



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY

“Desarrollo de nanopartículas para aplicación en terapia fotodinámica”

Romina Zaruhi Keuchkerian García

Tesis de Maestría

Presentada como uno de los requisitos para el título de

Magister

Programa de Posgrado en Química de la Facultad de Química
Universidad de la República
Programa de Desarrollo de Ciencias Básicas
Abril 2023

***“Desarrollo de nanopartículas para aplicación en
terapia fotodinámica”***

Dr. Eduardo Mendez (Presidente)

Dr. Javier Pereyra

Dr. Ricardo Costa de Santana

Dra. María Eugenia Pérez (Directora)

Dr. Wilner Martínez-López (Director)

Dr. Mauricio Rodríguez Chialanza (Tutor Académico)

Agradecimientos

En primera instancia, quisiera agradecer a mis directores de tesis, Mauricio Rodríguez, Maria Eugenia Pérez y Wilner Martínez-López por su gran apoyo y guía, la cual fue muy importante para mi en el transcurso de este trabajo. Además de su confianza y acompañamiento para incursionar en una nueva línea de investigación. Adicionalmente extendiendo estos agradecimientos a Ivana Aguiar que también me acompañó y asesoró a lo largo de toda la maestría.

Asimismo quisiera agradecer a mis compañeros de grupo por contribuir en distintas etapas del trabajo. A Álvaro Olivera por las imágenes de microscopías electrónicas de transmisión, a Heinkel Bentos Pereira por los diagramas de difracción de rayos X y a Germán Azcune por medidas de termoluminiscencia. Y al resto de mis compañeros, tanto del Área Radioquímica de la Facultad de Química como del Departamento de Desarrollo Tecnológico del CURE-Rocha.

Adicionalmente agradezco a Leopoldo Suescun (Cryssmat-Lab de la Cátedra de Física de la Facultad de Química) y Carolina Crisci (Departamento Modelización Estadística de Datos e Inteligencia Artificial (MEDIA) CURE) por su asesoramiento y colaboración en las pasantías realizadas a su cargo. Por una parte a Leopoldo por ayudar en el procesamiento de datos y refinamientos de las medidas de difracción de rayos X por el método de Rietveld. Por otra parte, a Carolina por su apoyo en el análisis estadístico presentado en este trabajo.

También quisiera agradecer a Ricardo Santana, del Instituto de Física en la Universidad Federal de Goiás, Goiania, Brasil, por permitirme visitar su laboratorio y su gran colaboración en las medidas de reflectancia y luminiscencia que se presentan en este trabajo. Además de su apoyo en toda mi estancia en Goiania.

Extendiendo mis agradecimientos a Ricardo Faccio del Área de Física de la Facultad de Química por las simulaciones y su asesoramiento.

Quisiera agradecer adicionalmente a Ricardo Marotti y Paulo Valente, del Instituto de Física de la Facultad de Ingeniería de la Udelar por su colaboración en el estudio de las propiedades ópticas de las muestras obtenidas en este trabajo.

También agradezco a Valtencir Zucolotto del Grupo de Nanomedicina y Nanotoxicología del IFSC-USP, por permitirme realizar experimentos en su laboratorio. Adicionalmente agradezco profundamente a Prof. Andrea Camargo, Prof. Helmut Eckert y Prof. Valmor Roberto Mastelaro, también IFSC-USP por su gran asesoramiento y colaboración en las discusiones de resultados de la tesis.

Agradezco a Facultad de Química por el uso de los equipos Espectrofotómetro de infrarrojo de transformada de Fourier (Shimadzu IRPrestige-21), Fluorímetro (Shimadzu, RF-5301PC) y el espectrómetro UV/VIS (Shimadzu UV 2600). También se agradece al Área de Fisicoquímica de la Facultad de Química por el uso del accesorio DiffusIR Pike Technology acoplado para reflectancia difusa y a Jorge Gancheff del Área Inorgánica de la Facultad de Química por el uso del equipo de esfera integradora para medidas de reflectancia con muestras sólidas. Adicionalmente a todos los docentes y funcionarios TAS de la Facultad de Química que colaboraron de alguna forma en este trabajo.

Agradezco también a la Agencia Nacional de Innovación e Investigación (ANII), a la Comisión Sectorial de Investigación Científica (CSIC), la Comisión Académica de Posgrado (CAP) y al Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas (PEDECIBA) por el apoyo económico que brindaron para realizar este trabajo.

Por último y no menos importante quisiera agradecer profundamente el apoyo de toda mi familia y de mis amistades que han sido un gran sostén para mi siempre y en especial en el transcurso de este trabajo.

Resumen en español

El cáncer es una de las causas principales de muerte en todo el mundo, siendo el responsable de casi 10 millones de fallecimientos en 2020. Las terapias de uso más común para el tratamiento de varios tipos de cáncer son la quimioterapia y la radioterapia, y ampliamente conocidos son sus efectos secundarios. Buscando minimizar estos efectos y aumentar la eficacia de estas terapias, se investiga constantemente en el desarrollo de nuevas alternativas de tratamiento. Una de estas últimas es la terapia fotodinámica, que se considera un tratamiento prometedor y poco invasivo, y que actualmente se utiliza en el tratamiento de ciertos tipos de neoplasmas. La terapia fotodinámica involucra tres componentes; una fuente de luz específica, un fotosensibilizador y un sustrato (células) que contiene oxígeno y que al interaccionar con el fotosensibilizador produce especies reactivas de oxígeno, las cuales son citotóxicas. Debido a los fotosensibilizadores disponibles, se utiliza en general radiación de la región UV-visible en el tratamiento de cáncer de piel o de otras enfermedades superficiales, lo que limita su posible aplicación a zonas más profundas. En esta tesis se estudia la posibilidad utilizar nanopartículas de fluoroperoskitas (matriz KMgF_3) dopadas con Tierras Raras y con Metales de Transición que confieren la propiedad de conversión ascendente y por tanto la utilización de radiación IR de mayor penetración. Para ello, las nanopartículas fueron sintetizadas mediante el método solvotérmico. Se estudiaron distintas condiciones de síntesis y a partir del análisis del tamaño de partícula usando la técnica de difracción de rayos X y la microscopía electrónica de transmisión, se establecieron, utilizando herramientas estadísticas, las mejores condiciones de síntesis que permiten tener un tamaño de partícula menor a 50 nm. Esto demuestra que son adecuadas para la aplicación deseada. Posteriormente se prepararon nanopartículas dopadas con Eu^{3+} , Mn^{2+} , Nd^{3+} . Las propiedades ópticas de estas nanopartículas dopadas fueron estudiadas mediante reflectancia difusa, espectros de excitación y emisión correspondientes. A partir del análisis de los resultados se demostró el proceso de conversión ascendente en las muestras dopadas con Nd^{3+} y la emisión característica de Mn^{2+} necesarias para la aplicación. El sistema elegido permitiría ser utilizado en la preparación de nanopartículas para aplicaciones en la terapia fotodinámica.

Abstract

Cancer is one of the leading causes of death worldwide, responsible for almost 10 million deaths in 2020. The most commonly used therapies for treating various types of cancer are chemotherapy and radiotherapy, and their side effects are widely known. New treatment alternatives are constantly being investigated, seeking to minimize these effects and increase the effectiveness of these therapies. One of the latter is photodynamic therapy, which is considered a promising and minimally invasive treatment and is currently used in treating certain types of neoplasms. Photodynamic therapy involves three components; a specific light source, a photosensitizer, and a substrate (cells) that contains oxygen and which, when interacting with the photosensitizer, produces reactive oxygen species, which are cytotoxic. Due to the available photosensitizers, radiation from the UV-visible region is generally used to treat skin cancer or other superficial diseases, which limits its possible application to deeper areas. In this Thesis, the possibility of using fluoroperovskite nanoparticles (KMgF_3 matrix) doped with Rare Earths and Transition Metals that confer the upconversion property and, therefore, the use of more penetrating IR radiation is studied. For this, the nanoparticles were synthesized using the solvothermal method. Different synthesis conditions were studied, and from the particle size analysis using the X-ray diffraction technique and transmission electron microscopy, the synthesis conditions allow having a particle size smaller than 50nm (suitable for the desired application). Subsequently, nanoparticles doped with Eu^{3+} , Mn^{2+} , and Nd^{3+} were prepared. The optical properties of these doped nanoparticles were studied using diffuse reflectance, corresponding excitation, and emission spectra. From the analysis of the results, the upconversion process in the samples doped with Nd^{3+} and the characteristic emission of Mn^{2+} necessary for the application were demonstrated. The chosen system would allow it to be used to prepare nanoparticles for applications in photodynamic therapy.

Tabla de contenidos

1. Capítulo 1. Antecedentes.....	6
1.1. Actualidad del cáncer y sus terapias.....	6
1.2. Terapia Fotodinámica y sus usos en clínica.....	7
Referencias.....	7
2. Capítulo 2. Contextualización del problema.....	8
2.1. Terapia fotodinámica y sus limitaciones.....	8
2.2. Fotosensibilizador.....	9
2.3. Reacción fotoquímica en la TF.....	10
2.4. Conversión Ascendente (CA).....	11
2.5. Nanopartículas fluoro-perovskitas con propiedad CA.....	17
2.6. Síntesis de Nanopartículas.....	18
2.7. Estabilidad de las Nps y agentes estabilizantes (AE) biocompatibles.....	20
Referencias.....	21
3. Capítulo 3. Objetivo.....	27
3.1. Objetivo general y específicos.....	27
4. Capítulo 4. Parte experimental.....	27
4.1. Reactivos.....	27
4.2. Síntesis de nanopartículas de KMgF_3	27
4.3. Diseño experimental y estadísticos.....	29
4.4. Escalado de la síntesis.....	31
4.5. Cambio de agente estabilizante.....	31
4.6. Nanopartículas de KMgF_3 dopadas.....	32
4.6.1. Nanopartículas $\text{KMgF}_3:\text{Ln}$ ($\text{Ln}=\text{Eu}^{3+}, \text{Nd}^{3+}$).....	32
4.6.2. Nanopartículas $\text{KMg}_{(100-x)}\text{F}_3:\text{xMn}^{2+}$	32
4.7. Caracterizaciones.....	33
4.7.1. Difracción de rayos-X de polvo (XRD).....	33
4.7.2. Microscopía Electrónica de Transmisión de Alta Resolución (HR-TEM) y espectroscopia de dispersión de energía (EDS).....	33
4.7.3. Reflectancia difusa.....	33
4.7.4. Fotoluminiscencia (PL).....	34
4.7.5. Espectroscopía de fotoelectrones de rayos X (XPS).....	34
4.7.6. Espectroscopia FTIR difusa.....	35
4.7.7. Termogravimetría (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC).....	35
4.7.8. Simulaciones Numéricas.....	35
Referencias:.....	36
5. Capítulo 5. Resultados y discusión.....	38
5.1. KMgF_3	38
5.1.1. Caracterización por XRD, TEM, TGA y XPS.....	38
5.1.2. Análisis estadístico.....	47
5.1.3. Escalado de síntesis.....	51
5.1.4. Cambio de agente estabilizante.....	52
5.2. $\text{KMgF}_3: z\%\text{Eu}^{3+}$	61

5.2.1. KMgF_3 : $z\%\text{Eu}^{3+}$ ($z=1,3$ y 5).....	61
6.2.2. Calcinación.....	65
5.2.3. Caracterizaciones ópticas de las muestras calcinadas.....	67
5.3. KMgF_3 : $y\%\text{Nd}^{3+}$	69
5.3.1. XRD y TEM.....	69
5.3.2. Caracterizaciones ópticas.....	71
5.4. $\text{KMg}_{(100-x)}\text{F}_3$: $x\text{Mn}^{2+}$	74
5.4.1. $\text{KMg}_{(100-x)}\text{F}_3$: $x\text{Mn}^{2+}$ ($x=1,2,3,4,5$).....	74
5.4.1.1. XRD, TEM y XPS.....	74
5.4.1.2. Caracterizaciones ópticas.....	77
5.4.2. $\text{KMg}_{(100-x)}\text{F}_3$: $x\text{Mn}^{2+}$ ($x=5,15,20$) y variación de KOH.....	82
Tabla 7. Comparación de tamaños estimados por las técnicas XRD y TEM para las muestras sintetizadas con diferentes cantidades de KOH.....	85
5.4.2.1. Caracterizaciones ópticas.....	85
Referencias.....	89
6. Capítulo 6. Conclusiones.....	94
7. Capítulo 7. Trabajo Futuro.....	96
8. Capítulo 8. Difusión científica.....	97
8.1. Publicaciones científicas en revistas arbitradas.....	97
8.2. Presentación en congresos.....	97
Anexo.....	97
Tabla A1. Data de refinamiento de XRD para el diseño experimental de síntesis de nanopartículas de KMgF_3	98
Tabla A2. Medidas de TG, mismas condiciones de síntesis 160°C y 24h.....	99
Tabla A3. Resumen de bibliografía de síntesis solvotérmica.....	102
Referencia.....	105

Lista de figuras

Figura 1: Cantidad de documentos publicados por año relacionados con cáncer y su terapia. Gráfico modificado de la base de datos Scopus®.....	7
Figura 2: Esquema del uso de las UCNps para la TF en tumores no superficiales.....	9
Figura 3: Diagrama de Jablonski que muestra los diversos modos de excitación y relajación en un cromóforo: (A) excitación; (B) fluorescencia; (C) cruce entre sistemas; (D) fosforescencia; (E) transferencia de energía no radiativa a oxígeno singulete; (F) oxidación del sustrato por oxígeno singulete; (G) conversión interna. Figura editada de [8].....	10
Figura 4: niveles de energía degenerados de iones de tierras raras. ΔE corresponde al orden de desdoblamiento en energía de los niveles. Imagen adaptada de la tesis de Tássia De Souza[16].....	13
Figura 5: Gráfico de la función de distribución para orbitales atómicos 4f, 5s, 5p, 5d, 5f, 6s, 6p, y 6d, ilustración modificada [18].....	14
Figura 6: niveles de energía de los iones TR en un cristal LnCl_3 para el grupo 4f.....	15
Figura 7: diagrama de Tanabe-Sugano para MT de configuración d^5 , la región marcada en el diagrama corresponde a un entorno octaédrico [13,34].....	16
Figura 8: Esquema básico de síntesis solvotérmica con estrategia LSS.....	20
Figura 9: Esquema de síntesis utilizado [1].....	29

Figura 10: Representación del refinamiento de las muestras obtenidas con la fase KMgF_3 (Pm-3m) condición de síntesis a) 160°C , 24h, 0.0262 g de NH_4F y 0.0481 g de MgCl_2 , b) 200°C , 6h, 0.0526 g de NH_4F y 0.0481g de MgCl_2	40
Figura 10: imágenes a y b TEM y HR-TEM de una muestra representativa de KMgF_3 (160°C , 6h, 0,0262 g de NH_4F y 0,0481g de MgCl_2), respectivamente y c histograma correspondiente a la distribución del tamaño de partícula.....	42
Figura 11: imágenes a y b TEM y HR-TEM de una muestra (200°C , 6h, 0.0526 g de NH_4F y 0.0481 g de MgCl_2) representativa de las muestras obtenidas con exceso de NH_4F , y c histograma correspondiente a la distribución del tamaño de partícula.....	43
Figura 12: espectro de dispersión de energía de rayos X representativo de las muestras KMgF_3 (200°C , 6h, 0.0526 g de NH_4F y 0.0481 g de MgCl_2).....	44
Figura 13: correlación del tamaño estimado por las técnicas XRD y TEM.....	44
Figura 14: gráfico representativo de termogravimetría en atmósfera de N_2 de una muestra de KMgF_3 (160°C , 6h, 0.0526 g de NH_4F y 0.0481g de MgCl_2) (a), su derivada (b) y del ácido oleico (c), su derivada (d). Para mayor comodidad se grafica la derivada hacia arriba.....	46
Figura 15: espectro XPS de la muestra KMgF_3	47
Figura 16: visualización del modelo de Regresión Lineal mediante el gráfico de la interacción Temperatura: MgCl_2 vs el tamaño de partícula (XRD), manteniendo constantes las otras variables predictoras. Gráfico generado en Rstudio[4].....	49
Figura 17 : a) estructura del ácido oleico, b) espectros FTIR de las nanopartículas KMgF_3 y del ácido oléico.....	54
Figura 18: a) estructura del PVP, b) espectros FTIR del PVP y de las nanopartículas después del cambio de AE (KMgF_3 -PVP) con las bandas asignadas.....	56
Figura 19: gráfico del coeficiente de absorción para una de las muestras KMgF_3 (160°C , 24h) y del ácido oleico.....	58
Figura 20: espectro del coeficiente de absorción de KMgF_3 simulado utilizando el código VASP, detalles en la sección 5.7.6.....	59
Figura 21: espectro de emisión de la muestra KMgF_3 , $\lambda_{\text{exc}}=396$ nm.....	60
Figura 22: diagrama de difracción de rayos-X en polvo de muestras de 0,1,3,5% de Eu^{3+} , síntesis a 160°C y 24 h.....	62
Figura 23: coeficiente de absorción de las muestras KMgF_3 :z% Eu^{3+} (z=0,1,3 y5).....	62
Figura 24: espectros de emisión luminiscente a) 1% Eu^{3+} , b) 3% Eu^{3+} y c) 5% Eu^{3+} con diferentes λ_{exc} y d) comparación de la señal luminiscente de las tres concentraciones de Eu^{3+} con $\lambda_{\text{exc}}=394$ nm.....	65
Figura 25: diagrama de difracción de rayos-X de la muestra de 5% de Eu^{3+} calcinadas.....	67
Figura 26: coeficiente de absorción de las muestras KMgF_3 :z% Eu^{3+} (z=1 y 3) después de la calcinación.....	67
Figura 27: espectros de emisión luminiscente de KMgF_3 :1% Eu^{3+} antes y después de calcinar, $\lambda_{\text{exc}}=394$ nm.....	68
Figura 28: diagramas de difracción de rayos X correspondientes a las muestras dopadas con 0, 3, 4 y 5% de Nd en exceso.....	70
Figura 29: a imagen de TEM y b espectro de dispersión de energía de rayos X, ambos de la muestra KMgF_3 :4(%) Nd^{3+}	71
Figura 30: coeficiente de absorción para las muestras dopadas con Nd^{3+}	72
Figura 31: a) espectro normalizado de emisión luminiscente de las muestras dopadas con Nd^{3+} excitando con un láser de 804 nm y b) niveles de energía del Nd^{3+} en un entorno cristalino (LnCl_3) con posibles emisiones luminiscentes a partir de la absorción de dos o tres fotones de 795 nm. Imagen modificada de [29].....	73
Figura 32: a diagramas de difracción de rayos-X correspondientes a las muestras dopadas	

con 0,1,3 y 4% de Mn, b zoom en la región angular 30-34°.....	75
Figura 33: gráfico de comparación del volumen de celda (con su error de cálculo correspondiente) en función de la concentración de Mn ²⁺	75
Figura 34: a) imagen de TEM y b) espectro de dispersión de energía de rayos X, ambos de la muestra KMgF ₃ :4(%)Mn ²⁺	76
Figura 35: espectroscopía Fotoelectrónica de Rayos X de la muestra de 5% de Mn ²⁺	77
Figura 36: coeficiente de absorción de las muestras KMg _(100-x) F ₃ : x%Mn ²⁺ (x=0, 1, 2, 3, 4 y 5) a partir de medidas de reflectancia difusa realizadas en Facultad de Química.....	78
Figura 37: espectro de emisión luminiscente de las muestras KMg _(100-x) F ₃ : x%Mn ²⁺ (x=1, 3, 4 y 5), λ _{exc} =395 nm. Medidas realizadas en UFG-Brasil.....	79
Figura 38: esquema de síntesis con orden de agregado común en varios reportes [41,44-49].....	81
Figura 39: diagramas de XRD de las muestras de KMnF ₃ obtenidas con la síntesis reportada en la parte experimental (síntesis inicial) y utilizando el esquema de síntesis de la Figura 38 (Orden de síntesis).....	82
Figura 40: Diagramas de difracción de rayos-X correspondientes a las muestras dopadas con 5% de Mn ²⁺ y variando la cantidad de KOH.....	83
Figura 41: a) Diagramas de difracción de rayos-X correspondientes a las muestras dopadas con 5, 15 y 20% Mn y 3 mmol de KOH, a) b) zoom en la región angular 30-34°.....	84
Figura 42: coeficiente de absorción de las muestras con diferente orden de agregado de reactivo, esquema de la Figura 38.....	86
Figura 43: coeficiente de absorción de muestras dopadas con 5% de Mn ²⁺ con diferente concentración de KOH.....	87
Figura 44: coeficiente de absorción de muestras con a) 5,15 y 20% de Mn y 3 y 6 mmol de KOH y b) zoom en la región 300-500 nm.....	87
Figura 45: espectros de emisión (a,c) y excitación (b,d) luminiscente de las muestras con 5,15 y 20% de Mn y 3 y 6 mmol de KOH.....	89
Figura A1: difractogramas del reactivo NH ₄ F en envase de a) vidrio y b) plástico.....	99
Figura A2: Espectros FTIR de las nanopartículas antes (KMgF ₃ -Síntesis solvotérmica) y después del cambio de AE (KMgF ₃ -cambio de agente estabilizante) con bandas asignadas. 100	
Figura A3: espectros de excitación para las transiciones ⁵ D ₀ -> ⁷ F ₂ y ⁵ D ₀ -> ⁷ F ₁ de las muestras de Eu ³⁺ a 1%, b 3% y c 5%.....	101
Figura A4: diagramas de cromaticidad CIE Commission Internationale de l'Eclairage 1931, para las muestras dopadas con Eu ³⁺ a) 1%, b) 3% y c) 5.....	101

Lista de tablas

Tabla 1. Diseño experimental factorial de la síntesis de nanopartículas de KMgF ₃	29
Tabla 2. Análisis de varianza del modelo de regresión lineal.....	49
Tabla 3. Predicciones del modelo e intervalos de confianza (IC) correspondientes con un nivel de confianza del 95 % de todas las condiciones experimentales de síntesis de KMgF ₃	52
Tabla 4. Escalado de la síntesis de KMgF ₃	53
Tabla 5. Bandas asignadas y modos de vibración correspondientes.....	54
Tabla 6. Bandas asignadas y modos de vibración correspondientes.....	56
Tabla 7. Comparación de tamaños estimados por las técnicas XRD y TEM para las muestras sintetizadas con diferentes cantidades de KOH.....	86

Tabla A1. Data de refinamiento de XRD para el diseño experimental de síntesis de nanopartículas de KMgF_3	99
Tabla A2. Medidas de TG, mismas condiciones de síntesis 160°C y 24h.....	100
Tabla A3. Resumen de bibliografía de síntesis solvotérmica.....	103

1. Capítulo 1. Antecedentes

1.1. Actualidad del cáncer y sus terapias

El cáncer es una de las causas principales de muerte en todo el mundo, responsable de casi 10 millones de fallecimientos en 2020 [1]. Las terapias de uso más común para el tratamiento de varios tipos de cáncer son la quimioterapia y la radioterapia, y ampliamente conocidos son sus efectos secundarios. Buscando minimizar estos efectos y aumentar la eficacia de estas terapias, se investiga constantemente en el desarrollo de nuevas alternativas de tratamiento. El gran incremento, hasta la fecha, de artículos publicados relacionados con terapias alternativas de cáncer es significativamente notorio y se puede observar en la Figura 1. Estos temas preocupan especialmente al Grupo de Desarrollo de Materiales y Estudios Ambientales (GDMEA), donde se llevó a cabo esta Maestría, y se ha incursionado en ellos recientemente, precisamente en el desarrollo de nanopartículas sensibilizadoras para radioterapia [2]. En el trabajo que concierne a la Maestría nos enfocaremos en la terapia fotodinámica (TF), otra terapia alternativa cuyo interés ha aumentado en los últimos años debido a su potencial uso y a que ya hay tratamientos aprobados por la FDA.

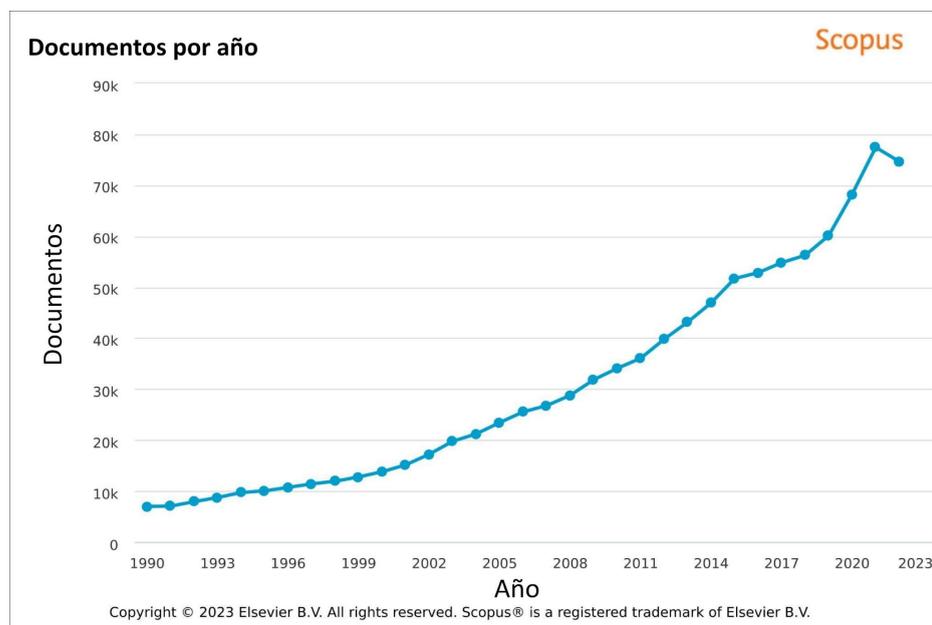


Figura 1: Cantidad de documentos publicados por año relacionados con cáncer y su terapia. Gráfico modificado de la base de datos Scopus®.

1.2.Terapia Fotodinámica y sus usos en clínica

La TF es una modalidad de tratamiento de enfermedades malignas y pre-malignas que se remonta a la antigüedad. Se considera un método de tratamiento prometedor con ventajas sobre las terapias tumorales convencionales, como efectos secundarios leves, toxicidad acumulada mínima, excelentes resultados funcionales y estéticos, tratamiento preciso del área a tratar y que además minimiza el daño a los tejidos normales vecinos, con una regresión tumoral óptima a largo plazo [3]. Las ventajas de esta terapia anteriormente mencionadas han permitido ampliar la gama de enfermedades objetivo. Por lo tanto, la TF se ha utilizado clínicamente para el tratamiento de diversas enfermedades (por ejemplo, cáncer, acné y degeneración macular relacionada con la edad) [4].

La TF involucra tres componentes claves: 1) una fuente de luz específica (que proporciona energía), 2) una molécula llamada fotosensibilizador (FS), que absorbe la energía proveniente de la radiación incidente para llevar a cabo una reacción fotodinámica específica, y 3) sustratos que contienen oxígeno (oxígeno molecular, agua) que, al interaccionar con los FS activados producen especies reactivas de oxígeno (ROS, "reactive oxygen species"), las cuales son citotóxicas [5][1]. Las ROS oxidan importantes biomoléculas (por ejemplo, proteínas, lípidos y ácidos nucleicos) y organelos intracelulares y destruyen células anormales o microorganismos, además inducen apoptosis o necrosis celular y dañan la matriz extracelular [4][2].

Referencias

- [1] H. Sung *et al.*, "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 71, no. 3, pp. 209–249, May 2021, doi: 10.3322/caac.21660.

- [2] M. Isabel Galain, "Estudio de materiales nanoestructurados como potenciales radio-sensibilizadores para terapia de cáncer," Maestría, Facultad de Química, 2019.
- [3] L. Cheng, C. Wang, L. Feng, K. Yang, and Z. Liu, "Functional nanomaterials for phototherapies of cancer," *Chemical Reviews*, vol. 114, no. 21. American Chemical Society, pp. 10869–10939, Nov. 12, 2014. doi: 10.1021/cr400532z.
- [4] J. Kim, Y. um Jo, and K. Na, "Photodynamic therapy with smart nanomedicine," *Archives of Pharmacal Research*, vol. 43, no. 1. Pharmaceutical Society of Korea, pp. 22–31, Jan. 01, 2020. doi: 10.1007/s12272-020-01214-5.
- [5] Abdel-Kader and M. H., Eds., *Photodynamic Therapy: from theory to applications*. Springer, 2014.

2. Capítulo 2. Contextualización del problema

2.1. Terapia fotodinámica y sus limitaciones

El nivel de profundidad en la piel que alcanza la TF depende de la longitud de onda utilizada para la excitación del FS. En general, se utiliza radiación de la región UV-visible en el tratamiento de cáncer de piel o de otras enfermedades superficiales [1] debido a que la excitación del FS se hace con luz de esa longitud de onda. Por ejemplo, la profundidad de penetración de la luz roja (645-700 nm), rango del espectro visible de mayor penetración en el tejido biológico, es solo de 1 a 3 mm, lo que imposibilita el tratamiento de tumores sólidos o profundos [2]. Por otro lado, la región del infrarrojo cercano (NIR), comprendida entre 700 y 1300 nm se conoce como la "ventana biológica", ya que presenta una gran profundidad de penetración. Sin embargo, por encima de 950 nm la absorción por parte del agua se vuelve muy importante y esta penetración en el tejido biológico disminuye considerablemente [3]. Por este motivo se han desarrollado FS con absorción en el rango 790-810 nm, pero han mostrado una eficiencia de generación de ROS baja [1].

Si bien se ha avanzado en el desarrollo de nuevos FS para aplicaciones en la región del infrarrojo, una estrategia alternativa que permitiría el uso de FS ya aprobados que absorben radiación de la región visible, es el desarrollo de nanopartículas (Nps) con la propiedad de conversión ascendente (CA) [4] que interactúen localmente con el FS. En la Figura 2 se muestra un esquema del uso de las UCNps (término del inglés, upconverting nanoparticles) para tratamiento de tumores profundos con TF.

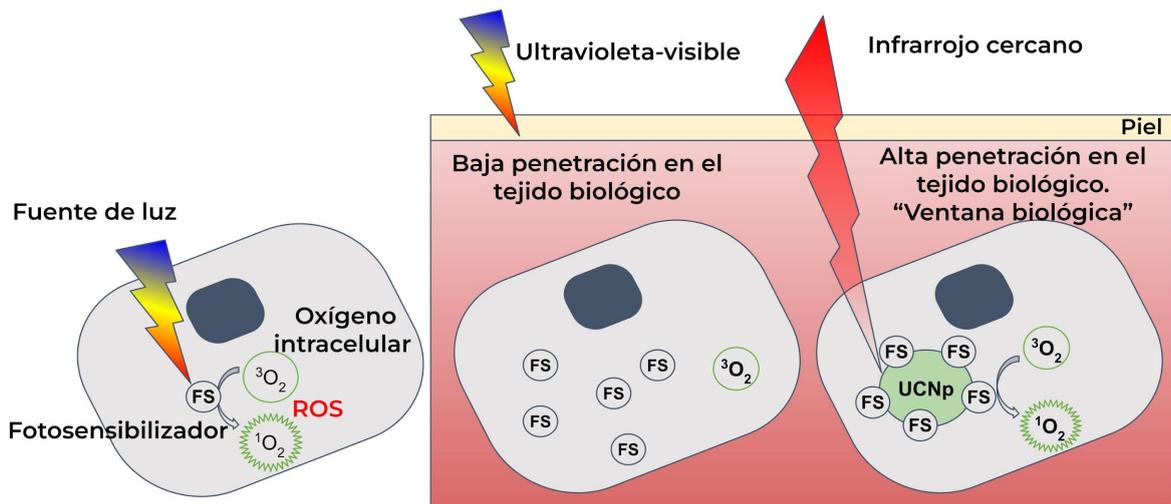


Figura 2: Esquema del uso de las UCNps para la TF en tumores no superficiales.

2.2. Fotosensibilizador

Existen algunos FS aprobados por la US Food and Drug Administration (FDA) para su uso en TF como es el caso de la pre-droga ácido 5-aminolevulínico (ALA o Levulan®), que presenta varias ventajas frente a otros FS. Además de su bajo costo es una molécula hidrofílica, presenta mayor selectividad por las células cancerosas y posee una fotosensibilidad concomitante reducida, lo que lleva a un mínimo daño en el tejido circundante [3]. Esta molécula es una pre-droga que se convierte en el fotosensibilizador protoporfirina IX (PpIX) mediante la vía biosintética hemo, mayoritariamente en células cancerígenas. Si bien el máximo de absorción del PpIX se encuentra a 405 nm, también presenta una banda más débil a 635 nm, y como ventaja esta longitud de onda tiene mejor penetración en el tejido biológico que la de 405 nm [5]. Esta molécula es actualmente estudiada para la TF, por ejemplo, se ha reportado una alta eficacia para el tratamiento de glioma mediante el ALA unido a

nanoplateformas [6] y la evaluación de la eficacia diagnóstica de la citología urinaria fluorescente inducida por 5-ALA para el carcinoma urotelial [7], entre otras. Por lo tanto, en base a reportes bibliográficos, este FS podría ser utilizado para funcionalizar las UCNps.

2.3.Reacción fotoquímica en la TF

A continuación se muestra en la Figura 3 un ejemplo, utilizando un diagrama de Jablonski, de una reacción que genera oxígeno singlete a partir de la excitación de un cromóforo adecuado, como sería en nuestro caso, el FS [8].

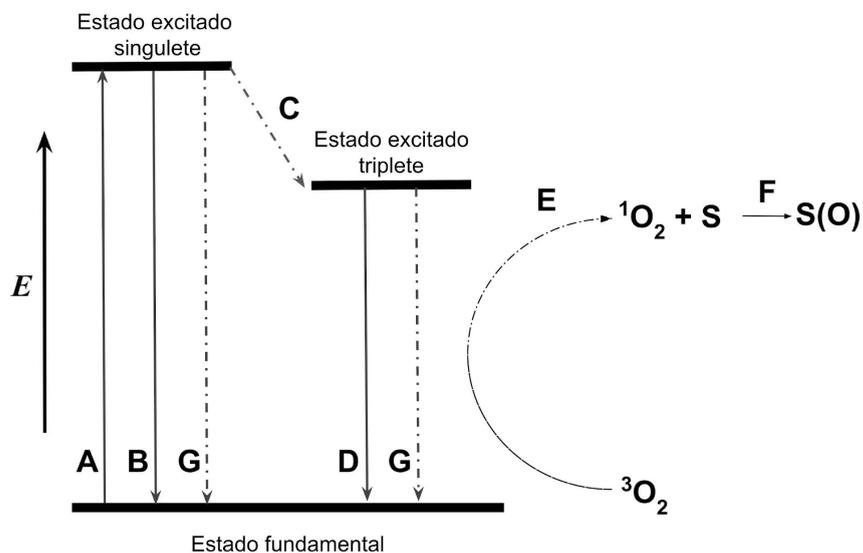


Figura 3: Diagrama de Jablonski que muestra los diversos modos de excitación y relajación en un cromóforo: (A) excitación; (B) fluorescencia; (C) cruce entre sistemas; (D) fosforescencia; (E) transferencia de energía no radiativa a oxígeno singlete; (F) oxidación del sustrato por oxígeno singlete; (G) conversión interna.

Figura editada de [8]

Al iluminar el cromóforo con luz de longitud de onda adecuada, éste absorbe energía y es excitado al nivel singulete. Esta transición está indicada como A en la Figura 3. El FS puede relajarse de nuevo al estado fundamental emitiendo un fotón mediante fluorescencia (transición indicada como B en la Figura 3) o decaer hasta el estado excitado triplete (transición C). A continuación, el cromóforo puede relajarse desde el estado excitado triplete al estado fundamental emitiendo un fotón mediante

fosforescencia (transición D) o transfiriendo energía a otra molécula (transición sin radiación) (transición E). De acuerdo a la mecánica cuántica, la transición radiativa y la transición singulete al triplete están prohibidas, ya que se requiere un cambio de espín de los electrones; sin embargo, estas transiciones ocurren en un grado muy pequeño. El cromóforo también puede perder energía a través de la conversión interna o transiciones sin emisión de radiación durante las colisiones con otras moléculas [9] (transición G). En ambientes oxigenados, el cromóforo transfiere fácilmente su energía al oxígeno molecular en estado fundamental ($^3\text{O}_2$) para producir oxígeno singulete ($^1\text{O}_2$) que puede reaccionar con sustratos orgánicos, iniciando el daño deseado en las células en el caso de la TF.

2.4. Conversión Ascendente (CA)

La CA es un proceso que consiste en la absorción secuencial de dos o más fotones de menor energía (por ejemplo, de la región NIR), que mediante un mecanismo de transferencia conduce a la emisión de luz a una longitud de onda más corta, es decir de mayor energía (por ejemplo, en el rango visible) [10]. Este fenómeno se observa en determinados iones o moléculas ópticamente activas (generalmente se los denomina dopantes). Las especies más estudiadas con este fin han sido hasta el momento las tierras raras (TR) y, ya hace unos años, se exploran nuevas estrategias para obtener procesos similares utilizando metales de transición (MT) [11][12]. Para que el proceso de CA sea eficiente, estos dopantes deben estar alojados en entornos cristalinos adecuados, con una baja energía de vibración de red [13]. Este proceso será utilizado para la excitación del FS.

Las tierras raras son 15 elementos que provienen del grupo cuyos electrones de valencia se encuentran en los orbitales 4f, sus iones son en general trivalentes con una configuración electrónica $[\text{Xe}]4f^n$, con n de 0 (La^{3+}) a 14 (Lu^{3+}) y tienen un comportamiento químico similar que dificulta su separación. Sus sales trivalentes presentan en algunos casos fluorescencia en el rango visible o cercano, siendo este uno de los grandes motivos de su estudio en materiales con propiedades ópticas [14].

Las propiedades espectroscópicas de las TR tienen su fundamento en la configuración electrónica de estas especies. Para su estudio, se considera un átomo aislado con electrones independientes, sin interacciones entre ellos, solamente sometidos al potencial del núcleo, en analogía al modelo del átomo de hidrógeno. La solución de la ecuación de Schrödinger determina los números cuánticos n (número cuántico principal), l (número cuántico orbital), m_l (momento orbital) y m_s (momento de espín). Cada electrón se describe en función de estos cuatro números según la regla de exclusión de Pauli y de esta manera los electrones se distribuyen en distintos orbitales definiendo la configuración electrónica del átomo. Dado que no se consideran interacciones entre los diversos electrones esta configuración corresponde a un único nivel energético (Figura 4-A), y por lo tanto estos estados con la misma energía son denominados degenerados.

Si ahora además consideramos las interacciones entre los electrones, al distribuirlos entre los diversos niveles de energía de los orbitales 4f, se observará una separación de los estados degenerados (de igual energía) en diferentes niveles de energía, como se muestra en la Figura 4-B [12]. Los diversos niveles de energía, teniendo en cuenta estas interacciones electrostáticas, se denominan como $2S + 1$,

Figura 4-B, siendo L el momento angular orbital total dado por $L = \sum l_i$ y S el momento de spin total dado por $S = \sum S_i$ siendo i los electrones presentes en el orbital.

También se considera la interacción spin-orbita, que es la interacción del momento magnético de spin y el momento orbital, separando los niveles $2S + 1L$ mencionados. La representación de esos niveles se hace mediante la notación de Russel-Saunders $2S + 1L_J$, Figura 4-C, siendo J el momento orbital total $J = L + S$, $|L - S| \leq J = |L + S|$ [12].

En estudios de las propiedades ópticas de estos iones, se considera que los electrones están sometidos a un campo electrostático proveniente de la red, el cual es llamado campo cristalino. En estos casos, se asume que los electrones de

valencia del ion están localizados considerando a los iones del entorno como cargas puntuales.

La presencia del campo cristalino, puede modificar los niveles de energía, Figura 4-D, y las funciones de onda de los iones libres y la determinación de estas variaciones es el objetivo de la teoría del campo cristalino [15].

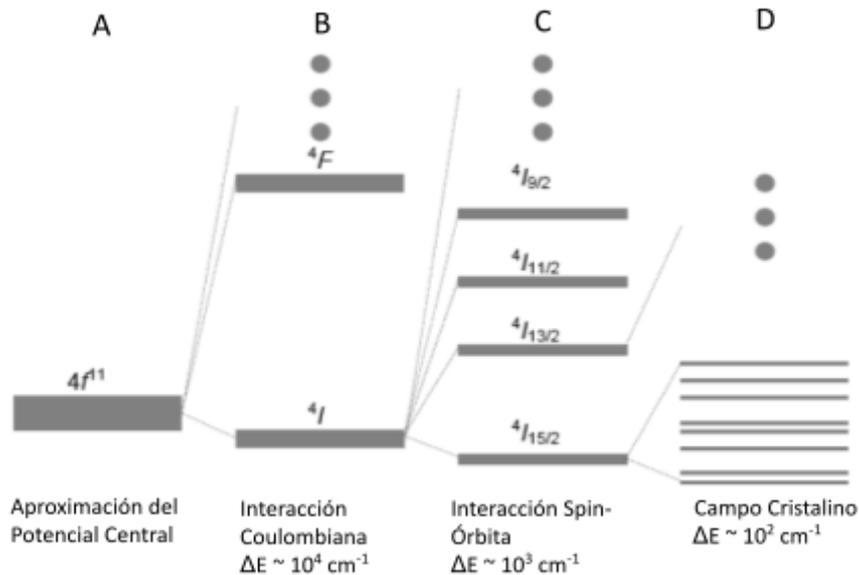


Figura 4: niveles de energía degenerados de iones de tierras raras. ΔE corresponde al orden de desdoblamiento en energía de los niveles. Imagen adaptada de la tesis de Tássia De Souza[16]. Las interacciones que se muestran son las electrostáticas (Coulombianas), la interacción spin-órbita y la teoría del campo cristalino.

Los iones trivalentes de tierras raras (TR^{3+}) pierden 2 electrones del orbital 6s. Los electrones de las orbitales 4f están más próximos del núcleo que los 5s y 5p (Figura 5), como estos dos últimos están completos blindan a los 4f incompletos de las interacciones con sus ligandos (iones unidos al ion TR^{3+}). Por esta razón, las líneas espectrales de absorción y emisión son muy similares en diferentes entornos [17].

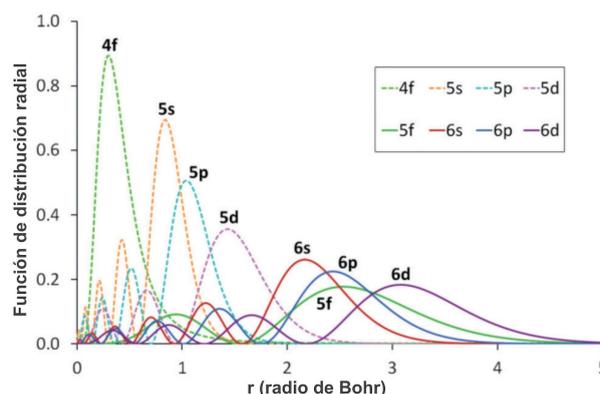


Figura 5: Gráfico de la función de distribución para orbitales atómicos 4f, 5s, 5p, 5d, 5f, 6s, 6p, and 6d, ilustración modificada [18].

En la Figura 6 se presentan los diagramas de energía de los niveles electrónicos característicos de las TR tierras raras.

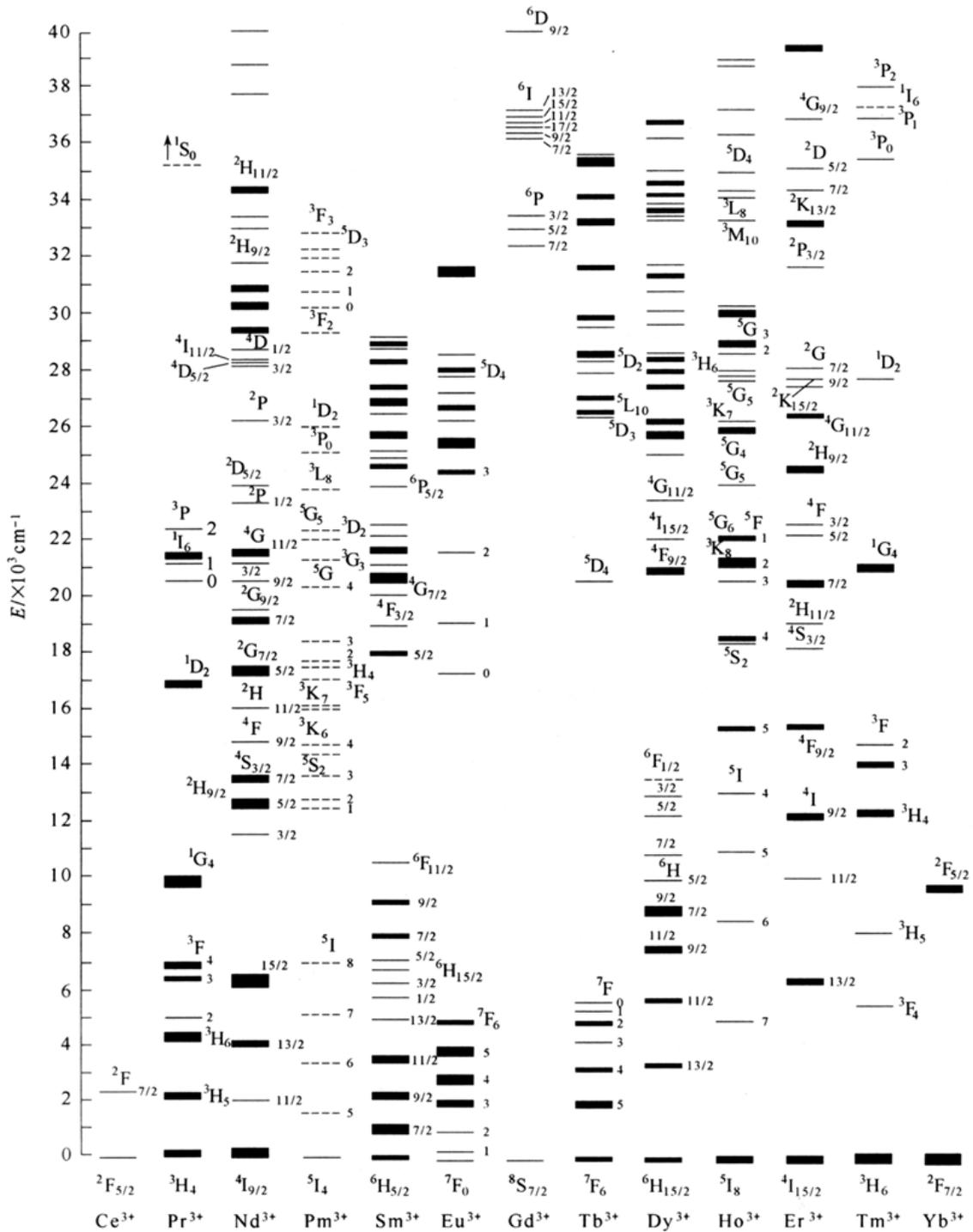


Figura 6: niveles de energía de los iones TR en un cristal LnCl_3 para el grupo 4f.

Por otro lado, el comportamiento óptico de MT (específicamente los iones de elementos del bloque d con orbitales d incompletos) y los iones d^0 es de gran interés para los procesos de CA. Las bandas de emisión luminiscentes de estos metales tienen la ventaja de poderse ajustar en función de la aplicación deseada, dado que los electrones más externos se ven muy afectados por el entorno químico que los rodea (Teoría del campo de los ligantes). Sin embargo, la CA de los MT y d^0 es generalmente ineficiente en comparación con las TR y por lo general se observa a temperaturas criogénicas. Este comportamiento es debido a la alta probabilidad de transición no radiativa de los iones MT y d^0 en el proceso de CA a medida que aumenta la temperatura [13]. El comportamiento de CA de los MT como Mn^{2+} , Cr^{3+} , Re^{4+} , V^{3+} , Mo^{3+} , Ni^{2+} y Ti^{2+} , como dopantes, ha sido ampliamente investigado [19-28].

Los diagramas de Tanabe-Sugano (TS) son usados, por lo general, para predecir las absorciones en el UV-Visible e IR de compuestos de coordinación. Con estos diagramas es posible determinar aproximadamente la energía de desdoblamiento del campo ligando ($10dq$ o Δ_o) que puede ser comparada con los resultados experimentales.

En este trabajo nos interesan las propiedades ópticas del MT, recientemente se ha reportado que el Mn^{2+} presenta emisiones luminiscentes a temperatura ambiente en perovskitas del tipo ABF_3 [29][30][19]. El manganeso tiene una configuración electrónica $[Ar]3d^54s^2$ y al perder 2 electrones queda con una configuración $[Ar]3d^5$, con un diagrama de TS para iones d^5 , Figura 7.

La emisión fotoluminiscente del ion Mn^{2+} normal ocurre desde el estado 4T_1 (4G) hasta el estado fundamental 6A_1 (6S). Esta transición depende en gran medida del campo cristalino de los ligandos, lo cual es apreciable en la diferencia característica entre la luminiscencia verde que normalmente se asocia con un entorno de coordinación tetraédrica, ${}^{IV}Mn^{2+}$ (es decir, menor intensidad de campo del ligando), y la luminiscencia naranja o roja del entorno octaédrico del ${}^{VI}Mn^{2+}$ (es decir, campo de ligando más fuerte) [30-33].

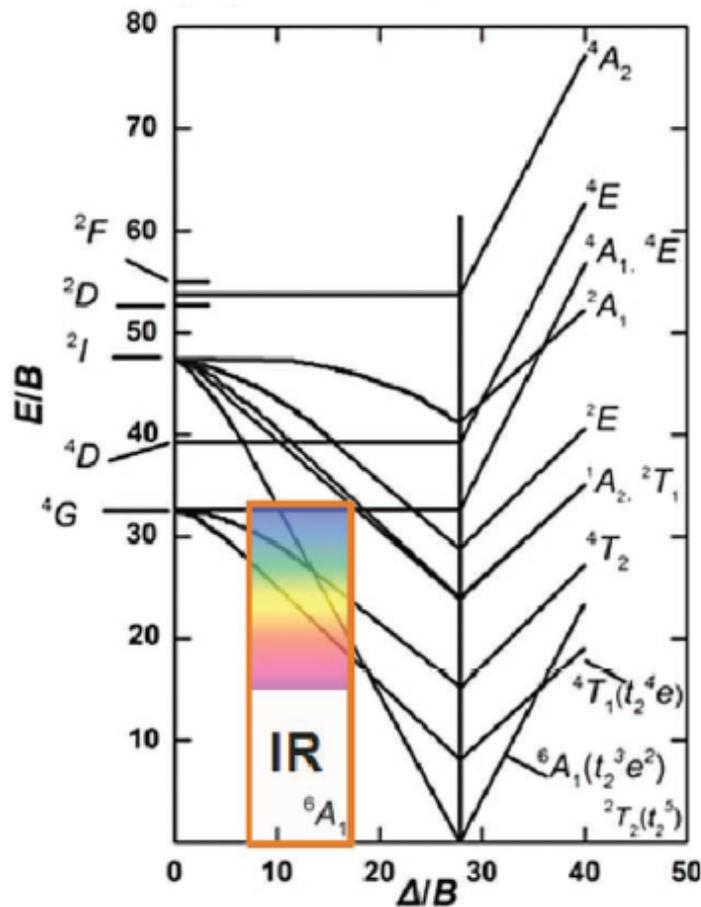


Figura 7: diagrama de Tanabe-Sugano para MT de configuración d^5 , la región marcada en el diagrama corresponde a un entorno octaédrico [13,34].

Como ya mencionamos en general los procesos de CA de los MT no son tan eficientes como en el caso de las TR, pero por otro lado, presentan la ventaja de poder modular la emisión entre verde y rojo y en general presentar menor costo y mayor abundancia. El proceso de CA de los iones TR-MT se beneficia de los niveles de energía metaestables específicos de las TR, independientemente del campo de ligando y los niveles de energía modulables de los MT, de forma que la selección de diferentes compuestos cristalinos y de sistemas de dopantes RT/MT da como resultado nuevas propiedades de CA. Un ejemplo es la utilización de fluoro-perovskitas con fórmulas ABF_3 o ABF_4 donde A es un metal alcalino: K, Rb, Cs, Na, Li y B es un MT: Cd, Mg, Mn, Zn, Sc, o un alcalinotérreo: Ca, Ba dopadas con MT para la emisión en el IR [35].

2.5. Nanopartículas fluoro-perovskitas con propiedad CA

Existen reportes recientes del desarrollo de Nps con propiedades de CA para su aplicación en TF, como es el caso de la estrategia de combinar Yb^{3+} , Nd^{3+} y Er^{3+} como dopantes en una fluorperovskita (KMnF_3). Mediante un diseño racional de estas Nps con estructuras “core shell” se logra una emisión en la región de 650 nm utilizando una fuente de excitación de 800 nm [36]. Adicionalmente se puede mencionar, el desarrollo de Nps $\text{NaGdF}_4:\text{Yb,Er}@ \text{NaGdF}_4:\text{Nd,Yb}$ para TF y diagnóstico simultáneo a través de bioimagen de fluorescencia [37], como también Nps $\text{KMnF}_3:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$ funcionalizadas con el FS ftalocianina de zinc (ZnPc) con una banda de absorción principal a 670 nm en busca de un método eficaz para matar bacterias resistentes a múltiples fármacos (MDR)[38].

Para cumplir con la funcionalidad prevista, el tamaño de las Nps deberá ser adecuado para ser introducidas en el torrente sanguíneo y alcanzar así las células que pueden ser objeto de una terapia. Existen reportes que muestran la dependencia de la internalización de las Nps en células con el tamaño de las partículas, donde se demuestra la importancia del control del tamaño para la aplicación deseada [39]. Un factor limitante para la internalización es el diámetro de los endosomas, ya que las vesículas pueden acomodar partículas de hasta aproximadamente 200 nm. Los endosomas son compartimentos dentro del citoplasma delimitados por una membrana simple de clatrina, que funcionan como transportadores de material en las células animales o fúngicas. Las vías de endocitosis mediadas por clatrina son predominantes para nanopartículas menores de 200 nm, y se ha demostrado tanto teóricamente como experimentalmente que las partículas de 50 nm se endocitan más eficientemente [40]. En función de esto último, se considera que tamaños menores a 100 nm serían adecuados para la aplicación propuesta.

2.6. Síntesis de Nanopartículas

Existen varios métodos para obtener Nps de materiales con propiedad de CA: termólisis, solvotérmico (incluye hidrotérmico), co-precipitación, sol-gel, etc. Los

métodos más frecuentemente empleados para ello son la termólisis y solvotérmico. En este sentido, se han obtenido Nps de NaLnF_4 (Ln: Ce, Pr, Nd, Sm, Tb, Dy, Ho, Y) empleando la termólisis en ácido oleico (OA), oleilamina (OLA) y octadeceno (ODE) [41]. En este procedimiento se emplean precursores organometálicos que se descomponen en solventes orgánicos de alto punto de ebullición, y se usan agentes encapsulantes (AE) para ayudar en el proceso. Controlando las variables experimentales como la temperatura, concentración de precursores, tiempo y surfactantes o encapsulantes se pueden obtener Nps con buena cristalinidad, pequeña distribución de tamaño y excelentes propiedades ópticas. En general el AE que queda unido a las Nps obtenidas por este método es miscible con solventes no polares, debiendo ser removido o intercambiado posteriormente si se quiere usar las Nps en solventes polares (como es el caso de la TF).

Otro método de síntesis, como el de “hot injection”, busca alcanzar una supersaturación alta muy rápido, para así generar una lluvia de núcleos que es esencial para la generación de Nps monodispersas. También se usan solventes no coordinantes como el ODE y AE como el OA y la OLA. La diferencia con la termólisis es que los precursores se preparan por separado y una solución en frío se inyecta en la otra a mayor temperatura. La formación de los núcleos se da por diferencia de solubilidad, aunque muchas veces es necesario un proceso posterior de precipitación con diferentes solventes. No se han encontrado reportes directos que usen este método para la obtención de Nps con propiedad de CA, por lo que es interesante ahondar en este tema.

Por otro lado, el método solvotérmico es ampliamente conocido, las reacciones ocurren a alta presión y temperatura. También se emplean AE que se unen a los cationes metálicos y regulan de esta manera su disponibilidad en la solución. Controlan entonces el tamaño, fase cristalina y morfología. A diferencia del método termolítico, en el caso del método solvotérmico, se podrían usar AE que ya fueran útiles para la aplicación final (como lo pueden ser AE biocompatibles como el polietilenglicol (PEG) o la polivinilpirrolidona (PVP)), evitando de esta manera el paso posterior de intercambio de AE. Con este método se han obtenido Nps de NaYF_4 , NaLaF_4 , KMnF_4 , entre otras [42-46]

Una estrategia, para el control de tamaños de nanopartículas, planteada para el método solvotérmico es el proceso líquido-sólido-solución (LSS), el cual se basa en un mecanismo general de transferencia y separación de fases que se produce en las interfaces de las fases líquida, sólida y de solución presentes durante la síntesis. Se plantea un esquema de síntesis LSS en base a un reporte con condiciones similares [47], Figura 8. Esta estrategia se planteó inicialmente para la obtención de nanocristales de metales nobles y también se ha utilizado en la síntesis de semiconductores, fluoruros de tierras raras y de fluoroperovskitas de tipo ABF_3 [48,49]. En este sistema, Figura 8, se forman tres fases: oleato de potasio (sólido, interfase que forma micelas inversas), la fase líquida de etanol y ácido oleico (líquido, donde se dispersan las micelas) y la solución de agua y etanol que contiene iones precursores (M^{n+}, F^-) de la perovskita ABF_3 (solución, parte interna de las micelas). Primero tiene lugar un proceso de transferencia de fase de los iones de metales (M^{n+}) que ocurre espontáneamente a través de la interfaz de oleato de potasio (sólido) y la solución de agua-etanol (solución) basado en el intercambio iónico. Este hecho permite la formación de oleato de metales y la entrada de los iones de potasio a las fases acuosas. Luego, a una temperatura designada, los metales de los oleatos reaccionan con el K^+ y F^- formando las nanopartículas de composición ABF_3 . Junto con este proceso, el ácido oleico generado in situ se absorbe en la superficie de los nanocristales con las cadenas de alquilo en el exterior, resultando una superficie hidrofóbica. Finalmente, según su tamaño los nanocristales obtenidos pueden decantar en el fondo del recipiente o pueden ser colectados mediante el uso de equipos como una centrífuga y separados del líquido sobrenadante [47-49].

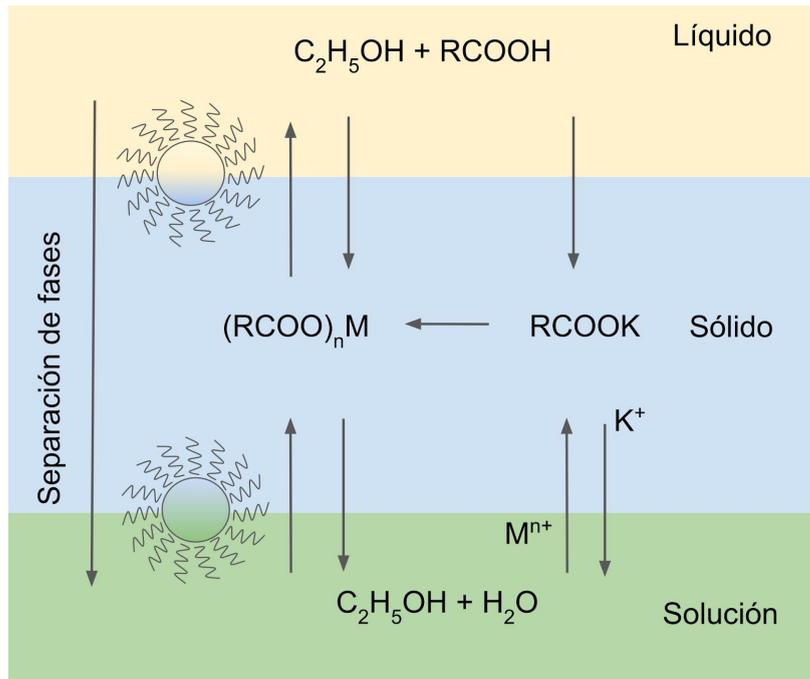


Figura 8: Esquema básico de síntesis solvotérmica con estrategia LSS

2.7. Estabilidad de las Nps y agentes estabilizantes (AE) biocompatibles.

La estabilidad de las Nps en suspensión, es decir evitar su aglomeración o coalición, se puede obtener mediante diferentes efectos: electrostáticos, estéricos y electroestéricos. Estos efectos se deben a las características de la superficie de las Nps que permite que no se aglomeren y permanezcan en la suspensión el tiempo que se requiera[50]. Estas propiedades superficiales pueden deberse a las cargas o moléculas presentes en la superficie de Nps, provenientes de las condiciones de síntesis o de alguna modificación realizada. Además de modificar la superficie de las Nps para que sean estables en el medio de interés se pueden modificar para que tengan una funcionalidad (ej. unión de ALA en la superficie para la TF). Para el caso de moléculas unidas a la superficie vamos a mencionar de acá en más ligando o agente de recubrimiento, si además se utilizan para estabilizar las Nps en una suspensión las vamos a mencionar además como agente estabilizante. Las Nps sintetizadas por el método solvotérmico, síntesis elegida en este trabajo, pueden presentar un recubrimiento hidrofóbico, como es el caso de la síntesis con ácido

oleico como solvente, el cual no es adecuado para las aplicaciones biomédicas. Para asegurar el posible uso de las Nps en la TF, es necesario realizar un intercambio de ácido oleico a un AE hidrofílico [51] y capaz de proporcionar estabilidad de las Nps en fluidos biológicos. Este agente estabilizante biocompatible evitará que las Nps sean reconocidas como agentes extraños al organismo y sean expulsadas del mismo antes de llegar a las células objetivo de la terapia. En este trabajo se utilizará Polivinilpirrolidona (PVP), el cual ha demostrado ser biocompatible y aumentar la dispersión de las Nps en medios acuoso [52].

Hoy en día, además del control de los parámetros habituales, como el tamaño, su distribución, entre otras, de las Nps, es importante que la síntesis seleccionada sea sencilla, de bajo costo y en lo posible que los precursores que se utilicen y los productos secundarios que se generen sean lo más amigables con el ambiente posible.

Por lo tanto, en luz de los antecedentes presentados, y en búsqueda de nanomateriales más sostenibles que disminuyan el uso de TR, este trabajo de posgrado comprende el desarrollo de Nps, a base de fluoro-perovskitas KMgF_3 , dopadas con Nd^{3+} y Mn^{2+} , con la propiedad de CA y potencial aplicación en TF para tratamiento de cáncer.

La incorporación de Nd^{3+} , ion que presenta un banda de excitación en 808 nm presenta la ventaja de no solaparse con la región de absorción del agua en el infrarrojo [10]

Referencias

- [1] Q. Q. Dou, C. P. Teng, E. Ye, and X. J. Loh, "Effective near-infrared photodynamic therapy assisted by upconversion nanoparticles conjugated with photosensitizers," *Int. J. Nanomedicine*, vol. 10, pp. 419–432, 2015, doi: 10.2147/IJN.S74891.
- [2] N. L. Oleinick and H. H. Evans, "The Photobiology of Photodynamic Therapy: Cellular Targets and Mechanisms," 1998. [Online]. Available: www.jstor.org

- [3] A. Punjabi *et al.*, “Amplifying the red-emission of upconverting nanoparticles for biocompatible clinically used prodrug-induced photodynamic therapy,” *ACS Nano*, vol. 8, no. 10, pp. 10621–10630, 2014, doi: 10.1021/nn505051d.
- [4] G. Chen, H. Qiu, P. N. Prasad, and X. Chen, “Upconversion Nanoparticles : Design , Nanochemistry , and Applications in Theranostics,” *Chem. Rev.*, vol. 114, no. 10, pp. 5161–5214, 2015, doi: 10.1021/cr400425h.
- [5] K. R. Rollakanti, S. C. Kanick, S. C. Davis, B. W. Pogue, and E. V. Maytin, “Techniques for fluorescence detection of protoporphyrin IX in skin cancers associated with photodynamic therapy,” *Photonics Lasers Med.*, vol. 2, no. 4, pp. 287–303, 2013, doi: 10.1515/plm-2013-0030.
- [6] X. Wang *et al.*, “Enhancing selective photosensitizer accumulation and oxygen supply for high-efficacy photodynamic therapy toward glioma by 5-aminolevulinic acid loaded nanoplatform,” *J. Colloid Interface Sci.*, vol. 565, pp. 483–493, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.jcis.2020.01.020.
- [7] G. Yamamichi *et al.*, “High diagnostic efficacy of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescent urine cytology for urothelial carcinoma,” *Int. J. Clin. Oncol.*, vol. 24, no. 9, pp. 1075–1080, Sep. 2019, doi: 10.1007/s10147-019-01447-5.
- [8] Ian J. Macdonald* And Thomas J. Dougherty, “Basic principles of photodynamic therapy,” *J. Porphyr. Phthalocyanines*, 2001.
- [9] A Gilbert and J. Baggott, *Molecular Photophysics , Essentials of Molecular Photophysics*. 1991.
- [10] A. M. Smith, M. C. Mancini, and S. Nie, “Bioimaging: Second window for in vivo imaging,” *Nature Nanotechnology*, vol. 4, no. 11. Nature Publishing Group, pp. 710–711, 2009. doi: 10.1038/nnano.2009.326.
- [11] G. Chen, H. Qiu, P. N. Prasad, and X. Chen, “Upconversion nanoparticles: Design, nanochemistry, and applications in Theranostics,” *Chemical Reviews*. 2014. doi: 10.1021/cr400425h.
- [12] J. C. Goldschmidt and S. Fischer, “Upconversion for photovoltaics - a review of materials, devices and concepts for performance enhancement,” *Advanced Optical Materials*, vol. 3, no. 4. 2015. doi: 10.1002/adom.201500024.
- [13] S. Ye, E. H. Song, and Q. Y. Zhang, “Transition metal-involved photon upconversion,” *Advanced Science*, vol. 3, no. 12. Wiley-VCH Verlag, Dec. 01, 2016. doi: 10.1002/advs.201600302.
- [14] G. H. Dieke, H. M. Crosswhite, and H. Crosswhite, “Spectra and energy levels of rare earth ions in crystals-Interscience Publishers.” Interscience Publishers, 1968.
- [15] H. Kulah and K. Najafi, “Energy Scavenging From Low-Frequency Vibrations by Using Frequency Up-Conversion for Wireless Sensor Applications,” *Sensors*

- Journal, IEEE*, vol. 8, no. 3, pp. 261–268, 2008, doi: 10.1109/JSEN.2008.917125.
- [16] T. De and S. Gonçalves, “Caracterização estrutural e espectroscópica de vidros fluorofosfatos dopados e co-dopados com Er³⁺ e Yb³⁺”.
- [17] A. J. Freeman and R. E. Watson, “Theoretical investigation of some magnetic and spectroscopic properties of rare-earth ions,” *Phys. Rev.*, vol. 127, no. 6, pp. 2058–2075, 1962, doi: 10.1103/PhysRev.127.2058.
- [18] S. T. Liddle, “Die Renaissance der nichtwässrigen Uranchemie,” *Angew. Chemie*, vol. 127, no. 30, pp. 8726–8764, Jul. 2015, doi: 10.1002/ange.201412168.
- [19] N. Zeng, P. Zhao, X. Li, T. Xu, and X. Liu, “Tuning broadband up-conversion by precipitation of perovskite KMgF₃ nanocrystals in fluorosilicate glasses,” *Ceram. Int.*, vol. 47, no. 10, pp. 13409–13414, May 2021, doi: 10.1016/j.ceramint.2021.01.198.
- [20] Z. Gao *et al.*, “Controlling Selective Doping and Energy Transfer between Transition Metal and Rare Earth Ions in Nanostructured Glassy Solids,” *Adv. Opt. Mater.*, vol. 6, no. 13, pp. 1–9, 2018, doi: 10.1002/adom.201701407.
- [21] F. Auzel, “Rare Earth Doped Vitroceramics: New, Efficient, Blue and Green Emitting Materials for Infrared Up-Conversion,” *J. Electrochem. Soc.*, vol. 122, no. 1, p. 101, 1975, doi: 10.1149/1.2134132.
- [22] J. F. C. Loo, Y. H. Chien, F. Yin, S. K. Kong, H. P. Ho, and K. T. Yong, “Upconversion and downconversion nanoparticles for biophotonics and nanomedicine,” *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 400. Elsevier B.V., Dec. 01, 2019. doi: 10.1016/j.ccr.2019.213042.
- [23] O. S. Wenger and H. U. Güdel, “Photon upconversion properties of Ni²⁺ in magnetic and nonmagnetic chloride host lattices,” *Inorg. Chem.*, vol. 40, no. 1, pp. 157–164, Jan. 2001, doi: 10.1021/ic000662p.
- [24] D. Yin *et al.*, “Enhancing upconversion luminescence of NaYF₄:Yb/Er nanocrystals by Mo³⁺ doping and their application in bioimaging,” *Dalt. Trans.*, vol. 43, no. 31, pp. 12037–12043, Aug. 2014, doi: 10.1039/c4dt00172a.
- [25] O. S. Wenger and H. U. Güdel, “Chemical tuning of the photon upconversion properties in Ti²⁺-doped chloride host lattices,” *Inorg. Chem.*, vol. 40, no. 23, pp. 5747–5753, Nov. 2001, doi: 10.1021/ic010255t.
- [26] O. S. Wenger and H. U. Güdel, “Broadband near-infrared sensitization of visible upconversion luminescence in V³⁺ and Mo³⁺ Co-doped Cs₂NaYCl₆,” *J. Phys. Chem. B*, vol. 106, no. 39, pp. 10011–10019, Oct. 2002, doi: 10.1021/jp021076f.

- [27] D. R. Gamelin and H. U. Güdel, "Spectroscopy and dynamics of Re^{4+} near-IR-to-visible luminescence upconversion," *Inorg. Chem.*, vol. 38, no. 22, pp. 5154–5164, 1999, doi: 10.1021/ic990556r.
- [28] S. Heer, M. Wermuth, K. Kr , and H. U. G , "Upconversion excitation of Cr^{3+} 2 E emission in $\text{Y}_3\text{Ga}_5\text{O}_{12}$ codoped with Cr^{3+} and Yb^{3+} ." [Online]. Available: www.elsevier.nl/locate/cplett
- [29] E. Song *et al.*, "Anomalous NIR luminescence in Mn^{2+} -doped fluoride perovskite nanocrystals," *Adv. Opt. Mater.*, vol. 2, no. 7, pp. 670–678, 2014, doi: 10.1002/adom.201400066.
- [30] E. Song *et al.*, "Tailored Near-Infrared Photoemission in Fluoride Perovskites through Activator Aggregation and Super-Exchange between Divalent Manganese Ions," *Adv. Sci.*, vol. 2, no. 7, 2015, doi: 10.1002/advs.201500089.
- [31] T. Maldiney *et al.*, "Controlling electron trap depth to enhance optical properties of persistent luminescence nanoparticles for in vivo imaging," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 133, no. 30, pp. 11810–11815, 2011, doi: 10.1021/ja204504w.
- [32] G. Blasse *et al.*, "A General Introduction to Luminescent Materials", Springer-Verlag, 1994.
- [33] A. P. Vink, M. A. de Bruin, S. Roke, P. S. Peijzel, and A. Meijerink, "Luminescence of Exchange Coupled Pairs of Transition Metal Ions," *J. Electrochem. Soc.*, vol. 148, no. 7, p. E313, 2001, doi: 10.1149/1.1375169.
- [34] Y. Tanabe and Satoru Sugano, "On the Absorption Spectra of Complex Ions". <https://doi.org/10.1143/JPSJ.9.753>
- [35] C. Lin, C. Liu, Z. Zhao, L. Li, C. Bocker, and C. Rüssel, "Broadband near-IR emission from cubic perovskite $\text{KZnF}_3:\text{Ni}^{2+}$ nanocrystals embedded glass-ceramics," *Opt. Lett.*, vol. 40, no. 22, p. 5263, Nov. 2015, doi: 10.1364/ol.40.005263.
- [36] L. Jing *et al.*, "Aqueous Based Semiconductor Nanocrystals," *Chem. Rev.*, vol. 116, no. 18, pp. 10623–10730, 2016, doi: 10.1021/acs.chemrev.6b00041.
- [37] J. Xu *et al.*, "Highly Emissive Dye-Sensitized Upconversion Nanostructure for Dual-Photosensitizer Photodynamic Therapy and Bioimaging," *ACS Nano*, vol. 11, no. 4, pp. 4133–4144, Apr. 2017, doi: 10.1021/acsnano.7b00944.
- [38] X. Zhu *et al.*, "One-step self-Assembly of $\text{ZnPc}/\text{KMnF}_3:\text{Yb}$, Er upconversion photodynamic therapy system for antibacterial applications," *Nano*, vol. 15, no. 6, Jun. 2020, doi: 10.1142/S1793292020500757.
- [39] A. E. Guller *et al.*, "Cytotoxicity and non-specific cellular uptake of bare and surface-modified upconversion nanoparticles in human skin cells," *Nano Res.*, vol. 8, no. 5, pp. 1546–1562, May 2015, doi: 10.1007/s12274-014-0641-6.

- [40] T. A. Kelf, V. K. A. Sreenivasan, J. Sun, E. J. Kim, E. M. Goldys, and A. V. Zvyagin, "Non-specific cellular uptake of surface-functionalized quantum dots" *Nanotechnology*, vol. 21, no. 28, 2010, doi: 10.1088/0957-4484/21/28/285105.
- [41] R. Si, Y. W. Zhang, H. P. Zhou, L. D. Sun, and C. H. Yan, "Controlled-synthesis, self-assembly behavior, and surface-dependent optical properties of high-quality rare-earth oxide nanocrystals," *Chem. Mater.*, vol. 19, no. 1, pp. 18–27, 2007, doi: 10.1021/cm0618392.
- [42] L. Wang, W. Qin, Z. Liu, D. Zhao, G. Qin, and W. Di, "Improved 800 nm emission of Tm^{3+} sensitized by 980 nm excitation," *Opt. express*, vol. 20, no. 7, pp. 2557–2559, 2012, doi: 10.1364/OE.20.007602.
- [43] Q. T. Zhi-Jun Liu, Xiao-Xia Song, "Development of PEGylated $KMnF_3$ Nanoparticle as a T1-weighted Contrast Agent: Chemical Synthesis, In-vivo Brain MR Images, and Account for High Relaxivity," *Nanoscale*, no. 207890, 2010.
- [44] Z. J. Liu, X. X. Song, X. Z. Xu, and Q. Tang, "Biocompatible $KMnF_3$ nanoparticulate contrast agent with proper plasma retention time for in vivo magnetic resonance imaging," *Nanotechnology*, vol. 25, no. 15, 2014, doi: 10.1088/0957-4484/25/15/155101.
- [45] L. Wang, P. Li, and Y. Li, "Down- and up-conversion luminescent nanorods," *Adv. Mater.*, vol. 19, no. 20, pp. 3304–3307, 2007, doi: 10.1002/adma.200700144.
- [46] X. Wang, J. Zhuang, Q. Peng, and Y. Li, "Hydrothermal Synthesis of Rare-Earth Fluoride Nanocrystals," *Inorg. Chem.*, vol. 45, no. 17, pp. 6661–6665, 2006, doi: 10.1021/ic051683s.
- [47] X. Wang, J. Zhuang, Q. Peng, and Y. Li, "A general strategy for nanocrystal synthesis," *Nature*, vol. 437, no. 7055, pp. 121–124, 2005, doi: 10.1038/nature03968.
- [48] X. Wang, J. Zhuang, Q. Peng, and Y. Li, "Liquid-solid-solution synthesis of biomedical hydroxyapatite nanorods," *Adv. Mater.*, vol. 18, no. 15, pp. 2031–2034, Aug. 2006, doi: 10.1002/adma.200600033.
- [49] Y. Li, K. Pan, G. Wang, N. Fan, and X. Miao, "Synthesis and photoluminescence properties of perovskite $KMgF_3:Eu$ nanocubes," *J. Mater. Res.*, vol. 26, no. 22, pp. 2867–2870, Nov. 2011, doi: 10.1557/jmr.2011.320.
- [50] C. V. Restrepo and C. C. Villa, "Synthesis of silver nanoparticles, influence of capping agents, and dependence on size and shape: A review," *Environ. Nanotechnology, Monit. Manag.*, vol. 15, May 2021, doi: 10.1016/j.enmm.2021.100428.

- [51] I. Galain *et al.*, “Enhancement of radiation response of breast cancer cells through the incorporation of Bi₂S₃ nanorods,” *J. Nanoparticle Res.*, vol. 24, no. 3, Mar. 2022, doi: 10.1007/s11051-022-05455-x.
- [52] P. Huang *et al.*, “Surface functionalization of chemically reduced graphene oxide for targeted photodynamic therapy,” *J. Biomed. Nanotechnol.*, vol. 11, no. 1, pp. 117–125, Jan. 2015, doi: 10.1166/jbn.2015.2055.

3. Capítulo 3. Objetivo

3.1. Objetivo general y específicos.

Esta Maestría tiene como objetivo general el desarrollo de Nps de fluoro-perovskitas KMgF_3 , dopadas con Nd^{3+} y Mn^{2+} con la propiedad de CA y potencial aplicación en TF para tratamiento de cáncer.

Para cumplir con este objetivo general se plantearon objetivos específicos:

I) Desarrollo de un diseño experimental y su correspondiente análisis estadístico para determinar las condiciones de síntesis que permitan obtener Nps de KMgF_3 de tamaño adecuado para su aplicación en FT.

II) Obtención de Nps dopadas con Mn^{2+} , con propiedades ópticas características de este ión y con una emisión luminiscente entorno a 600 nm

III) Obtención de Nps dopadas con Nd^{3+} con propiedades características de este ión y con la propiedad de conversión ascendente en la región 400-600 nm al ser excitado con un láser de 800 nm

4. Capítulo 4. Parte experimental

4.1. Reactivos

Todos los reactivos químicos se usaron tal como se recibieron sin purificación adicional. Los reactivos utilizados en este trabajo fueron $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (grado ACS, Carlo Erba), KOH (grado ACS, Merk), NH_4F (grado ACS, Carlo Erba), $\text{C}_4\text{H}_6\text{MnO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (99%, Marca:Sigma-Aldrich), Eu_2O_3 (99.9%, Sigma-Aldrich), Nd_2O_3 (99.9%, Sigma-Aldrich), etanol absoluto (grado ACS, Carlo Erba) y ácido oleico (grado técnico, Sigma-Aldrich).

4.2. Síntesis de nanopartículas de KMgF_3

La síntesis se realizó basándose en un método previamente reportado [1]. La principal diferencia es que utilizamos NH_4F como fuente de flúor en lugar de KF debido a que no se consiguió en plaza. Se realizó un diseño experimental de 4 factores a dos niveles ($2(\text{niveles})^4$ (factores)) para determinar el efecto de las variables de síntesis (tiempo, temperatura y concentración de NH_4F y MgCl_2) sobre el tamaño

de partícula. En una síntesis típica, se mezclaron 0.25 mmol de $MgCl_2 \cdot 6H_2O$, 15 mmol de KOH, 0.75 mmol de NH_4F , 4.2 mL de agua destilada, 3.8 mL de etanol y 9 mL de ácido oleico en un vaso reacción de 25 mL de Teflon[®] para autoclave bajo agitación magnética para formar una solución homogénea. La mezcla se colocó en autoclave y se calentó a 160/200 °C durante 6/24 h. Las condiciones de síntesis específicas se pueden ver en la Tabla 1 y un esquema del procedimiento en la Figura 9. Para la recolección y purificación de las nanopartículas primero se centrifugó la solución de reacción a 6000 rpm (RCF=4163, r=9.8cm) por 20 min para eliminar el sobrenadante obtenido. Posteriormente se realizaron dos lavados con una solución de etanol absoluto:agua destilada 1:1 y un lavado con solución de etanol absoluto:acetato de etilo 1:1, para eliminar el ácido oleico residual y otros sustancias remanentes. Posteriormente se dejó secar el sólido en estufa a 40°C por 24 h.

Tabla 1. Diseño experimental factorial de la síntesis de nanopartículas de $KMgF_3$

Factores	Niveles	
	<i>Bajo</i>	<i>Alto</i>
Tiempo (h)	6	24
Temperatura (°C)	160	200
NH_4F (g)	0.0262	0.0526
$MgCl_2$ (g)	0.0481	0.0962

En el transcurso del posgrado se observó que la cantidad de muestra que se obtenía en el reactor utilizado para realizar las síntesis del diseño experimental era muy poca y dificultaba las caracterizaciones. Es por eso que se realizó una prueba de escalado de la síntesis a modo de confirmar si era posible obtener $KMgF_3$, manteniendo la fase y sin modificar significativamente el tamaño promedio y la distribución de tamaños.

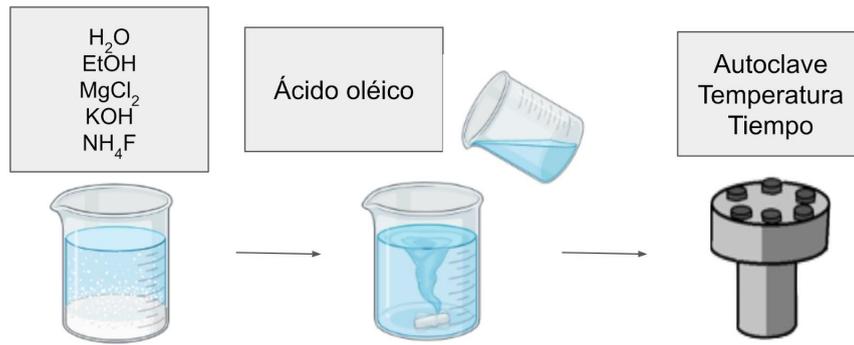


Figura 9: Esquema de síntesis utilizado [1].

4.3. Diseño experimental y estadísticos

Se realizó un diseño factorial completo 2^4 (cuatro variables con dos niveles cada una, Tabla 1) para determinar el efecto de las variables de síntesis (tiempo, temperatura y concentración de NH_4F y MgCl_2) y sus interacciones (primer orden) sobre el tamaño de las nanopartículas de KMgF_3 estimado por XRD. Los resultados experimentales se analizaron mediante regresión lineal múltiple, donde el tamaño de partícula fue la variable de respuesta. Asimismo, el tiempo, la temperatura, las concentraciones de NH_4F y MgCl_2 y todas sus interacciones de primer orden fueron las variables predictoras. Las interacciones de orden superior no se consideraron debido al número limitado de muestras en comparación con el número de variables predictoras. La expresión matemática del modelo de regresión lineal considerado en este trabajo para una observación particular se presenta en la ecuación (1)[2],

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + \beta_3 X_{3i} + \beta_4 X_{4i} + \beta_{12} X_{1i} X_{2i} + \beta_{13} X_{1i} X_{3i} + \beta_{14} X_{1i} X_{4i} + \beta_{23} X_{2i} X_{3i} + \beta_{24} X_{2i} X_{4i} + \beta_{123} X_{1i} X_{2i} X_{3i} + \epsilon_i, \quad (1)$$

$$\epsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$$

donde X_{1i} , X_{2i} , X_{3i} y X_{4i} representan las variables predictoras (tiempo, temperatura y las concentraciones de NH_4F y MgCl_2 , respectivamente), β_0 es la respuesta media aritmética, β_1 , β_2 , β_3 y β_4 son los coeficientes de las respectivas variables predictoras y β_{12} , β_{13} , β_{14} , β_{23} , β_{24} y β_{34} son los coeficientes de los respectivos términos de interacción de primer orden (ej: β_{12} representa el coeficiente de la interacción entre X_1 y X_2). Los términos Y_i corresponden a la variable de respuesta (Tamaño de partícula), y ε_i es el término de error del modelo que se espera que se distribuya normalmente en el contexto de modelos lineales con media 0 y desviación estándar σ .

La regresión lineal y el análisis estadístico relacionado se realizaron en el software R [39] utilizando el entorno de trabajo RStudio[3]. El análisis de regresión múltiple se implementó utilizando la función `lm()` del paquete base R. Después de ajustar el modelo, evaluamos, en primer lugar, los supuestos del modelo. La linealidad se probó a través de la prueba de Lack of Fit, mientras que la normalidad y la homocedasticidad de los residuales se evaluaron mediante inspección visual y pruebas estadísticas. La prueba de Kolmogorov-Smirnov (`ks.test()` function, R Base Package) fue utilizada como test de normalidad y la prueba Breusch-Pagan test (`bptest()` function, `lmtest` package[4], fue implementada para testear la homocedasticidad. Posteriormente, se realizó una selección de características para retener el modelo óptimo. Para esto, fue aplicado un procedimiento automático usando la función `stepAIC()` del paquete MASS [5]. Esta función realiza la selección de modelo paso a paso por el criterio de información de Akaike (AIC). En este trabajo se consideró la opción de selección "backward", en el procedimiento de selección de variables (`direction = "backward"`, en la función `stepAIC`). La visualización de la salida del modelo (es decir, cómo las variables predictoras y sus interacciones afectan la respuesta) se realizó utilizando la función `visreg` del paquete `visreg`[6].

4.4. Escalado de la síntesis

Para el escalado de la síntesis se utilizó un reactor de 100.0 mL, con un volumen de solución de 75.0 mL, utilizando 18.1 mL de agua destilada, 16.3 mL de etanol absoluto y 40.6 mL de ácido oléico. En una síntesis típica, se mezclaron 0.2252 g

de NH_4F , 0.4121 g MgCl_2 y 3.3208 g KOH y los solventes mediante agitación magnética. La reacción se realizó en un autoclave a 160°C por 24 horas. Para la recolección y purificación de las nanopartículas primero se centrifugó la solución de reacción a 6000 rpm (RCF=4163, $r=9.8\text{cm}$) por 20 min y posteriormente se realizaron dos lavados con una solución etanol absoluto:agua destilada 1:1 y un lavado con solución etanol absoluto:acetato de etilo 1:1. Posteriormente se dejó secar el sólido en estufa a 40°C por 24h.

4.5.Cambio de agente estabilizante

Se realizó una reacción de cambio de agente estabilizante, con el fin de conocer las características de la reacción y confirmar el cambio de AE con el método seleccionado. Esta reacción se realizó en un balón de 100 mL, donde se colocaron 0.0290 g de nanopartículas KMgF_3 previamente sintetizadas en iguales condiciones que la muestra escalada, 24 mL de acetato de etilo y una solución de 6.76 g de polivinilpirrolidona (PVP) previamente disuelto en 12 mL etanol absoluto. Se colocó un sistema refrigerante y se calentó la solución de reacción a 130°C , en constante agitación, hasta alcanzar el reflujo y se dejó 4h reaccionando. Luego se agregaron 40 mL de acetato de etilo y se colectaron las nanopartículas por centrifugación a 6000 rpm (RCF=4163, $r=9.8\text{cm}$) por 20 min. El producto obtenido fue purificado mediante 3 lavados con una solución de acetato de etilo:etanol absoluto 1:1 centrifugando a 6000 rpm (RCF=4163, $r=9.8\text{cm}$) por 20 min. El sólido se dejó secar en la estufa a 40°C por 24 h. El intercambio de AE se estudió mediante espectroscopía FTIR difusa, midiendo las muestras en un Espectrofotómetro de infrarrojo de transformada de Fourier (Shimadzu IRPrestige-21) usando un accesorio DiffusIR Pike Technology acoplado para reflectancia difusa.

4.6.Nanopartículas de KMgF_3 dopadas

Los porcentajes de dopante se expresan en relación a los moles de KMgF_3

4.6.1.Nanopartículas $\text{KMgF}_3:\text{Ln}$ ($\text{Ln}=\text{Eu}^{3+}$, Nd^{3+})

Se realizó una solución stock para cada dopante disolviendo óxidos de las tierras raras (LnO_3) en ácido nítrico diluido en un volumen conocido. A partir del valor de la concentración se calcularon los volúmenes de agregado correspondiente a cada porcentaje de dopante.

La reacción se realizó en un reactor hidrotérmico de 100 mL, cuyo volumen total de llenado fue 75 mL, con los solventes agua destilada 18.1 mL, etanol absoluto 16.3 mL y ácido oléico 40.6 mL. Para el caso de dopaje con tierras raras se colocaron cantidades estequiométricas de MgCl_2 y NH_4F y volúmenes de solución conteniendo 1, 3 o 5% de Eu^{3+} o 1, 3, 4, 5, 7 % de Nd^{3+} en las cantidades de dopante que se deseaba incorporar. En una síntesis típica, se mezclaron los reactivos sólidos 0.1096 g de NH_4F , 0.2006 g MgCl_2 y 3.3208 g KOH , el volumen correspondiente al porcentaje de Eu^{3+} o Nd^{3+} y los solventes, mezclando mediante agitación magnética. La reacción se realizó en un autoclave a 160°C por 24 h. Para la recolección y purificación de las nanopartículas primero se centrifugó la solución de reacción a 6000 rpm (RCF=4163, $r=9.8\text{cm}$) por 20 min y posteriormente se realizaron dos lavados con una solución etanol absoluto:agua destilada 1:1 y un lavado con solución etanol absoluto:acetato de etilo 1:1. Posteriormente se dejó secar el sólido en estufa a 40°C por 24h.

4.6.2. Nanopartículas $\text{KMg}_{(100-x)}\text{F}_3:\text{xMn}^{2+}$

Se utilizó un reactor de 100 mL, cuyo volumen total de llenado fue 75 mL, con los solventes agua destilada 18.1 mL, etanol absoluto 16.3 mL y ácido oléico 40.6 mL. Para el caso del dopaje con el Mn^{2+} , los moles agregados de Mg^{2+} corresponden a los moles totales de KMgF_3 (producto) menos los moles agregados de Mn^{2+} , a modo de sustitución. El metal de transición fue incorporado en las cantidades 1, 2, 3, 4 y 5% de los moles totales. En una síntesis típica, se mezclaron los reactivos sólidos 0.1096 g de NH_4F , 3.3208 g KOH , masas de $\text{C}_4\text{H}_6\text{MnO}_4$ correspondientes a 1, 2, 3, 4 y 5 % de Mn^{2+} y masa de MgCl_2 con la resta de moles de Mn^{2+} correspondiente. Se agregaron adicionalmente los solventes mezclando mediante agitación magnética. La reacción se realizó en un autoclave a 160°C por 24 h. Para la recolección y purificación de las nanopartículas primero se centrifugó la solución de reacción a 6000 rpm (RCF=4163, $r=9.8\text{cm}$) por 20 min y posteriormente se realizaron dos

lavados con una solución etanol absoluto:agua destilada 1:1 y un lavado con solución etanol absoluto:acetato de etilo 1:1. Posteriormente se dejó secar el sólido en estufa a 40°C por 24h.

4.7. Caracterizaciones

4.7.1. Difracción de rayos-X de polvo (XRD)

Las medidas se realizaron en el Centro Universitario Regional del Este, Rocha, Uruguay (CURE-Uruguay). Los experimentos de difracción de rayos X de polvo (DRX) se llevaron a cabo utilizando un difractómetro PANalytical Modelo Empyrean con radiación Cu K α ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$) a temperatura ambiente para determinar la fase cristalina obtenida, los parámetros de red y el tamaño del cristalito. Los datos obtenidos se refinaron por el método de Rietveld [7] usando el software GSASII [8], y el tamaño medio de partícula se estimó por la ecuación de Scherrer [9].

4.7.2. Microscopía Electrónica de Transmisión de Alta Resolución (HR-TEM) y espectroscopia de dispersión de energía (EDS)

Para estas medidas se utilizó un equipamiento ubicado en el CURE-Uruguay. Las imágenes de HR-TEM fueron obtenidas en un microscopio JEOL 2100 de 200 kV para estimar el tamaño medio de partícula y determinar la morfología. Adicionalmente se utilizó la sonda EDS acoplada al microscopio para confirmar la composición. Las muestras fueron preparadas depositando una gota de la suspensión de las nanopartículas sobre grillas de cobre recubiertas con carbono. Las imágenes obtenidas fueron procesadas empleando el software ImageJ [10]

4.7.3. Reflectancia difusa

Las caracterizaciones espectrofotométricas UV-Vis de las nanopartículas en polvo fueron realizadas con equipamiento ubicado en Facultad de Química, Montevideo, Uruguay (FQ-Uruguay) y en el Instituto de Física de la Universidad Federal de Goias, Goiania, Brasil (UFG-Brasil). En Facultad de Química se utilizó un espectrómetro UV/VIS (Shimadzu UV 2600) con accesorio de esfera integradora, utilizando como blanco Spectralon.

Las medidas de reflectancia difusa, a temperatura ambiente, se realizaron en la UFG-Brasil utilizando un espectrofotómetro VIS/NIR (PerkinElmer WB1050) de 700 a 1050 nm utilizando el accesorio de reflexión difusa Praying Mantis y polvo de BaSO₄ como referencia.

4.7.4. Fotoluminiscencia (PL)

Las caracterizaciones de PL fueron realizadas con equipamiento ubicado en FQ-Uruguay y en UFG-Brasil. El equipamiento de Uruguay es un Fluorímetro (RF-5301PC), marca Shimadzu con accesorio para muestras sólidas y lámpara de xenón de 150 W. . Las medidas fueron realizadas a temperatura ambiente. El equipamiento usado en Brasil es un espectrofluorímetro Fluorolog 3-222 (FL3-222) marca Horiba Jobin Yvon de trabajo a temperatura ambiente, con excitación con una lámpara de xenón de 450 W para espectros de luminiscencia en estado estacionario y un fotomultiplicador de Hamamatsu. En ambos casos, la emisión fue corregida por la respuesta espectral de los monocromadores y por el detector utilizando un espectro de corrección típico proporcionado por el fabricante.

Las medidas de conversión ascendente se llevaron a cabo mediante el uso de un láser de diodo de Crystal Laser LC de 804 nm. Los espectros de emisión fueron recogidos en el rango 410 a 650 nm, potencia 700 mW, y filtro inside 10SWF-800-B y outside FSR-RG780.

4.7.5. Espectroscopía de fotoelectrones de rayos X (XPS)

Las medidas se llevaron a cabo en el Laboratorio de Nanomateriales y Cerámica Avanzada (NACA), Instituto de Física de São Carlos, Brasil.

El análisis químico de superficie para las muestras se realizó utilizando un espectrómetro XPS convencional (ScientaOmicron ESCA+) con un analizador hemisférico de alto rendimiento (EAC2000) con radiación monocromática Al K α ($h\nu = 1486.6$ eV). como fuente de excitación. La presión de funcionamiento en la cámara de ultra alto vacío (UHV) durante el análisis fue de alrededor de 10^{-9} Pa.

Los espectros de alta resolución XPS se registraron con una energía de paso constante de 20 eV con 0,05 eV. Se usó un neutralizador de carga (CN10) para excluir los efectos de carga superficial. Los espectros obtenidos se corrigieron

asumiendo 284,8 eV para el carbono adventicio y el análisis de los espectros XPS se realizó utilizando el software CASA XPS. Las caracterizaciones de XPS se realizaron con el fin de confirmar la presencia y el estado de oxidación de algunas muestras dopadas con manganeso y una muestra sin dopar como referencia.

4.7.6. Espectroscopia FTIR difusa

Las muestras obtenidas del cambio de AE fueron caracterizadas mediante espectroscopía FTIR difusa, con un equipo ubicado en FQ-Uruguay. Las medidas fueron realizadas en un Espectrofotómetro de infrarrojo de transformada de Fourier (Shimadzu IRPrestige-21) usando un accesorio DiffusIR Pike Technology acoplado para reflectancia difusa y bromuro de potasio como blanco de referencia.

4.7.7. Termogravimetría (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC)

El equipamiento que se utilizó para realizar las caracterizaciones de termogravimetría (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC) se encuentra en CURE-Uruguay. Se utilizó un analizador térmico simultáneo Netzsch F5 TG-DSC, con 7,4 mg de muestra en crisol de aluminio, bajo un caudal de nitrógeno de 50 mL/min, y calentado desde temperatura ambiente hasta 600°C.

4.7.8. Simulaciones Numéricas

Las simulaciones se realizaron utilizando el código VASP [11-14] que utiliza el método de ondas planas aumentadas proyectadas (Projector-augmented-wave PAW)[15,16] en el marco de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT)[17,18]. Se seleccionaron los niveles de valencia de K: $3s^2 3p^6 4s^1$, Mg: $3s^2$ y F: $2s^2 2p^5$. Las ondas planas se expandieron hasta una energía de corte de 400 eV, y se seleccionó una grilla de puntos k para el sampleo de la primera zona de Brillouin correspondiente a $6 \times 6 \times 6$. Respecto al funcional de correlación e intercambio, en primera instancia se seleccionó PBE-GGA [19,20]. Luego con el propósito de mejorar la descripción de la energía de gap, se procedió a utilizar el funcional híbrido hE06 [21]. En todos los casos, los parámetros ajustados permitieron una buena convergencia en términos de energía, fuerzas y tensor de stress. Una vez

optimizados los parámetros electrónicos de la simulación, se procedió a la optimización geométrica, correspondiente a posiciones atómicas y parámetros de red. Esto se logró minimizando las fuerzas para que el residual de las mismas se ubique debajo de los 0.02 eV/Å y con los elementos del tensor de estrés debajo de 1 kbar.

Una vez optimizada la estructura, se procedió a determinar las propiedades electrónicas, a través de las densidades de estados electrónicos, el diagrama de bandas y finalmente sus propiedades ópticas. Para éste último caso se procedió a la determinación del tensor de permitividad dieléctrica, en sus componentes reales e imaginarias ($\epsilon(\omega) = \epsilon'(\omega) + i\epsilon''(\omega)$). Por medio de las siguientes relaciones fue posible obtener el coeficiente de absorción (α), índice de refracción (n), coeficiente de extinción (k), etc.

$$n^2 = \frac{1}{2} \left(\left(\epsilon'^2 + \epsilon''^2 \right)^{0.5} + \epsilon' \right)$$

$$k^2 = \frac{1}{2} \left(\left(\epsilon'^2 + \epsilon''^2 \right)^{0.5} - \epsilon' \right)$$

$$\alpha = 4\pi k/\lambda$$

Las simulaciones fueron realizadas en el cluster del Área Física/DETEMA de la Facultad de Química.

Referencias

- [1] Y. Li, K. Pan, G. Wang, N. Fan, and X. Miao, "Synthesis and photoluminescence properties of perovskite KMgF₃:Eu nanocubes," *J. Mater. Res.*, vol. 26, no. 22, pp. 2867–2870, 2011, doi: 10.1557/jmr.2011.320.
- [2] D. C. Montgomery, *Design and analysis of experiments*.
- [3] R Core Team, "R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>." 2022.
- [4] H. T. Zeileis A, "Diagnostic Checking in Regression Relationships," 2002, [Online]. Available: <https://cran.r-project.org/doc/Rnews/>.
- [5] B. D. Venables, W. N. and Ripley, "Random and Mixed Effects," 2002. [Online]. Available: <http://nlme.stat.wisc.edu>.

- [6] P. Breheny and W. Burchett, "Visualization of Regression Models Using visreg," 2013. [Online]. Available: <http://cran.r-project.org/package=visreg>
- [7] H. M. Rietveld, "A Profile Refinement Method for Nuclear and Magnetic Structures," 1969.
- [8] B. H. Toby and R. B. Von Dreele, "GSAS-II: The genesis of a modern open-source all purpose crystallography software package," *J. Appl. Crystallogr.*, vol. 46, no. 2, pp. 544–549, Apr. 2013, doi: 10.1107/S0021889813003531.
- [9] A. L. Patterson, "The Scherrer Formula for I-Ray Particle Size Determination," 1939.
- [10] C. A. Schneider, W. S. Rasband, and K. W. Eliceiri, "NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis," *Nature Methods*, vol. 9, no. 7. pp. 671–675, Jul. 2012. doi: 10.1038/nmeth.2089.
- [11] G. Kresse, J. Furthmüller, Efficient iterative schemes for ab initio total-energy calculations using a plane-wave basis set, *Physical Review B*, 54 (1996) 11169-11186
- [12] G. Kresse, J. Furthmüller, Efficiency of ab-initio total energy calculations for metals and semiconductors using a plane-wave basis set, *Computational Materials Science*, 6 (1996) 15-50.
- [13] G. Kresse, J. Hafner, Ab initio molecular dynamics for liquid metals, *Physical Review B*, 47 (1993) 558-561.
- [14] G. Kresse, J. Hafner, Ab initio molecular-dynamics simulation of the liquid-metal-amorphous-semiconductor transition in germanium, *Physical Review B*, 49 (1994) 14251-14269.
- [15] P.E. Blöchl, Projector augmented-wave method, *Physical Review B*, 50 (1994) 17953-17979.
- [16] G. Kresse, D. Joubert, From ultrasoft pseudopotentials to the projector augmented-wave method, *Physical Review B*, 59 (1999) 1758-1775.
- [17] P. Hohenberg, W. Kohn, Inhomogeneous Electron Gas, *Physical Review*, 136 (1964) B864-B871
- [18] W. Kohn, L.J. Sham, Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects, *Physical Review*, 140 (1965) A1133-A1138
- [19] J.P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, Generalized Gradient Approximation Made Simple, *Physical Review Letters*, 77 (1996) 3865-3868.

- [20] J.P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, Generalized Gradient Approximation Made Simple [Phys. Rev. Lett. 77, 3865 (1996)], Physical Review Letters, 78 (1997) 1396-1396.
- [21] A.V. Krukau, O.A. Vydrov, A.F. Izmaylov, G.E. Scuseria, Influence of the exchange screening parameter on the performance of screened hybrid functionals, The Journal of Chemical Physics, 125 (2006) 224106.

5. Capítulo 5. Resultados y discusión

5.1. KMgF_3

Con el objetivo de obtener nanopartículas dopadas para aplicaciones de terapia fotodinámica se elige la composición KMgF_3 como matriz hospedera (de aquí en más se denominará matriz o muestra sin dopar) de los dopantes seleccionados. En esta sección se discuten los principales resultados referentes a las muestras sin dopar y al diseño experimental llevado a cabo para evaluar las condiciones de síntesis de las nanopartículas de KMgF_3 y a la caracterización de las mismas.

5.1.1. Caracterización por XRD, TEM, TGA y XPS

Mediante estas medidas se determinó la fase nanocristalina obtenida, la morfología, el tamaño estimado y su distribución y adicionalmente se obtuvo información respecto a la composición de la superficie de las nanopartículas.

Como característica general se observó que las muestras obtenidas como resultado de las síntesis por el método solvotérmico de KMgF_3 sin dopar eran de apariencia sólida y de color blanco amarillado. Dada las características de la síntesis, donde se observó que el AE representa un porcentaje importante de la muestra obtenida y que puede ser variable su cantidad (ver más adelante), no fue posible determinar un rendimiento específico para todas las muestras de nanopartículas sin dopar. Un

estudio riguroso sobre la influencia de las condiciones de síntesis en la cantidad de AE excede el presente trabajo y por lo tanto se plantea como trabajo futuro.

A partir de los resultados obtenidos por difracción de rayos X en polvo, se observó que para todas las condiciones evaluadas se obtuvo la fase cristalina deseada, la fase cúbica de KMgF_3 . La Figura 10a) muestra un ajuste representativo utilizando el método de Rietveld [1] de los datos de difracción de rayos X con la fase cúbica de KMgF_3 (Pm-3m) del archivo ICSD #28949. Sin embargo, bajo condiciones en las que el precursor de flúor está en exceso, se genera una fase cristalina adicional que se puede observar en la Figura 10b). El ajuste fue realizado utilizando la fase cúbica de KMgF_3 (Pm-3m, ICSD #28949) y el compuesto K_2SiF_6 (Fm-3m, ICSD #29407) mostrando un buen resultado del ajuste (Tabla A1 del Anexo) y permitiendo estimar el tamaño de partícula a partir del refinamiento.

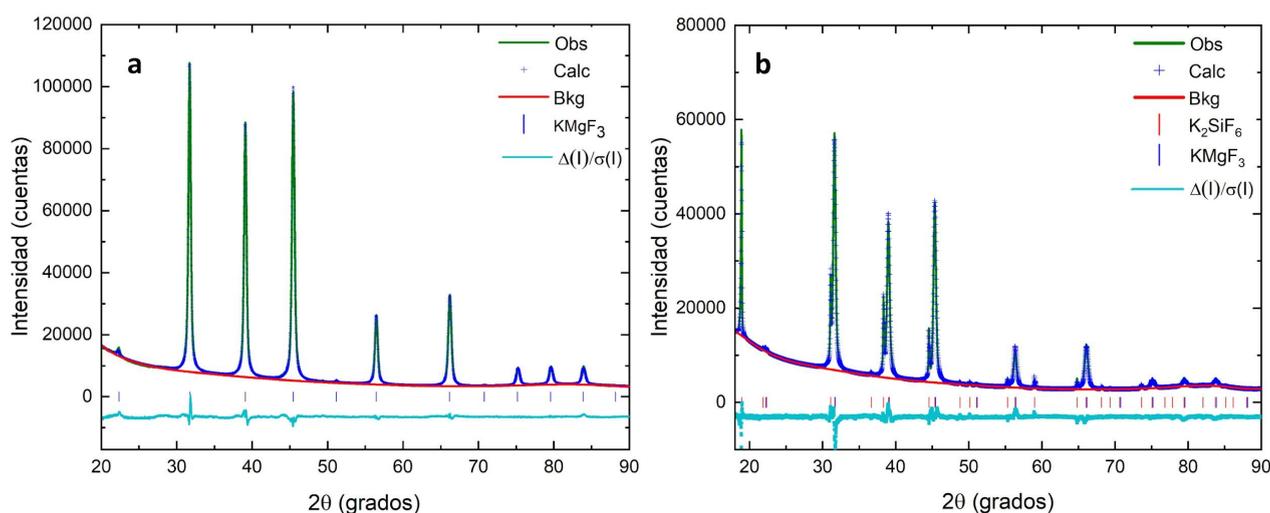


Figura 10: Representación del refinamiento de las muestras obtenidas con la fase KMgF_3 (Pm-3m) condición de síntesis a) 160°C, 24h, 0.0262 g de NH_4F y 0.0481g de MgCl_2 , b) 200°C, 6h, 0.0526 g de NH_4F y 0.0481g de MgCl_2 .

Teniendo en cuenta lo anterior, para los factores concentración de MgCl_2 y NH_4F , en los casos donde la relación es estequiométrica y en los que hay un exceso de MgCl_2 , la única fase que se obtiene es KMgF_3 (Pm-3m); por otro lado, se observa que en todos los casos donde hay un exceso de NH_4F aparece la mencionada impureza. Se propone que, mientras hay Mg^{2+} disponible en solución, parece ser más favorable la formación de KMgF_3 . Sin embargo, cuando se consume el Mg^{2+} de

la solución y queda F^- disponible se forma la impureza. Según un reporte encontrado, la fase K_2SiF_6 (Fm-3m) generalmente aparece de la reacción de los fluoruros con el vidrio, $SiO_2 + 6HF \rightarrow H_2SiF_6 + 2H_2O$ [2]. Dado que el reactivo NH_4F se encontraba almacenado en un envase de vidrio, esta impureza podría ser el K_2SiF_6 . En el Anexo podemos ver en la Figura A1 los difractogramas del reactivo NH_4F en envase de a) vidrio y b) plástico. Para el caso del NH_4F vemos una clara diferencia de las fases presentes en los diferentes envases, en el de vidrio se pudo identificar la fase $(NH_4)_3SiF_6F$ (P 4/m b m) archivo COD #4124652, pero en el caso del recipiente de plástico no se identifican fases con silicio, lo que indica que efectivamente hubo una reacción con el vidrio. En el recipiente de plástico se identificó la fase NH_4HF_2 COD #1010390 además de otras fases, siendo ésta la fuente de flúor. Para determinar si la fase K_2SiF_6 (Fm-3m) se formó por la presencia de Si en el reactivo NH_4F en el envase de vidrio utilizado, y para descartar que la impureza no se forma por utilizar material de vidrio durante la síntesis, se repitió una de las cuatro síntesis con la relación $NH_4F:MgCl_2$ 2:1 en la cual se utilizó el reactivo NH_4F almacenado en recipiente de plástico, y la reacción se realizó en un recipiente de plástico asegurando que no se tuvo contacto con el vidrio en todo el proceso. Se observó que las impurezas se forman igualmente con el reactivo NH_4F del recipiente de plástico. Teniendo en cuenta este último resultado, se revisaron los certificados de análisis de los reactivos utilizados y no se encontró fuente de Si con una concentración tal que permitiera la formación de este compuesto y su observación en el difractograma. Esto hace pensar que la fase que cristaliza durante la síntesis pueda ser otro compuesto con una estructura similar a la del compuesto K_2SiF_6 . Dado que la identificación de ese compuesto no modificó la fase de $KMgF_3$ obtenida y que escapa al objetivo del presente trabajo, no se realizaron más experimentos para confirmar esta fase adicional. De todas formas, se comenzaron a realizar todas las síntesis directo en el vaso de reacción que se coloca en el autoclave, el cual es de teflón, para evitar la posible reacción del HF si es que este se forma en la solución. Se recuerda que en la sección experimental se aclaró que es posible utilizar KF en lugar de NH_4F como fuente de flúor, pero no fue posible conseguirlo en todo el tiempo que transcurrió la tesis, por esa razón no se pudo confirmar si el uso de KF podría cambiar los resultados. Ese estudio se plantea como trabajo futuro en caso de poder adquirir el reactivo.

Como se mencionó anteriormente, la confirmación de esto excede el presente trabajo y por lo tanto se considera que en base al resultado del diseño experimental, las muestras que solo tienen la fase KMgF_3 presentan características adecuadas, en cuanto a tamaño y distribución de tamaño, es decir, la síntesis propuesta permite continuar con la incorporación de los dopantes.

Los resultados de los datos XRD refinados se resumen en la Tabla 1 del Anexo. El rango de tamaño medio de las nanopartículas de todas las muestras obtenidas, estimado por esta técnica es de 13.5 ± 0.6 nm a 32.2 ± 1.2 nm. El error es expresado con un nivel de confianza del 95% ($K=2$), de la forma $\text{Tamaño} \pm 2 \times \text{sd}$ nm.

Las Figuras 10 y 11 muestran imágenes de TEM y HR-TEM de una muestra representativa de KMgF_3 que no fue sintetizada con exceso de NH_4F y otra en la que sí se empleó exceso de NH_4F , respectivamente. En ambos casos se puede ver que la morfología es aparentemente cúbica, observándose que en el caso de exceso del precursor de flúor la morfología es más definida (Figura 11).

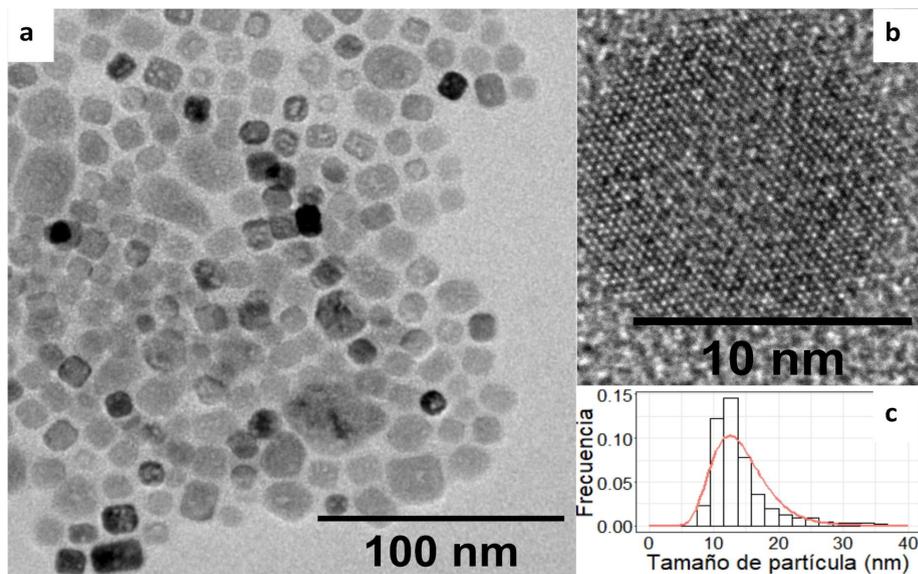


Figura 10: imágenes a y b TEM y HR-TEM de una muestra representativa de KMgF_3 (160°C , 6h, 0,0262 g de NH_4F y 0,0481g de MgCl_2), respectivamente y c histograma correspondiente a la distribución del tamaño de partícula

Adicionalmente, se presenta el histograma en ambas figuras Figura 10c y 11c con un tipo de ajuste de distribución tipo lognormal, todas las muestras presentaron un

buen ajuste con este tipo de distribución. El rango de tamaños estimados por esta técnica es 13.4 ± 3.8 nm a 30.7 ± 2.8 nm

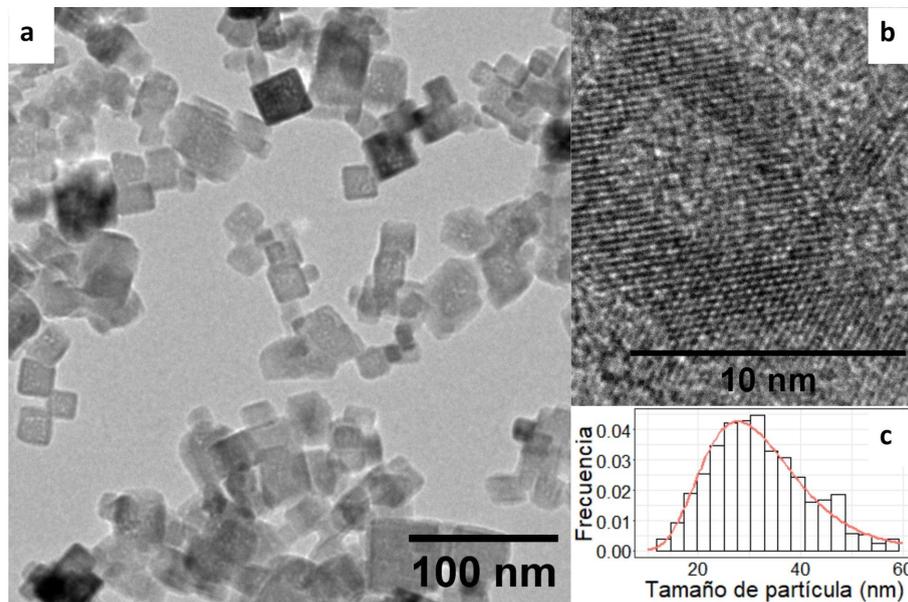


Figura 11: imágenes a y b TEM y HR-TEM de una muestra (200°C , 6h, 0.0526 g de NH_4F y 0.0481 g de MgCl_2) representativa de las muestras obtenidas con exceso de NH_4F , y c histograma correspondiente a la distribución del tamaño de partícula.

A continuación, en la Figura 12, se muestra el espectro de EDS de la muestra (200°C , 6h, 0.526 g de NH_4F y 0.0481 g de MgCl_2). Cabe mencionar que el espectro obtenido para el resto de las muestras fue similar en todos los casos. Se identifican las señales correspondientes a las energías del K, F y Mg indicando la presencia de estos elementos en la muestra, además de las señales de elementos de la grilla (Cu, C) y del portamuestra (Au).

Adicionalmente se realizó un estudio de correlación entre los tamaños estimados del procesamiento de datos de la técnica de XRD y TEM, con el fin de confirmar si los resultados obtenidos son similares. Podemos ver el resultado en la Figura 13, donde se muestra un ajuste lineal de la correlación con su intervalo de confianza (95%), el coeficiente de correlación de Pearson de 0.94 y un p-valor menor que el valor de significancia de 0.05. En este caso, existe una buena correlación entre los datos, lo que indica que no hay diferencias significativas al estimar el tamaño promedio por cualquiera de las dos técnicas empleadas.

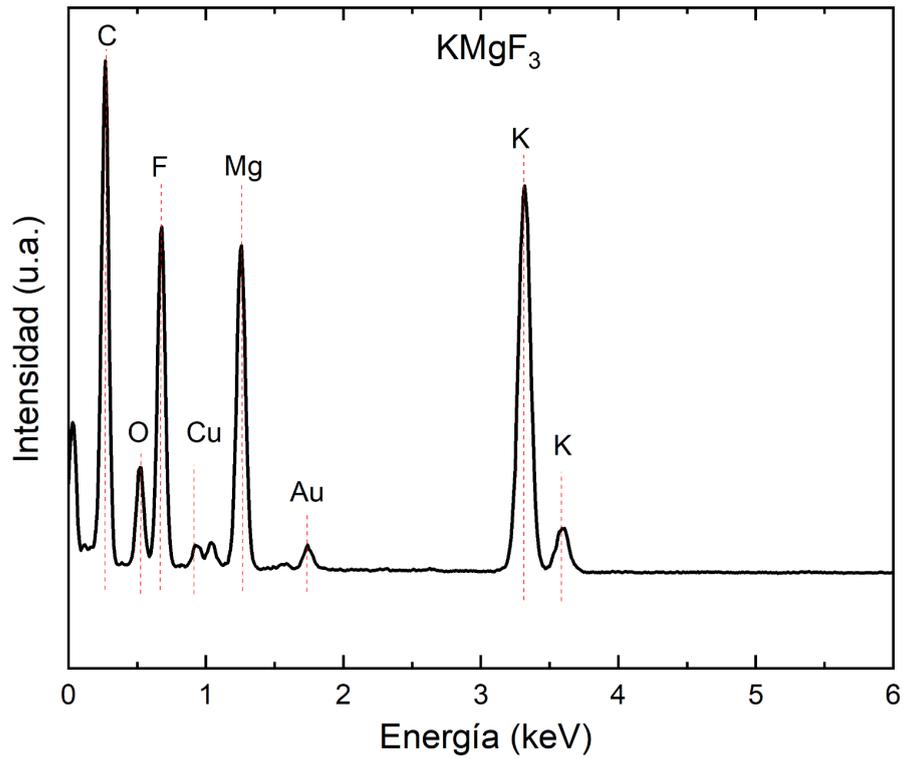


Figura 12: espectro de dispersión de energía de rayos X representativo de las muestras KMgF_3 (200°C, 6h, 0.0526 g de NH_4F y 0.0481 g de MgCl_2)

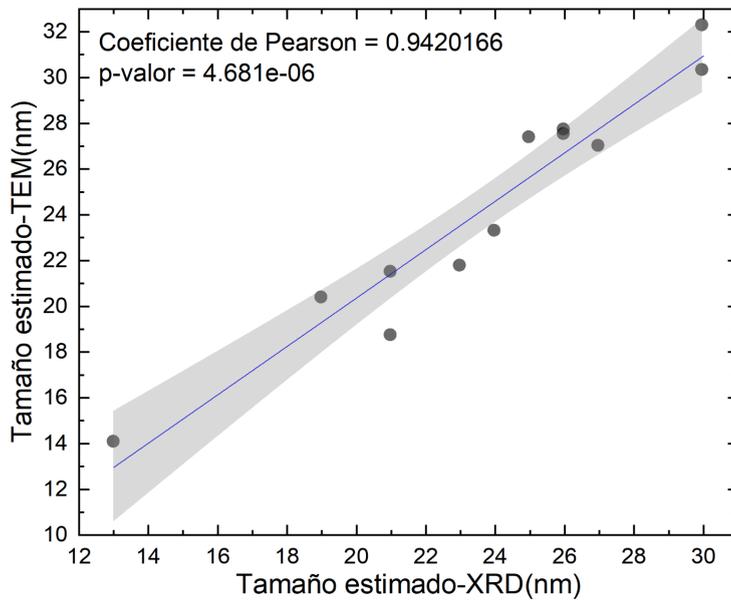


Figura 13: correlación del tamaño estimado por las técnicas XRD y TEM

Como se mencionó en antecedentes es muy importante obtener nanopartículas con un tamaño, idealmente con un radio hidrodinámico menor a 200 nm, adecuado para su correcta internalización y biodistribución en el cuerpo humano. Las técnicas utilizadas hasta el momento nos permitieron estimar el tamaño de la nanopartícula sin el recubrimiento. Es de nuestro conocimiento que el tamaño del sistema Np-ligando (funcionalizada con un FS y recubierta de un polímero biocompatible) es mayor debido al tamaño de los ligandos, además de las moléculas de solvatación del solvente en el que se dispersan. Por esta razón es importante obtener tamaños de nanocristales pequeños (tamaño deseado menor o igual a 50 nm) para que al agregar un recubrimiento estabilizante biocompatible o funcionalizar con un FS, el tamaño total siga en el rango apto para su aplicación. Se tiene en consideración que cuando se llegue a la etapa de funcionalización (trabajo futuro) será necesario incluir caracterizaciones que proporcionen un tamaño estimado que incluya las moléculas presentes en la superficie de las nanopartículas. Esta información podría obtenerse midiendo el diámetro hidrodinámico, mediante la técnica dispersión dinámica de luz, en la solución de interés.

A los efectos de evaluar el rendimiento de la síntesis y del recubrimiento de las nanopartículas, se realizaron medidas de termogravimetría en atmósfera de N_2 para determinar el porcentaje de materia orgánica presente en las muestras y confirmar si es ácido oleico. En la Figura 14 se muestra un gráfico de la pérdida de masa de una de las muestras de $KMgF_3$ ($160^\circ C$, 6h, 0.0526 g de NH_4F y 0.0481g de $MgCl_2$). Se observa una pérdida de masa de aproximadamente un 19%. En una primera etapa, entre los 50 y 200 $^\circ C$, hay una pérdida de manera constante que podría deberse a pérdida de solvente remanente de los lavados. A continuación a partir de los $200^\circ C$ se observa una mayor pérdida que se interpreta como la pérdida del ácido oleico en tres etapas (Figura 11 a y b donde cada etapa está asociada a un pico en la derivada de la TG). A partir de los $550^\circ C$ se observa una estabilización de la señal. Cabe aclarar que dado que se utilizaron crisoles de aluminio, la temperatura máxima alcanzada fue de $600^\circ C$. La pérdida en la región 200-550 $^\circ C$ puede atribuirse a la descomposición típica de materia orgánica en condiciones de pirólisis, la cual se atribuye en gran medida al recubrimiento de ácido oleico de las nanopartículas. Para verificar lo anterior se procedió a la realización de un análisis en similares condiciones pero del ácido oleico. Como se puede observar en la

Figura 11 c y d, existe una pérdida de casi el 100 % en el rango de temperaturas entre los 200-500 °C. Al analizar la derivada de la TG se puede evidenciar que el mismo puede ser ajustado a tres picos, lo que corresponde con tres etapas. Se proponen las siguientes etapas como mecanismo de descomposición del ácido oleico, la pérdida de un grupo ácido, luego parte de la cadena larga y por último la etapa en donde se incluye la pérdida de alguna especie con doble enlace.

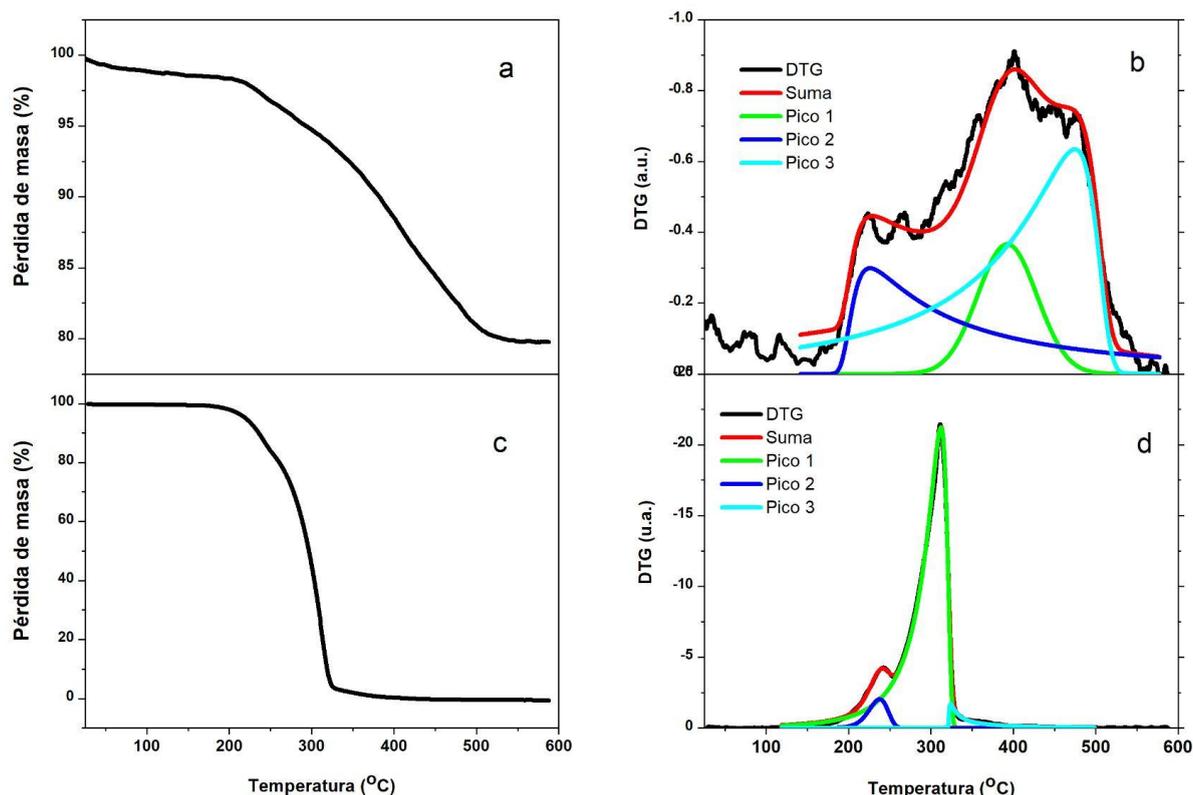


Figura 14: gráfico representativo de termogravimetría en atmósfera de N_2 de una muestra de $KMgF_3$ (160 °C, 6h, 0.0526 g de NH_4F y 0.0481g de $MgCl_2$) (a), su derivada (b) y del ácido oleico (c), su derivada (d). Para mayor comodidad se grafica la derivada hacia arriba.

Adicionalmente se realizó un estudio de muestras sin dopar y dopadas en condiciones similares. Los resultados indican que existe una pérdida de masa similar a la mostrada en la Figura 14, con rangos que varían entre 4-21 % (Tabla A2 del Anexo, incluyendo algunas muestras dopadas), lo que indicaría que la cantidad de ácido oleico de las nanopartículas no sería constante, por lo tanto depende de las características de la muestra y de la reproducibilidad del proceso de lavado final. A partir de estos resultados podría plantearse como trabajo futuro un estudio para

evaluar condiciones ideales de lavado y determinar si es posible obtener porcentajes de ácido oleico más uniformes en las distintas muestras.

Por otro lado, se realizó la caracterización mediante XPS, cuyo espectro se representa en la Figura 15, y en el cual se ven señales de K, Mg y F complementando la evidencia de la composición de la perovskita. Adicionalmente, se identifican señales de oxígeno y carbono que pueden atribuirse al oleato presente en la superficie, producto de la síntesis con ácido oleico, con una contribución del carbono y el oxígeno presentes en la atmósfera.

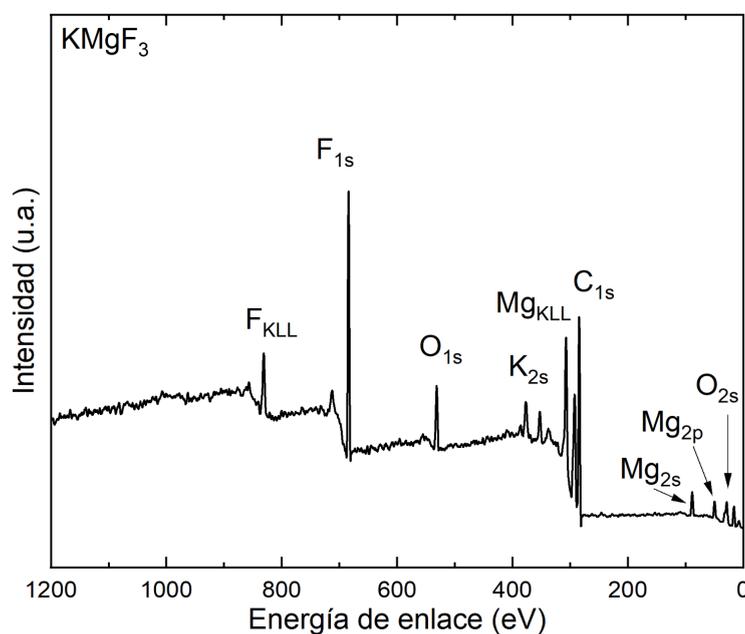


Figura 15: espectro XPS de la muestra KMgF_3

5.1.2. Análisis estadístico

En base a lo planteado en el capítulo anterior, donde se desarrolló el modelo para determinar el efecto de las variables de síntesis (tiempo, temperatura y concentración de NH_4F y MgCl_2) y sus interacciones (primer orden) sobre el tamaño de las nanopartículas de KMgF_3 estimado por XRD, se muestran aquí los principales resultados.

Los resultados de la prueba Lack of fit indicaron que la suposición lineal podría conservarse (valor $p > 0.05$). La inspección visual de los residuos (gráficos de

Normal Q-Q normal y Scale-Location) y los resultados de las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Breusch-Pagan (valores de p de ambas pruebas > 0.05) permitieron mantener los supuestos de normalidad y homocedasticidad respectivamente.

El modelo óptimo seleccionado por la función stepAIC() tuvo como variables predictoras: temperatura, tiempo y concentración de NH_4F y MgCl_2 y las interacciones entre tiempo y NH_4F , y temperatura y MgCl_2 . Este modelo explicó el 36% de la variación de los datos (R^2 ajustado=0.36). El intercepto, la temperatura y la interacción entre temperatura y MgCl_2 presentaron coeficientes significativos (p-valor < 0.05) (Tabla 2). Aunque algunas de las variables seleccionadas por el criterio AIC no fueron significativas, decidimos retenerlas en el modelo final ya que este modelo tenía mayor R^2 ($R^2=0.36$ vs $R^2=0.23$) y menor AIC (más de dos unidades por debajo) que el modelo con solo variables significativas. Debe notarse que como la interacción temperatura: MgCl_2 fue significativa, no tiene sentido analizar el efecto principal significativo de la interacción (es decir, la Temperatura) individualmente [3].

Tabla 2. Análisis de varianza del modelo de regresión lineal.

Coefficientes				
	Estimado	Error std.	t-value	Pr(> t)
(Intercepto)	23.4954	2.0114	11.681	7.78e-10
Temperatura	5.7585	2.2191	2.595	0.0183*
Tiempo	-3.0797	2.2312	-1.380	0.1844
NH_4F	-0.3383	2.4922	-0.136	0.8935
MgCl_2	0.2814	2.0047	0.140	0.8899
Tiempo:NH_4F	5.7622	3.2003	1.800	0.0886
Temperatura:MgCl_2	-7.3669	3.3078	-2.227	0.0389*

*variables con p-valor < 0.05

El resultado gráfico del modelo de la interacción significativa, Figura 16, indica que el efecto de la temperatura sobre el tamaño medio de las partículas cambia de positivo a ligeramente negativo a niveles más altos de concentración de $MgCl_2$ con respecto a los niveles más bajos. Los valores predichos de tamaño de partícula más bajos se encontraron a Temperatura = 200°C y masa correspondientes a $MgCl_2=0.0962$ g, como se muestra en la Figura 16, al considerar estas dos variables predictoras en el modelo.

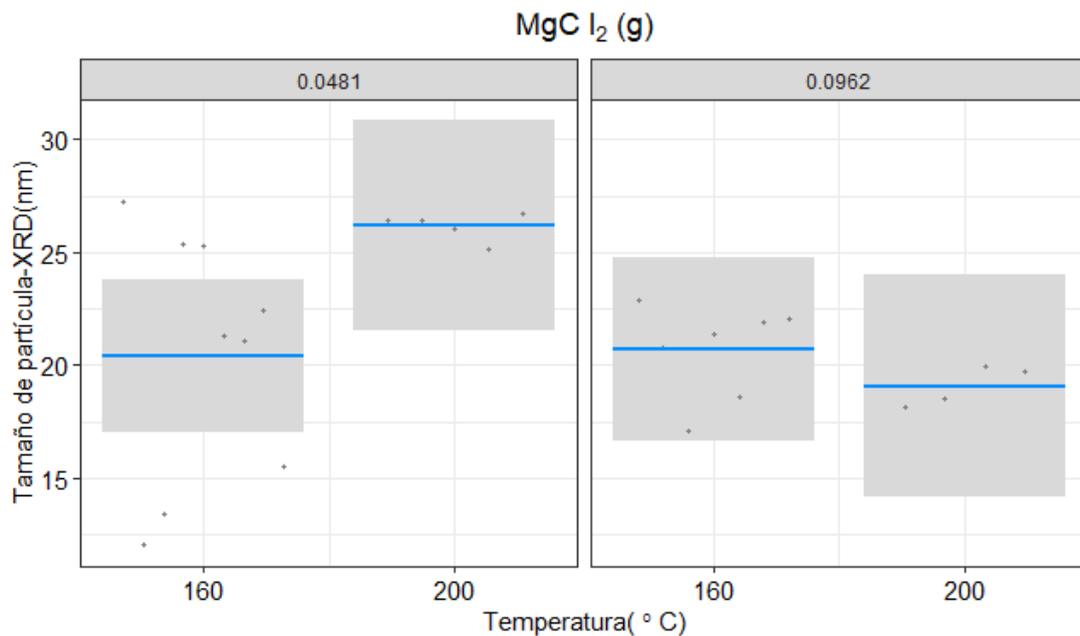


Figura 16: visualización del modelo de Regresión Lineal mediante el gráfico de la interacción Temperatura: $MgCl_2$ vs el tamaño de partícula (XRD), manteniendo constantes las otras variables predictoras. Gráfico generado en Rstudio[4]

Las predicciones del modelo y los correspondientes intervalos de confianza (IC) con un nivel de confianza del 95% de todas las condiciones experimentales se muestran en la Tabla 3. Las filas marcadas con asterisco indican las condiciones experimentales cuyas predicciones del modelo (tamaño de partícula) no presentaron diferencias significativas (IC superpuestos) con la predicción del tamaño de partícula para las condiciones experimentales óptimas (primera línea de la tabla). Puede verse que el IC de las predicciones de 13 condiciones experimentales se superpone con la condición experimental óptima. Este resultado indica que no hay diferencias significativas en el tamaño de partícula para ninguna de estas condiciones experimentales. Por otro lado, dos condiciones experimentales dieron lugar a

tamaños de partículas significativamente mayores, 29.25 nm y 31.60 nm, estimados por el modelo, que corresponden a condiciones de temperatura de 200 °C (nivel superior), tiempos de reacción de 6 y 24 h y concentraciones de NH_4F y MgCl_2 de 0.0526 g (nivel superior) y 0.0481 g (nivel inferior) respectivamente.

El valor más bajo de tamaño de partícula estimado por el modelo (19.01 nm) se predijo a niveles más altos de temperatura (200°C), tiempo (24 h) y MgCl_2 (0.0962 g) y a niveles más bajos de NH_4F (0.0262 g) al considerar todas las variables predictoras. Éstas pueden considerarse condiciones que permiten obtener en nuestro experimento, el menor tamaño de partícula. De todas formas, considerando el rango de tamaño de nanopartícula obtenido, todas las muestras presentaron un tamaño adecuado para aplicaciones biomédicas. Existen reportes de nanopartículas de KMgF_3 obtenidas con otros métodos. Por ejemplo, se obtuvieron nanopartículas de KMgF_3 mediante un método de microemulsión inversa con un diámetro promedio de nanopartículas de 13 nm [5]. Mientras tanto, las nanopartículas de KMgF_3 obtenidas a partir de una fase de vidrio presentaron un tamaño entre 17 y 21 nm [6]. Los nanocristales de KMnF_3 dopados obtenidos usando OA mostraron un tamaño promedio de 32 nm [7], mientras que los nanocristales de KMnF_3 obtenidos en autoclave dieron como resultado nanocristales con un tamaño de 20 nm [8] y nanopartículas de $\text{KMgF}_3:\text{Eu}^{3+}$ de 50 nm de diámetro [9]. Por lo tanto, nuestros resultados están en el rango de tamaños obtenidos por diversos métodos por otros investigadores.

Los tamaños, de las nanopartículas, arrojados por el método de síntesis solvotérmica demostró que es útil para el desarrollo de nanopartículas con fines biomédicos, ya que éstas deben ser funcionalizadas, aumentando significativamente el tamaño final total de la nanopartícula. En nuestro caso, incluso luego de la funcionalización el tamaño de nanopartícula debería mantenerse dentro de los rangos establecidos para la aplicación.

Tabla 3. Predicciones del modelo e intervalos de confianza (IC) correspondientes con un nivel de confianza del 95 % de todas las condiciones experimentales de síntesis de KMgF_3 .

Temperatura (°C)	Tiempo (h)	NH_4F (g)	MgCl_2 (g)	Predicción (nm)	IC Inferior (nm)	IC Superior (nm)
200	24	0.0262	0.0962	19.09	14.19	23.98*
160	24	0.0262	0.0481	20.42	17.03	23.80*
160	24	0.0262	0.0962	20.70	16.66	24.73*
200	6	0.0526	0.0962	21.83	16.68	26.98*
200	6	0.0262	0.0962	22.17	17.04	27.29*
160	6	0.0526	0.0481	23.16	18.54	27.77*
160	6	0.0526	0.0962	23.44	19.15	27.72*
160	6	0.0262	0.0481	23.49	19.27	27.72*
160	6	0.0262	0.0962	23.78	19.08	28.47*
200	24	0.0526	0.0962	24.51	19.57	29.45*
160	24	0.0526	0.0481	25.84	21.85	29.82*
160	24	0.0526	0.0962	26.12	22.05	30.19*
200	24	0.0262	0.0481	26.17	21.52	30.83*
200	6	0.0526	0.0481	28.92	23.96	33.87*
200	6	0.0526	0.0481	29.25	24.31	34.20
200	24	0.0526	0.0481	31.60	27.32	35.87

*Las condiciones experimentales que predijeron el tamaño de partícula no presentaron diferencias significativas con un nivel de confianza del 95%

A la luz de los resultados discutidos, se eligen las condiciones de síntesis 160°C (nivel inferior), 24 h (nivel superior), 0.0526 g de NH_4F (nivel superior) y 0.0962 g de MgCl_2 (nivel superior). Esta elección se debe a que en cuanto a la temperatura se prefiere la opción más baja por el menor gasto de energía y para los reactivos es importante seleccionar las condiciones que proporcionen mayor cantidad de producto obtenido. En el caso del tiempo se elige el nivel superior, que aunque lleva a un mayor gasto de energía, es más práctico en cuanto al manejo de los tiempos de síntesis y lavado de las muestras.

5.1.3. Escalado de síntesis

Como se mencionó anteriormente, se realizó una prueba de escalado para realizar la síntesis en un reactor de mayor volumen con el fin de obtener más producto. Con esta prueba se confirmó que el cambio de volumen de reacción manteniendo la concentración de reactivos y proporción de solventes no influyó en la fase cristalina obtenida, el tamaño de nanopartículas y su morfología.

En la Tabla 4 se presentan las condiciones, correspondiente a las condiciones elegidas del análisis del diseño experimental, de síntesis escalada al reactor de 100 mL y los tamaños promedios estimados por refinamiento de datos de XRD y por procesamiento de imágenes de TEM. Las caracterizaciones por XRD y TEM presentaron datos con las características esperadas y similares a la muestra obtenidas en el reactor de 25 mL. Se observa que los tamaños estimados, por ambas técnicas, del escalado de síntesis se encuentran en el orden de tamaños deseado. Este resultado es muy útil, dado que nos indica que es posible a priori realizar las síntesis en el reactor grande y mantener el tamaño de partícula deseado.

Tabla 4. Escalado de la síntesis de KMgF_3

<i>Muestra</i>	<i>Volumen de síntesis (mL)</i>	<i>Temperatura (°C)</i>	<i>Tiempo (h)</i>	<i>NH₄F (g)</i>	<i>MgCl₂ (g)</i>	<i>Rendimiento (%)</i>	<i>Tamaño XRD (nm)</i>	<i>sd (nm)</i>	<i>Tamaño TEM (nm)</i>	<i>sd (nm)</i>
<i>KMgF₃</i>	18.5	160	24	0,0526	0,0962	-	27.47	5.6	25.81	1.40
<i>KMgF₃-e scalado</i>	75.0	160	24	0,2252	0,4121	90	19.26	0.20	10.24	1.45

5.1.4. Cambio de agente estabilizante

Con el fin de determinar si fue posible hacer el cambio de AE de las nanopartículas se realizaron medidas de FTIR a los efectos de identificar señales correspondientes al oleato en el caso de las nanopartículas obtenidas con la síntesis solvotérmica y al PVP en la muestra luego del cambio de recubrimiento.

Se realizaron medidas de FTIR antes y después del cambio de AE. En primer lugar, presentamos en la Figura 17 la estructura de la molécula del ácido oleico y los espectros FTIR del ácido oleico y de las nanopartículas KMgF₃ sintetizadas por el método solvotérmico (160 °C, 24h, 0.2252 g de NH₄F, y 0.4121 g de MgCl₂). En la Tabla 5 se presentan algunas bandas asignadas a los modos vibracionales de los átomos de la molécula de oleico en base a datos reportados[10,11].

Tabla 5. Bandas asignadas y modos de vibración correspondientes

Número de onda (cm ⁻¹)		Modos de vibración
Acido oleico	KMgF ₃ -AO	
3500-2500		(O-H)
3007	3008	cis ν (-CH =)
2950	2956	ν_a (CH ₃)
2924	2926	ν_a (CH ₂)
2852	2854	ν_s (CH ₂)
1714	1714	ν (-C =O)
-	1546	ν_a (-COO-)
1469	1471	δ (CH ₂)
1415	1413	ν_s (C-O)
1285	1284	ν (C-O)
721	729	ν (CH =CH)

En primer lugar en la Figura 17b se identifica una banda ancha en la región ~3500-2500 cm⁻¹ (banda muy ancha) correspondientes a estiramientos del enlace de hidrógeno O-H entre los carboxilos de las moléculas del ácido oleico. Por otro lado, en esa región se observan 4 bandas finas, cuyo número de onda se indica en la Tabla 5. Estas señales son atribuidas al modo de estiramiento cis ν (-CH =) del CH olefínico de doble enlace característico de los ácidos grasos (Figura 17a), ν_a (CH₃) desdoblamiento característico de la presencia de CH₃ y los estiramientos ν_a (CH₂) y ν_s

(CH₂) debido a la presencia de CH₂. Otras bandas características del ácido oleico ν (-C=O) del ácido carboxílico y δ (CH₂) y ν (CH=CH) del carbono alílico y vinílico correspondientemente del doble enlace cis [10,11].

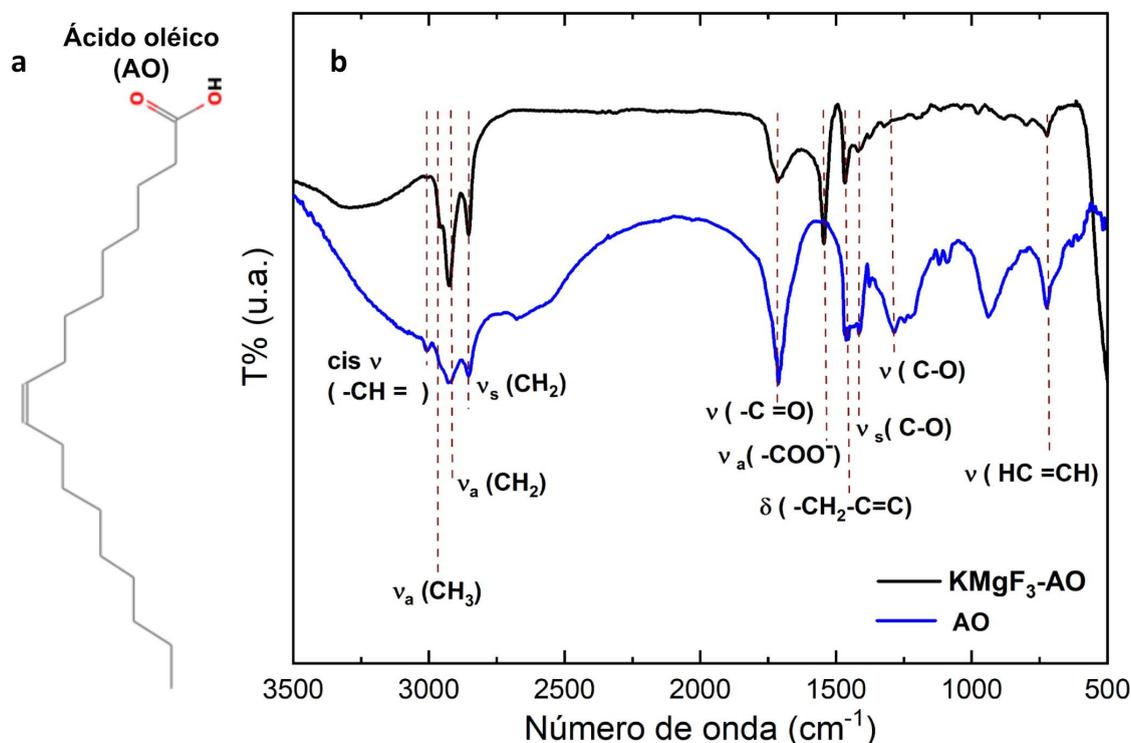


Figura 17 : a) estructura del ácido oleico, b) espectros FTIR de las nanopartículas KMgF₃ y del ácido oleico.

El espectro de las nanopartículas de KMgF₃-AO, que se muestra en la Figura 17b, presenta algunas señales que coinciden con el espectro del ácido oleico como se puede ver en la Tabla 6. La mayor diferencia a destacar entre las dos medidas corresponde a la disminución de la señal relativa de la banda en 1714 cm⁻¹ ν (-C=O) y la aparición de la banda en 1546 cm⁻¹ ν _a (-COO⁻), lo cual se interpreta como la pérdida del H⁺ del ácido carboxílico dando lugar al carboxilato (oleato), quien interacciona con la superficie de la nanopartícula [12]. Adicionalmente se observa la disminución en intensidad y estrechamiento de la banda ancha atribuida al OH que es coherente con la pérdida del H⁺ del carboxilo que provoca una disminución de los enlaces de hidrógeno. En base a estas observaciones y lo ya discutido en resultados de TG y XPS se confirma la presencia de oleato en las nanopartículas.

En la Figura 18 podemos ver los espectros de FTIR del PVP y de las nanopartículas

después del cambio de AE. En el espectro del PVP se asignaron algunas bandas características del polímero (Tabla 6) como los estiramientos asimétricos y simétricos ν_a (CH₂) y ν_s (CH₂) debido a la presencia de grupos CH₂. Adicionalmente se identificaron algunas bandas características ν (-C =O) del carbonilo del grupo amida presente en el anillo, ν (=C-N) estiramiento C-N de amida terciaria, δ (CH₂-C=O) deformación del enlace C-H de los grupos CH₂ cíclicos[13][14].

Tabla 6. Bandas asignadas y modos de vibración correspondientes

Número de onda (cm ⁻¹)		Modos de vibración
Polivinilpirrolidona	KMgF ₃ -PVP	
2968	2960	ν_a (CH ₂)
2883	2870	ν_s (CH ₂)
1674	1664	ν (-C =O)
1427	1430	δ (CH ₂ -C=O)
1375	1386	ω_s (CH ₂)
1292	1292	ν (=C-N)
850	-	δ (O=C-N-CH ₂)
750	742	δ (O-C-N)

En el espectro de KMgF₃-PVP se identificaron las principales bandas coincidentes con el PVP como los estiramientos asimétricos y simétricos ν_a (CH₂) y ν_s (CH₂), ν (-C =O) del carbonilo del grupo amida, ν (=C-N) estiramiento C-N de amida terciaria y δ (CH₂-C=O) deformación del enlace C-H de los grupos CH₂ cíclicos. En base a estos hallazgos podríamos confirmar la presencia de PVP en las nanopartículas.

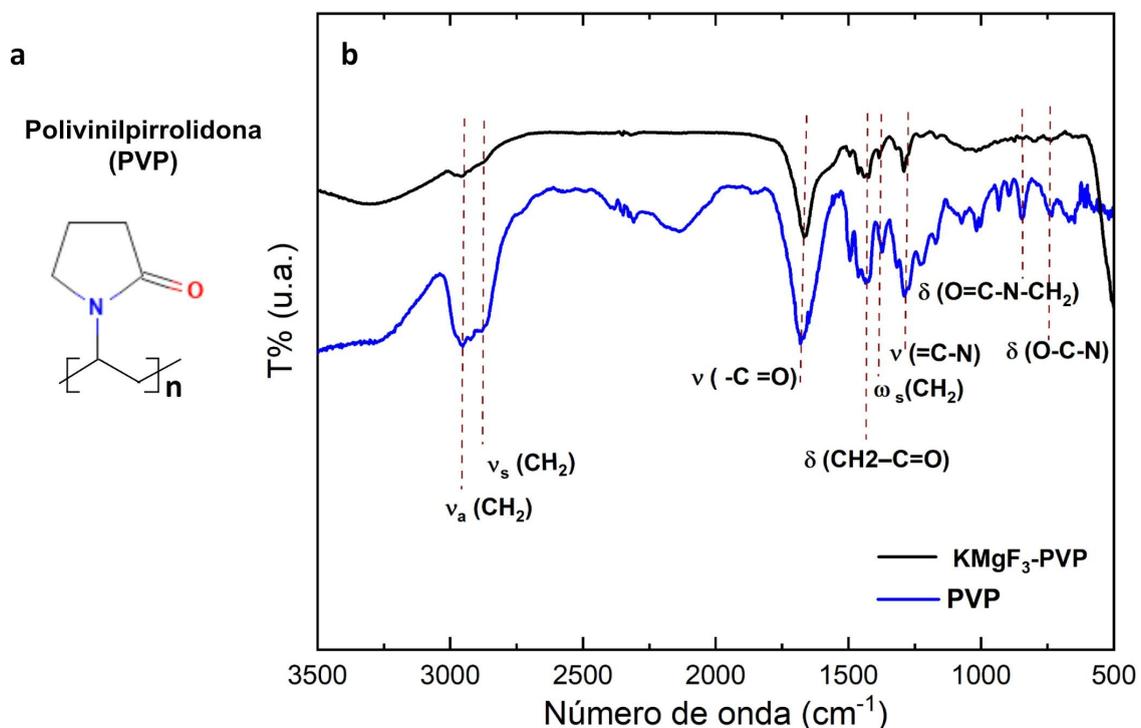


Figura 18: a) estructura del PVP, b) espectros FTIR del PVP y de las nanopartículas después del cambio de AE (KMgF₃-PVP) con las bandas asignadas

Se compararon los espectros FTIR antes y después de la reacción de cambio de AE, Figura A2 del Anexo, asignando las bandas con diferencias más relevantes, como las bandas correspondientes a los estiramientos ν (-C=O), que en el caso de la muestra antes del cambio (KMgF₃-AO) se asocia al carboxilato del ácido oléico, la cual se corre a números de onda menores, y para el caso de la muestra KMgF₃-PVP se observa una banda intensa correspondiente al carbonilo de la amida. Se identifica un señal de baja intensidad solapada con ν (-C=O), que se puede atribuir a ν_a (-COO⁻) del oleato y puede deberse a que el cambio no haya sido completo.

También se observan diferencias en las posiciones de las bandas correspondientes a δ (CH₂-C=O) características de la deformación del CH₂ unido al carbonilo de la amida y el estiramiento ν (=C-N) correspondiente a la amida terciaria del PVP.

A la luz de los resultados presentados para el cambio de AE podemos confirmar que la superficie de la nanopartícula fue modificada y se identificaron algunas bandas que podrían ser del PVP, pero esta evidencia no es suficiente para confirmar que solo hay PVP en la superficie de la nanopartícula. Para confirmar efectivamente el cambio sería adecuado complementar el análisis con otra técnica de caracterización, como por ejemplo, Dispersión Dinámica de Luz[15], o Análisis de Termogravimetría (TGA)[12]. Estas caracterizaciones no se realizaron por cuestión de tiempo. Un estudio más riguroso en cuanto a las condiciones de la reacción de cambio de AE para obtener un óptimo resultado excede los alcances de este trabajo y por tanto se plantean como trabajo futuro.

5.1.5. Caracterizaciones ópticas

Dado que el interés de este trabajo es estudiar los procesos ópticos de las fluropoervoskitas dopadas, se consideró necesario realizar una caracterización previa de la matriz, del material hospedero o base obtenido. Para ello se procedió a realizar una caracterización óptica por medidas de reflectancia, luminiscencia y termoluminiscencia de la muestra KMgF_3 en condiciones de síntesis $160\text{ }^\circ\text{C}$, 24h, 0.2252 g de NH_4F , y 0.4121 g de MgCl_2 .

En la Figura 19 se muestra el gráfico del coeficiente de absorción de la muestra de KMgF_3 sin dopar y del ácido oleico, molécula presente en la superficie de las nanopartículas. Estas medidas se realizaron en Facultad de Química. Se estudió previamente la reflectancia del portamuestras y no presentó señales en esta región. Es posible identificar una banda en torno a 230 nm que está presente en ambas muestras, por esta razón podríamos pensar que esa banda puede corresponder al oleico en la superficie de las nanopartículas.

Las señales observadas apenas por debajo de 300 nm están presentes solo en la muestra de KMgF_3 . Teniendo en cuenta que las referencias indican que cristales de nanopartículas de KMgF_3 presentan un band gap de 12 eV [16] no se esperaría absorción en la región 1.5-6.5 eV. Por lo que estas bandas de absorción podrían estar asociadas a defectos de la red. Muestras que han sido previamente irradiadas y simulaciones con defectos de F^- en la red indican la existencia de bandas de absorción en 2.5, 3.4, 4.2, 4.6 y 5.2 eV [17]. Por lo que las bandas identificadas en la muestra por debajo de 300 nm podrían corresponder con este tipo de defectos.

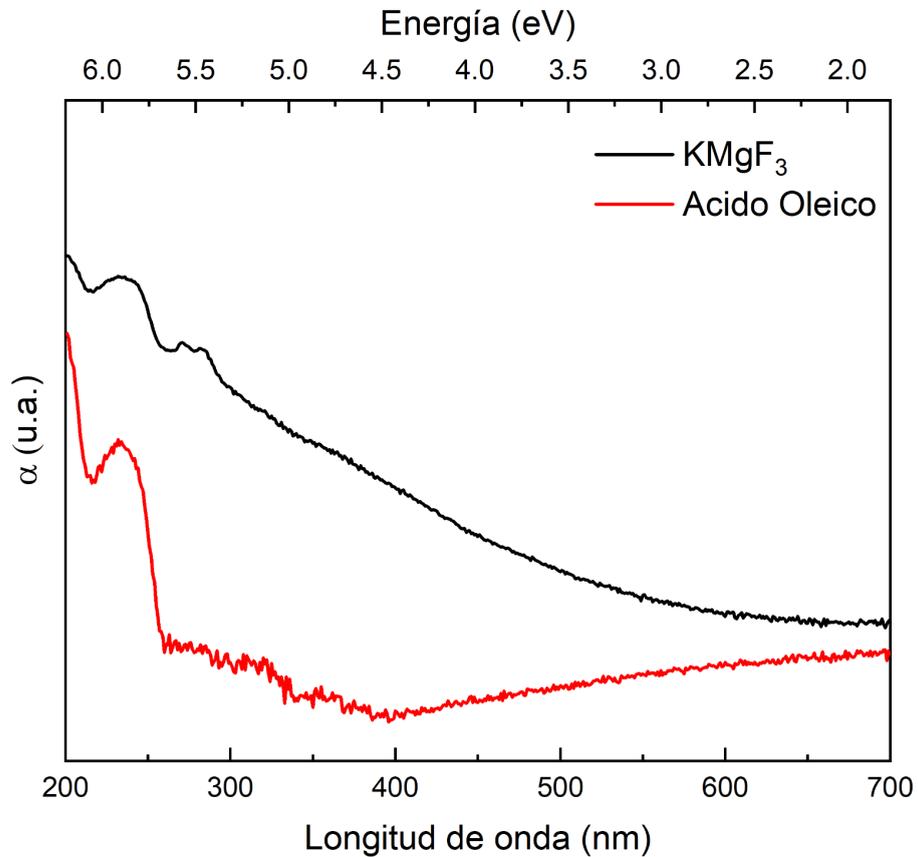


Figura 19: gráfico del coeficiente de absorción para una de las muestras KMgF_3 (160°C , 24h) y del ácido oleico.

Como información adicional, a continuación se presenta el espectro de absorción de la muestra sin dopar simulado, Figura 20, de acuerdo a lo planteado en la sección 5.7.6. Se puede observar que no presenta bandas en la región antes mencionada, por lo que esperamos que experimentalmente no haya señales de la matriz entre 2.0 y 6.0 eV (200-700 nm).

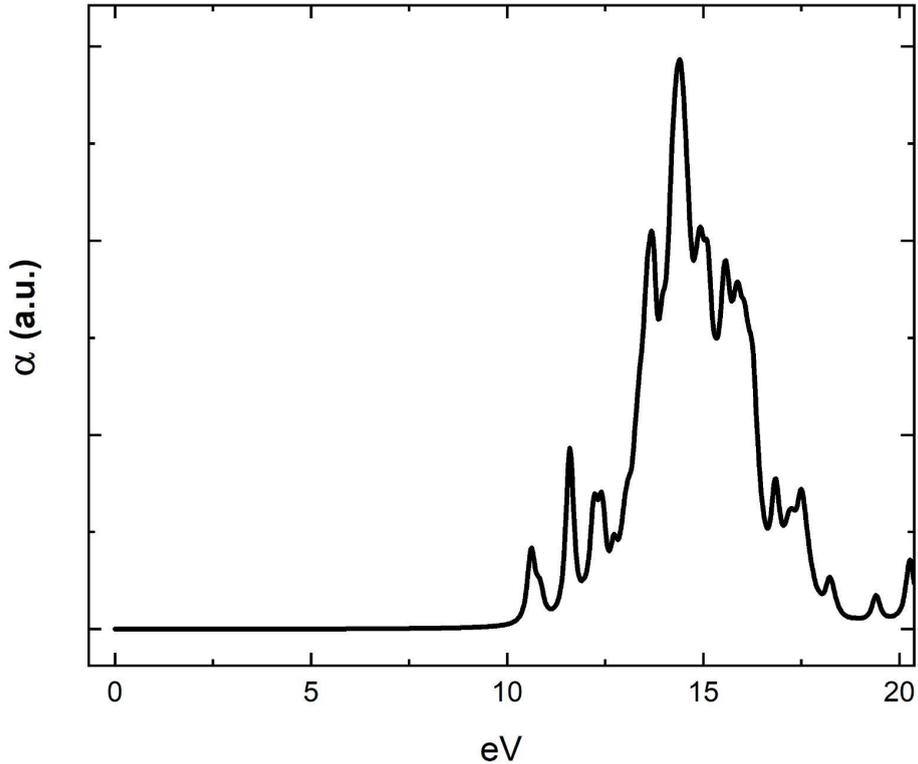


Figura 20: espectro del coeficiente de absorción de KMgF_3 simulado utilizando el código VASP, detalles en la sección 5.7.6.

A los efectos de realizar la caracterización de KMgF_3 dopadas con Mn por medidas de fotoluminiscencia es necesario realizar un estudio de la posible contribución a las medidas por parte de la matriz. En la Figura 21 se representa la señal luminiscente de la muestra KMgF_3 con $\lambda_{\text{exc}}=396$ nm, longitud de onda característica que se utilizó para las caracterizaciones luminiscentes del Mn. Podemos observar una única banda ancha con posición del máximo en 470 nm, el pequeño hombro observado en 600 nm se confirmó que pertenece a la señal del portamuestras. Existen varios reportes que asignan la banda en torno a 470 nm a defectos de la red, normalmente se forman vacantes de flúor en la red de fluoro-perovskitas de tipo AMgF_3 durante la preparación de la muestra. Las vacantes son capaces de atrapar electrones que son excitados por la radiación ionizante, produciendo centros F y agregados de centros F, incluidos centros F_2 y centros F_3 [5,18,19]. De modo de que la carga sea neutralizada se generan defectos de compensación de carga para cada vacante, como es el caso de la

sustitución de impurezas de O_2 en sitios F^- , o intersticiales. Por ejemplo, la banda de emisión luminiscente de $KMgF_3:Mn$ (y otras perovskitas con comportamiento similar) con máximo de emisión en 444 nm, cuando se excitan con una $\lambda_{exc}=396$ nm, es atribuida a trazas de oxígeno incorporadas en el cristal durante la síntesis [18]. También se han encontrado reportes de $KMgF_3:Eu^{3+}$, las muestras exhiben una banda ancha con la máxima intensidad a 430 nm, al ser excitadas con $\lambda_{exc}=378$ nm, que se ha demostrado ser trazas de oxígeno y centro de color del cristal $KMgF_3$ [20]. Este comportamiento se ha visto en bulk y nanocristales [5]. Cabe aclarar que esta emisión podría afectar la emisión buscada en la fluoroperovkita dopada ya que podría enmascarar la señal de los dopantes.

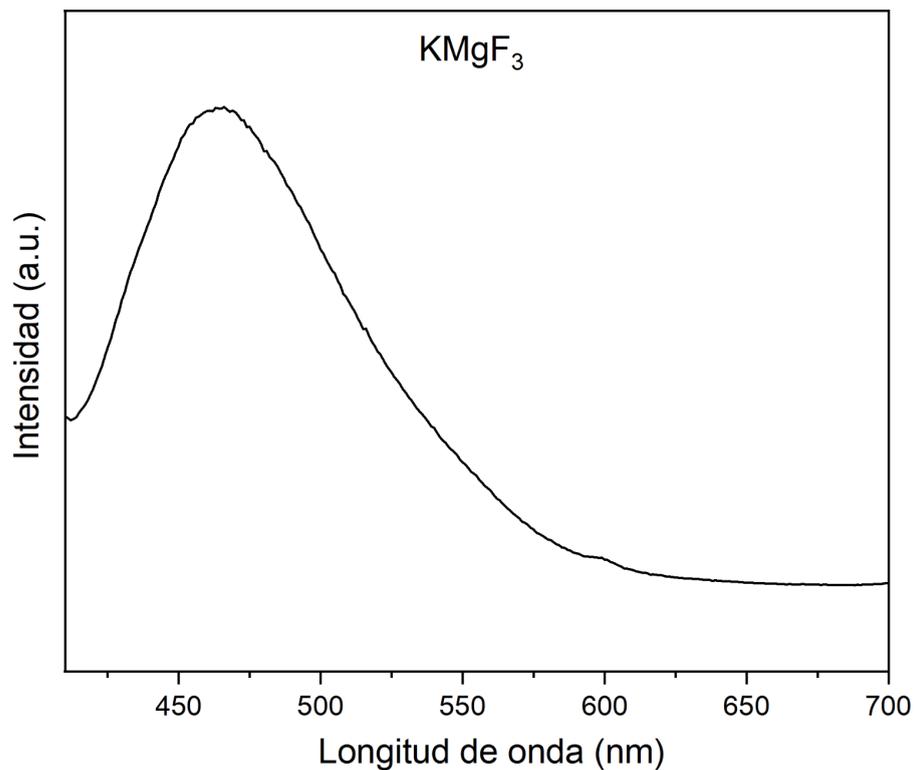


Figura 21: espectro de emisión de la muestra $KMgF_3$, $\lambda_{exc}=396$ nm.

5.2. $KMgF_3 : z\%Eu^{3+}$

Con el objetivo de confirmar si la matriz estudiada en el presente trabajo es adecuada para la incorporación de dopantes en relación a la alteración o conservación de las propiedades ópticas de los iones se estudiaron las nanopartículas dopadas con Eu^{3+} . A continuación se presentan los principales resultados para las muestras dopadas con este ión.

5.2.1. $\text{KMgF}_3 : z\% \text{Eu}^{3+}$ ($z=1, 3$ y 5)

Las concentraciones de dopante elegidas fueron 1, 3 y 5 % de los moles de la perovskita a obtener. Como se mencionó en la introducción, dadas las características de la absorción y emisión sensible a la simetría del Eu^{3+} y que ha sido ampliamente estudiado, es que se elige este dopante, con el fin de evaluar la influencia de la matriz elegida.

A partir de las medidas de difracción de rayos x de polvo, Figura 22, y su posterior refinamiento se confirmó que la única fase presente es KMgF_3 (Pm-3m) del archivo ICSD #28949.

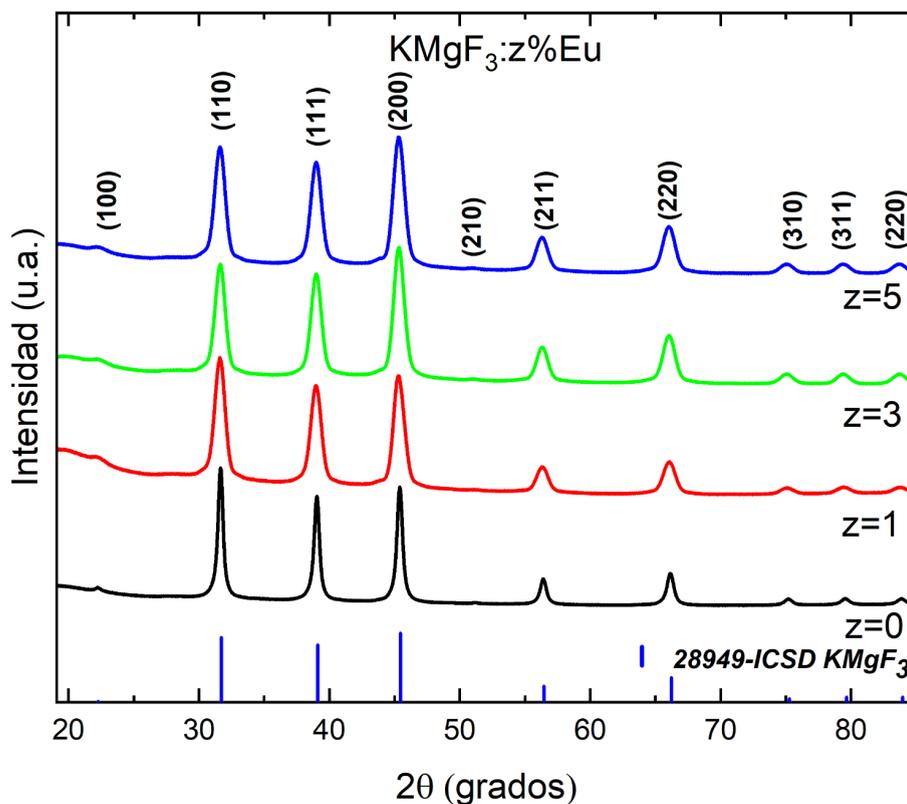


Figura 22: diagrama de difracción de rayos-X en polvo de muestras de 0,1, 3, 5% de Eu^{3+} , síntesis a 160°C y 24 h

5.2.2. Caracterizaciones ópticas

En primer lugar, se midió la reflectancia difusa (medidas realizadas en el Instituto de Física de UFG, Brasil) de las muestras dopadas con Eu^{3+} . En la Figura 23 se muestra el espectro de reflectancia difusa entre 250-1800 nm. A partir de la inspección del gráfico, se puede evidenciar que existe una fuerte absorción en la región 300-400 nm, mientras que en la región 450-800 nm no se observan las bandas de absorción características del dopante. La absorción en la región 300-400 nm es similar a la observada en las muestras sin dopar. A partir de 1000 nm se observan bandas similares en todos los espectros de las muestras dopadas con Eu^{3+} y también en todas las muestras medidas en ese rango.

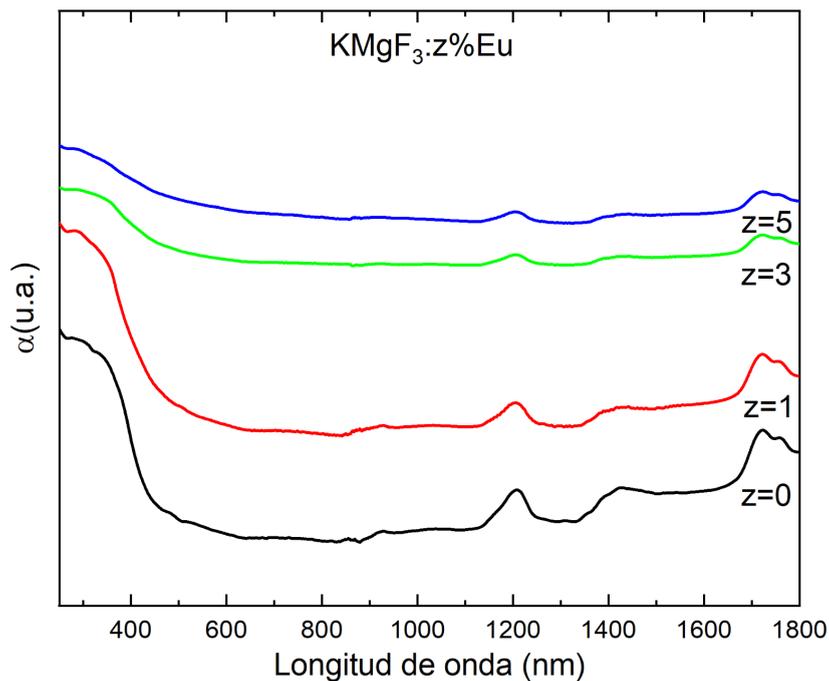


Figura 23: coeficiente de absorción de las muestras KMgF_3 : $z\%\text{Eu}^{3+}$ ($z=0,1,3$ y 5)

Estas bandas también fueron encontradas en una variedad de aceites vegetales y las atribuyen: 1204 nm al segundo sobretono, relacionado con el estiramiento de los

enlaces moleculares C-H, 1440 nm al OH, mientras que las de 1725 y 1758 nm son asignables al primer sobretono del enlace C-H. vibraciones en los grupos metilo, metileno y etileno [21,22]. En base a esta información podemos decir que esas señales corresponden al ácido oleico o algún derivado presente en las muestras.

Respecto a las medidas de luminiscencia, una característica interesante de este ión es que permiten no solo estudiar el efecto de la matriz sino estudiar el entorno del ión. Esto se debe a la intensa transición originada del estado 5D_0 que no se divide en varios subniveles debido al campo cristalino, el estado basal no degenerado 7F_0 , y los multipletes $2S+1LJ$ no solapados. Cuando el Eu^{3+} se sustituye en un sitio asimétrico del cristal sin inversión de simetría, resulta en una prohibición del dipolo eléctrico (transición $^5D_0 \rightarrow ^7F_2$, 614 nm aprox) y ésta es la más intensa debido a la relajación de la regla de selección de transición f-f en un entorno asimétrico. Por el contrario, si la sustitución se da en un sitio con inversión de simetría, la transición dipolar magnética ($^5D_0 \rightarrow ^7F_1$, 592 nm aprox) es la más intensa. Estas propiedades únicas permiten utilizar al Eu^{3+} como sonda de prueba [23]. En el caso del ion Eu^{2+} , la emisión sería en el entorno de 413 nm al ser excitado con 330 nm [24].

Las medidas de emisión luminiscente, también registradas en la UFG, se muestran en la Figura 24. Se muestran los espectros de emisión correspondientes a las muestras dopadas con 1, 3 y 5% de Eu^{3+} con diferentes longitudes de onda de excitación y un gráfico comparativo de la emisión con longitud de onda de excitación de 394 nm.

En las tres muestras se identifica una banda ancha (entre 350-500 nm) la cual se atribuye a la red $KMgF_3$, como es el caso de la muestra sin dopar (ver Figura 19). También se observan bandas características del Eu^{3+} en 580, 590, 613, 650 y 698 nm las cuales pueden ser asignadas a las transiciones del nivel 5D_0 a los niveles 7F_0 , 7F_1 , 7F_2 , 7F_3 y 7F_4 correspondientemente. En la Figura 24 a,b y c se puede observar una modificación del máximo de emisión de la banda ancha de la matriz y de la intensidad relativa de esa banda y de las señales identificadas del Eu^{3+} . Otro comportamiento observado es que la máxima señal de las bandas del Eu^{3+} se identifica para el caso de 1 y 3 % en la longitud de onda de excitación 394 nm y para 5% se observa para 332 nm. En la Figura 24d se observa que la muestra con mayor señal es la de 5% de Eu^{3+} y es la muestra que presenta una inversión de altura de la

señal con la banda de la matriz. En este trabajo nos enfocamos en la longitud de onda de excitación 394 nm para la comparación de las diferentes concentraciones de dopante. Las diferencias existentes entre las señales a otras longitudes de onda exceden el alcance de esta Maestría por lo que podría plantearse como trabajo futuro.

Teniendo en cuenta la intensidad relativa de la transición ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_2$ y ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_1$, siendo mayor la primera en todas las muestras, los resultados indican que la transición que predomina es dipolo eléctrico y que se estaría en una condición de baja simetría.

Se ha reportado que el dopado con Eu^{3+} produce una modificación de la red, y que éste podría ocupar la posición del K^+ en la red de KMgF_3 [23].

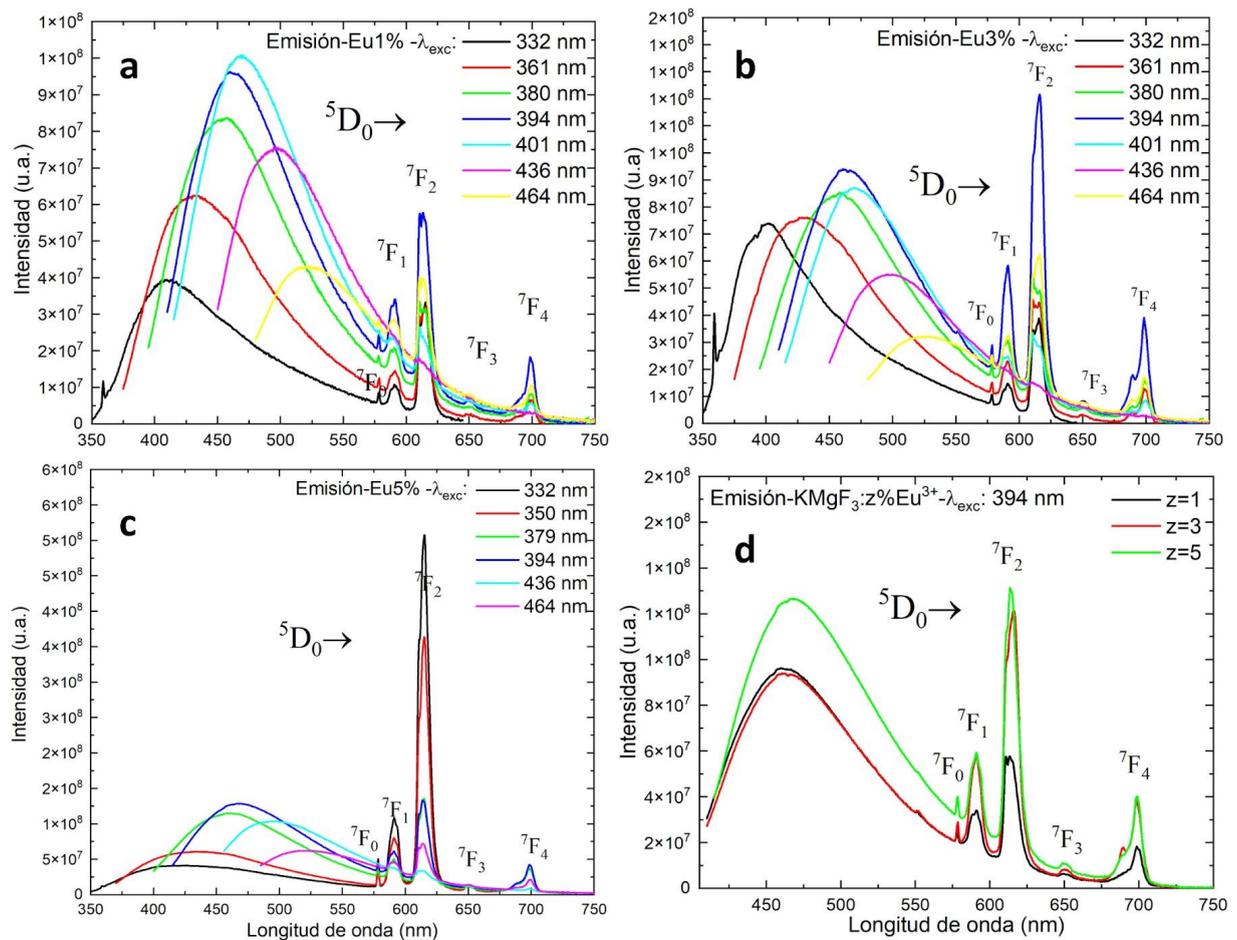


Figura 24: espectros de emisión luminiscente a) 1%Eu³⁺, b) 3%Eu³⁺ y c) 5%Eu³⁺ con diferentes λ_{exc} y d) comparación de la señal luminiscente de las tres concentraciones de Eu³⁺ con $\lambda_{exc}=394$ nm

Se realizaron los respectivos espectros de excitación para las bandas de la transición $^5D_0 \rightarrow ^7F_2$ y $^5D_0 \rightarrow ^7F_1$, Figura A3 del Anexo, presentando bandas de excitación que contribuyen a las emisiones de las transiciones mencionadas. Varias señales corresponden al Eu³⁺ confirmando que las bandas en torno a 590 nm y 614 nm se deben a la presencia del ion mencionado. En Anexo también se muestra en la Figura A4, para las tres concentraciones de Eu³⁺ la relación de intensidad relativa del centro de color y la emisión correspondiente a los iones Eu³⁺ que cambió junto con la variación de la longitud de onda de excitación de 332 a 464 nm, lo que se puede ver directamente en el diagrama de cromaticidad CIE (Commission Internationale de l'Eclairage 1931). El comportamiento de las muestras dopadas con 1 y 3 % son similares a diferencia de la de 5 %, esto es coherente con lo observado en la Figura 24 donde se puede discernir que la señal del Eu³⁺ es relativamente más intensa que la banda de la red.

La confirmación de la presencia de las emisiones y características del Eu³⁺ permiten inferir que los dopantes de interés de este trabajo en las nanopartículas podrían mostrar un comportamiento similar. Sin embargo, la ausencia de las bandas de absorción en el espectro visible estaría indicando que o la cantidad de dopante no es la suficiente como para ser observado o que el agente estabilizante pudiera estar enmascarando la señal.

6.2.2. Calcinación

A modo de confirmar si el AE afecta en las propiedades ópticas observadas para el Eu³⁺ y teniendo en cuenta las medidas de TG realizadas (tanto en aire como en atmósfera de N₂, donde se indicó una pérdida de 20 % y 19 % respectivamente para el caso sin dopar Figura 11), se realiza una calcinación en atmósfera oxidante (aire) y un calentamiento hasta 600°C, de las muestras para eliminar la fase orgánica de la superficie (el ácido oleico o algún derivado). Las condiciones de tratamiento térmico

se determinaron en base a los resultados de las medidas de TG de la muestra sin dopar.

Una vez realizada la calcinación, se observó que el producto se había convertido en un sólido grisáceo menos compacto que la muestra original.

Como se puede observar en el diagrama de difracción que se presenta en la Figura 25, ocurre un cambio en la muestra, el cual podría ser la aparición de una fase nueva nanométrica. Los resultados del refinamiento indican que el modelo propuesto presenta un buen ajuste $wR = 2.75\%$ (ajuste general) y $RF^2 = 2.15\%$ para la fase EuOF [25] (R-3mR) archivo ICSD #22044 y un tamaño de 10.30 nm y un sd de 0.3 nm. Estos nanocristales podrían estar formándose en el seno o en la superficie de las nanopartículas de $KMgF_3:5\%Eu$, o ser nanocristales independientes. También se observa un aumento del tamaño de las nanopartículas correspondientes a la fase $KMgF_3$ calcinadas respecto a las que no se trataron térmicamente. Un estudio más exhaustivo de las modificaciones composicionales o estructurales resultado de la calcinación exceden los alcances de la maestría, pero podrían explicar la aparición de diferencias en las propiedades del material, por lo que se plantea como trabajo futuro.

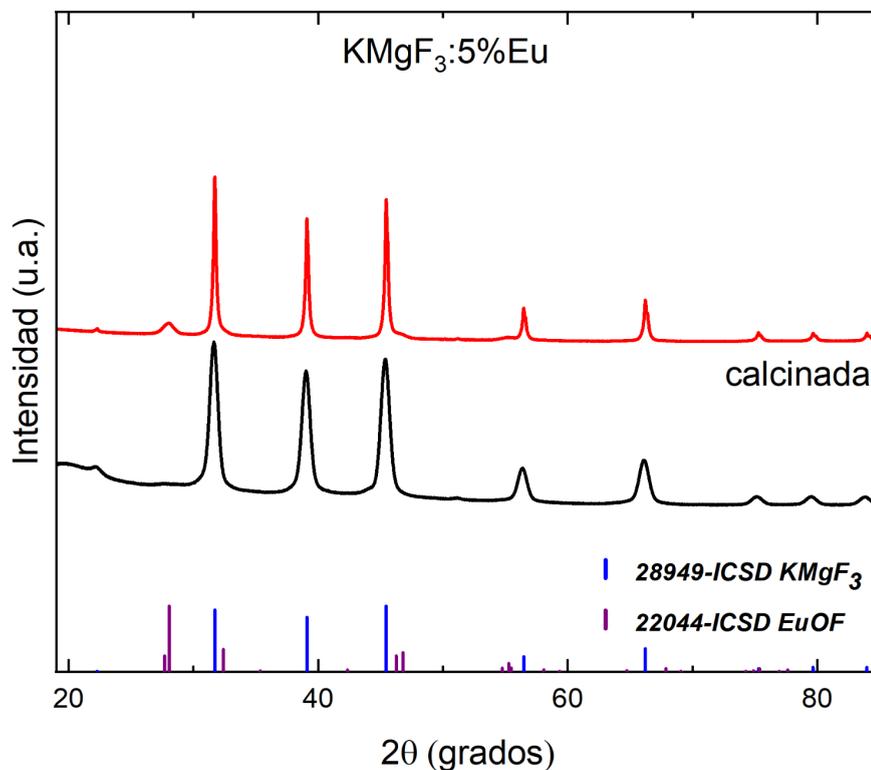


Figura 25: diagrama de difracción de rayos-X de la muestra de 5% de Eu^{3+} calcinada.

5.2.3. Caracterizaciones ópticas de las muestras calcinadas

Se realizaron medidas de reflectancia y de luminiscencia de las muestras calcinadas las cuales se representan en las Figuras 26. En el gráfico de coeficiente de absorción podemos observar que las bandas por encima de 1000 nm no son apreciables. Aparecen unas señales negativas en 860 nm y 1350 nm referentes al cambio de detector. Adicionalmente, no fue posible identificar bandas características del Eu^{3+} como sucedió en el caso de las muestras sin calcinar.

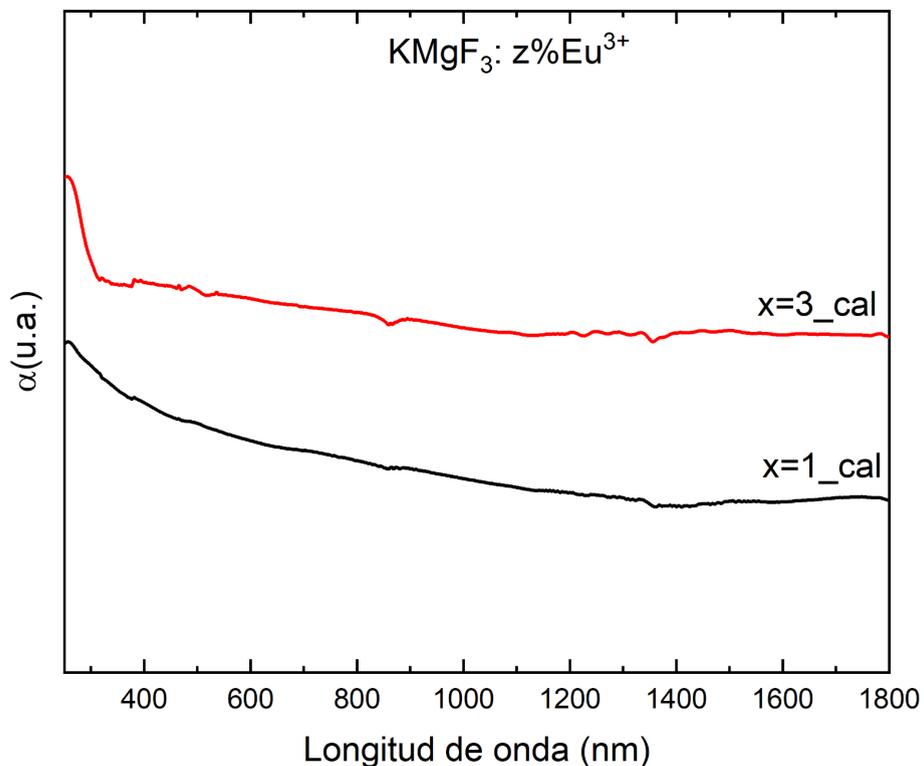


Figura 26: coeficiente de absorción de las muestras $\text{KMgF}_3:z\%\text{Eu}^{3+}$ ($z=1$ y 3) después de la calcinación

A continuación, Figura 27, se presentan los resultados de las medidas de emisión luminiscente para la muestra $\text{KMgF}_3:1\%\text{Eu}^{3+}$ antes y después de calcinar. Es muy notoria la disminución de la banda en torno a 470 nm asignada a la matriz y también se observa una disminución en las señales luminiscentes del Eu^{3+} . Adicionalmente

podemos destacar que la intensidad relativa de las transiciones es similar, es decir no hay una inversión. Esto indica que el ion se mantiene en un sitio con similar simetría antes y después de la calcinación, de acuerdo con lo discutido en los resultados de las muestras sin dopar.

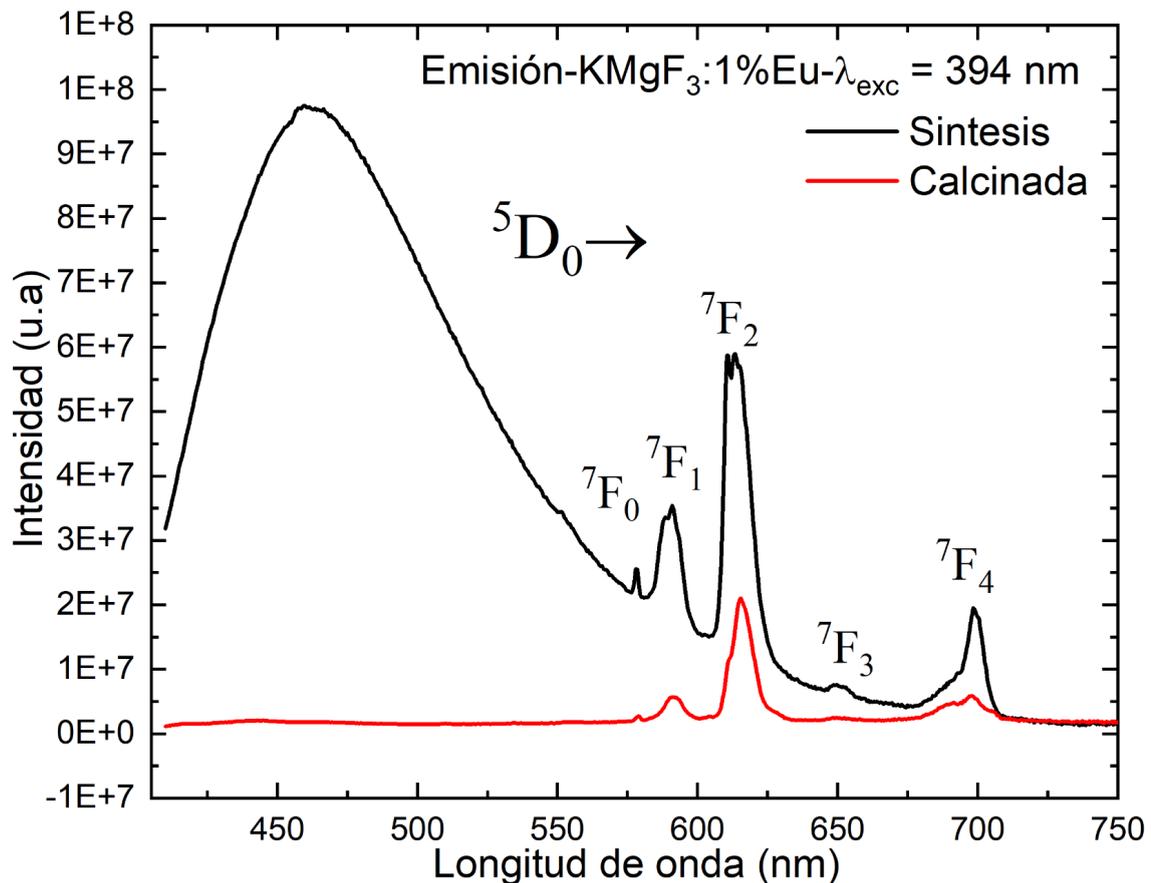


Figura 27: espectros de emisión luminiscente de KMgF₃:1%Eu³⁺ antes y después de calcinar, λ_{exc}=394 nm

Como se mencionó en la discusión de las medidas luminiscentes de KMgF₃ sin dopar, esa banda ancha con máximo en torno a 470 nm se atribuye a defectos de la red. En la discusión de los resultados de XRD para las muestras calcinadas se menciona la aparición de la fase EuOF de tamaño nanométrico de la cual desconocemos el vínculo que presenta esa fase con las nanopartículas sin calcinar. Es posible que esta modificación estructural tenga un efecto en los defectos de las muestras sin calcinar. También cabe mencionar que los electrones que son

atrapados en los defectos de la matriz son liberados al ser estimulados con temperatura, estos defectos podrían ser estudiados por termoluminiscencia. Un estudio más exhaustivo de los defectos de la matriz, la modificación a causa de la calcinación y su relación con la aparición de la fase EuOF exceden los alcances de este trabajo y se plantean como trabajo futuro.

5.3. KMgF_3 : y% Nd^{3+}

Como se mencionó en la introducción, el poder utilizar un láser infrarrojo, donde la ventana biológica es adecuada, permitiría mediante el mecanismo de CA que la nanopartícula emita en el visible. Para ello se introduce como dopante el Nd^{3+} , dado que puede ser excitado con 808 nm, en una región lejos de la absorción del agua. En esta sección se discuten los principales resultados referentes a las muestras dopadas con Nd^{3+} .

5.3.1. XRD y TEM

A continuación, se presentan los resultados de XRD y TEM de las muestras dopadas con Nd^{3+} en el rango 1-7%. Se confirma la fase cristalina obtenida, la morfología, el tamaño estimado y su distribución.

Inicialmente se hizo la prueba de síntesis de las nanopartículas dopadas sustituyendo el porcentaje de Mg que se agregó de Nd en cantidades 1, 3, 4, 5 y 7%. A partir de los datos obtenidos por XRD, se observó que es posible obtener nanopartículas de KMgF_3 pero, se obtiene adicionalmente una fase extra identificada como NdF_3 . Esta nueva fase indica que no es posible realizar un dopaje de la concentración deseada con las condiciones de síntesis utilizadas. A raíz de lo sucedido, se realizó la prueba colocando la cantidad de Nd^{3+} en exceso y se obtuvieron diagramas de XRD donde solo se identifica la fase cúbica de KMgF_3 , Figura 28.

Estudios previos sobre NaMgF_3 indicarían que el Nd^{3+} ocupa el sitio de Na^+ en esta fluoroperovskita. En el caso de una coordinación octaédrica para el Nd^{3+} los radios

iónicos serían 1.11 Å y 1.18 Å para el Na⁺ y para Nd³⁺ respectivamente, mientras que el radio del Mg²⁺ en una configuración de 6 es de 0.72 Å y la del Nd³⁺ en un entorno similar es de 0.98 Å, lo que implicaría, en caso de sustituirse, una distorsión grande. La sustitución del Na⁺ por el Nd³⁺ implica una compensación de carga, lo que genera defectos en la red, por ejemplo como la incorporación de O₂. [26]. Cabe aclarar que si bien son celdas unitarias diferentes nos permite hacer la suposición de que ocurriría algo similar. En base a lo anterior, podemos suponer que el Nd³⁺ ocuparía la posición del K⁺ con la correspondiente generación de defectos.

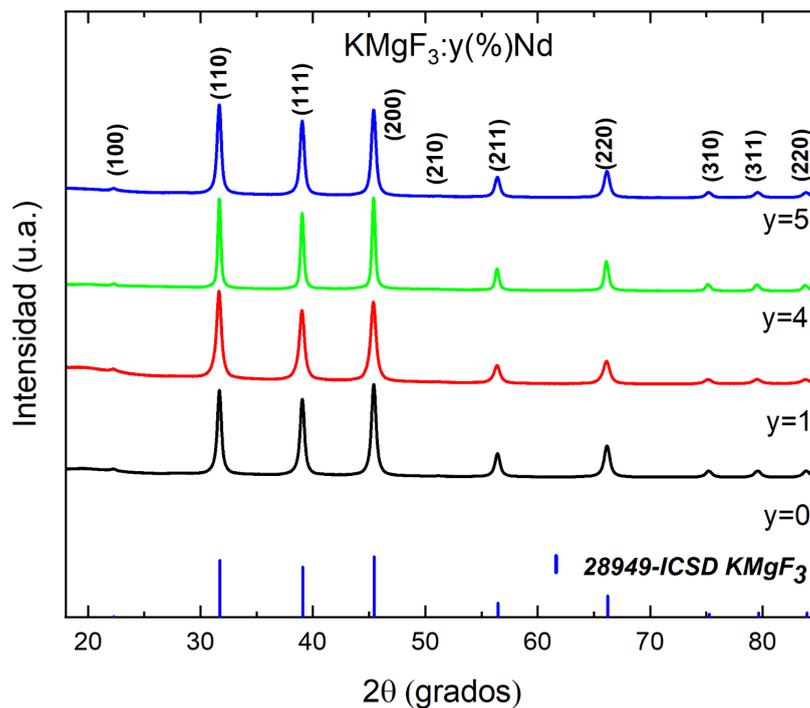


Figura 28: diagramas de difracción de rayos X correspondientes a las muestras dopadas con 0, 3, 4 y 5% de Nd en exceso.

En la Figura 29 se presenta una imagen de TEM de la muestra dopada con 4% de Nd³⁺ y su respectivo EDS. Las nanopartículas presentan una morfología cúbica más definida que las muestras de la matriz sin dopar (Figura 10). En el espectro de EDS se pudieron identificar algunas energías correspondientes al ion en estudio, las señales son muy pequeñas dada la poca cantidad de Nd³⁺ siendo una evidencia complementaria para la confirmación de la incorporación del dopante en las muestras.

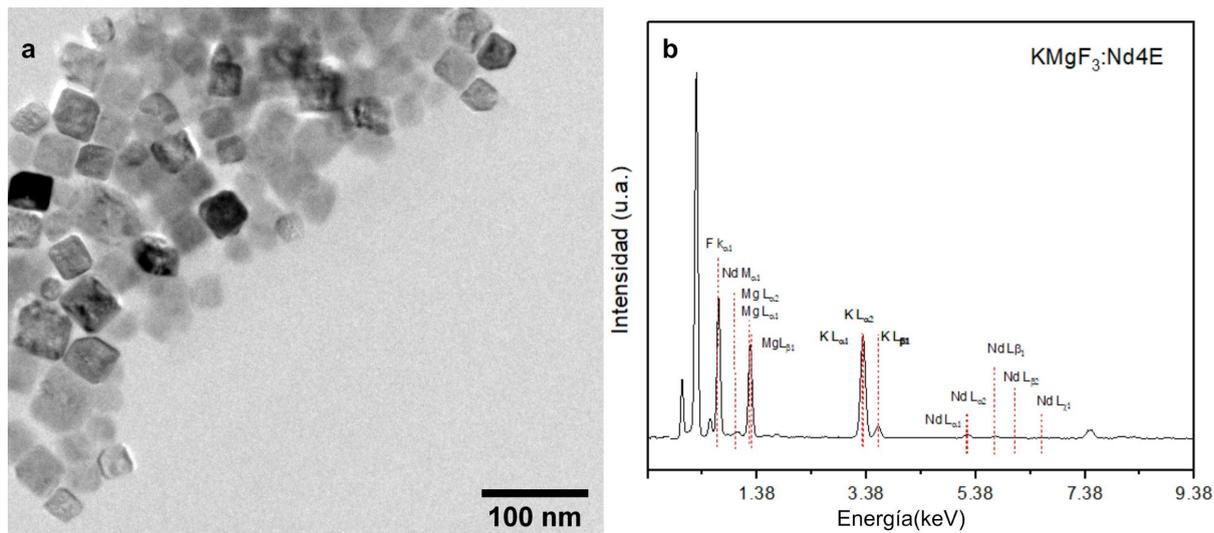


Figura 29: a imagen de TEM y b espectro de dispersión de energía de rayos X, ambos de la muestra $\text{KMgF}_3:4(\%)\text{Nd}^{3+}$

5.3.2. Caracterizaciones ópticas

A continuación, se presentan los principales resultados de las medidas de reflectancia difusa y luminiscencia de las muestras dopadas con Nd^{3+} .

En la Figura 30 se muestra el coeficiente de absorción para las muestras dopadas con Nd^{3+} . Se observa la presencia de bandas de absorción características del Nd^{3+} y son asignadas a las transiciones desde el nivel fundamental $^4I_{9/2}$ a niveles tales como $^2G_{7/2} + ^2K_{13/2}$, $^4G_{5/2} + ^2G_{7/2}$, $^4F_{9/2}$, $^4F_{7/2}$, $^4S_{3/2}$, $^4F_{5/2} + ^2H_{9/2}$ and $^4F_{3/2}$ (521, 577, 681, 740, 800 y 866 nm). También se observan las bandas en la región de 1000-1800 nm que los presentan otras muestras y que pueden estar asociadas al recubrimiento orgánico. A medida que aumenta la concentración, parecería existir un quenching de la señal de absorción. Este comportamiento ha sido observado en otros sistemas [27,28].

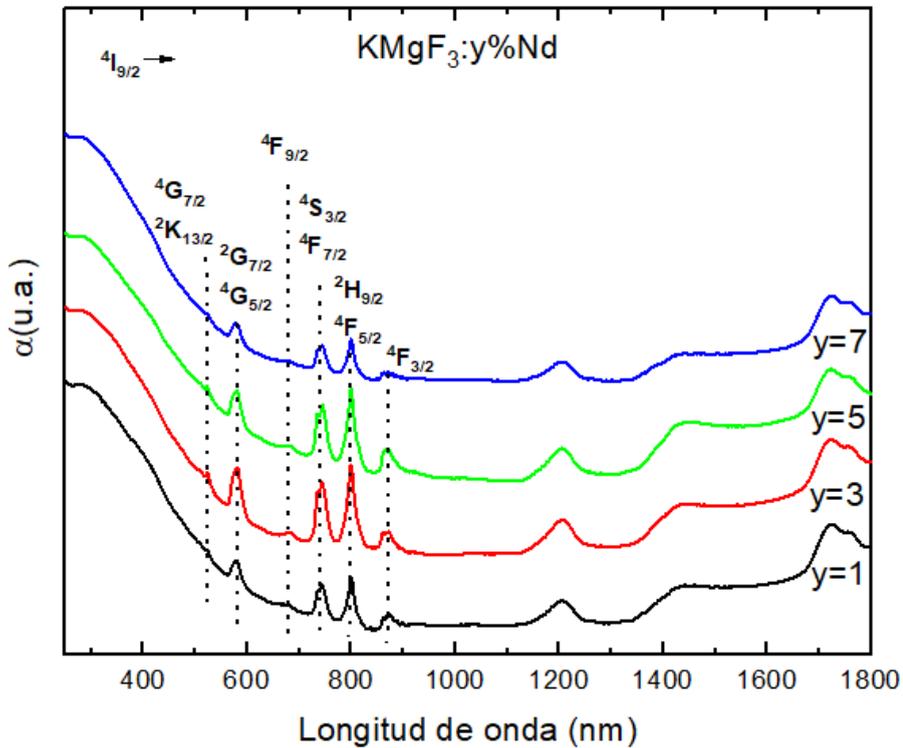
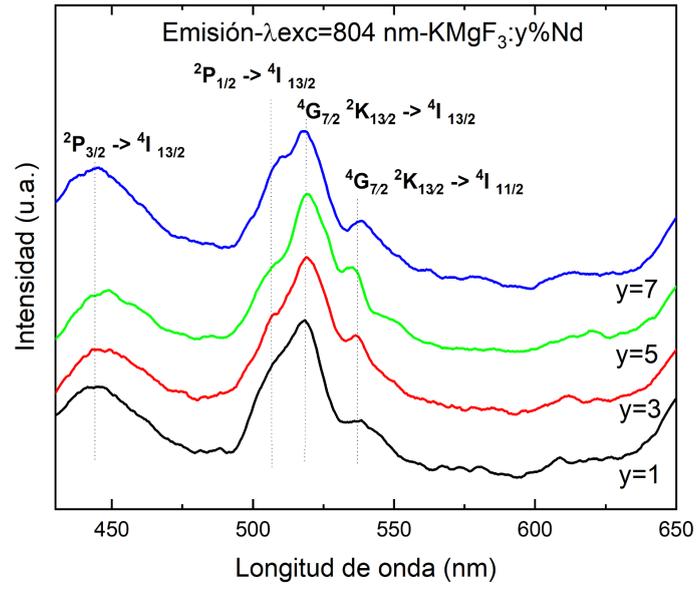


Figura 30: coeficiente de absorción para las muestras dopadas con Nd^{3+} .

En la Figura 31a) podemos ver el espectro de emisión luminiscente, en la región 410-650 nm, de 4 muestras dopadas con Nd^{3+} excitadas con un láser de 804 nm. Como se puede apreciar, aparecen bandas características de la conversión ascendente del Nd^{3+} . En este caso, considerando que se absorben dos fotones de 800 nm aproximadamente, se excitaría desde el nivel basal $4I_{9/2}$ a los niveles $2H_{9/2}$, $4F_{5/2}$ y luego de una relajación no radiactiva se llegaría al nivel metaestable $4F_{3/2}$. En el caso de absorber tres fotones se podría llegar al nivel $3P_{1/2}$. A partir de estos niveles se pueden obtener las emisiones correspondientes a las siguientes transiciones $2P_{3/2} \rightarrow 4I_{13/2}$ (445 nm aprox), $2P_{1/2} \rightarrow 4I_{13/2}$ (512 nm aprox), $4G_{7/2} 2K_{13/2} \rightarrow 4I_{9/2}$ (526 nm aprox.), $4G_{7/2} 2K_{13/2} \rightarrow 4I_{11/2}$ (582 nm aprox.), estas transiciones se pueden ver en el diagrama de niveles de la Figura 31b) [29]. Por lo tanto, en función de las bandas de emisión observadas estaríamos en este último caso, demostrando la posibilidad de utilizar el fenómeno de conversión ascendente en la matriz elegida para los fines planteados.

a



b

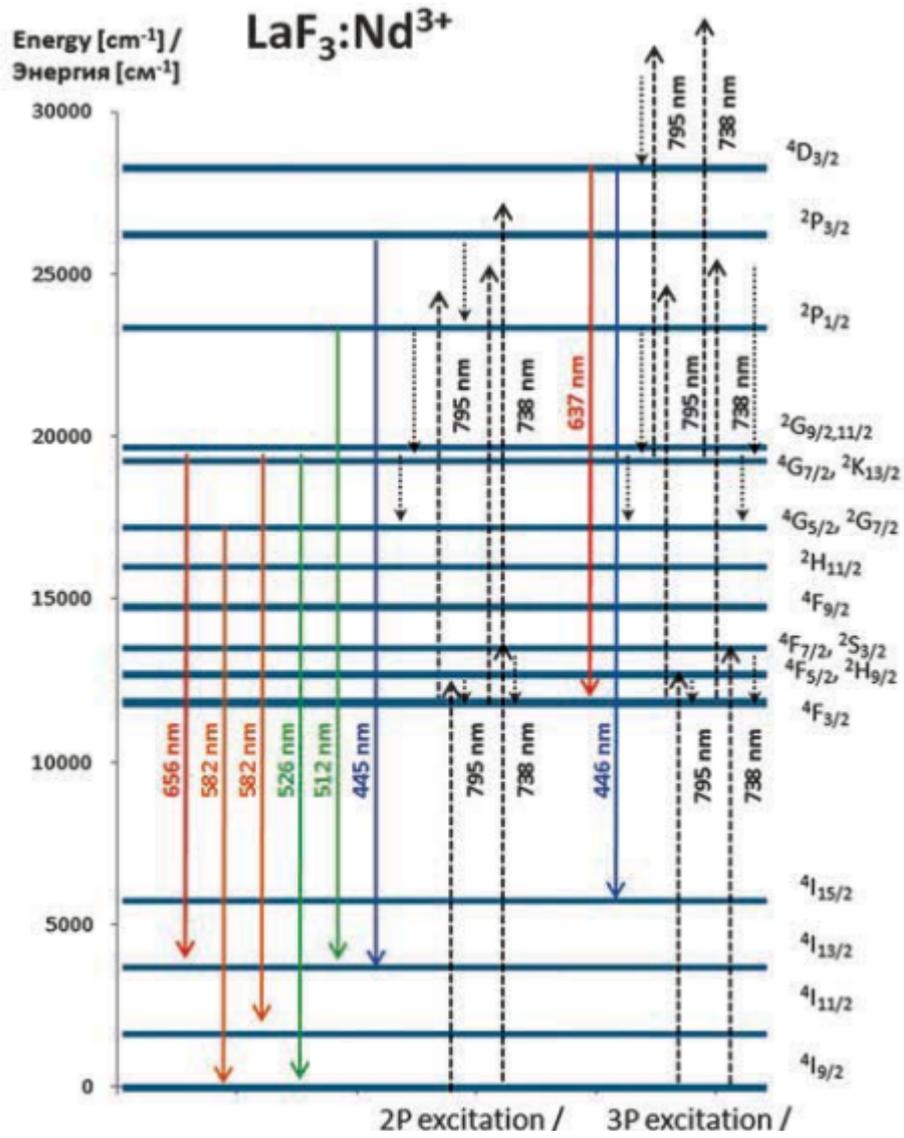


Figura 31: **a)** espectro normalizado de emisión luminiscente de las muestras dopadas con Nd^{3+} excitando con un láser de 804 nm y **b)** niveles de energía del Nd^{3+} en un entorno cristalino (LnCl_3) con posibles emisiones luminiscentes a partir de la absorción de dos o tres fotones de 795 nm. Imagen modificada de [29].

5.4. $\text{KMg}_{(100-x)}\text{F}_3: x\%\text{Mn}^{2+}$

Teniendo en cuenta que para la aplicación deseada se necesita una especie que sea capaz de emitir en la región donde absorbe el FS (región visible), se incluye Mn^{2+} en la matriz KMgF_3 con una emisión luminiscente en torno a 600 nm ya reportada [30]. En esta sección se discuten los principales resultados referentes a las muestras dopadas con Mn^{2+} estudiadas.

5.4.1. $\text{KMg}_{(100-x)}\text{F}_3: x\%\text{Mn}^{2+}$ ($x=1, 2, 3, 4, 5$)

5.4.1.1. XRD, TEM y XPS

A continuación, se presentan los resultados de XRD, TEM y XPS de las muestras dopadas con Mn^{2+} en el rango 1-5%. Se confirma la fase cristalina obtenida, la morfología, el tamaño estimado y su distribución, y adicionalmente se intenta confirmar el estado de oxidación del manganeso presente en las muestras.

En la Figura 32 se muestran diagramas de XRD representativos de las muestras obtenidas de composición $\text{KMgF}_3:x(\%)\text{Mn}$ ($x=0, 1, 3, 5$). A partir de estos datos y de su posterior procesamiento mediante refinamiento con el método de Rietveld [1] podemos decir que se obtuvieron nanopartículas de composición KMgF_3 (fase cúbica).

El aumento del contenido de Mn^{2+} provoca un corrimiento gradual de todos los picos de difracción hacia ángulos más bajos (Figura 32b), debido a que el reemplazo parcial de los iones Mg^{2+} ($r= 0.72 \text{ \AA}$) por iones Mn^{2+} ($r= 0.80 \text{ \AA}$) conduce a una expansión gradual de la red, comportamiento ya observado en trabajos anteriores [30]. Esto se puede apreciar en la Figura 33, en la cual vemos un aumento en el volumen de celda a medida que aumenta la cantidad de Mn^{2+} . Se elige el volumen como parámetro de comparación teniendo en cuenta que la celda es cúbica y como la sustitución del Mn^{2+} ocurre en la posición del Mg^{2+} (entorno octaédrico, sitio de simetría), la distorsión acontece en las tres direcciones en la misma magnitud.

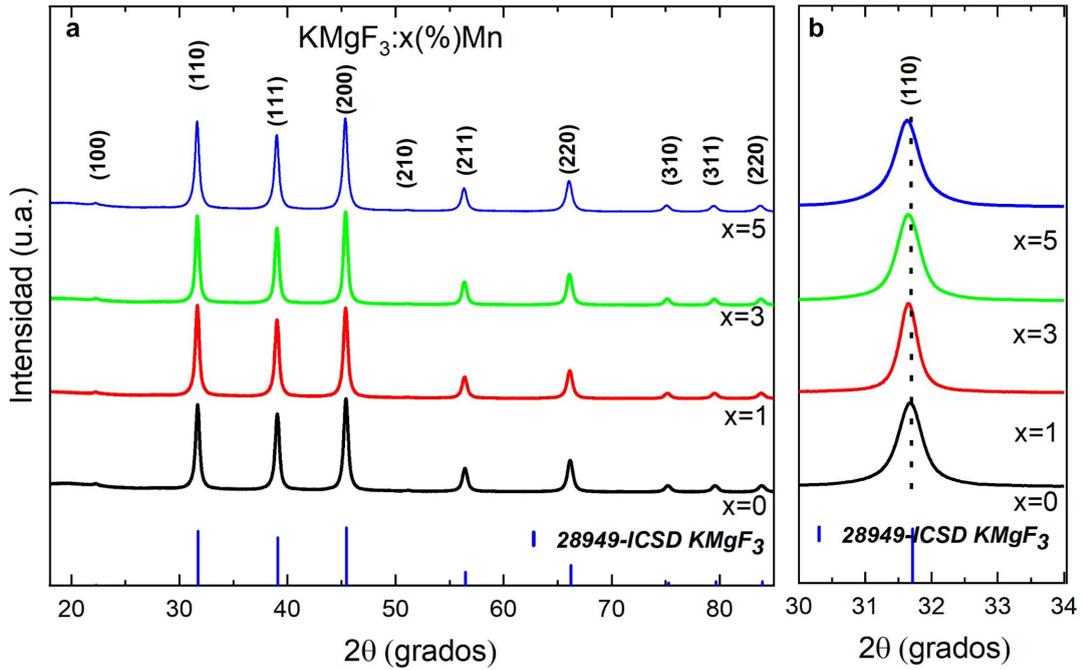


Figura 32: a) diagramas de difracción de rayos-X correspondientes a las muestras dopadas con 0, 1, 3 y 4% de Mn, b) zoom en la región angular $30\text{-}34^\circ$.

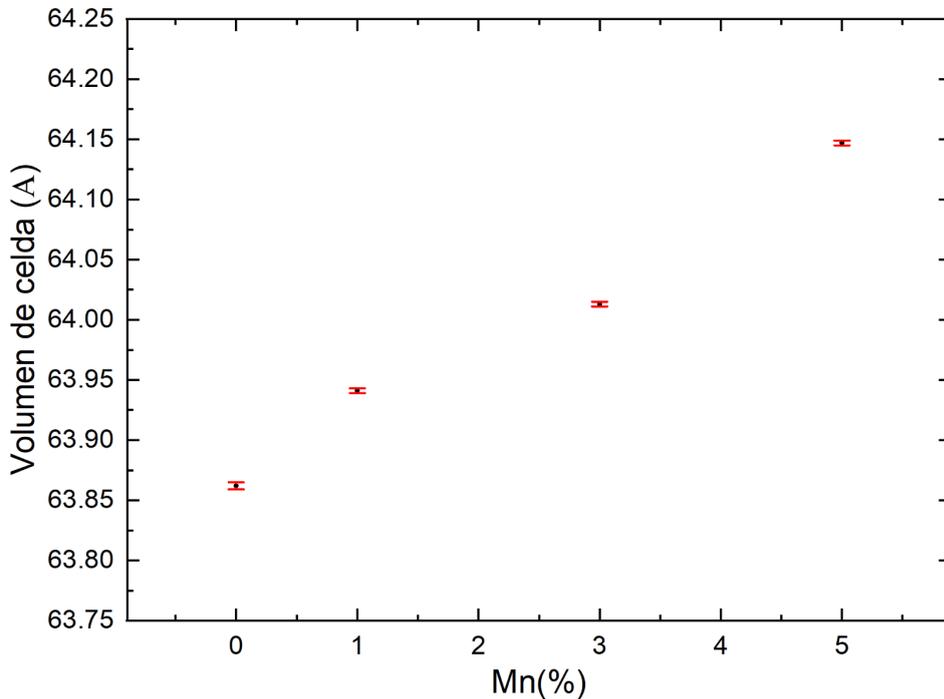


Figura 33: gráfico de comparación del volumen de celda (con su error de cálculo correspondiente) en función de la concentración de Mn^{2+}

Adicionalmente confirmamos que la adición de la fuente de Mn^{2+} en la síntesis no modifica la obtención de KMgF_3 como única fase. A partir de este hecho y sumado a

la discusión anterior de la modificación de la estructura podemos sospechar que se logró incorporar especies de manganeso en las nanopartículas de KMgF_3 . Para confirmar la presencia del ión mencionado en las muestras se realizaron las medidas de EDS y XPS, las cuales se presentan a continuación.

En la Figura 34 se presenta una imagen de TEM de la muestra dopada con 4% de Mn^{2+} y su respectivo EDS. Las muestras presentan una morfología cúbica más definida que las muestras de la matriz sin dopar. En el espectro de EDS se pudieron identificar algunas energías correspondientes al ion en estudio, las señales son muy pequeñas dada la poca cantidad de Mn^{2+} siendo una evidencia complementaria para la confirmación de la incorporación del dopante en las muestras.

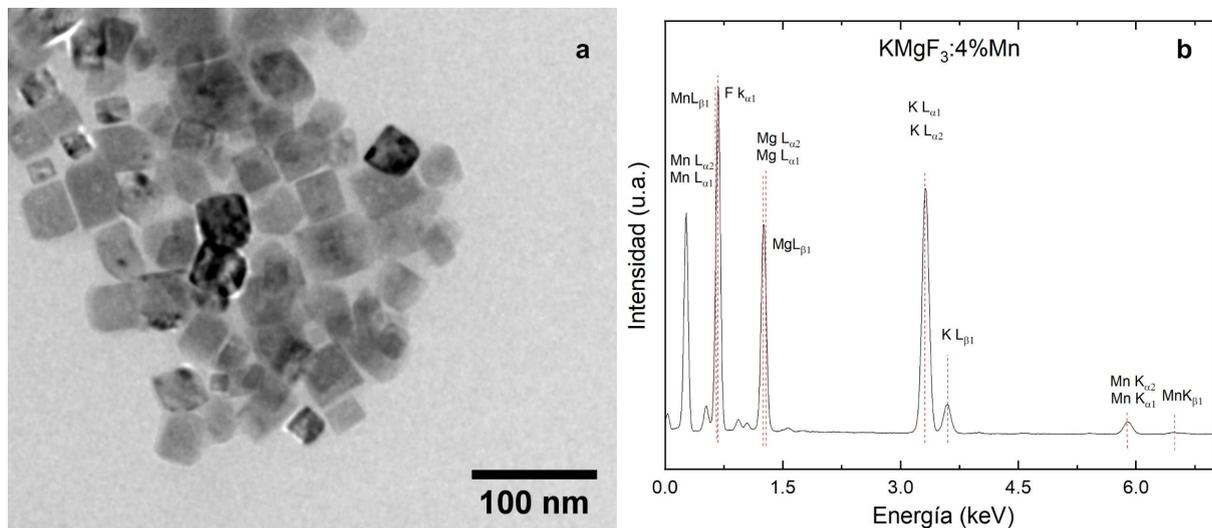


Figura 34: a imagen de TEM y b espectro de dispersión de energía de rayos X, ambos de la muestra $\text{KMgF}_3:4(\%)\text{Mn}^{2+}$

En la Figura 35 se representa un ajuste de señales correspondientes al Mn en un espectro de XPS. Según la bibliografía las energías de enlace para el Mn con estados de oxidación 2, 3 y 4 se encuentran en los rangos 640,2 - 640,7 eV, 642,1 - 642,8 eV y 644,2 - 644,8 eV, respectivamente[31].

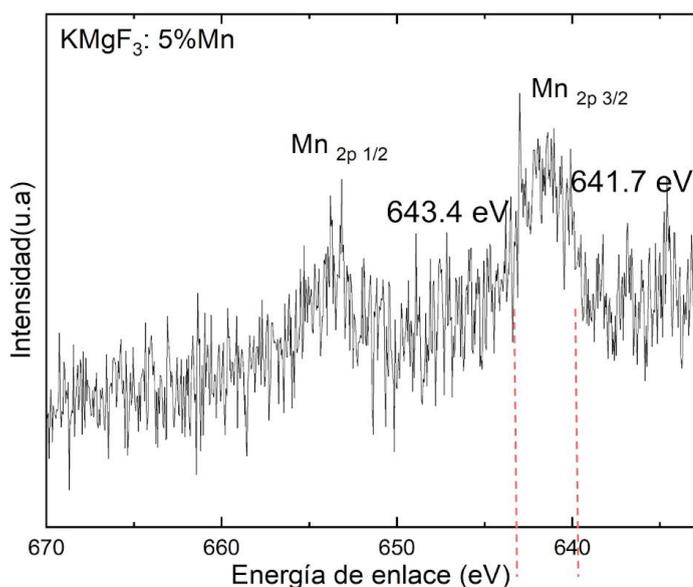


Figura 35: espectroscopía Fotoelectrónica de Rayos X de la muestra de 5% de Mn^{2+}

A partir del análisis experimental y del ajuste de los picos obtenemos que para $\text{Mn } 2p_{3/2}$ (pico centrado en 642.3 eV) tenemos dos componentes en 641,7 eV y 643,4 eV. Estos valores de energía obtenidos del ajuste son más cercanos a los reportados para Mn^{3+} y Mn^{4+} ; de todas formas, es difícil descartar la posibilidad de la presencia de Mn^{2+} teniendo en cuenta además de la diferencia con los valores de referencia, la baja relación señal ruido consecuencia de la baja cantidad de manganeso en la muestra (muestras con concentraciones menores no pudieron ser detectadas). Por lo tanto, es probable que el Mn sea oxidado durante la forma de síntesis.

5.4.1.2. Caracterizaciones ópticas

A continuación, se presentan los principales resultados de reflectancia difusa y luminiscencia de las muestras dopadas con 1 a 5% de Mn^{2+} .

A partir de la comparación de los distintos espectros del coeficientes de absorción de las muestras dopadas (Figura 36) se puede observar que existe una banda en la región 200-300 nm, similar a la observada en la matriz ($x=0$), y otras bandas anchas en la región 300-450 nm. No se logró observar la banda característica del $\text{Mn}^{2+}, {}^6A_1(S) \rightarrow {}^4A_1(G), {}^4E(G)$, en un entorno octaédrico [30].

En base a estos últimos resultados se podría concluir que el Mn^{2+} está presente en la muestra, pero dada su baja cantidad no fue posible determinar su concentración, ni su estado de oxidación con una incertidumbre adecuada. Cabe aclarar que, como se mencionó en la introducción, las concentraciones seleccionadas para el Mn^{2+} corresponden a las de mayor emisión observada en fluoroperovskitas de acuerdo a lo publicado [30].

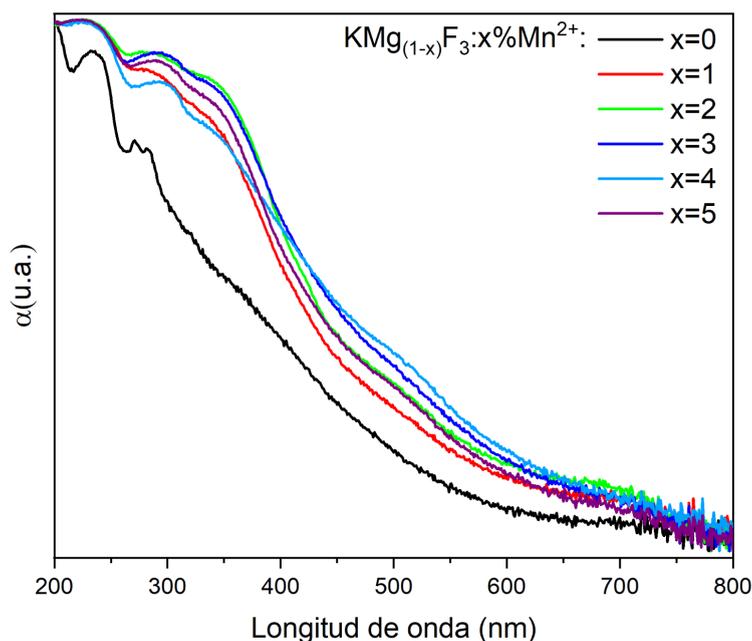


Figura 36: coeficiente de absorción de las muestras $KMg_{(100-x)}F_3: x\%Mn^{2+}$ ($x=0, 1, 2, 3, 4$ y 5) a partir de medidas de reflectancia difusa realizadas en Facultad de Química.

Para el ion Mn^{2+} , la emisión fotoluminiscente normal ocurre desde el estado 4T_1 (4G) hasta el estado fundamental 6A_1 (6S). Esta transición depende en gran medida del campo cristalino de los ligandos, lo cual es apreciable en la diferencia característica entre la luminiscencia verde que normalmente se asocia con un entorno de coordinación tetraédrica, ${}^{IV}Mn^{2+}$ (es decir, menor intensidad de campo del ligando), y la luminiscencia naranja o roja del entorno octaédrico del ${}^{VI}Mn^{2+}$ (es decir, campo de ligando más fuerte) [30,32,33]. Entre esas dos especies, las propiedades generales de luminiscencia, en particular, el color de emisión y la eficiencia cuántica, se pueden adaptar controlando el entorno del Mn^{2+} [34-36]. También se ha reportado una banda de emisión de infrarrojo cercano (NIR) que tiene relación con el dopaje de Mn^{2+}

[37-39]. En el presente trabajo es de interés la banda de emisión en torno a 600 nm, correspondiente al entorno octaédrico, por su aplicación en la TF.

En la Figura 37 se muestran los espectros de emisión de las medidas de luminiscencia, de las muestras dopadas con 1, 3, 4 y 5% de Mn^{2+} , realizadas en el Instituto de Física de la UFG, Brasil.

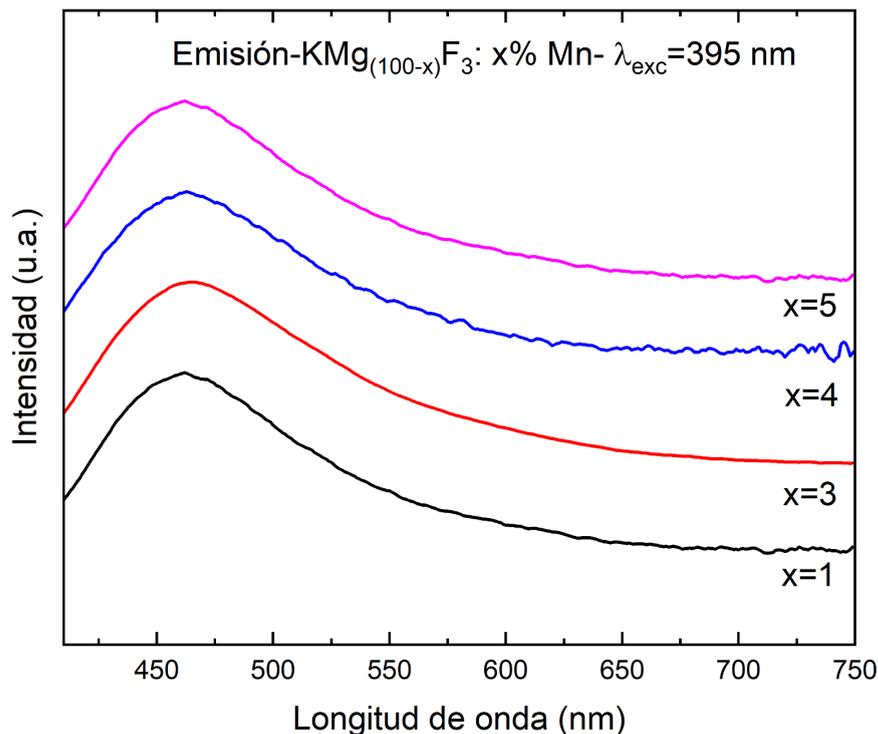


Figura 37: espectro de emisión luminiscente de las muestras $KMg_{(100-x)}F_3$: x%Mn²⁺ (x=1, 3, 4 y 5), $\lambda_{exc}=395$ nm. Medidas realizadas en UFG-Brasil

Todas las muestras dopadas con Mn^{2+} presentan la señal de la banda ancha a 470 nm, que hemos atribuido a la matriz anteriormente (ver Figura 21). La ausencia de la banda a 600 nm indicaría que, en principio, no se logra ver el proceso de emisión característico del Mn^{2+} en un entorno octaédrico [18,37].

Como se ha mencionado en antecedentes existen reportes de la banda de emisión en torno a 600 nm al excitar con 395 nm, correspondiente al Mn^{2+} como dopante en $KMgF_3$ y perovskitas similares [37,40]. Como consecuencia de las medidas de fotoluminiscencia y reflectancia discutidas anteriormente y en las cuales no se identifican señales características del Mn^{2+} , se plantearon dos hipótesis principales.

En primer lugar, que el metal de transición se está oxidando en la solución de reacción previa o durante la síntesis en el autoclave. Como se discutió anteriormente, las medidas de XPS no son concluyentes en relación con la cantidad de Mn incorporado en las muestras entre 1 y 5% de dopante y tampoco en cuanto al estado de oxidación de este ion.

En segundo lugar, que el oleato en la superficie de la nanopartícula podría influir disminuyendo las propiedades ópticas del Mn^{2+} . En relación con esto se ha reportado la mejora de la eficiencia luminiscente del compuesto $LiYF_4: Er^{3+}/Yb^{3+}$ con la disminución de LiOH (compuesto básico) utilizada en la síntesis. En ese reporte se plantea que a menores concentraciones de base se obtiene un aumento de tamaño de partícula. Este hecho provoca una relación menor entre la cantidad del oleato y el volumen de la nanopartícula [41]. Esto está relacionado al aumento de la relación superficie/volumen al disminuir el tamaño de las partículas. De hecho se han propuesto varios diseños de nanopartículas para disminuir el efecto que tienen los defectos superficiales en la eficiencia de las propiedades ópticas de las Nps, como por ejemplo estructuras core-shell [42]. El estudio de estrategias de modificación de la superficie de las Nps para la mejora de la eficiencia de sus propiedades ópticas excede el alcance de esta maestría y podría plantearse como trabajo futuro.

Como aclaración, se recuerda que uno de los principales criterios utilizados para la elección de las condiciones de síntesis iniciales fue el tamaño de nanopartícula a obtener [43]. En la tabla A3 del Anexo se presenta un resumen de la bibliografía analizada para la elección de la síntesis. Considerando las diversas opciones se puede mencionar que existe un factor común de un grupo de reportes que muestran que el orden de agregado de solventes y reactivos es similar [41,44-49]. Este esquema de síntesis se presenta en la Figura 38. Además se observó que la base AOH (A=Na,K,Li) utilizada en las diferentes síntesis se encuentra en un rango de concentraciones 0.18-1.75 (mmol de base/ml de fase acuosa).

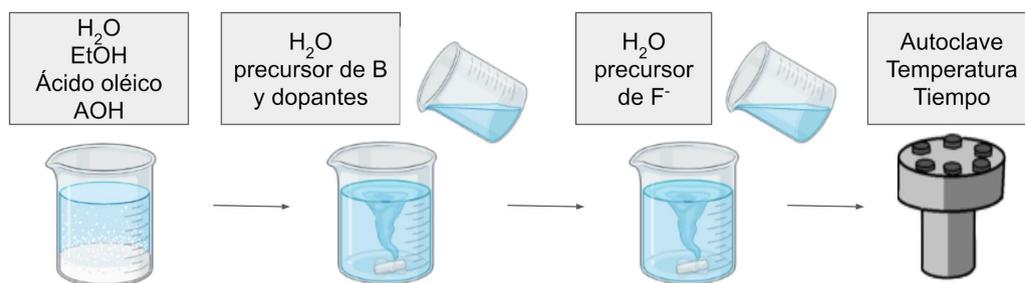


Figura 38: esquema de síntesis con orden de agregado común en varios reportes [41,44-49].

Adicionalmente cabe destacar, que en la mayoría de los casos se utiliza como fuente de flúor de tipo AF para obtener las perovskitas de tipo ABF_3 dopadas con Mn^{2+} . De todas formas como no fue posible conseguir ese reactivo a lo largo de la Maestría (debido a problemas de importación del reactivo) se utilizó NH_4F , el cual se utiliza en algunos reportes de este tipo de matrices.

De acuerdo con la primera hipótesis, y a modo de confirmar si el Mn^{2+} proveniente del acetato de manganeso (II) utilizado se oxidó durante la síntesis, se realizó una prueba de síntesis de $KMnF_3$. Se eligió dicha fluoroperovskita que presenta 100% Mn^{2+} en la posición B (ABF_3) debido a que la cantidad del metal de transición es mayor y es más sencillo detectar alguna variación, por ejemplo en el caso del XRD. Esta síntesis se llevó a cabo con el mismo procedimiento (síntesis inicial) de las muestras dopadas con Mn^{2+} y condiciones (160°C y 24h) y dio como resultado un sólido marrón. Las medidas de XRD, que se muestran en la Figura 37, presentan una fase principal que se identificó como $KMnF_3$ cúbica (Pm-3m) archivo ICSD #037254 y otras fases secundarias. Una de estas fases coincide con la fase Mn_3O_4 Tetragonal (41/amd) archivo ICSD #076088, lo que implicaría que en la síntesis inicial el Mn^{2+} se está oxidando parcial o totalmente.

A partir de esta información se evaluó el cambio en el orden de agregado de los reactivos de acuerdo a lo mostrado en el esquema (Figura 38) para la síntesis del $KMnF_3$. Como resultado se obtuvo un sólido con color rosa pálido, la cual presentó

una sola fase identificada en los datos obtenidos por XRD, Figura 39, correspondientes a KMnF_3 cúbica (Pm-3m).

A partir de los resultados de esta prueba y de la información de los antecedentes presentados anteriormente se decidió hacer el experimento de síntesis de las nanopartículas dopadas con Mn^{2+} con el orden de síntesis del esquema y con variación de la cantidad de KOH agregado. Adicionalmente, se incluyó la variable de cantidad de Mn (5-20%) a modo de confirmar si se observan características de absorbanza y luminiscencia esperadas.

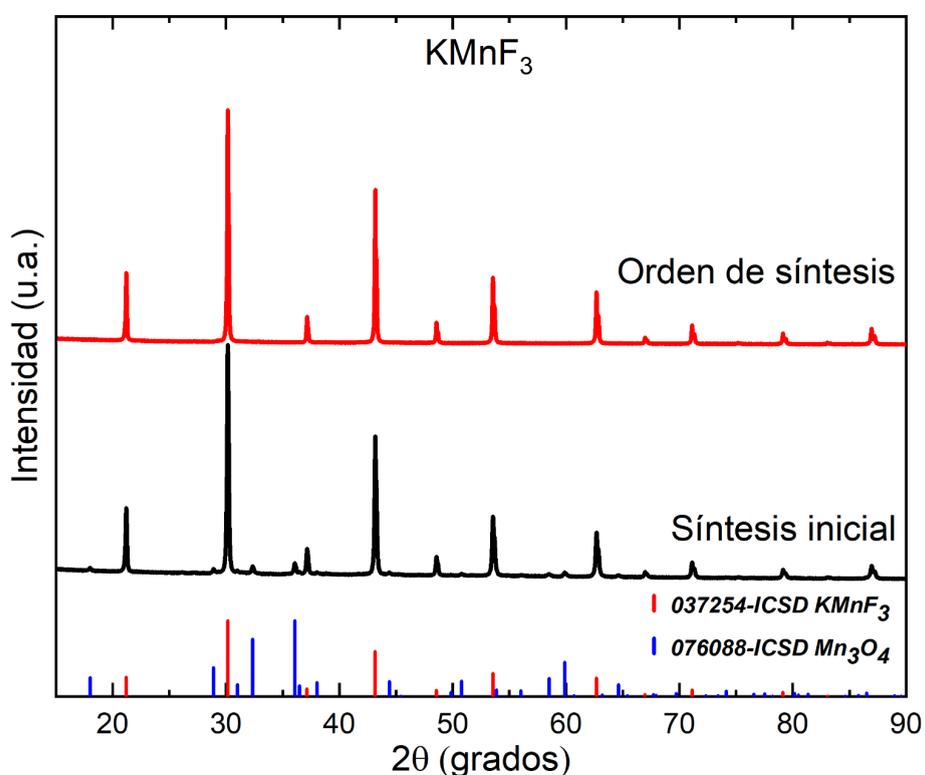


Figura 39: diagramas de XRD de las muestras de KMnF_3 obtenidas con la síntesis reportada en la parte experimental (síntesis inicial) y utilizando el esquema de síntesis de la Figura 38 (Orden de síntesis)

5.4.2. $\text{KMg}_{(100-x)}\text{F}_3$: $x\%\text{Mn}^{2+}$ ($x=5, 15, 20$) y variación de KOH

A continuación se presentan los resultados obtenidos de las medidas de difracción de rayos-X para las muestras obtenidas con el nuevo orden de síntesis, dopadas con 5% de Mn^{2+} y variación de KOH de 60-3 mmol, Figura 40.

Si comparamos los diagramas de difracción de las muestras obtenidas con cantidad de KOH 3 y 6 mmol y Mn^{2+} 5, 15 y 20% se observa que aún es posible obtener nanopartículas de $KMgF_3$. Adicionalmente se identificó el mismo comportamiento al aumentar la cantidad de Mn^{2+} que en las muestras anteriores, un aumento del tamaño de celda. En la Figura 40, se representan los difractogramas de las muestras obtenidas con 3 mmol de KOH, en la cual podemos ver una fase de impureza MgF_2 en las tres concentraciones de Mn^{2+} usadas. En contraposición, las muestras obtenidas con 6 mmol de KOH no presentan esta fase de impureza.

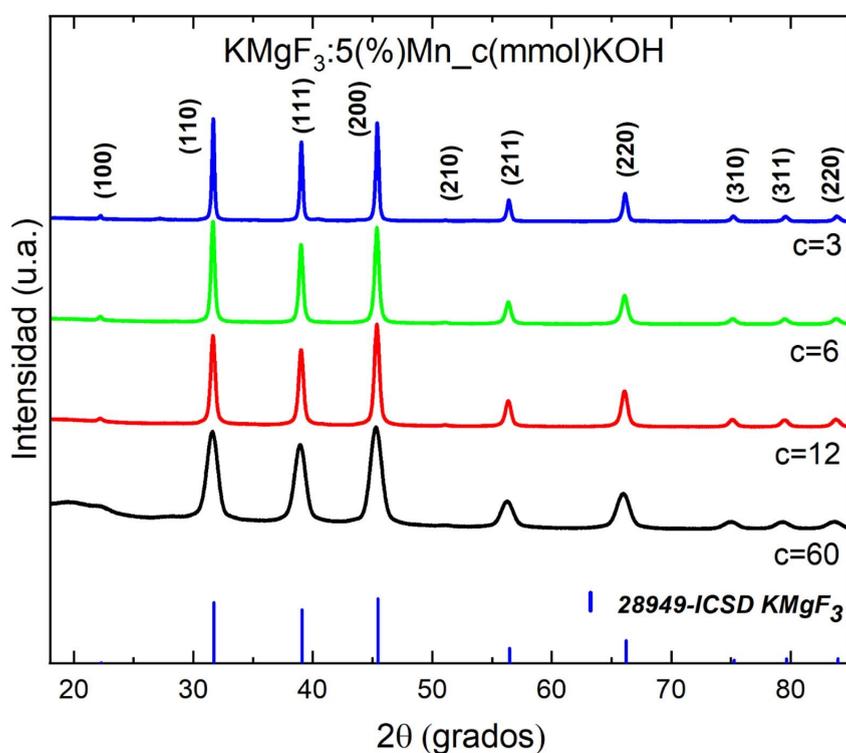


Figura 40: Diagramas de difracción de rayos-X correspondientes a las muestras dopadas con 5% de Mn^{2+} y variando la cantidad de KOH

En base a lo observado para la variación de KOH y la variación de Mn^{2+} inferimos que la aparición del fluoruro de magnesio está relacionada al mecanismo de síntesis determinado por la concentración del hidróxido. Un estudio exhaustivo de cómo afectaría el hidróxido de potasio en la formación de la fase secundaria MgF_2 excede el alcance de este trabajo, por lo que se podría evaluar como trabajo futuro.

En cuanto al efecto de la cantidad de KOH en el tamaño de las nanopartículas dopadas con Mn^{2+} , se observó que las mismas aumentan de tamaño al disminuir la cantidad de la base, Tabla 7. En este sistema de síntesis, el KOH reacciona primero con OA y forma oleato de potasio (RCOOK), debido al mecanismo de reacción LSS [50]. Al agregar el resto de los reactivos precursores de Mg^{2+} y Mn^{2+} se libera K^+ que queda disponible para formar la perovskita $KMgF_3$ o $KMnF_3$. Si se reduce la cantidad de KOH en el medio de reacción disminuye la cantidad de RCOOK, responsables de la formación de las micelas inversas (gotas de solución acuosa en inmersas en una fase oleosa). Por esta razón las gotas de solución donde se forman las partículas son más grandes, dando lugar a nanopartículas de mayor tamaño [41].

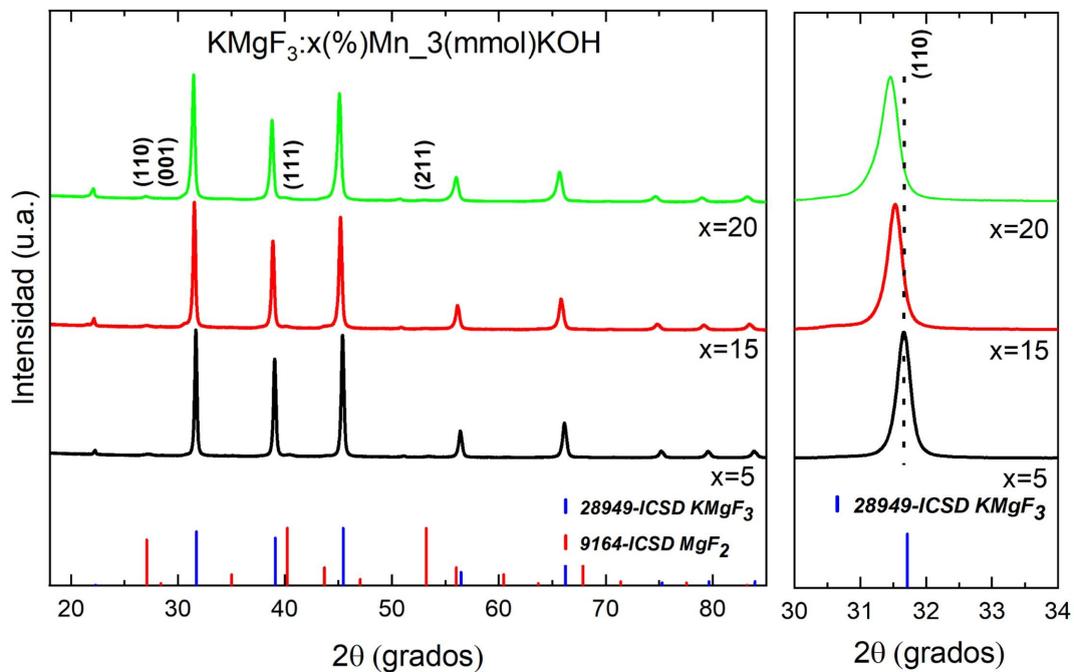


Figura 41: **a)** Diagramas de difracción de rayos-X correspondientes a las muestras dopadas con 5, 15 y 20% Mn y 3 mmol de KOH, **a) b)** zoom en la región angular 30-34°

Tabla 7. Comparación de tamaños estimados por las técnicas XRD y TEM para las muestras sintetizadas con diferentes cantidades de KOH

<i>Mg</i> (%)	<i>Mn</i> (%)	<i>KOH</i> (mmol)	<i>Tamaño</i> <i>XRD</i> (nm)	<i>sd</i> (nm)	<i>Tamaño</i> <i>TEM</i> (nm)	<i>sd</i> (nm)
100	0	60	9.20	0.3	-	-
95	5	60	7.78	0.10	7.87	1.23
95	5	12	21.19	0.20	21.94	1.37
95	5	6	36.96	1.70	58.95	1.38
95	5	3	62.98	25.90	90.04	1.35

5.4.2.1. Caracterizaciones ópticas

Con los resultados que se presentan en esta sección se confirma la presencia del Mn en las muestras dopadas con 5,15 y 20 % y con variación de la concentración de KOH.

En primer lugar, se presentan las medidas del coeficiente de absorción (Figura 42), medidas en la Facultad de Química comparando las muestras sin dopar (160°C, 24 h, 0.0526 g de NH₄F y 0.0962 g de MgCl₂), una con el orden inicial y otra con el nuevo orden de reactivos. Esta comparación se muestra a los efectos de demostrar que no cambian las propiedades de absorción con ese cambio en la síntesis ya que se utilizará la medida de la muestra con nuevo orden (KOH=60mmol) para comparar con las muestras dopadas con Mn.

De las pruebas realizadas variando el KOH se observa un notorio cambio en los perfiles de las curvas del coeficiente de absorción (Figura 43) y se hace más notorio para el caso de KOH=3 mmol. En particular se logra observar una pequeña banda del Mn²⁺ en torno a 400 nm en la muestra con menor cantidad de base. Adicionalmente se aprecia una disminución en las bandas por encima de 1000 nm al disminuir la cantidad de KOH. Esta disminución de intensidad es coherente con una disminución en la cantidad de ácido oleico en las muestras,

dado que las bandas son asignadas a este compuesto, ver discusión de las medidas de reflectancia de las muestras dopadas con Eu^{3+} .

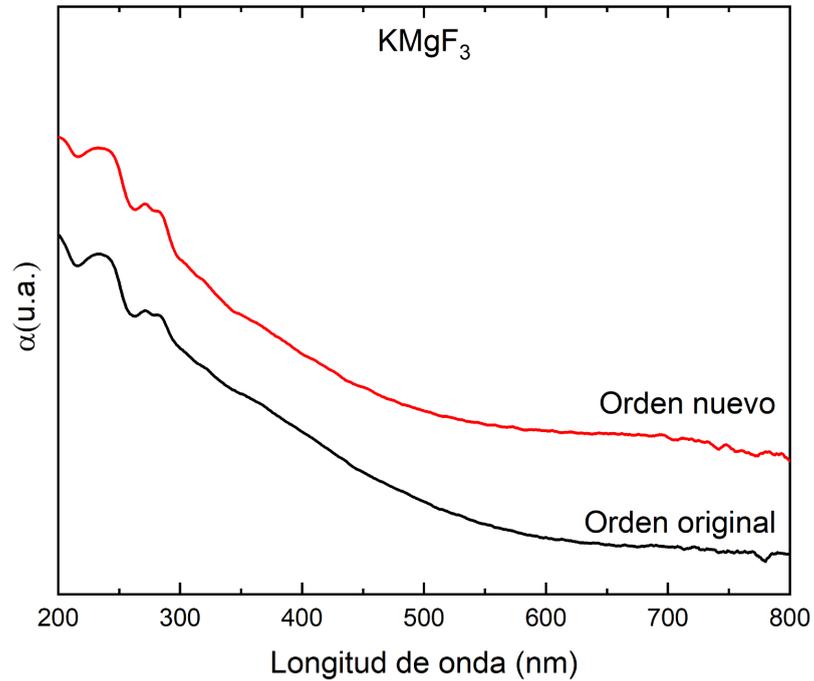


Figura 42: coeficiente de absorción de las muestras con diferente orden de agregado de reactivo, esquema de la Figura 38.

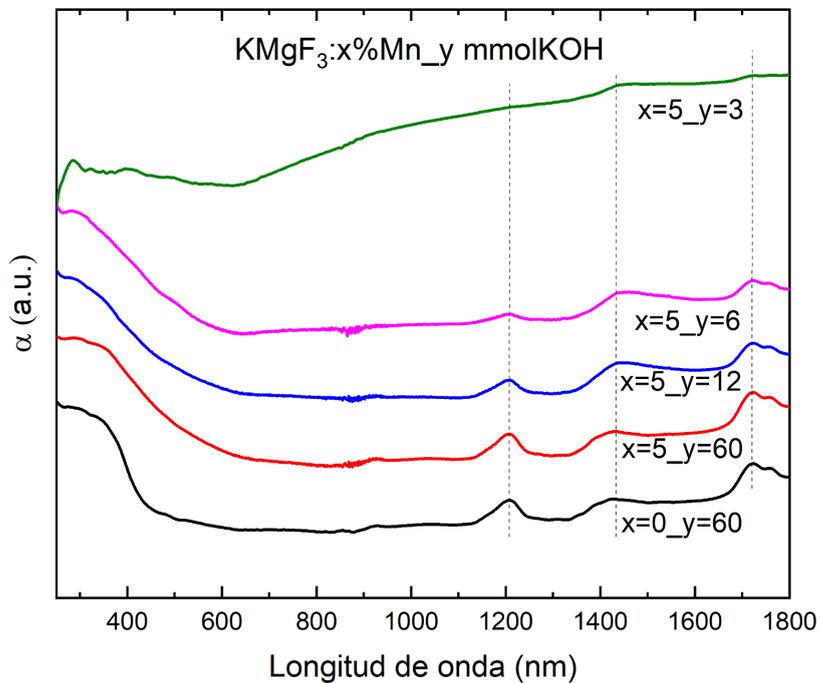


Figura 43: coeficiente de absorción de muestras dopadas con 5% de Mn^{2+} con diferente concentración de KOH .

En el caso de variación de Mn para concentraciones bajas de KOH, Figura 44, se puede observar la banda en 400nm del Mn^{2+} para todas las muestras excepto para 5%Mn y KOH 6mmol.

Los resultados de las medidas de luminiscencia de las muestras sintetizadas con 3 y 6 mmol de KOH y dopadas con 5-20% de Mn^{2+} se muestran en la Figura 45. Para ambas muestras con distinta cantidad de base podemos ver que en 15 y 20% de Mn^{2+} aparece la señal luminiscente ${}^4T_1(G) \rightarrow {}^6A_1(G)$, en torno a 600 nm al ser excitada con 395 nm. Esta banda es característica de este metal de transición en un entorno octaédrico. En las Figuras 45 b y d podemos ver las bandas de excitación características del Mn^{2+} en un entorno octaédrico.

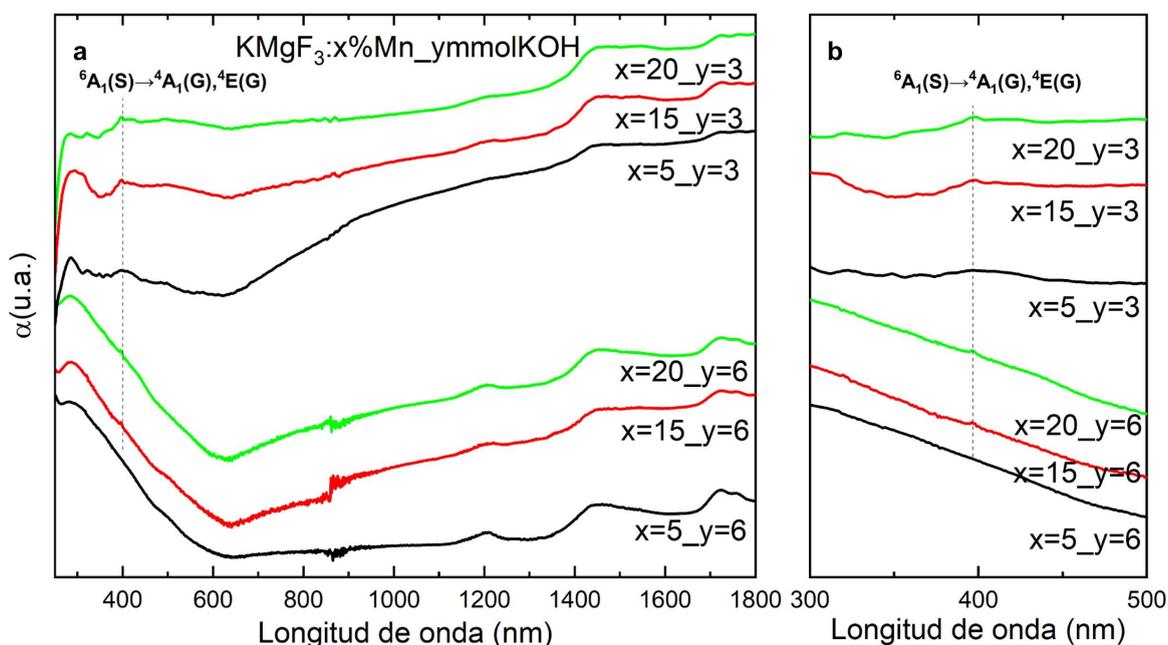


Figura 44: coeficiente de absorción de muestras con **a)** 5,15 y 20% de Mn y 3 y 6 mmol de KOH y **b)** zoom en la región 300-500 nm

En el mecanismo de síntesis elegido LSS, la cantidad de oleato generado al reaccionar la base con el ácido oleico es determinante en la obtención de nanopartículas de tamaños pequeños [40]. Y como ya se mencionó al ser menor el tamaño de partícula puede ser más afectado por los defectos superficiales. En el caso de las muestras dopadas con Eu^{3+} a pesar de ser obtenidas con 60 mmol de KOH y presentar tamaños pequeños, se observó la ausencia de las propiedades de absorción del ion pero las propiedades de luminiscencia pudieron determinarse. En el caso del Mn^{2+} el efecto que presenta el tamaño de la partícula hospedera (con

oleato como ligando) es muy significativo, dado que las muestras obtenidas con mayores cantidades de KOH no presentan señales características del ion Mn^{2+} ni en reflectancia ni en luminiscencia.

A partir de los resultados reportados, en relación a las propiedades ópticas del Mn^{2+} en la matriz elegida, podemos plantear la siguiente hipótesis. Las propiedades de las nanopartículas obtenidas con 60 mmol de KOH con el orden del esquema de la Figura 38, podrían mejorarse con una modificación de superficie [51-53]. De esta forma se podría confirmar que el Mn^{2+} mantiene sus características ópticas en la matriz elegida, aunque la cantidad de base es alta en la solución. De esta forma se podría plantear como trabajo futuro colocar un recubrimiento de tipo shell y confirmar las propiedades ópticas del Mn^{2+}

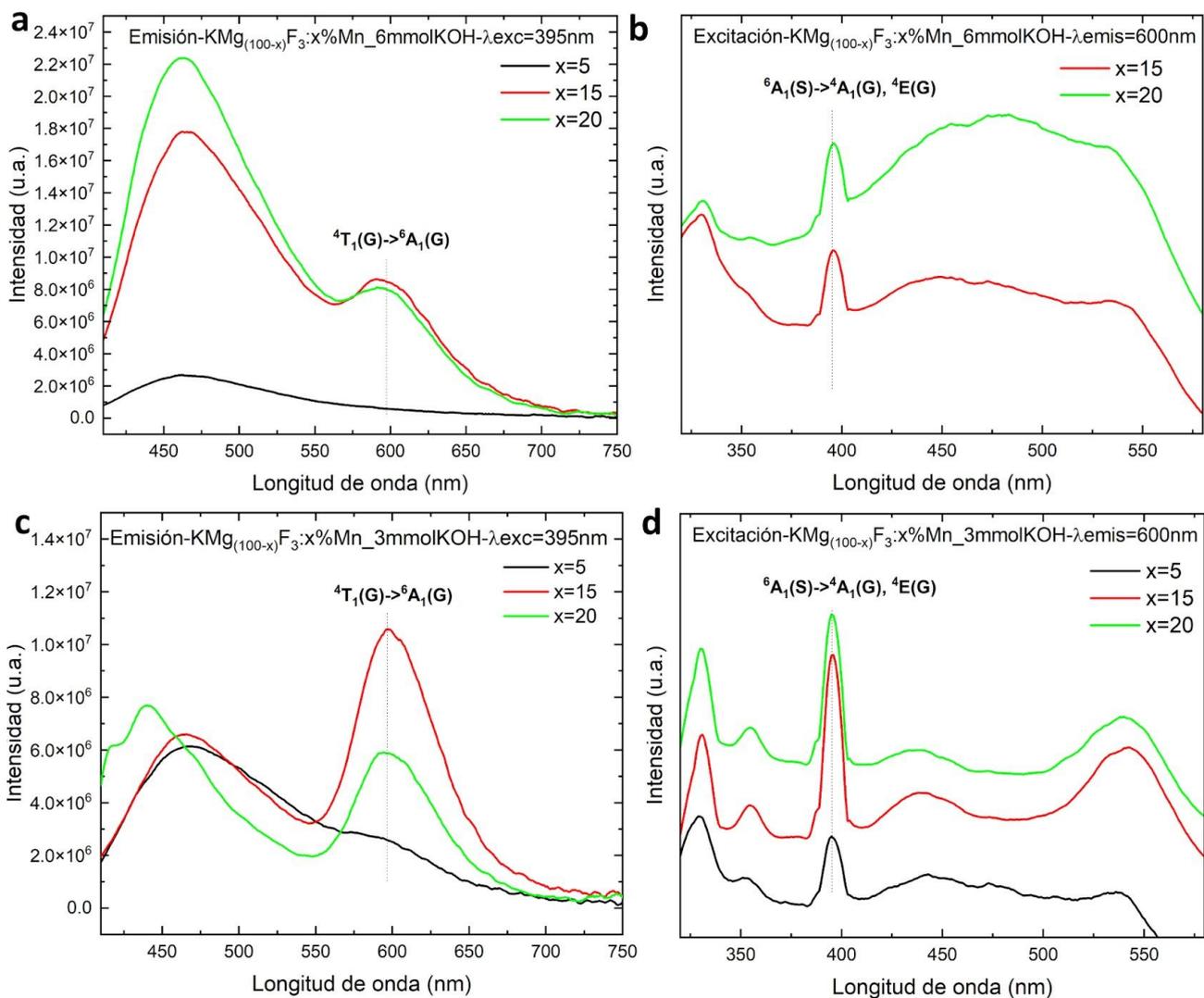


Figura 45: espectros de emisión (a,c) y excitación (b,d) luminiscente de las muestras con 5,15 y 20% de Mn y 3 y 6 mmol de KOH

A partir de los resultados reportados, en relación a las propiedades ópticas del Mn^{2+} en la matriz elegida, podemos plantear la siguiente hipótesis. Las propiedades de las nanopartículas obtenidas con 60 mmol de KOH con el orden del esquema de la Figura 38, podrían mejorarse con una modificación de superficie. De esta forma se podría confirmar que el Mn^{2+} mantiene sus características ópticas en la matriz elegida aunque la cantidad de base es alta en la solución. De esta forma se podría plantear como trabajo futuro colocar un recubrimiento de tipo shell y confirmar las propiedades ópticas del Mn^{2+} .

De todas formas, las nanopartículas dopadas con Mn^{2+} y sintetizadas con menor cantidad de KOH presentan tamaños menores a 200 nm. Por lo tanto se podría plantear, como trabajo futuro, una síntesis con las mismas condiciones de las muestras $KMg_{(100-x)}F_3: x\%Mn^{2+}$ ($x=15-20$) con 3 mmol de KOH y co-dopar con Nd^{3+} . Esto servirá para confirmar si es posible obtener una emisión luminiscente en torno a 600 nm del Mn^{2+} con la excitación del Nd^{3+} utilizando un láser de 800 nm.

Referencias

- [1] H. M. Rietveld, "A Profile Refinement Method for Nuclear and Magnetic Structures," 1969.
- [2] G. A. C. M. Spierings, "Review Wet chemical etching of silicate glasses in hydrofluoric acid based solutions," 1993.
- [3] P. Breheny and W. Burchett, "Visualization of Regression Models Using visreg," 2013. [Online]. Available: <http://cran.r-project.org/package=visreg>
- [4] R Core Team, "R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>." 2022.
- [5] J. J. Schuyt and G. V. M. Williams, "Photoluminescence, radioluminescence and optically stimulated luminescence in nanoparticle and bulk $KMgF_3(Eu)$," *J. Lumin.*, vol. 204, pp. 472–479, Dec. 2018, doi: 10.1016/j.jlumin.2018.08.056.
- [6] N. Zeng, P. Zhao, X. Li, T. Xu, and X. Liu, "Tuning broadband up-conversion by precipitation of perovskite $KMgF_3$ nanocrystals in fluorosilicate glasses," *Ceram.*

Int., vol. 47, no. 10, pp. 13409–13414, May 2021, doi: 10.1016/j.ceramint.2021.01.198.

- [7] M. Ding, M. Xu, C. Lu, J. Xi, Z. Ji, and D. Chen, “808 nm NIR light excited single-band red upconversion emission in lanthanide-doped KMnF_3 nanocrystals,” *J. Alloys Compd.*, 2017, doi: 10.1016/j.jallcom.2017.06.053.
- [8] J. H. Zeng, T. Xie, Z. H. Li, and Y. Li, “Monodispersed nanocrystalline fluoroperovskite up-conversion phosphors,” *Cryst. Growth Des.*, vol. 7, no. 12, pp. 2774–2777, Dec. 2007, doi: 10.1021/cg070477n.
- [9] X. Zhang *et al.*, “PEI-capped $\text{KMgF}_3:\text{Eu}^{2+}$ nanoparticles for fluorescence detection of nitroaromatics in municipal wastewater,” *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, vol. 197, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.colsurfb.2020.111379.
- [10] S. Mourdikoudis *et al.*, “Oleic acid/oleylamine ligand pair: a versatile combination in the synthesis of colloidal nanoparticles,” *Nanoscale Horizons*, vol. 7, no. 9. Royal Society of Chemistry, pp. 941–1015, Jun. 13, 2022. doi: 10.1039/d2nh00111j.
- [11] M. Klokkenburg, J. Hilhorst, and B. H. Ern e, “Surface analysis of magnetite nanoparticles in cyclohexane solutions of oleic acid and oleylamine,” *Vib. Spectrosc.*, vol. 43, no. 1, pp. 243–248, Jan. 2007, doi: 10.1016/j.vibspec.2006.09.008.
- [12] I. Galain *et al.*, “Enhancement of radiation response of breast cancer cells through the incorporation of Bi_2S_3 nanorods,” *J. Nanoparticle Res.*, vol. 24, no. 3, Mar. 2022, doi: 10.1007/s11051-022-05455-x.
- [13] R. P. Reksamunandar, D. Edikresnha, M. M. Munir, S. Damayanti, and Khairurrijal, “Encapsulation of β -carotene in poly(vinylpyrrolidone) (PVP) by Electrospinning Technique,” in *Procedia Engineering*, 2017, vol. 170, pp. 19–23. doi: 10.1016/j.proeng.2017.03.004.
- [14] K. G. Wanderley *et al.*, “Modelagem e otimiza o experimental na avalia o das intera oes qu micas de misturas quitosana/polivinilpirrolidona,” *Res. Soc. Dev.*, vol. 11, no. 5, p. e26111528063, Apr. 2022, doi: 10.33448/rsd-v11i5.28063.
- [15] L. Nie *et al.*, “Poly(acrylic acid) capped iron oxide nanoparticles via ligand exchange with antibacterial properties for biofilm applications,” *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, vol. 197, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.colsurfb.2020.111385.
- [16] A. Borges Andrade, “Universidade Federal De Sergipe Pr -Reitoria De P s-Gradua o E Pesquisa N cleo De P s-Gradua o Em F sica Tese De Doutorado S ntese, Caracteriza o Estrutural E  ptica De Compostos Fosfato E Fluoretos Micro E Nanoestruturados,” 2016.

- [17] F. Cheng, T. Liu, Q. Zhang, H. Qiao, and X. Zhou, "First principle studies on the electronic structures and absorption spectra in KMgF_3 crystal with fluorine vacancy," *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms*, vol. 268, no. 15, pp. 2403–2407, Aug. 2010, doi: 10.1016/j.nimb.2010.03.008.
- [18] J. J. Schuyt and G. V. M. Williams, "F-centre/Mn complex photoluminescence in the fluoroperovskites $\text{AMgF}_3\text{:Mn}$ (A = Na, K, or Rb)," *Opt. Mater. X*, vol. 1, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.omx.2019.100010.
- [19] J. J. Schuyt and G. V. M. Williams, "Radiation-induced changes in the optical properties of $\text{NaMgF}_3\text{:Sm}$: Observation of resettable Sm radio-photoluminescence," *Mater. Res. Bull.*, vol. 106, pp. 455–458, Oct. 2018, doi: 10.1016/j.materresbull.2018.06.039.
- [20] W. Wang *et al.*, "A facile way to synthesis KMgF_3 and its luminescent property with Eu doping," *Inorg. Chem. Commun.*, vol. 33, pp. 165–169, Jul. 2013, doi: 10.1016/j.inoche.2013.04.003.
- [21] N. Hernández-Sánchez and M. Gómez-Del-Campo, "From NIR spectra to singular wavelengths for the estimation of the oil and water contents in olive fruits," *Grasas y Aceites*, vol. 69, no. 4, Oct. 2018, doi: 10.3989/gya.0457181.
- [22] A. Garrido-Varo, M. T. Sánchez, M. J. De la Haba, I. Torres, and D. Pérez-Marín, "Fast, low-cost and non-destructive physico-chemical analysis of virgin olive oils using near-infrared reflectance spectroscopy," *Sensors (Switzerland)*, vol. 17, no. 11, Nov. 2017, doi: 10.3390/s17112642.
- [23] N. Pathak, S. Mukherjee, D. Das, D. Dutta, S. Dash, and R. M. Kadam, "Evolution of different defect clusters in Eu^{3+} -doped KMgF_3 and Eu^{3+} , Li^+ -co-doped KMgF_3 compounds and the immediate impact on the phosphor characteristics," *J. Mater. Chem. C*, vol. 8, no. 21, pp. 7149–7161, Jun. 2020, doi: 10.1039/d0tc00146e.
- [24] H. Elkholy, H. Othman, I. Hager, M. Ibrahim, and D. de Ligny, "Europium-doped tellurite glasses: The Eu^{2+} emission in tellurite, adjusting Eu^{2+} and Eu^{3+} emissions toward white light emission," *Materials (Basel)*, vol. 12, no. 24, 2019, doi: 10.3390/ma12244140.
- [25] D. Kim *et al.*, "Self-emitting blue and red EuOX (X = F, Cl, Br, I) materials: Band structure, charge transfer energy, and emission energy," *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 21, no. 4, pp. 1737–1749, 2019, doi: 10.1039/c8cp06470a.
- [26] J. J. Schuyt and G. V. M. Williams, "Divalent and trivalent neodymium photoluminescence in $\text{NaMgF}_3\text{:Nd}$," *J. Lumin.*, vol. 247, Jul. 2022, doi: 10.1016/j.jlumin.2022.118867.
- [27] M. Rodríguez Chialanza *et al.*, "Continuous trap distribution and variation of optical properties with concentration in oxi-fluoroborate glass doped with Nd^{3+} ,"

J. Non. Cryst. Solids, vol. 559, May 2021, doi:
10.1016/j.jnoncrsol.2021.120683.

- [28] V Lupei, et. al., "Emission dynamics of the $^4F_{3/2}$ level of Nd^{3+} in YAG at low pump intensities," Optical Society of America, 2004.
- [29] Ryabova A.V., "Visualization Of Nd^{3+} -Doped LaF_3 Nanoparticles For Near Infrared Bioimaging Via Upconversion Luminescence At Multiphoton Excitation Microscopy," *Biomed. PHOTONICS*, 2018.
- [30] E. Song *et al.*, "Tailored Near-Infrared Photoemission in Fluoride Perovskites through Activator Aggregation and Super-Exchange between Divalent Manganese Ions," *Adv. Sci.*, vol. 2, no. 7, Jul. 2015, doi: 10.1002/advs.201500089.
- [31] J. W. Shi, C. Gao, C. Liu, Z. Fan, G. Gao, and C. Niu, "Porous MnOx for low-temperature NH_3 -SCR of NO_x : the intrinsic relationship between surface physicochemical property and catalytic activity," *J. Nanoparticle Res.*, vol. 19, no. 6, Jun. 2017, doi: 10.1007/s11051-017-3887-6.
- [32] T. Maldiney *et al.*, "Controlling electron trap depth to enhance optical properties of persistent luminescence nanoparticles for in vivo imaging," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 133, no. 30, pp. 11810–11815, Aug. 2011, doi: 10.1021/ja204504w.
- [33] G. Blasse *et al.*, "A General Introduction to Luminescent Materials", Springer-Verlag, 1994.
- [34] S. Zhang, Y. Huang, W. Kai, L. Shi, and H. J. Seo, "Tunable red luminescence of Mn^{2+} -doped $NaCaPO_4$ phosphors," *Electrochem. Solid-State Lett.*, vol. 13, no. 2, 2010, doi: 10.1149/1.3266872.
- [35] J. Lin *et al.*, "Atomically precise doping of monomanganese ion into coreless supertetrahedral chalcogenide nanocluster inducing unusual red shift in Mn^{2+} Emission," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 136, no. 12, pp. 4769–4779, Mar. 2014, doi: 10.1021/ja501288x.
- [36] J. Lü, F. Du, R. Zhu, Y. Huang, and H. J. Seo, "Phase formations and tunable red luminescence of $Na_2CaMg_{1-x}Mn_x(PO_4)_2$ ($x = 0.05-1.0$)," *J. Mater. Chem.*, vol. 21, no. 41, pp. 16398–16405, Nov. 2011, doi: 10.1039/c1jm12854j.
- [37] E. Song *et al.*, "Room-Temperature Wavelength-Tunable Single-Band Upconversion Luminescence from Yb^{3+}/Mn^{2+} Codoped Fluoride Perovskites ABF_3 ," *Adv. Opt. Mater.*, vol. 4, no. 5, pp. 798–806, 2016, doi: 10.1002/adom.201500732.
- [38] E. Song *et al.*, "Anomalous NIR luminescence in Mn^{2+} -doped fluoride perovskite nanocrystals," *Adv. Opt. Mater.*, vol. 2, no. 7, pp. 670–678, 2014, doi: 10.1002/adom.201400066.

- [39] M. A. Kamran *et al.*, “Tunable emission properties by ferromagnetic coupling Mn(II) aggregates in Mn-doped CdS microbelts/nanowires,” *Nanotechnology*, vol. 25, no. 38, Sep. 2014, doi: 10.1088/0957-4484/25/38/385201.
- [40] E. Song *et al.*, “Tailored Near-Infrared Photoemission in Fluoride Perovskites through Activator Aggregation and Super-Exchange between Divalent Manganese Ions,” *Adv. Sci.*, vol. 2, no. 7, 2015, doi: 10.1002/advs.201500089.
- [41] X. Xue *et al.*, “Size-dependent upconversion luminescence and quenching mechanism of $\text{LiYF}_4:\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ nanocrystals with oleate ligand adsorbed,” *Opt. Mater. Express*, vol. 3, no. 7, p. 989, Jul. 2013, doi: 10.1364/ome.3.000989.
- [42] F. Wang, J. Wang, and X. Liu, “Direct evidence of a surface quenching effect on size-dependent luminescence of upconversion nanoparticles,” *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 49, no. 41, pp. 7456–7460, 2010, doi: 10.1002/anie.201003959.
- [43] Y. Li, K. Pan, G. Wang, N. Fan, and X. Miao, “Synthesis and photoluminescence properties of perovskite $\text{KMgF}_3:\text{Eu}$ nanocubes,” *J. Mater. Res.*, vol. 26, no. 22, pp. 2867–2870, Nov. 2011, doi: 10.1557/jmr.2011.320.
- [44] L. Sun, R. Wei, J. Feng, and H. Zhang, “Tailored lanthanide-doped upconversion nanoparticles and their promising bioapplication prospects,” *Coord. Chem. Rev.*, vol. 364, pp. 10–32, 2018, doi: 10.1016/j.ccr.2018.03.007.
- [45] E. Song *et al.*, “Tailored Near-Infrared Photoemission in Fluoride Perovskites through Activator Aggregation and Super-Exchange between Divalent Manganese Ions,” *Adv. Sci.*, vol. 2, no. 7, 2015, doi: 10.1002/advs.201500089.
- [46] Y. Wang *et al.*, “Strong tunability of cooperative energy transfer in Mn^{2+} -doped (Yb^{3+} , Er^{3+})/ NaYF_4 nanocrystals by coupling with silver nanorod array,” *Nano Res.*, vol. 8, no. 9, pp. 2970–2977, Sep. 2015, doi: 10.1007/s12274-015-0802-2.
- [47] X. Yang *et al.*, “Bifunctional $\text{KZnF}_3:\text{Er}^{3+}/\text{Mn}^{2+}$ perovskite nanoparticles for achieving pure red upconversion luminescence and magnetic resonance imaging,” *J. Mater. Sci.*, vol. 56, no. 12, pp. 7508–7519, Apr. 2021, doi: 10.1007/s10853-021-05782-9.
- [48] E. H. Song *et al.*, “Temperature-tunable upconversion luminescence of perovskite nanocrystals $\text{KZnF}_3:\text{Yb}^{3+},\text{Mn}^{2+}$,” *J. Mater. Chem. C*, 2013, doi: 10.1039/c3tc30450g.
- [49] M. Yuan *et al.*, “Revisiting the Enhanced Red Upconversion Emission from a Single $\beta\text{-NaYF}_4:\text{Yb}/\text{Er}$ Microcrystal By Doping with Mn^{2+} Ions,” *Nanoscale Res. Lett.*, vol. 14, 2019, doi: 10.1186/s11671-019-2931-0.
- [50] X. Wang, J. Zhuang, Q. Peng, and Y. Li, “A general strategy for nanocrystal synthesis,” *Nature*, vol. 437, no. 7055, pp. 121–124, 2005, doi: 10.1038/nature03968.

- [51] X. Huang and J. Lin, "Active-core/active-shell nanostructured design: An effective strategy to enhance Nd³⁺/Yb³⁺ cascade sensitized upconversion luminescence in lanthanide-doped nanoparticles," *J. Mater. Chem. C*, vol. 3, no. 29, pp. 7652–7657, Aug. 2015, doi: 10.1039/c5tc01438g.
- [52] H. Ning *et al.*, "Manganese-Mediated Growth of ZnS Shell on KMnF₃:Yb,Er Cores toward Enhanced Up/Downconversion Luminescence," *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vol. 12, no. 10, pp. 11934–11944, Mar. 2020, doi: 10.1021/acsami.9b21832.
- [53] J. Yang *et al.*, "Mesoporous silica encapsulating upconversion luminescence rare-earth fluoride nanorods for secondary excitation," *Langmuir*, vol. 26, no. 11, pp. 8850–8856, Jun. 2010, doi: 10.1021/la904596x.

6. Capítulo 6. Conclusiones

Con el método de síntesis propuesto, fue posible obtener Nps de KMgF₃ en un rango de tamaños de partícula y una distribución de tamaño adecuada para su aplicación en TF. El tamaño estimado de las Nps mediante el procesamiento de datos de imágenes de TEM y de los resultados de refinamiento a partir de mediciones de XRD, con sus incertidumbres asociadas, presentaron una muy buena correlación.

El análisis estadístico del diseño experimental arrojó que la variable Temperatura y la interacción de la Temperatura con la concentración de MgCl₂ tienen un efecto significativo sobre el tamaño de partícula, para un nivel de significancia de 0.05. Los valores de tamaño de partícula más bajos previstos se encontraron a Temperatura = 200 °C y concentraciones de MgCl₂ = 0.0962 g. Trabajando con un nivel de confianza de 95 %, 14 de las condiciones experimentales no presentaron diferencias significativas en el tamaño de partícula, por lo que la elección de cualquiera de estas condiciones de síntesis son apropiadas para obtener Nps de tamaño adecuado para su aplicación en TF. Adicionalmente, el escalado de la síntesis no afecta el tamaño de las Nps.

Se confirmó la presencia del oleato en la superficie de las nanopartículas y fue posible modificar la superficie de las mismas con la reacción de cambio de AE.

Las caracterizaciones ópticas realizadas sobre las Nps sin dopar mostraron señales atribuibles a defectos de la red, por ejemplo la banda ancha luminiscente con máximo en 470 nm. Las simulaciones computacionales sobre la red KMgF_3 ideal muestran la ausencia de esas señales en el espectro de absorbancia, confirmando que los defectos producidos por el método de síntesis son los responsables de la mencionada señal.

Fue posible obtener muestras de la fase cúbica KMgF_3 dopadas con 1, 3 y 5% de Eu^{3+} y se confirmó mediante las características de las medidas de luminiscencia que el ion está presente y mostrando una mayor intensidad para la transición $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_2$, lo que ocurre en 614 nm. Además se comprobó que la calcinación de estas muestras presentaron un efecto negativo en la luminiscencia.

Fue posible obtener muestras de la fase cúbica KMgF_3 dopadas con 1, 3, 4, 5 y 7% de Nd^{3+} y se confirmó que el ion está presente mediante las características de las medidas de reflectancia y luminiscencia. Adicionalmente se confirmó la propiedad de CA de energía para este ión en la matriz estudiada.

Fue posible obtener muestras de la fase cúbica KMgF_3 dopadas con 1, 2, 3, 4 y 5 % de Mn^{2+} y se confirmó que el ion está presente mediante las modificaciones de la red de la matriz. A partir de la optimización en la preparación de Nps dopadas con Mn^{2+} se logró demostrar la emisión de Mn^{2+} necesaria para aplicaciones en TF.

Los resultados obtenidos en esta Maestría claramente permiten avanzar en el desarrollo de Nps con aplicación en TF como alternativa al tratamiento de una enfermedad tan preocupante como lo es el cáncer. Asimismo, establece un precedente en Uruguay generando una nueva línea de investigación en el área y contribuyendo al desarrollo de la nanotecnología en el País. Los avances realizados en esta Tesis son un punto de partida para continuar las investigaciones de Nps con propiedades de CA, no sólo con aplicación en TF sino también en otras biomédicas (imagenología y etiquetado in vitro, entre otras). También los resultados del sistema

óptico estudiado son importantes para avanzar en otros usos tecnológicos como en dosimetría termoluminiscente.

7. Capítulo 7. Trabajo Futuro

A continuación se presentan algunos posibles trabajos futuros que pretenden responder algunas hipótesis planteadas en la sección de resultados y son los siguientes:

I) Estudio del efecto de la síntesis en el porcentaje de recubrimiento para determinar rendimiento y reproducibilidad de la síntesis.

II) Repetir experimentos utilizando como fuente de flúor KF para determinar el efecto del uso de los dos precursores de flúor en las muestras de KMgF_3 .

III) Realizar un estudio variando condiciones de reacción para optimizar la reacción del cambio de AE.

IV) Estudio de la modificación en composición y estructura de las Nps dopadas con Eu^{3+} de las muestras calcinadas.

V) Diseñar un experimento para adicionar un recubrimiento de tipo shell a las Nps obtenidas de $\text{KMg}_{(100-x)}\text{F}_3: x\%\text{Mn}^{2+}$ para mejorar sus propiedades ópticas.

VI) Síntesis con las mismas condiciones de las muestras $\text{KMg}_{(100-x)}\text{F}_3: x\%\text{Mn}^{2+}$ ($x=15-20$) con 3 mmol de KOH y co-dopar con Nd^{3+} . Esto servirá para confirmar si es posible obtener una emisión luminiscente en torno a 600 nm del Mn^{2+} con la excitación del Nd^{3+} utilizando un láser de 800 nm.

VII) Funcionalización de las Nps con el FS ácido 5-aminolevulínico y estudiar estabilidad en medio biológico de interés.

VIII) Realizar estudios de citotoxicidad en células normales, de las nanopartículas con las propiedades adecuadas para TF y funcionalizadas con ácido 5-aminolevulínico.

8. Capítulo 8. Difusión científica

8.1. Publicaciones científicas en revistas arbitradas

Este trabajo presenta un artículo publicado en la revista Applied Nanoscience de la editorial Springer, “Optimization of solvothermal experimental parameters to control the KMgF_3 nanoparticles size for photodynamic therapy” Romina Keuchkerian, Leopoldo Suescun, Carolina Crisci, Ivana Aguiar, Wilner Martínez López, María Eugenia Pérez Barthaburu, Mauricio Rodríguez Chialanza.

SPRINGER LINK

[Find a journal](#)

[Publish with us](#)

[Search](#)

[Home](#) > [Applied Nanoscience](#) > [Article](#)

Original Article | [Published: 12 June 2023](#)

Optimization of solvothermal experimental parameters to control the size of KMgF_3 nanoparticles for photodynamic therapy

[R. Keuchkerian](#) , [L. Suescun](#), [C. Crisci](#), [I. Aguiar](#), [W. Martínez-López](#), [M. E. Pérez Barthaburu](#) & [M. Rodríguez Chialanza](#)

[Applied Nanoscience](#) (2023) | [Cite this article](#)

28 Accesses | 1 Altmetric | [Metrics](#)

8.2. Presentación en congresos

A continuación se enumeran las presentaciones de los resultados de este trabajo en congresos:

- “Diseño experimental aplicado al desarrollo de nanopartículas de fluoro-perovskitas KMgF_3 con propiedades de conversión ascendente con potencial aplicación biomédica”, Romina Keuchkerian, Leopoldo Suescun, Carolina Crisci, Ivana Aguiar, Wilner Martínez López, María Eugenia Pérez Barthaburu, Mauricio Rodríguez Chialanza, en formato póster en el ENAQUI 4, Montevideo, Uruguay, 2021.
- “Development of doped- KMgF_3 fluoro-perovskite nanoparticles with upconversion properties for potential biomedical application” Romina Keuchkerian, Leopoldo Suescun, Carolina Crisci, Ivana Aguiar, Wilner Martínez López, María Eugenia Pérez Barthaburu, Mauricio Rodríguez Chialanza, en formato póster en el SBPMat, Foz de Iguazú, 2022.

Anexo

Tabla A1. Data de refinamiento de XRD para el diseño experimental de síntesis de nanopartículas de KMgF_3

Temperatura (°C)	Time (h)	NH_4F (g)	MgCl_2 (g)	Fase ajustada	wR (%)	celda unidad		Uiso			Tamaño (nm)	sd (nm)
						a=b=c (Å)	error (Å)	K	Mg	F		
160	6	0.0262	0.0481	$\text{KMgF}_3(\text{Pm-3})$	4.270	3.99747	0.0001750	0.04285	0.05069	0.04676	30.310	2.300
160	6	0.0262	0.0481	$\text{KMgF}_3(\text{Pm-3})$	3.102	3.99810	0.0000640	0.04696	0.05288	0.05181	15.120	0.200
200	6	0.0262	0.0481	$\text{KMgF}_3(\text{Pm-3})$	2.163	3.99522	0.0000630	0.04303	0.04329	0.04543	29.500	0.500
160	24	0.0262	0.0481	$\text{KMgF}_3(\text{Pm-3})$	3.994	3.99522	0.0001310	0.04467	0.04074	0.03897	13.460	0.300
160	24	0.0262	0.0481	$\text{KMgF}_3(\text{Pm-3})$	2.239	3.99603	0.0021740	0.05419	0.05963	0.06132	25.400	0.400
160	24	0.0262	0.0481	$\text{KMgF}_3(\text{Pm-3})$	2.442	3.99523	0.0000310	0.03580	0.03241	0.03421	25.290	0.200
160	24	0.0262	0.0526	$\text{KMgF}_3(\text{Pm-3})$	2.780	3.99409	0.0000400	0.47190	0.43760	0.45420	21.280	0.200
200	24	0.0262	0.0481	$\text{KMgF}_3(\text{Pm-3})$	1.648	3.99451	0.0000840	0.03315	0.03111	0.03117	26.450	0.300
160	6	0.0526	0.0481	$\text{KMgF}_3(\text{Pm-3m})$ $\text{K}_2\text{SiF}_6(\text{Fm-3m})$	4.411	4.00163	0.0002980	0.05674	0.04782	0.05749	23.810	1.000 *
200	6	0.0526	0.0481	$\text{KMgF}_3(\text{Pm-3m})$ $\text{K}_2\text{SiF}_6(\text{Fm-3m})$	3.217	3.99918	0.0000610	0.05343	0.04936	0.05977	28.810	1.200 *
160	24	0.0526	0.0481	$\text{KMgF}_3(\text{Pm-3m})$ $\text{K}_2\text{SiF}_6(\text{Fm-3m})$	4.374	4.00174	0.0001010	0.05765	0.05257	0.06193	27.850	1.850 *
160	24	0.0526	0.0962	$\text{KMgF}_3(\text{Pm-3m})$ $\text{K}_2\text{SiF}_6(\text{Fm-3m})$	5.610	3.99785	0.0000380	0.03445	0.03728	0.03826	20.970	2.100 *
200	24	0.0526	0.0481	$\text{KMgF}_3(\text{Pm-3m})$ $\text{K}_2\text{SiF}_6(\text{Fm-3m})$	4.666	3.99843	0.0001540	0.02684	0.02459	0.02897	30.600	1.000 *
200	24	0.0526	0.0962	$\text{KMgF}_3(\text{Pm-3m})$ $\text{K}_2\text{SiF}_6(\text{Fm-3m})$	4.580	3.99742	0.0000350	0.02957	0.02864	0.03224	32.180	0.600 *
160	6	0.0262	0.0962	$\text{KMgF}_3(\text{Pm-3})$	1.650	3.99456	0.0000360	0.03362	0.03178	0.03155	25.990	0.300
200	6	0.0262	0.0962	$\text{KMgF}_3(\text{Pm-3})$	2.103	3.99368	0.0000840	0.04880	0.05013	0.04980	21.270	0.500
160	24	0.0262	0.0962	$\text{KMgF}_3(\text{Pm-3})$	1.586	3.99395	0.0000380	0.03443	0.03156	0.03270	20.810	0.200
160	24	0.0262	0.0962	$\text{KMgF}_3(\text{Pm-3})$	2.470	3.99314	0.0000380	0.04324	0.04007	0.04059	17.130	0.100
200	24	0.0262	0.0962	$\text{KMgF}_3(\text{Pm-3})$	2.156	3.99175	0.0000560	0.03775	0.03380	0.03485	18.500	0.200
160	6	0.0526	0.0962	$\text{KMgF}_3(\text{Pm-3})$	2.052	3.99703	0.0000340	0.02981	0.02744	0.02633	24.150	0.200
160	6	0.0526	0.0962	$\text{KMgF}_3(\text{Pm-3})$	2.440	3.99684	0.0000310	0.03548	0.03101	0.03121	21.340	0.100
200	6	0.0526	0.0962	$\text{KMgF}_3(\text{Pm-3})$	2.575	3.99577	0.0000530	0.03310	0.03169	0.03219	22.670	0.300
160	24	0.0526	0.0962	$\text{KMgF}_3(\text{Pm-3})$	4.420	3.99658	0.0003550	0.04191	0.05018	0.04363	27.510	5.600
160	24	0.0526	0.0962	$\text{KMgF}_3(\text{Pm-3})$	2.405	3.99671	0.0000300	0.04036	0.04083	0.04167	27.360	0.200
200	24	0.0526	0.0962	$\text{KMgF}_3(\text{Pm-3})$	2.239	3.99468	0.0000490	0.04125	0.03883	0.04022	25.160	0.300

*Muestras con exceso de NH_4F

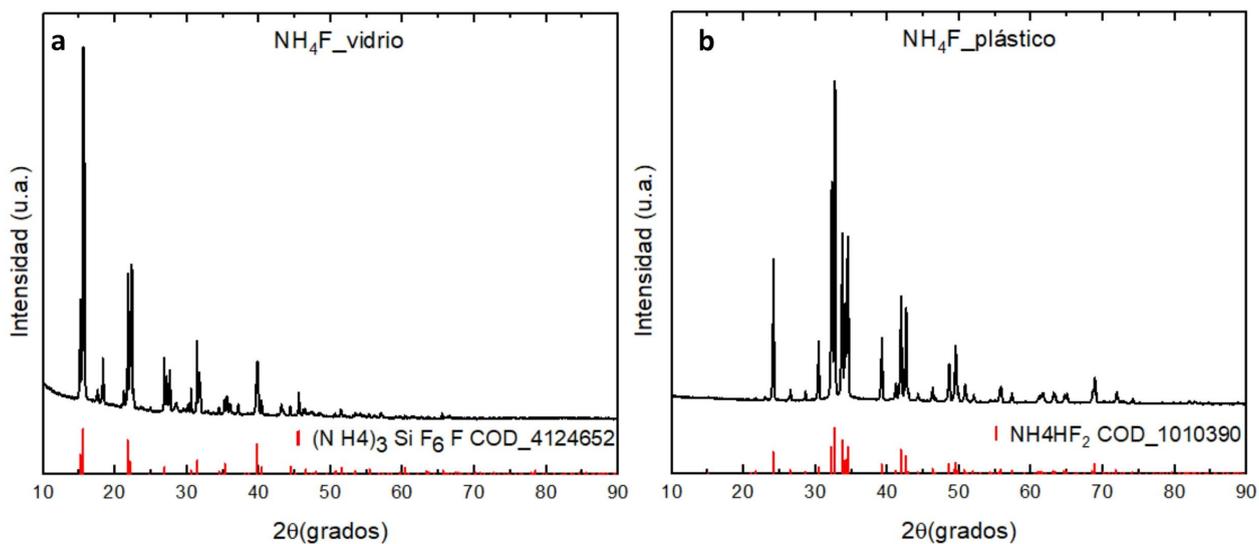


Figura A1: difractogramas del reactivo NH_4F en envase de a) vidrio y b) plástico

Tabla A2. Medidas de TG, mismas condiciones de síntesis 160°C y 24h

Muestra	Pérdida de masa (%)
KMgF_3	19
KMgF_3 :1%Mn	13
KMgF_3 :2%Mn	11
KMgF_3 :3%Mn	4
KMgF_3 :4%Mn	9
KMgF_3 :1%Nd	19
KMgF_3 :3%Nd	21
KMgF_3 :5%Nd	15
KMgF_3 :7%Nd	13

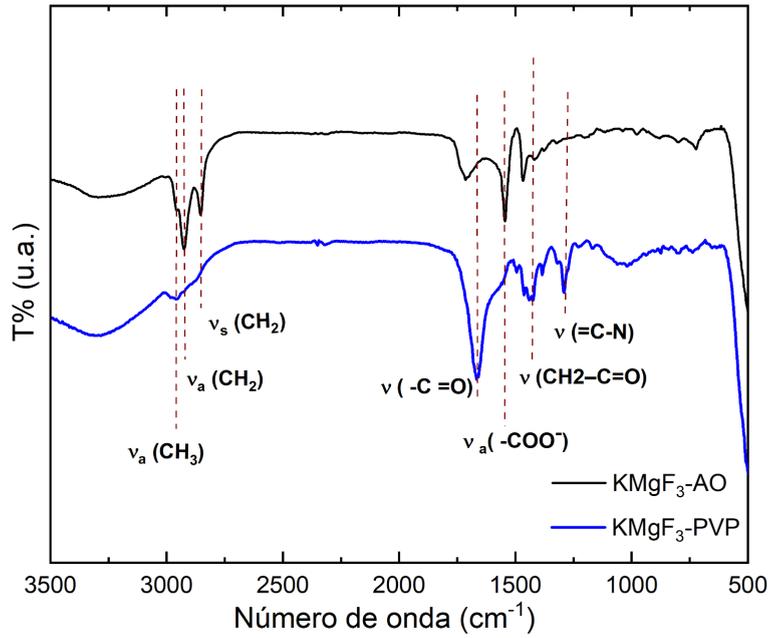


Figura A2: Espectros FTIR de las nanopartículas antes (KMgF_3 -Síntesis solvotérmica) y después del cambio de AE (KMgF_3 -cambio de agente estabilizante) con bandas asignadas.

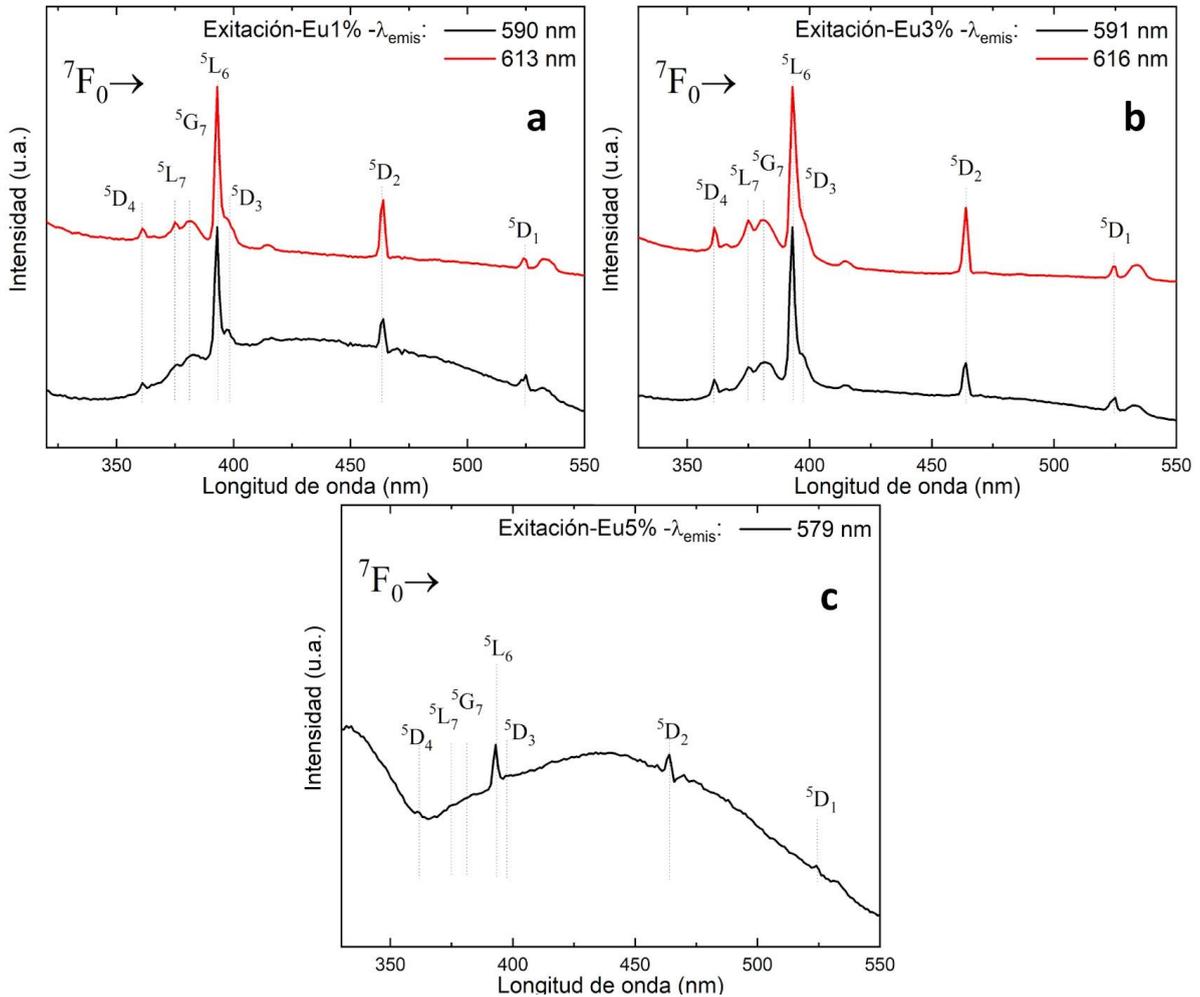


Figura A3: espectros de excitación para las transiciones ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_2$ y ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_1$ de las muestras de Eu^{3+} a 1%, b 3% y c 5%

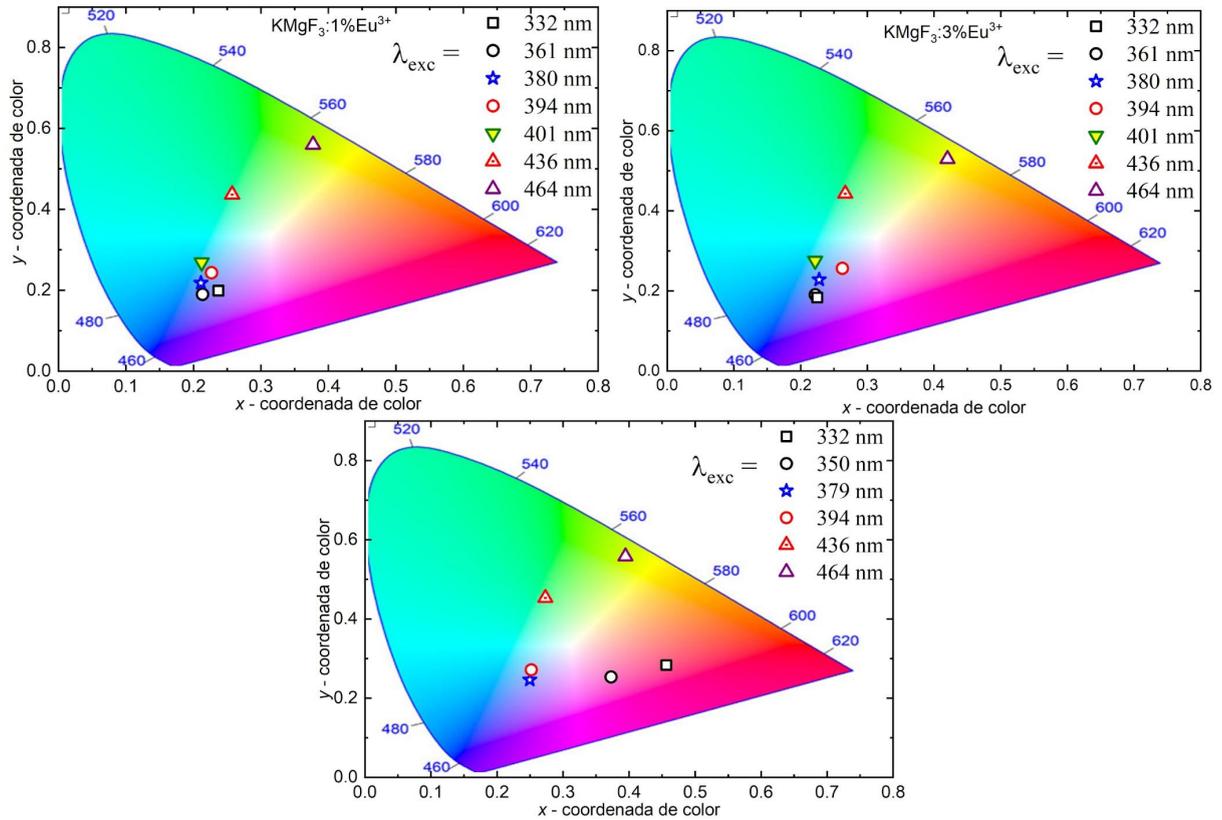


Figura A4: diagramas de cromaticidad CIE Commission Internationale de l'Eclairage 1931, para las muestras dopadas con Eu^{3+} a 1%, b 3% y c 5

Tabla A3. Resumen de bibliografía de síntesis solvotérmica

Compuesto	Tamaño de partícula (nm)	Dopante	Precursores B	Orden de síntesis	XF	base	Base (mmol)	[Base] respecto a fase polar (mmol/mL)	[Base] respecto a fase apolar (mmol/mL)	vol. agua (mL)	vol. etanol (mL)	vol. AO (mL)	vol. fase polar (mL)	vol. total (mL)	vol. reactor (mL)	%vol. llenado (mL)	Tem. (°C)	Tiem. (h)	Ref
KMgF ₃ :Eu	12	Eu	MgCl ₂ EuCl ₃	Se disuelven sólidos en H ₂ O+EtOH y luego se agrega AO	KF	NaOH	30	1,76	1,50	9	8	20	17	37	50	74	160	24	[1]
KZn _{0,995-x} F _{3,0,005} Yb ³⁺ ,xMn ²⁺ (KMg _{0,995-x} F _{3,0,005} Yb ³⁺ ,xMn ²⁺) X=0.01, 0,025, 0,05, 0,1, 0,2, 0,4, 1,0	200	Yb Mn	Yb(NO ₃) ₃ Zn(NO ₃) ₂ .6H ₂ O, C ₄ H ₆ MnO ₄ .4H ₂ O (dice que son mol pero el KOH lo agrega en mmol y es menos)	1)H ₂ O+EtOH+AO+KOH 2)Zn+Yb+Mn+H ₂ O 3)KF + H ₂ O	KF	KOH	6	0,22	1,20	12	15	5	27	32	50	64	220	24	[2]

$KZn_{0.99x}F_{3.01}Yb^{3+}, xMn^{2+}$ (x ¼ 0, 0.01, 0.025, 0.075, 0.10, 0.15 and 0.20 mol	200	Yb Mn	Yb_2O_3 was dissolved in dilute HNO_3 solution to form $Yb(NO_3)_3$ $KZn_{0.99-x}F_{3.01}Yb^{3+}, xMn^{2+}$ (x =0, 0.01, 0.025, 0.075, 0.10, 0.15 and 0.20 mol	1) $H_2O+EtOH+AO+KO$ H 2) $Zn+ Yb+ Mn+H_2O$ 3) $KF + H_2O$	KF	KOH	6	0,22	1,20	12	15	5	27	32	50	64	220	24	[3]
$NaYF_4:YbErMn$	200	Yb Mn Er	iones de s Y^{3+} , Yb^{3+} , Er^{3+} y Mn^{2+}	1) $H_2O+EtOH+AO+Na$ OH 2) $Y+Yb+Er+ Mn+H_2O$ 3) $NH_4F + H_2O$	NH_4 F	NaOH	15	0,79	1,50	9	10	10	19	29	50	58	200	2	[4]
$NaYF_4:YbEr$	3500	Yb Er	$Ln(NO_3)_3$ $MnCl_2$ NaOH	1) $EDTA-2Na+NaOH$ + H_2O 2) $MnCl_2(0.2 M)+Ln$ $(NO_3)_3+ H_2O$ 3) $HCl_2+ H_2O$ (dil)	NH_4 F	NaOH	6	0,18	no usa oleico	33,5	0	0	33,5	33,5	50	67	40	12	[5]
$LiYF_3$	12 27 220 2000	Yb Er	$Ln(NO_3)_3(Y,Yb,Er)$ LiOH	1) $H_2O+EtOH+AO+Li$ OH 2) $Y+Yb+Er+H_2O$ 3) $NH_4F + H_2O$	NH_4 F	LiOH	25	1,25	2,50	10	10	10	20	30	50	60	180	12	[6]

Referencias

- [1] Y. Li, K. Pan, G. Wang, N. Fan, and X. Miao, "Synthesis and photoluminescence properties of perovskite $\text{KMgF}_3:\text{Eu}$ nanocubes," *J. Mater. Res.*, vol. 26, no. 22, pp. 2867–2870, Nov. 2011, doi: 10.1557/jmr.2011.320.
- [2] E. Song *et al.*, "Tailored Near-Infrared Photoemission in Fluoride Perovskites through Activator Aggregation and Super-Exchange between Divalent Manganese Ions," *Adv. Sci.*, vol. 2, no. 7, Jul. 2015, doi: 10.1002/advs.201500089.
- [3] E. H. Song *et al.*, "Temperature-tunable upconversion luminescence of perovskite nanocrystals $\text{KZnF}_3:\text{Yb}^{3+},\text{Mn}^{2+}$," *J. Mater. Chem. C*, 2013, doi: 10.1039/c3tc30450g.
- [4] Y. Wang *et al.*, "Strong tunability of cooperative energy transfer in Mn^{2+} -doped ($\text{Yb}^{3+}, \text{Er}^{3+}$)/ NaYF_4 nanocrystals by coupling with silver nanorod array," *Nano Res.*, vol. 8, no. 9, pp. 2970–2977, Sep. 2015, doi: 10.1007/s12274-015-0802-2.
- [5] M. Yuan *et al.*, "Revisiting the Enhanced Red Upconversion Emission from a Single $\beta\text{-NaYF}_4:\text{Yb}/\text{Er}$ Microcrystal By Doping with Mn^{2+} Ions," *Nanoscale Res. Lett.*, vol. 14, 2019, doi: 10.1186/s11671-019-2931-0.
- [6] X. Xue *et al.*, "Size-dependent upconversion luminescence and quenching mechanism of $\text{LiYF}_4:\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ nanocrystals with oleate ligand adsorbed," *Opt. Mater. Express*, vol. 3, no. 7, p. 989, Jul. 2013, doi: 10.1364/ome.3.000989.
- [7] X. Yang *et al.*, "Bifunctional $\text{KZnF}_3:\text{Er}^{3+}/\text{Mn}^{2+}$ perovskite nanoparticles for achieving pure red upconversion luminescence and magnetic resonance imaging," *J. Mater. Sci.*, vol. 56, no. 12, pp. 7508–7519, Apr. 2021, doi: 10.1007/s10853-021-05782-9.