

Escuela Superior de Ciencias Experimentales y Tecnología



Universidad  
Rey Juan Carlos

**GRADO EN CIENCIAS EXPERIMENTALES**

Curso académico 2024-2025

Trabajo de Fin de Grado

**SÍNTESIS Y FUNCIONALIZACIÓN DE  
PUNTOS CUÁNTICOS DE GRAFENO PARA  
EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS  
LATERAL AMIOTRÓFICA**

Autora: Yoleida Quiroz Pereira

Directores: Diana Díaz García

Javier Álvarez Conde

# TABLA DE CONTENIDO

---

1. RESUMEN .....	3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES .....	4
2.1 ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS .....	5
2.1.1 Impacto global de las enfermedades neurodegenerativas .....	5
2.1.2 Principales enfermedades neurodegenerativas .....	6
Alzheimer .....	6
Parkinson .....	6
Esclerosis múltiple (EM) .....	6
Enfermedades neuromusculares .....	6
Esclerosis lateral amiotrófica (ELA) .....	6
2.1.3 Tratamiento de la ELA .....	7
2.2 BARRERA HEMATOENCEFÁLICA.....	9
2.3 NANOMATERIALES EN MEDICINA.....	11
2.3.2 <i>Quantum dots</i> de carbono .....	14
2.3.3 Nanopartículas y la barrera hematoencefálica en la administración de fármacos .....	15
3.OBJETIVOS .....	16
4.MÉTODO EXPERIMENTAL.....	17
4.1 SÍNTESIS DE <i>QUANTUM DOTS</i> A PARTIR DE DIFERENTES FUENTES DE CARBONO .....	18
4.2 SOLIDIFICACIÓN DE LOS <i>QUANTUM DOTS</i> .....	19
4.3 FUNCIONALIZACIÓN DE LOS <i>QUANTUM DOTS</i> CON RILUZOL .....	20
5. TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN .....	21
5.1 Espectroscopía de ultravioleta-visible (UV-Vis).....	21
5.2 Espectroscopía de absorción infrarroja (IR) .....	22
5.3 Espectroscopía de fotoluminiscencia.....	23
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	24
6.1 Proceso de síntesis y caracterización de los <i>quantum dots</i> de carbono.....	24
6.2 Caracterización de materiales mediante técnicas físico-químicas .....	24
6.2.1 Caracterización de los QDS en disolución .....	24
6.2.2 Caracterización de los QDS solidificados .....	27
7. CONCLUSIONES .....	29
8. PERPESCTIVAS FUTURAS.....	30
9. BIBLIOGRAFÍA .....	31

# 1. RESUMEN

---

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por el deterioro progresivo de las células del sistema nervioso central, que dejan de funcionar adecuadamente o mueren. Estos trastornos suelen empeorar con el tiempo y, hasta la fecha, no tienen cura. Los tratamientos disponibles son principalmente paliativos, enfocados en aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida.

Una de las enfermedades neurodegenerativas en las que se centra este estudio es la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), un trastorno del sistema nervioso que afecta a las neuronas motoras del cerebro y la médula espinal. La ELA provoca la pérdida progresiva del control muscular, y su evolución conlleva un deterioro cada vez mayor.

Uno de los mayores desafíos en el tratamiento farmacológico de las enfermedades neurodegenerativas es la barrera hematoencefálica, ya que restringe la cantidad de fármaco que puede llegar a las neuronas afectadas, reduciendo así su efectividad terapéutica. Una solución innovadora para superar la barrera hematoencefálica y favorecer el paso de medicamentos es el uso de nanopartículas, específicamente los *carbon quantum dots*. Estas son nanopartículas semiconductoras con propiedades ópticas y electrónicas únicas, que pueden ser sintetizadas y funcionalizadas para transportar fármacos de manera controlada y dirigida.

En este Trabajo de Fin de Grado se ha llevado a cabo la preparación de *carbon quantum dots* a partir de diferentes fuentes de carbono, específicamente glucosa, glucosamina y ácido ascórbico. Posteriormente, se ha realizado su solidificación y su funcionalización con Riluzol, con el objetivo de mejorar la administración de este fármaco.

La caracterización de los materiales mediante diversas técnicas fisicoquímicas, como infrarrojo (IR), espectroscopía ultravioleta-visible en estado sólido (UV-Vis) y espectroscopía de fluorescencia, permitió confirmar que los resultados obtenidos en este proyecto cumplen con los objetivos propuestos. Además, muestran propiedades que podrían ser prometedoras para avanzar en el diseño de un tratamiento potencial contra la esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

## 2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El aumento de la esperanza de vida a lo largo del siglo XX, representa uno de los logros más destacados de la medicina contemporánea (Figura 1). Este progreso no habría sido posible sin los continuos avances científicos y técnicos que han revolucionado nuestra comprensión y tratamiento de muchas enfermedades. Además, la mejora en la alimentación, las condiciones higiénicas, el acceso al agua potable y el control de las enfermedades infecciosas han desempeñado un papel crucial en este avance.

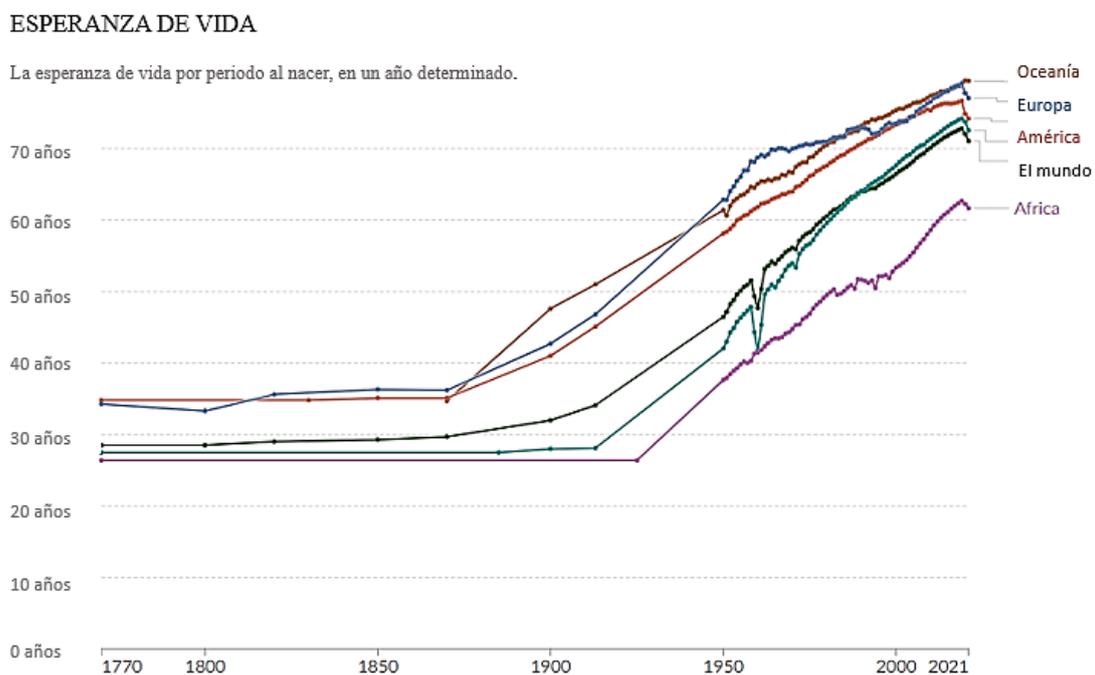


Figura 1. Evolución de la esperanza de vida<sup>1</sup>

Las personas viven más años y, en general, disfrutan de una mejor calidad de vida. Sin embargo, el aumento de la longevidad también ha traído consigo nuevos desafíos, especialmente en lo que respecta a la salud de la población de edad avanzada.

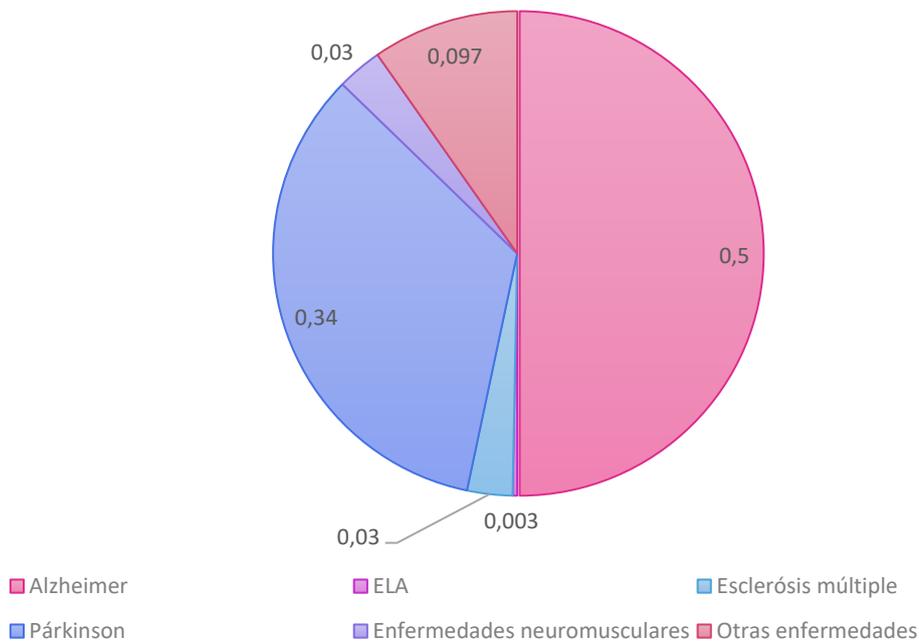
Entre estos desafíos se encuentra la creciente incidencia de enfermedades asociadas con el envejecimiento, como las enfermedades neurodegenerativas, que han aumentado notablemente. Estas enfermedades representan una carga significativa tanto para los individuos afectados como para los sistemas de salud y las familias que deben brindarles cuidados.

## 2.1 ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por un proceso de deterioro neurológico gradual, el cual tiene como consecuencia la pérdida o la disminución de la independencia personal.<sup>2</sup> Estas enfermedades no tienen un tratamiento etiológico y los tratamientos terapéuticos son sintomáticos en algunos casos, pero paliativos en todos ellos.

### 2.1.1 Impacto global de las enfermedades neurodegenerativas

Como se expuso anteriormente el proceso de rápido envejecimiento global combinada con la fuerte relación que la edad tiene en el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas, hace que el número de personas afectadas en todo el mundo se disparen. A continuación, en la **Figura 2**, se enseña la prevalencia mundial de las enfermedades neurodegenerativas más conocidas.



*Figura 2. Prevalencia mundial de las principales enfermedades neurodegenerativas.*

## 2.1.2 Principales enfermedades neurodegenerativas

### Alzheimer

El Alzheimer es una forma progresiva de demencia, caracterizada principalmente por la pérdida de memoria, uno de sus síntomas más tempranos y comunes. Este trastorno neurológico provoca la muerte de las células nerviosas en el cerebro y, en etapas avanzadas, conduce a la demencia y eventualmente a la muerte.<sup>3</sup>

### Parkinson

El Parkinson es un trastorno neurodegenerativo que resulta de la pérdida de neuronas monoaminérgicas en el tronco cerebral. Aunque su causa exacta aún es desconocida, se cree que puede ser multifactorial, relacionada con el envejecimiento, factores genéticos y ambientales. Sus síntomas principales incluyen temblor en reposo, rigidez muscular, bradicinesia (movimientos lentos) y alteraciones en los reflejos posturales y de la marcha.<sup>2</sup>

### Esclerosis múltiple (EM)

La esclerosis múltiple es un trastorno crónico inflamatorio de origen autoinmune, donde el sistema inmunológico del individuo ataca las células del sistema nervioso central, lo que resulta en una disminución de su capacidad funcional. Es una enfermedad que se da a largo plazo y evoluciona de forma impredecible dependiendo de la zona del sistema nervioso al que afecte el ataque inmunitario. En la actualidad no existe cura, pero la medicación puede reducir la frecuencia y la gravedad de los ataques.<sup>4</sup>

### Enfermedades neuromusculares

Los trastornos neuromusculares constituyen un alto número de enfermedades que afectan a cualquiera de los componentes de la unidad motora. El efector final de este sistema es el músculo, y una de las características principales es la pérdida progresiva de la fuerza.<sup>5</sup>

### Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA), también conocida como enfermedad de Lou Gehrig, es un trastorno degenerativo que afecta tanto a las neuronas motoras superiores como inferiores. Este proceso conduce a una progresiva atrofia muscular, acompañada de signos piramidales, extendiéndose gradualmente por todo el sistema musculoesquelético hasta resultar en la muerte. Es importante destacar que esta enfermedad no afecta las capacidades mentales ni psíquicas, ya que no involucra las funciones corticales. Se considera que su origen es multifactorial, combinando factores genéticos, ambientales y de estilo de vida.<sup>2,5</sup>

Los tratamientos clínicos de la mayoría de estas enfermedades si bien son insatisfactorios en el tratamiento de la enfermedad, deberían cumplir el objetivo de atrasar la evolución de la enfermedad.

En el caso de la ELA, actualmente no hay ningún tratamiento completamente eficaz. Los medicamentos disponibles no apuntan a curar la causa subyacente de la enfermedad, sino que se utilizan como paliativos o para aliviar ciertos síntomas. Se están llevando a cabo ensayos clínicos para evaluar los beneficios de estos medicamentos, pero hasta el momento no hay evidencia sólida de que prolonguen la vida del paciente o mejoren su estado de salud.<sup>2</sup>

### **2.1.3 Tratamiento de la ELA**

Se recomienda que el tratamiento de la ELA sea multidisciplinario, involucrando a diversos equipos de atención como neurólogos, gastroenterólogos, neumólogos, terapeutas físicos, ocupacionales y del lenguaje, además de enfermeras, psicólogos y otros profesionales. Gracias a este enfoque multidisciplinario, se ha comprobado que los pacientes que reciben atención regular requieren menos admisiones hospitalarias y estas suelen ser más cortas.

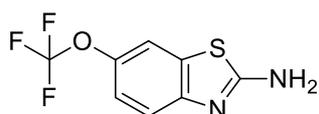
#### Tratamiento sintomático

Alguno de los síntomas y tratamientos más comunes son los siguientes:

- **Sialorrea:** Falta de cierre adecuado de los labios, la dificultad para tragar y la disminución del control postural de la cabeza pueden provocar un exceso de salivación. Aunque la aspiración portátil suele ser efectiva, puede complementarse con tratamiento farmacológico. Algunos de los fármacos utilizados incluyen amitriptilina, gotas de atropina, escopolamina e inyecciones de toxina botulínica tipo A.<sup>6,7</sup>
- **Calambres musculares:** Estos suelen ocurrir antes de dormir y se tratan con masajes, ejercicio físico o hidroterapia. Inicialmente, se utilizan antiinflamatorios menores como los AINEs (antiinflamatorios no esteroides). También se han empleado tratamientos con vitaminas E y C.<sup>7</sup>
- **Laringoespasma:** Es una contracción repentina de las cuerdas vocales que impide respirar. Puede ser una respuesta a varios factores, como el atragantamiento con saliva o el reflujo gastroesofágico. Si la causa es el reflujo, se trata con procinéticos e inhibidores de la bomba de protones.<sup>7</sup>
- **Secreciones bronquiales:** Estas son producidas por la estimulación colinérgica y adrenérgica de los receptores. Por ello, los fármacos utilizados para su tratamiento son bloqueadores de estos receptores, como el ipratropio y el metoprolol.<sup>7</sup>

### Tratamiento farmacológico

El Riluzol (Figura 3) es un compuesto farmacológico que pertenece a la familia de los benzoatiazoles, el cual posee un efecto neuroprotector, interfiriendo en la transmisión mediada por glutamato en el sistema nervioso central y la estimulación de una transducción de señal dependiente de la proteína G. El exceso de glutamato puede llevar a la muerte de las neuronas motoras o a la apoptosis neural. Es el único medicamento aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EEUU (FDA) para tratar la esclerosis lateral amiotrófica (ELA).



*Figura 3 Estructura química del Riluzol.*

Este fármaco desactiva los canales de sodio, impide la liberación de glutamato y bloquea las acciones postsinápticas de los receptores NMDA. La distribución del Riluzol es amplia en el organismo, atravesando la barrera hematoencefálica. El Riluzol inalterado es el componente principal en el plasma y se metaboliza en el hígado por el citocromo P-450 sufriendo una posterior glucuronización. La eliminación es por orina el 90% de las dosis.<sup>8</sup>

Además del Riluzol, existen otros tratamientos que pueden modificar el curso de la ELA. Entre ellos se encuentran la ceftriaxona y altas dosis de vitamina B12, que disminuyen los niveles de homocisteína, un aminoácido excitador que puede ser tóxico para las células neuronales. El dextramipexol, un antioxidante que actúa a nivel mitocondrial mostró mejoras en la supervivencia durante un ensayo clínico de fase II. No obstante, los estudios de fase III no lograron demostrar cambios significativos en el funcionamiento o en la supervivencia.

### Otros tratamientos paliativos

El tratamiento rehabilitador tiene como función mejorar la calidad de vida del paciente, mediante la mejora de su autonomía y su adaptación al entorno que le rodea. De esto se encarga la terapia ocupacional y la rehabilitación neuropsicológica.<sup>7</sup>

## 2.2 BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

La barrera hematoencefálica (BHE) (Figura 4) es una red de vasos sanguíneos y tejido formado por células que se sitúan muy juntas y que obstaculizan el paso de sustancias tóxicas, bacterias o medicamentos.<sup>9</sup> La principal propiedad de la barrera es la presencia de una permeabilidad muy restringida del endotelio vascular del sistema nervioso central al paso de moléculas, de modo que excepto el agua, el oxígeno, el CO<sub>2</sub> y determinadas moléculas menores de 400-600 Da de peso molecular, las moléculas orgánicas no pueden atravesar el endotelio, sino que deben de hacerlo por medio de transportes específicos y regulados. La clave que determina dicha propiedad son las células endoteliales. Las células endoteliales de los vasos del encéfalo y la médula espinal poseen una serie de propiedades en común que explican el por qué hay un aislamiento del tejido nervioso de la sangre. Algunas de las propiedades más importantes son las siguientes:

- La existencia de uniones estrechas que impiden cualquier tipo de comunicación extracelular cerebral.
- Ausencia de perforaciones en las células endoteliales que regulan la circulación y la entrada de las moléculas.
- Pocas vesículas de endocitosis. Normalmente las células tienen estas vesículas que les permiten incorporar moléculas mediante una invaginación.

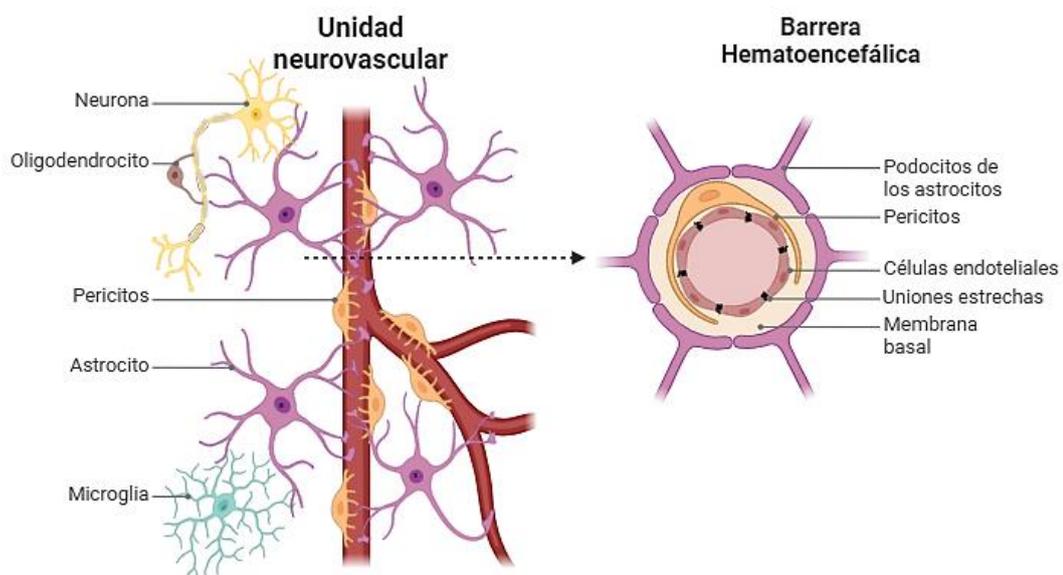


Figura 4. Estructura de la barrera hematoencefálica.

La BHE es el medio de transporte de medicamentos en el cerebro, que actúa también de una manera inmunológica y metabólica, y es un aspecto muy importante a tener en cuenta cuando se intenta tratar una patología que afecta al sistema nervioso central, ya que tras administrar un tratamiento por vía intravascular se puede encontrar que el medicamento no puede traspasar dicha barrera.<sup>10</sup> La BHE solo permite el paso de ciertos nutrientes como glucosa, aminoácidos o precursores de neurotransmisores desde la sangre al cerebro y bloquea otras moléculas en el torrente sanguíneo.<sup>11</sup> De esta manera la membrana se puede considerar un obstáculo en la administración de medicamentos al sistema nervioso, bajando la eficacia contra tumores o enfermedades neurodegenerativas.

Para que el Riluzol pueda ejercer su mecanismo de acción debe atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), que al tratarse de una barrera protectora solo permite el paso de un número reducido de sustancias. Además, el Riluzol es sustrato de la bomba de flujo P-gp (glicoproteína P), que expulsa muchas sustancias del sistema nervioso central al torrente sanguíneo. En esta enfermedad, este transportador está sobreexpresado, lo que provoca que el Riluzol sea expulsado de nuevo a la sangre y no pueda atravesar adecuadamente la barrera hematoencefálica.

Una de las alternativas que se han utilizado como mecanismo para el traspaso de la barrera hematoencefálica por el tamaño tan pequeño que poseen son las nanopartículas.

## 2.3 NANOMATERIALES EN MEDICINA

La nanotecnología puede definirse como la disciplina que se enfoca en el estudio, diseño, síntesis, manipulación y aplicación de materiales, dispositivos y sistemas funcionales, controlando la materia a nivel nanométrico. Aunque los avances en este campo son variados, las nanopartículas (NPs) destacan por ser las más investigadas y por su creciente popularidad. Estas nanopartículas, con un tamaño menor a 100 nanómetros, se sintetizan a partir de diferentes materiales, incluyendo metales. Dado su diminuto tamaño, solo es posible observarlas utilizando microscopios de alta resolución, como el microscopio electrónico de barrido (SEM) y el microscopio electrónico de transmisión (TEM).<sup>12</sup>

### Escala nanométrica

Un nanómetro equivale a una milmillonésima parte de un metro, es decir,  $10^{-9}$  metros. Para ponerlo en perspectiva, a continuación, se mostrará un esquema comparativo del tamaño de diversas estructuras biológicas (Figura 5).

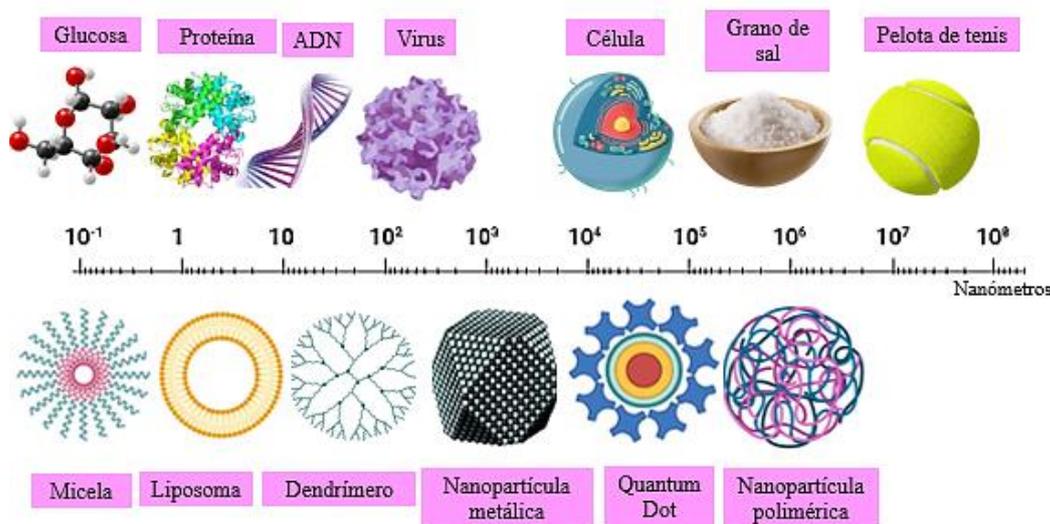


Figura 5. Escala nanométrica de estructuras biológicas.

En el campo de la medicina, las nanopartículas (NPs) se emplean como vehículos para transportar fármacos, mejorando la precisión del tratamiento. En otras palabras, permiten que el medicamento se libere de manera más efectiva en el lugar específico donde debe actuar. Además, su acción es casi instantánea, en contraste con otros fármacos que tardan alrededor de 15 minutos en hacer efecto. Otra de sus aplicaciones es su capacidad para identificar células y tejidos, actuando como biosensores que detectan si algo anormal ocurre en el organismo.<sup>12</sup>

## Tipos de nanopartículas

Las nanopartículas las podemos clasificar en diferentes familias: dendrímeros, liposomas, sistemas poliméricos, virus, micelas; los que están basados en metales incluyen los puntos cuánticos, nanopartículas de oro y plata, óxidos metálicos y sílice entre las más estudiadas. También se puede clasificar según su naturaleza orgánica o inorgánica. (Tabla 1 y Tabla 2)

*Tabla 1. Nanopartículas orgánicas.*

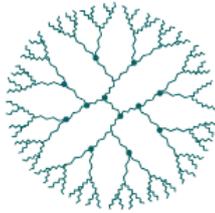
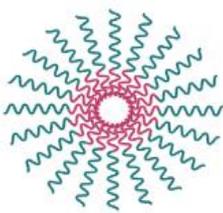
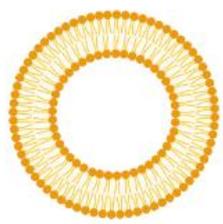
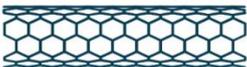
Nanopartículas orgánicas	
<p>Poliméricas</p> 	<p>Utilizada en aplicaciones médicas, presenta una baja capacidad de carga.</p>
<p>Dendrímeros</p> 	<p>Su estructura molecular permite cargar diferentes agentes activos. Estructura muy ramificada.</p>
<p>Micelas</p> 	<p>Formados por una parte una parte interna hidrofóbica y una externa hidrofílica que permite internalizar los fármacos de forma apolar para su transporte.</p>
<p>Liposomas</p> 	<p>Formados por una bicapa lipídica que permiten la encapsulación de los fármacos hidrofóbicos e hidrofílicos</p>

Tabla 2. Nanopartículas inorgánicas.

Nanopartículas inorgánicas	
<p>Nanopartículas de sílice</p> 	<p>Son inertes, biodegradables y tienen una buena distribución. Fácilmente sintetizable y con variedad de formas y tamaños.</p>
<p>Nanopartículas de oro</p> 	<p>Propiedades ópticas y electrónicas que dependen solamente de su forma y tamaño.</p>
<p>Nanopartículas de hierro</p> 	<p>Formadas por óxido de hierro (<math>\text{Fe}_2\text{O}_4</math>). Potencial en biomedicina por ser de fácil monitorización <i>in vivo</i> por RMN.</p>
<p>Quantum dots (QDS)</p> 	<p>Semiconductor con propiedades electrónicas únicas, que dependen de su tamaño y emiten luz a diferentes longitudes de onda al ser excitado. Potencial en biomedicina como transporte de fármacos y biodetección.</p>
<p>Nanotubos de carbono</p> 	<p>Monocapas de grafeno enrolladas en forma de cilindros. Poseen una gran superficie que les permite anclar una amplia variedad de moléculas.</p>

### 2.3.2 *Quantum dots* de carbono

Los puntos cuánticos, o *quantum dots* (Figura 6), también han ganado importancia recientemente en diversas aplicaciones, incluyendo el campo biomédico, gracias a sus propiedades ópticas únicas. Estos sistemas binarios están formados por un núcleo de material semiconductor rodeado por una capa de otro semiconductor. La fluorescencia de los *quantum dots* se debe a la brecha energética entre las bandas de electrones de valencia y

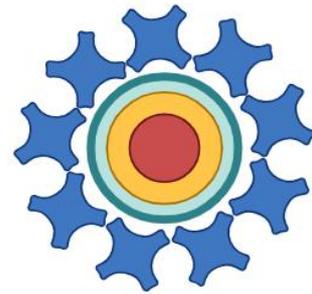


Figura 6. *Quantum dot*.

de conducción. Cuando un fotón con mayor energía que la brecha espectral del semiconductor del núcleo es absorbido, los electrones se excitan a la banda de conducción, generando un excitón. Dado que el tamaño físico de la banda determina la longitud de onda de emisión del fotón, es posible controlar la fluorescencia ajustando el tamaño de la nanopartícula. En los semiconductores convencionales el salto de banda determina la energía mínima que debe tener un electrón para pasar de la banda de valencia a la banda de conducción, y esta diferencia de energía varía dependiendo del material. Cuando se reducen las dimensiones a escala nanométrica, los niveles de energía pasan a estar cuantizados, y el salto de banda está directamente relacionado con el tamaño de la nanopartícula semiconductor; a menos tamaño del *quantum dot*, el salto de banda es mayor, y como consecuencia la longitud de onda de emisión es menor (Figura 7).<sup>13</sup> Por lo tanto, las propiedades ópticas de los *quantum dots* se ven influidas tanto por su composición como por su tamaño.

Algunas características importantes de los *quantum dots* incluyen:

- Fuerte absorción de luz.
- Alta fotoestabilidad y bajas tasas de fotodegradación.
- Bandas de emisión estrechas y simétricas.
- Alta fluorescencia, lo que indica un elevado rendimiento cuántico.

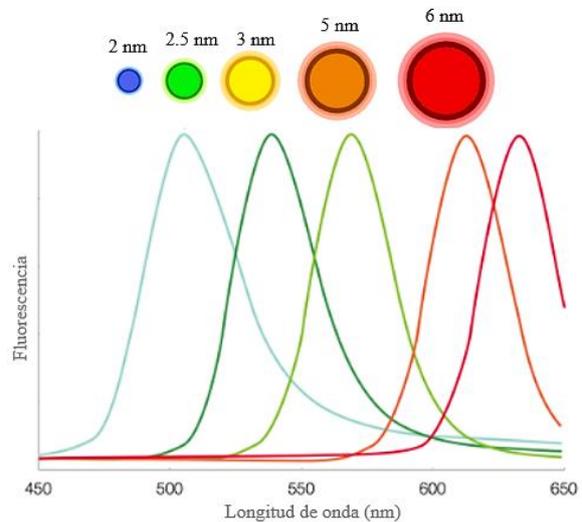


Figura 7. Colores y tamaños de los *Quantum dots*.

Una variación de punto cuántico que ha cobrado relevancia son los *carbon quantum dots*, un nuevo tipo de nanopartículas que ha emergido recientemente y ha ganado popularidad frente a otras nanopartículas basadas en carbono. Esto se debe a características destacadas como su gran superficie específica, fotoestabilidad y biocompatibilidad, además de la facilidad con la que pueden modificarse tanto durante la síntesis in situ como en procesos posteriores. Los *carbon quantum dots* pueden ser funcionalizados con diversas biomoléculas, como polisacáridos, proteínas, ADN y polímeros, para crear sistemas híbridos de puntos cuánticos.<sup>14</sup> Estos sistemas híbridos, combinando *carbon quantum dots* con otras moléculas, funcionan como vehículos eficientes para la liberación de fármacos. La modificación de los *carbon quantum dots* con estas sustancias no solo reduce su toxicidad, sino que también mejora su eficacia como portadores, convirtiéndolos en candidatos prometedores para aplicaciones biológicas, debido a su menor toxicidad y mayor biocompatibilidad.

En esta investigación, el enfoque principal reside en optimizar la eficiencia de la administración de fármacos utilizando *carbon quantum dots*, garantizando al mismo tiempo que no se comprometa la integridad de la barrera hematoencefálica.<sup>15</sup>

### **2.3.3 Nanopartículas y la barrera hematoencefálica en la administración de fármacos**

Cuando un fármaco, como el Riluzol, se administra de manera convencional, en este caso como un comprimido por vía oral, el fármaco se libera en el medio biológico y, a partir de ese momento, su comportamiento en el organismo depende completamente de su estructura química. Esta estructura es la que determina las propiedades físicas y químicas de la molécula activa, influyendo en su distribución dentro del cuerpo y su absorción a través de las membranas. Además, la capacidad del fármaco para atravesar barreras biológicas clave, como la barrera hematoencefálica, es crucial para su eficacia en el sistema nervioso central. Una vez dentro del organismo, las moléculas del fármaco llegan a los tejidos enfermos, pero también pueden alcanzar áreas donde el tejido está completamente sano, causando efectos secundarios. En cambio, cuando la molécula activa es transportada utilizando nanopartículas como vehículo, son las propiedades físico-químicas de estas las que determinan la distribución de la nanomedicina en el organismo y su sitio específico de acción, lo que mejora la penetración en barreras como la hematoencefálica, disminuye los efectos secundarios y mejora el índice terapéutico de la molécula.<sup>5</sup>

### 3.OBJETIVOS

---

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado es diseñar y sintetizar *carbon quantum dots* para su aplicación como nuevo tratamiento de la enfermedad neurodegenerativa ELA (esclerosis lateral amiotrófica), con el fin de reducir los efectos secundarios asociados al tratamiento.

Este objetivo principal se consigue mediante el desglose de los objetivos secundarios:

- Síntesis de *quantum dots* utilizando diferentes fuentes de carbono (**QDS1, QDS2, QDS3**)
- Optimización de la solidificación de los *quantum dots* para facilitar la funcionalización con el fármaco.
- Funcionalización de los *quantum dots* ya solidificados con Riluzol como agente terapéutico para obtener los materiales
- Caracterización de los materiales mediante diversas técnicas físico-químicas para comprobar su correcta formación y consecutiva comparación entre los *quantum dots* funcionalizados y sin funcionalizar (IR, UV-vis, espectroscopía de fotoluminiscencia).
- Estudio de las propiedades ópticas de los *quantum dots* mediante espectroscopía de fotoluminiscencia y UV-vis, ya que es esencial comprender sus características únicas para su aplicación en diversas áreas científicas y tecnológicas.

## 4.MÉTODO EXPERIMENTAL

---

En la **Tabla 3** se muestran los reactivos utilizados durante el proceso de síntesis de los *quantum dots*, y los requeridos en los procesos de solidificación y funcionalización.

*Tabla 3. Lista de reactivos y disolventes utilizados en el proceso de experimentación.*

Reactivo	Casa Comercial	CAS
Ácido acético Glacial	Carlo Erba	64-19-7
Ácido ascórbico	Panreac	50-81-7
Ácido 4-Formilbenzóico	Fluorochem	619-66-9
2-Amino-6-(trifluorometoxi) bezotiazol (Riluzol)	TCI	1744-22-5
Clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) EDAC	Fluorochem	25952-53-8
Etilendiamina	Sigma Aldrich	107-15-3
Glucosa	Labkem	50-99-77
Glucosamina	Thermo Scientific	66-84-2
Hidróxido de Amonio(NH <sub>3</sub> )	Thermo Scientific	1336-21-6
N-Hidroxisuccinimida (NHS)	Sigma Aldrich	6066-82-6
Metanol (MeOH)	Sigma Aldrich	67-56-1
MES	Glenthams	145224-94-8

## 4.1 SÍNTESIS DE *QUANTUM DOTS* A PARTIR DE DIFERENTES FUENTES DE CARBONO

A continuación, se describe la síntesis de los *quantum dots* con diferentes fuentes de carbono. Las fuentes de carbono que se seleccionaron fueron la glucosa (Figura 8A), el ácido ascórbico (Figura 8B) y la glucosamina (Figura 8C).

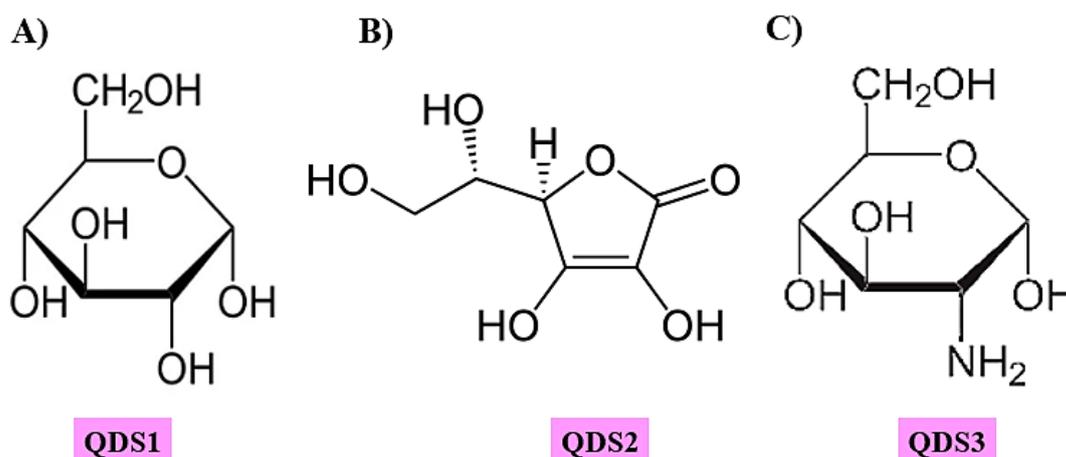


Figura 8. Estructura molecular de los precursores de carbono utilizados en la síntesis.

Se disuelven 125 mg de glucosa (0,69 mmol), ácido ascórbico (0,70 mmol) o glucosamina (0,48 mmol) en 5 mL de agua Milli-Q. Luego, se añaden 107 microlitros de etilendiamina (1,60 mmol). La mezcla se transfiere a un reactor de autoclave, donde se mantiene a 80°C durante 24 horas, con una rampa de calentamiento de 1°C/min. Al día siguiente, la reacción se deja enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente. Posteriormente, se realiza una diálisis durante varios días, este procedimiento es fundamental en el tratamiento hidrotérmico porque permite la purificación de los nanomateriales al eliminar impurezas y subproductos no deseados. Además, al eliminar las impurezas de bajo peso molecular, la diálisis también ayuda a evitar que los *quantum dots* se agreguen o cambien de tamaño debido a reacciones secundarias con los subproductos.

Una vez finalizada la diálisis, los *quantum dots* se someten al proceso de liofilización, un método avanzado de deshidratación. En este proceso, los QDS disueltos en agua se congelan primero, transformándose el agua en hielo. Luego, el hielo es expuesto a condiciones de baja presión, lo que provoca que el agua pase directamente del estado sólido al gaseoso sin transitar por el estado líquido, lo que permite eliminar el agua sin necesidad de calentamiento. Este enfoque es crucial para preservar la estructura y las propiedades ópticas de los QDS, como su fluorescencia y estabilidad, evitando alteraciones moleculares que podrían resultar de un exceso de calor. Como resultado, se obtiene un material aceitoso con una apariencia negruzca.

## 4.2 SOLIDIFICACIÓN DE LOS *QUANTUM DOTS*

Con el fin de poder funcionalizar con el fármaco Riluzol, se llevó a cabo primeramente un procedimiento para la solidificación de los *quantum dots*.

En tres matraces de fondo redondo de 50 mL se pesó una cantidad determinada de QDS y posteriormente se añadió el disolvente y la cantidad correspondiente de ácido acético glacial y ácido formilbenzónico (Tabla 4). A continuación, se pusieron en agitación vigorosa durante 24 horas. Tras dicho tiempo, el material QDS1 se centrifugó, se extrajo el sobrenadante y se dejó secando en la estufa otras 24 horas. El QDS2 y el QDS3 al no presentar rastros de sólido se añadieron en un matraz Schlenk y se sometieron a un proceso de vaporización para extraer los disolventes. Después de este proceso también se dejaron secando en la estufa y se obtuvo finalmente 10,80 mg de QDS1, 4,2 mg de QDS2 y 50,40 mg de QDS3.

Tabla 4. Recopilación de todas las reacciones con sus correspondientes condiciones

Experimentos	Masa	Condiciones
GQDS1	10,80 mg	<ul style="list-style-type: none"><li>- 5,24 mL de acetona</li><li>- 0,50 mL de metanol</li><li>- 1 mL de agua</li><li>- 158 <math>\mu</math>L de ácido acético glacial</li><li>- 21,60 mg de ácido formilbenzónico</li></ul>
GQDS2	39,90 mg	<ul style="list-style-type: none"><li>- 19,50 mL de acetona</li><li>- 20 mL de metanol</li><li>- 1 mL de agua</li><li>- 583 <math>\mu</math>L de ácido acético glacial</li><li>- 79,8 mg de ácido formilbenzónico</li></ul>
GQDS3	44,10 mg	<ul style="list-style-type: none"><li>- 21,50 mL de acetona</li><li>- 10 mL de metanol</li><li>- 10 mL de agua</li><li>- 645 <math>\mu</math>L de ácido acético glacial</li><li>- 88,20 mg de ácido formilbenzónico</li></ul>

### 4.3 FUNCIONALIZACIÓN DE LOS *QUANTUM DOTS* CON RILUZOL

Una vez solidificados los *quantum dots* (QDS), se procedió a su funcionalización con Riluzol. El protocolo utilizado para dicha funcionalización se describe brevemente a continuación:

En tres viales de vidrio se añadió el volumen correspondiente de buffer (Tabla 5), preparado a partir de la disolución de 1,46 g de NaCl y 1,06 g de MES en 50 mL de agua Milli-Q. A continuación, se añadió EDAC (1,5 equivalentes en relación al Riluzol) y NHS (2,5 equivalentes respecto al EDAC), manteniendo la mezcla en agitación durante 5 minutos. Posteriormente, se agregó el QDS obtenido en el procedimiento de solidificación y se dejó agitando durante 15 minutos a temperatura ambiente para activar los grupos -COOH. Seguidamente, se incorporó el Riluzol, manteniéndose la mezcla bajo agitación constante durante 2 horas. Tras este periodo, los sólidos fueron centrifugados a 6000 rpm durante 10 minutos, lavados con agua Milli-Q y etanol, y finalmente secados en estufa a 75 °C durante 16 horas.

Tabla 5. Recopilación de las reacciones con sus correspondientes condiciones.

Muestra	Masa Riluzol (mmol)	Masa EDAC (mmol)	Masa NHS (mmol)	Volumen Buffer (mmol)
QDS1	$4,61 \times 10^{-3}$	$6,88 \times 10^{-3}$	$17,20 \times 10^{-3}$	3,14
QDS2	$6,06 \times 10^{-3}$	$2,66 \times 10^{-3}$	$6,69 \times 10^{-3}$	1,22
QDS3	$21,87 \times 10^{-3}$	$32,23 \times 10^{-3}$	$79,93 \times 10^{-3}$	14,74

## 5. TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN

### 5.1 Espectroscopía de ultravioleta-visible (UV-Vis)

La espectroscopía ultravioleta-visible se centra en el estudio de la absorción de radiación ultravioleta y visible por parte de una molécula. Cuando una molécula es expuesta a radiación UV-visible, esta puede causar que un electrón pase a un estado excitado. Si la energía de la radiación coincide con la diferencia de energía entre el estado ocupado más alto y el primer estado vacío, se produce la transición del electrón a un nivel de energía superior.

Los electrones que absorben esta radiación son los de enlace en las moléculas, lo que permite que los picos de absorción estén relacionados con los diferentes tipos de enlaces presentes en el compuesto. La región UV/Vis se extiende entre los 200 y 800 nm, un rango de alta energía en el que numerosos compuestos exhiben su máxima absorción.<sup>16</sup> En el caso de los *quantum dots*, esta técnica permite identificar la longitud de onda de máxima absorción, lo que facilita establecer los parámetros en el espectro de fotoluminiscencia. Esto se debe a que, en la región de mayor absorbancia se genera una mayor emisión. La Figura 9 presenta el espectrofotómetro utilizado para el análisis, mientras que la Figura 10 ilustra el funcionamiento del mismo.



Figura 9. Jenway Espectrofotómetro de haz único UV/Visible modelo 7315.

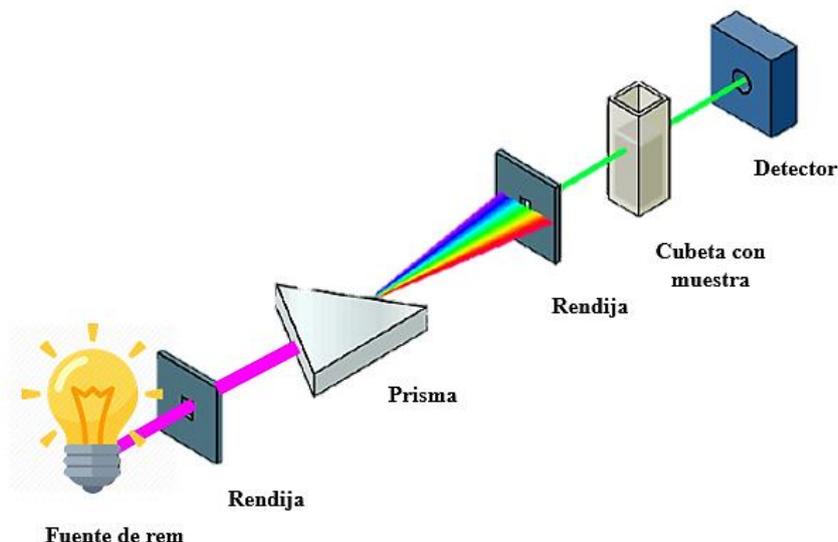
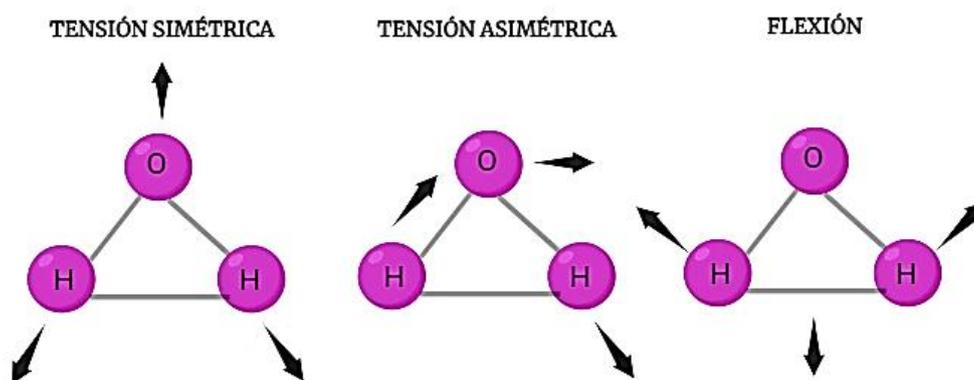


Figura 10. Estructura del espectrofotómetro (UV-vis)

## 5.2 Espectroscopía de absorción infrarroja (IR)

La espectroscopía infrarroja se encarga de estudiar la interacción entre la radiación de origen infrarrojo y la materia. La energía de radiación, con longitudes de onda que van desde aproximadamente entre los 700 nm y 1 mm, es absorbida por la molécula que se encuentra vibrando en la misma longitud de onda que la radiación infrarroja incidente, provocando un cambio en la intensidad de vibración.<sup>17</sup>

Una condición necesaria para que se produzca la vibración en una molécula al incidir sobre ella un haz de energía infrarroja es la presencia de momentos dipolares, si es nulo no habrá absorción de energía infrarroja, por el contrario, si no lo es, habrá absorción de energía infrarroja.<sup>18</sup> Existen muchos modos de vibración en distintas moléculas, los cuales están definidos en función de cómo vibran. Unos de los ejemplos clásicos de los modos normales de vibración presentes en el agua se pueden observar en la [Figura 11](#).



*Figura 11 Vibraciones principales de los enlaces de agua.*

El espectro vibracional de una molécula se considera una propiedad única y característica de cada molécula, por lo que una de las principales aplicaciones que se le dan a la IR es que se puede utilizar de “huella dactilar” en la identificación de muestras desconocidas mediante la comparación con espectros de referencia. El empleo del IR es indicada para que de una manera no destructiva, se pueda reconocer fácilmente la presencia de carbonilos, azidas, aminas, ésteres o ácidos, de las nanopartículas previamente funcionalizadas.<sup>19</sup>

Los tres *quantums dots* sintetizados en este Trabajo Fin de Grado, se midieron directamente a través del módulo de reflectancia total atenuada (ATR). Esta técnica ha servido para identificar los grupos funcionales en la superficie de los diferentes *quantums dots* y saber si han sido bien sintetizados, así como corroborar la funcionalización con el fármaco Riluzol.

### 5.3 Espectroscopía de fotoluminiscencia

La espectroscopía de fotoluminiscencia es un método no invasivo y no destructivo utilizado para investigar la estructura electrónica de los materiales. En este proceso, la luz se dirige hacia una muestra, donde es absorbida, transfiriendo energía adicional al material en un fenómeno conocido como fotoexcitación. La forma en el que este exceso de energía sea disipado por la muestra es a través de la emisión de luz o luminiscencia.

La fotoexcitación provoca que los electrones dentro de un material se desplacen a estados excitados permisibles. Cuando estos electrones regresan a sus estados de equilibrio, el exceso de energía se libera, lo que puede resultar en la emisión de luz. La energía de la luz emitida, conocida como fotoluminiscencia, está relacionada con la diferencia en los niveles de energía entre los dos estados electrónicos involucrados en la transición desde el estado excitado hasta el estado de equilibrio. La cantidad de luz emitida depende de la contribución relativa del proceso radiativo.

El funcionamiento del proceso se basa en seleccionar una longitud de onda de excitación mediante un monocromador, mientras que la luminiscencia se observa a través de un segundo monocromador, usualmente ubicado a  $90^\circ$  de la luz incidente para reducir al mínimo la luz dispersada que llega al detector (Figura 12). Cuando la longitud de onda de excitación se mantiene fija y se escanea la radiación emitida, se genera un espectro de emisión. En nuestro experimento los *quantum dots* se disolvieron en metanol y las concentraciones en masa utilizados en el análisis de fotoluminiscencia y absorbancia fueron: glucosa (1,70 mg/10 mL), ácido ascórbico (1,70 mg/mL) y glucosamina (2 mg/11,70 mL). Este análisis permite comprender mejor la estructura de los *quantum dots* y su relación con el tamaño, además de evidenciar las diferencias ópticas entre los materiales funcionalizados y los no funcionalizados.<sup>20</sup>

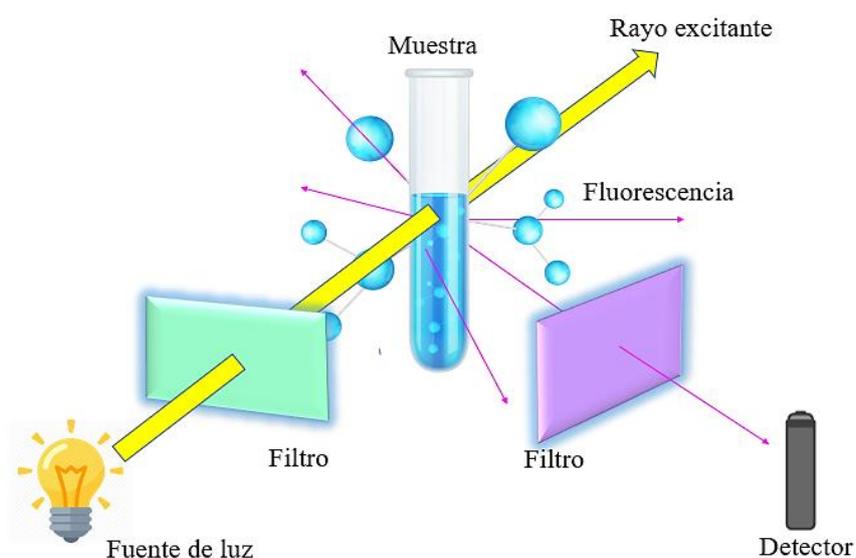


Figura 12. Estructura de espectrofotómetro de fluorescencia.

## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

---

### 6.1 Proceso de síntesis y caracterización de los *quantum dots* de carbono

El método empleado para la síntesis de los *quantum dots* fue la carbonización hidrotérmica, un proceso de bajo costo, ecológico y no tóxico para la producción de materiales basados en carbono a partir de diversos precursores. Este método generalmente implica sellar una solución de un precursor orgánico y someterla a una reacción a alta temperatura en un reactor hidrotermal. El procedimiento experimental se detalla en el apartado 4.1. Posteriormente, la solidificación de los QDS permitió otorgarles mayor estabilidad, facilitando su funcionalización covalente con Riluzol. Para evaluar la funcionalización y sus propiedades ópticas, los materiales fueron caracterizados mediante diversas técnicas fisicoquímicas.

### 6.2 Caracterización de materiales mediante técnicas físico-químicas

La caracterización de los *quantum dots* mediante espectroscopía infrarroja (IR), fotoluminiscencia (PL) y ultravioleta-visible (UV-Vis) es fundamental para entender tanto su estructura química como sus propiedades ópticas. Al funcionalizar los QDS con Riluzol, esta caracterización adquiere mayor relevancia para asegurar que la funcionalización ha sido exitosa y que tanto la composición química como las propiedades ópticas se conservan o mejoran para aplicaciones específicas, en este caso, contra la ELA.

#### 6.2.1 Caracterización de los QDS en disolución

##### Espectroscopía de UV-visible y fotoluminiscencia

Este análisis destaca la importancia de los precursores en la síntesis, ya que pequeños cambios químicos pueden llevar a variaciones significativas en las propiedades ópticas y electrónicas del material.

Los *quantum dots* se disolvieron en metanol y las concentraciones en masa utilizados en el análisis de fotoluminiscencia y absorbancia fueron: glucosa (1,70 mg/10 mL), ácido ascórbico (1,70 mg/mL) y glucosamina (2 mg/11,70 mL). A partir de los espectros de absorbancia ultravioleta obtenidos para cada *quantum dot*, se establecieron los parámetros adecuados para el análisis en el fluorímetro. Aunque la cola de absorbancia se encontraba alrededor de los 380 nm, se seleccionó una longitud de onda cercana a esa región, donde todavía se observaba absorbancia significativa, para la excitación. Esto permitió obtener de manera precisa los espectros de emisión correspondientes (Figura 13).

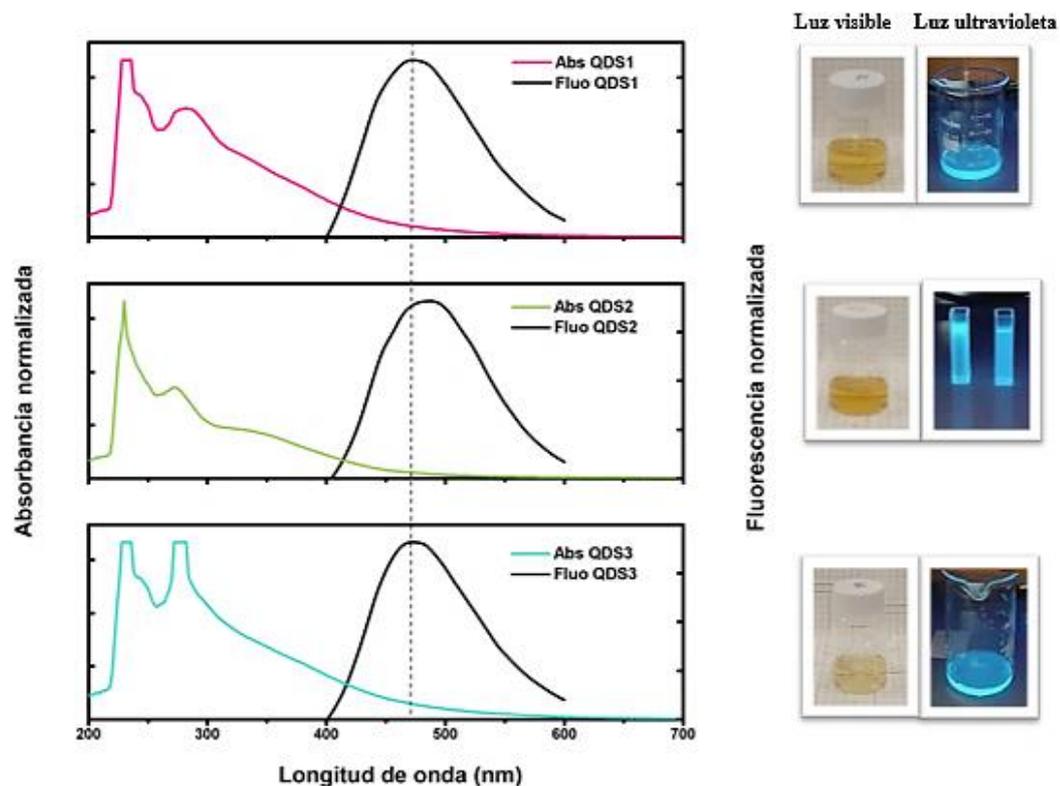


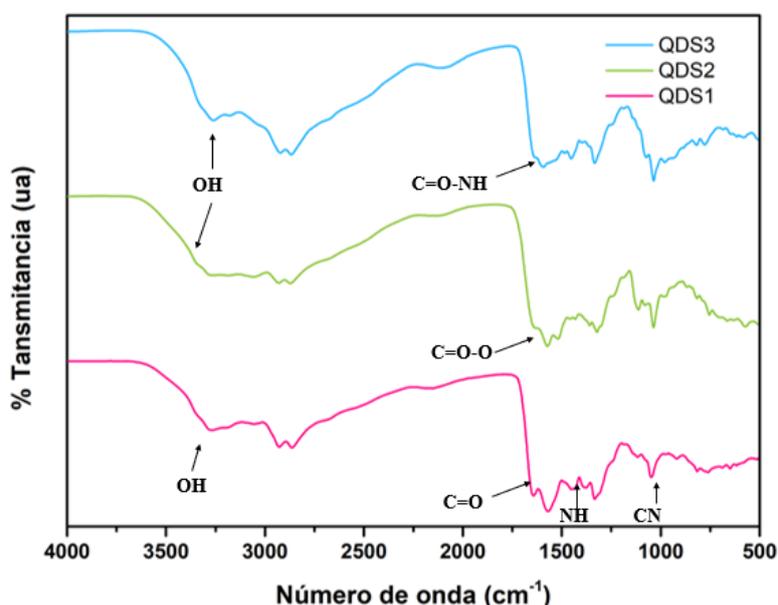
Figura 13. Espectro de absorción y fluorescencia de los QDS sin funcionalizar.

Los tres tipos de QDS presentan picos de emisión alrededor de los 500 nm, lo que indica que, independientemente de la fuente de carbono (glucosa, ácido ascórbico o glucosamina), la estructura de los *quantum dots* tiende a favorecer la emisión en esta región del espectro visible. Es notable el ligero desplazamiento batocrómico de 17 nm en los QDS2 respecto a QDS1 y QDS3, lo que podría estar relacionado con diferencias en el tamaño de las nanopartículas. Longitudes de onda de emisión más largas suelen corresponder a partículas de mayor tamaño, mientras que longitudes más cortas sugieren un tamaño menor, lo que sugiere que los QDS2 podrían ser de mayor tamaño.<sup>13</sup>

Las principales diferencias entre los tres QDS se observan en los espectros de absorción, lo que implica que la fuente de carbono influye más en la capacidad de absorción de luz que en la emisión fluorescente. En el caso de QDS1, se aprecian varios picos de absorción entre 250-350 nm, con el más intenso alrededor de los 270-300 nm, reflejando una alta absorción en esta región. El QDS2 muestra una intensidad de absorción algo menor en comparación con QDS1, lo que sugiere diferencias en la capacidad de absorción del material. Para QDS3, se observan dos picos importantes en la misma región, más pronunciados que en QDS2 y ligeramente diferentes a los de QDS1, dando a entender que podría deberse a variaciones en la estructura. Los hombros presentes en los espectros de absorción de QDS1 y QDS3 podrían señalar una mayor complejidad en las transiciones electrónicas o podría deberse también a impurezas.

### Identificación de grupos funcionales: Espectroscopía infrarroja

Para identificar los grupos funcionales presentes en la superficie de los puntos cuánticos, se ha empleado la espectroscopía infrarroja (IR). Estos puntos cuánticos de carbono están compuestos principalmente de carbono, hidrogeno y oxígeno. Las altas temperaturas a las que se someten los QDS en el proceso de carbonización hidrotérmica provoca la oxidación parcial del precursor de carbono, lo que explicaría la abundancia en la superficie de grupos carboxilo o ácido carboxílico, hidroxilo y éter/epoxi. Además, la etilendiamina, utilizada en la síntesis de las cuatro muestras, introduce grupos amina que muestran picos alrededor de los  $1500\text{ cm}^{-1}$ , y los enlaces C–N que aparecen cerca de los  $1000\text{ cm}^{-1}$  (Figura 14).



*Figura 14. Quantum dots sintetizados con diferentes fuentes de carbono.*

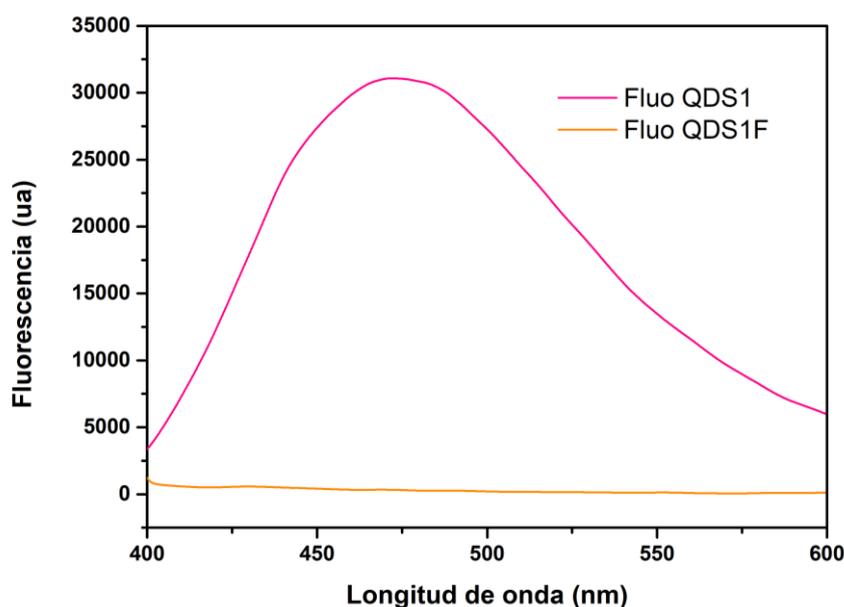
En los tres QDS (QDS1, QDS2 y QDS3) se observan bandas características en la región de  $1650\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$ , asociadas a diferentes grupos funcionales presentes en los precursores utilizados. En el caso del **QDS1**, derivado de la glucosa, la oxidación de esta genera grupos carboxilo (C=O), que se identifican con un pico característico en torno a  $1700\text{ cm}^{-1}$ . En el caso del **QDS2**, el grupo éster (C=O-O) presenta una banda también en torno a  $1700\text{ cm}^{-1}$ , relacionada con la vibración de estiramiento del enlace C=O. En el **QDS3**, formado a partir de glucosamina, se observan bandas que indican la formación de grupos amida (C=O-NH), característicos de su estructura aminosacárida, en el rango de  $1650\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$ , junto con la posible presencia de grupos carboxilo. Así, aunque los tres QDS muestran bandas en una región similar, estas se deben a diferentes grupos funcionales derivados de la naturaleza química de cada precursor: glucosa, ácido ascórbico y glucosamina.

## 6.2.2 Caracterización de los QDS solidificados

Un paso crucial antes de la funcionalización de los *quantum dots* con Riluzol es su solidificación. Dado que los *quantum dots* son partículas extremadamente pequeñas y dispersas, la solidificación es fundamental para estabilizar su estructura y mantener una forma definida. Además, en solución tienden a agregarse, lo que altera sus propiedades superficiales y disminuye su efectividad para la funcionalización. Solidificarlos previene esta agregación indeseada y garantiza una mayor superficie disponible, lo que facilita el anclaje eficiente del fármaco.

### Espectroscopía de fotoluminiscencia

Tras la obtención de los *quantum dots* funcionalizados (QDSF), se realizó un nuevo análisis de fotoluminiscencia para evaluar si sus propiedades ópticas se habían alterado tras la incorporación del fármaco. Se tomó una pequeña cantidad de QDS1 y se dispersó en acetona, un disolvente seleccionado debido a la certeza de que el QDS no se disolvería en él. Utilizando los mismos parámetros que en el análisis anterior, se procedió a realizar el análisis en el fluorímetro. Los resultados mostraron una ausencia total de fluorescencia, lo cual puede explicarse tanto por la naturaleza no emisiva del Riluzol como por el estado sólido de los QDS. Dado que el QDS1 no emitió fluorescencia, en parte por su estado sólido, se dedujo que los demás QDS tampoco lo harían. Por ello, se decidió realizar directamente el análisis infrarrojo de los tres QDS, con el objetivo de confirmar esta observación y detectar posibles cambios en las bandas correspondientes a los grupos funcionales tras la incorporación del Riluzol. En la **Figura 15** se puede ver la comparación de los espectros de fluorescencia de los *quantum dots* sin funcionalizar (QDS1) y los *quantum dots* funcionalizados (QDS1F).



*Figura 15. Comparación de espectro de fluorescencia de los QDS sin funcionalizar y funcionalizados.*

## Identificación de grupos funcionales: Espectroscopía infrarroja

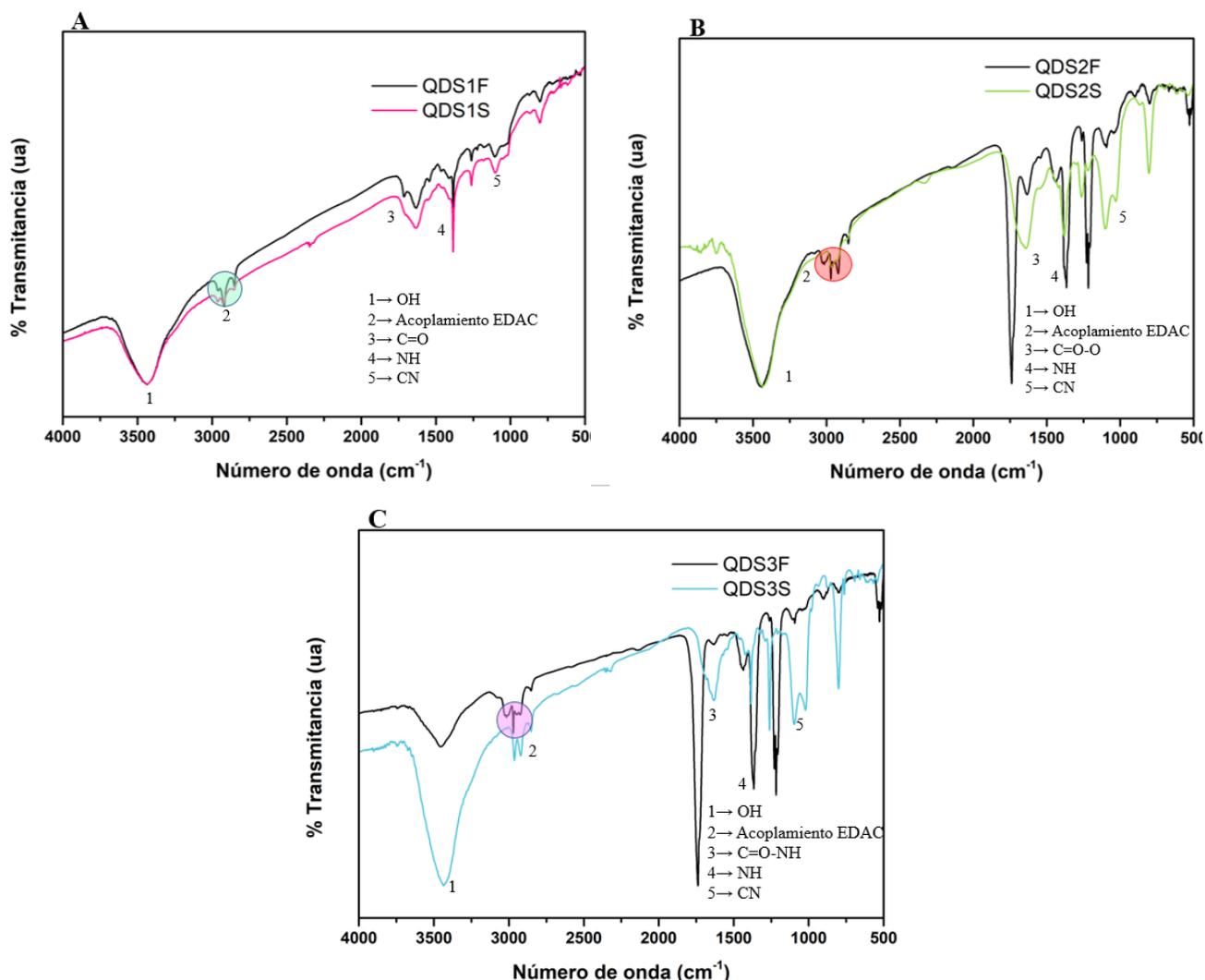


Figura 16. Espectro de infrarrojos comparando los QDS sólidos sin funcionalizar con los funcionalizados con Riluzol.

Como se puede observar, en la Figura 16 se comparan los *quantum dots* sólidos antes y después de su funcionalización con Riluzol. Tras la funcionalización aparece un pico alrededor de los 3000 cm<sup>-1</sup> relacionado con la reacción de acoplamiento EDAC, esta técnica es muy común para la activación de grupos carboxilos (-COOH) en la superficie de los QDS, permitiendo que se unan covalentemente a aminas (-NH<sub>2</sub>) presentes en el Riluzol, formando así un enlace amida. Las bandas restantes corresponden a las asociadas a cada precursor de carbono y a la etilendiamina. Sin embargo, es evidente que los QDS en estado sólido presentan menor complejidad en las bandas. La funcionalización ha modificado la intensidad de algunas de estas bandas y podría haber provocado ligeros desplazamientos en su posición. Además, se han observado una reducción en la intensidad de algunas bandas en la región de 1000-500 cm<sup>-1</sup>, lo que sugiere alteraciones estructurales en la superficie de los *quantum dots* como resultado de la incorporación del Riluzol. En conclusión, los cambios observados en las regiones espectrales indican que la funcionalización de los QDS con Riluzol mediante acoplamiento EDAC ha sido exitosa.

## 7. CONCLUSIONES

---

En este Trabajo de Fin de Grado se ha llevado a cabo la síntesis de *carbon quantum dots* (QDS) como vehículo de transporte de fármacos, empleando como precursores de carbono glucosa, ácido ascórbico y glucosamina.

La espectroscopía infrarroja permitió corroborar la correcta síntesis de los materiales **QDS1**, **QDS2** y **QDS3**, ya que los espectros obtenidos mostraban las bandas correspondientes a los grupos funcionales presentes en las fuentes de carbono utilizadas. Las técnicas de UV-Vis y fotoluminiscencia proporcionaron información sobre la capacidad de fluorescencia y absorbancia de los *quantum dots*, evidenciando variaciones dependientes de su composición química y tamaño.

Posteriormente estas partículas se funcionalizaron con el Riluzol, fármaco utilizado en el tratamiento de la ELA, mediante un acoplamiento EDAC, que provoca la activación de grupos carboxilos en la superficie de los QDS, permitiendo que se unan covalentemente a la amina presente en el Riluzol, formando así los materiales **QDS1F**, **QDS2F** y **QDS3F**.

Cabe destacar que, para que la funcionalización pudiera llevarse a cabo, primero fue necesario solidificar los materiales previamente sintetizados. Este paso es crucial, ya que les proporciona estabilidad y permite un anclaje más eficiente al fármaco.

Todos los materiales funcionalizados también fueron caracterizados mediante diversas técnicas analíticas, como espectroscopía infrarroja (IR), UV-Vis y fotoluminiscencia, con el fin de confirmar la incorporación del fármaco y analizar las propiedades físico-químicas de los *quantum dots* antes y después de la funcionalización.

Para confirmar la funcionalización, los materiales funcionalizados en dispersión fueron sometidos a análisis de fotoluminiscencia. Los resultados mostraron que los materiales dejaban de emitir, lo cual se atribuyó tanto a la incorporación del fármaco como a la ausencia de emisión del sólido en fase dispersa. Para verificar la presencia efectiva del fármaco anclado, se realizó un análisis por infrarrojo, donde se detectaron bandas correspondientes al enlace de EDAC, junto con cambios en la intensidad de algunas bandas y la aparición de nuevas, confirmando así el éxito del proceso de funcionalización y el cumplimiento de los objetivos del proyecto.

## 8. PERPESCTIVAS FUTURAS

---

Teniendo en cuenta los resultados y discusión anteriores, se presentan las siguientes perspectivas de trabajos futuros:

- Síntesis de QDS utilizando los mismos precursores de carbono, pero incrementando la temperatura de reacción, con el fin de analizar los posibles cambios tanto en sus propiedades ópticas como en su estructura, así como evaluar la eficacia en la incorporación del Riluzol.
- Simulación de la capacidad de traspaso de la barrera hematoencefálica del material funcionalizado con Riluzol a través de un estudio **PAMPA** (*Parallel Artificial Membrane Permeability Assay*).

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

1. Dattani, S., Rodés-Guirao, L., Ritchie, H., Ortiz-Ospina, E. & Roser, M. Life Expectancy. *Our World Data* (2023).
2. Abril Carreres, M. A., Ticó Falguera, N. & Garreta Figuera, R. Enfermedades neurodegenerativas. *Rehabilitación* **38**, 318–324 (2004).
3. Romano, M. F., Nissen, M. D. & Parquet, D. C. A. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. (2007).
4. Garcés, M., Crespo Puras, M. del C., Finkel Morgenstern, L. & Arroyo Menéndez, M. *Estudio sobre las enfermedades neurodegenerativas en España y su impacto económico y social*. <https://hdl.handle.net/20.500.14352/27610> (2016).
5. Martínez Carrasco, C. *et al.* Enfermedad neuromuscular: evaluación clínica y seguimiento desde el punto de vista neumológico. *An. Pediatría* **81**, 258.e1-258.e17 (2014).
6. Quarracino, C., Rey, R. C. & Rodríguez, G. E. Esclerosis lateral amiotrófica (ELA): seguimiento y tratamiento. *Neurol. Argent.* **6**, 91–95 (2014).
7. Bucheli, M. E. *et al.* Esclerosis Lateral Amiotrófica: Revisión de Evidencia Médica para Tratamiento.
8. Martínez, J. A. Riluzol: revisión, consejos y puntos prácticos en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica. *Acta Neurológica Colomb.* **23**, s28–s32 (2007).
9. Definición de barrera hematoencefálica - Diccionario de cáncer del NCI - NCI. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/barrera-hematoencefalica> (2011).
10. Pascual Garvi, J. M., González-Llanos Fernández De Mesa, F., Prieto Arribas, R., Cerdán García-Estellerf, S. & Roda Frade, J. M. La barrera hematoencefálica: desarrollo de una estructura que permite la heterogeneidad funcional del sistema nervioso central. *Rev. Neurol.* **38**, 565 (2004).
11. Loch Neckel, G. & Koepp, J. La barrera hematoencefálica y la administración de medicamentos en el sistema nervioso central. *Rev Neurol Ed Impr* 165–174 (2010).

12. Gómez-Garzón, M. Nanomateriales, Nanopartículas y Síntesis verde. *Rev. Repert. Med. Cir.* **27**, (2018).
13. Perini, G., Palmieri, V., Ciasca, G., De Spirito, M. & Papi, M. Unravelling the Potential of Graphene Quantum Dots in Biomedicine and Neuroscience. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, 3712 (2020).
14. Khan, M. J., Wibowo, A. & Sakdaronnarong, C. Two-Dimensional Graphene Quantum Dots in Drug Delivery Applications. in *Two-dimensional Hybrid Composites: Synthesis, Properties and Applications* (eds. Talreja, N., Chauhan, D. & Ashfaq, M.) 279–294 (Springer Nature, Singapore, 2024). doi:10.1007/978-981-99-8010-9\_10.
15. Zhou, Y. *et al.* Nontoxic amphiphilic carbon dots as promising drug nanocarriers across the blood–brain barrier and inhibitors of  $\beta$ -amyloid. *Nanoscale* **11**, 22387–22397 (2019).
16. Alicante, S. T. de I. U. de. Servicios Técnicos de Investigación. *Servicios Técnicos de Investigación* <https://sstti.ua.es/es/>.
17. Martínez, J. L. S. CURSO: INSTRUMENTACIÓN Y MÉTODOS DE ANÁLISIS QUÍMICO.
18. Cortez, P. M. ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO PARA TODOS.
19. Llinàs, M. C. & Sánchez-García, D. Nanopartículas de sílice: preparación y aplicaciones en biomedicina. (2014).
20. Pavan M.V Raja & Andrew R.Barron Espectroscopia de fotoluminiscencia, fosforescencia y fluorescencia. *LibreTexts Español* (2022)