



UNIVERSIDAD
Finis Terrae

UNIVERSIDAD FINIS TERRAE

FACULTAD DE INGENIERÍA

INGENIERÍA CIVIL INDUSTRIAL

**ESTUDIO TÉCNICO Y DE COSTOS DE NANOPARTÍCULAS DE ORO
PARA EL TRANSPORTE DE FÁRMACOS CON SELENIO: MODELOS
COMPUTACIONALES Y SÍNTESIS VERDE**

TALIA ALEXANDRA GARZÓN ARBOLEDA

Trabajo de título presentado a la Facultad de Ingeniería de la Universidad Finis Terrae,
para optar al Título de Ingeniera Civil Industrial

Profesor Guía: María Luisa Cerón Villarroel

Profesor Co-guía: Fernando Mendizábal Emaldia

Santiago, Chile

2025

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a mi profesora guía, la Dra. María Luisa Cerón, por su guía, apoyo, confianza, dedicación y paciencia, no solo durante el proceso de desarrollo de este trabajo sino durante la carrera. Su experiencia y conocimientos fueron fundamentales para la realización exitosa de este trabajo.

Quiero expresar también mi gratitud al proyecto Fondecyt regular No. 1220087 y a el Dr. Fernando Mendizábal por su apoyo, entrega de conocimiento y por brindarme la oportunidad de trabajar con él en su investigación.

Agradezco por supuesto a la Universidad Finis Terrae, a sus colaboradores y profesores, principalmente a los que tienen cercanía con el laboratorio de ingeniería, por su acompañamiento, enseñanzas y lecciones de vida, sin duda son y serán la base de mi vida profesional. Agradezco también al Laboratorio Nacional de computación de Alto Rendimiento de Chile, de la Universidad de Chile, Powered@NLHPC: Esta investigación/tesis fue parcialmente apoyada por la infraestructura de supercómputo del NLHPC (CCSS210001).

Finalmente quisiera dar las gracias a mi familia, especialmente a mi marido, Francisco Gutiérrez por su amor incondicional, sus cuidados, su apoyo en los momentos más difíciles y por siempre creer en mí desde el primer día. A mis madres Dianey Arboleda y Aura Rave, por sus esfuerzos para hacer de mí alguien de bien, por enseñarme valores tan importantes como el compromiso y la perseverancia, los cuales fueron cruciales para poder terminar este proceso. A mis tíos y primos por su constante aliento y motivación y por siempre estar ahí para mí a pesar de la distancia. Sin su apoyo, no habría podido alcanzar esta meta.

INDICE GENERAL

INDICE GENERAL.....	i
ÍNDICE DE TABLAS	vii
ÍNDICE DE FIGURAS	viii
ABREVIATURAS	x
RESUMEN.....	xi
PALABRAS CLAVE.....	xi
ABSTRACT.....	xi
I.INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Descripción de la Situación Actual.	1
1.1.2 El Oro en Chile	2
1.1.1 El Selenio.....	3
1.2 Planteamiento del problema.....	5
1.3 Solución propuesta.....	6
1.3.1 Cálculos computacionales	7
1.3.2 Síntesis Verde	7
1.4 Objetivos	8
1.4.5 General.....	8
1.4.6 Específicos	8

1.5 Alcances y limitaciones	8
II. ESTADO DEL ARTE	11
2.1 Transporte de AuNP	11
2.2 Cluster de Oro	12
2.3 Superficie Au-Cisteína.....	14
2.4 Selenio y Cáncer	15
2.5 Síntesis verde	18
2.5.1 Síntesis de Nanopartículas de oro utilizando extractos de plantas como agentes reductores	19
2.5.2 Síntesis de Nanopartículas de oro con cítricos	20
2.5.3 Síntesis de Nanopartículas de oro con Hojas de Neem (Árbol de melia)	21
III. MARCO TEÓRICO	24
3.1 Cáncer como problema biomédico	24
3.1.1 Formación.....	25
3.1.2 Oncogenes y Protooncogenes	25
3.1.3 Proteínas y oncoproteínas	25
3.1.4 Enlaces aminoácidos	26
3.1.5 Enlaces peptídicos.....	26
3.1.6 Oncoproteinas reguladores de la apoptosis	27
3.1.7 Proteínas antiapoptóticas.....	27
3.1.8 Proteínas inhibidora Flip	28
3.1.9 Interacción con metabolitos	29

3.2 Herramientas terapéuticas modernas.....	29
3.2.1 Nanopartículas.....	29
3.2.2 Nanomedicina.....	30
3.2.3 Nanopartículas transportadoras.....	30
3.2.4 ¿Por qué oro?.....	31
3.2.5 Nanopartículas de oro.....	33
3.2.6 Citotoxicidad de las nanopartículas de oro.....	34
3.2.7 Propiedades superficiales de las nanopartículas de oro.....	35
3.2.8 Delivery de las nanopartículas de oro.....	36
3.2.9 Métodos de elaboración (síntesis) de nanopartículas de oro.....	37
3.2.10 Métodos Químicos para de elaboración de nanopartículas.....	38
3.2.11 Métodos verdes para de elaboración de nanopartículas.....	40
3.2.14 Métodos Físicos para la elaboración de nanopartículas de oro.....	42
3.3 El rol del selenio como agente terapéutico complementario.....	43
3.3.1 Selenio y cáncer.....	44
3.4 Fundamentos moleculares y estructurales para el diseño racional.....	44
3.4.1 Química supramolecular.....	44
3.4.2 Sólidos Cristalinos y estructuras.....	45
3.4.3 Celda unitaria.....	46
3.4.4 ¿Qué son los sistemas cristalinos?.....	47
3.4.5 Estructuras cristalinas y energía.....	47
3.4.6 Pasos para determinar los índices de Miller.....	50
3.5 Propiedades energéticas y modelamiento.....	51
3.5.1 Energía Superficial de Cristales.....	52

3.5.2 Energía de estabilización	53
3.5.3 Modelamiento molecular	54
3.5.4 Zona de Brillouin	54
3.5.5 Mecánica cuántica	55
3.6 Herramientas computacionales aplicadas	55
3.6.1 VESTA	57
3.6.2 VASP y enlaces con archivos de entrada y salida.....	57
3.6.3 DFT.....	58
3.6.4 Optimización de la geometría.....	59
3.6.5 Single points y energía potencial interna.....	59
IV. METODOLOGÍA	61
4.1. Análisis de datos cualitativos.....	61
4.2. Análisis de datos cuantitativos.....	61
4.2.1 Cálculos computacionales	61
4.2.2 Obtención de energías.....	63
4.2.3 Mecanismo de acción del sistema	66
4.2.4 Superficies de oro	68
4.3. Síntesis verde	69
4.4. Determinación de costos	69
V. DESARROLLO.....	71
5.1. Modelos computacionales	71
5.1.1 Cálculos con Oro	71

5.1.2 Cálculos con Oro y Modelo de Proteína	74
5.1.3 Cálculos Mecanismo #1: Oro con MSP y MSPC (sin metabolito).....	77
5.1.4 Cálculos Mecanismo #2: Oro, Modelo de Proteína y Metabolito (SeCH ₃).....	78
5.1.5 Elaboración de tablas de energía de superficial	79
5.2. Energías mecanismo #1 con Oro y (MSP) (sin metabolito).	79
5.3 Energías mecanismo #2 con Oro, (MSP) y metabolito.	80
5.4 Gráficos de energías de estabilización de los mecanismos	81
5.4.1 Mecanismo #1 con Oro y (MSP) (sin metabolito).	82
5.4.2 Mecanismo #2 con Oro, (MSP) y metabolito.	89
5.5 Eficiencia y versatilidad del Neem en la síntesis verde de nanopartículas de oro....	98
5.6 Descripción del método verde de síntesis sin disolventes, con hojas de Neem...	100
5.7 Estudio de la reacción química ocurrida en el método con Hojas de Neem.....	101
5.8 Rendimiento y escalamiento:.....	104
5.9 Criterios a tener en cuenta en la Síntesis de Nanopartículas de Oro (AuNPs) con hojas de Neem y sus costos asociados.....	107
5.10 Producción estimada	110
5.11 Lista de insumos e instrumentos para síntesis con Neem	110
5.12 Evaluación OPEX y CAPEX del método con hojas de Neem.	115
5.12.1 Análisis CAPEX (Gastos de Capital)	115
5.12.2 Análisis OPEX (Gastos de Capital)	116
5.13 Comparación con valor del mercado	117

5.14 Concentraciones y Cantidades de Nanopartículas de Oro en Medicamentos Anticancerígenos	119
5.14.1 Concentraciones a Nivel Celular y Aplicaciones Diagnósticas	119
5.14.2 Experiencia en Ensayos Clínicos y Estimaciones de Producción	120
5.14.3 Recomendaciones para Producción y Desarrollo	120
VI. CONCLUSIÓN	121
VII. RECOMENDACIONES	123
VIII. ANEXOS	124
IX. BIBLIOGRAFIA	126

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 2. 1: “Extractos de cuatro plantas de jardín comunes”	20
Tabla 5. 2: “Energías de interacción entre superficies de oro y unidades X-R” ...	74
Tabla 5. 3: “Energía obtenidas de los archivos OUTCARS del mecanismo#1” ..	80
Tabla 5. 4: “Deltas de energías superficiales calculadas del mecanismo#1”	80
Tabla 5. 5: “Energía obtenidas de los archivos OUTCARS del mecanismo#2” ..	81
Tabla 5. 6: “Energías superficiales calculadas del mecanismo#2”	81
Tabla 5. 9: “Costos asociados a síntesis por método con hojas de Neem”	115
Tabla 5. 8: “CAPEX método con Neem”	116
Tabla 5. 9: “OPEX método con Neem”	118

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2.1: Mecanismos de focalización.....	12
Figura 2.2: Representación esquemática del sistema molecular del oro y los ligandos utilizados para modelar la interacción oro-calcógeno.	13
Figura 2.3: Modificación de tioles proteicos por compuestos de selenio.....	16
Figura 2.4: Ciclo redox de metabolitos compuestos de selenio seleccionados y metabolitos.....	17
Figura 2.5: Proceso de síntesis verde en nanopartículas de plata.....	19
Figura 2.6: Caracterización de nanopartículas de oro sintetizadas por método con cítricos.	21
Figura 2.7: Imágenes con TEM de AuNPs.	22
Figura 3.1: Formación del enlace peptídico entre dos aminoácidos.	27
Figura 3.2: Celda unitaria de oro (Au) FCC.	32
Figura 3.3: Usos y aplicaciones del oro.....	33
Figura 3.4: AuNPs sintetizadas a diferentes tamaños y morfologías mediante reducción química.	39
Figura 3.5: Mecanismos de reacción de los iones del oro, plata y hierro con ácido ascórbico.....	42
Figura 3.6: Celdas unitarias o Redes de Bravais.....	46
Figura 3.7: Estructura de Celdas unitarias BCC.	48
Figura 3.8: Estructura de Celdas unitarias FCC.	49
Figura 3.9: Estructura cristalina HCP.	49
Figura 3.10: Estructura Cúbica con 3 planos cristalográficos.	51
Figura 4.1: Diagrama de flujo de las operaciones.....	63
Figura 4.2: Estructura de la Cisteína.	65
Figura 4.3: Mecanismo de acción sin metabolito.	67
Figura 4.4: Mecanismo de acción con metabolito.....	68
Figura 5.1: Estructura cristalográfica del oro.	71
Figura 5.2: Celda unitaria de oro (Au) FCC.	72

Figura 5.3: Las superficies de oro con complejos de Au- XR.(X = Se y R=CH ₃).....	73
Figura 5.4: Visualización de un fragmento de la proteína llamada C-Flip.	75
Figura 5.5: Fragmento de estructura de la proteína C-Flip optimizada.	75
Figura 5.6: Modelo simplificado de proteína (MSP).	76
Figura 5.7: Espacio configuracional de L-cisteína absorbida en superficies seleccionadas.	77
Figura 5.8: Gráfico de energía de estabilización del mecanismo sin metabolito Superficie (100).	82
Figura 5.9: Gráfico de energía de estabilización del mecanismo sin metabolito Superficie (110).	83
Figura 5.10: Gráfico de energía de estabilización del mecanismo sin metabolito Superficie (111).	85
Figura 5.11: Gráfico de energía de estabilización del mecanismo sin metabolito Superficie (321).	86
Figura 5.12: Gráfico de energía de estabilización del mecanismo sin metabolito Superficie (32-1).	88
Figura 5.13: Gráfico de energía de estabilización del mecanismo con metabolito Superficie (100).....	89
Figura 5.14: Gráfico de energía de estabilización del mecanismo con metabolito Superficie (110).....	91
Figura 5.15: Gráfico de energía de estabilización del mecanismo con metabolito Superficie (111).....	93
Figura 5.16: Gráfico de energía de estabilización del mecanismo con metabolito Superficie (321).....	95
Figura 5.17: Gráfico de energía de estabilización del mecanismo con metabolito Superficie (32-1).....	97
Figura 5.18: Estructura de las principales clases de polifenoles.	102
Figura 5.19: Diagrama del Proceso del método de síntesis con Hojas de Neem.....	107
Figura 5.20: Esquema del método de síntesis de AuNPs con hojas de Neem.	109

ABREVIATURAS

nm: Nanómetros

Au: Oro

Se: Selenio

S: Azufre

T: Teluro

H: Hidrógeno

HAuCl₄: Ácido cloroáurico o Cloruro de Oro

NPs: Nanopartículas

AuNP: Nanopartículas de oro

MSP: Modelo Simple de Proteína

MSPC: Modelo Simple de Proteína Ciclado

TEM: Microscopía electrónica de transmisión

XRD: Difracción de rayos X

\$: Pesos Chilenos (CLP)

Å: Ångström: unidad de medida equivalente a la diezmilmillonésima parte del metro

mM: Mili molar, 10^{-3}

mL: Mililitros

[eV]: Electron-volt, es aproximadamente 1.6×10^{-19} joule

RESUMEN

Este estudio empleó modelos computacionales para analizar las interacciones entre un metabolito que contiene selenio y superficies de AuNPs, utilizando un Modelo Simplificado de Proteína (MSP) para representar interacciones locales con oncoproteínas. Se aplicó la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT) y el software VASP en cinco superficies de oro (100, 110, 111, 321 y 32-1). Los resultados muestran que el metabolito de selenio (SeCH₃) mejora la estabilidad del sistema, especialmente en superficies quirales. Además, se evaluó la síntesis verde de AuNPs con hojas de Neem a pequeña escala, la cual resultó más costosa que la opción comercial, pero con ventajas en sostenibilidad y valor estratégico. Se concluye que el modelo de interacción AuNP–Selenio–MSP es factible.

PALABRAS CLAVE

Nanopartículas de Oro (AuNP), Selenio (Se), Modelos Computacionales, Síntesis Verde, Transporte de Fármacos

ABSTRACT

This study used computational models to analyze interactions between a selenium-containing metabolite and AuNP surfaces, employing a Simplified Protein Model (SPM) to represent local interactions with oncoproteins. Density Functional Theory (DFT) and VASP were applied to five gold surfaces (100, 110, 111, 321, and 32-1). Results indicate that the selenium metabolite (SeCH₃) enhances system stability, particularly on chiral surfaces. Additionally, small-scale green synthesis of AuNPs with Neem leaves was assessed, showing higher costs than commercial options but offering sustainability and strategic value. The AuNP–Selenium–SPM interaction model is concluded to be feasible.

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Descripción de la Situación Actual.

Actualmente el gran avance y desarrollo de nanopartículas ha abierto un camino para su aplicación en la biomedicina. Específicamente las nanopartículas de oro poseen ciertas propiedades fisicoquímicas únicas como su baja toxicidad, su fácil adaptación a tamaños desde los de 0,8 a 200 nm, su buena bio-compatibilidad con diversos compuestos además de que su superficie es modificable sin dificultad (Jeong et al., 2014), estas propiedades en conjunto ofrecen grandes oportunidades de uso.

Se ha demostrado que las nanopartículas de oro, tienen un gran potencial para ser usadas en sistemas de transporte de fármacos anticancerígenos (Xu et al., 2006). Existen estudios en los cuales se transporta AuNP (Nanopartículas de Oro) focalizadas al núcleo de células cancerígenas, provocando en estas células detención de la citocinesis y posterior apoptosis inhibiendo así la división celular completa de las mismas (Kang et al., 2010).

En relación al cáncer, en el 2018 esta fue la segunda causa de muerte más común a nivel mundial, representando aproximadamente 9,6 millones de muertes en ese año (World Health Organization, 2020) La Organización Mundial de la Salud ha señalado que esta enfermedad no solo causa un alto número de muertes prematuras, sino que también conlleva un gran costo económico y social para los pacientes y sus familias. Los tratamientos convencionales, como la quimioterapia, aunque efectivos, pueden llegar a provocar efectos secundarios severos que afectan la calidad de vida de los pacientes dependiendo de diversos factores.

En Chile, el cáncer es una importante causa de mortalidad y discapacidad, según el INE (Instituto Nacional de Estadísticas et al., 2023) en los últimos años ha habido un aumento en el número de muertes por cáncer (tumores o neoplasias), si bien la expectativa de vida ha aumentado el riesgo de padecer enfermedades degenerativas, este también se ha incrementado por factores como los malos hábitos alimenticios, la vida sedentaria y el

ritmo de vida acelerado.

Existen diferentes tipos de tratamiento contra el cáncer y cada uno puede tener distintos efectos secundarios que pueden variar de una persona a otra y dependen del tipo de tratamiento, la dosis, la duración y la respuesta individual (American Cancer Society, s.f.)

En Chile, la quimioterapia es un tratamiento común para diversos tipos de cáncer, como la leucemia y los linfomas (Ministerio de Salud Gobierno de Chile, 2019). Este tratamiento funciona atacando las células cancerosas durante su proceso de división, aprovechando que estas se multiplican más rápido que las células sanas. Sin embargo, la quimioterapia no distingue entre células sanas y cancerosas, lo que provoca efectos secundarios en el paciente (American Cancer Society, 2023).

La alta incidencia y mortalidad por cáncer, junto con los efectos secundarios de los tratamientos convencionales, subrayan la necesidad urgente de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. La investigación en el campo de la oncología se enfoca en encontrar tratamientos más efectivos y menos tóxicos. Las nanopartículas y otras terapias dirigidas son algunas de las áreas prometedoras en este campo, ofreciendo la posibilidad de atacar las células cancerosas de manera más precisa y reducir los daños a los tejidos sanos.

1.1.2 El Oro en Chile

Aunque Chile es conocido principalmente por su industria cuprífera un motor indiscutido para la economía del país, el oro tiene una importancia creciente y estratégica dentro del sector minero nacional, la minería de oro representa un campo de alto potencial científico y económico aún sub-explorado en relación a la vasta literatura y el desarrollo tecnológico asociados al cobre. En el 2023 la producción de oro alcanzó casi las 36 toneladas (Gamboa L., s.f.), lo que muestra que el metal continúa siendo una parte importante de la economía del país,

Geológicamente, Chile posee depósitos auríferos significativos tanto independientes como asociados a cobre; aproximadamente la mitad de la producción aurífera nacional proviene como subproducto de faenas cupríferas, pero existen yacimientos de gran calidad y tamaño (Cabello, 2021) cuya exploración y explotación especializada presentan oportunidades relevantes en términos económicos y tecnológicos. La diversificación hacia el estudio del oro permite abordar retos específicos que no se encuentran tan desarrollados en el oro como en el cobre, especialmente en aplicaciones de valor agregado como la nanotecnología aplicada a terapias médicas avanzadas.

El estudiar el oro en lugar del cobre responde no solo a su relevancia histórica (Biblioteca Nacional de Chile, s.f.) y vigente, sino también al desarrollo de nuevas tecnologías y desafíos contemporáneos en la minería nacional, tales como la sostenibilidad, el menor impacto ambiental, la innovación en procesos de extracción y la diversificación productiva. Profundizar en el oro permite aportar una perspectiva menos abordada en la literatura chilena, a la vez que pone en valor un metal crucial en la transición hacia nuevas aplicaciones tecnológicas y científicas de alto valor agregado.

1.1.1 El Selenio

Existen estudios relacionados a el uso de selenio en la prevención de cánceres humanos. El selenio es un nutriente necesario para mantener un estado saludable en el cuerpo humano, está presente en funciones como la reproducción, la función de la glándula tiroidea, el sistema inmunológico, la producción de ADN, y protección del daño causado por los radicales libres, por lo que el consumo en cantidades moderadas y según la edad y sexo de la persona resulta favorable (NIH Office of Dietary Supplements, s.f.). Existen varios estudios que muestran que el selenio suministrado como suplemento dietario contrarresta el desarrollo de tumores al revertir la expresión de genes implicados en la carcinogénesis gracias a que afecta la

carcinogénesis en las diferentes etapas del proceso de división celular (Björnstedt & Fernandes, 2010).

El selenio posee ciertas características químicas que le permiten realizar interacciones similares a compuestos orgánicos tioles; que tienen un grupo funcional formado por un átomo de azufre (S) y un átomo de hidrógeno (H) y a su vez reacciones de oxidación-reducción (redox). Dependiendo de la concentración y forma química el selenio puede inhibir el crecimiento de tumores, ya que induce la apoptosis en células malignas. Otra de sus características, es su capacidad química para interactuar con metales como el Oro, el plomo, el cobre y el cadmio entre otros. El mecanismo de prevención del selenio incluye efectos antioxidantes, pro- oxidantes y reguladores redox (Björnstedt & Fernandes, 2010).

Aunque los compuestos de selenio han mostrado propiedades anticancerígenas y potencial para mejorar la eficacia y disminuir la toxicidad de otros fármacos quimioterapéuticos, actualmente no existen medicamentos aprobados que contengan estas formas químicas como principio activo único para el tratamiento del cáncer. No obstante, diversos suplementos y formulaciones con selenio se han investigado en estudios preclínicos y clínicos como agentes adyuvantes o quimiopreventivos, debido a su capacidad para inducir apoptosis selectiva en células tumorales y modular proceso relacionado con el desarrollo tumoral (Björnstedt & Fernandes, 2010).

Entre los principales compuestos estudiados destacan el selenito, un compuesto inorgánico redox activo que forma derivados como el selenodiglutatiol, capaces de alterar la función de proteínas redox y el equilibrio celular; la selenometilselenocisteína, presente en plantas como ajo y cebolla, que se convierte en monometilselenol, un metabolito altamente reactivo que induce apoptosis mediante mecanismos distintos al selenito; y la selenometionina, que actúa principalmente como forma almacenada de selenio con metabolismo retardado, lo que limita su acción terapéutica directa. Tanto el monometilselenol como el selenodiglutatiol son

intermediarios metabólicos que contribuyen a la citotoxicidad tumoral, aunque no se emplean en formulaciones farmacéuticas individuales.

1.2 Planteamiento del problema

Existen estudios supramoleculares (Lehn, 2002) que investigan las interacciones en superficies con halogenuros y su aplicación en el transporte de metabolitos provenientes de fármacos que se transportan usando las nanopartículas. Sin embargo, su uso en terapias anticancerígenas, sigue siendo un área poco explorada. Esto limita la comprensión completa de cómo estos metabolitos, como por ejemplo los compuestos de selenio con grupos tiol, interactúan con superficies metálicas, especialmente con nanopartículas de oro, las cuales han demostrado un gran potencial en la administración de fármacos (Prades et al., 2012)

Además, aunque las nanopartículas de oro se han estudiado ampliamente como agentes inmunoterapéuticos y en la entrega de antígenos (Huang et al., 2023) aún es un desafío el comprender de manera detallada cómo interactúan con fármacos, como los compuestos de selenio, para optimizar su diseño y eficacia. Esta falta de claridad en las interacciones entre estos sistemas limita su aplicación como vehículos eficaces en la terapia del cáncer.

Por otro lado, la síntesis de nanopartículas de oro a menudo se basa en métodos tradicionales que presentan limitaciones en términos de sostenibilidad y costos (Zanella, 2012).

El problema central de esta investigación radica en la falta de comprensión sobre el comportamiento de las interacciones entre los compuestos de selenio y las superficies de nanopartículas de oro, lo que limita la posibilidad de desarrollar sistemas de nanopartículas adecuados para el transporte de medicamentos. Además, los métodos de síntesis actuales suelen ser poco sostenibles y presentan desafíos económicos y ambientales. Por lo tanto, es necesario identificar nuevas vías sintéticas que no solo optimicen estas interacciones para mejorar la funcionalidad de las nanopartículas, sino

que también sean más respetuosas con el medio ambiente, sostenibles y económicamente viables.

1.3 Solución propuesta

Ante la creciente incidencia y el significativo impacto económico y social del cáncer en Chile, se plantea la necesidad urgente de desarrollar enfoques innovadores y específicos para su tratamiento. Una estrategia prometedora es el uso de sistemas de liberación de fármacos dirigidos, capaces de transportar compuestos de oro y selenio con propiedades terapéuticas directamente a las áreas afectadas por células malignas.

Con base en la información encontrada en estudios, en el caso del oro gracias a que permanece inalterable, no es absorbido, ni digerido por el cuerpo y es luego expulsado del organismo sin generar toxicidad, y por su parte el selenio, un elemento esencial que al ser absorbido aporta beneficios a la salud. Desde esta perspectiva resulta útil su administración en conjunto de estos dos elementos de manera focalizada, por medio del uso de un modelo que ya se encuentra planteado desde el punto de vista biológico tal y como se explica más adelante en el “Estado del Arte” (Björnstedt & Fernandes, 2010) en el cual se muestra la forma en que el selenio interactúa con oncoproteínas que tienen interacciones tioles. Para estudiar esta interacción se crea un modelo que contiene un centro de tioles de una oncoproteína, sin embargo como una oncoproteína completa es difícil de modelar, se opta por tomar un modelo simplificado de la proteína (MSP), el cual está compuesto de dos cisteínas que unidas exhiben sus terminaciones tioles (-SH), que posteriormente al estar en contacto con el selenio pueden reaccionar de diferentes formas, haciendo que los tioles de la oncoproteína sean ciclados, lo que produciría un cambio en la misma para inhibirla y llamaremos en este trabajo (MSPC) Modelo Simplificado de Proteína Ciclada.

Además, como ha sido visto en investigaciones, (Miranda-Rojas & Mendizabal, 2020) el azufre, un calcógeno tiene buena unión con el Oro, y dado que el selenio es otro calcógeno se espera que los metabolitos que contienen selenio, deberían ser bien

transportados con las nanopartículas de oro. Se busca entonces que un metabolito que contiene selenio, sea cargado en una nanopartícula haciendo que viaje a los centros activos de la oncoproteína, es decir, únicamente a las células malignas, gracias a su afinidad con estas, permitiendo finalmente disminuir los efectos secundarios relacionados al daño de células sanas en el proceso de combatir el cáncer.

Finalmente se evalúan las interacciones en cinco superficies, para así poder proponer una síntesis de nanopartículas en la cual se dé de manera más facilitada la interacción del sistema. Para abordar la problemática del uso de nanopartículas de oro como vehículos de transporte de fármacos con selenio, se propone una solución basada en dos enfoques principales:

1.3.1 Cálculos computacionales

Mediante simulaciones computacionales, se pueden modelar y predecir las interacciones entre las nanopartículas de oro y el compuesto de selenio, proporcionando un criterio de selección para orientar la síntesis de las nanopartículas en superficies que optimicen su capacidad de transporte y liberación de fármacos. Esto permitirá diseñar nanopartículas con las características necesarias para maximizar la eficiencia y seguridad en su uso terapéutico.

1.3.2 Síntesis Verde

Implementar un método de síntesis verde para fabricar las nanopartículas, minimizando el uso de productos químicos tóxicos podría ofrecer una solución más viable y respetuosa con el medio ambiente. Este tipo de métodos pueden proporcionar un control más sostenible sobre las propiedades de las nanopartículas, por lo cual resulta necesario determinar sus costos de producción desde un punto de vista económico para su producción a pequeña escala y su posible aplicación en tratamientos clínicos.

1.4 Objetivos

1.4.5 General

Estudiar mediante modelos computacionales, las interacciones entre un metabolito que contiene selenio y superficies de nanopartículas de oro sintetizadas por un método verde que puede transportar medicamentos para la prevención y tratamiento del cáncer, utilizando un modelo simplificado de proteína (MSP) para representar las interacciones locales.

1.4.6 Específicos

- a) Modelar teóricamente las interacciones entre un metabolito compuesto de selenio en superficies de nanopartículas de oro, a fin de comprender su comportamiento y mejorar su diseño como vehículos para fármacos.
- b) Modelar teóricamente la interacción de un modelo simplificado de oncoproteína con y sin metabolito, transportado por las superficies de la nanopartícula de oro.
- c) Determinar los costos de producción de nanopartículas de oro a pequeña escala, considerando un método de síntesis verde.

1.5 Alcances y limitaciones

Alcances

El presente trabajo, de carácter teórico, propone un modelo de transporte localizado de fármacos compuestos por selenio adherido a nanopartículas de oro. Aunque no se abordan experimentos, el estudio se fundamenta en la literatura existente sobre el tratamiento del cáncer, explorando el uso de nanopartículas de oro y la administración de selenio. Con la finalidad de analizar los efectos de la combinación de estos dos elementos y desarrollar un modelo que permita comprender su comportamiento y mejorar su diseño como vehículos para fármacos.

Para ello, se presenta un modelo simplificado de la interacción entre los tioles de una oncoproteína (MSP), representada mediante un sistema de dos cisteínas conectadas por

un enlace peptídico entre el carbonilo y el nitrógeno de cada aminoácido, dejando expuestas las terminaciones tiol para interactuar con metabolitos derivados de un fármaco que contiene selenio. Estos metabolitos son transportados por nanopartículas de oro, evaluando sus interacciones en cinco superficies diferentes (111, 110, 100, 321 y 32-1), con el fin de identificar aquellas con energías de adsorción y enlaces más favorables que se dan tanto con metabolito como sin él, para de ese modo poder verificar la inactividad de las nanopartículas cuando están sin la presencia del medicamento.

El análisis se realiza mediante métodos computacionales utilizando el software VASP. La integración de cálculos computacionales con técnicas de síntesis verde busca optimizar tanto la interacción molecular como la sostenibilidad del proceso, haciendo que estas nanopartículas transportadoras de metabolitos sean más viables para el tratamiento y prevención del cáncer.

En cuanto a la síntesis verde, se presenta un diagrama de flujo detallado que describe los pasos y el equipamiento necesario para la elaboración de nanopartículas, con el objetivo de evaluar los costos de capital y de operación asociados al proceso.

Limitaciones

Las limitaciones que se presentan en este trabajo tienen relación con los siguientes aspectos:

- a) Precisión de los modelos computacionales: Se utiliza un modelo simplificado en lugar de una representación completa de la proteína o fragmentos de esta. El enfoque se centra exclusivamente en los tioles, lo que permite estudiar la interacción local del sistema metabolito-nanopartícula sin considerar la totalidad de la oncoproteína.
- b) Representación del sistema: El análisis se limita a obtener las energías de interacción, adsorción y enlace de los sistemas estudiados, sin explorar otros factores dinámicos o complejos que puedan influir en el comportamiento global.

- c) Nivel de cálculo empleado: Se incorporan cálculos utilizando el funcional de la GGA (Perdew et al., 1996) junto con la corrección de dispersión de Grimme D3. Aunque este enfoque mejora la precisión en la descripción de interacciones no covalentes, sigue siendo una aproximación que no captura todas las posibles interacciones moleculares.
- d) Limitaciones en la síntesis verde: Aunque el estudio evalúa la interacción entre metabolitos, nanopartículas y oncoproteínas, la síntesis de nanopartículas por un método verde no prioriza una superficie específica, lo que podría diferir de los resultados teóricos obtenidos mediante los modelos computacionales.
- e) Variabilidad en los métodos de síntesis verde: Los métodos de síntesis verde presentan una mayor variabilidad en comparación con los métodos tradicionales. Factores como la pureza de los materiales de origen, las condiciones de síntesis y las limitaciones técnicas pueden afectar la uniformidad en el tamaño y las propiedades de las nanopartículas, influyendo en su efectividad como vehículos de transporte de fármacos.
- f) Escalabilidad de la síntesis: A pesar de que los métodos de síntesis verde son sostenibles, su escalabilidad a nivel industrial puede ser un desafío. Los reactivos utilizados no siempre están disponibles en grandes cantidades y deben cumplir con estrictas normas ambientales y de seguridad. Estas restricciones pueden limitar la producción masiva de nanopartículas para aplicaciones médicas a gran escala, aumentando así los costos de fabricación.

II. ESTADO DEL ARTE

2.1 Transporte de AuNP

El desarrollo de la nanotecnología aplicada al tratamiento del cáncer ha experimentado avances significativos en las últimas décadas, particularmente en el diseño de sistemas de delivery de fármacos basados en nanopartículas metálicas. Este campo ha evolucionado desde el reconocimiento inicial de las limitaciones de los tratamientos oncológicos convencionales hacia el desarrollo de estrategias terapéuticas más selectivas y eficaces. En este contexto, las nanopartículas de oro (AuNP) han emergido como plataformas prometedoras debido a sus propiedades físicoquímicas únicas, incluyendo su elevada biocompatibilidad, baja toxicidad intrínseca, facilidad de funcionalización superficial y capacidades de liberación de controlada de fármacos en el organismo.

Huang et al. (2023) (Huang et al., 2023) han demostrado que estas nanopartículas pueden funcionar como vehículos eficaces para la administración dirigida de agentes terapéuticos, superando las barreras biológicas que limitan la efectividad de los fármacos libres. Los análisis realizados por estos investigadores revelan que las AuNP operan mediante dos diferentes mecanismos principales de focalización. El primer mecanismo corresponde a la focalización pasiva, que aprovecha el efecto de permeabilidad y retención aumentada (EPR) característico de la vasculatura tumoral. Este fenómeno se basa en las alteraciones estructurales de los vasos sanguíneos tumorales, que presentan poros de mayor tamaño y un drenaje linfático deficiente, permitiendo la acumulación preferencial de nanopartículas en el tejido neoplásico.

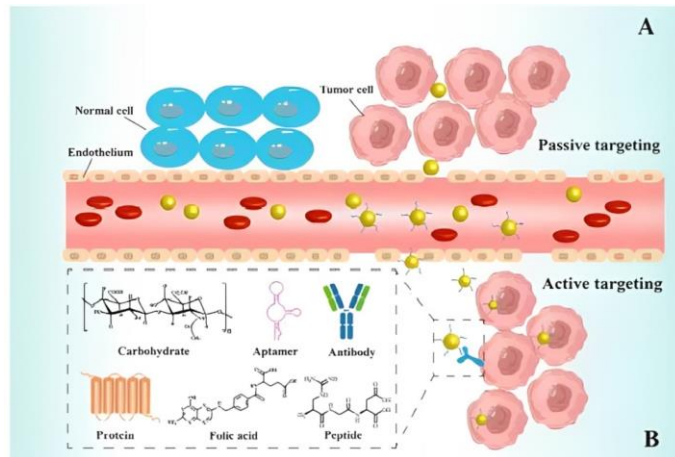


Figura 2.1: Mecanismos de focalización

(A) focalización pasiva utiliza el efecto EPR mediado por la vasculatura tumoral permeable para administrar pasivamente agentes terapéuticos cargados con AuNP en el tumor. (B) Focalización activa, que se refiere a la unión específica de AuNP a receptores en la superficie de las células tumorales a través de la funcionalización con ligandos de targeting específicos. Extraído de (Huang et al., 2023)

Como se aprecia en la Figura 2.1, las nanopartículas navegan por el torrente sanguíneo hasta alcanzar las células tumorales objetivo, estableciendo las bases para el desarrollo de sistemas de delivery más sofisticados y selectivos, lo que hace que pueda ser posible su utilización en el transporte de medicamentos.

2.2 Cluster de Oro

La eficacia de estos sistemas de delivery depende fundamentalmente de las interacciones que se establecen entre los ligandos funcionalizantes y la superficie de las nanopartículas de oro. Esta relación estructura-función es crucial para determinar tanto la estabilidad del sistema como su capacidad de liberación controlada del agente terapéutico. En este sentido, los calcógenos, particularmente el selenio, han mostrado una afinidad especial hacia las superficies de oro debido a sus propiedades electrónicas distintivas, incluyendo su mayor radio atómico comparado con el azufre, su menor electronegatividad y su capacidad de formar enlaces más covalentes con los metales de transición.

Los estudios computacionales realizados mediante cálculos DFT por algunos investigadores S. Miranda-rojas and F. Mendizabal (2023) (Miranda-Rojas & Mendizabal,

2020) sobre las interacciones entre ligandos de calcógenos (azufre, selenio, telurio) y clusters de oro que tratan de describir un sólido extendido de oro han revelado que los sustituyentes influyen en la transferencia de carga y la fuerza de interacción, hallando que las energías de interacción se ven afectadas significativamente por el tipo y la posición de los sustituyentes, y los ligandos para-sustituidos muestran las interacciones más favorables como se muestra en la Figura 2.2. Se destaca el potencial de utilizar ligandos de selenofenolato como alternativas a los sistemas a base de azufre en aplicaciones electrónicas y teniendo presente el diseño de ligandos para interacciones mejoradas en los clusters de oro pues los ligandos para-sustituidos exhiben las interacciones más favorables, seguidos por los meta-sustituidos y finalmente los orto-sustituidos, lo cual se atribuye a efectos estéricos y electrónicos específicos.

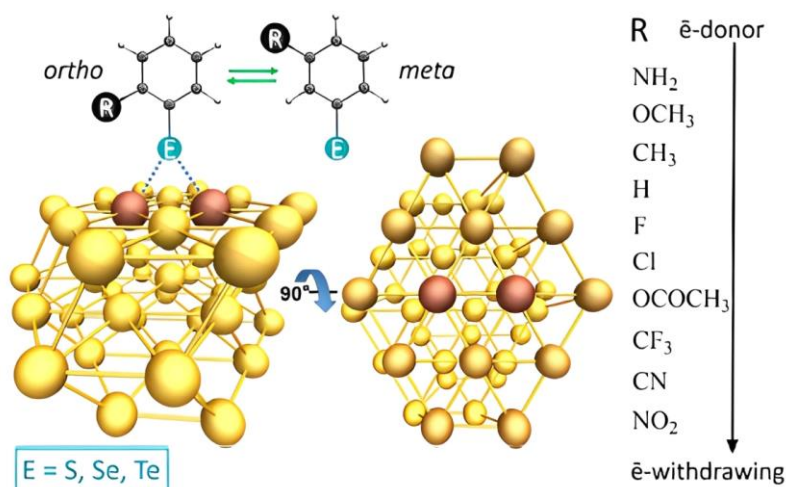


Figura 2.2: Representación esquemática del sistema molecular del oro y los ligandos utilizados para modelar la interacción oro-calcógeno. Hidrógeno se muestra en blanco, el carbono en gris, el oro en amarillo y naranja, y los calcógenos en cian, se puede observar cómo los átomos de calcógeno (E=S, Se, Te) se posicionan sobre la superficie de oro en configuraciones tanto orto-sustituidas (izquierda) como meta-sustituidas (derecha). Extraído de (Miranda-Rojas & Mendizabal, 2020)

Se puede destacar entonces como la química supramolecular es importante en estas interacciones de calcógenos con las superficies de oro, pues dado que el selenio es un calcógeno, y en este artículo abordaron su interacción con el oro a nivel de clusters, se

fundamenta entonces el poder estudiar esta misma interacción, pero ahora a nivel de sistemas extendidos en superficies de nanopartículas de oro.

Estos hallazgos proporcionan una base teórica sólida para comprender cómo los ligandos de selenofenolato pueden actuar como alternativas efectivas a los sistemas tradicionales basados en azufre, especialmente en aplicaciones donde se requiere una mayor estabilidad y selectividad en la interacción con superficies metálicas. permite un acercamiento a las magnitudes de interacción del Selenio y conocer los resultados obtenidos al trabajar en una de las superficies abarcadas como lo es la (111).

2.3 Superficie Au-Cisteína

La importancia de estas interacciones metal-ligando se hace evidente al considerar los estudios previos establecidos sobre la adsorción de aminoácidos quirales sobre superficies de oro. los cuales han aportado herramientas computacionales robustas para la caracterización de estos fenómenos. Particularmente, el estudio desarrollado por J. Morales-Vidal, N. López, and M. A. Ortuño (2019) (Morales-Vidal et al., 2019) ha empleado simulaciones basadas en la teoría del funcional de la densidad (DFT) y construcciones termodinámicas de Wulff para modelar el efecto de la L-cisteína sobre la morfología de nanopartículas de oro. Este trabajo se enmarca dentro de un enfoque interdisciplinario que integra química computacional, ciencia de materiales y estudio de superficies, y resulta de gran utilidad para comprender cómo ligandos quirales influyen en la estabilidad y evolución estructural de sistemas metálicos a escala nanométrico.

En este análisis se consideraron cinco superficies representativas del oro: Au(111), Au(110), Au(100), Au(321) y Au(32 $\bar{1}$), seleccionadas por su relevancia estructural. (Morales-Vidal et al., 2019) Las tres primeras corresponden a facetas aquirales de bajo índice de Miller y actúan como referencia base para observar interacciones iniciales sin efectos quirales inducidos. Las dos últimas, en cambio, son superficies de alto índice de Miller con geometría quiral, que constituyen pares enantioméricos no superponibles y permiten estudiar cómo la L-cisteína, al adsorberse, induce diferenciación entre facetas

especulares. Este comportamiento, conocido como transferencia de quiralidad, resulta particularmente relevante para entender cómo los ligandos orgánicos pueden modificar selectivamente la morfología y propiedades ópticas o catalíticas de las nanopartículas.

La modelación computacional evidenció que la L-cisteína adopta configuraciones de adsorción estables que varían según la superficie de oro, modificando tanto las energías superficiales como la morfología de equilibrio de las nanopartículas. En particular, se observó una preferencia por la superficie Au(321), lo que favorece la diferenciación entre facetas quirales y contribuye al enriquecimiento enantiomérico, incluso en condiciones de alta cobertura, donde persiste la influencia de los ligandos en el autoensamblaje estructural.

Estos hallazgos aportan información valiosa para modelar computacionalmente la interacción entre superficies metálicas quirales y biomoléculas funcionalizadas, como es el caso de compuestos con selenio utilizados en esta investigación. Además, establecen una base comparativa para analizar configuraciones de adsorción en superficies extendidas de oro, evaluando parámetros como la energía de adsorción, la geometría del sitio activo y los efectos cooperativos entre moléculas en condiciones de baja y alta cobertura. La metodología y resultados de este estudio contribuyen directamente a la construcción y validación de modelos computacionales aplicables a sistemas funcionalizados de interés biomédico, como los que se desarrollan en el presente trabajo.

2.4 Selenio y Cáncer

La relevancia de incorporar selenio en estos sistemas nano terapéuticos se fundamenta en las propiedades anticancerígenas bien documentadas y únicas de este elemento esencial. Björnstedt y Fernandes (2010) (Björnstedt & Fernandes, 2010) han establecido de manera integral que el selenio presenta un perfil farmacológico dual único en oncología: mientras que en bajas concentraciones es absolutamente requerido para el crecimiento celular normal y constituye un componente esencial de medios de cultivo

libres de suero, en concentraciones moderadas a altas ejerce efectos inhibitorios potentes y selectivos sobre células malignas, induciendo apoptosis sin afectar significativamente la viabilidad de células normales. Esta selectividad tumoral constituye una ventaja terapéutica fundamental que distingue al selenio de muchos agentes quimioterapéuticos convencionales.

Los mecanismos de acción del selenio operan a través de múltiples vías bioquímicas complejas que incluyen tanto efectos antioxidantes como prooxidantes, dependiendo críticamente de su forma química específica, concentración y el estado redox del microambiente celular. La investigación ha demostrado que estos mecanismos funcionan principalmente a través de la modificación de tioles proteicos y la generación controlada de especies reactivas de oxígeno (ROS), procesos que pueden observarse esquemáticamente en la interacción de los compuestos de selenio con las proteínas celulares como se muestra a continuación en la figura 2.3.

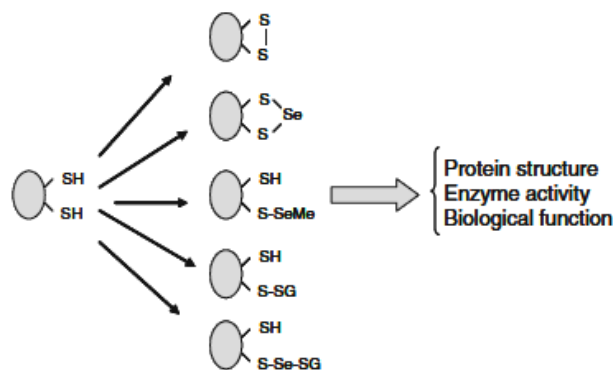


Figura 2.3: Modificación de tioles proteicos por compuestos de selenio. Los compuestos de selenio modifican los grupos tiol de las proteínas celulares, un proceso fundamental en la acción anticancerígena de este elemento. Extraído de (Björnstedt & Fernandes, 2010)

La modificación de tioles proteicos resulta en alteraciones significativas de la estructura proteica, la actividad enzimática y la función biológica global de las proteínas objetivo, lo que puede conducir a la disfunción celular selectiva en células malignas que presentan un estado redox alterado comparado con células normales.

Los compuestos de selenio redox-activos, tales como el selenito (SeO_3^{2-}), el selenodisulfuro (GS-Se-SG) y la selenometilselenocisteína (SeMSeC), han

demostrado particular eficacia en la prevención y tratamiento del cáncer mediante la generación de metabolitos altamente activos como el seleniuro (Se^{2-}) y el monometilselenol (CH_3SeH). Estos metabolitos operan a través de ciclos redox complejos que resultan en la producción masiva no estequiométrica de radicales superóxido, alterando dramáticamente el balance redox celular hacia un estado más oxidativo que eventualmente conduce a la activación de vías de muerte celular programada específicamente en tejidos malignos

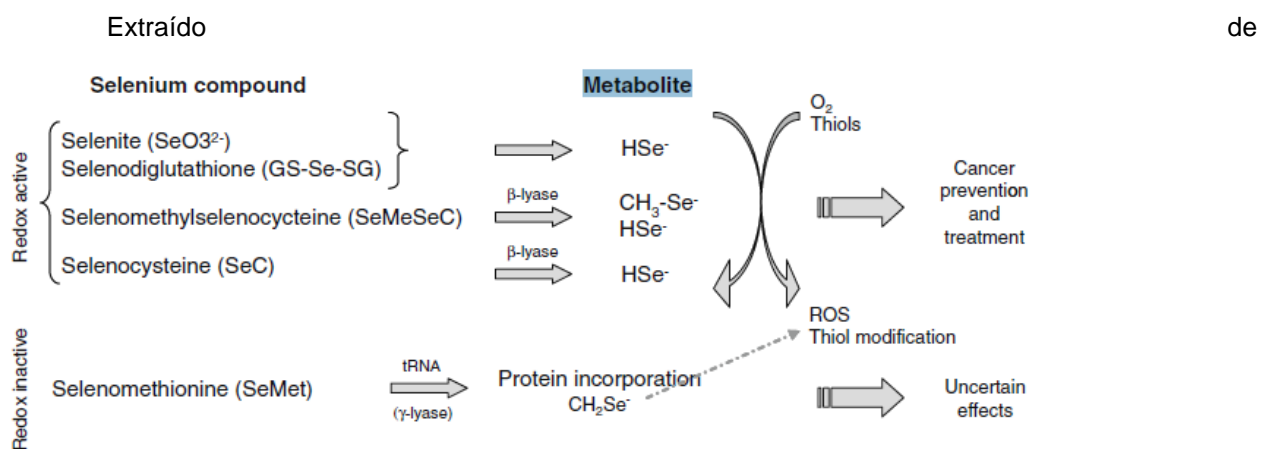


Figura 2.4: Ciclo redox de metabolitos compuestos de selenio seleccionados y metabolitos. Los compuestos redox-activos como el selenito, la selenodiglutación y la selenometilselenocisterna interactúan con tioles celulares y oxígeno molecular para generar especies reactivas. Extraído de (Björnstedt & Fernandes, 2010)

La Figura 2.4, ilustra claramente la diferencia entre compuestos redox-activos y redox-inactivos, destacando cómo los primeros pueden generar seleniuro (HSe^-) y monometilselenol (CH_3Se^-) que posteriormente participan en ciclos redox con oxígeno, produciendo ROS y modificando tioles, lo que resulta en efectos anticancerígenos selectivos. Esta representación es fundamental para comprender cómo estos metabolitos pueden ser incorporados en sistemas nanoterapéuticos para facilitar su delivery dirigido a células tumorales.

2.5 Síntesis verde

La integración de estos conceptos en el desarrollo de nanosistemas terapéuticos requiere considerar metodologías de síntesis que sean tanto eficaces desde el punto de vista terapéutico como ambientalmente sostenibles desde una perspectiva de química verde. En este contexto, la síntesis verde de nanopartículas ha emergido como una alternativa prometedora y ambientalmente responsable a los métodos químicos tradicionales que frecuentemente involucran reactivos tóxicos, condiciones de reacción extremas y la generación de subproductos nocivos para el medio (Gómez Garzón, 2018). En los cuales destacan las múltiples ventajas de utilizar fuentes naturales como extractos de plantas y microorganismos para la síntesis de nanopartículas metálicas, enfatizando la naturaleza ecológica de estos métodos en comparación con la síntesis química convencional.

La síntesis verde no solo elimina la necesidad de reactivos químicos tóxicos y reduce significativamente el impacto ambiental del proceso de producción, sino que también ofrece ventajas adicionales como la incorporación de biomoléculas estabilizadoras naturales, la posibilidad de obtener nanopartículas con morfologías específicas y la reducción de costos de producción. Estos métodos aprovechan la capacidad reductora inherente de diversos metabolitos secundarios presentes en extractos vegetales, incluyendo polifenoles, flavonoides, alcaloides y terpenoides, que actúan simultáneamente como agentes reductores de iones metálicos y estabilizadores de las nanopartículas formadas. Es Necesario mencionar que la síntesis verde y las prácticas sostenibles son cada vez más importantes en la producción de nanopartículas, con un enfoque en la utilización de diversos materiales naturales para avances en nanotecnología y biotecnología.

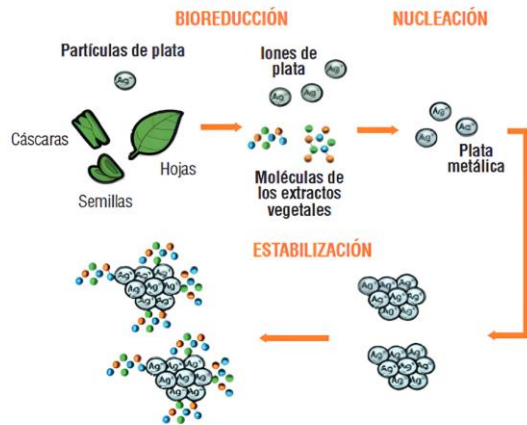


Figura 2.5: Proceso de síntesis verde en nanopartículas de plata. Proceso general de síntesis verde aplicado a nanopartículas de plata, mostrando las etapas fundamentales que involucran la preparación del extracto vegetal, la reducción de iones metálicos y la estabilización de las nanopartículas resultantes. Extraído de (Gómez Garzón, 2018).

Aunque la Figura 2.5 se refiere concretamente a nanopartículas de plata, los principios fundamentales son directamente aplicables a la síntesis de nanopartículas de oro, lo que permite establecer un marco conceptual para el desarrollo de protocolos de síntesis verde específicos para sistemas oro-selenio.

2.5.1 Síntesis de Nanopartículas de oro utilizando extractos de plantas como agentes reductores

Los avances en síntesis verde han demostrado la viabilidad práctica de utilizar diversos extractos vegetales como agentes reductores y estabilizadores para la producción controlada de nanopartículas de oro. Otras Investigaciones como la de (Elia et al., 2014) han mostrado que extractos de plantas medicinales y aromáticas, incluyendo *Lippia citriodora*, *Salvia officinalis*, *Pelargonium graveolens* y *Punica granatum*, pueden efectivamente reducir sales de oro para formar nanopartículas estables con morfologías controladas y distribuciones de tamaño relativamente estrechas. Se ha destacado la influencia significativa que ejercen los diferentes extractos de plantas en el tamaño, la forma y la estabilidad de las nanopartículas de oro resultantes, con hallazgos obtenidos mediante técnicas avanzadas de caracterización como microscopía electrónica de transmisión, dispersión dinámica de luz y espectroscopia UV-visible.

Tabla 2.1 Extractos de cuatro plantas de jardín comunes

Nombre científico	Nombre Común en español	Nombre Común en Inglés	Parte usada
Salvia Officianalis	Salvia	Common sage	Hojas
Lippia citriodora	Cedrón	Lemon verbena	Hojas
Pelargonium graveolens	Geranio	Rose geranium	Hojas
Punica granatum	Granada	Pomegranate	Fruta

Extraído de (Elia et al., 2014)

La Tabla 2.1 presenta información detallada sobre los extractos de cuatro plantas de jardín comunes utilizadas en estos estudios, proporcionando datos específicos sobre las condiciones de extracción, concentraciones utilizadas y características principales de cada extracto vegetal. Esta información es crucial para establecer protocolos reproducibles y optimizar las condiciones de síntesis según el tipo de extracto utilizado, permitiendo un control más preciso sobre las propiedades finales de las nanopartículas sintetizadas.

2.5.2 Síntesis de Nanopartículas de oro con cítricos

Similarmente, el uso de extractos cítricos derivados de frutas comunes como Citrus limon, Citrus reticulata y Citrus sinensis M. V. Sujitha and S. Kannan (2013) (Sujitha & Kannan, 2013) ha permitido obtener nanopartículas de oro con tamaños promedio controlados entre 32.2 y 56.7 nm, exhibiendo buena estabilidad coloidal según mediciones de potencial zeta que indican cargas superficiales adecuadas para prevenir la agregación. Este método utiliza los ácidos orgánicos y antioxidantes naturalmente presentes en los jugos cítricos como agentes reductores, aprovechando la alta concentración de ácido ascórbico, ácido cítrico y flavonoides que actúan sinérgicamente en el proceso de reducción y estabilización.

GRAPHICAL ABSTRACT

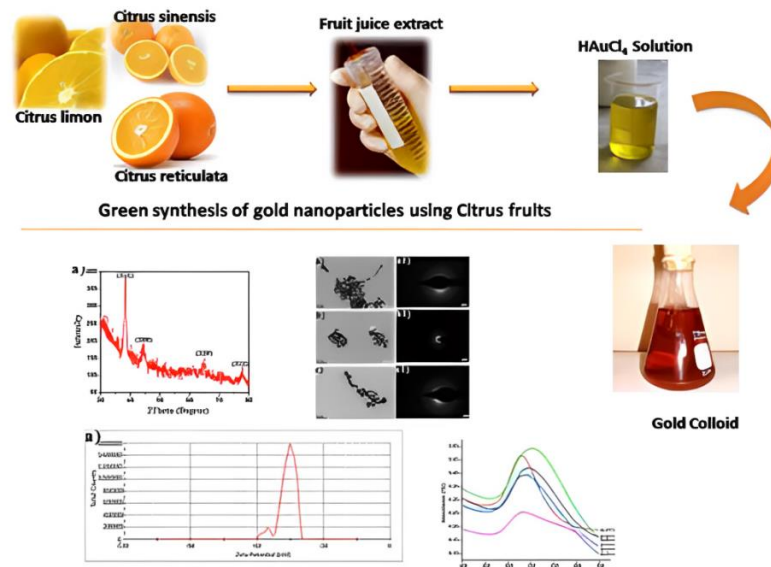


Figura 2.6: Caracterización de nanopartículas de oro sintetizadas por método con cítricos. Se incluye análisis de espectroscopia UV-visible que confirma la formación de nanopartículas mediante la observación del pico característico de resonancia de plasmón superficial, así como análisis morfológicos que revelan la forma y distribución de tamaños de las nanopartículas obtenidas. Extraído de (Sujitha & Kannan, 2013)

La Figura 2.6 muestra la caracterización de nanopartículas de oro sintetizadas mediante el método con cítricos. Esta caracterización multimodal es esencial para validar la efectividad del método de síntesis y asegurar la reproducibilidad del proceso.

2.5.3 Síntesis de Nanopartículas de oro con Hojas de Neem (Árbol de melia)

Particularmente relevante es el trabajo desarrollado por (Shankar et al., 2004), con extractos de hojas de Neem árbol que también se conoce como Azadirachta indica, que ha demostrado una capacidad excepcional de sintetizar tanto nanopartículas monometálicas de oro como sistemas bimetálicos de núcleo de Au y capa de Ag (Au core-Ag shell) en tiempos significativamente reducidos comparados con métodos biológicos tradicionales que requieren días o semanas para completarse. Esta síntesis rápida, que se completa en cuestión de horas, se debe a la alta concentración de compuestos bioactivos presentes en las hojas de Neem, incluyendo azadiractina, nimbina y otros triterpenoides que poseen propiedades reductoras potentes.

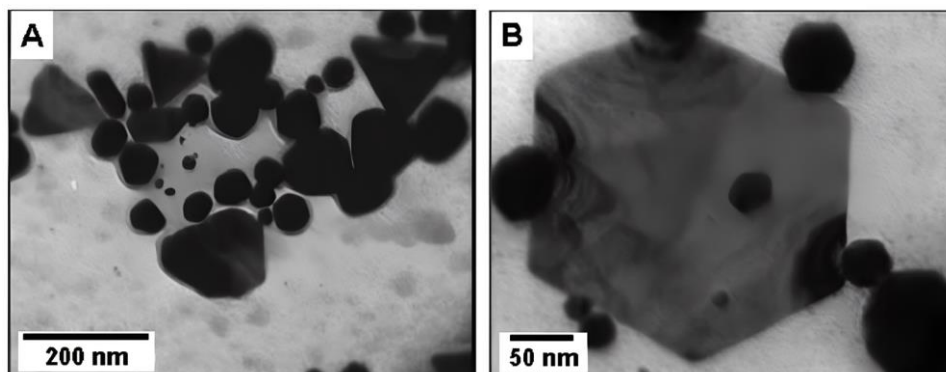


Figura 2.7: Imágenes con TEM de AuNPs. Imágenes con TEM de AuNPs. obtenidas mediante la reducción de iones AuCl_4^- utilizando extracto de hojas de Neem. Extraído de (Shankar et al., 2004).

La Figura 2.7, presenta imágenes de microscopía electrónica de transmisión (TEM) de alta resolución que muestran las nanopartículas de oro obtenidas mediante la reducción de iones AuCl_4^- utilizando extracto de hojas de Neem como agente reductor y estabilizador. Las imágenes revelan nanopartículas con morfología predominantemente esférica y distribución de tamaños relativamente uniforme, confirmando la efectividad del método de síntesis verde. La caracterización mediante técnicas complementarias como difracción de rayos X (DRX) y espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) ha confirmado tanto la naturaleza cristalina de las nanopartículas sintetizadas como la presencia de biomoléculas derivadas del extracto que actúan como agentes estabilizadores naturales, proporcionando estabilidad coloidal a largo plazo sin necesidad de surfactantes sintéticos.

La convergencia de estos elementos fundamentales como lo son: Las propiedades excepcionales de delivery de las nanopartículas de oro, las interacciones favorables y selectivas de los calcógenos con superficies metálicas, las propiedades anticancerígenas únicas y selectivas del selenio, y las metodologías innovadoras de síntesis verde. Permiten establecer una línea de trabajo sólida y multidisciplinaria orientada al estudio computacional de sistemas Oro-Selenio. Esta integración conceptual y metodológica proporciona una base teórica y experimental robusta para avanzar en la modelación de interacciones moleculares entre compuestos de selenio y superficies de oro,

considerando además su comportamiento en entornos biomoleculares mediante representaciones simplificadas como modelos de proteínas. El análisis computacional de estos sistemas posibilita la exploración detallada de parámetros estructurales, energéticos y de reactividad, con el objetivo de optimizar diseños nanoterapéuticos que, además de su potencial aplicación biomédica, respondan a criterios de sostenibilidad, selectividad y eficiencia funcional.

III. MARCO TEÓRICO

3.1 Cáncer como problema biomédico

En una definición simplista, el cáncer es una enfermedad caracterizada por el crecimiento descontrolado de células anormales en el cuerpo. que pueden afectar a diferentes partes del cuerpo. En condiciones normales, las células humanas se forman y se multiplican mediante un proceso llamado división celular para reemplazar a las células envejecidas o dañadas. Sin embargo, a veces este proceso se ve alterado y se multiplican sin control células anormales o dañadas cuando no deberían. (National Cancer Institute, s.f.)

Estas células anormales pueden convertirse en células cancerosas. Los tumores pueden ser cancerosos o benignos, y los tumores cancerosos tienen la capacidad de invadir tejidos cercanos y diseminarse a otras partes del cuerpo a través de la metástasis. Por otro lado, los tumores benignos no se diseminan porque sus células crecen localmente y están bien delimitadas, generalmente encapsuladas, lo que impide que invadan tejidos vecinos o se introduzcan en vasos sanguíneos o linfáticos (National Cancer Institute, s.f.). Además, sus células mantienen la adhesión entre sí y no presentan las alteraciones moleculares necesarias para migrar o destruir la matriz extracelular, por lo que permanecen confinadas en su lugar de origen sin generar metástasis, aunque pueden ser grandes y causar síntomas graves, suelen ser menos peligrosos que los tumores cancerosos. Dicha enfermedad es especialmente preocupante en países de ingresos bajos y medios como Chile, donde se registra el 70% de las muertes por cáncer. Esta situación plantea un desafío significativo y destaca la necesidad de abordar de manera efectiva esta enfermedad y buscar nuevas estrategias de tratamiento que mejoren la calidad de vida de los pacientes y reduzcan la alta mortalidad asociada. (Parra-Soto et al., 2020)

3.1.1 Formación

Como se menciona anteriormente, el cáncer se produce debido a cambios en los genes que controlan el funcionamiento de las células, especialmente en el cómo se forman y multiplican. Estos cambios genéticos pueden ocurrir por diferentes razones:

- Errores que suceden durante la multiplicación de las células.
- Daños en el ADN, causados por sustancias dañinas en el medio ambiente, como los productos químicos presentes en el humo del tabaco y los rayos ultravioleta del sol.
- Herencia de padres a hijos.

Normalmente, el cuerpo tiene la capacidad de eliminar las células con daños en el ADN antes de que se vuelvan cancerosas. Sin embargo, esta capacidad disminuye a medida que envejecemos, lo que aumenta el riesgo de cáncer con la edad. Cada persona tiene una combinación única de cambios genéticos en su cáncer, y a medida que el cáncer crece, pueden ocurrir más cambios. Incluso dentro de un mismo tumor, es posible que las células tengan diferentes cambios genéticos (National Cancer Institute, s.f.)

3.1.2 Oncogenes y Protooncogenes

Los protooncogenes son genes que ayudan a las células a crecer y dividirse de forma normal (National Cancer Institute, s.f.) Cuando un protooncogenes sufre una mutación, se convierte en un oncogén, que puede provocar que la célula se divida sin control y se convierta en una célula cancerosa (National Human Genome Research Institute, s.f.). El sistema inmunológico y las propias células tienen mecanismos para detectar y eliminar las células mutadas. Si estos mecanismos funcionan correctamente, la célula mutada no supondrá ninguna amenaza.

3.1.3 Proteínas y oncoproteínas

Las proteínas son macromoléculas complejas que desempeñan muchas funciones esenciales en el cuerpo. Realizan la mayor parte del trabajo en las células y son necesarias para la estructura, función y regulación de los tejidos y órganos del cuerpo.

Las proteínas están formadas por cientos o miles de unidades más pequeñas llamadas aminoácidos, que se unen entre sí en largas cadenas. Hay 20 tipos diferentes de aminoácidos que se pueden combinar para formar una proteína. La secuencia de aminoácidos determina la estructura tridimensional de la proteína, que es lo que le determina sus propiedades únicas y la función en el cuerpo que realizará. (MedlinePlus, s.f.)

Las oncoproteínas son proteínas producidas por los oncogenes mutados, es decir son el producto de los oncogenes, estas desempeñan un papel crucial en el desarrollo y progresión del cáncer. Los productos de los oncogenes se pueden clasificar en amplios grupos (MedlinePlus, s.f.) factores de transcripción, factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento, transductores de señal, moléculas adaptadoras de la señalización, receptores nucleares y reguladores de la apoptosis.

3.1.4 Enlaces aminoácidos

Los aminoácidos son los componentes estructurales unitarios que se combinan para formar las proteínas. Las proteínas son esenciales para el funcionamiento de todas las células y los tejidos, con funciones estructurales o diferentes funciones biológicas (enzimáticas, hormonales, transporte, etc.). Aunque existen más de 100 aminoácidos, los de interés biológico son 20, que además son los más abundantes en la naturaleza. Estos aminoácidos están codificados en el material genético (ADN o ARN) mediante tripletes de nucleótidos, denominados codones, conforme a las reglas del código genético. Son moléculas anfóteras, y por lo tanto solubles en agua. En lo referente a su fisiología, existen aminoácidos esenciales, que deben ingerirse en la dieta porque no pueden sintetizarse, no esenciales, ya que pueden sintetizarse por el organismo y condicionales, los cuales son esenciales en determinadas situaciones (Cardona Serrate, 2020)

3.1.5 Enlaces peptídicos

El enlace peptídico es un enlace covalente C-N entre dos aminoácidos para formar di péptidos, entre el grupo $-\text{COOH}$ de un aminoácido y el $-\text{NH}_2$ de otro,

liberándose una molécula de agua como se puede apreciar en la Figura 3.1 los péptidos de mayor tamaño o las proteínas se formarán añadiendo aminoácidos al extremo $-\text{COOH}$ (C-terminal), quedando fijado el extremo del grupo $-\text{NH}_2$ (N-terminal). (Cardona Serrate, 2020)

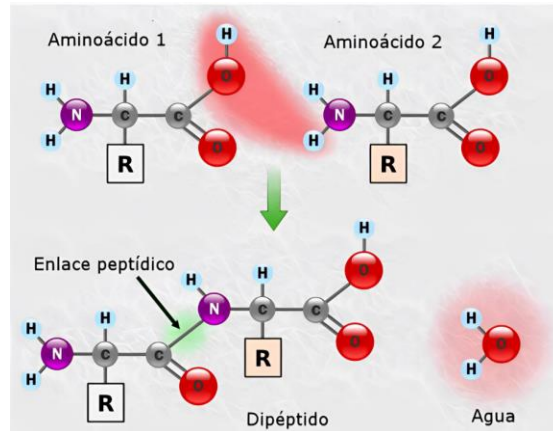


Figura 3.1: Formación del enlace peptídico entre dos aminoácidos. Extraído de (Cardona Serrate, 2020)

3.1.6 Oncoproteínas reguladores de la apoptosis

Las oncoproteínas con funciones reguladoras de la apoptosis desempeñan un rol fundamental en la modulación de muerte celular programada (apoptosis). La apoptosis es un proceso fisiológico esencial para el mantenimiento de la homeostasis (equilibrio) celular, ya que permite eliminar células dañadas o defectuosas (Vaux & Strasser, 1996). En las células cancerosas, las oncoproteínas reguladoras de la apoptosis pueden estar mutadas o sobre expresadas, lo que puede provocar una inhibición de la apoptosis. Esto permite que las células cancerosas sobrevivan y se multipliquen incontroladamente, lo que contribuye al desarrollo y progresión del cáncer.

3.1.7 Proteínas antiapoptóticas

Las proteínas antiapoptóticas son proteínas que inhiben la apoptosis (Facultad de Medicina Universidad de Barcelona & Torr , s.f.). Las proteínas antiapoptóticas se pueden clasificar en dos grupos principales:

Proteínas de la familia Bcl-2: Estas proteínas se unen a las proteínas proapoptóticas y bloquean su actividad. Las proteínas de esta familia regulan la apoptosis. Algunas proteínas de la familia inducen a la apoptosis (Bad, Bax) y otras la bloquean (Bcl2, Bcl-xL). (Lee & Muller, s.f.) La familia Bcl-2 incluye proteínas como Bcl-2, Bcl-XL, Mcl-1 y Bcl-w.

Proteínas inhibidoras de la apoptosis (IAP): Estas proteínas se unen a las caspasas, que son enzimas que inician la apoptosis. Las IAP incluyen proteínas como XIAP, cIAP1, cIAP2 y c-FLIP. (Yerbes Cárdenas, 2010)

3.1.8 Proteínas inhibidora Flip

La apoptosis inducida por receptores de muerte está inhibida por la proteína antiapoptótica cFLIP (FLICE- inhibitory protein) , (Goltsev et al., 1997). En varios estudios se ha mencionado que alteraciones en la expresión de cFLIP pueden estar relacionadas con Cáncer, alteraciones autoinmunes y enfermedades cardiovasculares (French & Tschopp, 2002) (Thome & Tschopp, 2001). Esta proteína fue denominada como: C-FLIP (Irmiler et al., 1997) y también es conocida como CFLAR, CASH, CLARP, Casper, FLAME1, I-FLICE, MRIT o Usurpina (Solary et al., 2002) Varios estudios han mostrado que hay una elevada expresión de cFLIP en células tumorales que frecuentemente presentan resistencia a la apoptosis inducida por receptores de muerte. Entre estas se incluyen células de carcinoma colorectal, carcinoma gástrico, carcinoma pancreático, linfoma de Hodgkin, leucemias, melanoma, carcinoma de ovario y carcinoma de próstata (Yerbes Cárdenas, 2010)

El mecanismo de acción de c-FLIP bloquea la liberación del citocromo C de las mitocondrias y previene la activación de la caspasa-8 en el DISC (las caspasas son enzimas que ejecutan la apoptosis), consiguiendo promover la supervivencia celular, Inhibiendo la eliminación de células defectuosas y contribuyendo al desarrollo y progresión del cáncer. (Facultad de Medicina Universidad de Barcelona & Torr, s.f.)(Yerbes Cárdenas, 2010)

3.1.9 Interacción con metabolitos

Un metabolito es una sustancia que el cuerpo elabora o usa cuando descompone los alimentos, los medicamentos; o sustancias químicas; o su propio tejido (por ejemplo, la grasa, el tejido muscular o una hormona). Cuando se administra un fármaco, la mayor parte de este es transformado parcial o totalmente en otras sustancias. el cuerpo lo procesa a través de una serie de reacciones químicas, principalmente en el hígado, para transformarlo en compuestos que puedan ser más fácilmente excretados (Del Arco & Flórez, 2013). Estos compuestos resultantes son los metabolitos, los cuales pueden tener diferentes propiedades en comparación con el fármaco original:

- *Inactivos*: Muchos metabolitos son inactivos, lo que significa que no tienen efectos farmacológicos y simplemente son preparados para su eliminación del cuerpo.
- *Activos*: Algunos metabolitos son activos, lo que significa que pueden tener efectos terapéuticos similares o incluso diferentes al fármaco original. En algunos casos, el metabolito activo es el que realmente produce el efecto deseado, mientras que el fármaco original actúa como un "pro-fármaco" que necesita ser metabolizado para activarse.
- *Tóxicos*: En ciertos casos, los metabolitos pueden ser tóxicos y causar efectos adversos, lo que es una consideración importante en el desarrollo y uso de medicamentos.

3.2 Herramientas terapéuticas modernas

3.2.1 Nanopartículas

Las nanopartículas son partículas extremadamente pequeñas que tienen un tamaño inferior a 100 nanómetros. Son tan diminutas que no se pueden ver a simple vista y se requiere de un microscopio electrónico para poder observarlas. Estas partículas están compuestas por diferentes materiales y debido a su tamaño

reducido, presentan propiedades especiales. Las nanopartículas tienen una amplia gama de aplicaciones en campos como la medicina, la electricidad, la farmacia, la óptica, la industria textil, la cosmética y la protección del medio ambiente, entre otros (Fundación UNAM, s.f.)

Las nanopartículas pueden ser de diferente forma, tamaño y estructura; según la forma, se encuentran: esféricas, cilíndricas, tubulares, cónicas, huecas, espirales y planas; según el tamaño, generalmente, varían entre 1 y 100 nm pero, dependiendo del material, el rango puede ser más amplio. Por último, según la estructura, pueden ser cristalinas o amorfas. (Beato Sánchez, s.f.) (Márquez et al., 2021)

3.2.2 Nanomedicina

La Nanomedicina es un campo clave dentro de la nanotecnología que se enfoca en el diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades mediante la creación y utilización de nanosistemas. Estos nanosistemas han tenido un impacto revolucionario en las terapias tradicionales, especialmente en el tratamiento del cáncer. La Nanomedicina se divide en tres áreas fundamentales: la liberación controlada de fármacos y la ingeniería de tejidos, el diagnóstico y la terapia. Para lograr estos objetivos, se emplean distintos tipos de nanopartículas, incluyendo las orgánicas (como nanoesferas, nanocápsulas, micelas, liposomas y dendrímeros) y las inorgánicas (como nanopartículas de oro, óxidos metálicos, sílice mesoporosa y nanotubos de carbono).

La investigación en el campo del cáncer ha demostrado que las nanopartículas pueden aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a los tratamientos convencionales, e incluso pueden destruirlas por sí mismos. (Márquez et al., 2021).

3.2.3 Nanopartículas transportadoras

Las nanopartículas tienen la capacidad de funcionar como sistemas de transporte de medicamentos, en otras palabras, tienen la capacidad de llevar fármacos de manera

precisa hasta las células cancerígenas, permitiendo aumentar la efectividad del medicamento al dirigirlo específicamente a las células afectadas por el cáncer, consiguiendo disminuir los efectos adversos de tratamientos como la quimioterapia dado que se reducen los efectos secundarios en los tejidos sanos circundantes a los tumores. (Abdelbaky et al., 2021)

Otra aplicación del transporte de nanopartículas de oro es la activación de fármacos directamente en el tumor donde sean implantadas las AuNPs, convirtiendo moléculas inactivas en poderosos agentes anticancerígenos. “Las nanopartículas tienen la capacidad de transportar varias moléculas de un fármaco; Además, sus propiedades fisicoquímicas únicas permiten, por ejemplo, que la terapia foto térmica produzca cirugía molecular para destruir células tumorales y estructuras tóxicas” (Prades et al., 2012)

3.2.4 ¿Por qué oro?

Según la RAE el oro es un elemento químico metálico, de núm. atómico. 79, de color amarillo brillante, el más dúctil y maleable de los metales, muy buen conductor del calor y la electricidad, escaso en la corteza terrestre, donde se encuentra nativo y muy disperso, y que se usa en joyería, en la fabricación de monedas y aleado con platino o paladio (Real Academia Española & Asociación de Academias de la Lengua Española, s.f.) Es considerado un metal noble. Esto quiere decir que es un metal químicamente estable y en condiciones normales no se oxida ni se corroe. Su estructura electrónica viene dada por $[\text{Xe}] 4f^{14} 5d^{10} 6s^1$. Por tanto, es una de las excepciones al diagrama de Moeller o regla de llenado, debido a las energías muy cercanas de sus orbitales 5d y 6s. Según el diagrama de Moeller, el orden esperado para llenar estos orbitales sería primero llenar completamente el 6s y luego el 5d, sin embargo, en el caso del oro, un electrón abandona parcialmente el orbital 6s para ocupar el 5d. Esta configuración no sigue estrictamente la regla de llenado por niveles de energía, sino que se estabiliza porque tiene una subcapa d completamente llena ($5d^{10}$) y un electrón solitario en $6s^1$, lo que proporciona una mayor estabilidad

energética al átomo. Su celda unitaria es de tipo FCC, como se muestra en la Figura 3.2. En condiciones normales de presión y temperatura, el oro cristaliza en una red cúbica F, grupo espacial $Fm\bar{3}m$, con parámetro de red $a = 4.08 \text{ \AA}$. Por tanto, su red recíproca es una cúbica I , grupo espacial $Im\bar{3}m$. (Portilla Martínez, 2021)

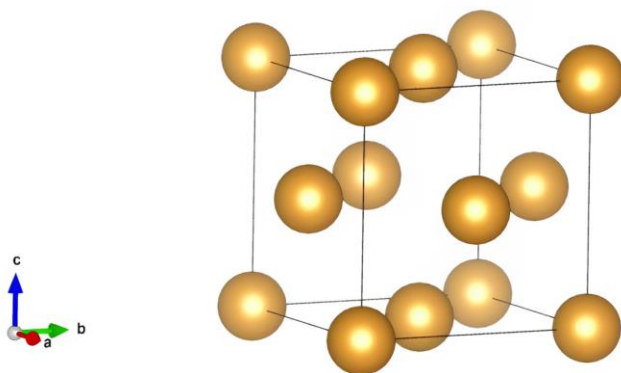


Figura 3.2: Celda unitaria de oro (Au) FCC. En esta celda unitaria hay un átomo en cada vértice del cubo y uno en el centro de cada cara. Las esferas (Oro=amarillo) indican puntos de la red que, cuando están situados en las caras o en los vértices, son compartidos con otras celdas unitarias idénticas.

Desde la antigüedad el oro ha estado vinculado con el misticismo y se le han atribuido propiedades mágicas y curativas. Pero la medicina moderna ha encontrado usos más interesantes para el oro y sus isótopos. Por ejemplo, en los años 60 y 70, era común emplear el isótopo ^{198}Au para la irradiación de tumores en la terapia anticancerígena. Este isótopo se inserta mediante cirugía dentro del tumor para que lo irradie y acabe con la mayor cantidad de tejido posible en un procedimiento denominado braquiterapia (Pellicer Roig, s.f.). Sin embargo, en la actualidad se están investigando otros usos que conlleven menos riesgo, como las nanopartículas de oro.

La versatilidad del oro lo convierte en un metal muy valioso en diversas industrias (Del Cantábrico, s.f.) (Eva et al., 2013) Como se puede ejemplificar en la Figura 3.3.



Figura 3.3: Usos y aplicaciones del oro.

3.2.5 Nanopartículas de oro

Gracias al avance de la nanotecnología, se han logrado grandes avances en el campo de las nanopartículas de oro (AuNPs). Estas nanopartículas inorgánicas tienen una amplia gama de aplicaciones en terapias contra el cáncer, como la radioterapia, terapia foto térmica, hipertermia inducida por radiofrecuencia, hipertermia inducida por ultrasonido, terapia fotodinámica y terapia sonodinámica.

Una ventaja de las AuNPs es su capacidad de dirigirse específicamente al tumor, ya sea de forma pasiva o activa. En el direccionamiento pasivo, las nanopartículas se acumulan en el tumor debido a las fugas en los vasos sanguíneos y la falta de drenaje linfático en la zona tumoral. Para evitar la eliminación de las nanopartículas por el sistema reticuloendotelial y prolongar su tiempo de circulación, se utiliza el polietilenglicol (PEG). Esto permite que los niveles de fármaco que llegan al tumor sean significativamente más altos en comparación con la administración del fármaco en forma libre (Beato Sánchez, s.f.).

Las AuNPs son capaces de formar enlaces covalentes con grupos tiol, además de enlaces fuertes con grupos amina. Con esta ventaja, se puede utilizar el direccionamiento activo, para que se dirija específicamente a los tumores, enlazando ligandos específicos (EGFR, la transferrina, el ácido fólico, anticuerpos) a la superficie de la nanopartícula. (Beato Sánchez, s.f.)

Las AuNPs son altamente valoradas debido a sus propiedades únicas, su facilidad de síntesis y su estabilidad química. Estas propiedades, junto con su biocompatibilidad y baja toxicidad, las hacen ideales para su uso en diagnóstico y tratamiento del cáncer (Márquez et al., 2021) (Sztandera et al., 2019). El utilizar nanopartículas en la administración de medicamentos podría ser beneficioso y efectivo en el tratamiento de tumores, pues el pequeño tamaño de estas permitiría una mayor concentración en comparación a las concentraciones posibles con otros métodos, por lo que su uso podría mejorar la administración y dosificación en el sitio objetivo. (Bawa et al., 2014)

3.2.6 Citotoxicidad de las nanopartículas de oro

Las Nanopartículas de oro han sido objeto de estudio en relación a su citotoxicidad, es decir, su capacidad para ser tóxicas para las células. (Huang et al., 2023) Recientemente, se están evaluando plataformas basadas en nanopartículas de oro en ensayos clínicos iniciales para el tratamiento del cáncer. Una de estas plataformas, llamada AuroLase, que consiste en una nano capa de oro y sílice recubierta con PEG, ha sido utilizada en el tratamiento de tumores de próstata, cáncer de pulmón y cánceres de cabeza y cuello. La efectividad de la ablación de lesiones se confirmó mediante la inyección sistémica de estas nanopartículas en 45 pacientes con cáncer de próstata. Es importante señalar que las partículas fueron eliminadas por el hígado o se aislaron en el hígado y el bazo sin causar efectos adversos. Estos hallazgos sugieren que la inyección de nanopartículas de oro es un método seguro y efectivo para la ablación de lesiones en pacientes con cáncer de próstata. (Huang et al., 2023)

La evidencia actual sugiere que las AuNP tienen un gran potencial para efectos terapéuticos sistémicos y muestran una seguridad preliminar. A pesar de los resultados prometedores, hay varios desafíos que deben ser superados antes de que las nanopartículas de oro (AuNP) puedan ser utilizadas en la práctica clínica, particularmente en términos de sus interacciones potenciales con los sistemas biológicos. especialmente en relación con sus posibles interacciones con los sistemas biológicos debido a su estabilidad física y química, así como a su potencial para inducir respuestas inmunitarias, las AuNP pueden no ser metabolizadas por el organismo durante tratamientos prolongados, lo que puede resultar en acumulación en tejidos y órganos y provocar efectos tóxicos y reacciones inmunitarias sistémicas. La seguridad de las AuNP se ve afectada por factores como su tamaño, forma, carga superficial y química de la superficie. Sin embargo, hay un debate considerable sobre la distribución biológica y los mecanismos tóxicos de las AuNP en función de sus diferentes tamaños, formas, cargas, formulaciones y vías de administración, lo que complica las comparaciones entre estudios. (Huang et al., 2023)

Algunos estudios han demostrado que las partículas de oro pueden tener efectos citotóxicos en ciertas líneas celulares, mientras que en otras líneas celulares no se ha observado una respuesta citotóxica significativa (Mateo et al., 2013) Sin embargo, es importante tener en cuenta que la citotoxicidad puede variar dependiendo de las condiciones experimentales y las características específicas de las partículas de oro utilizadas. La citotoxicidad de las partículas de oro depende de varios factores, como el tamaño y la forma de las partículas, así como el tipo de células expuestas a ellas. (Huang et al., 2023)

3.2.7 Propiedades superficiales de las nanopartículas de oro

Estas propiedades pueden variar dependiendo de factores como el tamaño, la forma y la composición de las nanopartículas. Algunas de las propiedades superficiales importantes incluyen la reactividad química, la capacidad de unirse a otros compuestos o moléculas, la estabilidad y la capacidad de direccionamiento activo (Orbe, s.f.).

La reactividad química de la superficie de las nanopartículas puede influir en su capacidad para interactuar con otras sustancias. Por ejemplo, las nanopartículas pueden tener grupos funcionales en su superficie que les permiten unirse a ligandos específicos, como anticuerpos, para dirigirse selectivamente a células cancerosas o tejidos específicos (Schulz et al., 2023).

Además, las propiedades superficiales también pueden afectar la estabilidad de las nanopartículas. Por ejemplo, una capa protectora o un recubrimiento en la superficie de las nanopartículas puede ayudar a prevenir la aglomeración o la degradación de las partículas, lo que puede ser crucial para su aplicación en diversas áreas, como la medicina o la industria (Orbe, s.f.).

Las AuNPs tienen la capacidad de ser modificadas en su superficie agregando ligandos o estabilizadores. Esto permite realizar un direccionamiento activo, donde se pueden unir ligandos específicos a la superficie de la nanopartícula para dirigirla directamente hacia los tumores. Por ejemplo, es posible unir anticuerpos a la superficie de las AuNPs para que se dirijan a receptores o biomarcadores específicos en las células cancerosas. De esta manera, las AuNPs pueden actuar como una especie de "vehículo" que lleva los anticuerpos directamente al sitio del tumor, lo que aumenta la efectividad de un tratamiento (Beato Sánchez, s.f.).

3.2.8 Delivery de las nanopartículas de oro

Las nanopartículas de oro (AuNP) pueden ser utilizadas como sistemas para la entrega o transporte de medicamentos, optimizando la administración dirigida y aumentando la efectividad de los tratamientos inmunoterapéuticos. Estas nanopartículas facilitan la acumulación de fármacos en los tejidos tumorales gracias al fenómeno de permeabilidad y retención mejoradas (the enhanced permeability and retention [EPR]). Los medicamentos pueden unirse a la superficie de las AuNP mediante interacciones tanto covalentes como no covalentes. Además, la superficie de las AuNP se puede

modificar para facilitar la encapsulación y administración de fármacos. (Huang et al., 2023)

La administración específica de medicamentos se puede lograr utilizando modificadores específicos, tales como anticuerpos, aptámeros, carbohidratos y otros ligandos que se adhieren a marcadores tumorales. Algunos de estos modificadores pueden responder a estímulos externos, como cambios en el pH o la presencia de ciertas enzimas, lo que permite regular la liberación del fármaco. Asimismo, la notable capacidad de conversión foto térmica de las AuNP puede ser aprovechada para generar variaciones en la temperatura, provocando la liberación de fármacos in situ y la ablación de tumores. Este proceso no solo induce la muerte celular inmunogénica del tumor (immunogenic cell death [ICD]), sino que también desencadena respuestas inmunes innatas o adaptativas, mejorando así la respuesta inmune antitumoral. (Huang et al., 2023)

3.2.9 Métodos de elaboración (síntesis) de nanopartículas de oro

Existen varios métodos para la producción o síntesis de nanopartículas de oro, cada uno tiene sus ventajas y desventajas, y se pueden categorizar en dos grandes grupos: Métodos físicos y métodos químicos. (Zanella, 2012)

Otra categorización de los métodos de síntesis es: [top-down] y [bottom-up] (Huang et al., 2023)

- Método "De Arriba Hacia Abajo" (Top-Down): Este enfoque implica la descomposición física de material de oro a granel en un entorno gaseoso o líquido, utilizando técnicas como ablación láser, pulverización catódica y deposición de vapor. Aunque produce AuNPs altamente puras y uniformes, requiere más energía y equipos sofisticados. Además, los defectos en la superficie pueden afectar negativamente las propiedades fisicoquímicas de los productos (Huang et al., 2023)

- Método "De Abajo Hacia Arriba" (Bottom-Up): Este método se basa en el auto ensamblaje de átomos o moléculas de oro para formar AuNPs de tamaño uniforme, lo que resulta ser más rentable y fácil de controlar. Incluye técnicas como síntesis química (spinning, proceso sol-gel, reducción química), biosíntesis y métodos de hibridación física (síntesis electroquímica, sonoquímica y fotoquímica). Entre estos, la reducción química destaca por su homogeneidad, estabilidad mejorada y control preciso del tamaño y forma. La biosíntesis se ha vuelto popular por ser económica, ecológica y biocompatible. También se utilizan métodos de hibridación física para aplicaciones en electroquímica y biosensores. (Huang et al., 2023)

3.2.10 Métodos Químicos para de elaboración de nanopartículas

Los métodos químicos son ampliamente utilizados en la producción de nanopartículas de oro. Estos métodos se basan en la reducción de un compuesto de oro, mediante el uso de un agente reductor. La reacción tiene lugar en una solución acuosa. Parámetros como temperatura, pH y concentración de los reactivos, afectan el tamaño y la forma de las nanopartículas resultantes. Los métodos químicos son los más conveniente para la obtención de nanopartículas uniformes y pequeñas (Zanella, 2012), pero también permite obtener una amplia gama de tamaños y formas, como se muestra en la Figura 3.4.

La síntesis de nanopartículas de oro mediante el método de reducción química consta de dos etapas principales. Primero, el agente reductor proporciona electrones que reducen rápidamente el Au^{3+} a Au^0 , formando pequeños agregados. Los agentes reductores más utilizados incluyen: ácido ascórbico, borohidruro, ácido cítrico y peróxido de hidrógeno. En segundo lugar, los agentes estabilizadores o de recubrimiento regulan la tasa de crecimiento, el tamaño final y la morfología de las nanopartículas. Entre estos agentes se encuentran el citrato trisódico dihidrato,

surfactantes (como el CTAB) y ligandos de azufre. En algunos casos, el agente reductor y el estabilizador pueden ser la misma sustancia. (Huang et al., 2023)

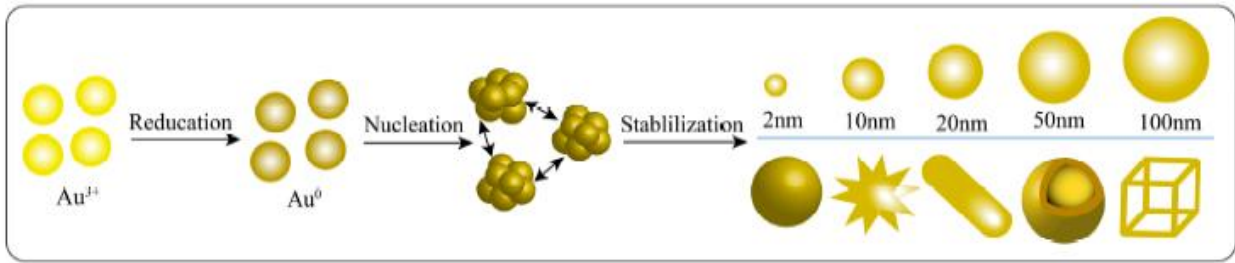


Figura 3.4: AuNPs sintetizadas a diferentes tamaños y morfologías mediante reducción química. Extraído de (Huang et al., 2023)

Dentro de las desventajas que presentan los métodos químicos están el que pueden generar contaminantes durante el proceso de producción y que algunos métodos pueden requerir el uso de disolventes peligrosos o tóxicos. Algunos métodos químicos son:

- Método sol-gel: En este método, se forma un gel a partir de un precursor de oro. Es decir, se parte de una solución química o sol que actúa como precursor, los precursores típicos del proceso sol-gel son los alcóxidos metálicos y los cloruros metálicos, como el tetracloruro de oro (AuCl_4), y un agente gelificante, como el tetrahidrofurano (THF). Luego, el gel se deshidrata y las nanopartículas de oro se precipitan. Este proceso permite obtener partículas con tamaños y formas controladas. (Zanella, 2012)
- Método de reducción química: Es un método relativamente simple y económico, puede requerir el uso de agentes reductores tóxicos, y la calidad de las nanopartículas puede variar. En este método, se reduce un compuesto de oro utilizando un agente reductor, como el citrato de sodio ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$). La reacción ocurre en una solución acuosa y los parámetros de la reacción, como la temperatura y la concentración de los reactivos, afectan el tamaño y la forma de las nanopartículas resultantes.

El método de reducción química más extendido es la síntesis coloidal, esta técnica consiste en la reducción de iones metálicos a átomos covalentes que inmediatamente

actúan como centros de nucleación para dar lugar a la formación de NPs.(Barceló Estevan, 2021). En los años cincuenta, un científico llamado J.Turkevitch hizo importantes contribuciones al campo de la nanotecnología. En 1951, Turkevitch, junto con PC Stevenson y J. Hillier, fueron pioneros en un método para sintetizar nanopartículas de oro coloidal. Este método, conocido como método Turkevitch, implica la reducción de $[AuCl_4^-]$ con citrato de sodio para producir nanopartículas de oro esféricas mono dispersas con un diámetro de alrededor de 10-20 nm.

- Método de síntesis biológica, biosíntesis o síntesis verde: Debido a que las técnicas convencionales suelen ser complicadas y generan subproductos tóxicos, han surgido métodos biológicos o ecológicos para sintetizar nanopartículas, como la biogénesis utilizando microorganismos y extractos vegetales y que no requieran grandes cantidades de energía (Castillo et al., 2016). Estos métodos sostenibles producen partículas ecológicas y no tóxicas, que son adecuadas para aplicaciones en el campo biomédico y medioambiental. (Merck, s.f.)

Esta tecnología ha generado gran interés debido a que se basa en aprovechar las funciones naturales de las plantas para extraer metales pesados de suelos contaminados. Estos metales se acumulan en el sistema de la planta en forma de nanopartículas con diámetros que van desde 2 a 20 nm. (Borja Borja & Rojas Oviedo, 2020).

3.2.11 Métodos verdes para de elaboración de nanopartículas

En este método se utilizan organismos vivos, como bacterias o plantas, para reducir iones de oro y formar nanopartículas de una manera sostenible y bajo impacto ambiental, aunque la producción puede ser más lenta, y la uniformidad de las nanopartículas puede variar.

Diferentes estrategias han sido desarrolladas utilizando plantas para la síntesis de nanopartículas. Algunas de estas estrategias involucran el uso de sales de metales, como el nitrato de plata, u óxidos metálicos, como el óxido de titanio, durante el crecimiento de las plantas. Posteriormente, las nanopartículas son extraídas del material seco de las plantas.

Otra forma de sintetizar directamente las nanopartículas es mediante el uso de extractos acuosos de plantas, los cuales contienen uno o más ingredientes activos de una planta específica. Este método, que utiliza extractos de plantas, se considera el más rápido. (Gómez Garzón, 2018)

Según Castillo et al., de la Universidad Santiago de Chile, (Castillo et al., 2016) se pueden obtener nanopartículas de diversos tamaños, que varían entre 5 y 200 nm, según la planta elegida para ser empleadas como catalizador biológico en la reducción de cationes metálicos solubles a su estado elemental, etapa que se considera crítica en la generación de las nanopartículas. Su método comprende las etapas de:

- a) Obtener un extracto de la planta
- b) Calentar dicho extracto
- c) Eliminar el material insoluble a partir de dicho extracto
- d) Mezclar bajo condiciones apropiadas el material soluble del extracto, con un sustrato que comprende una sal de oro.
- e) Recuperar nanopartículas de oro a partir de dicha mezcla.

Otro método verde encontrado en la bibliografía consultada consiste en obtener nanopartículas utilizando extractos naturales (Barceló Estevan, 2021). Experimentado con: té verde, y pétalos de rosa, dado que poseen propiedades reductoras. Los tamaños obtenidos con este método han sido menores a los observados en los métodos convencionales, obteniéndose AuNPs de 1-2 nm. Un método de síntesis simple, sin disolventes, utilizando extracto de té verde (Vilchis-Nestor et al., 2008)) dio

como resultado nanopartículas de oro de entre 2 y 50 nm, con un tamaño promedio a 40 nm.

Para obtención de nanopartículas oro (Au), de plata (Ag) y de hierro (Fe) puede utilizarse la síntesis por el método de fisicoquímica verde de reducción directa de las nanopartículas. Este método destaca por el uso de surfactantes naturales, obtenidos de las plantas de Rosa Berberiforia, Geranium Maculatum, Aloe Barbadensis, Cucúrbita Digitata y (Origanum Vulgare. por lo que no se utiliza ningún reductor especial ni agentes encapsulantes. (Belmares Perales et al., s.f.), el mecanismo de reducción para obtener nanopartículas de oro, plata y hierro se muestra a continuación en la Figura 3.5.

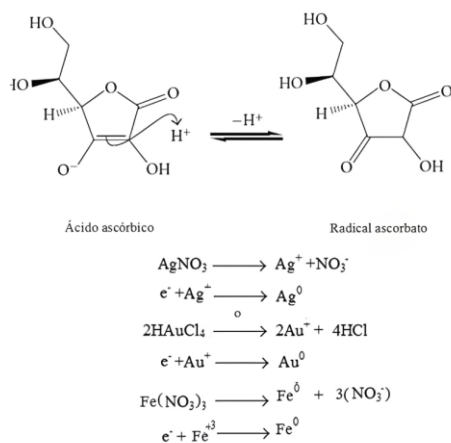


Figura 3.5: Mecanismos de reacción de los iones del oro, plata y hierro con ácido ascórbico. Extraído de (Belmares Perales et al., s.f.).

3.2.14 Métodos Físicos para la elaboración de nanopartículas de oro

Los métodos físicos son menos utilizados que los métodos químicos ya que Pueden ser más complejos de realizar que los métodos químicos y requerir equipos especializados. Sin embargo, presentan ciertas ventajas, como una mayor pureza y una menor contaminación. Algunos métodos físicos son:

Ablación laser: Mediante esta técnica se irradia la superficie de un material, esta absorbe la energía de los fotones del rayo aumentado la temperatura de la superficie

llegando a sublimarse o evaporarse, momento en el cual se puede extraer material de la superficie del sólido, para este método es necesario partir del sustrato de oro en estado sólido. Los beneficios de este método son su capacidad para producir partículas de tamaño uniforme y su alta pureza. Sin embargo, puede ser costoso y requerir equipos especializados. (Amendola et al., 2006).

Método de evaporación-condensación: Se basa en la evaporación de un material de oro y su posterior condensación en forma de nanopartículas. La evaporación térmica implica calentar el material deseado hasta que se evapore. Este proceso se realiza en una cámara de vacío, donde el vapor resultante se condensa sobre una superficie fría. Es esencial mantener un control preciso de las condiciones durante el crecimiento para evitar alterar la forma de la capa depositada. (Cuca-García et al., 2018) Este método permite un control preciso del tamaño y la forma de las partículas. Además, es adecuado para la producción a gran escala. Sin embargo, puede ser un proceso lento y requerir condiciones de vacío.

Método de sonoquímica: Este método utiliza ultrasonidos en una solución que contiene un precursor de oro. Los ultrasonidos generan cavitación en la solución, lo que conduce a la formación de burbujas que colapsan y producen nanopartículas de oro. Este método es rápido y eficiente, y permite un control preciso del tamaño de las partículas (Hielscher Ultrasound Technologies, s.f.) Sin embargo, puede requerir equipos especializados y no es adecuado para la producción a gran escala.

3.3 El rol del selenio como agente terapéutico complementario

El selenio es un mineral esencial que se encuentra en pequeñas cantidades en el cuerpo humano. Se considera un oligoelemento, lo que significa que el cuerpo solo necesita una pequeña cantidad de selenio para funcionar correctamente (Gamboa L., s.f.) Es necesario para diversas funciones del organismo, incluyendo la producción de enzimas antioxidantes, el apoyo al sistema inmunológico y la función tiroidea. El selenio también tiene propiedades antioxidantes y se ha estudiado su papel en la prevención del cáncer,

se encuentra en alimentos como mariscos, carne, aves de corral, huevos, productos lácteos, granos enteros y nueces. Es importante obtener suficiente selenio a través de una dieta equilibrada, pero el consumo excesivo de selenio también puede ser perjudicial para la salud.

3.3.1 Selenio y cáncer

El selenio ha sido objeto de investigación en relación con su papel en el tratamiento del cáncer (Björnstedt & Fernandes, 2010). Algunas investigaciones científicas han explorado los efectos del selenio en el cáncer de próstata, por ejemplo. Se ha sugerido que el selenio puede tener propiedades antioxidantes y antitumorales que podrían ayudar en la prevención y el tratamiento del cáncer.

También se ha investigado el impacto del selenio en diferentes tipos de cáncer como hepático, aunque los resultados aún no son concluyentes y se necesita más investigación para comprender completamente los efectos del selenio en el tratamiento del cáncer.

3.4 Fundamentos moleculares y estructurales para el diseño racional

A continuación, se presentan los conceptos necesarios para entender cómo se organizan y comportan los materiales a nivel molecular y cristalino.

3.4.1 Química supramolecular

El concepto de química supramolecular fue introducido en 1978 por el Premio Nobel Jean-Marie Lehn y la define como “la química de los enlaces intermoleculares” o, dicho de otra manera, “la química más allá de la molécula” (Lehn, 2002) La química supramolecular se dedica a construir sistemas moleculares complejos a partir de componentes que interactúan mediante fuerzas intermoleculares no covalentes, (Lehn, 2002). Estos enlaces como los puentes de hidrógeno, las fuerzas de van der Waals y las interacciones iónicas, son más débiles que los enlaces covalentes que unen los átomos dentro de una molécula, pero son fundamentales para la

organización de la materia a nivel molecular. El estudio de la química supramolecular ha crecido enormemente en las últimas décadas y ha generado un gran impacto en campos como la biología y la física. Al comprender y manipular las interacciones no covalentes, los científicos están desarrollando nuevos materiales y tecnologías que podrían revolucionar diversos campos.

3.4.2 Sólidos Cristalinos y estructuras

Los sólidos se clasifican en dos categorías basadas en su ordenamiento atómico: Sólidos cristalinos y Sólidos amorfos. Los sólidos cristalinos exhiben una disposición periódica a largo alcance de sus componentes, resultando en formas geométricas bien definidas. Los metales, a pesar de su apariencia homogénea, son poli cristalinos, compuestos por múltiples cristales o granos. Por otro lado, los sólidos amorfos carecen de una estructura cristalina a largo alcance, mostrando un orden local más aleatorio. Esta diferencia fundamental en su estructura se manifiesta en sus propiedades físicas. Los metales, como ejemplo de sólidos cristalinos, poseen una estructura granular, donde cada grano es un pequeño cristal. Los sólidos amorfos, por otro lado, tienen una apariencia más vítrea y carecen de las facetas características de los cristales. (Smith, 2006)

La construcción de un cristal se basa en una red cristalográfica formada por elementos estructurales homogéneos (celdas unitarias). Cada cristal es como un "edificio" único, construido con ladrillos idénticos. Cada uno de estos "ladrillos" es lo que llama celda unitaria. Estas celdas se repiten una y otra vez en todas direcciones, formando una estructura ordenada y tridimensional.

Existen 14 redes o celdas Bravais como se muestra en la Figura 3.6. estas son agrupadas según los sistemas cristalinos que son posibles maneras de ordenar puntos o “nudos” de forma periódica en el espacio tridimensional. La celda unitaria está representada por las líneas continuas. Las esferas indican puntos de la red que,

cuando están situados en las caras o en los vértices, son compartidos con otras celdas unitarias idénticas. (Smith, 2006)

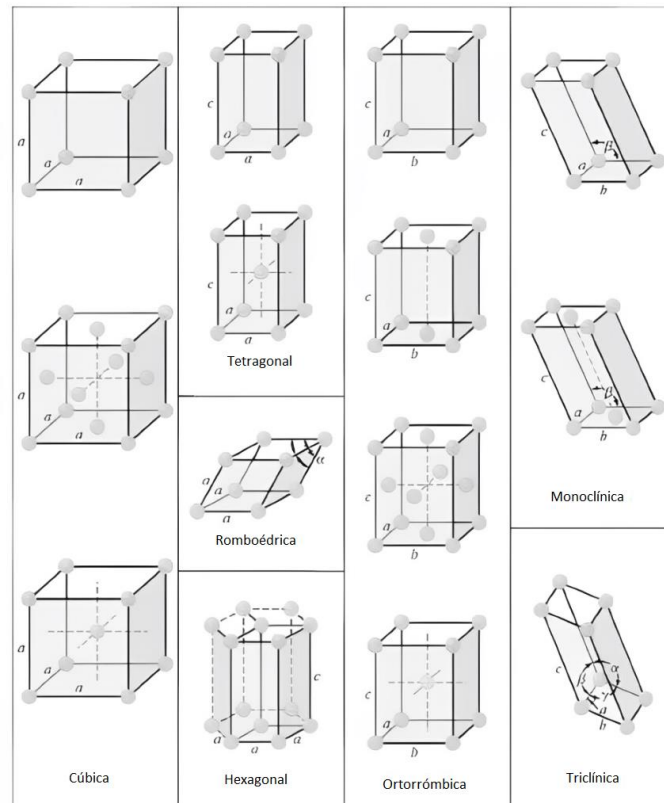


Figura 3.6: Celdas unitarias o Redes de Bravais. Extraído de (Smith, 2006)

3.4.3 Celda unitaria

Una celda unitaria es una unidad convenientemente repetida de una red espacial. Las longitudes axiales y los ángulos axiales son las constantes de la red de esta celda unitaria, la cual puede mostrar las siguientes características. (Smith, 2006)

Celda unitaria cúbica centrada en el cuerpo (BCC): Celda unitaria con un arreglo de empaquetamiento atómico en el que un átomo está en contacto con ocho átomos idénticos ubicados a las esquinas de un cubo imaginario. (Smith, 2006)

Celda unitaria cúbica centrada en las caras (FCC): Celda unitaria con un arreglo de empaquetamiento atómico en el cual 12 átomos rodean a un átomo central. La secuencia de apilamiento de capas de planos empacados densamente en la estructura cristalina FCC es ABCABC(Smith, 2006)).

Celda unitaria de empaquetamiento denso hexagonal (HCP):Celda unitaria con un arreglo de empaquetamiento atómico en el cual 12 átomos rodean a un átomo idéntico central. La secuencia de apilamiento de capas de los planos empacados estrechamente en la estructura de cristal HCP es ABABAB...((Smith, 2006).

3.4.4 ¿Qué son los sistemas cristalinos?

Los sistemas cristalinos son una clasificación utilizada en la cristalografía para describir la estructura y simetría de los cristales(Smith, 2006). Un cristal es un sólido con una disposición ordenada y repetitiva de átomos, iones o moléculas en una red tridimensional. Los sistemas cristalinos se basan en las características geométricas y de simetría de los cristales, y existen siete sistemas cristalinos principales: Los siete sistemas de cristal son Cúbico, Tetragonal, Ortorrómbico, Romboédrico, Hexagonal, Monoclínico y Triclínico. (Smith, 2006) Cada sistema cristalino tiene diferentes parámetros de unidad de celda y simetría, lo que determina la forma y las propiedades de los cristales. Estos sistemas cristalinos se utilizan para clasificar y estudiar una amplia variedad de materiales, desde minerales hasta metales y compuestos inorgánicos.

3.4.5 Estructuras cristalinas y energía

Existe una relación entre las estructuras cristalinas y la energía, esta tiene que ver con la estabilidad de los materiales. Las estructuras cristalinas más compactas y ordenadas tienden a tener una energía más baja, lo que las hace más estables (Smith, 2006). Esto se debe a que, en estas estructuras, los átomos están más cercanos entre sí y forman enlaces más fuertes.

Cuando los átomos se empaquetan de manera ordenada en una estructura cristalina, se minimiza la energía potencial del sistema. Esto se debe a que los átomos pueden compartir electrones de manera más eficiente y formar enlaces más fuertes. Por otro lado, en estructuras menos compactas o desordenadas, los átomos están más separados y los enlaces son más débiles, lo que resulta en una mayor energía. Según esto, se encuentran las principales celdas unitarias en las estructuras cristalinas de los metales, estas son:

- *Cúbica centrada en el cuerpo (BCC)*: En esta celda unitaria las esferas representan los puntos donde están colocados los átomos e indican claramente sus posiciones relativas como se observa en la Figura 3.7. En esta celda unitaria hay un átomo en cada vértice del cubo y uno en el centro del cubo. Las esferas indican puntos de la red que, cuando están situados en los vértices, son compartidos con otras celdas unitarias idénticas. Además, no es una estructura de empaquetamiento compacto (Smith, 2006).

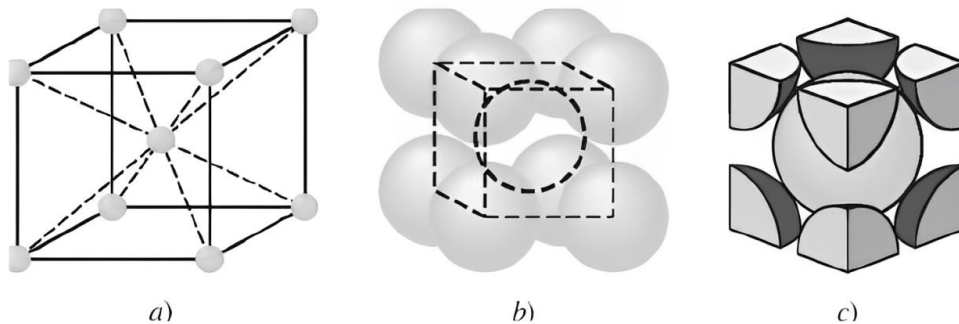


Figura 3.7: Estructura de Celdas unitarias BCC. a) de posiciones atómicas, b) de esferas rígidas y c) aislada. Extraído de (Smith, 2006)

- *Cúbica centrada en las caras (FCC)*: En esta celda hay un átomo en cada vértice del cubo y uno en el centro de cada cara. Las esferas indican puntos de la red que, cuando están situados en las caras o en los vértices, son compartidos con otras celdas unitarias idénticas. Los átomos se contactan en la diagonal de la cara del cubo, esto se puede apreciar de mejor manera en la Figura 3.8. (Smith, 2006)

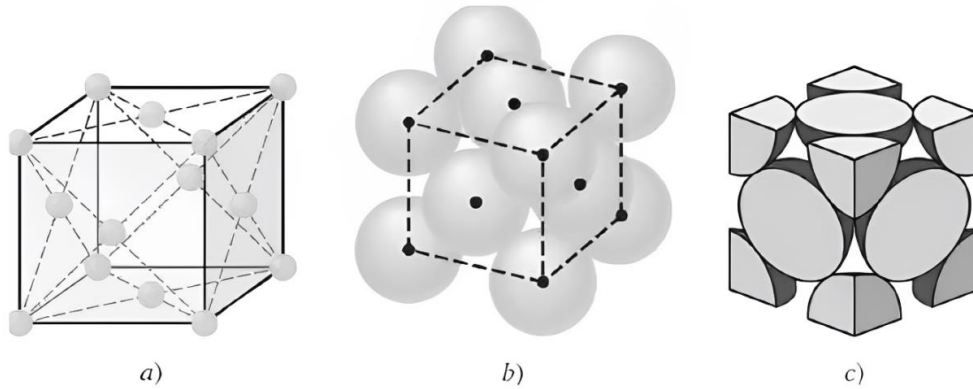


Figura 3.8: Estructura de Celdas unitarias FCC. a) de posiciones atómicas, b) de esferas rígidas y c) aislada. Extraído de (Smith, 2006)

- **Hexagonal compacta:** En la Figura 3.9 se puede observar la relación entre la altura “c” del prisma hexagonal de la estructura cristalina HCP y la arista de la base “a”, se llama “relación c/a” (Smith, 2006)

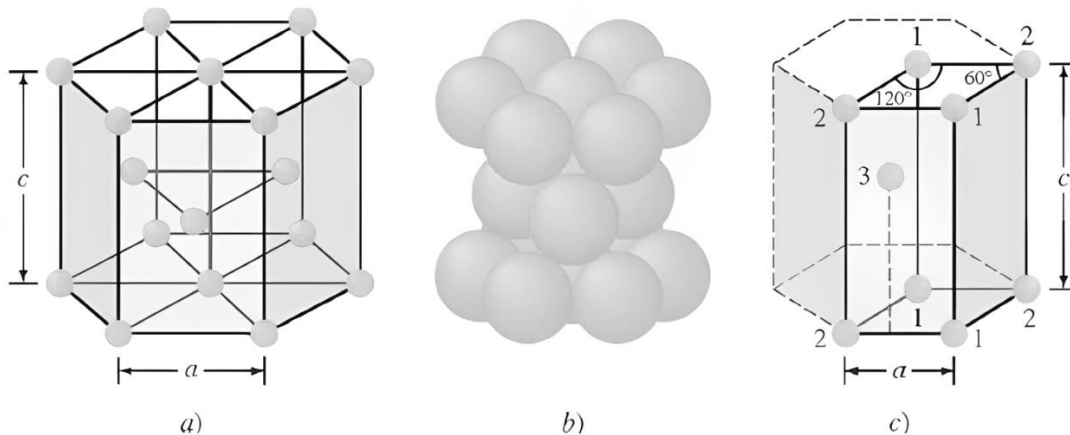


Figura 3.9: Estructura cristalina HCP. a) esquema de la estructura cristalina, b) modelo de esfera dura y c) esquema de celda unitaria aislada. Extraído de (Smith, 2006)

La aplicación de Miller se utiliza para describir y representar planos cristalinos de una manera sistemática y uniforme. Los índices de Miller se expresan de la siguiente manera (h k l). Donde:

“h” representa la intersección del plano cristalino con el eje x.

“k” representa la intersección del plano cristalino con el eje y.

“l” representa la intersección del plano cristalino con el eje z.

Los índices de Miller son números enteros y estos se simplifican de tal manera que no se debe observar ningún factor en común, excepto por el 1. Por ejemplo, un plano que corta el eje y a la mitad se representaría como (0 2 0) en lugar de (0 1 0) (Smith, 2006).

La mayoría de los metales puros (aproximadamente 90%) cristalizan al solidificar en tres estructuras cristalinas compactas: cúbica centrada en el cuerpo (BBC) cúbica centrada en las caras (FCC) y hexagonal compacta (HCP) (Smith, 2006)).

3.4.6 Pasos para determinar los índices de Miller.

1. Se escoge un plano que no interseca al origen de coordenadas (0, 0, 0).
2. Se identifican los puntos en donde el plano cruza los ejes x, y, z. Estas intersecciones pueden ser fraccionarias.
3. Se determinan los recíprocos de las intersecciones.
4. Se simplifican las fracciones para obtener números enteros que se encuentren en la misma proporción que las intersecciones. Cabe destacar que estos números se encierran entre paréntesis sin utilizar comas, ya que representan los índices de un plano cristalográfico.
5. Dentro de los números enteros, los negativos se identifican con una línea horizontal sobre el número (Smith, 2006).

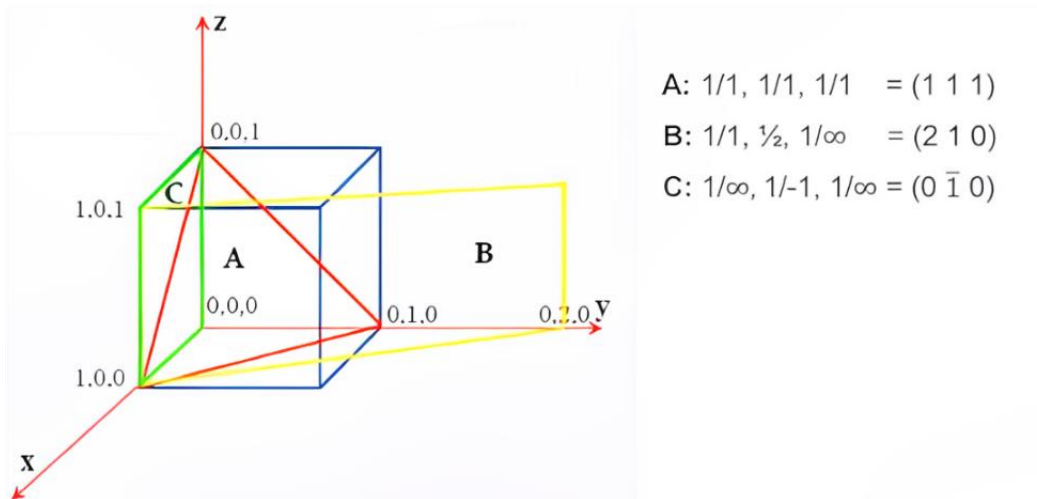


Figura 3.10: Estructura Cúbica con 3 planos cristalográficos. Plano A: Las intersecciones que tiene dentro de los ejes son 1, 1, 1; y su recíproco es $1/1, 1/1, 1/1$, por lo que su índice de Miller sería $(1\ 1\ 1)$. Plano B: Las intersecciones que tiene dentro de los ejes son 1, 2, ∞ ; y su recíproco es $1/1, 1/2, 1/\infty$, por lo que su índice de Miller sería $(2\ 1\ 0)$. Plano C: Las intersecciones que tiene dentro de los ejes son $\infty, -1, \infty$; y su recíproco es $1/\infty, 1/-1, 1/\infty$, por lo que su índice de Miller sería $(0\ \bar{1}\ 0)$ Extraído de (Smith, 2006).

En la Figura 3.10, se observan 3 planos cristalográficos que interceptan a los ejes x, y, z de una estructura cristalina cúbica.

3.5 Propiedades energéticas y modelamiento

La superficie de energía potencial (SEP) es la representación, ya sea matemática o gráfica, de la relación entre la energía de una molécula o un conjunto de moléculas y su disposición geométrica. En el ámbito de la química computacional, este concepto es fundamental. La aproximación de Born-Oppenheimer, que es un pilar esencial de la química computacional, establece que, en una molécula, los núcleos son prácticamente estacionarios en comparación con los electrones (Levine, 2001). Esta premisa permite definir la geometría molecular y coloca las bases para comprender la SEP. Además, simplifica la aplicación práctica de la ecuación de Schrödinger en sistemas moleculares, enfocándose en las energías electrónicas y de repulsión nuclear como un término constante (Leiva & Estrin, s.f.)

3.5.1 Energía Superficial de Cristales

En su libro "Surface Science: Foundations of Catalysis and Nanoscience," Kurt W. Kolasinski (Kolasinki, 2017) define la energía superficial como la cantidad de energía adicional por unidad de área que se necesita para crear una superficie nueva en un material cristalino.

La energía superficial es una medida de la inestabilidad de una superficie, ya que las moléculas en la superficie de un material están en un estado de menor energía que las moléculas en el interior del material. Por lo tanto, la energía superficial puede considerarse como una medida de la tendencia de un material a minimizar su superficie para alcanzar un estado de menor energía. Esta energía es crucial para comprender la estabilidad de las superficies y las propiedades de los materiales a diferentes escalas, puesto que es un reflejo de las interacciones intermoleculares. La energía superficial es crucial para entender diversos fenómenos, como la formación de gotas, la adhesión y la reactividad química de las superficies (Kolasinki, 2017).

Ecuación para la Energía Superficial de Cristales:

$$\gamma_{hkl} = \frac{E_{slab,hkl} - NE_{bulk}}{2A_{hkl}}$$

Ecuación 3.1: "Energía superficial de un Cristal". Extraído de (Morales-Vidal et al., 2019)

Donde:

- $E_{slab,hkl}$: Es la energía total del sistema en forma de lámina (slab) con orientación cristalográfica hkl .
- E_{bulk} : Es la energía por átomo en el material a granel (bulk).
- N : Es el número de átomos en la lámina (slab)
- A_{hkl} : Es el área de la superficie de la lámina (slab) con orientación hkl .

3.5.2 Energía de estabilización

Para la obtención de la energía de estabilización se requiere el archivo optimizado y realizar un cálculo de SinglePoint basado en la configuración molecular optimizada previamente. Los cálculos de SinglePoint se realizan específicamente en una configuración molecular predefinida y previamente optimizada, lo que proporciona un enfoque puntual para evaluar la energía y las propiedades en dicha configuración sin alterar su geometría durante el cálculo. A continuación, se mostrará la estructura de la Ecuación 3.2. (Kresse & Hafner, 1993).

La determinación de la energía de estabilización, incorpora términos que comprenden el cálculo de las energías potenciales complejas, sólidas y de los metales. La aplicación de esta Ecuación implica la obtención previa de las energías mencionadas mediante archivos de entrada y salida utilizados en el software VASP y se que se encuentra expresado como:

Ecuación para la energía de estabilización:

$$\Delta E_{Int} = \Delta E_{Complejo} - (\Delta E_{Oro} + \Delta E_{se-R})$$

Ecuación 3.2: Energía de estabilización. Extraído de (Kresse & Hafner, 1993)

Donde:

- ΔE_{Int} = Energía de interacción. Es la cantidad de energía asociada con la formación del *Int* complejo a partir del sólido y el metal.
- $\Delta E_{Complejo}$ = Energía total del sistema en su forma compleja, donde el sólido y el metabolito *Complejo* están unidos o interactuando entre sí.
- ΔE_{Oro} Energía del sólido en su estado aislado
- ΔE_{se-R} Energía del metabolito en su estado aislado, sin interacción con el sólido.

3.5.3 Modelamiento molecular

El modelamiento molecular es una disciplina cercana a la química computacional que se centra en la representación simplificada de sistemas moleculares para describir, investigar y predecir propiedades de interés. (Levine, 2001). Empleando computadoras, se generan y manipulan estructuras moleculares realistas, permitiendo calcular y predecir sus propiedades asociadas, lo que proporciona una comprensión detallada del comportamiento molecular y sus aplicaciones en diversos campos científicos y tecnológicos (Vázquez Nicolas et al., s.f.).

Los modelos moleculares encuentran una amplia gama de aplicaciones y usos en la ciencia y la investigación. Ayudan en el análisis e interpretación de datos experimentales, facilitando la generación de nuevas leyes y teorías. Además, permiten resolver problemas y anticipar resultados experimentales antes de su ejecución, así como contribuyen al diseño de nuevos experimentos. (Levine, 2001) Además, pueden predecir propiedades y cantidades que son difíciles o imposibles de observar experimentalmente, brindando una comprensión profunda de los sistemas moleculares y sus comportamientos (Vázquez Nicolas et al., s.f.).

3.5.4 Zona de Brillouin

La zona de Brillouin se define como la celda de Wigner-Seitz de la red recíproca. Para encontrar esta celda se establece el origen en un punto de red y se dibujan vectores desde el origen a todos los primeros vecinos. (Kittel, 2005) Los planos que bisecan estos vectores delimitan la celda de Wigner-Seitz (primera zona de Brillouin si se trata de la red recíproca).

La zona de Brillouin es una representación geométrica de la red cristalina en el espacio recíproco. Esta herramienta es fundamental para entender las propiedades electrónicas y de onda de los materiales cristalinos. Al estudiar la zona de Brillouin, los científicos pueden obtener información valiosa sobre la estructura electrónica de los materiales y diseñar nuevos materiales con propiedades específicas.

3.5.5 Mecánica cuántica

La mecánica cuántica es una rama de la física que estudia el comportamiento de las partículas subatómicas, como electrones y fotones, en escalas muy pequeñas. La mecánica cuántica describe cómo estas partículas pueden existir en múltiples estados al mismo tiempo, en lo que se conoce como superposición cuántica. Además, la mecánica cuántica también explica fenómenos como la interferencia cuántica y el entrelazamiento, que son características únicas de la naturaleza cuántica de las partículas (Coluccio Leskow, s.f.).

3.6 Herramientas computacionales aplicadas

La química computacional es una disciplina de la química que utiliza modelos y simulaciones computacionales para abordar problemas químicos (Leiva & Estrin, s.f.) . Se basa en teorías y conceptos de la química teórica, que se apoyan en principios físicos de la física clásica, cuántica y la mecánica estadística. Estos principios se aplican en software científico especializado para calcular la estructura y propiedades de moléculas y sistemas moleculares en diferentes estados, como gases, soluciones y sólidos (Leiva & Estrin, s.f.)

La química computacional ha sido ampliamente utilizada durante décadas en el diseño de medicamentos y materiales. Se estudian propiedades moleculares como la estructura atómica y electrónica, la energía del sistema, las propiedades eléctricas, las frecuencias vibratorias y otros aspectos espectrales. También se pueden analizar las interacciones moleculares, la reactividad química y los mecanismos de reacción.

Las interacciones entre los átomos se describen utilizando el concepto de superficie de energía potencial, que indica cómo varía la energía con las posiciones de los átomos. Existen diferentes modelos para describir esta superficie, siendo los más precisos basados en las leyes de la mecánica cuántica. Estos modelos se pueden operar en

programas computacionales como Gaussian y Quantum Espresso. Sin embargo, estos modelos son complejos y requieren mucho tiempo y recursos de computación.

También existen modelos más simples basados en las leyes de la física clásica, que consideran las interacciones entre átomos utilizando, por ejemplo, las leyes de Coulomb. Estos modelos son menos exigentes en términos de recursos de computación y son adecuados para estudiar sistemas más grandes, como proteínas.

Además, se pueden diseñar modelos de superficie de energía potencial a nivel de grano grueso, donde la unidad mínima de interacción no es un átomo, sino un grupo de ellos. Estos modelos permiten estudiar sistemas aún más complejos o en escalas de tiempo más largos.

Otra opción son los métodos de multiescala, que se utilizan para simular materiales en una escala de tamaño mucho mayor que la atómica. En este enfoque, se mantiene una descripción por átomos en las regiones altamente deformadas del material, mientras que lejos de ellas se representa como un medio elástico continuo.

Una vez elegido el modelo de superficie de energía potencial, es posible responder a interrogantes químicos de diferentes maneras. La más sencilla es obtener información estructural minimizando la energía potencial, por ejemplo, distancias entre átomos, o ángulos. Este procedimiento se conoce por optimización de geometría.

También se pueden realizar simulaciones de dinámica molecular para estudiar la evolución temporal de las posiciones de los átomos utilizando las ecuaciones de Newton. Otra opción es utilizar el método Monte Carlo, que genera configuraciones aleatorias para incluir efectos de las fluctuaciones térmicas en la simulación.

Los métodos utilizados en la química computacional abarcan desde situaciones estáticas hasta dinámicas, su principal desventaja es la complejidad de sus ecuaciones, por lo que

los cálculos requieren mucho en tiempo y en recursos de computación (Leiva & Estrin, s.f.).

3.6.1 VESTA

VESTA (Visualization for Electronic and STructural Analysis) es un programa de visualización 3D para modelos estructurales, datos volumétricos como densidades electrónicas/nucleares y morfologías cristalinas. VESTA es el sucesor de dos programas de visualización 3D, VICS y VEND, en el paquete de software. Este programa se ejecuta en Windows, Mac OS X y Linux. Algunas de las características novedosas de VESTA se enumeran a continuación:

- Trabaja múltiples modelos estructurales, datos volumétricos y morfologías cristalinas en la misma ventana.
- Admite múltiples pestañas correspondientes a archivos.
- Admite múltiples ventanas con más de dos pestañas en el mismo proceso.
- Trabaja con un número prácticamente ilimitado de objetos, como átomos, poliedros de enlaces y polígonos en isosuperficies (el límite teórico en el sistema operativo de 32bits es 1.073.741.823).
- Apoya la transformación de la red de red convencional a no convencional mediante el uso de una matriz. La matriz de transformación también se utiliza para crear super-redes y sub-redes.
- Visualiza distancias interatómicas y ángulos de enlace restringidos en el análisis de Rietveld con RIETAN-FP.

3.6.2 VASP y enlaces con archivos de entrada y salida

En la conexión directa con el software NLHPC, se utilizan en conjunto archivos de entrada y salida por el software VASP (Vienna Ab initio Simulation Package) (VASP, s.f.), que es un paquete de mecánica cuántica para simulaciones de dinámica molecular a nivel ab initio, utilizando pseudopotenciales o el método Projector-Augmented Wave (PAW) y una base de ondas planas (Kresse & Hafner, 1993).

El software en cuestión permite realizar cálculos de estructura electrónica, energía y otros análisis en sistemas moleculares y sólidos. A continuación, se procederá a explicar la función de cada archivo:

INCAR: Archivo de entrada central de VASP de configuración que contiene los parámetros de configuración para el cálculo, estas pueden ser las condiciones de convergencia, entre otros (Kresse & Hafner, 1993) (Coluccio Leskow, s.f.).

POSCAR: Archivo de entrada VASP obligatorio que describe la estructura del sistema, especificando la posición de los átomos en la celda unitaria y otros parámetros de la estructura cristalina, es decir, contiene al menos la geometría reticular y las posiciones iónicas (Kresse & Hafner, 1993) (VASP, s.f.).

CONTCAR: Archivo similar al POSCAR, pero usado para retomar cálculos a partir de una estructura ya convergida

KPOINTS: Archivo que especifica los vectores de Bloch (K puntos) utilizados para muestrear la zona de Brillouin (Kresse & Hafner, 1993) (VASP, s.f.). **POTCAR:** Archivo que contiene información sobre los pseudopotenciales atómicos para cada especie atómica utilizada en el cálculo (Kresse & Hafner, 1993).

CHGCAR: Archivo de salida del programa VASP, contiene información sobre la densidad de carga electrónica en un sistema, calculada en un punto específico de la estructura optimizada (Kresse & Hafner, 1993) .

OUTCAR: Archivo que contiene la salida del programa VASP después de la ejecución del cálculo. Además, proporciona resultados detallados, que incluye información sobre la estructura, energía, fuerzas, etc (Kresse & Hafner, 1993).

3.6.3 DFT

La Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT) es un método utilizado en química computacional, considerado como un enfoque Ab Initio. (Levine, 2001). Se distingue de otros métodos debido a que no utiliza la función de onda para describir una molécula, sino que se centra en la densidad electrónica del sistema. La DFT se basa

en el modelo desarrollado en las décadas de 1920 y 1950 por Thomas-Fermi-Dirac y Slater, respectivamente. Un hito importante en el desarrollo de la DFT fue la publicación del Teorema de Hohenberg-Kohn en 1964, que establece que la energía total de un sistema está completamente determinada por su densidad electrónica de manera única (Levine, 2001).

3.6.4 Optimización de la geometría

Este procedimiento es utilizado en la química computacional y otros campos relacionados para encontrar la configuración más estable y favorable de una molécula o sistema molecular. Consiste en ajustar las posiciones de los átomos en la estructura molecular de manera que se minimice la energía potencial del sistema. (Levine, 2001).

En la optimización de geometría, se utilizan algoritmos y métodos computacionales para calcular y ajustar las posiciones de los átomos de manera iterativa hasta que se alcanza una configuración que corresponde a un mínimo local de energía. Esto implica encontrar el equilibrio entre las fuerzas de atracción y repulsión entre los átomos, así como las interacciones electrónicas.

La optimización de geometría es importante porque la estructura molecular influye en las propiedades y comportamiento químico de una sustancia. Al obtener la configuración más estable, se pueden predecir y analizar propiedades moleculares, como distancias entre átomos, ángulos de enlace y energías de enlace. Estos cálculos y simulaciones son fundamentales para comprender y diseñar nuevos materiales, estudiar reacciones químicas y realizar investigaciones en diversos campos científicos.

3.6.5 Single points y energía potencial interna

La determinación de la superficie de energía potencial implica la creación de una ecuación (Kresse & Hafner, 1993) Para aplicar esta fórmula, es necesario obtener previamente las energías de los sistemas optimizados. Este archivo optimizado

entrega un cálculo de SinglePoint basado en la configuración molecular del sistema. Los cálculos de SinglePoint proporcionan una evaluación puntual de la energía y las propiedades de una molécula en una configuración predefinida (Kresse & Hafner, 1993).

IV. METODOLOGÍA

El presente trabajo de titulación es realizado mediante un enfoque mixto de investigación: Utilizando la recopilación y análisis de datos cualitativos y cuantitativos.

4.1. Análisis de datos cualitativos

Se seleccionó las fuentes fidedignas y científicas como Science Direct, Scielo y Scopus, así como de entes gubernamentales como World Health Organization, National Library of Medicine de los Estados Unidos, y el Ministerio de Salud de Chile, que permiten contextualizar y justificar el estudio de las interacciones entre fármacos que contienen selenio y superficies de nanopartículas de oro sintetizadas mediante modelos computacionales, por un método verde que puede transportar medicamentos para la prevención y tratamiento del cáncer, utilizando un modelo simplificado de proteína (MSP) para representar las interacciones locales.

4.2. Análisis de datos cuantitativos

4.2.1 Cálculos computacionales

Todos los cálculos se realizaron a nivel de teoría del funcional de la densidad (DFT) utilizando el paquete de simulación ab initio de Vienna (VASP®) (VASP, s.f.). Se utilizó el funcional de intercambio-correlación PBE junto con correcciones de van der Waals mediante el enfoque Grimme D3. Se utiliza pseudopotenciales (PAW) para emular las bandas electrónicas y describir los electrones del núcleo mediante ondas planas con un corte cinético de 450 eV para describir los electrones de valencia.

Las capas de la superficie (100) se construyeron con 8 capas atómicas, y las de terminaciones quirales (321) y (32-1) se construyeron con 16 capas atómicas. El número de capas utilizadas para construir cada superficie fue determinado por su grado de

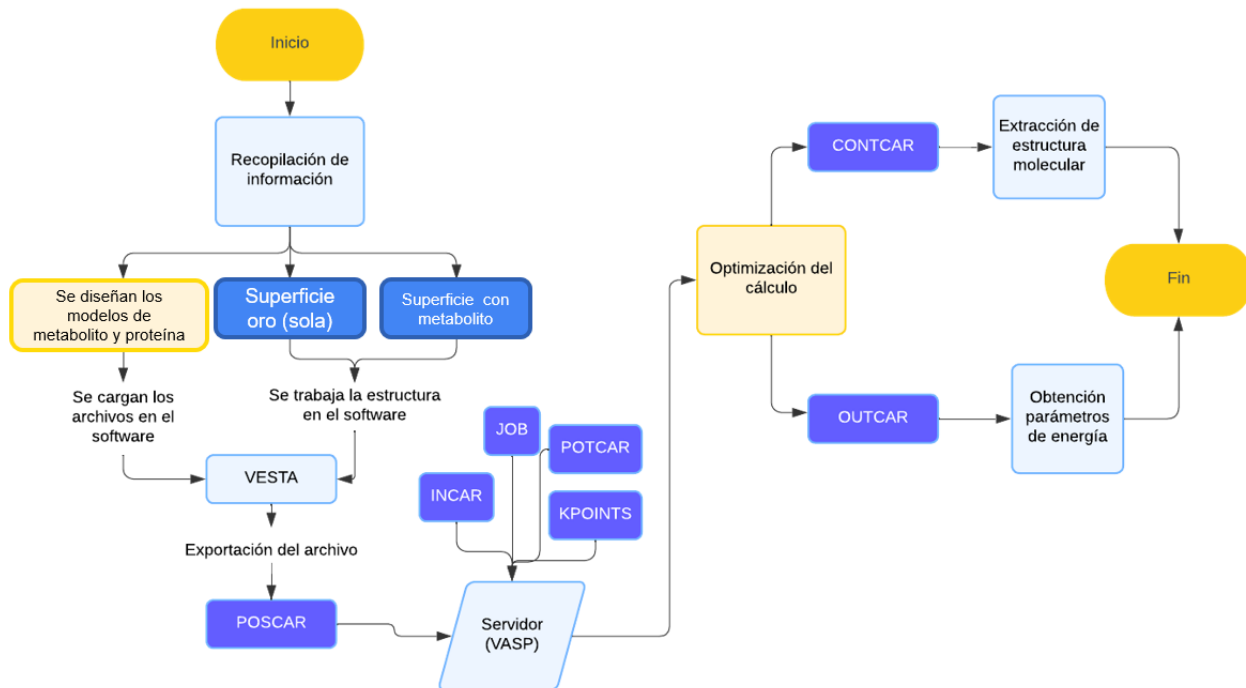
apertura. En todos los casos, las capas se relajaron completamente. Se utilizó una región de vacío de 15 Å entre las losas y una corrección de dipolo a lo largo del eje z.

Las capas de Au estudiadas se describieron con diferentes modelos: Au (111) y Au (100) fueron representadas por losas p (4x4); Au(110) se modeló mediante una losa p(3x3); y Au(321) y Au(32-1) se describieron con losas p(2x2). El archivo KPOINTS que se relaciona con la zona de Brillouin para todos los modelos se muestreó con una malla de puntos k 3x3x1 generada a través del método de Monkhorst-Pack. El modelo de morfología cristalina se construye y visualiza utilizando VESTA (Visualización para el Análisis Electrónico y Estructural) versión 4.5.0.

Se ejecutan procesos de extracción de datos para posteriormente desarrollar ciertos cálculos computacionales y analizar sus resultados. Estos cálculos se llevan a cabo utilizando un software especializado, llamado VASP, el cual permite modelar sistemas sólidos y comprender mejor la interacción entre las superficies de la nanopartícula de oro, el metabolito y la oncoproteína. Luego, se realiza un análisis molecular detallado para evaluar la estabilidad de los componentes del sistema, estableciendo modelos matemáticos que ayudan a determinar la configuración óptima de átomos para estabilizarlo.

Este enfoque permite avanzar en la comprensión y optimización de los sistemas oro-selenio-proteína para el uso de nanopartículas de oro como vehículos de transporte de fármacos con selenio.

A continuación, en la Figura 4.1 se presenta un diagrama de flujo de las operaciones para obtener las magnitudes de las energías de interacción.



Activ

Figura 4.1: Diagrama de flujo de las operaciones.

4.2.2 Obtención de energías

Obtención del archivo de entrada: Se genera el archivo de entrada POSCAR, este se realiza en el programa VESTA, el archivo POSCAR es un archivo de entrada VASP obligatorio. Es un archivo de texto simple y contiene al menos la geometría de la red y las posiciones iónicas. (VASP, s.f.)

Obtención de energías: Se llevan a cabo configuraciones específicas tanto para el complejo Au-metabolito-Cisteína como con cada elemento por separado. Dentro de estas configuraciones está el "IBRION"(VASP, s.f.), que determina cómo cambia la estructura cristalina durante el cálculo, VASP optimiza la estructura en función de los grados de libertad seleccionados con la etiqueta ISIF y (si se utiliza) el archivo POSCAR de dinámica selectiva. En general, cuanto mayor sea el número de grados de libertad, más difícil será encontrar la solución óptima. Para encontrar la solución, VASP ofrece varios algoritmos en este caso se seleccionó el gradiente conjugado (IBRION = 2), que determina el tamaño de paso óptimo a lo largo de una dirección de

búsqueda. Es una opción predeterminada sólida, pero puede requerir más iteraciones que RMM-DIIS. Esto se realiza con el objetivo de obtener las energías asociadas a cada configuración. Es importante destacar que los cálculos se realizan para cada material de acuerdo con la disposición de los átomos en el sistema. (VASP, s.f.)

Tabla de energías: Se realiza una comparación de las energías de todos los elementos, incluyendo la energía del complejo con los bulk de oro, la energía del metabolito en las cinco superficies de oro (100), (110), (111), (321), (32-1) y la energía del modelo de cisteína.

Elección de Oncoproteína: Para el desarrollo de este trabajo se toma además como base el artículo de (Björnstedt & Fernandes, 2010), en el cual se menciona que los compuestos de selenio con actividad redox tienen efectos antitumorales, generan una modificación de tioles proteicos inhibiendo directamente el ciclo de crecimiento y la proliferación celular en varias oncoproteínas, entre ellas moléculas de señalización, supresores de tumores y factores de transcripción. La oxidación de los residuos estructurales de cisteína conduce a una modificación del tiol, que inhibe directamente a varias proteínas. Los compuestos de selenio redox pueden inducir la apoptosis celular.

Considerando el artículo de (Björnstedt & Fernandes, 2010), se procede a buscar una oncoproteína que posea dos cisteínas cercanas, pues dentro de la lista de aminoácidos, la cisteína es el único aminoácido que posee un tiol –SH (un átomo de azufre y un átomo de hidrógeno), como se aprecia en la Figura 4.2, siendo esta necesaria para el mecanismo planteado en el artículo (Björnstedt & Fernandes, 2010), con estas consideraciones se puede proponer que al estar dos tioles cerca se genere un cierre del ciclo, lo que puede inhibir a una proteína antiapoptótica consiguiendo provocar la apoptosis celular.

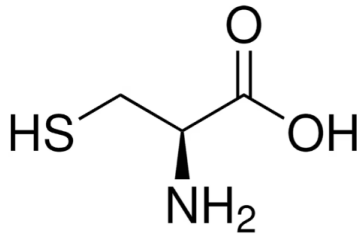


Figura 4.2: Estructura de la Cisteína.

Se realiza la búsqueda en el banco de proteínas RCSB, y finalmente se encuentra una oncoproteína que cumple con las características mencionadas anteriormente. La oncoproteína antiapoptótica elegida se llama: C-Flip la cual está registrada con el código: 3H13, (Protein Data Bank, s.f.) al revisar su secuencia de la cadena "A", se encuentra que en esta se presentan dos aminoácidos de cisteína, los cuales se encuentren relativamente cerca, formando el segmento entre la cisteína número 46 y la número 51 de la cadena "A", de la proteína C-Flip. (Protein Data Bank, 2009)

Teniendo presente que existe una oncoproteína antiapoptótica llamada C-Flip (proteína inhibidora celular FLICE), la cual en su composición contiene cisteínas con relativa cercanía, coincidiendo así con el modelo de proteína que presenta el artículo mencionado en el Estado del Arte de Mikael Björnstedt & Aristi P. Fernandes, llamado "Selenium in the prevention of human cancers"(Björnstedt & Fernandes, 2010). Se procede a estudiar la interacción entre la oncoproteína y el Selenio.

Al iniciar se crea en VESTA un modelo simple que simula la proteína (MSP), el cual por términos prácticos utiliza solo las dos cisteínas unidas, obteniendo una doble cisteína; esta es enviada a optimizar consiguiendo así la forma más estable de la misma. A el archivo del modelo simple que simula la proteína (MSP) obtenido se le realizan ciertas variaciones según el artículo de Mikael Björnstedt & Aristi P. Fernandes (Björnstedt & Fernandes, 2010). teniendo como resultado dos mecanismos.

4.2.3 Mecanismo de acción del sistema

A continuación, se muestra el mecanismo de cierre de las terminaciones tioles del MSP dentro del sistema, inicialmente se tiene el sistema oro-proteína sin la intervención del metabolito en la Figura 4.3 y luego el mecanismo de acción del sistema oro-proteína cuando interviene el metabolito SeCH_3 Figura 4.4. Para este segundo mecanismo se consideró la información recabada de los trabajos de (Morales-Vidal et al., 2019) y (Miranda-Rojas & Mendizabal, 2020), mencionados en el estado del arte, en los cuales se indica que la posición más estable para el calcógeno, en este caso el selenio (Se), es la correspondiente a la ubicación “Top”, por lo cual al construir el modelo **Au-SeCH₃-MSP**, se inicia ubicando primero el Selenio del metabolito (SeCH_3), justo sobre un átomo de oro, y no en posición “Bridge”, en otras palabras, nunca se ubica entre medio de dos átomos de oro siempre se ubica encima.

1° Mecanismo de cierre de las terminaciones tioles sin metabolito de selenio:

Proceso a: Se acerca el (MSP) a el oro

Proceso b: justamente por la acción del oro el (MSP) se comienza a ciclar en sus dos átomos de Azufre (S) con el átomo de oro (Au),

Proceso c: El modelo Simplificado de Proteína (MSP) se convierte en Modelo Simplificado de Proteína Ciclado (MSPC), dejando los dos hidrógenos (H) de los tioles (SH) libres por el efecto del de oro. Como se observa a continuación en la Figura 4.3.

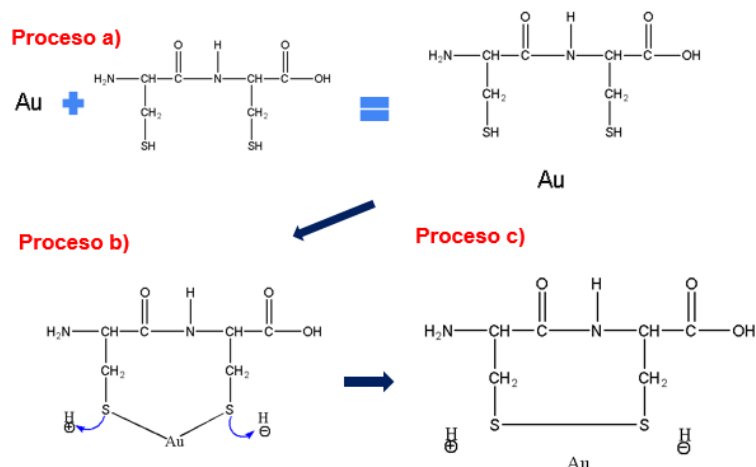


Figura 4.3: Mecanismo de acción sin metabolito.

2° Mecanismo de cierre de las terminaciones tioles con metabolito de selenio:

Se agrega un metabolito de Selenio (SeCH_3), para comprobar el efecto que genera el metabolito en el proceso de Delivery en comparación al mecanismo anterior donde solo participaba la AuNp.

Proceso a: Se inicia depositando el (SeCH_3), sobre la superficie de oro, pero sin crear enlace.

Proceso b: El modelo simplificado de proteína (MSP) se ubica sobre el metabolito que ya está ubicado encima de la superficie de oro.

Proceso c: Posteriormente lo que se observa es que el metabolito comienza a acercarse hacia uno de los dos azufres (S) de los tioles (SH) del (MSP) Específicamente el que está más cerca al doble enlace.

Proceso d: Al acercarse el (Se) del metabolito, al (S) al tiol (SH) del (MSP), se genera un enlace, y se libera del tiol (SH), su hidrógeno (H^-), quedando este ahora suelto sobre la superficie de oro, al igual que el hidrógeno (H^+) del metabolito de Selenio (SeCH_3), por lo que al quedar libres estos dos hidrógenos y tener cargas contrarias, entonces el sistema queda neutro equilibrándose uno con el otro. Como se observa a continuación en la Figura 4.4.

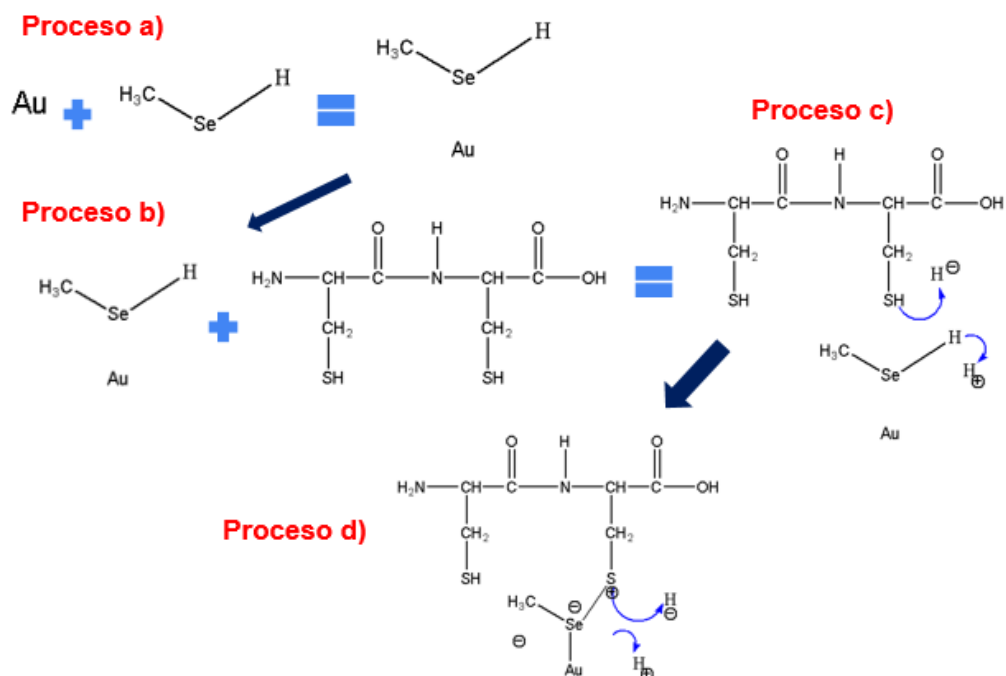


Figura 4.4: Mecanismo de acción con metabolito.

De este modo se utilizarían dos de los mecanismos mencionados en el artículo (Björnstedt & Fernandes, 2010), para posteriormente poder estudiar la interacción de cada uno de ellos con oro (Au), y así encontrar cuál de estos tiene una energía más estable.

4.2.4 Superficies de oro

Se procede a generar superficies en estructuras de oro (Au). Estas se visualizan a través del programa VESTA. Los archivos generados son enviados a optimizar para obtener los niveles de estabilización de energía de cada superficie. Se utiliza el formato VASP para leer los datos resultantes "OUTCAR".

Al tener los niveles de energía de estabilización se procede a llenar una tabla con los datos obtenidos, para así poder analizar los resultados de manera cuantitativa identificando patrones que permitan elegir las superficies más estables, en las cuales resulta más conveniente depositar el MSP.

Se elabora una celda de oro de un tamaño acorde al MSP optimizado, para poder depositar las variaciones de este y el metabolito de selenio sobre las estructuras de oro más estables. Posteriormente se envía a optimizar cada uno de los sistemas. Con los datos obtenidos se llenan una serie de tablas para poder analizar los resultados. Una vez recopilados todos los datos se eligen los más idóneos y se genera el modelo teórico, se interpretan los resultados para posteriormente generar las conclusiones.

4.3. Síntesis verde

Cuando se aborda la síntesis verde de nanopartículas de oro desde una perspectiva teórica, se hace una búsqueda de estudios previos que describan métodos de síntesis verde; agentes reductores naturales utilizados, y sus aplicaciones. Una vez se tiene dicha información se realiza el cálculo estequiométrico necesario para dicho método consultado, así como el diagrama del proceso y el balance de materia y energía. Posteriormente se realiza un estudio de costos y se analizan los resultados obtenidos a fin de encontrar diferencias entre comprar las nanopartículas de oro en el mercado o sintetizarlas por cuenta propia con un método verde y poder determinar beneficios y desventajas entre estas dos alternativas

4.4. Determinación de costos

Como se mencionó anteriormente se establecen los costos económicos de la producción de nanopartículas a pequeña escala (En laboratorio) con un método de síntesis verde que utiliza hojas de Neem (Shankar et al., 2004). Para conocer qué tan conveniente es con respecto al valor del mercado.

Es importante resaltar que el estudio de costos que se propone, tiene el objetivo de valorizar los materiales y equipos de un laboratorio básico en el cual se pueda llevar a cabo la síntesis de nanopartículas de oro solo en su fase inicial de preparación y reacción de la mezcla. Sin embargo, para el proceso posterior, en el cual la mezcla es estudiada en equipos altamente tecnológicos para lograr la caracterización de las NPs, se propone

el contratar los servicios de la unidad de microscopía avanzada de la Universidad Católica, que cuenta con los equipos adecuados para prestar los servicios de caracterización por hora. Por lo tanto, para este estudio de costos no se considera la adquisición de grandes equipos o infraestructura para el proceso de caracterización, pero sí la de los insumos, e instrumentos para el proceso de elaboración inicial, quedando segmentado así:

Estudio de costos de capital (CAPEX): Para estimar el costo de los reactivos naturales, insumos y softwares necesarios para la síntesis en su fase inicial, entre otros costos.

Costos operativos(OPEX): Servicios de caracterización, costos asociados con el equipo, la energía, el tiempo de procesamiento, etc.

V. DESARROLLO

5.1. Modelos computacionales

Para iniciar el proceso de la construcción de la nanopartícula de oro con adhesión de selenio, es necesario primero crear las celdas cristalográficas de oro para lo cual se utiliza el programa VASP, en el que se determinan los atributos que tendrá cada sistema y son enviados a optimizar por medio de un software de acceso remoto, que usa mecánica cuántica y química computacional para establecer cuáles son los lugares más apropiados en los cuales sus elementos deberían encontrarse, con lo que se garantiza la estabilidad del sistema, lo cual se comprueba con el nivel de energía potencial interna.

5.1.1 Cálculos con Oro

Se comienza obteniendo la estructura cristalográfica del oro desde la página web de la organización Materials Projects, como se observa en la Figura 5.1.

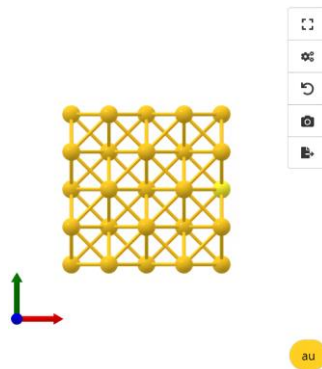


Figura 5.1: Estructura cristalográfica del oro.

Al tener el archivo se abre en el software VASP, donde se procede a tomar del plano más estable del oro (Au) el cual la celda unitaria es un sistema FCC (Cúbico centrado en las caras) con un total de 4 átomos como se muestra en la Figura 5.2

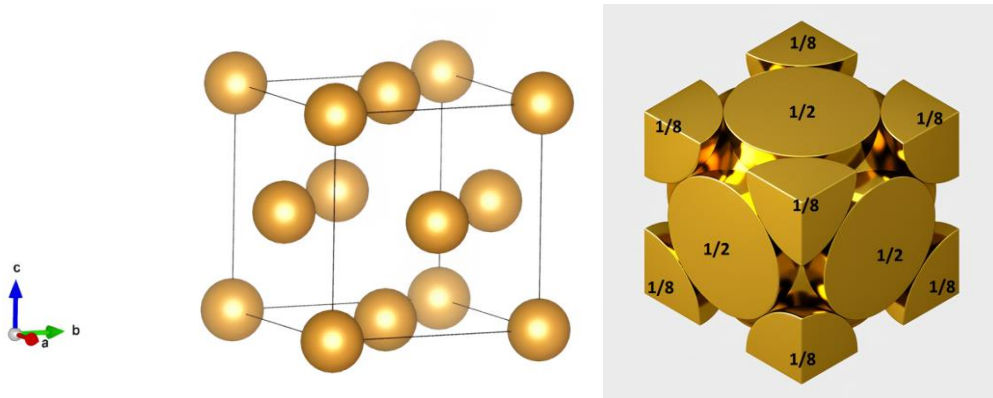


Figura 5.2: Celda unitaria de oro (Au) FCC. Las esferas (Oro=amarillo) indican puntos de la red que cuando están situados en las caras o en los vértices, son compartidos con otras celdas unitarias idénticas. Por lo tanto como algunos átomos son compartidos; para poder contar la cantidad de átomos que tiene el cubo se suman únicamente las porciones de átomo en el interior del cubo, para el caso del oro es: Átomos por esquinas: $8 \times 1/8 = 1$. Átomos por caras: $6 \times 1/2 = 3$. Obteniendo un número total de átomos de: $1+3= 4$.

Para esta investigación se utilizaron cinco de las superficies de oro solididad (100, 110, 111, 321 y 32-1) aunque existen más. Se procede a calcular la energía superficial de cada una de las superficies, plasmando los resultados obtenidos en la *Tabla 5.1*, por medio de Ecuación 3.1: “Energía superficial de un Cristal”. Extraído de (Morales-Vidal et al., 2019) Para esta se deben considerar el número de átomos de la superficie o slab (N). La energía total del sistema en forma de lámina (slab) con orientación cristalográfica ($E_{slab,hkl}$). La energía por átomo en el bulk (E_{bulk}) para hallar esta se multiplican el número de átomos de la superficie por la *energía superficial experimental* ($-1,54 \text{ J m}^{-2}$) (Morales-Vidal et al., 2019) y luego se divide esta cifra entre el número de átomos de la celda unitaria, que en este caso es igual a 4. Y finalmente 2 veces el área de la superficie (A_{hkl}), pues estas serían la cara inferior y la cara superior.

Tabla 5.1 Cálculo de Energía Superficial

Energía Experimental Superficial : -1.54 J m^{-2}		Energía del sistema = -15.39790360						
Au		BULK 4 átomos					BULK 30	
Superficie	No At. Superficie	a	b	Área (axb)	E. bulk [eV]	E. slap [eV]	E. sup [eV]	E. sup x16 [eV]
100	64	11.6	11.6	134.6	-246.4	-221.5	0.09	1.48
110	71	12.3	8.7	107.0	-273.3	-252.8	0.10	1.54
111	64	11.6	10.0	116.5	-246.4	-226.9	0.08	1.34
321	64	13.0	9.71	125.9	-246.4	-221.8	0.10	1.56
32-1	64	10.0	12.5	125.9	-246.4	-222.6	0.09	1.51

Esta investigación examina varias superficies sólidas (100, 110, 111, 321 y 32-1) para destacar el papel de un metabolito de selenio (SeCH_3) en el control de las fuerzas de dispersión y mejorar la comprensión de las interacciones intra e intermoleculares con los átomos de oro.

Al analizar los resultados obtenidos con en la *Tabla 5.2*, se puede observar que con 4 slaps la energía superficial obtenida para cada sistema es muy similar a la energía experimental superficial ($-1,54 \text{ J m}^{-2}$) (Morales-Vidal et al., 2019), con un delta aproximado de 0.05 [eV] por lo tanto, se confirma que con 4 slabs el cálculo es representativo del sistema y sería óptimo y no sería necesario trabajar con 5 slabs, pues se requerirían más recursos para el cálculo, y no se utilizaría con 3 slabs pues aunque sea más económico en recursos el cálculo, estaría más alejado de la energía experimental.

Además, en la Figura 5.3, se han incorporado las unidades centrales para evaluar la transferencia de carga y energía en superficies de oro, incluidos los ligandos del Selenio ($X = \text{Se}$; $R = \text{CH}_3$).

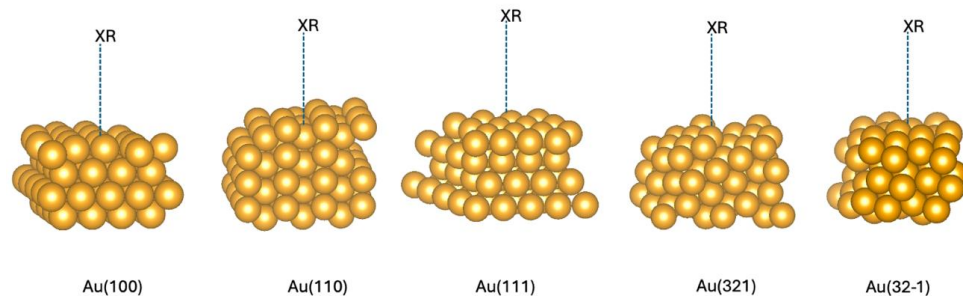


Figura 5.3: Las superficies de oro con complejos de Au- XR. ($X = \text{Se}$ y $R = \text{CH}_3$).

Una vez se tiene la energía superficial se procede a calcular la energía de interacción entre las superficies de oro y las unidades XR, (X = Se y R=CH₃), utilizando para ello la Ecuación 3.2: Energía de estabilización. Extraído de (Kresse & Hafner, 1993).

Para esta se deben considerar la energía total del sistema en su forma compleja, donde el sólido y el metabolito están unidos o interactuando entre sí ($\Delta E_{Complejo}$), Energía del sólido en su estado aislado (ΔE_{Oro}), energía del metabolito en su estado aislado es decir sin interacción con el sólido (ΔE_{Se-R}). Teniendo este dato se pueden obtener las energías de interacción totales ($\Delta E_{int}(PBE-D3)$), para conocer cuál es la contribución de dispersión ($\Delta E_{int}(PBE)$), en el sistema y su porcentaje. Al tener esta información se procede a construir la *Tabla 5. 2*, en la cual se muestran las energías de interacción entre superficies de oro y unidades X-R, donde X = Se; R = CH₃. Las energías enumeradas corresponden a las energías de interacción totales ($\Delta E_{int}(PBE-D3)$) y sin la contribución de dispersión ($\Delta E_{int}(PBE)$). Se incluye en la última columna el porcentaje del término de dispersión. Todas las energías están en [eV].

Tabla 5.2 *Energías de interacción entre superficies de oro y unidad X-R*

Au-Sistemas	Se		
	$\Delta E_{int} PBE - D3$	$\Delta E_{int} PBE$	% Dispersión
Au100 X – CH ₃	0,0751	0,7845	-
Au110 X – CH ₃	0,6765	1,3718	-
Au111 X – CH ₃	0,3697	1,1569	-
Au321 X – CH ₃	-0,7378	-0,1893	74,3
Au32 – 1 X – CH ₃	-0,7994	-0,2396	70,0

5.1.2 Cálculos con Oro y Modelo de Proteína

Como se mencionó anteriormente la oncoproteína antiapoptótica elegida se llama: C-Flip y está registrada con el código: 3H13, (Protein Data Bank, s.f.) al revisar su secuencia de la cadena “A”, se encuentra que en esta se presentan dos aminoácidos

de cisteína (C), los cuales se encuentran relativamente cerca, como se aprecia en la Figura 5.4, (Protein Data Bank, 2009)

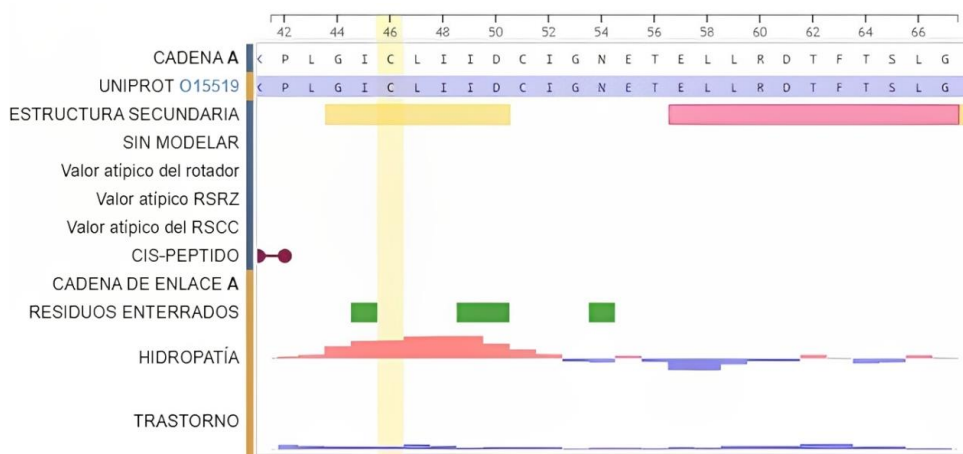


Figura 5.4: Visualización de un fragmento de la proteína llamada C-Flip. Fragmento de interés de la cadena "A" entre el aminoácido # 46 (C) y el # 51(C), de la proteína C-Flip. Extraído de (Protein Data Bank, 2009.)

Conociendo el segmento de interés se procede a elaborar en Gauss View una representación digital del mismo, a partir de la secuencia mencionada anteriormente. El modelo construido se envía a optimizar en el supercomputador Leftraru del NLHPC, dando como resultado la siguiente optimización Figura 5.5:

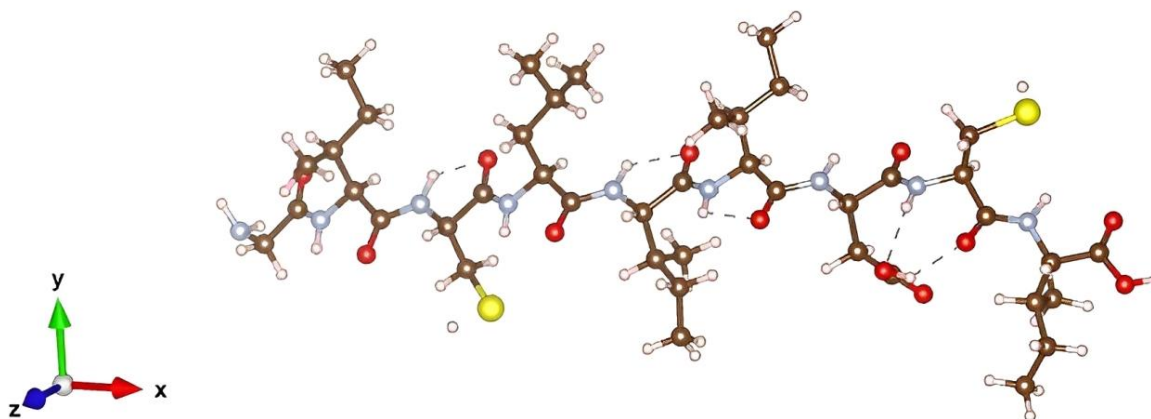


Figura 5.5: Fragmento de estructura de la proteína C-Flip optimizada. Este modelo representa los átomos de la siguiente manera: hidrógeno=blanco, carbono=café, nitrógeno=azul, oxígeno=rojo, selenio=amarillo.

Por términos prácticos el modelo anterior se reduce a un modelo más simple que simula la proteína (MSP), este utiliza únicamente las dos cisteínas del modelo, que

ahora se encuentran unidas, formando una doble cisteína. Este modelo que simula a la oncoproteína C-Flip, es creado en el programa Gauss View, el modelo representa los átomos de la siguiente manera: hidrógeno=blanco, carbono=gris, nitrógeno=azul, oxígeno= rojo, selenio=amarillo y da como resultado la disposición de la Figura 5.6.

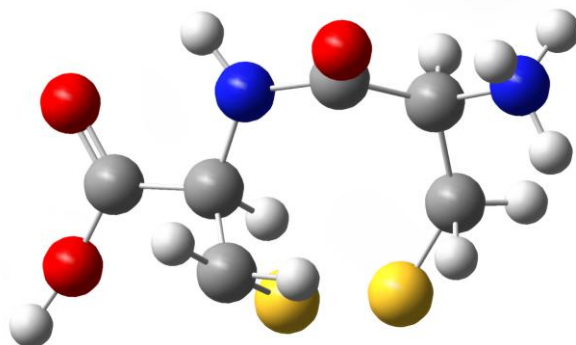


Figura 5.6: Modelo simplificado de proteína (MSP). Creado con dos cisteína en Gauss View

Se inicia depositando el (MSP) en cada una de las cinco superficies de oro optimizadas (100), (110), (111), (321) y (32-1). La manera de ubicar el MSP sobre las superficies de oro se basa en el artículo (Morales Vidal et al., 2019, pag:13760), en el cual se muestra la configuración “A2” como la más adecuada. En esta configuración se deposita una cisteína sobre una superficie de oro, a través de su tior (SH), haciendo que quede unida por medio del átomo de azufre (S) a la superficie de oro, lo que deja libre el átomo de hidrógeno (H) sobre la superficie de oro (Au).

Para determinar en que posición se ubicaría el MSP (Modelo Simplificado de Proteína) con metabolito y el MSPC (Modelo Simplificado de Proteína Ciclado), se consideran los resultados de los artículos escritos por : Morales Vidal et al. (Morales-Vidal et al., 2019), y Miranda Rojas & Mendizábal, (Miranda-Rojas & Mendizabal, 2020), los cuales coinciden en afirmar que la posición “TOP A2”, como se muestra en la Figura 5.7. siendo esta es la configuración más estable cuando se deposita una cisteína sobre una superficie de oro, y dado que el MSP se construye a partir de la unión de dos Cisteínas, y que el sistema es neutro, cobran gran relevancia los resultados de estos dos artículos pues permiten evitar fallos en el proceso de construcción del sistema .

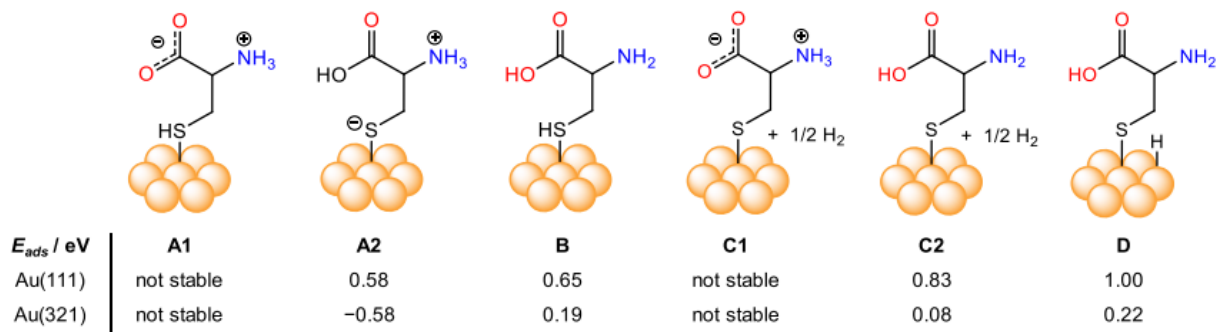


Figura 5.7: Espacio configuracional de L-cisteína absorbida en superficies seleccionadas. Au(111) and Au(321). Extraído de (Morales Vidal et al., 2019)

5.1.3 Cálculos Mecanismo #1: Oro con MSP y MSPC (sin metabolito).

Proceso a): Una vez depositada el MSP sobre las superficies de oro (oro=Naranja), los archivos generados son enviados a optimizar, obteniendo como resultado la posición más favorable en la cual se deben ubicar los átomos, así como los niveles de energía de estabilización para cada uno de los sistemas en las cinco superficies, obteniendo como resultado la ubicación “TOP” del MSP a una distancia aproximada de 2,0 Å de la superficie de oro, siendo esta disposición el primer proceso del “Mecanismo #1” de cierre de las terminaciones tioles. Esto en cada una de las cinco superficies (100), (110), (111), (321) y (32-1).

Proceso b): El segundo proceso del mecanismo de cierre de las terminaciones tiol, (sin metabolito SeCH_3) que ocurre en el modelo de la proteína sobre oro, consiste en realizar la ciclación del MSP en sus átomos de Azufre (S), dejando los dos hidrógenos (H) de los tioles (SH) sueltos sobre la superficie de oro. Una vez optimizados los archivos, dan como resultado el modelo simple de proteína, pero ahora ciclado (MSPC) ubicado a la misma distancia anterior, aproximada de 2,0 Å de la superficie del oro (Au). Esto en cada una de las cinco superficies (100), (110), (111), (321) y (32-1).

Proceso c): El tercer proceso que se estudia en el modelo de oro con el MSP (sin el metabolito) parte desde los archivos optimizados del proceso anterior, en el cual ya el MSP se encuentra ciclado ósea que ya es MSPC. En este proceso el MSPC se

aleja de la superficie de oro a una distancia aproximada de 8 Å desconectándose así del oro (Au). Se envían a optimizar los nuevos archivos para poder obtener la energía del nuevo sistema y la disposición de los mismos, siendo el mismo proceso en cada una de las cinco superficies (100), (110), (111), (321) y (32-1).

5.1.4 Cálculos Mecanismo #2: Oro, Modelo de Proteína y Metabolito (SeCH₃).

La Segunda variación del mecanismo de cierre de las terminaciones tiol con el modelo de proteína (MSP) y oro (Au), consiste en agregar un metabolito de Selenio (SeCH₃), que se una a los dos azufres (S), dejando los dos hidrógenos (H) de los tioles (SH) sueltos sobre la superficie de oro.

Proceso A): El primer proceso del “Mecanismo #2” de cierre de las terminaciones tiol, se inicia depositando el metabolito (SeCH₃), sobre la superficie de oro (Au) a una distancia aproximada de 2 Å y buscando siempre de que el selenio (Se), quede de manera “Top” sobre un átomo de oro (Au). Es necesario también incorporar un átomo de hidrógeno (H) para que el sistema sea neutro. Este proceso se realiza en cada una de las superficies de oro (100), (110), (111), (321) y (32-1).

Proceso B): El segundo proceso del mecanismo #2 de cierre de las terminaciones tiol, parte desde los archivos optimizados del proceso anterior, en el cual se optimizó el metabolito (SeCH₃) sobre la superficie de oro (Au). Se procede ahora a depositar el MSP cerca del metabolito (SeCH₃), a una distancia aproximada de 4 Å. Este proceso se realiza en cada una de las superficies de oro (100), (110), (111), (321) y (32-1).

Proceso C): El tercer proceso del mecanismo #2 de cierre de las terminaciones tiol, consiste en disminuir la distancia entre el metabolito (SeCH₃) y el MSP añadido en el proceso anterior. Se ubica el MSP sobre el metabolito, haciendo que el átomo de azufre (S) del MSP más cercano al doble enlace, quede justo sobre el átomo de selenio (Se) del metabolito, en posición top con una distancia aproximada entre ellos

de 4 Å, lo que inducirá a que se cree un enlace formando un compuesto entre el metabolito y el MSP. Este proceso se realiza en cada una de las superficies de oro (100), (110), (111), (321) y (32-1).

Proceso D): El cuarto proceso del mecanismo #2 de cierre de las terminaciones tiol, se realiza alejando de la superficie de oro (Au), el compuesto de (SeCH₃) y (MSP) formado en el proceso anterior. La distancia entre el átomo de selenio (Se) del compuesto y la superficie de oro será de aproximadamente de 8 Å. Este proceso se realiza en cada una de las superficies de oro (100), (110), (111), (321) y (32-1).

5.1.5 Elaboración de tablas de energía de superficial

Dado que ahora se tiene la optimización de todos los sistemas anteriores, se pueden obtener las energías superficiales de cada uno, y reflejar esta información en tablas, para posteriormente comparar los datos y determinar cuál es el más estable en cada una de las superficies, este dato correspondería a el número más negativo de cada sistema, pues el hecho de que sea negativo indica que la reacción requiere menos energía para que ocurra, por lo tanto es más favorable que ocurra, y por el contrario, cuando el número resulta ser positivo significa que se necesita energía para que la reacción ocurra, por lo que es poco favorable que ocurra..

5.2. Energías mecanismo #1 con Oro y (MSP) (sin metabolito).

La información de la energía obtenida, de los datos OUTCARS tras la optimización de cada sistema se recopila en la siguiente Tabla 5.3

Tabla 5.3 Energías obtenidas de los OUTCARS del mecanismo#1

Especie	Distancia en [Å] aproximada hasta la superficie de oro	Energía [eV] de cada Superficie				
		100	110	111	321	32-1
Au	-	-221.5	-252.8	-226.9	-221.8	-222.6
MSP	-	-141.0	-140.9	-141.0	-140.9	-140.9
Au+MSP	2	-360.5	-387.7	-364.9	-358.9	-354.3
Au+MSPC	2	-347.2	-384.0	-359.9	-355.1	-356.4
MSPC	2	-131.8	-132.1	-131.8	-131.8	-131.6
MSPC	8	-131.8	-132.1	-131.8	-131.8	-131.6
AuMSPC	8	-353.4	-384.9	-358.8	-353.7	-354.2

Con los datos obtenidos de la tabla anterior se procede a calcular la energía de estabilización de cada sistema para lo cual se empleará la Ecuación 3.2 y se llevan los datos obtenidos a la Tabla 5. 4

Tabla 5.4 Deltas de energías superficiales calculadas del mecanismo#1

Energía de los sistemas [Ev]	Distancia en [Å] aproximada hasta la superficie de oro	Energía de cada superficie [eV]				
		100	110	111	321	32-1
$\Delta E = Au - Au$	-	0	0	0	0	0
$\Delta E = (Au+MSP) - (MSP+Au)$	2	2,05	6,03	3,05	3,84	9,20
$\Delta E = (Au+MSPC) - (MSP)$	2	13,32	3,63	4,98	3,75	-2,13
$\Delta E = (Au+MSPC) - (MSPC+Au)$	8	-0,0465	-0,0404	-0,0391	-0,0310	-0,0244

5.3 Energías mecanismo #2 con Oro, (MSP) y metabolito.

Al igual que con el mecanismo #1 se recopila en una tabla la información de la energía obtenida de los datos OUTCARS tras la optimización de cada sistema.

Tabla 5.5 Energías obtenidas de los OUTCARS del mecanismo#2

Especie	Distancia en [Å] aproximada hasta la	Energía [eV] de cada Superficie				
		100	110	111	321	32-1
Au	-	-221,5	-252,8	-226,9	-221,8	-222,6
Au+SeHCh3	-	-247,9	-278,6	-253,1	-249,1	-249,9
SeHCH3	-	-26,5	-26,5	-26,5	-26,5	-26,5
Au+SeHCh3+MSP	4	-384,2	-419,7	-394,3	-390,0	-391,0
MSP	2	-135,9	-140,9	-140,9	-140,8	-140,8
Au-SeHCh3 + MSPC	2	-381,2	-417,8	-391,1	-387,1	-387,8
SeHCh3+ MSP	2	-158,6	-163,6	-163,5	-163,4	-163,4
Au +SeHCh3+MSP	8	-380,3	-426,2	-391,6	-387,6	-386,4
Se-H-Ch3-2Cis	8	-155,7	-161,0	-161,7	-165,0	-164,2

Al igual que con el mecanismo #1, para el mecanismo #2 se utilizan los datos de la tabla anterior Tabla 5.5 y se calcula la energía de estabilización de cada sistema empleando la Ecuación 3.2, y se llevan los datos obtenidos a la Tabla 5.6

Tabla 5.6 Energías superficiales calculadas del mecanismo#2

Energía de los sistemas	Distancia en Å aproximada hasta la superficie de oro	Energía [eV] de cada Superficie				
		100	110	111	321	32-1
$\Delta E = Au - Au$	-	0,00	0,00	0,00	0,000	0,000
$\Delta E = Au-SeHCH3$	2	0,0751	0,676	0,370	-0,738	-0,799
$\Delta E = Au-SeHCH3-MSP$	2	-0,358	-0,195	-0,398	-0,204	-0,333
$\Delta E = Au-SeHCH3-MSP$	2 (Con enlace Metilo-MSP)	2,94	1,83	3,21	2,97	3,25
$\Delta E = Au-SeHCH3-MSP$	8 (Con enlace Metilo-MSP)	-3,14	-12,4	-3,01	-0,809	0,333

5.4 Gráficos de energías de estabilización de los mecanismos

Teniendo los valores de la *Tabla 5.5* Se procede a realizar los gráficos mostrados en la Figura 5.8, Figura 5.9, Figura 5.10, Figura 5.11 y Figura 5.12 y con la *Tabla 5.6* Se procede a realizar los gráficos mostrados en la Figura 5.13, Figura 5.14, Figura 5.15, Figura 5.16 y Figura 5.17 ; que indican si se puede pasar de un proceso a otro fácilmente, lo que se evidencia si el dato es un número negativo, o si por el contrario el proceso no es favorable que se realice, pues requiere de energía para llevarse a cabo, lo cual ocurre al presentarse niveles de energía muy positivos. Y

5.4.1 Mecanismo #1 con Oro y (MSP) (sin metabolito).

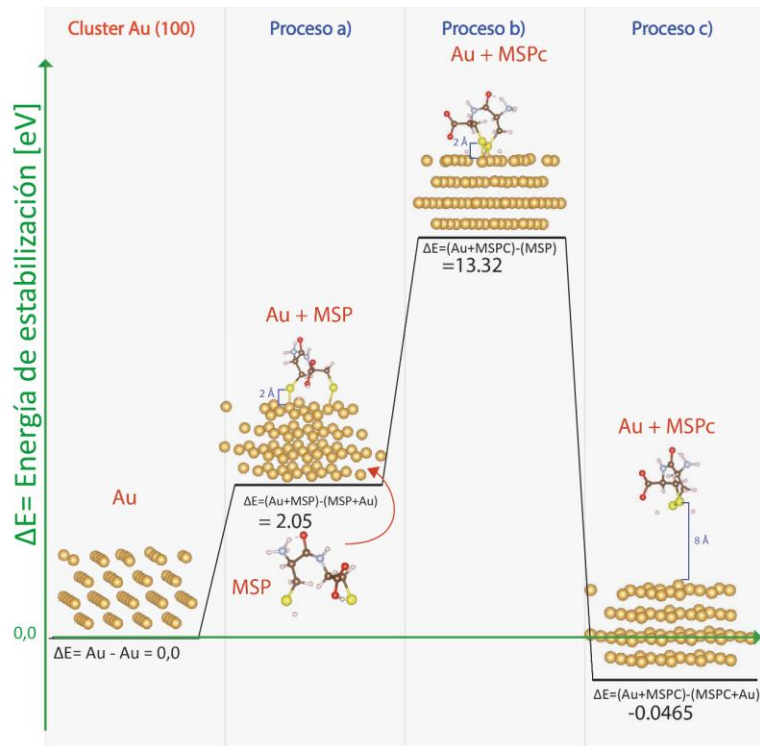


Figura 5.8: Gráfico de energía de estabilización del mecanismo sin metabolito Superficie (100). Variaciones de energía calculadas evidencian la baja factibilidad de los procesos a) y b), mientras el proceso c) muestra estabilización tras el reordenamiento atómico, sugiriendo que el mecanismo #1 para la superficie (100) es factible y energéticamente favorable.

Los modelos creados representan los átomos de la siguiente manera: hidrógeno=blanco, carbono=café, nitrógeno=azul, oxígeno=rojo, oro=amarillo.

Como se aprecia en la Figura 5.8, una vez se tiene la superficie (100), y se coloca el MSP sobre esta superficie a una distancia de 2 \AA , se procede a calcular el delta de la energía entre el sistema anterior y el nuevo, el resultado obtenido es **2.05 [eV]**, lo que indica que el **Proceso a)** es poco factible que ocurra, pues, aunque se agregan átomos al bulk y hay más electrones, las interacciones no resultan ser estables, con respecto al sistema anterior (Au).

Al comparar el proceso a) con el segundo proceso, **Proceso b)** donde se da la ciclación del MSP en sus átomos de azufre, se observa un delta de la energía entre el sistema anterior y el nuevo, considerablemente más positivo, el resultado obtenido es **13.32 [eV]**, lo que indica que el **Proceso b)**, es incluso menos factible que ocurra que el proceso a); esto se debe a que acá se efectúa un reordenamiento de los átomos para que ocurra la ciclación, por lo que se requiere energía para este proceso. Finalmente, al calcular el delta entre el sistema del Proceso b), y el sistema del **Proceso c)**, se observa que el número es negativo: **-0.0465 [eV]**, lo que indicaría que una vez terminada la fase de reordenamiento el sistema efectivamente se estabiliza, lo que indica que es factible que el proceso ocurra y por consiguiente el mecanismo#1 para la superficie (100).

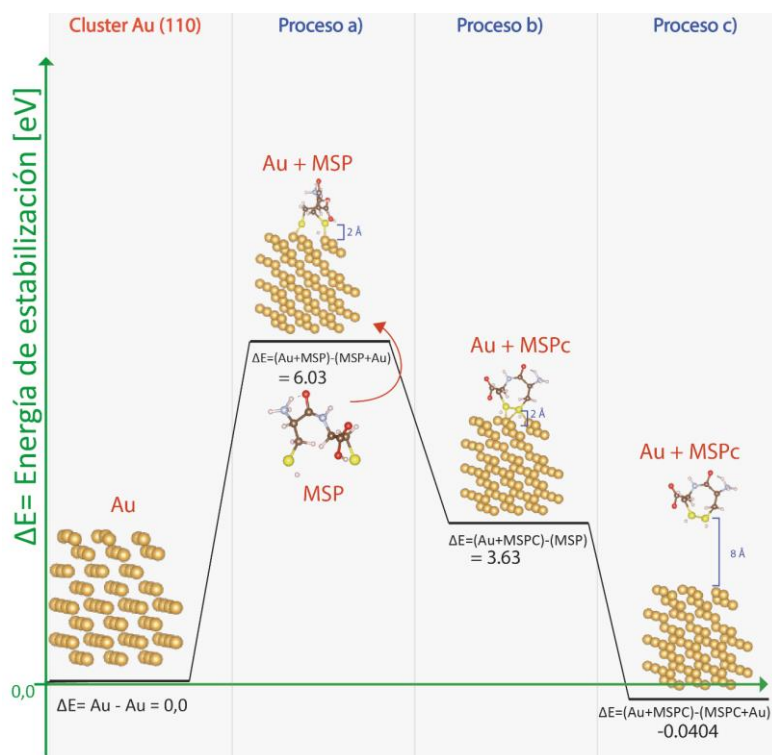


Figura 5.9: Gráfico de energía de estabilización del mecanismo sin metabolito Superficie (110). Se analizan tres procesos en la superficie (110). El proceso a) muestra un delta de energía de 6.03 eV, indicando baja factibilidad. El proceso b) presenta 3.63 eV, siendo más factible pero aún positivo. Finalmente, el proceso c) muestra energía negativa (-0.0404 eV), indicando estabilización y factibilidad del mecanismo #1 para la superficie (110).

Por medio de la Figura 5.9, se puede ahora analizar la superficie (110). Se coloca el MSP sobre la superficie de oro a una distancia de 2 Å, se calcula el delta de la energía entre el sistema anterior y el nuevo, el resultado obtenido es: **6.03 [eV]**, por lo que el **Proceso a)** es poco factible que ocurra, pues, aunque se agregan átomos al bulk y hay más electrones, las interacciones no resultan ser estables, con respecto al sistema anterior (Au).

Al comparar el proceso a) con el segundo proceso, **Proceso b)** donde se da la ciclación del MSP en sus átomos de azufre, se observa un delta de la energía entre el sistema anterior y el nuevo, algo más negativo, el resultado obtenido es: **3.63 [eV]**, mostrando que el **Proceso b)**, es más factible que ocurra que el proceso a), o el **Proceso b)**, de la superficie (100) analizada anteriormente, pero continua siendo un número igualmente positivo, debido al reordenamiento de los átomos para que ocurra la ciclación, y su respectivo requerimiento de energía hace poco factible que este proceso ocurra. Finalmente, al calcular el delta entre el sistema del Proceso b), y el sistema del **Proceso c)**, se observa que el número desciende notablemente, siendo negativo: **-0.0404[eV]**, y muy cercano al delta del proceso c) de la superficie (100). Este dato permite concluir que una vez terminada la fase de reordenamiento, el sistema efectivamente se estabiliza, lo que indica que es factible que el proceso ocurra, y por consiguiente el mecanismo#1 para la superficie (110).

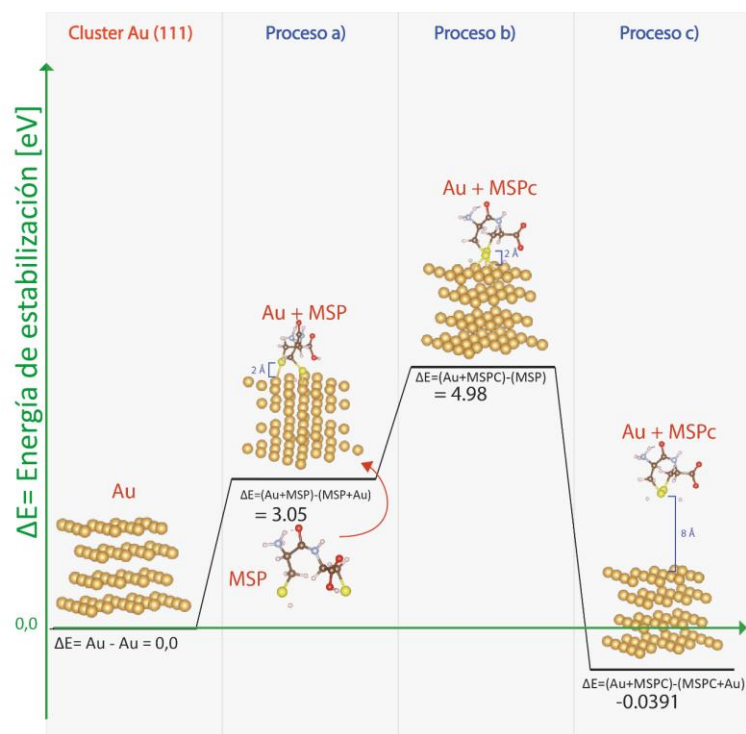


Figura 5.10: Gráfico de energía de estabilización del mecanismo sin metabolito Superficie (111). El proceso a) muestra un delta de energía de 3.05 eV, indicando escasa factibilidad. El proceso b), con ciclación en átomos de azufre, presenta un delta mayor (4.98 eV), también poco factible. El proceso c) presenta energía negativa (-0.0391 eV), lo que indica la estabilización y factibilidad del mecanismo #1 para la superficie (111).

Una vez se tiene el cluster de oro de la superficie (111), y se coloca el MSP sobre esta superficie a una distancia de 2 Å, como se ve en la Figura 5.10, se procede a calcular el delta de la energía entre el sistema anterior y el nuevo, el resultado obtenido es **3.05 [eV]**, lo que indica que el **Proceso a)** es poco factible que ocurra, pues, aunque se agregan átomos al bulk y hay más electrones, las interacciones no resultan ser estables, con respecto al sistema anterior (Au).

Al comparar el sistema del proceso a) con el sistema del segundo proceso, **Proceso b)** donde se da la ciclación del MSP en sus átomos de azufre, se observa un delta de la energía entre el sistema anterior y el nuevo, considerablemente más positivo, el resultado obtenido es **4.98 [eV]**, que si bien muestra un comportamiento similar al ocurrido en la superficie (100) pero con un delta menor; al ser un número igualmente positivo indicaría que el **Proceso b)**, es poco factible que ocurra; esto se debe a que

acá se presenta un reordenamiento de los átomos para que ocurra la ciclación, por lo que se requiere energía para este proceso. Finalmente, al calcular el delta entre el sistema del Proceso b), y el sistema del **Proceso c)**, se observa que el número es negativo: **-0.0391 [eV]**, por lo que una vez terminada la fase de reordenamiento el sistema si se estabiliza, haciendo factible que el proceso ocurra y por consiguiente el mecanismo#1 para la superficie 111.

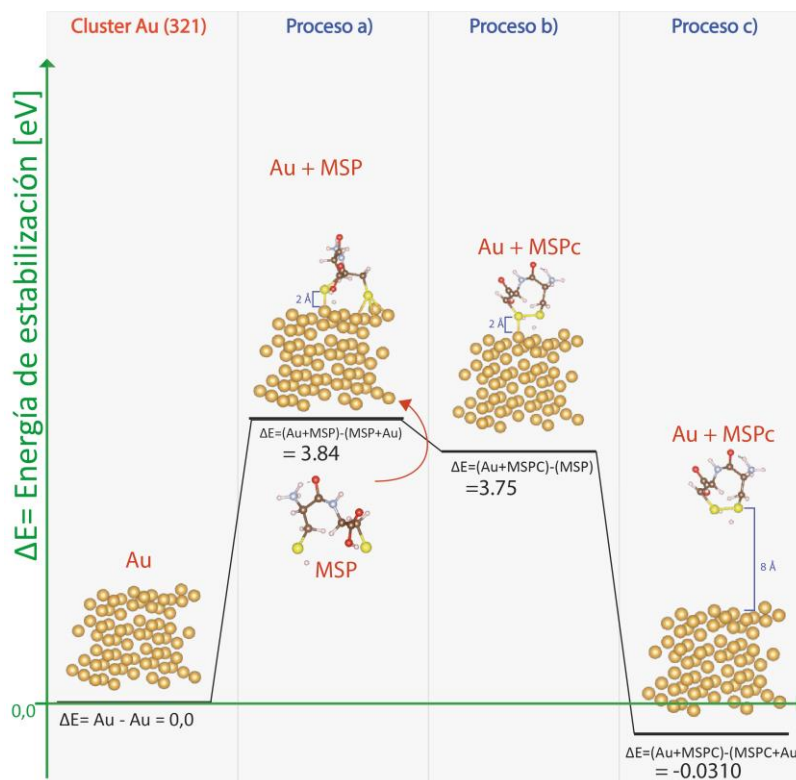


Figura 5.11: Gráfico de energía de estabilización del mecanismo sin metabolito Superficie (321). El proceso a) muestra un delta de energía de 3.84 eV, indicando baja factibilidad. El proceso b) presenta un valor levemente menor (3.75 eV) pero aún muestra poca factibilidad. Finalmente, el proceso c), con delta negativo (-0.0310 eV), indica estabilización y factibilidad del mecanismo #1 para esta superficie.

Al observar la gráfica de la Figura 5.11, acerca de la superficie (321), se puede apreciar una cierta similitud con el comportamiento de la gráfica de la superficie (110) pero con bastante diferencia en sus datos. Se coloca el MSP sobre la superficie de oro a una distancia de 2 Å, se calcula el delta de la energía entre el sistema anterior y el nuevo sistema; el resultado obtenido es: **3.84 [eV]**, que si bien es menor al obtenido en la superficie (110), (donde era de 6.03432355 [eV]), continua siendo un

número positivo, por lo que el **Proceso a)** es poco factible que ocurra, pues, aunque se agregan átomos al bulk y hay más electrones, las interacciones no resultan ser estables, con respecto al sistema anterior (Au).

Al comparar el proceso a) con el segundo proceso, **Proceso b)** donde se da la ciclación del MSP en sus átomos de azufre, se observa un delta de la energía entre el sistema anterior y el nuevo, tan solo un poco más negativo, el resultado obtenido es: **3.75 [eV]**, mostrando que el delta del **Proceso b)**, es más negativo que el delta del proceso a), pero al ser un número igualmente positivo, a causa del reordenamiento de los átomos para que ocurra la ciclación, la cual requiere de energía no es factible que ocurra este proceso. Finalmente, al calcular el delta entre el sistema del Proceso b), y el sistema del **Proceso c)**, se observa que el número desciende considerablemente, siendo negativo: **-0.0310 [eV]**, y muy cercano al delta del proceso c) de la superficie (111). Este resultado permite concluir que una vez terminada la fase de reordenamiento, el sistema efectivamente se estabiliza, lo que indica que es factible que el proceso ocurra, y por consiguiente el mecanismo#1 para la superficie (321).

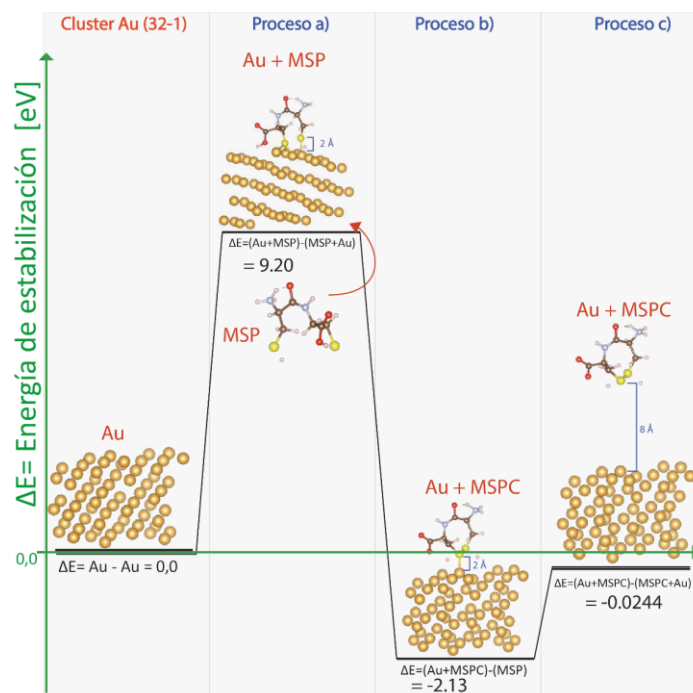


Figura 5.12: Gráfico de energía de estabilización del mecanismo sin metabolito Superficie (32-1). El proceso a) presenta un delta de energía de 9.20 eV, indicando poca factibilidad. El proceso b), con ciclación del MSP en átomos de azufre, tiene un delta negativo significativo (-2.13 eV), sugiriendo alta factibilidad. El proceso c) muestra estabilización con delta negativo (-0.0244 eV), confirmando la viabilidad del mecanismo #1 para esta superficie.

Una vez se tiene el cluster de oro de la superficie (32-1), y se coloca el MSP sobre esta superficie a una distancia de 2 Å, como se ve en la Figura 5.12, se procede a calcular el delta de la energía entre el sistema anterior y el nuevo, el resultado obtenido es **9.20 [eV]**, notablemente mayor a los deltas obtenidos en este proceso para las anteriores superficies, lo que indica que el **Proceso a)** es poco factible que ocurra, pues, aunque se agregan átomos al bulk y hay más electrones, las interacciones no resultan ser estables, con respecto al sistema anterior (Au).

Al comparar el sistema del proceso a) con el sistema del segundo proceso, **Proceso b)** donde se da la ciclación del MSP en sus átomos de azufre, se observa un delta de la energía entre el sistema anterior y el nuevo, considerablemente más negativo, el resultado obtenido es: **-2.13 [eV]**, siendo no solo el dato más negativo entre los deltas de esta superficie (32-1), sino que además es el delta más negativo si se compara con todos los procesos de las superficies anteriormente mostradas, por lo que es

factible que ocurra, lo que puede deberse a que la (32-1) es una superficie quiral, y a pesar de que hay un reordenamiento de los átomos para que ocurra la ciclación, la cual requiere de energía, las interacciones resultan ser estables, con respecto al sistema anterior. Finalmente, al calcular el delta entre el sistema del Proceso b), y el sistema del **Proceso c)**, se observa que el número asciende un poco sin llegar a ser positivo, **-0.0244 [eV]**. Este resultado permite concluir que una vez terminada la fase de reordenamiento, el sistema efectivamente se estabiliza, lo que indica que es factible que el proceso ocurra, y por consiguiente el mecanismo#1 para la superficie (32-1).

5.4.2 Mecanismo #2 con Oro, (MSP) y metabolito.

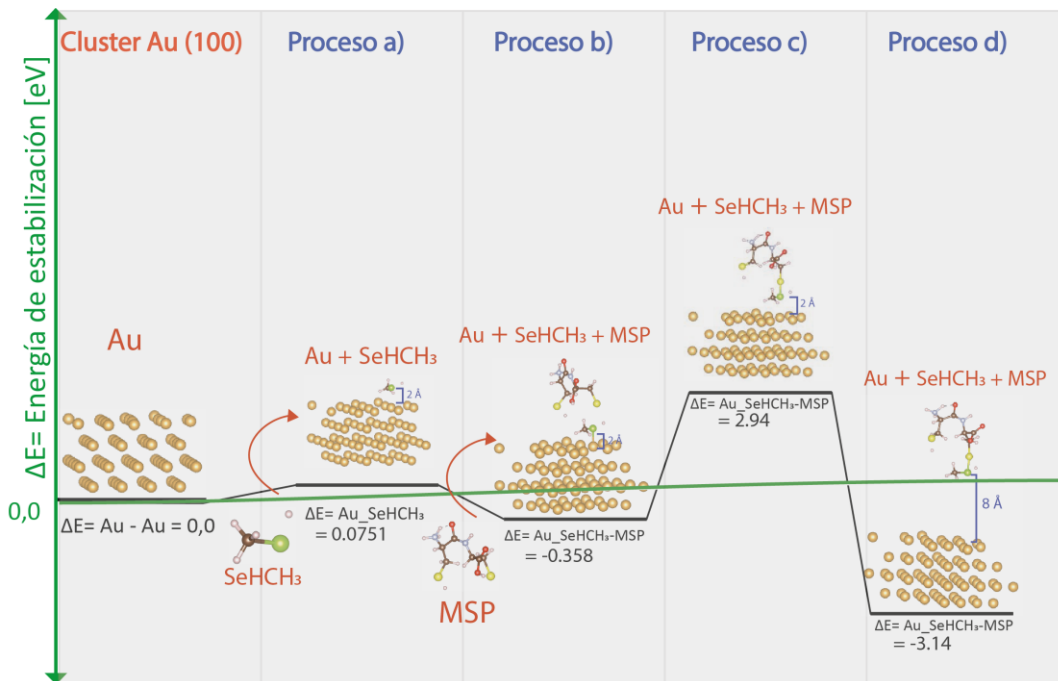


Figura 5.13: Gráfico de energía de estabilización del mecanismo con metabolito Superficie (100). Se muestra la interacción del metabolito (SeHCH3) sobre la superficie (100) de oro. El Proceso a) presenta delta energético positivo (0.0751 eV), indicando baja factibilidad. El Proceso b) es factible con delta negativo (-0.358 eV). El Proceso c) requiere energía (2.94 eV), siendo poco probable; mientras que el Proceso d), con delta muy negativo (-3.14 eV), indica estabilización y mayor estabilidad que el mecanismo #1, favoreciendo la ocurrencia del proceso y confirmando el mecanismo #2 para la superficie (100).

Los modelos creados representan los átomos de la siguiente manera: hidrógeno=blanco, carbono=café, nitrógeno=azul, oxígeno=rojo, selenio=verde, oro=amarillo.

En la Figura 5.13, se muestra como después de tener el cluster de oro de la superficie (100), y se coloca el metabolito (SeHCH_3) sobre esta superficie a una distancia de 2 Å, se procede a calcular el delta de la energía entre el sistema anterior y el nuevo, el resultado obtenido es: **0.0751 [eV]**, un número positivo, por lo que el **Proceso a)** es poco factible que ocurra, pues, aunque se agregan átomos al bulk y hay más electrones, las interacciones no resultan ser tan estables, con respecto al sistema anterior (Au). Ahora para el **Proceso b)**, Se deposita el MSP cerca del metabolito (SeCH_3), a una distancia aproximada de 4 Å, y se calcula el delta de la energía entre el sistema anterior y el nuevo, el resultado obtenido es **-0.358 [eV]**, un número negativo, por lo que el **Proceso b)** es factible que ocurra, pues las interacciones resultan ser estables al comparar el proceso b) con el sistema del Proceso a).

Se pasa ahora al **Proceso c)**, en el cual se disminuye la distancia entre el metabolito (SeCH_3) y el MSP añadido en el proceso anterior induciendo a la creación de un enlace que forma un compuesto entre el metabolito (SeCH_3) y el MSP. El cálculo de la energía del **Proceso c)**, con respecto al sistema anterior entrega un resultado de: **2.94 [eV]**, que, al ser un número positivo, a causa del reordenamiento de los átomos para que ocurra el enlace, requiere de energía, por lo que no es factible que ocurra este proceso.

Finalmente, se llega al **Proceso d)**. En este proceso se aleja de la superficie de oro (Au) el compuesto de (SeCH_3) y (MSP), formado en el proceso anterior. La distancia entre el átomo de selenio (Se) del compuesto y la superficie de oro será de aproximadamente de 8 Å. Al calcular el delta del **Proceso d)** con respecto al al sistema anterior se observa que el número desciende a: **-3.14 [eV]**, siendo un número negativo y mucho menor en comparación a los deltas obtenidos en los procesos c) de las distintas superficies del mecanismo #1 visto anteriormente. Este resultado permite concluir que una vez terminada la fase de reordenamiento, el sistema efectivamente se estabiliza, lo que indica que es factible que el proceso

ocurra, y por consiguiente el mecanismo#2 para la superficie (100). Además, el que el delta final sea tan negativo evidencia que el mecanismo#2 es más estable que el mecanismo #1, por lo que se puede decir que la acción del metabolito favorece a la ocurrencia del proceso.

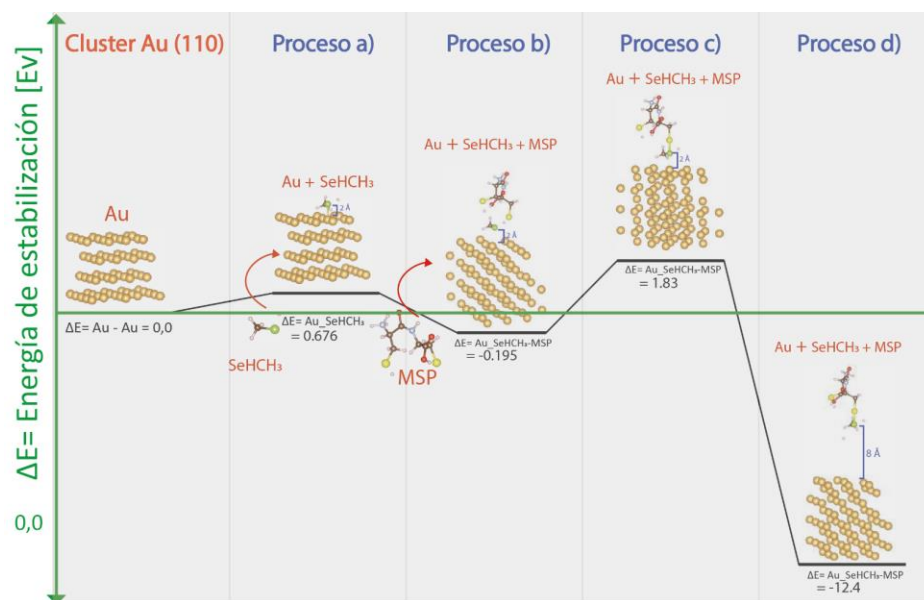


Figura 5.14: Gráfico de energía de estabilización del mecanismo con metabolito Superficie (110). Se muestra la interacción del metabolito (SeHCH_3) sobre la superficie (110) de oro. El Proceso a) presenta un delta positivo (0.676 eV), indicando baja factibilidad. El Proceso b) es factible con delta negativo (-0.195 eV). El Proceso c) muestra un delta positivo (1.83 eV), poco probable; mientras que el Proceso d), con delta muy negativo (-12.4 eV), indica estabilización y factibilidad del mecanismo #2 para esta superficie.

Una vez se tiene el cluster de oro de la superficie (110), y se coloca el metabolito (SeHCH_3) sobre esta superficie a una distancia de 2 Å, como se muestra en la Figura 5.14, se procede a calcular el delta de la energía entre el sistema anterior y el nuevo, el resultado obtenido es: **0.676 [eV]**, un número positivo, por lo que el **Proceso a)** es poco factible que ocurra, pues, aunque se agregan átomos al bulk y hay más electrones, las interacciones no resultan ser tan estables, con respecto al sistema anterior (Au). Ahora para el **Proceso b)**, Se deposita el MSP cerca del metabolito (SeCH_3), a una distancia aproximada de 4 Å, y se calcula el delta de la energía entre el sistema anterior y el nuevo, el resultado obtenido es **-0.195 [eV]**, un número negativo, por lo que el **Proceso b)** es factible que ocurra, pues las interacciones

resultan ser estables al comparar el sistema del proceso b) con el sistema del Proceso a).

Se pasa ahora al **Proceso c)**, en el cual se disminuye la distancia entre el metabolito (SeCH_3) y el MSP añadido en el proceso anterior induciendo a la creación de un enlace que forma un compuesto entre el metabolito (SeCH_3) y el MSP. El cálculo de la energía del **Proceso c)**, con respecto al sistema anterior entrega un resultado de: **1.83 [eV]**, que, al ser un número positivo, a causa del reordenamiento de los átomos para que ocurra el enlace, requiere de energía, por lo que no es factible que ocurra este proceso.

Finalmente, se llega al **Proceso d)**. En este proceso se aleja de la superficie de oro (Au) el compuesto de (SeCH_3) y (MSP), formado en el proceso anterior. La distancia entre el átomo de selenio (Se) del compuesto y la superficie de oro será de aproximadamente de 8 Å. Al calcular el delta del **Proceso d)** con respecto al al sistema anterior se observa que el número desciende a: **-12.4 [eV]**, siendo un número negativo. Este resultado permite concluir que una vez terminada la fase de reordenamiento, el sistema efectivamente se estabiliza, lo que indica que es factible que el proceso ocurra, y por consiguiente el mecanismo#2 para la superficie (110).

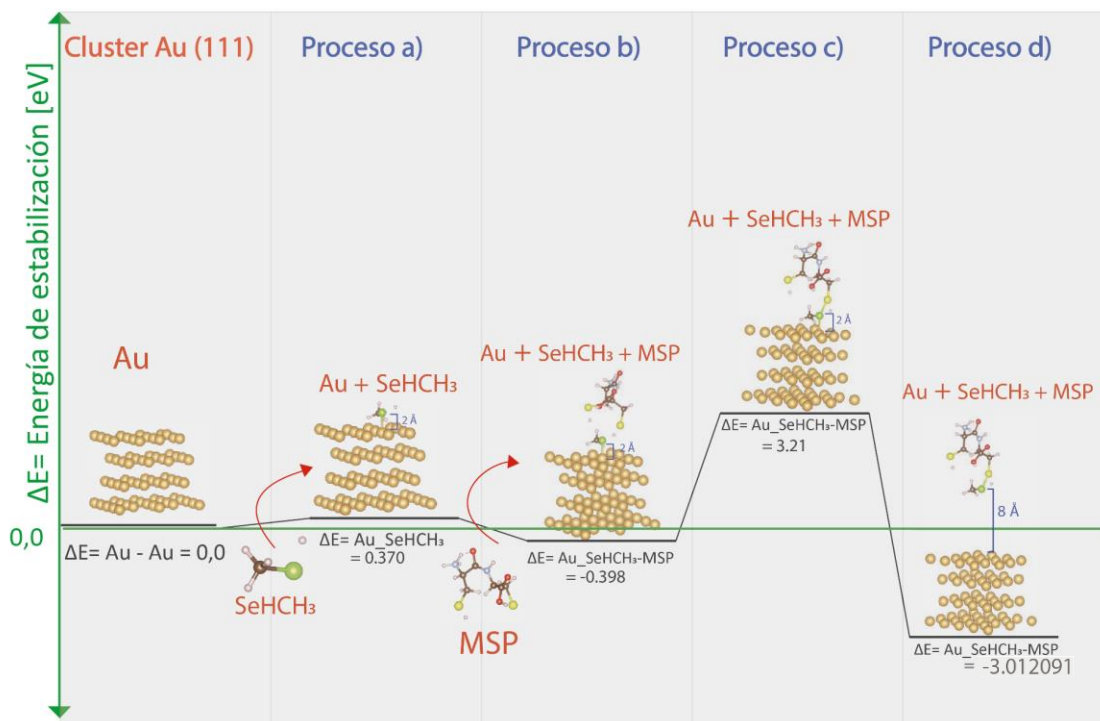


Figura 5.15: Gráfico de energía de estabilización del mecanismo con metabolito Superficie (111). Se muestra la interacción del metabolito (SeHCH3) sobre la superficie (111) de oro. El Proceso a) presenta delta positivo (0.370 eV), indicando poca factibilidad. El Proceso b) es factible con delta negativo (-0.398 eV). El Proceso c) muestra un delta positivo (3.21 eV), poco probable; Mientras que el Proceso d), con delta negativo (-3.01 eV), indica estabilización y factibilidad del mecanismo #2, sugiere que el metabolito favorece la ocurrencia del proceso.

En la Figura 5.15, se grafica el **Proceso a)** para la superficie (111), el cual consiste en depositar sobre el cluster de oro de la superficie (111), el metabolito (SeHCH₃) sobre esta superficie a una distancia de 2 Å, se procede a calcular el delta de la energía entre el sistema anterior y el nuevo, el resultado obtenido es: **0.370 [eV]**, un número positivo, por lo que el **Proceso a)** es poco factible que ocurra, pues, aunque se agregan átomos al bulk y hay más electrones, las interacciones no resultan ser tan estables, con respecto al sistema anterior (Au). Ahora para el **Proceso b)**, Se deposita el MSP cerca del metabolito (SeCH₃), a una distancia aproximada de 4 Å, y se calcula el delta de la energía entre el sistema anterior y el nuevo, el resultado obtenido es -**0.398 [eV]**, un número negativo, por lo que el **Proceso b)** es factible que ocurra, pues las interacciones resultan ser estables al comparar el sistema del proceso b) con el sistema del Proceso a).

Se procede ahora a analizar el **Proceso c)**, en el cual se disminuye la distancia entre el metabolito (SeCH_3) y el MSP añadido en el proceso anterior induciendo a la creación de un enlace que forma un compuesto entre el metabolito (SeCH_3) y el MSP. El cálculo de la energía del **Proceso c)**, con respecto al sistema anterior entrega un resultado de: **3.21 [eV]**, que, al ser un número positivo, a causa del reordenamiento de los átomos para que ocurra el enlace, requiere de energía, por lo que no es factible que ocurra este proceso.

Finalmente, se llega al **Proceso d)**. En este proceso se aleja de la superficie de oro (Au) el compuesto de (SeCH_3) y (MSP), formado en el proceso anterior. La distancia entre el átomo de selenio (Se) del compuesto y la superficie de oro será de aproximadamente de 8 Å. Al calcular el delta del **Proceso d)** con respecto al sistema anterior se observa que el número desciende a: **-3.01 [eV]**, siendo un número negativo y mucho menor en comparación al delta obtenido tanto en las superficies anteriores (100) y (110) del mecanismo#2, como en procesos c) de las distintas superficies del mecanismo #1 visto anteriormente. Este resultado permite concluir que una vez terminada la fase de reordenamiento, el sistema efectivamente se estabiliza, lo que indica que es factible que el proceso ocurra, y por consiguiente el mecanismo#2 para la superficie (111). Además, el que el delta final sea tan negativo evidencia que el mecanismo#2 es más estable que el mecanismo #1, por lo que se puede decir que la acción del metabolito favorece a la ocurrencia del proceso.

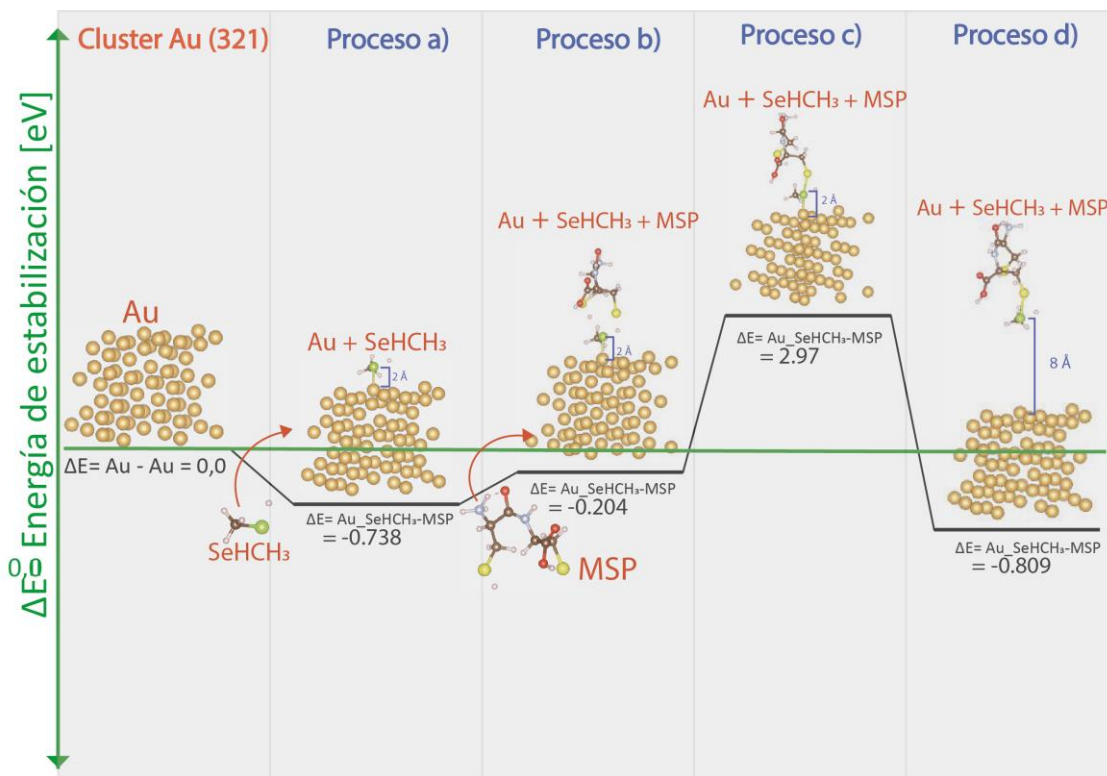


Figura 5.16: Gráfico de energía de estabilización del mecanismo con metabolito Superficie (321). Se muestra el análisis del metabolito (SeHCH₃) sobre la superficie (321) de oro. El Proceso a) presenta un delta negativo (-0.738 eV), indicando factibilidad. El Proceso b) también es negativo con delta (-0.204 eV). El Proceso c) es poco probable con delta positivo (2.97 eV). Finalmente, el Proceso d), con delta negativo (-0.809 eV), indica estabilización y factibilidad del mecanismo #2 para esta superficie.

Para analizar la superficie (321) se muestra el proceso en la en la Figura 5.16, donde se parte con el cluster de oro de esta superficie, y se coloca el metabolito (SeHCH₃) sobre la misma a una distancia de 2 Å, se procede a calcular el delta de la energía entre el sistema anterior y el nuevo, el resultado obtenido es: **-0.738 [eV]**, un número negativo, por lo que es factible que el **Proceso a)** ocurra, cabe destacar que a diferencia de las anteriores superficies, en esta (321) al depositar el metabolito el delta resultante es negativo, las interacciones resultan ser estables, con respecto al sistema anterior (Au). Ahora para el **Proceso b)**, Se deposita el MSP cerca del metabolito (SeCH₃), a una distancia aproximada de 4 Å, y se calcula el delta de la energía entre el sistema anterior y el nuevo, el resultado obtenido es **-0.204 [eV]**, un número negativo, por lo que el **Proceso b)** es factible que ocurra, pues las

interacciones resultan ser estables al comparar el sistema del proceso b) con el sistema del Proceso a).

Se pasa ahora al **Proceso c)**, en el cual se disminuye la distancia entre el metabolito (SeCH_3) y el MSP añadido en el proceso anterior induciendo a la creación de un enlace que forma un compuesto entre el metabolito (SeCH_3) y el MSP. El cálculo de la energía del **Proceso c)**, con respecto al sistema anterior entrega un resultado de: **2.97 [eV]**, que, al ser un número positivo, a causa del reordenamiento de los átomos para que ocurra el enlace, requiere de energía, por lo que no es factible que ocurra este proceso.

Finalmente, se llega al **Proceso d)**. En este proceso se aleja de la superficie de oro (Au) el compuesto de (SeCH_3) y (MSP), formado en el proceso anterior. La distancia entre el átomo de selenio (Se) del compuesto y la superficie de oro será de aproximadamente de 8 Å. Al calcular el delta del **Proceso d)** con respecto al sistema anterior se observa que el número desciende a: **-0.809 [eV]**, siendo un número negativo. Este resultado permite concluir que una vez terminada la fase de reordenamiento, el sistema efectivamente se estabiliza, lo que indica que es factible que el proceso ocurra, y por consiguiente el mecanismo#2 para la superficie (321).

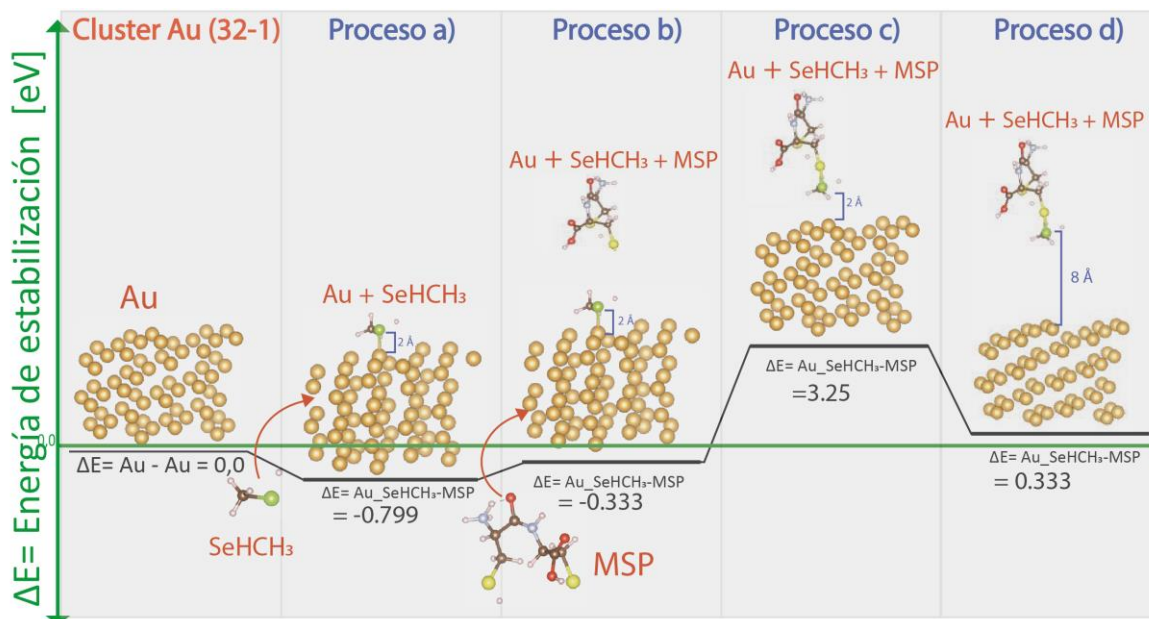


Figura 5.17: Gráfico de energía de estabilización del mecanismo con metabolito Superficie (32-1). Se muestra la interacción del metabolito (SeHCH_3) sobre la superficie (32-1) de oro. El Proceso a) presenta delta negativo (-0.799 eV), indicando factibilidad. El Proceso b) es factible con delta negativo (-0.333 eV). El Proceso c) es poco probable con delta positivo (3.25 eV). El Proceso d) presenta delta positivo (0.333 eV), indicando que el sistema no se estabiliza y el mecanismo #2 no es factible para esta superficie.

La Figura 5.17, permite analizar la superficie (32-1). Donde se parte con el cluster de oro de esta superficie, y se coloca el metabolito (SeHCH_3) sobre la misma, a una distancia de 2 Å, se procede a calcular el delta de la energía entre el sistema anterior y el nuevo, el resultado obtenido es: **-0.799 [eV]**, un número negativo, por lo que es factible que el **Proceso a)** ocurra, cabe destacar que al igual que la superficie, en esta (321) al depositar el metabolito el delta resultante es negativo, las interacciones resultan ser estables, con respecto al sistema anterior (Au). Ahora para el **Proceso b)**, Se deposita el MSP cerca del metabolito (SeCH_3), a una distancia aproximada de 4 Å, y se calcula el delta de la energía entre el sistema anterior y el nuevo, el resultado obtenido es **-0.333 [eV]**, un número negativo, por lo que el **Proceso b)** es factible que ocurra, pues las interacciones resultan ser estables al comparar el sistema del proceso b) con el sistema del Proceso a).

Se pasa ahora al **Proceso c)**, en el cual se disminuye la distancia entre el metabolito (SeCH_3) y el MSP añadido en el proceso anterior induciendo a la creación de un

enlace que forma un compuesto entre el metabolito (SeCH_3) y el MSP. El cálculo de la energía del **Proceso c)**, con respecto al sistema anterior entrega un resultado de: **3.25 [eV]**, que, al ser un número positivo, a causa del reordenamiento de los átomos para que ocurra el enlace, requiere de energía, por lo que no es factible que ocurra este proceso.

Finalmente, se llega al **Proceso d)**. En este proceso se aleja de la superficie de oro (Au) el compuesto de (SeCH_3) y (MSP), formado en el proceso anterior. La distancia entre el átomo de selenio (Se) del compuesto y la superficie de oro será de aproximadamente de 8 Å. Al calcular el delta del **Proceso d)** con respecto al sistema anterior se observa que el número desciende a: **0.333 [eV]**, siendo un número positivo. Este resultado permite concluir que, una vez terminada la fase de reordenamiento, el sistema no se estabiliza lo que indica que no es factible que el proceso ocurra, y por consiguiente tampoco el mecanismo#2 para la superficie (32-1).

5.5 Eficiencia y versatilidad del Neem en la síntesis verde de nanopartículas de oro

La síntesis de AuNPs mediante métodos verdes ha demostrado un alto potencial, especialmente cuando se emplean hojas de neem, debido a sus propiedades únicas ampliamente documentadas en la literatura científica (Tripathy et al., 2009; Pattanayak y Monalisa, 2013).

La riqueza fitoquímica de las hojas de neem, especialmente en flavonoides, terpenoides y polifenoles, proporciona agentes reductores y estabilizantes altamente eficientes que no solo permiten la obtención de nanopartículas bien definidas y homogéneas, sino que además facilitan el control del tamaño y la morfología, aspectos cruciales para aplicaciones médicas y tecnológicas pues puede producir nanopartículas que muestran buena estabilidad en solución y un comportamiento de resonancia de plasmones en la superficie, además de un cambio rápido de color y pH durante la síntesis, lo que indica

un proceso eficiente y de bajo costo resultante, frente a otros métodos que pueden requerir condiciones más estrictas de extracción o procesamiento y generar productos menos uniformes o de menor actividad biológica (pattanayak, monalisa, 2013). El neem proporciona un balance óptimo entre eficiencia, seguridad y versatilidad, por estos motivos, el uso de hojas de neem constituye una alternativa superior para la síntesis verde de nanopartículas de oro y se recomienda su estandarización en la elección de materias primas para un perfeccionamiento cuando se busca reproducibilidad, control preciso en las características del producto y un método amigable con el ambiente.

El método con hojas de neem permite la obtención de nanopartículas en los tamaños más adecuados para el uso en tratamientos cancerígenos, los cuales son de aproximadamente 17 nm (Choi et al., 2012), este tamaño de nanopartículas logra atacar citotóxicamente células cancerígenas como carcinoma pulmonar y células epidermóides. Por otro lado se debe tener en cuenta que los métodos verdes por si solos no aseguran un tamaño exacto de nanopartículas, ni tampoco el que estas presenten una superficie específica, por lo cual, si bien puede emplearse este método, es fundamental finalizar el proceso con la caracterización de las nanopartículas por medio de las técnicas de espectrofotometría lo son UV-Visible que es una técnica óptica de confirmación rápida de síntesis, no destructiva que permite monitorear cambios en la adsorción de luz conforme avanza una reacción en la formación de nanopartículas, detecta la banda de plasmón superficial; la Difracción de Rayos X (XRD) se utiliza para analizar la estructura cristalina de las nanopartículas y poder determinar los planos cristalográficos obtenidos, estima el tamaño promedio de cristales según el ensanchamiento de los picos de difracción y confirma la presencia de nanopartículas y si están bien cristalizadas; también la espectroscopia de absorción atómica (FTIR) se usa para identificar grupos funcionales orgánicos en la superficie mediante vibración molecular, Indica la presencia o ausencia de ligandos, proteínas u otros compuestos orgánicos estabilizantes adsorbidos en la superficie , a su vez ayuda a entender el mecanismo de estabilización y funcionalización superficial de las nanopartículas y finalmente se utiliza la microscopia electrónica de transmisión (TEM) la cual es una técnica de imagen de muy alta resolución que realiza

un análisis morfológico detallado además de determinar el tamaño real del producto obtenido adicionalmente permite analizar el grado de agregación, dispersión y la organización superficial. Estos métodos de caracterización proporcionan una caracterización integral, necesaria para validar la síntesis y el comportamiento físico-químico de las nanopartículas. Esto se realiza por lo menos una primera vez hasta poder estandarizar y perfeccionar el proceso para la obtención del tamaño requerido.

5.6 Descripción del método verde de síntesis sin disolventes, con hojas de Neem

En el artículo “Green synthesis of gold nanoparticles using plant extracts as reducing agents” de Elia et al. (Elia et al., 2014), se utilizan hojas de *Azadirachta indica* o *Melia azedarach* L. conocido por sus nombres más comunes como: Neem, árbol del paraíso, Melia, lila de la India, revienta caballos, jabonero de las Antillas, cinamomo y/o árbol de los rosarios, (Alvarado Ojeda et al., 2013)

Los pasos del proceso para la síntesis de nanopartículas de oro con hojas de Neem, que detalla el artículo (Shankar et al., 2004) son los siguientes: El proceso de síntesis de nanopartículas de oro utilizando la hoja de Neem consiste en preparar una infusión de hojas de Neem (*Azadirachta indica*) tomando 20 g de hojas lavadas y finamente cortadas, sobre 100 mL de agua destilada, que se hierve durante 2 minutos y luego se decanta . Luego, se expone una solución de HAuCl_4 (ácido cloroáurico) a este caldo de Neem, lo que provoca la reducción de los iones de oro y la formación de nanopartículas de oro . La síntesis es rápida, y las nanopartículas formadas son estables en solución durante varias semanas. (Shankar et al., 2004)

1. **Preparación del extracto:** Se prepara el caldo de hojas de Neem (*Azadirachta indica*) tomando 20 g de hojas completamente lavadas y finamente trituradas en un matraz, se deposita en un recipiente Erlenmeyer de 500 mL con 100 mL de agua destilada y luego hirviendo la mezcla durante 2 minutos antes de decantarla finalmente.

2. **Síntesis de nanopartículas:** Para la reducción de iones AuCl_4^- se toman 5 mL de caldo hojas de Neem para añadir a una solución acuosa de 45 mL 10^{-3} M de HAuCl_4
3. **Redispersión:** Las nanopartículas de Au sintetizadas después de 24 horas de reacción de la solución salina con el caldo de hojas de Neem se van depositando en tubos de 1,5 mL llenando hasta 12 tubos para ser cargados en la Microcentrífuga, y se repite el proceso hasta completar 3 tandas. Así la solución se purifica mediante centrifugación a 10.000 rpm durante 15 min, tras lo cual el pellet se redispersó en agua destilada (100 ml) para eliminar cualquier molécula biológica indeseada.
4. **Procesos de Monitoreo, Purificación y Caracterización:** En el proceso descrito por (Shankar et al., 2004) Incluye: Espectroscopía UV-Visible para Monitorear de la formación de nanopartículas mediante bandas de plasmón superficial. Difracción de Rayos X (XRD) para analizar la estructura cristalina de las nanopartículas, que confirma la estructura cúbica y los planos cristalográficos de las nanopartículas de oro. Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM), el cual permite hacer un análisis morfológico detallado y determinar de tamaño de las nanopartículas de oro obtenidas. Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR) para identificar moléculas orgánicas estabilizantes.

5.7 Estudio de la reacción química ocurrida en el método con Hojas de Neem

Las hojas de Neem contienen una variedad de compuestos bioactivos que les confieren propiedades reductoras. El componente clave responsable de su función como agente reductor en la síntesis de nanopartículas de oro (AuNPs) son los polifenoles, algunos de los cuales se muestran en la Figura 5.18 seguido de las flavanonas (un tipo específico de flavonoides), que son fitoquímicos importantes presentes en el Neem y juegan un papel vital en la estabilización de la nanopartícula a la vez que actúan como agente de recubrimiento y reducción (Roy et al., 2017)

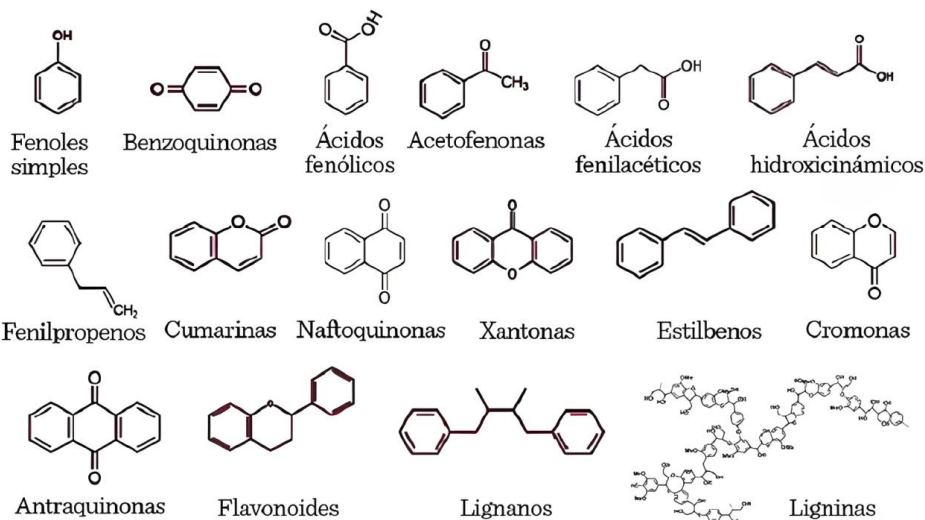
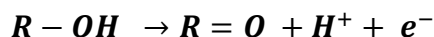


Figura 5.18: Estructura de las principales clases de polifenoles. Extraído de (Lizárraga-Velázquez et al., 2018)

Reacción Global simplificada:



Los compuestos reductores ($R - OH$) presentes en el extracto de Neem actúan como agentes donadores de electrones. Durante este proceso, los polifenoles son oxidados:



- $R - OH$: Polifenol o flavonoide en el extracto.
- $R = O$: Forma oxidada del polifenol (por ejemplo, una quinona).

En conjunto, las reacciones muestran cómo el extracto de Neem reduce el ion $AuCl_4^-$ a Au^0 , y los electrones (e^-) son suministrados por los polifenoles.

Los polifenoles actúan como donantes de electrones (Lizárraga-Velázquez et al., 2018), lo que permite reducir los iones (Au_3^+) del ácido cloroáurico ($HAuCl_4$) a oro metálico (Au^0), debido a la presencia de ($O - H$) en los polifenoles. (Doan et al., 2020) Además, estabilizan las nanopartículas formadas, funcionando como agentes estabilizantes.

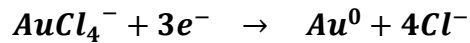
El ácido cloroáurico (HAuCl_4) es una fuente común de iones de oro (Au_3) en soluciones acuosas. Cuando este compuesto se disuelve en agua libera iones tetracloroaurato (AuCl_4)



El extracto de hojas de Neem, que contiene polifenoles, y otros fitoquímicos. Estos compuestos tienen grupos funcionales como ($-\text{OH}$) hidroxilos y ($-\text{C} = \text{O}$) carbonilos, que los convierten en agentes reductores efectivos.

El ion tetracloroaurato AuCl_4^- , liberado anteriormente gracias a la acción del agua, contiene oro en estado de oxidación +3 (Au_3^+). Para poder formar nanopartículas de oro, los iones deben ser reducidos a oro metálico (Au_0) lo que ocurre gracias a los electrones donados por los polifenoles del extracto de Neem.

Reacción principal de reducción:



- AuCl_4^- : Ion de tetracloroaurato
- Au^0 = Oro metálico que forma las nanopartículas
- 4Cl^- : Subproducto de Iones Cloruro

Una vez que el oro metálico (Au^0) se forma, las nanopartículas comienzan a aglomerarse debido a la tendencia de los átomos de oro a unirse. Sin embargo, los compuestos del extracto de Neem también actúan como estabilizantes al adsorberse sobre la superficie de las nanopartículas:

Los grupos funcionales ($-\text{OH}$, $-\text{C} = \text{O}$) en los polifenoles se unen a la superficie de las partículas, creando una barrera que previene la agregación. Esto garantiza que las nanopartículas tengan un tamaño controlado y una distribución uniforme.

El resultado es una dispersión estable de nanopartículas de oro.

5.8 Rendimiento y escalamiento:

En el artículo de (Elia et al., 2014), no se menciona directamente una masa final de oro metálico (Au_0), obtenida en el proceso de síntesis con hojas de Neem, pero menciona que más del 90% de la reducción de los iones (Au_3^+) a oro metálico (Au_0) ocurre dentro de las primeras 2 horas después de la adición del extracto de hojas de Neem a la solución de ácido cloroáurico ($HAuCl_4$). Por lo que se puede calcular cual sería el rendimiento real a partir del rendimiento teórico.

El rendimiento teórico del método utilizando hojas de Neem depende de la cantidad de oro inicialmente presente en la solución de ácido cloroáurico ($HAuCl_4$). Según el proceso descrito en el artículo (Elia et al., 2014), se utiliza una solución acuosa de 45 mL 1×10^{-3} M de ($HAuCl_4$). Y su peso molecular es de 339,79 g/mol. (Merck, s.f.)

Considerando los datos conocidos, se procede a calcular la cantidad de moles en la solución:

$$\begin{aligned} \text{Numero de moles} &= \text{Concentración} \times \text{Volumen} \\ n(HAuCl_4) &= 10^{-3} \text{ mol/L} \times 0,045 \text{ L} = \mathbf{4,5 \times 10^{-5} \text{ mol}} \end{aligned}$$

Con este dato y la masa molar del oro es 196.97 g/mol (webqc.org, s.f.), se procede a calcular la masa de oro disponible en la solución de ($HAuCl_4$). $M(Au)=196.97$ g/mol (webqc.org, s.f.). Si se sabe que en cada molécula de ($HAuCl_4$), hay un átomo de oro (Au), entonces la relación molar entre ambos es de 1:1 .

$$\begin{aligned} m(Au) &= n(HAuCl_4) \times M(Au) \\ m(Au) &= 4,5 \times 10^{-5} \times 196.97 \text{ g/mol} = \mathbf{8,86 \text{ mg}} \end{aligned}$$

Considerando que el rendimiento reportado por Elia et al. (Elia et al., 2014) es del 90%, la masa obtenida será:

$$m(\text{Au})_{real} = m(\text{Au})_{teórica} \times 0,90$$

$$m(\text{Au})_{real} = 8,86 \text{ mg} \times 0,90 = 7,98 \text{ mg Au}$$

Escalamiento para una comparación equitativa:

Para asegurar una comparación equitativa entre el costo de producción de las nanopartículas por medio del método con hojas de neem y el precio de las nanopartículas en el mercado, se define como cantidad objetivo de producción 32,5 mg de oro metálico (Au^0), correspondiente a la masa de oro contenida en una solución coloidal comercial de 500 mL al 0,0065% (gold basis), cuyo valor es de aproximadamente \$283.000 CLP. (Merck, 2025). En el caso de este trabajo para disminuir costos en la compra de equipos se opta por contratar los servicios con la Unidad de Microscopía avanzada de la Universidad Católica de Chile, los cuales se pueden revisar en el análisis económico y se detallan en los anexos. Por lo que se procede a determinar un factor de escalamiento por el cual se multiplicarán todos los elementos anteriormente calculados.

$$\text{Factor de escalamiento} = \frac{32,5 \text{ mg Au (Objetivo)}}{7,98 \text{ mg Au (Producción actual)}} = 4,07$$

Se procede tomar cada uno de los elementos usados originalmente para obtener 7,98 mg de Au y se multiplican por el factor de escalamiento para lograr producir 32,5 mg de Au:

$$\text{Volumen de HAuCl}_4(1\text{mM}) = 45 \text{ ml} * 4,07 = 183 \text{ mL de HAuCl}_4$$

$$\text{Moles de HAuCl}_4 = 44,5 \times 10^{-5} \text{ mol} * 4,07 = 1,83 \times 10^{-4} \text{ mol}$$

$$\text{Masa teórica de Au} = 8,86 \text{ mg} * 4,07 = 36,0 \text{ mg Au}$$

$$\text{Masa real esperada (90\%)} = 7,98 \text{ mg} * 4,07 = 32,5 \text{ mg Au}$$

Para preparar 183 mL de HAuCl_4 1 mM se necesita:

$$\text{Masa HAuCl}_4 = 1,83 \times 10^{-4} \text{ mol} * 339,79 \frac{\text{g}}{\text{mol}} = \mathbf{62,2 \text{ mg}}$$

Además, es necesario ajustar las cantidades de los demás reactivos así

$$\text{Extracto de Neem: } 5 \text{ mL (para 45 mL de HAuCl}_4 \text{ en la Cantidad original)} * 4,07 = \mathbf{20,4 \text{ mL}}$$

$$\text{Extracto de hojas de Neem} = 20 \text{ g de hojas}_{(\text{Cantidad original})} * 4,07 = \mathbf{81,4 \text{ g}}$$

$$\text{Agua destilada}_{(\text{para el caldo})} = 100 \text{ mL}_{(\text{Cantidad original})} * 4,07 = \mathbf{407 \text{ mL}}$$

Tiempo de la mezcla a reaccionar:

$$\text{Tiempo de reacción de (HAuCl}_4\text{)} \text{ e infusión de Neem} = \mathbf{8 \text{ min}}$$

Volumen de la mezcla a reaccionar

$$\text{Volumen de solución precursora (HAuCl}_4\text{): } \mathbf{183 \text{ mL}}$$

$$\text{Volumen de Extracto de Neem agregado} = \mathbf{20,4 \text{ g}}$$

$$\bullet \text{ Volumen total inicial de la reacción} = 183 \text{ mL} + 20,4 = \mathbf{203,4 \text{ mL}}$$

Durante la síntesis no se producen ni consumen volúmenes significativos de líquidos (solo formación de nanopartículas y subproductos solubles), por lo tanto el volumen a centrifugar es esencialmente el mismo que se obtiene al mezclar los anteriores. Este volumen deberá ser repartido en 6 tubos de centrifuga de 50 ml.

$$\bullet \text{ Volumen a centrifugar por tubo} = \frac{203,4 \text{ mL}}{6 \text{ tubos}} = \mathbf{33,9 \text{ mL}}$$

Cabe mencionar que, para calcular un rendimiento exacto, sería necesario disponer de datos experimentales que indiquen la masa real de nanopartículas obtenidas y

compararlas con la masa teórica esperada (calculada previamente). A continuación, ya que se tiene el rendimiento real se procede a realizar el diagrama del proceso completo de la síntesis con hojas de Neem, el cual se muestra en la Figura 5.19 que considera tanto el rendimiento teórico, como el real.

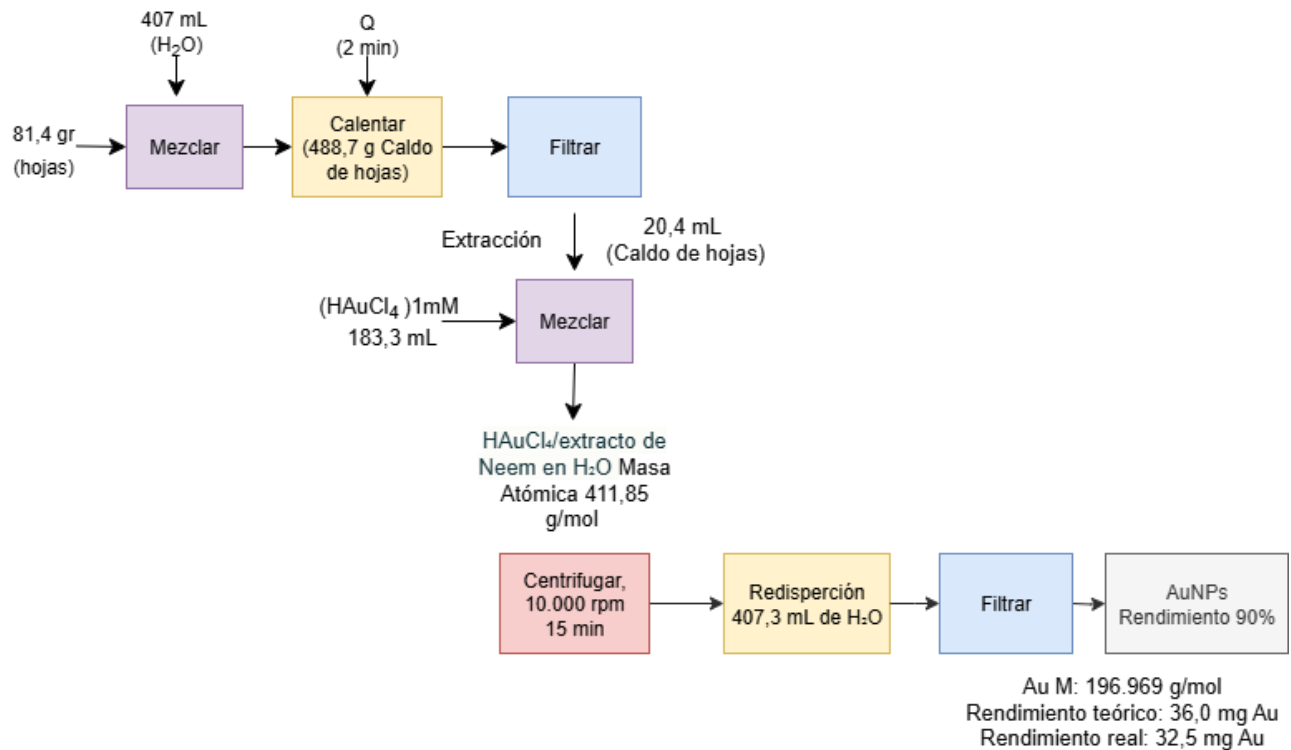


Figura 5.19: Diagrama del Proceso del método de síntesis con Hojas de Neem.

5.9 Criterios a tener en cuenta en la Síntesis de Nanopartículas de Oro (AuNPs) con hojas de Neem y sus costos asociados

- Rendimiento del proceso ($\text{Au}^{3+} \rightarrow \text{Au}^0$): La eficiencia de reducción depende de la capacidad antioxidante de los flavonoides, terpenoides y polifenoles. presentes en las hojas usadas para los procesos verdes, el rendimiento declarado por (Shankar et al., 2004) fue de 90%.

- Tiempo efectivo de trabajo requerido para obtener 32,5 mg de Au⁰: Usando la información de (Shankar et al., 2004), se hace una estimación conservadora para calcular el tiempo necesario para producir la cantidad objetivo de 32,5 mg de Au⁰ y así poder comparar su costo con el precio comercial. El tiempo estimado incluye la 20 minutos para la preparación del extracto vegetal (Lavado, triturado, pesado), 21 minutos para la preparación de la infusión (mezclar, hervir, filtrar, enfriar), 15 minutos de preparación de la solución precursora (HAuCl₄), (mezclar, añadir infusión), 24 horas para la reacción de síntesis y tiempo de reacción de nanopartículas, 45 minutos para el centrifugado, 30 min purificación, envase y etiquetado (lavado, redisolución, filtrado, pesado, envasado, etiquetado) Lo que da un total de 1571 minutos y se considera que el proceso es secuencial, con actividades pasivas y activas entre medio, pero pueden optimizarse para hacer más de una actividad a la vez.
- Costo total para alcanzar la cantidad objetivo (CLP): Los costos pueden dividirse en categorías como reactantes, instrumentos y equipos, insumos limpieza y almacenamiento, servicio de caracterización, energía, tiempo de trabajo y otros.
- Colaborador operativo: Es un técnico químico de laboratorio con una jornada de 8 horas diarias y un sueldo acorde al mercado de **\$950.000** al mes. (Talent, s.f.).
- Simplicidad operativa y requerimientos de equipo: El método con Neem es relativamente sencillo, solo requiere material básico de laboratorio. Si se considera externalizar los servicios de caracterización que requiere de instrumentación avanzada (UV-Vis, XRD, TEM, FTIR) y una infraestructura adecuada para este proceso, por lo que se externalizara con la Unidad de Microscopía avanzada de la Universidad Católica de Chile. Siendo el valor total por muestra considerando una hora de servicio en cada paso = **\$187.700**
- Escalabilidad y replicabilidad en contextos experimentales o productivos: Al trabajar con métodos verdes las propiedades de los reactivos vegetales pueden variar con la

estación, origen, edad de la planta, etc. Esto puede afectar la variabilidad en el tamaño de las partículas y es un factor que compromete la reproducibilidad. Aun así, es un excelente método y de interés para proyectos de biotecnología sostenible.

Por último para mostrar los tiempos se crea la Tabla 5.7 y para mostrar el proceso completo con instrumentos, materiales y rendimientos en la Figura 5.20 está el esquema de los pasos realizados para la síntesis de nanopartículas con hojas de Neem.

Tabla 5,7 Resumen del proceso y tiempos estimados

Etapa	Tiempo estimado (minutos)	Detalle	Observación
Preparación de extracto de Neem	20	Lavado, triturado, pesado	Activo
Infusión de hojas de Neem	21	Mezclar, hervir, filtrar, enfriar	Activo
Preparación de solución precursora (HAuCl ₄)	15	Mezclar, añadir infusión	Activo
Reacción de síntesis	1440	Reacción de nanopartículas	Pasivo, puede solaparse
Centrifugado	45	Separación	Activo
Purificación, envase y etiquetado	30	Lavado, redisolución, envasado	Activo
Tiempo total por Lote:	1571 minutos		26,2 horas

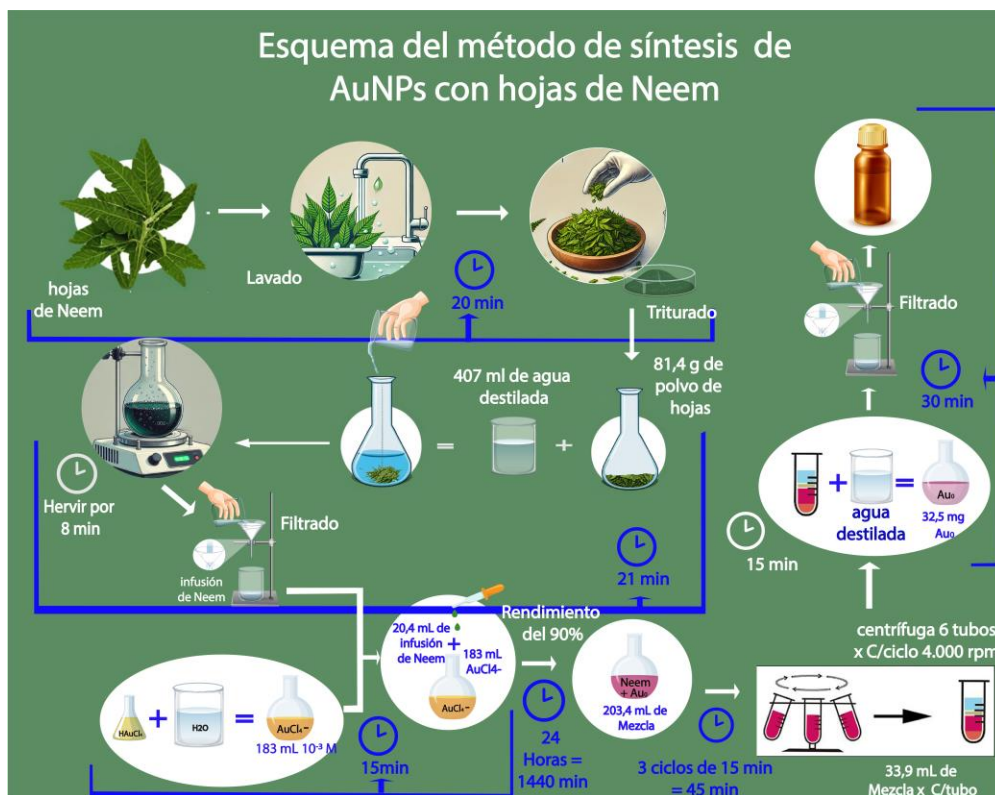


Figura 5.20: Esquema del método de síntesis de AuNPs con hojas de Neem.

5.10 Producción estimada

A continuación, se detalla la capacidad de producción con un técnico químico

- Un lote o muestra requiere 26,2 h en estar completamente terminado y poder pasar a caracterización, por lo que se necesitan aproximadamente 3,3 jornadas de 8 horas para producir un lote o muestra de 32,5 mg Au⁰ o lo que es lo mismo que decir que en una jornada de 8 horas se producen 0,3 lotes de 32,5 mg Au⁰ cada lote
- Considerando un mes con 20 días hábiles, se puede decir que se producirán al mes aproximadamente 6 lotes, el equivalente a 195 mg Au⁰/mes

5.11 Lista de insumos e instrumentos para síntesis con Neem

A continuación, se detallan todos los equipos, insumos y requerimientos necesarios para la síntesis de nanopartículas de oro por método de síntesis con hojas de Neem.

REACTANTES:

- **Hojas de Neem (Azadirachta indica):** Para este proceso se opta por usar polvo de hojas de Neem, tomando 81,5 g de hojas trituradas (Te orgánico de hojas de Neem en polvo). Este producto tiene un peso neto de 170 g y un valor **\$44.608**. (MercadoLibre, s.f.).

Para conocer el valor del gramo. Este se calcula con el valor del producto conseguido en el mercado.

$$\text{Costo por } g \text{ de polvo de hojas de Neem} = \frac{\$44.608}{170 \text{ g de polvo de hojas de Neem}}$$

$$\text{Costo por } 1g \text{ de polvo de hojas de Neem} = \$ 262,4$$

$$\text{Costo de } 81,5 \text{ g de polvo de hojas de Neem:} = \$ 262,4 \times 81,5 \text{ g} = \mathbf{\$21.386}$$

- **Ácido cloroáurico (HAuCl₄):** Es necesario primero determinar la cantidad de soluto (HAuCl₄) en moles que hay en una solución acuosa de 183 mL 10⁻³ M de (HAuCl₄)

$$183 \text{ mL} = 0,183 \text{ L}$$

$$\text{Moles de soluto} = 0.001 \text{ mol/L} \times 0.183 \text{ L} = 0.000183 \text{ mol}$$

Para calcular la masa de (HAuCl₄) se debe considerar su peso molecular 339,79 g/mol. (Merck, s.f.)

$$\text{Masa total} = \text{Moles} \times \text{Peso molecular}$$

$$\text{Masa total} = 0,000183 \text{ mol} \times 339,79 \frac{\text{g}}{\text{mol}} = 0,06218$$

$$\text{Masa total} = 0,06218 \text{ g} \times 1000 \text{ mg} = \mathbf{62,18 \text{ mg}}$$

Ahora para calcular el valor por mg se tiene en cuenta que 1000 mg tienen un valor de \$399.000

$$\text{Costo por mg de (HAuCl}_4\text{)} \cdot 3\text{H}_2\text{O} = \frac{\$399.000}{1000 \text{ mg de (HAuCl}_4\text{)} \cdot 3\text{H}_2\text{O}} = 399 \text{ \$/mg}$$

$$\text{Costo total (HAuCl}_4\text{)} \cdot 3\text{H}_2\text{O} = 62,18 \text{ mg} \times 399 \text{ \$/mg} = \mathbf{\$24.810}$$

- **Agua destilada:** 407,3 mL de agua destilada para la solución y 407,3 ml para la redispersión. La cantidad mínima de compra es un litro (1000 mL) de agua destilada y tiene un valor \$850 (Reachem, s.f.)

$$\text{Costo por mL de Agua destilada} = \frac{\$850}{1000 \text{ mL de Agua destilada}} = 0,85 \text{ \$/mL}$$

$$\text{Costo de 407,3 mL de Agua destilada} = \$ 0,85 \times 407,3 \text{ mL Agua destilada} = \mathbf{\$ 346,2}$$

INSTRUMENTOS Y EQUIPOS:

- **Vaso precipitado de 1000 mL:** Para preparar la solución de caldo de hojas de Neem. Tiene un valor de **\$6.500** (Bioquimica.cl, s.f.)
- **Vaso precipitado de 500 mL:** Para preparar la solución de 183,3 mL de (HAuCl₄) donde se añadirán después los 20,4 mL de caldo de hojas de Neem. Tiene un valor de **\$5.350** (Bioquimica.cl, s.f.)

- **Pipeta graduada de 25 mL:** Medir y embasar la solución de caldo de hojas de Neem. **\$6.478** (Bioquimica.cl, s.f.)
- **Manto calefactor:** Requerido para suministrar temperatura a la solución. tiene un valor de **\$130.000** (Bioquimica.cl, s.f.)
- **Varilla de vidrio:** Para agitar la solución. Una unidad con un valor de **\$833** (Merck, s.f.)
- **Centrífuga de laboratorio:** Máquina de 4000rpm, capacidad para 6 tubos de 50 mL a la vez. Costo de **\$786.900** (MP Medical, s.f.)
- **Tubo de Centrífuga Estéril de 50 mL:** Para introducir las muestras en la centrífuga. - Pack 25 unidades **\$8.590** (Genexpress.cl, s.f.)

ENERGÍA PARA USO DE LAS MÁQUINAS:

- **Manto calefactor:** Se considera que el manto calefactor tiene un consumo de 0,25 KW (Bioquimica.cl, s.f.), Se tiene en cuenta además que el equipo se debe encender durante 8 min en total por cada lote que se produce, y que un local comercial, en Providencia de tamaño pequeño a mediano, correspondería a la clasificación BT1 de Enel Chile, el valor de la energía es de \$0,784 KW/h. (Enel, s.f.)
- **Centrífuga:** La centrífuga tiene un consumo de 150 W, se tiene en cuenta que se debe encender durante 45 min por cada por cada lote que se produce, y se producen 0,3 lotes al día y 6 lotes al mes. Entonces el valor mensual a pagar por el uso de la mini centrífuga y el manto calefactor se reflejan en la siguiente tabla:

Tabla 5.8 Costos energía máquinas por muestra mensual con Neem

Nombre del Equipo	Potencia [KW]	Tiempo de uso por lote [h]	Costo de energía [\$/kWh]	# de lotes al mes	Consumo de Energía por lote [KWh]	Costo por lote [\$]	Consumo de Energía por lote [KWh]	Cálculo costo energía por lote [\$]	Costo total mensual [\$]
Manto Calefactor	0,250	0,133	0,784	6	0,033	0,026	0,033	0,026	0,156
Centrifuga	0,001	0,750	0,784	6	0,001	0,001	0,001	0,001	0,004
TOTALES	0,251	0,883			0,034	0,027	0,009	0,027	0,160

INSUMOS LIMPIEZA Y ALMACENAMIENTO:

- **Agua regia:** El agua regia es una disolución altamente corrosiva que contiene HNO₃ (ácido nítrico) y HCl (ácido clorhídrico). Concentrados en una proporción 1:3. Los valores de los compuestos para preparar el agua regia son los siguientes:
 - HNO₃ (ácido nítrico): 1 ampolla de 1000 mL \$33.100 (Merck, s.f.)
 - HCl (ácido Clorhídrico): 1 ampolla de 1000 mL \$33.500 (Merck, s.f.) x 3 unidades = \$100.500

Para un total de 4000 mL de agua regia con un costo de \$133.600. Para el proceso de limpieza se contempla el uso de 600 mL de agua regia por muestra.

- **Frasco farmacéutico:** Frasco ámbar de vidrio de 60 mL con tapa para almacenar la muestra. Con un valor de **\$680** (Reachem, s.f.)

SERVICIO DE CARACTERIZACIÓN:

- **Luego se pasa a los procesos de Monitoreo, Purificación y Caracterización:** Estos servicios se contratarán con Unidad de Microscopía avanzada de la Universidad Católica de Chile. Siendo el valor total por muestra considerando una hora de servicio en cada paso = **\$187.700**

SALARIO COLABORADOR

- **Horas Hombre** Se calcula que la cantidad HH es de 8 horas diarias por 20 días laborales al mes dando un total de 160 HH al mes con un salario de **\$950.000** al mes por concepto de honorarios. (Talent, s.f.)

OTROS

- **Retiro de Residuos Químicos:** Empresa STU, Servicios Técnicos Urbanos Ltda. Valor mínimo inicial de Retiro de Residuos Químicos: **\$221.608.** (STU.cl)
- **Arriendo de local comercial:** Igual que el estimado en el método anterior el valor del arriendo es de \$450.000 al mes, más un mes de Garantía y 50% valor un arriendo por concepto corretaje. Sumando un total de **\$1.125.000**(Economicos.cl, s.f.)

A Continuación, se reflejan los costos asociados al proceso por “Método con hojas de Neem” en la *Tabla 5.9* que consolida los costos tanto de los instrumentos y servicios, como de los insumos y reactivos utilizados en laboratorio para cada uno de los procesos de la síntesis de AuNPs. Cabe mencionar que estos costos se pueden revisar en los anexos A.2 y en la bibliografía pues son obtenidos de sitios como:

- | | |
|-----------------|--------------|
| • Merck.cl | • Talent.cl |
| • Bioquimica.cl | • Reachem.cl |
| • Económicos.cl | • Stu.cl |

Los costos variables se calculan en base a una producción de 0,3 muestras diarias con una jornada laboral de 8 horas de trabajo. En relación con el ítem de costos enfocado a los reactivos utilizados, es relevante destacar que se tienen en cuenta las cantidades mínimas de compra que permiten los proveedores, por lo que los reactivos detallados alcanzan para realizar más de una muestra por lo que al terminar la preparación de la primera muestra, quedaría un remanente de producto que se puede ocupar en la preparación de muestras futuras. Si se desea conocer el detalle de los costos este se presenta en el Anexo A.2 adjunto.

Del mismo modo se calcula que el equipo de laboratorio tiene una vida útil de 5 años, según el Servicio de Impuestos internos de Chile (STU.cl, s.f.). Por lo que para calcular la cantidad requerida por muestra se divide las unidades mínimas de compra entre las

0,3 muestras que se producen al día, por 8 horas de jornada diaria, por 20 días laborables al mes, para un total de 6 muestras al mes.

*0,3 Muestras o lotes al día * 20 días laborables = 6 muestras al mes*

*6 muestras al mes * 12 meses = 72 muestras al año*

*72 muestras al año * 5 años de vida útil del laboratorio = 360 lotes Totales*

Tabla 5.9 *Costos asociados a síntesis por método con Hojas de Neem*

Concepto	Costo por lote(CLP)
Reactantes síntesis	\$ 46.491
Reactantes Redispersión	\$ 340
Mezcla o síntesis	\$ 2.123
Limpieza de instrumentos (Agua Regia)	\$ 20.040
Almacenamiento	\$ 680
Servicio de Caracterización	\$ 187.700
Otros	\$ 389.435
TOTALES	646.808

5.12 Evaluación OPEX y CAPEX del método con hojas de Neem.

Para realizar un análisis CAPEX (Capital Expenditure) y OPEX (Operational Expenditure) del proceso de síntesis de nanopartículas de oro utilizando hojas de Neem, basado en el artículo de los autores: (S. Shiv Shankar, Et al.) y (Elia et al., 2014), se detallan a continuación los costos asociados al proceso.

5.12.1 Análisis CAPEX (Gastos de Capital)

El CAPEX incluye los costos iniciales de inversión en equipos, instalaciones y otros activos necesarios para iniciar el proceso.

Se calcula cual será la producción al mes, para determinar qué cantidades de insumos reutilizables tener.

Producción mensual = 0,3 muestras al día × 20 días = 6 muestras al mes

Tabla 5. 10 CAPEX del método con Hojas de Neem

Categoría	Elemento / Equipo	Costo Total (CLP)
Instrumentos y equipos	Vaso precipitado de 1000 mL	\$ 6.500
	Vaso precipitado de 500 mL	\$ 5.350
	Pipeta graduada de 25 mL	\$ 6.478
	Manto calefactor	\$ 130.000
	Centrífuga de laboratorio	\$ 786.000
	Varilla de vidrio agitadora	\$ 833
Insumos reutilizables	Frasco farmacéutico (6 unidades)	\$ 4.080
	Tubo Centrífuga 50 ml (25 unidades)	\$ 8.590
Total CAPEX:		\$947.831

5.12.2 Análisis OPEX (Gastos de Capital)

El OPEX incluye los costos recurrentes asociados a la operación del proceso.

Los costos mensuales detallados a continuación se basan en una producción de 6 muestras al mes.

Tabla 5. 11 OPEX del método con Hojas de Neem

Categoría	Elemento / Equipo	Cantidad	Unidad de medida	Costo Unitario	Costo Total (CLP)
Insumos Consumibles	Pólvo Hojas Neem	81,4	g	\$ 262,00	\$ 21.327
	Agua Destilada	1000	mL	\$ 0,85	\$ 850
	ácido cloroáurico (HAuCl ₄)	62,2	mg	\$ 399,00	\$ 24.818
	HNO ₃ (ácido nítrico)	150	mL	\$ 33,10	\$ 4.965
	HCl (ácido Clorhídrico)	450	mL	\$ 33,50	\$ 15.075
Servicios Contratados	Retiro de residuos químicos	1	Servicios al mes	\$ 221.608,00	\$ 221.608
	Monitoreo, purificación y caracterización	6	Servicios al mes	\$ 187.700,00	\$ 1.126.200
Renta	Arriendo de laboratorio	1	mes de arriendo	\$ 1.125.000,00	\$ 1.125.000
Mano de obra	Horas hombre	40	horas	\$ 23.750,00	\$ 950.000
				Total OPEX:	\$3.489.843

5.13 Comparación con valor del mercado

Se realiza una comparación entre el costo de adquirir 32,5 mg de nanopartículas de oro en solución a través de un proveedor comercial y el costo estimado de producir la misma cantidad en laboratorio. El valor de compra corresponde a \$283.000 CLP, mientras que la producción experimental, considerando reactivos, materiales auxiliares, servicios de caracterización, consumo energético y tiempo de trabajo de un técnico de laboratorio, alcanza los \$646.808 CLP.

La diferencia de costos evidencia que, a pequeña escala, la adquisición directa resulta más económica y eficiente en términos de tiempo, ya que no requiere infraestructura ni personal especializado, además de garantizar una calidad estandarizada y certificada del producto. Sin embargo, la síntesis propia ofrece ventajas estratégicas relevantes, como la posibilidad de personalizar las características fisicoquímicas de las nanopartículas (tamaño, morfología, recubrimientos), generar experiencia y conocimientos técnicos, así

como abrir oportunidades de innovación y escalamiento, como se puede observar en la tabla 5.12.

Tabla 5.12 *Comparativa entre comprar y fabricar Nanopartículas*

Concepto	Comprar en el mercado	Producir en laboratorio
Costo total (CLP)	\$283.000	\$646.808
Tiempo requerido	Disponibilidad casi Inmediato	disponibilidad en aprox. 3,3 días laborales
Recursos humanos	No requiere personal adicional	Técnico químico (\$950.000/mes → costo incluido en cálculo)
Infraestructura	No requiere laboratorio	Se necesita laboratorio, equipos, insumos, energía
Escalabilidad	Limitada a disponibilidad comercial	Posible optimización y escalamiento del proceso
Personalización	No personalizable, depende del proveedor	Se pueden controlar condiciones de síntesis (tamaño, forma, recubrimientos)
Calidad / Caracterización	Producto certificado, estandarizado	Requiere análisis y caracterización adicional (con costos asociados)
Riesgos	Bajo (producto validado)	Mayor (errores de síntesis, contaminación, rendimientos bajos)

La diferencia de costos evidencia que, a pequeña escala, la adquisición directa resulta más económica y eficiente en términos de tiempo, ya que no requiere infraestructura ni personal especializado, además de garantizar una calidad estandarizada y certificada del producto. Sin embargo, la síntesis propia ofrece ventajas estratégicas relevantes, como la posibilidad de personalizar las características fisicoquímicas de las nanopartículas (tamaño, morfología, recubrimientos), generar experiencia y conocimientos técnicos, así como abrir oportunidades de innovación y escalamiento

5.14 Concentraciones y Cantidades de Nanopartículas de Oro en Medicamentos Anticancerígenos

La evidencia científica actual demuestra que las concentraciones terapéuticas de AuNPs varían en función de la modalidad de tratamiento implementado (Zhao et al., 2023). Para terapia fotodérmica localizada, los ensayos clínicos han empleado dosis tan reducidas como 0.04 mg/kg administradas por vía intravenosa, sin reportar reacciones adversas significativas (Kumthekar et al., 2021). En contraste, los estudios preclínicos con modelos murinos han utilizado dosis considerablemente mayores, alcanzando hasta 2 mg/kg para AuNPs de 30 nm sintetizadas mediante métodos verdes (Sarker et al., 2024), mientras que para aplicaciones de radiosensibilización se han documentado dosis de hasta 36 mg/kg (Jain et al., 2021).

Los estudios in vitro proporcionan datos adicionales sobre las concentraciones eficaces, reportando rangos de 40-100 µg/ml para inducir efectos citotóxicos significativos en líneas celulares tumorales (Abdullah et al., 2025). Específicamente, investigaciones en células A549 de cáncer pulmonar han demostrado efectos citotóxicos potentes con concentraciones de 60 µg/ml (Dutta et al., 2023), mientras que en células HepG2 y A549 se ha observado actividad anticancerígena relevante a concentraciones de 100 µg/ml (Aljarba et al., 2022).

5.14.1 Concentraciones a Nivel Celular y Aplicaciones Diagnósticas

A nivel celular, las concentraciones prácticas de AuNPs oscilan entre 1-100 nanopartículas por célula, siendo crucial evitar concentraciones elevadas que puedan provocar efectos adversos en la estructura y función celular (Connor et al., 2005). Para aplicaciones diagnósticas que requieren contraste radiológico, como la tomografía computarizada, se han empleado dosis considerablemente superiores, alcanzando hasta 1.35 g Au/kg, aunque estas concentraciones están específicamente diseñadas para diagnóstico por imagen más que para terapia directa (Hainfeld et al., 2006).

5.14.2 Experiencia en Ensayos Clínicos y Estimaciones de Producción

Los datos disponibles de ensayos clínicos proporcionan referencias valiosas para estimar requerimientos de producción. El estudio CYT-6091, que empleó AuNPs conjugadas con factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), utilizó aproximadamente 26 mg de oro por dosis basándose en la relación estequiométrica reportada (Libutti et al., 2010; Goel et al., 2009). Similarmente, la plataforma NU-0129 administró dosis de 0.04 mg/kg de siRNA, donde el conjugado total contenía decenas de miligramos de material, aunque la fracción específica de oro no fue explícitamente cuantificada en términos de masa (Kumthekar et al., 2021).

5.14.3 Recomendaciones para Producción y Desarrollo

Basándose en la evidencia científica disponible, para proyectos de investigación preclínica se recomienda considerar la producción de lotes que contengan desde microgramos hasta algunos miligramos de oro, cantidad suficiente para múltiples repeticiones experimentales y estudios de biodistribución (Zhang et al., 2023). Para formulaciones clínicas destinadas a actuar como vectores farmacéuticos, similares a CYT-6091 o NU-0129, se sugiere la producción de decenas de miligramos de oro por lote, donde cada dosis individual puede requerir aproximadamente 1-30 mg de oro dependiendo del diseño específico de la formulación (Libutti et al., 2010; Kumthekar et al., 2021).

Para aplicaciones de terapia focal, como nanoshells destinados a ablación térmica, los requerimientos oscilan entre miligramos a decenas de miligramos por procedimiento (Bromma et al., 2020). En términos prácticos, para proyectos orientados a aplicaciones farmacéuticas o ensayos clínicos iniciales, se recomienda establecer una concentración objetivo entre 50-100 $\mu\text{g/ml}$ en la formulación administrada, ajustando esta cantidad según las especificaciones del medicamento y el tipo de terapia a implementar (Dutta et al., 2023; Aljarba et al., 2022).

VI. CONCLUSIÓN

- La investigación realizada ha permitido mostrar de manera detallada las interacciones de nanopartículas de oro con la incorporación de metabolitos que contienen selenio, utilizando modelos computacionales para optimizar la estructura y energía de las interacciones. A través del uso del software VASP, se ha logrado determinar que la configuración óptima para el cálculo de energía superficial se obtiene utilizando 4 Slaps, lo que proporciona resultados consistentes y representativos en comparación con los valores experimentales presentados en el artículo (Morales-Vidal et al., 2019). Los mecanismos de interacción entre las nanopartículas y el metabolito han sido analizados en profundidad, demostrando que la incorporación del metabolito mejora la estabilidad del sistema.
- Al analizar los resultados obtenidos en las tablas de energía de estabilización se concluye que, en el mecanismo sin la presencia del metabolito, todos los procesos finales en cada una de las superficies logran completarse exitosamente, alcanzando valores de energía negativos. Sin embargo, en el proceso anterior a este, la mayoría de las energías en las superficies son muy positivas, a excepción de la superficie (32-1), la cual es negativa en el proceso b). Lo que indica que este es un proceso de reordenamiento, por lo que requiere de energía para efectuarse.
- Con respecto a los resultados obtenidos en las tablas de energía de estabilización del mecanismo con el metabolito, se observa que la mayoría de los procesos finales de cada una de las superficies se completan exitosamente, con la excepción, de la superficie (32-1) que requiere una cantidad adicional de energía para llevarse a cabo.
- En el penúltimo proceso las energías presentadas en todas las superficies son positivas, pero con niveles menores que en el mecanismo sin metabolito, lo cual como se mencionó antes se debe a que requiere energía para reordenarse. Por su parte si se revisan los dos procesos anteriores de este mecanismo se observa que, si bien hay algunos valores positivos, estos son considerablemente más bajos que en el mecanismo sin metabolito, Lo que podría indicar que la presencia del

metabolito de selenio ayuda a que el sistema sea más estable, presentando niveles menores de energía de estabilización en todas las superficies.

- Al comparar los datos obtenidos en el mecanismo con metabolito, se observa que, en las energías de estabilización, el dato obtenido en cada uno de los procesos es mucho menos variable en las superficies quirales (321), (32-1) que, en las otras superficies, Por lo que se podría sugerir que estas superficies son más estables que otras con las que comúnmente se trabaja experimentalmente.
- Se concluye que el modelo teórico de la interacción entre la superficie de oro el MSP y la presencia de metabolito es factible de realizar ya que las energías resultantes son estables y con niveles esperados (Negativos).
- Aunque las nanopartículas de oro representan una alternativa innovadora para la terapia contra el cáncer, aún existen limitaciones en cuanto a la estandarización de dosis y a la caracterización de la seguridad a largo plazo. La persistencia biológica del oro, así como su acumulación en órganos como hígado y bazo, subraya la necesidad de estudios exhaustivos en toxicología y biodistribución antes de su consolidación como terapias de uso rutinario.
- La decisión de comprar o fabricar las nanopartículas dependerá de la cantidad requerida. La compra es conveniente para cantidades reducidas y usos inmediatos, mientras que la producción en laboratorio adquiere mayor relevancia en proyectos de investigación, desarrollo tecnológico y escalamiento industrial, donde los costos unitarios pueden disminuir y el control sobre el proceso aporta valor agregado. Además si se considera el bajo impacto ambiental de la fabricación con hojas de neem, este método se convierte en una alternativa sostenible, que se alinea con las tendencias actuales hacia la biotecnología verde. Esto resalta la viabilidad de utilizar recursos naturales como agentes reductores, lo que podría tener un impacto positivo en la reducción de residuos químicos.

VII. RECOMENDACIONES

- Las nanopartículas de oro obtenidas por métodos verdes presentan propiedades interesantes que pueden ser exploradas en aplicaciones biomédicas, especialmente en la lucha contra el cáncer. Sin embargo, es necesario realizar estudios adicionales que evalúen las características morfológicas y funcionales de estas nanopartículas para su mejor utilización.
- Se recomienda realizar estudios experimentales complementarios que validen los hallazgos y evalúen el comportamiento real de las nanopartículas en condiciones biológicas.
- Se sugiere realizar el mismo proceso con un modelo de proteína más desarrollado como el Glutathion.
- Se propone revisar otro tipo de Oncoproteínas que presenten al menos dos cisteínas en su secuencia para revisar la factibilidad del modelo en otros tipos de cánceres.
- La literatura científica actual indica que el campo de las nanopartículas de oro para aplicaciones anticancerígenas se encuentra en una fase de desarrollo clínico temprano, con la mayoría de estudios en etapas preclínicas. La variabilidad en concentraciones depende significativamente de la estrategia terapéutica específica a emplear y el tipo específico de cáncer objetivo, representando una oportunidad significativa para realizar investigaciones adicionales en este campo emergente.
- Se sugiere hacer una evaluación económica más profunda, conociendo todas las variables asociadas.
- Se invita a hacer un estudio de impactos económicos y ambientales.

VIII. ANEXOS

A.1 Cotizaciones y precios

17/9/25, 10:26

Correo de Universidad Finis Terrae - Solicitud de cotización



Universidad
Finis Terrae

TALIA ALEXANDRA GARZON ARBOLEDA <tgarzona@uft.edu>

Solicitud de cotización

Liseth Geraldine Garibaldi Sosa <lgaribaldi@uc.cl>
Para: TALIA ALEXANDRA GARZON ARBOLEDA <tgarzona@uft.edu>

27 de noviembre de 2024, 16:03

Estimada, en este caso los valores asociados son los siguientes;

Procesamiento completo en suspensión \$10.000 pesos / por muestra
Grilla con film carbón - formvar \$ 5000 / unidad
Hora de uso TEM TALOS : \$52.000(considerar recarga del 50% si requiere uso asistido.
Hora de Uso FSEM: \$84.700
Montaje de muestras para FSEM: \$ 10.000 / por muestra

Si requiere una cotización formal, debe indicarme el número de muestras y horas a utilizar.

Quedo atenta a cualquier requerimiento o consulta adicional.

Saludos



Liseth Garibaldi S.
Especialista

Plataformas UC

Unidad de Microscopía Avanzada

✉ lgaribaldi@bio.puc.cl

☎ 2 2354 2715

🌐 www.microscopia.uc.cl

Soy parte del Programa Oficina Verde, únete. Pregúntame cómo.

De: TALIA ALEXANDRA GARZON ARBOLEDA <tgarzona@uft.edu>

Enviado: lunes, 25 de noviembre de 2024 19:57

Para: Liseth Geraldine Garibaldi Sosa <lgaribaldi@uc.cl>

Asunto: Re: Solicitud de cotización

A.2 Detalle de Costos

Tabla A.2 Detalle de costos asociados a síntesis por método con Hojas de Neem									
PROCESO	Producto/Equipo	VALORES MÍNIMOS DE COMPRA					COSTOS POR MUESTRA		
		Cantidad mínima vendida	Unidad	Costo Total (CLP)	Unidad	Valor Unidad (mL, L, g, mg, Kg, etc.)	Cantidad requerida por lote	Costo por lote (CLP)	
Reactantes síntesis	Polvo de hojas de Neem	170	g	\$44.608	g	\$262	81,4	\$ 21.334,66	
	Agua destilada	1000	mL	\$850	mL	\$0,85	407,3	\$ 346,21	
	ácido cloroáurico (HAuCl4)	1000	mg	\$399.000	mg	\$399	62,2	\$24.809,82	
				Subtotal	\$444.458			Subtotal	\$46490,69
Reactantes Redispersión	Agua destilada	1000	mL	\$850	mL	\$0,85	400	\$ 340,00	
				Subtotal	\$850			Subtotal	\$340,00
Mezcla o síntesis	Vaso precipitado de 1000 mL	1	Unidad	\$6.500	Unidad	\$6.500	0,0000651	\$0,42	
	Pipeta Graduada 25 mL	1	Unidad	\$6.478	Unidad	\$6.478	0,0000651	\$0,42	
	Vaso precipitado de 500 mL	1	Unidad	\$5.350	Unidad	\$5.350	0,0000651	\$0,35	
	Manto calefactor	1	Unidad	\$130.000	Unidad	\$130.000	0,0000651	\$8,46	
	Centrífuga	1	Unidad	\$786.900	Unidad	\$786.900	0,0000651	\$51,23	
	Tube Centrífuga 50 ml	25	Unidad	\$8.590	Unidad	\$344	6	\$2.061,60	
	Varilla de vidrio agitadora	1	Unidad	\$833	Unidad	\$833	0,0000651	\$0,05	
			Subtotal	\$944.651			Subtotal	\$2122,54	
Limpieza de instrumentos (Agua Regia)	HNO ₃ (ácido nítrico)	1000	mL	\$33.100	mL	\$33,10	150	\$4.965,00	
	HCl (ácido Clorhídrico)	1000	mL	\$33.500	mL	\$33,50	450	\$15.075,00	
			Subtotal	\$66.600			Subtotal	\$20.040,00	
Almacenamiento	Frasco farmacéutico	1	Unidad	\$680	Unidad	\$680,00	1	\$680,00	
				Subtotal	\$680			Subtotal	\$680,00
Servicio de Caracterización	Procesamiento completo en suspensión	1	servicio/muestra	\$10.000	servicio/muestra	\$10.000,00	1	\$10.000	
	Rejillas de cobre co/formv	1	Unidad / muestra	\$5.000	Unidad / muestra	\$5.000,00	1	\$5.000	
	TEM TALOS	1	servicio/ hora	\$52.000	servicio/ hora	\$52.000,00	1	\$52.000	
	Uso asistido TEM TALOS	1	servicio/ hora	\$26.000	servicio/ hora	\$26.000,00	1	\$26.000	
	FSEM	1	servicio/ hora	\$84.700	servicio/ hora	\$84.700,00	1	\$84.700	
	Montaje de muestras para FSEM	1	servicio/ muestra	\$10.000	servicio/ muestra	\$10.000,00	1	\$10.000	
				Subtotal	\$187.700			Subtotal	\$187.700,00
Otros	Gastos básicos (Sintetizando 0,3 muestras al día* 20 días)	1	mes de servicio	\$25.000	día de servicio	\$1.250	0,30	\$4166,67	
	Energía para uso de las máquinas	1	mes de servicio	\$0,1600	día de servicio	\$0,0080	0,30	\$0,02667	
	Arriendo de local (Sintetizando 0,3 muestras al día* 20 días)	1	mes de servicio	\$1.125.000	día de servicio	\$56.250	0,30	\$187500	
	Horas Hombre (Sintetizando 0,3 muestras en una jornada de 8 horas* 20 jornadas al mes)	1	mes de trabajo honorarios	\$950.000	día de trabajo a honorarios	\$47.500	0,30	\$158333,33	
	Insumos de limpieza y varios (Sintetizando 0,3 muestra* 20 días)	1	mes de insumos	\$15.000	día de insumos	\$750	0,30	\$2500,00	
	Retiro de Residuos Químicos: (Sintetizando 0,3 muestra en 4 horas* 20 días)	1	servicio	\$221.608	día de servicio	\$11.080	0,30	\$36934,67	
			Subtotal	\$2.336.608			Subtotal	\$389.434,69	
				Total:	\$3.981.547			Total:	\$646.808

IX. BIBLIOGRAFIA

Abdelbaky, S. B., Cox, A., Gould, E., Sharma, A., Amiot, C., Meunier, L., Huang, Y., Dubois, P., Moffat, J., Chang, J., & Yeh, J. J. (2021). Cancer immunotherapy from biology to nanomedicine. *Journal of Controlled Release*, *336*, 410-432. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.06.025>

Abdullah, H. D., et al. (2025). Nanoparticles of gold in drug delivery systems for cancer therapy. *Egyptian Journal of Health Sciences*, *6*(1), 44-52. <https://doi.org/10.21608/ejhs.2022.161878.1460>

Aljarba, N. H., et al. (2022). Anticancer and antimicrobial activities of gold nanoparticles. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, *17*(1), 100-108. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2022.01.001>

Alvarado Ojeda, A., Baldini Urrutia, A., & Guajardo Becchi, F. (2013). *Árboles urbanos de Chile-programa de arborización: un chileno, un árbol: guía de reconocimiento** (2da ed.). CONAF. https://www.conaf.cl/cms/editorweb/institucional/Arboles_urbanos_de_Chile-2da_edicion.pdf

Amendola, V., Polizzi, S., & Meneghetti, M. (2006). Laser ablation synthesis of gold nanoparticles in organic solvents. *Journal of Physical Chemistry B*, *110*(14), 7232-7237. <https://doi.org/10.1021/jp0605092>

American Cancer Society. (2023). *Cómo funcionan los medicamentos de quimioterapia**. <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8461.96.pdf>

American Cancer Society. (s.f.). Oncogenes, genes supresores de tumores y genes reparadores del ADN. <https://www.cancer.org/es/cancer/entendimiento->

del-cancer/genetica-y-cancer/oncogenes-genes-supresores-de-tumores-y-genes-reparadores-del-adn.html

American Cancer Society. (s.f.). Tipos de tratamiento. <https://www.cancer.org/es/cancer/como-sobrellevar-el-cancer/tipos-de-tratamiento.html>

Asociación de Academias de la Lengua Española & Real Academia Española. (s.f.). Oro. En *Diccionario de la lengua española*. <https://dle.rae.es/oro>

Barceló Estevan, D. (2021). *Síntesis y caracterización de nanopartículas de plata y oro: exploración de rutas verdes de síntesis* [Trabajo de fin de grado, Universidad Miguel Hernández]. Repositorio Institucional UMH. <https://dspace.umh.es/bitstream/11000/8689/1/TFG-Barcel%c3%b3%20Estevan,%20David.pdf>

Bawa, R., Audette, G., & Rubinstein, I. (2014). *Handbook of clinical nanomedicine: Nanoparticles, imaging, therapy and clinical applications*. Pan Stanford Publishing.

Beato Sánchez, Y. (s.f.). Empleo de nanopartículas en el tratamiento del cáncer. Universidad de Sevilla. <https://idus.us.es/items/2aff48de-3c4d-4d74-a85c-41bf94e1735c>

Belmares Perales, S., Torres López, E., Coparán Elizondo, J. L., Arriaga-Garza, J., Elizondo-Villarreal, N., Arriaga Garza, J., & Elizondo Villarreal, N. (2014). Síntesis y caracterización de nanopartículas de oro, plata y fierro por el método de fisicoquímica verde. ResearchGate. https://www.researchgate.net/publication/271216157_Sintesis_y_caracterizacion_de_nanoparticulas_de_oro_plata_y_fierro_por_el_metodo_de_fisicoquimica_verde

Biblioteca Nacional de Chile. (s.f.). Minería colonial (1541-1810) - Memoria Chilena. <https://www.memoriachilena.gob.cl/602/w3-article-752.html>

Bioquimica.cl. (s.f.-a). Embudo de vidrio - 100 mm. <https://www.bioquimica.cl/embudo-vidrio-100ml>

Bioquimica.cl. (s.f.-b). Espátula plana con mango de madera - Hoja 100 mm. <https://www.bioquimica.cl/espatula-con-mango-de-madera-hoja-10-cm>

Bioquimica.cl. (s.f.-c). Manto calefactor. <https://www.bioquimica.cl/manto-calefactor-500-ml>

Bioquimica.cl. (s.f.-d). Pipeta graduada - 25 mL. <https://www.bioquimica.cl/pipeta-graduada-25-ml>

Bioquimica.cl. (s.f.-f). Vaso de precipitado - 1000 ml - Vidrio borosilicato <https://www.bioquimica.cl/vaso-de-precipitado-vidrio-borosilicato-1lt>

Bioquimica.cl. (s.f.-f). Vaso de precipitado - 25 ml - Vidrio borosilicato. <https://www.bioquimica.cl/vaso-de-precipitado-vidrio-borosilicato-25ml>

Bioquimica.cl. (s.f.-g). Vaso de precipitado - 50 mL - Vidrio borosilicato. <https://www.bioquimica.cl/vaso-de-precipitado-vidrio-borosilicato-50ml>

Bioquimica.cl. (s.f.-h). Vaso de precipitado - Vidrio borosilicato - 100 mL. <https://www.bioquimica.cl/vaso-de-precipitado-vidrio-borosilicato-100ml>

Bioquimica.cl. (s.f.-i). Varilla para revolver mezclas - Bagueta. <https://www.bioquimica.cl/varilla-para-revolver-mezclas>

Björnstedt, M., & Fernandes, A. P. (2010). Selenium in the prevention of human cancers. **EPMA Journal**, **1*(3)*, 389-395. <https://doi.org/10.1007/s13167-010-0033-2>

Borja Borja, J. M., & Rojas Oviedo, B. S. (2020). Nanomateriales: métodos de síntesis. **Polo del Conocimiento**, **5*(8)*, 426-445. <https://doi.org/10.23857/pc.v5i8.1597>

Bromma, K., Bannister, A., & Son, A. (2020). Advances in gold nanoparticle-based combined cancer therapeutics. *Nanomaterials*, *10(8)*, 1672. <https://doi.org/10.3390/nano10081672>

Cabello, J. (2021). Gold deposits in Chile. **Andean Geology**, **48*(1)*. <https://www.scielo.cl/pdf/andgeol/v48n1/0718-7106-andgeol-48-01-0001.pdf>

Cardona Serrate, F. (2020). Los aminoácidos. Estructura y tipos. Universitat Politècnica de València. <https://riunet.upv.es/handle/10251/147137>

Castillo, A., Cottet, L., & Jaña, Y. (2016). Método para la obtención de nanopartículas de oro en plantas y nanopartículas de oro obtenidas (Patente WO2016106466A1). Organización Mundial de la Propiedad Intelectual. <https://patentimages.storage.googleapis.com/7d/fc/54/d7e2e09f133e0b/WO2016106466A1.pdf>

Castillo-Henríquez, L., Alfaro-Aguilar, K., Ugalde-Álvarez, J., Vega-Fernández, L., Montes de Oca-Vásquez, G., & Vega-Baudrit, J. R. (2020). Green Synthesis of Gold and Silver Nanoparticles from Plant Extracts and Their Possible Applications as Antimicrobial Agents in the Agricultural Area. *Nanomaterials*, *10(9)*, 1763. <https://doi.org/10.3390/nano10091763>

Centro de Agricultura y agua Región de Murcia. (s.f.). Potencial de utilización de concentrado de limón. [https://www.carm.es/web/descarga?ARCHIVO=Potencial%20de%20utilizaci%C3%B3n%20de%20Concentrado%20de%20lim%C3%B3nvip.pdf&ALIAS=ARCH&IDCONTENIDO=23605&IDTIPO=60&RASTRO=c\\$m22721,22746](https://www.carm.es/web/descarga?ARCHIVO=Potencial%20de%20utilizaci%C3%B3n%20de%20Concentrado%20de%20lim%C3%B3nvip.pdf&ALIAS=ARCH&IDCONTENIDO=23605&IDTIPO=60&RASTRO=c$m22721,22746)

Choi, S. Y., Jeong, S., Jang, S. H., Park, J., Park, J. H., Ock, K. S., Lee, S. Y., Joo, S. W., Ryu, P. D., & Lee, S. Y. (2012). In vitro toxicity of serum protein-adsorbed citrate-reduced gold nanoparticles in human lung adenocarcinoma cells. *Toxicology in Vitro*, *26*(2), 229-237. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2011.11.016>

Coluccio Leskow, E. (s.f.). Mecánica cuántica - Concepto, estudios y mecánica relativista. Concepto.de. <https://concepto.de/mecanica-cuantica/>

Connor, E. E., Mwamuka, J., Gole, A., Murphy, C. J., & Wyatt, M. D. (2005). Gold nanoparticles are taken up by human cells but do not cause acute cytotoxicity. *Small*, *1*(3), 325–327. <https://doi.org/10.1002/sml.200400093>

Cuca-García, J. M., Gutiérrez-Arenas, D. A., & López-Mora, Y. (2018). Síntesis de nanopartículas y su aplicación en la nutrición animal. *AgroProductividad*, *11*(11), 88-94. <https://revista-agroproductividad.org/index.php/agroproductividad/article/view/436>

Del Arco, C., & Flórez, J. (2013). Metabolismo de los fármacos. En J. Flórez (Ed.), *Farmacología humana* (5ta ed., pp. 75-92). Elsevier Masson.

Del Cantábrico, E. (s.f.). Aplicaciones del oro en la industria electrónica. EMC. <http://www.emc-oro.es/aplicaciones-del-oro-en-la-industria-electronica/>

Doan, V. D., Nguyen, T. L. H., Nguyen, H. T. T., Nguyen, T. D., Pham, H. N., & Nguyen, T. H. (2020). Biosynthesis of silver and gold nanoparticles using aqueous extract of *Codonopsis pilosula* roots for antibacterial and catalytic applications. *Journal of Nanomaterials*, *2020*, Article 8492016. <https://doi.org/10.1155/2020/8492016>

Dutta, S., et al. (2023). Green synthesis and cytotoxicity evaluation of turmeric–gold nanocapsules. *Polymers*, *15*(10), 2345. <https://doi.org/10.3390/polym15102345>

Economicos.cl. (s.f.). Arriendo excelente local para emprendedores. <https://www.economicos.cl/propiedades/arriendo-excelente-local-para-emprendedores-codAAUT7BQ.html>

Elia, P., Zach, R., Hazan, S., Kolusheva, S., Porat, Z., & Zeiri, Y. (2014). Green synthesis of gold nanoparticles using plant extracts as reducing agents. *International Journal of Nanomedicine*, *9*, 4007-4021. <https://doi.org/10.2147/IJN.S57343>

Enel. (s.f.). Tarifas vigentes. <https://www.enel.cl/es/clientes/tarifas-y-regulacion/tarifas.html>

Eva, M. I., Granillo, L. V., Lourdes, E., Granillo, V., Patricia, A., & Tirado, S. (2013). *Usos y ocurrencia de los principales metales que se producen en Sonora*. <http://www.aceros-de-hispania.com/imagen/acero-toledano/>

Facultad de Medicina Universidad de Barcelona & Torr , S. M. (s.f.). Bases moleculares de la apoptosis inducida por drogas en neoplasias linfoides. Universitat de Barcelona. https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/877/01.SMT_INTRODUCCION.pdf

French, L. E., & Tschopp, J. (2002). Defective death receptor signaling as a cause of tumor immune escape. *Seminars in Cancer Biology*, *12*(1), 51-55. <https://doi.org/10.1006/scbi.2001.0405>

Fundaci n UNAM. (s.f.).  Qu  son las nanop rticulas? <https://www.fundacionunam.org.mx/unam-al-dia/la-unam-te-explica-que-son-las-nanoparticulas/>

Gamboa L., P. (s.f.). Anuario de estad sticas del cobre y otros minerales. COCHILCO. <https://www.cochilco.cl/web/anuario-de-estadisticas-del-cobre-y-otros-minerales/>

Genexpress.cl. (s.f.). Tubo microcentrífuga 50 mL –
<https://genexpress.cl/producto/tubo-centrifuga-50-ml-conico-pp-esteril-bolsa-x-25-u/>

Goel, R., Shah, N., Visaria, R., Paciotti, G. F., & Bischof, J. C. (2009). Biodistribution of TNF- α -coated gold nanoparticles in an in vivo model system. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 5(4), 401–409. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2009.01.009>

Goltsev, Y. V., Kovalenko, A. V., Arnold, E., Varfolomeev, E. E., Brodianskii, V. M., & Wallach, D. (1997). CASH, a novel caspase homologue with death effector domains. *Journal of Biological Chemistry*, 272(32), 19641-19644. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.32.19641>

Gómez Garzón, M. (2018). Aproximaciones teóricas hacia el cáncer como problema de salud pública. *Repertorio de Medicina y Cirugía*, 27(2), 75-80. <https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.v27>

Hainfeld, J. F., Slatkin, D. N., Focella, T. M., & Smilowitz, H. M. (2006). Gold nanoparticles: A new X-ray contrast agent. *The British Journal of Radiology*, 79(939), 248–253. <https://doi.org/10.1259/bjr/13169882>

Hielscher Ultrasound Technologies. (s.f.). Efficient and controlled synthesis of gold nanoparticles. <https://www.hielscher.com/efficient-and-controlled-synthesis-of-gold-nanoparticles.htm>

Huang, H., Feng, W., Chen, Y., & Shi, J. (2023). Gold nanoparticles: Construction for drug delivery and application in cancer immunotherapy. *Pharmaceutics*, 15(7), Article 1868. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071868>

Instituto Nacional de Estadísticas, Ministerio de Salud, & Servicio de Registro Civil e Identificación. (2023). *Anuario de estadísticas vitales*. INE. <https://www.ine.gob.cl>

Irmeler, M., Thome, M., Hahne, M., Schneider, P., Hofmann, K., Steiner, V., Bodmer, J. L., Schröter, M., Burns, K., Mattmann, C., Rimoldi, D., French, L. E., & Tschopp, J. (1997). Inhibition of death receptor signals by cellular FLIP. *Nature*, *388*(6638), 190-195. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9217161/>

Jain, S., et al. (2021). Gold nanoparticles as novel agents for cancer therapy. *Cureus*, 13(9), e15188. <https://doi.org/10.7759/cureus.15188>

Jeong, E. H., Jung, G., Hong, C. A., & Lee, H. (2014). Gold nanoparticle (AuNP)-based drug delivery and molecular imaging for biomedical applications. *Archives of Pharmacal Research*, *37*(1), 53-59. <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0273-5>

Kang, B., Mackey, M. A., & El-Sayed, M. A. (2010). Nuclear targeting of gold nanoparticles in cancer cells induces DNA damage, causing cytokinesis arrest and apoptosis. *Journal of the American Chemical Society*, *132*(5), 1517-1519. <https://doi.org/10.1021/ja9102698>

Kittel, C. (2005). *Introducción a la física del estado sólido* (8va ed.). Reverté.

Kolasinski, K. (2017). *Physical chemistry: How chemistry works*. John Wiley & Sons.

Kresse, G., & Hafner, J. (1993). Ab initio molecular dynamics for liquid metals. *Physical Review B*, *47*(1), 558-561. <https://doi.org/10.1103/physrevb.47.558>

Kumar, S., Vazhacharickal, P. J., Mathew, J. J., & Joy, J. (2015). SYNTHESIS OF SILVER NANO PARTICLES FROM NEEM LEAF (AZADIRACHTA INDICA) EXTRACT AND ITS ANTIBACTERIAL ACTIVITY. ResearchGate.

Kumthekar, P., et al. (2021). A first-in-human phase 0 clinical study of RNA interference-based spherical nucleic acids in patients with recurrent glioblastoma. *Science Translational Medicine*, 13(584), eabb3945. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abb3945>

Lee, E. Y., & Muller, W. J. (s.f.). *Oncogenes y genes supresores de tumores. *Cancer Research**.

Lee, P. C., & Meisel, D. (1982). Adsorption and surface-enhanced Raman of dyes on silver and gold sols. **Journal of Physical Chemistry**, 86(17), 3391-3395. <https://doi.org/10.1021/j100214a025>

Lehn, J.-M. (2002). Toward complex matter: Supramolecular chemistry and self-organization. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 99(8), 4763-4768. <https://doi.org/10.1073/pnas.072065599>

Leiva, E., & Estrin, A. D. (s.f.). *Química computacional, simulaciones matemáticas del comportamiento de átomos y moléculas. CONICET Digital.* https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/62849/CONICET_Digital_Nro.a532a38a-171b-4bcc-afc2-b5deaeb4897e_A.pdf

Levine, I. N. (2001). **Química cuántica* (5ta ed.)*. Pearson Prentice Hall.

Libutti, S. K., et al. (2010). Phase I and pharmacokinetic studies of CYT-6091, a novel PEGylated colloidal gold-rhTNF nanomedicine. *Clinical Cancer Research*, 16(24), 6139–6149. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-0978>

Lider. (s.f.). Limón malla, 1 kg multi marca.
<https://www.lider.cl/supermercado/product/sku/3685/limones-limon-malla-1-kg>

Lizárraga-Velázquez, C. E., Hernández, C., González-Aguilar, G. A., & Basilio-Heredia, J. (2018). Propiedades antioxidantes e inmunoestimulantes de polifenoles en peces carnívoros de cultivo. **CienciaUAT**, **12*(2)*, 127-140.
<https://doi.org/10.29059/cienciauat.v12i2.904>

Márquez, E., Mora-Pale, M., Herrera-Rodríguez, J., Aguilar-Cordero, J. C., Esquivel, K., Herrera-Becerra, R., & García-Ruiz, A. F. (2021). Las nanopartículas y sus aplicaciones biomédicas. **Mundo Nano**, **14*(26)*, e026.
<https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2021.26.69621>

Mateo, D., Morales, P., Ávalos, A., & Haza, A. I. (2013). Nanopartículas de oro: aplicaciones y citotoxicidad in vitro. **Revista Argentina de Microbiología**, **45*(2)*, 149-156.
http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-37432013000200005

MedlinePlus. (s.f.). Proteínas.
https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp_imagepages/19823.htm

MercadoLibre. (s.f.). Té oscuro de hojas de neem de 6 oz.
https://articulo.mercadolibre.cl/MLC-2527806330-te-oscuro-freshdrinkus-hojas-de-neem-premium-de-6-oz-100-_JM

Merck. (2025).
https://www.sigmaaldrich.com/CL/es/product/sigma/50755?srsId=AfmBOopHF7xX6V_9xNfW_2JhOSeibrMmcBU2vWywJWxT3GI0Drq_hfZg

Merck. (s.f.-a). Ácido clorhídrico.
https://www.merckmillipore.com/CL/es/product/Hydrochloric-acid,MDA_CHEM-113136

Merck. (s.f.-b). Ácido nítrico.
https://www.merckmillipore.com/CL/es/product/Nitric-acid,MDA_CHEM-109966

Merck. (s.f.-c). Borohidruro de sodio granulado fino para síntesis.
https://www.merckmillipore.com/CL/en/product/Sodium-borohydride,MDA_CHEM-806373

Merck. (s.f.-d). Gold solution.
<https://www.sigmaaldrich.com/CL/es/search/gold-solution>

Merck. (s.f.-e). Gold standard (AuCl₄)·3H₂O.
https://www.merckmillipore.com/CL/en/product/Gold-standard,MDA_CHEM-109868

Merck.(s.f.-f).HAuCl₄.
<https://www.sigmaaldrich.com/CL/es/product/aldrich/484385>

Merck. (s.f.-g). Síntesis de nanopartículas y micropartículas.
<https://www.sigmaaldrich.com/CL/es/applications/materials-science-and-engineering/nanoparticle-and-microparticle-synthesis>

Ministerio de Salud Gobierno de Chile. (2019). *Plan nacional de cáncer*. MINSAL. https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/01/2019.01.23_PLAN-NACIONAL-DE-CANCER_web.pdf

Miranda-Rojas, S., & Mendizabal, F. (2020). Exploration of the interaction strength at the interface of anionic chalcogen anchors and gold (111)-based nanomaterials. *Nanomaterials*, *10*(6), Article 1237. <https://doi.org/10.3390/nano10061237>

Morales-Vidal, J., López, N., & Ortuño, M. A. (2019). Chirality transfer in gold nanoparticles by L-cysteine amino acid: A first-principles study. *Journal of Physical Chemistry C*, *123*(22), 13758-13764. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b02918>

MP Medical. (s.f.). Centrífuga de laboratorio velocidad 4000rpm. <https://www.mpmedical.cl/producto/centrifuga-de-laboratorio-de-mesa-bioridge-td4-de-4000-rpm-con-rotor-50ml-x-6-en-stock/>

National Cancer Institute (EEUU). (s.f.-a). ¿Qué es el cáncer? <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>

National Cancer Institute (EEUU). (s.f.-b). Definición de protooncogén. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/protooncogen>

National Human Genome Research Institute (EEUU). (s.f.). Gen. <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Gen>

NIH Office of Dietary Supplements. (s.f.). Selenio. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-DatosEnEspanol/>

Orbe, Z. (s.f.). Una breve introducción a las nanopartículas de oro. *Quiu*. <https://quiurevista.com/una-breve-introduccion-a-las-nanoparticulas-de-oro/>

Parra-Soto, S., Petermann-Rocha, F., Martínez-Sanguinetti, M. A., Leiva-Ordoñez, A. M., Ulloa, N., Martínez, M. A., Díaz-Martínez, X., Garrido-Méndez, A., Poblete-Valderrama, F., Concha-Cisternas, Y., Nazar, G., Martorell, M., Labraña, A. M., Duran-Agüero, S., Cigarroa, I., Vásquez-Gómez, J., Beltrán, A. R., Álvarez, C., Ramírez-Campillo, R., ... Celis-Morales, C. (2020). Cancer in Chile and worldwide: An overview of the current and future epidemiological context. *Revista Médica de Chile*, *148*(10), 1489-1495. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872020001001489>

pattanayak, monalisa. (2013). Green Synthesis and Characterization of Zero Valent Iron Nanoparticles from the Leaf Extract of Azadirachta indica (Neem). <https://doi.org/10.5829/IDOSI.WJNST.2013.2.1.21132>

Pellicer Roig, D. (s.f.). Propiedades del oro (Au). *National Geographic España*. https://www.nationalgeographic.com.es/ciencia/propiedades-oro-au_21715

Perdew, J. P., Burke, K., & Ernzerhof, M. (1996). Generalized gradient approximation made simple. *Physical Review Letters*, *77*(18), 3865-3868. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.77.3865>

Portilla Martínez, S. (2021). *Simulación de plasmones en nanopartículas de oro* [Trabajo de fin de grado, Universidad de Cantabria]. Repositorio Abierto UC. <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/23585>

Prades, R., Guerrero, S., Araya, E., Molina, C., Salas, E., Zurita, E., Selva, J., Egea, G., López-Iglesias, C., Teixidó, M., Kogan, M. J., & Giralt, E. (2012). Delivery of gold nanoparticles to the brain by conjugation with a peptide that recognizes the transferrin receptor. *Biomaterials*, *33*(29), 7194-7205. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.06.063>

Protein Data Bank. (2009). c-FLIPL protease-like domain. <https://doi.org/10.2210/pdb3h13/pdb>

Protein Data Bank. (s.f.). Secuencia en 3D proteína c-FLIPL. 3D PFV: 3H13. <https://www.rcsb.org/3d-sequence/3H13?asymId=A>

Quimicamadrid.cl. (s.f.). Balanza analítica 210g 0,0001g calibración externa. <https://www.quimicamadrid.cl/producto/balanza-analitica-210g-00001g-calibracion-externa/>

Ramírez Henao, J. F. (s.f.). *Producción de nanopartículas de oro y plata con propiedades ópticas para potenciales aplicaciones biomédicas*. Universidad Autónoma de Manizales. <https://repositorio.autonoma.edu.co/items/0b8e0f11-886f-45e9-a510-33fb673f9e5f>

Reachem. (s.f.-a). Agua destilada. <https://reachem.cl/producto/agua-destilada/>

Reachem. (s.f.-b). Frasco farmacéutico de vidrio ámbar con tapa. <https://reachem.cl/producto/frasco-farmaceutico-de-vidrio-ambar-28-410-con-tapa/>

Roy, P., Das, B., Mohanty, A., & Mohapatra, S. (2017). Green synthesis of silver nanoparticles using *Azadirachta indica* leaf extract and its antimicrobial study. *Applied Nanoscience*, *7*(8), 843-850. <https://doi.org/10.1007/s13204-017-0621-8>

Sarker, S. D., et al. (2024). Plant-mediated synthesis of gold nanoparticles for cancer therapy: Mechanistic insights and therapeutic potential. *Frontiers in Nanotechnology*, 4, 1490980. <https://doi.org/10.3389/fnano.2024.1490980>

Schulz, F., Tran, V. T., Thoma, J., Mohammadi, R., Klajn, R., & Baumberg, J. J. (2023). Local environments created by the ligand coating of nanoparticles and their implications for sensing and surface reactions. *Accounts of Chemical Research*, *56*(17), 2278-2285. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.3c00139>

Shankar, S. S., Rai, A., Ahmad, A., & Sastry, M. (2004). Rapid synthesis of Au, Ag, and bimetallic Au core–Ag shell nanoparticles using neem (*Azadirachta indica*) leaf broth. *Journal of Colloid and Interface Science*, *275*(2), 496-502. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2004.03.003>

Smith, W. F. (2006). *Fundamentos de la ciencia e ingeniería de materiales* (4ta ed.). McGraw-Hill.

Solary, E., Bertrand, R., Kohn, K. W., & Pommier, Y. (2002). Cell death pathways as targets for anticancer drugs. En B. Teicher (Ed.), *Anticancer drug development* (pp. 55-76). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-012072651-6/50005-X>

STU.cl. (s.f.). Servicios retiro de residuos. <https://stu.cl/servicios/>

Sujitha, M. V., & Kannan, S. (2013). Green synthesis of gold nanoparticles using citrus fruits (*Citrus limon*, *Citrus reticulata* and *Citrus sinensis*) aqueous extract and its characterization. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, *102*, 15-23. <https://doi.org/10.1016/J.SAA.2012.09.042>

Sztandera, K., Gorzkiewicz, M., & Klajnert-Maculewicz, B. (2019). Gold nanoparticles in cancer treatment. *Molecular Pharmaceutics*, *16*(1), 1-23. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00810>

Talent. (s.f.). Salario para técnico químico en Chile - Salario medio. <https://cl.talent.com/salary?job=t%C3%A9cnico+qu%C3%ADmico>

Thome, M., & Tschopp, J. (2001). Regulation of lymphocyte proliferation and death by FLIP. *Nature Reviews Immunology*, *1*(1), 50-58. <https://doi.org/10.1038/35095508>

Tripathy, A., Raichur, A. M., Chandrasekaran, N., Prathna, T. C., & Mukherjee, A. (2009). Process variables in biomimetic synthesis of silver nanoparticles by aqueous extract of *Azadirachta indica* (Neem) leaves. *Journal Of Nanoparticle Research*, 12(1), 237-246.

Valdivia, J. C. (s.f.). Cuantificación de ácido cítrico en jugo de limón. Academia.edu.

https://www.academia.edu/43812495/Cuantificaci%C3%B3n_de_%C3%81cido_C%C3%ADtrico_en_Jugo_de_Lim%C3%B3n

VASP. (s.f.-a). Categoría: Configuración de cálculo.
https://www.vasp.at/wiki/index.php/Category:Calculation_setup

VASP. (s.f.-b). GGA. <https://www.vasp.at/wiki/index.php/GGA>

VASP. (s.f.-c). IBRION. <https://www.vasp.at/wiki/index.php/IBRION>

Vaux, D. L., & Strasser, A. (1996). The molecular biology of apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *93*(6), 2239-2244.
<https://doi.org/10.1073/pnas.93.6.2239>

Vázquez Nicolas, M. I., Eric, M. C., Castro Martínez, F. M., & Miranda Ruvalcaba, R. (s.f.). Algunos aspectos importantes de la química computacional

Zhang, R., et al. (2023). Clinical translation of gold nanoparticles. *Drug Delivery and Translational Research*, *13*(4), 1121–1137.
<https://doi.org/10.1007/s13346-023-01250-8>

Zhao, Y., et al. (2023). Gold nanoparticles and gold nanorods in the landscape of cancer therapy. *Molecular Cancer*, *22*(1), 67. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01798-8>