y el reforzante GO por dispersión de polvos, mediante DRX y FTIR se confirmó la formación del compósito al no observarse la presencia de alguna fase secundaria o interacción química entre ambos componentes.

Finalmente, como trabajo a futuro se evaluará la viabilidad celular del sistema compósito HAp:Gd/GO mediante un ensayo metabólico AB™ y algunas pruebas antibacterianas que permitirán conocer su potencial aplicación como biomaterial.

Referencias

- [1] W. F. Smith, J. Hashemi, G. Nagore Cázares, R. Esquivel González, y A. Barba Pingarrón, *Fundamentos de la ciencia e ingeniería de materiales*, Quinta edición. México: McGraw-Hill Interamericana Editores, 2014.
- [2] G. Mendoza Uribe y J. L. Rodríguez-López, “La nanociencia y la nanotecnología: una revolución en curso”, *Perfiles Latinoam.*, vol. 14, núm. 29, pp. 161–186, jun. 2007.
- [3] F. C. Montoliu, “La ciencia de los materiales”, *Académico Numerario*, p. Universidad de Barcelona, Departamento de Ciencias de los Materiales e Ingeniería Metalúrgica.
- [4] J. B. Park, *Biomaterials science and engineering*. New York: Plenum Press, 1984.
- [5] A. Ravaglioli y A. Krajewski, *Bioceramics: materials, properties, applications*. London; New York: Chapman & Hall, 1992.
- [6] D. Muster, Ed., *Biomaterials: hard tissue repair and replacement The synergistic effect of micro/nano-structured*. en European Materials Research Society monographs, no. v. 3. Amsterdam; New York: North-Holland, 1992.
- [7] Alejandro Sáenz-Ramírez, “Biomateriales”, *Rev. Tecnol. En Marcha*, vol. 17, núm. 1, 2004, Consultado: el 6 de febrero de 2023. [En línea]. Disponible en: https://revistas.tec.ac.cr/index.php/tec_marcha/article/view/1432
- [8] J. R. Davis y ASM International, Eds., *Handbook of materials for medical devices*. Materials Park, OH: ASM International, 2003.
- [9] D. F. Williams, *Biocompatibility of implant materials*. London: Tunbridge Wells: Sector; [Distributed by] Pitman Medical, 1976.
- [10] M. R. Brinker y D. P. O’Connor, “The Incidence of Fractures and Dislocations Referred for Orthopaedic Services in a Capitated Population”, *JBJS*, vol. 86, núm. 2, p. 290, feb. 2004.
- [11] L. G. Domínguez Gasca y S. L. Orozco Villaseñor, “Frecuencia y tipos de fracturas clasificadas por la Asociación para el Estudio de la Osteosíntesis en el Hospital General de León durante un año”, *Acta Médica Grupo Ángeles*, vol. 15, núm. 4, pp. 275–286, dic. 2017.
- [12] B. Baroli, “From natural bone grafts to tissue engineering therapeutics: Brainstorming on pharmaceutical formulative requirements and challenges”, *J. Pharm. Sci.*, vol. 98, núm. 4, pp. 1317–1375, abr. 2009, doi: 10.1002/jps.21528.
- [13] H. Qu, H. Fu, Z. Han, y Y. Sun, “Biomaterials for bone tissue engineering scaffolds: a review”, *RSC Adv.*, vol. 9, núm. 45, pp. 26252–26262, ago. 2019, doi: 10.1039/C9RA05214C.
- [14] M. V. García-Garduño y J. Reyes-Gasga, “La hidroxiapatita, su importancia en los tejidos mineralizados y su aplicación biomédica”, *TIP Rev. Espec. En Cienc. Quím.-Biológicas*, vol. 9, núm. 2, pp. 90–95, 2006.
- [15] H. C. López, M. E. L. Gómez, y M. I. O. Gómez, “Andamios y farmacias celulares para recuperar el tejido óseo”, *Rev. Exp.*, núm. 14, pp. 78–83, sep. 2021.
- [16] C. Shuai, B. Peng, P. Feng, L. Yu, R. Lai, y A. Min, “In situ synthesis of hydroxyapatite nanorods on graphene oxide nanosheets and their reinforcement in biopolymer scaffold”, *J. Adv. Res.*, vol. 35, pp. 13–24, ene. 2022, doi: 10.1016/j.jare.2021.03.009.
- [17] J. H. Lee *et al.*, “Enhanced Osteogenesis by Reduced Graphene Oxide/Hydroxyapatite Nanocomposites”, *Sci. Rep.*, vol. 5, núm. 1, p. 18833, dic. 2015, doi: 10.1038/srep18833.
- [18] A. A. Barbosa, S. Alves Junior, R. A. P. Oliveira, y A. de V. Ferraz, “Structural and photophysical properties of hydroxyapatite doped with lanthanide ions”, *Matér. Rio Jan.*, vol. 25, dic. 2020, doi: 10.1590/S1517-707620200004.1162.
- [19] V. Rodríguez-Lugo, D. E. Salado-Leza, S. López Ortiz, D. Mendoza-Anaya, L. S. Villaseñor-Cerón, y M. I. Reyes-Valderrama, “Revisión de la Hidroxiapatita

- Nanoestructurada como Alternativa para Tratamiento de Cáncer”, *Pädi Bol. Científico Cienc. Básicas E Ing. ICBI*, vol. 8, núm. Especial, pp. 115–127, dic. 2020, doi: 10.29057/icbi.v8iEspecial.6466.
- [20] D. Mendoza-Anaya *et al.*, “The role of Eu on the thermoluminescence induced by gamma radiation in nano hydroxyapatite”, *J. Mater. Sci. Mater. Electron.*, vol. 29, núm. 18, pp. 15579–15586, sep. 2018, doi: 10.1007/s10854-018-9147-4.
- [21] S. L. Ortiz *et al.*, “Dy₂O₃-unpurified hydroxyapatite: a promising thermoluminescent sensor and biomimetic nanotherapeutic”, *Appl. Phys. A*, vol. 127, núm. 12, p. 893, nov. 2021, doi: 10.1007/s00339-021-05010-w.
- [22] D. Sánchez-Campos, D. Salado-Leza, J. E. Pérez-López, V. Rodríguez-Lugo, y D. Mendoza-Anaya, “Curiosidades e implicaciones tecnológicas de la hidroxiapatita sintética”, *Pädi Bol. Científico Cienc. Básicas E Ing. ICBI*, vol. 10, núm. 19, pp. 50–54, jul. 2022, doi: 10.29057/icbi.v10i19.9231.
- [23] B. S. Mitchell, *An introduction to materials engineering and science for chemical and materials engineers*. Hoboken, N.J: John Wiley, 2010.
- [24] J. P. Vacanti y R. Langer, “Tissue engineering: the design and fabrication of living replacement devices for surgical reconstruction and transplantation”, *The Lancet*, vol. 354, pp. S32–S34, jul. 1999, doi: 10.1016/S0140-6736(99)90247-7.
- [25] M. Navarro, A. Michiardi, O. Castaño, y J. A. Planell, “Biomaterials in orthopaedics”, *J. R. Soc. Interface*, vol. 5, núm. 27, pp. 1137–1158, oct. 2008, doi: 10.1098/rsif.2008.0151.
- [26] L. L. Hench, “Biomaterials”, *Science*, vol. 208, núm. 4446, pp. 826–831, may 1980, doi: 10.1126/science.6246576.
- [27] L. L. Hench y J. M. Polak, “Third-Generation Biomedical Materials”, *Science*, vol. 295, núm. 5557, pp. 1014–1017, feb. 2002, doi: 10.1126/science.1067404.
- [28] V. Migonney, “History of Biomaterials”, en *Biomaterials*, V. Migonney, Ed., Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2014, pp. 1–10. doi: 10.1002/9781119043553.ch1.
- [29] W. Kossler y J. Fuchs, Eds., *Bioceramics: properties, preparation and applications*. New York: Nova Biomedical Books, 2009.
- [30] G. S. Duffó, *Biomateriales: una mejor calidad de vida*, 1a ed. Buenos Aires: Eudeba, 2005.
- [31] Gustavo Duffo, *Materiales y materias primas: biomateriales*, Instituto Nacional de Educación Tecnológica (INET. Buenos Aires, 2011.
- [32] J. F. Mano, Ed., *Biomimetic approaches for biomaterials development*. Weinheim: Wiley-VCH, 2012.
- [33] M. Vallet-Regí, Ed., *Bioceramics with clinical applications*. Chichester, West Sussex, United Kingdom ; Hoboken, NJ: Wiley, 2014.
- [34] S. López-Ortiz *et al.*, “The pH Effect on the Growth of Hexagonal and Monoclinic Hydroxyapatite Synthesized by the Hydrothermal Method”, *J. Nanomater.*, vol. 2020, pp. 1–10, dic. 2020, doi: 10.1155/2020/5912592.
- [35] V. Uskoković, “Ion-doped hydroxyapatite: An impasse or the road to follow?”, *Ceram. Int.*, vol. 46, núm. 8, Part B, pp. 11443–11465, jun. 2020, doi: 10.1016/j.ceramint.2020.02.001.
- [36] C. O’Sullivan *et al.*, “Deposition of substituted apatites with anticolonizing properties onto titanium surfaces using a novel blasting process”, *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, vol. 95, núm. 1, pp. 141–149, oct. 2010, doi: 10.1002/jbm.b.31694.
- [37] E. A. Ofudje, A. I. Adeogun, M. A. Idowu, y S. O. Kareem, “Synthesis and characterization of Zn-Doped hydroxyapatite: scaffold application, antibacterial and bioactivity studies”, *Heliyon*, vol. 5, núm. 5, p. e01716, may 2019, doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e01716.
- [38] C. Capuccini *et al.*, “Strontium-substituted hydroxyapatite coatings synthesized by pulsed-laser deposition: In vitro osteoblast and osteoclast response”, *Acta Biomater.*, vol. 4, núm. 6, pp. 1885–1893, nov. 2008, doi: 10.1016/j.actbio.2008.05.005.

- [39] E. Landi, G. Logroscino, L. Proietti, A. Tampieri, M. Sandri, y S. Sprio, "Biomimetic Mg-substituted hydroxyapatite: from synthesis to in vivo behaviour", *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, vol. 19, núm. 1, pp. 239–247, ene. 2008, doi: 10.1007/s10856-006-0032-y.
- [40] B.-S. Kim, S.-S. Yang, J.-H. Yoon, y J. Lee, "Enhanced bone regeneration by silicon-substituted hydroxyapatite derived from cuttlefish bone", *Clin. Oral Implants Res.*, vol. 28, núm. 1, pp. 49–56, ene. 2017, doi: 10.1111/clr.12613.
- [41] X. Li, Y. Li, S. Peng, B. Ye, W. Lin, y J. Hu, "Effect of zinc ions on improving implant fixation in osteoporotic bone", *Connect. Tissue Res.*, vol. 54, núm. 4–5, pp. 290–296, 2013, doi: 10.3109/03008207.2013.813495.
- [42] E. Boanini *et al.*, "Gradient coatings of strontium hydroxyapatite/zinc β -tricalcium phosphate as a tool to modulate osteoblast/osteoclast response", *J. Inorg. Biochem.*, vol. 183, pp. 1–8, jun. 2018, doi: 10.1016/j.jinorgbio.2018.02.024.
- [43] M. A. R. Buzalaf, J. P. Pessan, H. M. Honório, y J. M. Ten Cate, "Mechanisms of action of fluoride for caries control", *Monogr. Oral Sci.*, vol. 22, pp. 97–114, 2011, doi: 10.1159/000325151.
- [44] G. X. Ni *et al.*, "Strontium-containing hydroxyapatite bioactive bone cement in revision hip arthroplasty", *Biomaterials*, vol. 27, núm. 24, pp. 4348–4355, ago. 2006, doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.03.048.
- [45] A. Adamiano *et al.*, "On the use of superparamagnetic hydroxyapatite nanoparticles as an agent for magnetic and nuclear in vivo imaging", *Acta Biomater.*, vol. 73, pp. 458–469, jun. 2018, doi: 10.1016/j.actbio.2018.04.040.
- [46] T. Kataoka, S. Abe, y M. Tagaya, "Surface-Engineered Design of Efficient Luminescent Europium(III) Complex-Based Hydroxyapatite Nanocrystals for Rapid HeLa Cancer Cell Imaging", *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vol. 11, núm. 9, pp. 8915–8927, mar. 2019, doi: 10.1021/acsami.8b22740.
- [47] J. Sang Cho *et al.*, "Enhanced osteoconductivity of sodium-substituted hydroxyapatite by system instability", *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, vol. 102, núm. 5, pp. 1046–1062, jul. 2014, doi: 10.1002/jbm.b.33087.
- [48] F. Shi *et al.*, "The synergistic effect of micro/nano-structured and Cu⁺²-doped hydroxyapatite particles to promote osteoblast viability and antibacterial activity", *Biomed. Mater. Bristol Engl.*, vol. 12, núm. 3, p. 035006, jun. 2017, doi: 10.1088/1748-605X/aa6c8d.
- [49] N. Ignjatović *et al.*, "Nanoparticles of cobalt-substituted hydroxyapatite in regeneration of mandibular osteoporotic bones", *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, vol. 24, núm. 2, pp. 343–354, feb. 2013, doi: 10.1007/s10856-012-4793-1.
- [50] Y. Huang, Q. Ding, S. Han, Y. Yan, y X. Pang, "Characterisation, corrosion resistance and in vitro bioactivity of manganese-doped hydroxyapatite films electrodeposited on titanium", *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, vol. 24, núm. 8, pp. 1853–1864, ago. 2013, doi: 10.1007/s10856-013-4955-9.
- [51] M. Nakazawa, M. Yamada, M. Wakamura, H. Egusa, y K. Sakurai, "Activation of Osteoblastic Function on Titanium Surface with Titanium-Doped Hydroxyapatite Nanoparticle Coating: An In Vitro Study", *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, vol. 32, núm. 4, pp. 779–791, 2017, doi: 10.11607/jomi.5421.
- [52] M. Sato, M. A. Sambito, A. Aslani, N. M. Kalkhoran, E. B. Slamovich, y T. J. Webster, "Increased osteoblast functions on undoped and yttrium-doped nanocrystalline hydroxyapatite coatings on titanium", *Biomaterials*, vol. 27, núm. 11, pp. 2358–2369, abr. 2006, doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.10.041.

- [53] O. Gunduz, S. Daglilar, S. Salman, N. Ekren, S. Agathopoulos, y F. N. Oktar, "Effect of Yttria-doping on Mechanical Properties of Bovine Hydroxyapatite (BHA)", *J. Compos. Mater.*, vol. 42, núm. 13, pp. 1281–1287, jul. 2008, doi: 10.1177/0021998308092196.
- [54] Q. Li *et al.*, "Photocatalytic degradation of bisphenol A using Ti-substituted hydroxyapatite", *Chin. J. Catal.*, vol. 35, núm. 1, pp. 90–98, ene. 2014, doi: 10.1016/S1872-2067(12)60709-8.
- [55] Y. Li, J. Ho, y C. P. Ooi, "Antibacterial efficacy and cytotoxicity studies of copper (II) and titanium (IV) substituted hydroxyapatite nanoparticles", *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 30, núm. 8, pp. 1137–1144, oct. 2010, doi: 10.1016/j.msec.2010.06.011.
- [56] K. P. Tank, K. S. Chudasama, V. S. Thaker, y M. J. Joshi, "Cobalt-doped nanohydroxyapatite: synthesis, characterization, antimicrobial and hemolytic studies", *J. Nanoparticle Res.*, vol. 15, núm. 5, p. 1644, abr. 2013, doi: 10.1007/s11051-013-1644-z.
- [57] Y. Lin, Z. Yang, y J. Cheng, "Preparation, Characterization and Antibacterial Property of Cerium Substituted Hydroxyapatite Nanoparticles", *J. Rare Earths*, vol. 25, núm. 4, pp. 452–456, ago. 2007, doi: 10.1016/S1002-0721(07)60455-4.
- [58] V. Uskoković, M. A. Iyer, y V. M. Wu, "One Ion to Rule Them All: Combined Antibacterial, Osteoinductive and Anticancer Properties of Selenite-Incorporated Hydroxyapatite", *J. Mater. Chem. B*, vol. 5, núm. 7, pp. 1430–1445, 2017, doi: 10.1039/C6TB03387C.
- [59] S. Kulanthaivel *et al.*, "Cobalt doped proangiogenic hydroxyapatite for bone tissue engineering application", *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.*, vol. 58, pp. 648–658, ene. 2016, doi: 10.1016/j.msec.2015.08.052.
- [60] M. S. Laranjeira *et al.*, "Different hydroxyapatite magnetic nanoparticles for medical imaging: Its effects on hemostatic, hemolytic activity and cellular cytotoxicity", *Colloids Surf. B Biointerfaces*, vol. 146, pp. 363–374, oct. 2016, doi: 10.1016/j.colsurfb.2016.06.042.
- [61] H. Owada, K. Yamashita, T. Umegaki, T. Kanazawa, y M. Nagai, "Humidity-sensitivity of yttrium substituted apatite ceramics", *Solid State Ion.*, vol. 35, núm. 3, pp. 401–404, sep. 1989, doi: 10.1016/0167-2738(89)90327-5.
- [62] Y. H. Lu, X. F. Xiao, X. Zheng, S. S. Wu, y R. F. Liu, "Hydrothermal Synthesis and Characterization of Tb⁺³ Doped Hydroxyapatite", *Adv. Mater. Res.*, vol. 391–392, pp. 709–713, dic. 2011, doi: 10.4028/www.scientific.net/AMR.391-392.709.
- [63] N. L. Ignjatović *et al.*, "Rare-earth (Gd⁺³, Yb⁺³/Tm⁺³, Eu⁺³) co-doped hydroxyapatite as magnetic, up-conversion and down-conversion materials for multimodal imaging", *Sci. Rep.*, vol. 9, núm. 1, p. 16305, nov. 2019, doi: 10.1038/s41598-019-52885-0.
- [64] A. Zarinfar, M. Shafaei, y F. Ziaie, "Synthesis, Characterization and Thermoluminescence Properties of Nano-Structure Gadolinium Doped Hydroxyapatite (HAP:Gd)", *Procedia Mater. Sci.*, vol. 11, pp. 293–298, ene. 2015, doi: 10.1016/j.mspro.2015.11.075.
- [65] S. M. George, C. Nayak, I. Singh, y K. Balani, "Multifunctional Hydroxyapatite Composites for Orthopedic Applications: A Review", *ACS Biomater. Sci. Eng.*, vol. 8, núm. 8, pp. 3162–3186, ago. 2022, doi: 10.1021/acsbiomaterials.2c00140.
- [66] M. Díaz, F. Barba, M. Miranda, F. Guitián, R. Torrecillas, y J. S. Moya, "Synthesis and Antimicrobial Activity of a Silver-Hydroxyapatite Nanocomposite", *J. Nanomater.*, vol. 2009, p. e498505, jun. 2009, doi: 10.1155/2009/498505.
- [67] R. Asmatulu, S. Patrick, M. Ceylan, I. Ahmed, S.-Y. Yang, y N. Nuraje, "Antibacterial Polycaprolactone/Natural Hydroxyapatite Nanocomposite Fibers for Bone Scaffoldings", *J. Bionanoscience*, vol. 9, núm. 2, pp. 120–126, abr. 2015, doi: 10.1166/jbns.2015.1286.
- [68] Z. Ni *et al.*, "Synthesis of silver nanoparticle-decorated hydroxyapatite (HA@Ag) porous nanocomposites and the study of their antibacterial activities", *RSC Adv.*, vol. 8, núm. 73, pp. 41722–41730, 2018, doi: 10.1039/C8RA08148D.

- [69] J. Prakash, D. Prema, K. S. Venkataprasanna, K. Balagangadharan, N. Selvamurugan, y G. D. Venkatasubbu, "Nanocomposite chitosan film containing graphene oxide/hydroxyapatite/gold for bone tissue engineering", *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 154, pp. 62–71, jul. 2020, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.03.095.
- [70] M. E. El-Naggar, O. A. Abu Ali, M. A. Abu-Saied, M. K. Ahmed, E. Abdel-Fattah, y D. I. Saleh, "Tailoring combinations of hydroxyapatite/cadmium selenite/graphene oxide based on their structure, morphology, and antibacterial activity", *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.*, vol. 32, núm. 1, pp. 311–325, ene. 2022, doi: 10.1007/s10904-021-02115-w.
- [71] I. S. Yahia, Mohd. Shkir, y S. M. A. S. Keshk, "Physicochemical properties of a nanocomposite (graphene oxide-hydroxyapatite-cellulose) immobilized by Ag nanoparticles for biomedical applications", *Results Phys.*, vol. 16, p. 102990, mar. 2020, doi: 10.1016/j.rinp.2020.102990.
- [72] R. Govindan y E. K. Girija, "Drug loaded phosphate glass/hydroxyapatite nanocomposite for orthopedic applications", *J Mater Chem B*, vol. 2, núm. 33, pp. 5468–5477, 2014, doi: 10.1039/C4TB00549J.
- [73] Z. Beyene y R. Ghosh, "Effect of zinc oxide addition on antimicrobial and antibiofilm activity of hydroxyapatite: a potential nanocomposite for biomedical applications", *Mater. Today Commun.*, vol. 21, p. 100612, dic. 2019, doi: 10.1016/j.mtcomm.2019.100612.
- [74] Wenceslao González Viñas y Héctor Luis Mancini, *Ciencia de los Materiales*. Departamento de Física y Matemática Aplicada, 2002. Consultado: el 8 de febrero de 2023. [En línea]. Disponible en: https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:Q6V2xscNCHwJ:scholar.google.com/+ciencia+de+los+materiales+&hl=es&as_sdt=0,5
- [75] M. Balasubramanian, *Composite Materials and Processing*, 0 ed. CRC Press, 2013. doi: 10.1201/b15551.
- [76] S. B. Hendricks, "Base Exchange of the Clay Mineral Montmorillonite for Organic Cations and its Dependence upon Adsorption due to van der Waals Forces.", *J. Phys. Chem.*, vol. 45, núm. 1, pp. 65–81, ene. 1941, doi: 10.1021/j150406a006.
- [77] G. J. Leigh, *Principles of chemical nomenclature: a guide to IUPAC recommendations*. Cambridge: Royal society of chemistry, 2011.
- [78] P. Gómez-Romero y C. Sanchez, Eds., *Functional hybrid materials*. Weinheim: Wiley-VCH, 2004.
- [79] G. Kickelbick, "Introduction to Hybrid Materials", en *Hybrid Materials*, G. Kickelbick, Ed., Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006, pp. 1–48. doi: 10.1002/9783527610495.ch1.
- [80] V. Migonney, Ed., *Biomaterials: Migonney/Biomaterials*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2014. doi: 10.1002/9781119043553.
- [81] Q. Chen y G. Thouas, *Biomaterials: a basic introduction*. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2015.
- [82] S. Bhat y A. Kumar, "Biomaterials and bioengineering tomorrow's healthcare", *Biomatter*, vol. 3, núm. 3, p. e24717, jul. 2013, doi: 10.4161/biom.24717.
- [83] "Biomaterial types", en *Definitions of Biomaterials for the Twenty-First Century*, Elsevier, 2019, pp. 25–54. doi: 10.1016/B978-0-12-818291-8.00003-1.
- [84] I. Sheikh y Y. Dahman, "Applications of nanobiomaterials in hard tissue engineering", en *Nanobiomaterials in Hard Tissue Engineering*, Elsevier, 2016, pp. 33–62. doi: 10.1016/B978-0-323-42862-0.00002-X.
- [85] F.-M. Chen y X. Liu, "Advancing biomaterials of human origin for tissue engineering", *Prog. Polym. Sci.*, vol. 53, pp. 86–168, feb. 2016, doi: 10.1016/j.progpolymsci.2015.02.004.

- [86] W. Cao y L. L. Hench, "Bioactive materials", *Ceram. Int.*, vol. 22, núm. 6, pp. 493–507, ene. 1996, doi: 10.1016/0272-8842(95)00126-3.
- [87] A. Arjunan, A. Baroutaji, A. S. Praveen, J. Robinson, y C. Wang, "Classification of Biomaterial Functionality", en *Encyclopedia of Smart Materials*, Elsevier, 2022, pp. 86–102. doi: 10.1016/B978-0-12-815732-9.00027-9.
- [88] M. M. Subedi, "Ceramics and its Importance", *Himal. Phys.*, vol. 4, pp. 80–82, dic. 2013, doi: 10.3126/hj.v4i0.9433.
- [89] H. Jodati, B. Yilmaz, y Z. Evis, "A review of bioceramic porous scaffolds for hard tissue applications: Effects of structural features", *Ceram. Int.*, vol. 46, núm. 10, pp. 15725–15739, jul. 2020, doi: 10.1016/j.ceramint.2020.03.192.
- [90] D. Shekhawat, A. Singh, M. K. Banerjee, T. Singh, y A. Patnaik, "Bioceramic composites for orthopaedic applications: A comprehensive review of mechanical, biological, and microstructural properties", *Ceram. Int.*, vol. 47, núm. 3, pp. 3013–3030, feb. 2021, doi: 10.1016/j.ceramint.2020.09.214.
- [91] G. Orange, G. Fantozzi, P. Homerin, F. Thevenot, A. Leriche, y F. Cambier, "Preparation and characterization of a dispersion toughened ceramic for thermomechanical uses (ZTA). Part II: Thermomechanical characterization. Effect of microstructure and temperature on toughening mechanisms", *J. Eur. Ceram. Soc.*, vol. 9, núm. 3, pp. 177–185, ene. 1992, doi: 10.1016/0955-2219(92)90003-V.
- [92] A. L. Boskey, "Amorphous Calcium Phosphate: The Contention of Bone", *J. Dent. Res.*, vol. 76, núm. 8, pp. 1433–1436, ago. 1997, doi: 10.1177/00220345970760080501.
- [93] J. A. F. Tresguerres, *Fisiología humana*, 4ª ed. México, [etc.]: McGraw-Hill Interamericana, 2014.
- [94] J. Campa Molina, Universidad de Guadalajara, y Centro Universitario de la Ciénega, *Biomateriales: fundamentos, técnicas y aplicaciones*. Ocotlán, Jal.: Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de la Ciénega, 2007.
- [95] J. L. Gómez Ortega y N. Elizondo Villarreal, "Visualización cristalografica de la hidroxiapatita.", *Ingenierías*, vol. 7, núm. 24, Art. núm. 24, 2004.
- [96] D. Sánchez-Campos *et al.*, "Modulated Monoclinic Hydroxyapatite: The Effect of pH in the Microwave Assisted Method", *Minerals*, vol. 11, núm. 3, p. 314, mar. 2021, doi: 10.3390/min11030314.
- [97] Madhusa, "Difference between hexagonal and monoclinic unit cell | Definition, structure and functions". <https://euresisjournal.org/difference-between-hexagon-and-monoclinic-unit-cell/> (consultado el 20 de enero de 2023).
- [98] R. A. D. Williams, J. C. Elliott, J. Orizaga Samperio, y J. Díaz Zagoya, *Bioquímica dental básica y aplicada*, 2a ed. México: El Manual Moderno, 1990.
- [99] M. E. Londoño-López, A. Echavarría-Velásquez, y F. Calle, "Características cristaloquímicas de la hidroxiapatita sintética tratada a diferentes temperaturas", may 2014, Consultado: el 26 de febrero de 2023. [En línea]. Disponible en: <https://repository.eia.edu.co/handle/11190/562>
- [100] E. P. Solomon, L. R. Berg, y D. W. Martin, *Biology*, 9th ed. Belmont, CA: Brooks/Cole, 2011.
- [101] M. Sadat-Shojai, M.-T. Khorasani, E. Dinpanah-Khoshdargi, y A. Jamshidi, "Synthesis methods for nanosized hydroxyapatite with diverse structures", *Acta Biomater.*, vol. 9, núm. 8, pp. 7591–7621, ago. 2013, doi: 10.1016/j.actbio.2013.04.012.
- [102] J. González Ocampo, D. M. Escobar Sierra, y C. P. Ossa Orozco, "Métodos de fabricación de cuerpos porosos de hidroxiapatita, revisión del estado del arte", *Rev. ION*, vol. 27, núm. 2, pp. 55–70, dic. 2014.

- [103] Hamilton Copete, María Esperanza López, Fabio Vargas, Alejandro Echavarría, y Tatiana Ríos, “Evaluación del comportamiento in vitro de recubrimientos de hidroxiapatita depositados mediante proyección térmica por combustión oxiacetilénica sobre un sustrato de Ti_6Al_4V ”. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0012-73532013000100012 (consultado el 4 de mayo de 2023).
- [104] S. Bose y S. K. Saha, “Synthesis of Hydroxyapatite Nanopowders via Sucrose-Templated Sol-Gel Method”, *J. Am. Ceram. Soc.*, vol. 86, núm. 6, pp. 1055–1057, jun. 2003, doi: 10.1111/j.1151-2916.2003.tb03423.x.
- [105] V. Rodríguez-Lugo *et al.*, “Wet chemical synthesis of nanocrystalline hydroxyapatite flakes: effect of pH and sintering temperature on structural and morphological properties”, *R. Soc. Open Sci.*, vol. 5, núm. 8, p. 180962, ago. 2018, doi: 10.1098/rsos.180962.
- [106] M. A. Cárdenas Henao, “Evaluación biológica de sustitutos óseos inyectables a base de fibroína y nanobarras de hidroxiapatita”, 2020, Consultado: el 4 de mayo de 2023. [En línea]. Disponible en: <https://bibliotecadigital.udea.edu.co/handle/10495/15113>
- [107] B. D. Ratner, Ed., *Biomaterials science: an introduction to materials in medicine*. San Diego: Academic Press, 1996.
- [108] M. Governa, G. Marchini, C. Brunelli, A. Dall’Antonia, y D. Barisoni, “Hydroxyapatite orbital implant covered with fascia lata in post-enucleation eye reconstruction”, *Eur. J. Plast. Surg.*, vol. 26, núm. 7, pp. 331–334, dic. 2003, doi: 10.1007/s00238-003-0559-9.
- [109] K. Saikia, T. Bhattacharya, S. Bhuyan, D. Talukdar, S. Saikia, y P. Jitesh, “Calcium phosphate ceramics as bone graft substitutes in filling bone tumor defects”, *Indian J. Orthop.*, vol. 42, núm. 2, p. 169, 2008, doi: 10.4103/0019-5413.39588.
- [110] M. Mahdavi Jafari y G. R. Khayati, “Prediction of hydroxyapatite crystallite size prepared by sol-gel route: gene expression programming approach”, *J. Sol-Gel Sci. Technol.*, vol. 86, núm. 1, pp. 112–125, abr. 2018, doi: 10.1007/s10971-018-4601-6.
- [111] M. A. Nazeer, E. Yilgor, M. B. Yagci, U. Unal, y I. Yilgor, “Effect of reaction solvent on hydroxyapatite synthesis in sol-gel process”, *R. Soc. Open Sci.*, vol. 4, núm. 12, p. 171098, dic. 2017, doi: 10.1098/rsos.171098.
- [112] D. Y. Asra, Y. W. Sari, y K. Dahlan, “Effect of Microwave Irradiation on the Synthesis of Carbonated Hydroxyapatite (CHA) from Chicken Eggshell”, *IOP Conf. Ser. Earth Environ. Sci.*, vol. 187, p. 012016, nov. 2018, doi: 10.1088/1755-1315/187/1/012016.
- [113] D. MubarakAli, “Microwave irradiation mediated synthesis of needle-shaped hydroxyapatite nanoparticles as a flocculant for *Chlorella vulgaris*”, *Biocatal. Agric. Biotechnol.*, vol. 17, pp. 203–206, ene. 2019, doi: 10.1016/j.bcab.2018.11.025.
- [114] I.-H. Lee, J.-A. Lee, J.-H. Lee, Y.-W. Heo, y J.-J. Kim, “Effects of pH and reaction temperature on hydroxyapatite powders synthesized by precipitation”, *J. Korean Ceram. Soc.*, vol. 57, núm. 1, pp. 56–64, ene. 2020, doi: 10.1007/s43207-019-00004-0.
- [115] S. López Ortiz, V. Rodríguez-Lugo, L. S. Villaseñor-Cerón, M. I. Reyes-Valderrama, D. E. Salado-Leza, y D. Mendoza-Anaya, “El Potencial de la Hidroxiapatita Dopada como Sensor Termoluminiscente de Radiación ionizante”, *Pädi Bol. Científico Cienc. Básicas E Ing. ICBI*, vol. 8, núm. Especial, pp. 85–90, dic. 2020, doi: 10.29057/icbi.v8iEspecial.6310.
- [116] D. R. Vargas Astudillo, “Síntesis de óxido de grafeno reducido y aminado químicamente y su influencia en las propiedades eléctricas y mecánicas de nanocompuestos a base de caucho natural”, 2017, Consultado: el 27 de febrero de 2023. [En línea]. Disponible en: <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/144751>
- [117] L. Staudenmaier, “Verfahren zur Darstellung der Graphitsäure”, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.*, vol. 31, núm. 2, pp. 1481–1487, may 1898, doi: 10.1002/cber.18980310237.
- [118] W. S. Hummers y R. E. Offeman, “Preparation of Graphitic Oxide”, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 80, núm. 6, pp. 1339–1339, mar. 1958, doi: 10.1021/ja01539a017.

- [119] D. R. Dreyer, S. Park, C. W. Bielawski, y R. S. Ruoff, "The chemistry of graphene oxide", *Chem Soc Rev*, vol. 39, núm. 1, pp. 228–240, 2010, doi: 10.1039/B917103G.
- [120] Y. T. Liang, B. K. Vijayan, K. A. Gray, y M. C. Hersam, "Minimizing Graphene Defects Enhances Titania Nanocomposite-Based Photocatalytic Reduction of CO₂ for Improved Solar Fuel Production", *Nano Lett.*, vol. 11, núm. 7, pp. 2865–2870, jul. 2011, doi: 10.1021/nl2012906.
- [121] G. Lu, K. Yu, Z. Wen, y J. Chen, "Semiconducting graphene: converting graphene from semimetal to semiconductor", *Nanoscale*, vol. 5, núm. 4, p. 1353, 2013, doi: 10.1039/c2nr32453a.
- [122] H. Huang, Z. Li, J. She, y W. Wang, "Oxygen density dependent band gap of reduced graphene oxide", *J. Appl. Phys.*, vol. 111, núm. 5, p. 054317, mar. 2012, doi: 10.1063/1.3694665.
- [123] D. Chen, H. Feng, y J. Li, "Graphene Oxide: Preparation, Functionalization, and Electrochemical Applications", *Chem. Rev.*, vol. 112, núm. 11, pp. 6027–6053, nov. 2012, doi: 10.1021/cr300115g.
- [124] C. Gómez-Navarro *et al.*, "Electronic Transport Properties of Individual Chemically Reduced Graphene Oxide Sheets", *Nano Lett.*, vol. 7, núm. 11, pp. 3499–3503, nov. 2007, doi: 10.1021/nl072090c.
- [125] G. Xie, K. Zhang, B. Guo, Q. Liu, L. Fang, y J. R. Gong, "Graphene-Based Materials for Hydrogen Generation from Light-Driven Water Splitting", *Adv. Mater.*, vol. 25, núm. 28, pp. 3820–3839, jul. 2013, doi: 10.1002/adma.201301207.
- [126] L. Tang, Y. Wang, y J. Li, "The graphene/nucleic acid nanobiointerface", *Chem. Soc. Rev.*, vol. 44, núm. 19, pp. 6954–6980, 2015, doi: 10.1039/C4CS00519H.
- [127] Q. Lai, S. Zhu, X. Luo, M. Zou, y S. Huang, "Ultraviolet-visible spectroscopy of graphene oxides", *AIP Adv.*, vol. 2, núm. 3, p. 032146, sep. 2012, doi: 10.1063/1.4747817.
- [128] S. Goenka, V. Sant, y S. Sant, "Graphene-based nanomaterials for drug delivery and tissue engineering", *J. Controlled Release*, vol. 173, pp. 75–88, ene. 2014, doi: 10.1016/j.jconrel.2013.10.017.
- [129] K. V. Krishna, C. Ménard-Moyon, S. Verma, y A. Bianco, "Graphene-based nanomaterials for nanobiotechnology and biomedical applications", *Nanomed.*, vol. 8, núm. 10, pp. 1669–1688, oct. 2013, doi: 10.2217/nnm.13.140.
- [130] J. Liu, L. Cui, y D. Losic, "Graphene and graphene oxide as new nanocarriers for drug delivery applications", *Acta Biomater.*, vol. 9, núm. 12, pp. 9243–9257, dic. 2013, doi: 10.1016/j.actbio.2013.08.016.
- [131] S. Shi, F. Chen, E. B. Ehlerting, y W. Cai, "Surface Engineering of Graphene-Based Nanomaterials for Biomedical Applications", *Bioconjug. Chem.*, vol. 25, núm. 9, pp. 1609–1619, sep. 2014, doi: 10.1021/bc500332c.
- [132] S. Anoopkumar-Dukie, J. B. Carey, T. Conere, E. O'Sullivan, F. N. van Pelt, y A. Allshire, "Resazurin assay of radiation response in cultured cells", *Br. J. Radiol.*, vol. 78, núm. 934, pp. 945–947, oct. 2005, doi: 10.1259/bjr/54004230.
- [133] S. Ansar Ahmed, R. M. Gogal, y J. E. Walsh, "A new rapid and simple non-radioactive assay to monitor and determine the proliferation of lymphocytes: an alternative to [3H]thymidine incorporation assay", *J. Immunol. Methods*, vol. 170, núm. 2, pp. 211–224, abr. 1994, doi: 10.1016/0022-1759(94)90396-4.
- [134] S. N. Rampersad, "Multiple Applications of Alamar Blue as an Indicator of Metabolic Function and Cellular Health in Cell Viability Bioassays", *Sensors*, vol. 12, núm. 9, pp. 12347–12360, sep. 2012, doi: 10.3390/s120912347.

- [135] M. J. White, M. J. DiCaprio, y D. A. Greenberg, "Assessment of neuronal viability with Alamar blue in cortical and granule cell cultures", *J. Neurosci. Methods*, vol. 70, núm. 2, pp. 195–200, dic. 1996, doi: 10.1016/S0165-0270(96)00118-5.
- [136] D. S. Campos, M. I. R. Valderrama, V. R. Lugo, y E. S. Rodríguez, "Evolución y caracterización del óxido de grafeno a partir de grafito", 2018, Consultado: el 21 de abril de 2022. [En línea]. Disponible en: <http://reini.utcv.edu.mx:80/handle/123456789/1036>
- [137] A. Monshi, M. R. Foroughi, y M. R. Monshi, "Modified Scherrer Equation to Estimate More Accurately Nano-Crystallite Size Using XRD", *World J. Nano Sci. Eng.*, vol. 02, núm. 03, pp. 154–160, 2012, doi: 10.4236/wjnse.2012.23020.
- [138] Norma ISO, "ISO 10993-5:2009", ISO. <https://www.iso.org/standard/36406.html> (consultado el 6 de mayo de 2023).
- [139] D. Sánchez-Campos *et al.*, "Simple process and uncomplicated reduction of graphene oxide", *Mater. Chem. Phys.*, vol. 242, p. 122325, feb. 2020, doi: 10.1016/j.matchemphys.2019.122325.
- [140] S. L. Ortiz, J. H.- Avila, M. P. Gutierrez, H. Gomez-Pozos, T. V. K. Karthik, y V. R. Lugo, "Hydrothermal synthesis and characterization of hydroxyapatite microstructures", en *2017 14th International Conference on Electrical Engineering, Computing Science and Automatic Control (CCE)*, Mexico City: IEEE, oct. 2017, pp. 1–4. doi: 10.1109/ICEEE.2017.8108902.
- [141] S. Yuan, X. Qi, H. Zhang, L. Yuan, y J. Huang, "Doping gadolinium versus lanthanum into hydroxyapatite particles for better biocompatibility in bone marrow stem cells", *Chem. Biol. Interact.*, vol. 346, p. 109579, sep. 2021, doi: 10.1016/j.cbi.2021.109579.
- [142] B. Demirel, E. Saban, A. Yaras, y F. Akkurt, "Synthesis of Gd ⁺³ doped hydroxyapatite ceramics: optical, thermal and electrical properties", *J. Asian Ceram. Soc.*, vol. 9, núm. 3, pp. 865–873, jul. 2021, doi: 10.1080/21870764.2021.1920160.



Productos

En este apartado se incluyen las contribuciones realizadas durante el desarrollo de este trabajo de investigación, tales como, reconocimientos, constancias y participaciones en congresos.



P1. Cursos

1.1 Aportes de la Microscopía Electrónica de Transmisión en el estudio de materiales estructurales y funcionales

Impartido por la Escuela Virtual Caracterización de Materiales (40 horas) – 2023



1.2 Fundamentos de la Espectroscopía Raman y su aplicación al estudio de materiales

Impartido por la Escuela Virtual Caracterización de Materiales (9 horas) – 2023



P2. Participaciones en congresos

2.1 Primer Congreso Estatal de Investigación en Ciencias de los Materiales

Reconocimiento por presentar el trabajo "EVALUACIÓN OPTIMA DE DOPAJE DE NANOPARTÍCULAS DE HIDROXIAPATITA DOPADA CON GADOLINIO" – 2022



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

La Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo a través del Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería

otorga el presente

RECONOCIMIENTO

a

Yaneli Reséndiz Trejo

Por su participación en el concurso de carteles científicos presentando el trabajo "Evaluación óptima de dopaje de nanopartículas de hidroxiapatita dopada con gadolinio" en el marco de actividades del Primer Congreso Estatal de investigación en Ciencias de los Materiales, compartiendo autoría con "S. Lopez Ortiz, M. I. Reyes Valderrama, D. Mendoza Anaya, V. Rodríguez Lugo", efectuado de manera virtual y organizado por el Capítulo Estudiantil UAEH – SMMater durante los días 16 y 17 de mayo de 2022.

Mineral de la Reforma, Hgo., a 17 de mayo de 2022.

Atentamente
"Amor, Orden y Progreso"






Dr. Otilio Acevedo Sandoval
Director del Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería

Dr. Félix Sánchez de Jesús
Jefe del Área Académica de Ciencias de la Tierra y Materiales

M. en C. Carlos Alfredo Zamora Valencia
Presidente del Capítulo Estudiantil UAEH - SMMater

Dra. Patricia del Carmen Zambrano Robledo
Presidenta de la Sociedad Mexicana de Materiales



Número de control: ICBI-EV1378/2022

2.2 VI Seminario Regional de Materiales Avanzados, UAEH

Reconocimiento por presentar el trabajo "SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN DE NANOPARTÍCULAS DE HIDROXIAPATITA DOPADA CON GADOLINIO"-2022





otorgan el presente

Reconocimiento

a

Yaneli Reséndiz Trejo

Por la presentación en póster de manera oral "Síntesis, caracterización y evaluación de nanopartículas de hidroxiapatita dopada con gadolinio", cuya autoría se comparte con: S. López Ortiz, M. I. Reyes Valderrama, D. Mendoza Anaya y V. Rodríguez Lugo, misma que se efectuó de manera virtual, durante el VI Seminario Regional de Materiales Avanzados, organizado por el Cuerpo Académico de Materiales Avanzados perteneciente al Área Académica de Ciencias de la Tierra y Materiales del 5 al 7 de octubre de 2022.

Mineral de la Reforma, Hgo., a 7 de octubre de 2022.

Atentamente
"Amor, Orden y Progreso"





Dr. Otilio Arturo Acevedo Sandoval
Director del Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería

Dr. Ventura Rodríguez Lugo
Lider del Cuerpo Académico de Materiales Avanzados

Dr. Félix Sánchez De Jesús
Jefe de Área Académica de Ciencias de la Tierra y Materiales





ICBI Número de control: ICBI-EM1469/2022

2.3 XXX International Materials Research Congress and International Conference on Advanced Materials

Reconocimiento por presentar el trabajo "SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF GADOLINIUM-DOPED HYDROXYAPATITE NANOPARTICLES" – 2022



August 2022

TO WHOM IT MAY CONCERN
P r e s e n t

This is to certify that *Yaneli Resendiz, Susana Lopez Ortiz, María Isabel Reyes Valderrama, Salvador Ivan Garduño, Demetrio Mendoza Anaya, Ventura Rodriguez Lugo* presented the contribution: **SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF GADOLINIUM- DOPED HYDROXYAPATITE NANOPARTICLES** as Poster modality, in the *D7. Structural and Chemical Characterization of Metals and Alloys* Symposium at the **XXX International Materials Research Congress and International Conference on Advanced Materials** held in Cancun, Mexico from August 14th to 19th, 2022.

Sincerely,

Patricia del Carmen Zambrano Robledo
President



S07-P061

2.4 Segundo Congreso Estatal de Investigación en Ciencias de los Materiales

Reconocimiento por presentar el trabajo "EVALUACIÓN CITOTÓXICA DE HIDROXIAPATITA DOPADA CON GADOLINIO A DIFERENTES PORCENTAJES" – 2023



La Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo a través del Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería otorga el presente

RECONOCIMIENTO

a

Yaneli Reséndiz Trejo

Por su destacada participación en el concurso de carteles científicos presentando el trabajo titulado "Evaluación citotóxica de hidroxiapatita dopada con gadolinio a diferentes porcentajes" dentro del marco de actividades del Segundo Congreso Estatal de investigación en Ciencias de los Materiales, compartiendo autoría con "María Isabel Reyes Valderrama, Demetrio Mendoza Anaya y Ventura Rodríguez Lugo", efectuado de manera virtual y organizado por el Capítulo Estudiantil UAEEH – SMMater durante los días 20 y 21 de abril de 2023.

Mineral de la Reforma, Hgo., a 21 de abril de 2023.

Atentamente
"Amor, Orden y Progreso"




Dr. Otilio Acevedo Sandoval
Director del Instituto de
Ciencias Básicas e
Ingeniería


Dr. Félix Sánchez de Jesús
Jefe del Área Académica de
Ciencias de la Tierra y
Materiales


Ing. Brayan Javier
Lorenzano Hernández
Presidente del Capítulo
Estudiantil UAEEH - SMMater


Dr. Jesús González
Hernández
Presidente de la Sociedad
Mexicana de Materiales



Número de control: ICBI-DIR43S/2023

P3. Difusión científica

3.1 Reconocimiento como organizadora, en el VI Seminario Regional de Materiales Avanzados

Participando en las actividades de organizadores del 5 al 7 de octubre de 2022, bajo la instrucción del Cuerpo Académico de Materiales Avanzados – 2022



otorgan el presente

Reconocimiento

a la

Ing. Yaneli Reséndiz Trejo

Por su participación como organizadora, en las actividades realizadas durante el VI Seminario Regional de Materiales Avanzados, organizado por el Cuerpo Académico de Materiales Avanzados perteneciente al Área Académica de Ciencias de la Tierra y Materiales del 5 al 7 de octubre de 2022.

Mineral de la Reforma, Hgo., a 7 de octubre de 2022.

Atentamente

“Amor, Orden y Progreso”




 Dr. Otilio Arturo Acevedo Sandoval
 Director del Instituto de Ciencias
 Básicas e Ingeniería


 Dr. Ventura Rodríguez Lugo
 Líder del Cuerpo Académico de
 Materiales Avanzados


 Dr. Félix Sánchez De Jesús
 Jefe de Área Académica de
 Ciencias de la Tierra y Materiales

 Número de control: ICBI-D/R1616/2022



3.2 Participación en el programa de divulgación del P.E. Licenciatura en Ingeniería de Materiales.

Impartiendo una charla con una charla en la Escuela Preparatoria Número 6 – 2023



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
 Dirección General de Comunicación Social
Office of Communications
Dirección de Divulgación de la Ciencia
Department of Science

**A QUIEN CORRESPONDA
 PRESENTE**

Por medio de la presente hacemos de su conocimiento que la I.M. Yaneli Reséndiz Trejo, egresada de la Licenciatura en Ingeniería de Materiales y actualmente estudiante de la Maestría en Ciencias de los Materiales, en el Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería (ICBI) de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (UAEH), participó en el programa de divulgación del programa educativo Licenciatura en Ingeniería de Materiales que ofrece esta casa de estudios con una charla en la Escuela Preparatoria Número 6, ubicada en Tlaxcoapan. La actividad se llevó a cabo el lunes 13 de febrero del año en curso.

Sin otro particular por el momento, se extiende la presente para los fines que a la interesada convengan.

ATENTAMENTE
"AMOR, ORDEN Y PROGRESO"
 Pachuca, Hgo., 15 de febrero de 2023



Mtra. Elsa Ángeles
 Directora de Divulgación de la Ciencia

c.c.p. Archivo



Torres de Rectoría 4° piso,
 Carretera Pachuca-Actopan, km 4.5
 Col. Campo de Tiro
 Pachuca, Hidalgo, México; C. P. 42039
 Teléfono: 52 (771) 71 720 00 Ext. 5644
 divulgacion_ciencia@uaeh.edu.mx

www.uaeh.edu.mx

3.3 Constancia de participación en la presentación de proyectos de investigación

Exponiendo proyectos desarrollados en el Cuerpo Académico de Materiales Avanzados dentro del Parque Científico y Tecnológico de la UAEH - 2023



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
Parque Científico y Tecnológico

Santa Catarina, San Agustín Tlaxiaca, Hgo., a 29 de mayo del 2023

Número de control: PCyT-UAEH/180/2023

Asunto: Constancia participación en la presentación de proyectos de investigación

A QUIEN CORRESPONDA:

Por este medio se hace constar que la **Ing. Yaneli Reséndiz Trejo**, participó en la presentación de los proyectos de investigación desarrollados dentro del Cuerpo Académico de Materiales Avanzados, para las diferentes visitas del sector estudiantil e industrial, realizadas en el **Parque Científico y Tecnológico**, durante el semestre enero-junio del año 2023.

Se extiende la presente para los fines y efectos a los que haya lugar.

A T E N T A M E N T E
"AMOR, ORDEN Y PROGRESO"

Ing. María Marivel Solís Barrera
Directora del Parque Científico y Tecnológico



Bld. Ciudad del Conocimiento Mza. 15 lote 2,
Santa Catarina, San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo,
México, C.P. 42162
Teléfono: (771) 71 72000 ext.
4520,4521,4522,4523 y 4524
pcyt@uaeh.edu.mx

www.uaeh.edu.mx

3.4 Reconocimiento como organizadora en el Segundo Congreso Estatal de Investigación en Ciencias de los Materiales

Desempeñando el cargo de vicepresidenta de capítulo estudiantil UAEH-SMMater.



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

La Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo a través del Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería

otorga el presente

RECONOCIMIENTO

a la

Ing. Yaneli Reséndiz Trejo

Por su participación como Vicepresidenta del Segundo Congreso Estatal de investigación en Ciencias de los Materiales efectuado de manera virtual y organizado por el Capítulo Estudiantil UAEH – SMMater durante los días 20 y 21 de abril de 2023.

Mineral de la Reforma, Hgo., a 21 de abril de 2023.

Atentamente
"Amor, Orden y Progreso"



Dr. Otilio Acevedo Sandoval
Director del Instituto de
Ciencias Básicas e
Ingeniería

Dr. Félix Sánchez de Jesús
Jefe del Área Académica de
Ciencias de la Tierra y
Materiales

Ing. Brayan Javier
Lorenzano Hernández
Presidente del Capítulo
Estudiantil UAEH - SMMater

Dr. Jesús González
Hernández
Presidente de la Sociedad
Mexicana de Materiales

Número de control: ICBI-D/R446/2023

P4. Premios

4.1 Primer lugar, con la presentación del cartel “Síntesis, caracterización y evaluación de nanopartículas dehidroxiapatita dopada con gadolinio”

Sexto Seminario Regional de Materiales Avanzados, UAEH -2022



otorgan el presente

Reconocimiento

a

Yaneli Reséndiz Trejo

Por haber obtenido el **primer lugar**, con la presentación del cartel “**Síntesis, caracterización y evaluación de nanopartículas de hidroxapatita dopada con gadolinio**” cuyos autores son: Y. Reséndiz Trejo, S. López Ortiz, M. I. Reyes Valderrama, D. Mendoza Anaya y V. Rodríguez Lugo, presentado el 6 de octubre 2022, durante el **VI Seminario Regional de Materiales Avanzados**, organizado por el Cuerpo Académico de Materiales Avanzados perteneciente al Área Académica de Ciencias de la Tierra y Materiales.

Mineral de la Reforma, Hgo., a 7 de octubre de 2022.

Atentamente
“Amor, Orden y Progreso”

Dr. Otilio Arturo Acevedo Sandoval
Director del Instituto de Ciencias
Básicas e Ingeniería

Dr. Ventura Rodríguez Lugo
Lider del Cuerpo Académico de
Materiales Avanzados

Dr. Félix Sánchez De Jesús
Jefe de Área Académica de
Ciencias de la Tierra y Materiales



ICBI Número de control: ICBI-D/R1733/2022

