

NANOPARTÍCULAS DE COBRE PARA DOSIMETRÍA DE RADIACIÓN IONIZANTE PARA TERANÓSTICA

COPPER NANOPARTICLES FOR IONIZING RADIATION DOSIMETRY FOR THERANOSTICS

S. Lechón Páez^{1,2}, G. Tubon Usca³, M. Valente^{4,2,5} y F. Mattea^{*6,1,2}

¹Instituto de Investigación y Desarrollo en Ingeniería de Procesos y Química Aplicada (IPQA), CONICET - Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, 5000, Argentina

²Laboratorio de Investigación e Instrumentación en Física Aplicada a la Medicina e Imágenes por Rayos X, LIIFAMIR[®], FAMAF, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, 5000, Argentina

³Grupo de Materiales Avanzados (GIMA), Ing. Química, Facultad de Ciencias, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, EC060155, Ecuador.

⁴Instituto de Física Enrique Gaviola (IFEG), CONICET, FAMAF, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, 5000, Argentina

⁵Centro de excelencia en Física e Ingeniería en Salud (CFIS) & Departamento de Ciencias Físicas, Universidad de la Frontera, Temuco, 4780000, Chile

⁶Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, 5000, Argentina

Recibido: 10/02/2023; Aceptado: 30/05/2023

En el presente trabajo se estudia el efecto de la presencia de nanopartículas de cobre infundidas en un sistema dosimétrico PAGAT, por medio de un abordaje basado en simulaciones Monte Carlo, empleando el código PENELOPE, de un sistema compuesto por nanopartículas de cobre estabilizadas y recubiertas con ácido ascórbico. Se caracterizó la respuesta del sistema al ser irradiado con un haz monoenergético de fotones de 150 keV, representativo de aplicaciones de ortovoltaje, y se evaluó el efecto de tres factores principales: el tamaño de la nanopartícula de cobre (de 10 a 300 nm), el espesor del recubrimiento (de 25 a 400 nm) y la densidad del recubrimiento (de 1.162 a 1.650 g/mL).

Los resultados indican que existe un ligero aumento en el refuerzo de dosis absorbida en el material de gel dosimétrico PAGAT en función del tamaño de la nanopartícula, una disminución del refuerzo de dosis en el PAGAT a medida que aumenta el espesor del estabilizante, y un efecto competitivo, aunque comparativamente menos significativo, de cambios debido a la densidad del estabilizante. Finalmente, se analizó el espectro de fluencia de fotones para los tres casos estudiados con el fin identificar y evaluar las líneas de fluorescencia características del cobre confirmando la presencia de fotones de rayos X característicos derivados de la presencia de las nanopartículas de cobre, cuya presencia representa un potencial punto de partida para técnicas específicas de *imaging*.

Palabras Clave: gel polimérico, nanopartículas, teranóstica, simulaciones Monte Carlo.

The present investigation is focused on the effect of copper nanoparticles infused in a PAGAT dosimetry system. Monte Carlo simulations using the PENELOPE code were employed to analyze a system composed of stabilized copper nanoparticles coated with ascorbic acid. The system was subjected to irradiation with a 150 keV monoenergetic photon beam, representative of orthovoltage applications. The study evaluated the influence of three key factors: the size of the copper nanoparticle (ranging from 10 to 300 nm), the coating thickness (ranging from 25 to 400 nm), and the coating density (ranging from 1.162 to 1.650 g/mL). The findings indicate a slight increase in dose enhancement with increasing nanoparticle size. Conversely, an increase in stabilizer thickness leads to a decrease in dose enhancement in the PAGAT system. The effect of changes in stabilizer density on dose enhancement is found to be less significant. Additionally, the photon fluence spectrum was analyzed for the three studied cases to identify and evaluate the characteristic fluorescence lines of copper. This analysis confirms the presence of characteristic X-rays derived from the presence of copper nanoparticles, which could potentially serve as a foundation for specific imaging techniques.

Keywords: polymer gel, nanoparticles, theranostics, Monte Carlo simulations.

<https://doi.org/10.31527/analesafa.2023.34.3.55>



ISSN 1850-1168 (online)

I. INTRODUCCIÓN

En el proceso de la interacción de la radiación con la materia, las cantidades físicas fundamentales son la sección eficaz y el poder de frenado, magnitudes que deben conocerse con alta precisión dentro del rango de energía de inte-

rés. Estas cantidades físicas fundamentales influyen en las distribuciones angulares y de energía de las partículas primarias y secundarias dentro del sistema dosimétrico y, en consecuencia, en las distribuciones de dosis correspondientes [1].

A nivel biológico, uno de los efectos de la radiación ionizante es el daño causado en el ADN de las células que

* fmattea@gmail

componen el tejido tumoral irradiado, causando la muerte celular. Este efecto permitió el desarrollo de aplicaciones de radioterapia (RT) y actualmente representa una de las alternativas más habituales para tratamientos oncológicos [2].

Desde el descubrimiento de los Rayos X en 1895, nuevos avances han permitido la optimización de los regímenes de administración de dosis con el objetivo de generar una mayor eficacia en los tratamientos, minimizar la dosis en tejidos sanos y reducir los costos del tratamiento simultáneamente. Los objetivos terapéuticos relacionados con la RT a menudo se resumen utilizando las cinco Rs": la *reparación* diferencial de células normales y tumorales entre fracciones de tratamiento (de daños subletales en el ADN), *redistribución* en donde las células muestran una sensibilidad diferente a la radiación mientras se encuentran en las distintas fases del ciclo celular, *repoblación* de células tumorales entre fracciones de radiación, *reoxigenación* de áreas tumorales previamente hipóxicas y *radiosensibilización* de las áreas tumorales [3].

En los últimos años, se ha estudiado con mucho énfasis la acumulación de nanopartículas (NPs) de elementos con número atómico Z relativamente alto (como el oro y la plata) [4] en tumores, con el fin de demostrar que la presencia de NPs puede resultar en un alto nivel de absorción fotoeléctrica y generación de electrones secundarios [5]. Las NPs se han convertido gradualmente en una opción promisoriosa para sistemas de administración de fármacos por propiedades como flexibilidad de diseño, reducción de efectos secundarios tóxicos y mejoramiento de la eficacia *in vivo* [6].

Las NPs pueden conducir a una mejora o refuerzo de la dosis de rayos X [7], aspecto que depende de la composición, geometría, y tamaño de las partículas [8], la adsorción de las mismas en las células y la energía de la radiación aplicada [9]. Además, se ha comprobado que la toxicidad de las nanopartículas en tejidos depende de su morfología. Por ejemplo, para una forma tubular es mayor que para formas irregulares, siendo la geometría esférica la que presenta menor toxicidad [10].

Las nanopartículas de oro (AuNPs) son uno de los materiales más utilizados como radiosensibilizadores para aumentar la eficiencia de la radioterapia debido a su alto número atómico ($Z = 79$) [11], y al efecto de los electrones secundarios generados producto de la interacción con la radiación dentro de los tejidos. Por otro lado, las nanopartículas de plata (AgNPs) se destacan por su versatilidad en comparación con las nanopartículas de oro. Las AgNPs presentan actividad antitumoral propia, lo cual las convierte en candidatas aptas para mejorar la dosis de radioterapia. Sin embargo, para garantizar su viabilidad clínica, resulta esencial recubrir estas AgNPs a fin de proporcionar una mejor biocompatibilidad [12].

Las nanopartículas de cobre (CuNPs) son materiales metálicos en escala nanométrica ($\lesssim 100$ nm), poseen una fuerte conductividad eléctrica [13], alto punto de fusión, baja migración electroquímica [14] y propiedades prometedoras de transferencia de calor, ópticas y magnéticas [15]. Las CuNPs son consideradas catalizadores eficientes, con un alto rendimiento, de fácil separación del producto y bajo costo. Estas propiedades las convierte en un material más ren-

table y prometedor que el oro y plata. Además, las CuNPs pueden oxidarse fácilmente para formar óxidos de cobre (CuO), que pueden utilizarse como agentes anticancerígenos, antimicrobianos y antioxidantes al igual que las Cu [16].

Habitualmente, en la síntesis de NPs metálicas se utilizan agentes de recubrimiento y de estabilización para evitar que las partículas se aglomeren, modifiquen u oxiden. Algunos agentes típicos de recubrimiento son polímeros como el polietilenglicol, materiales inorgánicos como la sílica [17] o moléculas orgánicas como el ácido ascórbico (Ac. Asc.) [18]. Más aún, es posible utilizar el agente reductor empleado en la síntesis de las nanopartículas como estabilizante y recubrimiento si se emplean concentraciones relativas elevadas [18].

Por su parte, la dosimetría de gel ha demostrado ser una técnica útil en el mapeo de distribuciones de dosis tridimensionales (3D) de los planes de tratamiento de terapia con radiaciones ionizantes [19]. La dosimetría de gel polimérica normóxica promete ser una poderosa herramienta de aseguramiento de calidad para distribuciones de dosis resultantes de campos severamente asimétricos o geometrías complejas [20].

Con la integración de las nanopartículas inorgánicas a los dosímetros de gel polimérico se busca mejorar la eficiencia y sensibilidad del sistema procurando alcanzar rangos dinámicos con precisión para dosis bajas. Por lo expuesto, los materiales nanoparticulados con un número atómico alto sirven como potenciadores de dosis. Es más, existen estudios previos reportando diferentes efectos sobre las reacciones químicas involucradas en dosímetros poliméricos PAGAT cuando se adicionaron nanopartículas metálicas, afectando a la sensibilidad del material dosimétrico a la dosis de radiación [21]. Por otro lado, los procesos de fluorescencia de rayos X en sistemas con NPs metálicas con Z intermedios como las AgNPs y CuNPs poseen un alcance comparativamente menor y más difícil de detectar, por lo que se propone el uso de dosimetría 3D como alternativa para su detección y registro [22].

Por su parte, las simulaciones Monte Carlo han permitido predecir adecuadamente la dosimetría de radiación en RT inclusive en presencia de NPs [23]. Básicamente, el método Monte Carlo es un algoritmo matemático basado en muestreo aleatorio para estimar una solución numérica cuando la solución analítica es muy difícil de determinar. En recientes estudios, se han utilizado diferentes códigos Monte Carlo, como EGSnrc, Geant4 y PENELOPE, que han demostrado ser efectivos en la dosimetría con NPs [24].

Comprender los efectos que ocurren durante la interacción de las NPs con la radiación ionizante y sus consecuencias, es decir, determinar la energía de las partículas secundarias generadas (electrones secundarios, electrones Auger y Coster-Kronig) permitiría contar con un modelo de particular utilidad para el desarrollo de sistemas dosimétricos infundidos con NPs y con condiciones aptas para la RT. En este contexto, para el presente estudio se realizaron simulaciones Monte Carlo con el fin de cuantificar las propiedades de realce de la dosis debido a la presencia de CuNPs empleando el código PENELOPE (versión 2008) [25]. Pa-

TABLA 1: Configuraciones para las simulaciones del sistema dosimétrico constituido por una CuNP, el recubrimiento (Ac. Asc. y agua) y PAGAT.

VARIABLES DE ESTUDIO	DIÁMETRO DE CuNP [nm]	ESPESOR DE Ac. Asc. [nm]	DENSIDAD MÁSCA DEL RECUBRIMIENTO [$\frac{g}{cm^3}$]
Nanopartícula de cobre	10	100	1.325
	50	100	1.325
	100	100	1.325
	200	100	1.325
	300	100	1.325
Recubrimiento de ácido ascórbico	100	25	1.325
	100	100	1.325
	100	250	1.325
	100	400	1.325
Densidad del recubrimiento	100	100	1.162
	100	100	1.243
	100	100	1.325
	100	100	1.487
	100	100	1.568
	100	100	1.650

ra ello, se cuantificó la distribución de dosis y fluencia de partículas debido a la adición de CuNP en un dosímetro polimérico PAGAT, tanto en función del diámetro de la nanopartícula, y del espesor y densidad del recubrimiento.

II. MÉTODOS Y MATERIALES

Simulaciones Monte Carlo

La configuración utilizada para estudiar el problema consistió en modelar el transporte y el depósito de la dosis en condiciones simplificadas pero representativas, basadas en tres volúmenes esféricos concéntricos: una esfera interna que representa la CuNP, una esfera intermedia para el recubrimiento de la CuNP (Ac. Asc. y agua) y una esfera externa para el material dosimétrico (PAGAT). Las propiedades de cada uno de los cuerpos (volúmenes esféricos) se muestran en la Tabla 1.

Las tres esferas concéntricas se ubican centradas en el origen de cada uno de los ejes del sistema de coordenadas Cartesiano (x,y,z) y el haz de irradiación incide fluyendo según la dirección $+y$. El valor de energía cinética (E) del haz monoenergético de fotones utilizado es de 150 keV, como un valor representativo de regímenes de ortovoltaje. En la configuración del sistema simulado se incluyen dos detectores (virtuales) de impacto activo en cada una de las interfaces entre las esferas de la NP y del recubrimiento, definiendo la adquisición de espectros de fluencia en $[0, 150]$ keV con 1000 bins, lo que representa una resolución en energía de 0.15 keV.

Para determinar la distribución de dosis se define una grilla cúbica con dimensiones de 1000 nm de lado, centrada en el origen y con 101 voxels en cada eje Cartesiano. Las simulaciones se realizaron adaptando subrutinas del código PENELOPE (versión 2008) con 2×10^9 primarios para cada configuración, utilizando procesadores del Centro de Computación de Alto Desempeño (CCAD) de la Universi-

TABLA 2: Líneas de emisión de fluorescencia K del cobre [21].

LÍNEA	ENERGÍA [eV]	FWHM [eV]
CuK α_{11}	8047.837	2.285
CuK α_{12}	8045.367	3.358
CuK α_{21}	8027.993	2.666
CuK α_{22}	8026.504	3.571
CuK β_a	8905.532	3.52
CuK β_b	8903.109	3.52
CuK β_c	8908.462	3.55
CuK β_d	8897.387	8.08
CuK β_e	8911.393	5.31

dad Nacional de Córdoba, Argentina.

Las dimensiones de las nanopartículas se establecieron considerando rangos típicos según la revisión bibliográfica de la síntesis de NPs de cobre [26-30]. La Fig. 1 presenta un resumen de las dimensiones utilizadas para los casos estudiados, correspondientes a cada material representado en la geometría de las simulaciones.

La Fig. 2 reporta la geometría y configuración de simulación utilizada en el presente estudio, visualizada en la interfaz gráfica *gView* provista por la distribución de PENELOPE.

Para la identificación de los eventos de fluorescencia producida en el cobre, se analizaron las energías de los fotones que impactaron en el detector de impacto ubicado en la interfaz del recubrimiento y el PAGAT. El espectro de fluencia de fotones se analizó según los valores de energía y ancho a media altura (FWHM) reportados por G. Omyan y col. [30] y presentados en la Tabla 2. De acuerdo con la resolución seleccionada para el detector virtual utilizado, las señales de fluorescencia K del cobre deberían resumirse en dos señales características con energías alrededor de 8.05 y 8.90 keV, respectivamente.

En resumen, se consideraron tres parámetros para evaluar la contribución dosimétrica de las CuNPs al sistema de dosimetría de gel compuesto por el PAGAT y las CuNPs estabilizadas y recubiertas con Ac. Asc.:

1. Tamaño de la CuNP
2. Espesor del recubrimiento
3. Densidad del recubrimiento

Los valores de densidad se seleccionaron para contemplar casos intermedios entre dos situaciones extremas. En un extremo, el recubrimiento se consideró como una capa de ácido ascórbico sólida con un espesor de 100 nm y con la densidad reportada para el compuesto puro, en condiciones normales de presión y temperatura, de 1.650 g/cm^3 , según reporta el *National Center for Biotechnology Information* [31]. En el otro extremo se consideró que la capa tiene la densidad del agua pura. Entre estas dos configuraciones se llevaron a cabo 5 simulaciones con valores de densidad iguales a 1.1625, 1.2437, 1.3250, 1.4875 y 1.6500 g/cm^3 .

El fundamento utilizado para considerar a la densidad del recubrimiento como una variable de estudio, radica en que el ácido ascórbico al actuar como reductor del cobre y como estabilizante de las nanopartículas, interactúa con la superficie del metal, con las demás moléculas de ácido ascórbico y

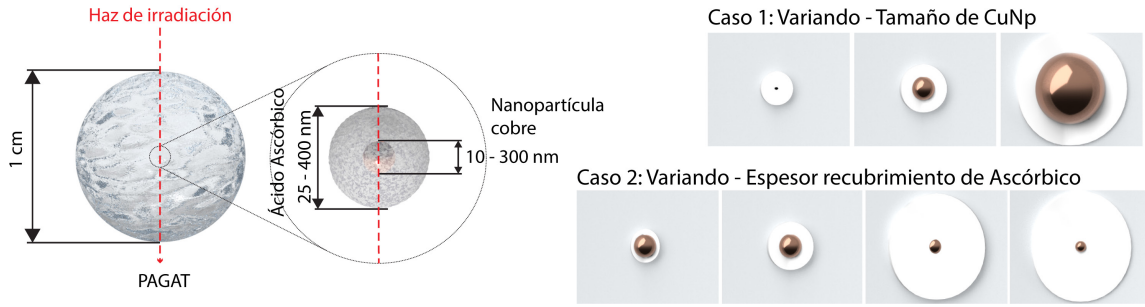


FIG. 1: Esquema geométrico simplificado de las configuraciones estudiadas.

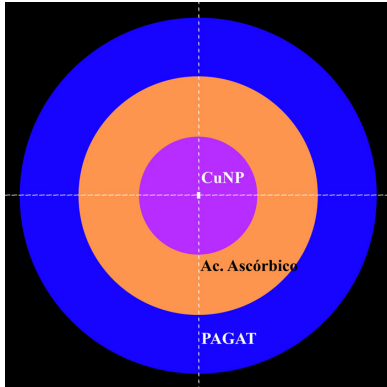


FIG. 2: Vista 2D del sistema dosimétrico en gView, representación de los tres materiales.

con las moléculas de agua a través de interacciones físicas y enlaces puente hidrógeno [18, 32-34]. El número de capas de estas moléculas, su ordenamiento y estructura dinámica añaden una complejidad adicional al sistema de estudio que exceden las capacidades de la simulación Monte Carlo, pero intentan ser contempladas al analizar el efecto que tendría una diferencia en la densidad en un rango amplio que contenga al valor de densidad real del recubrimiento.

Para estudiar y aislar el efecto que genera la incorporación de CuNPs en el sistema dosimétrico PAGAT, es decir, estudiar como contribuiría en la cantidad de interacciones en el sistema dosimétrico propuesto y, en consecuencia, en la dosis, se simuló una configuración que consiste exclusivamente de un volumen (esférico, de 1 cm de diámetro) de PAGAT sin CuNPs ni recubrimiento de Ac. Asc. El material para el dosímetro de PAGAT está constituido de %65.005 hidrógeno, %31.096 oxígeno, %3.003 carbono, %0.884 nitrógeno, %0.006 fósforo, %0.003 azufre y %0.006 cloro [1].

Procesamiento de datos

Los resultados (*outputs*) provistos por parte del código PENELOPE proporcionan la estimación para el valor de dosis (D_{MC}) a partir de la siguiente expresión:

$$D_{MC}(z) = \langle D_k \rangle \pm 3\sigma_{D_k} \rightarrow \text{para } z_{k-1} < z < z_k.$$

Y,

$$\langle D_k \rangle = \frac{\langle E_k \rangle}{\rho A (z_k - z_{k-1})}, \sigma_{D_k} = \frac{\sigma_{E_k}}{\rho A (z_k - z_{k-1})} \quad (1)$$

donde: A es el área transversal a la dirección de propagación de los volúmenes de conteo (*voxels*), ρ es la densidad másica de los volúmenes de conteo y (z_k, z_{k-1}) representa un intervalo de profundidad de cada voxel. $\langle E_k \rangle$ refiere al valor de expectación de la energía depositada en el k -ésimo voxel. Además toda magnitud es reportada luego de ser normalizada por la cantidad de *shower* o partículas primarias.

Para analizar el efecto de los diferentes parámetros sobre la dosis en el volumen de PAGAT, se cuantificó la dosis en los voxels de PAGAT correspondientes a las regiones del entorno, *i.e.* excluyendo los volúmenes de la nanopartícula y su recubrimiento. Además, para propósitos comparativos, se calculó también la razón de dosis en PAGAT respecto de un caso de referencia.

Por último, la incertidumbre en los valores de dosis se determinó mediante la teoría de propagación de errores, reportando incertezas correspondientes a tres desviaciones estándar (σ), *i.e.* 3σ .

III. RESULTADOS Y DISCUSIONES

Preliminarmente, y con el fin de facilitar la intercomparación, se tomó como caso de referencia a la distribución de dosis para una CuNP de 100 nm de diámetro con un espesor de recubrimiento de 100 nm de ácido ascórbico y se compararon los resultados de los demás casos en relación a esta referencia, con y sin CuNPs en el gel PAGAT. Los resultados de las distribuciones de dosis obtenidas en estos casos se presentan en la Fig. 3.

Nótese la diferencia cualitativa entre los resultados en ausencia (sub-Fig. 3 (a)) o presencia (sub-Figs. 3 (b) y (c)) de CuNP y su recubrimiento. Considerando el caso que solo contiene PAGAT (sub-Fig. 3 (a)), el haz primario filiforme ingresa al volumen de gel dosimétrico y avanza de manera preponderantemente rectilínea provocando una distribución espacial de dosis absorbida casi exclusivamente delimitada a la trayectoria rectilínea, no evidenciándose -más allá de la atenuación inherente a medida que el haz avanza en profundidad- las contribuciones hacia el entorno derivadas de la generación de contribuciones de *scattering* lateral, hacia adelante y atrás, como se observa con la presencia de CuNP y su recubrimiento (sub-Figs. 3 (b) y (c)). La diferencia en secciones eficaces, principalmente debidas al mayor número atómico del Cu ($Z=29$), comparativamente con los elementos orgánicos del PAGAT (Z de los constituyentes principales $\lesssim 8$), implica una mayor cantidad de interacciones, así como una mayor cantidad promedio de energía

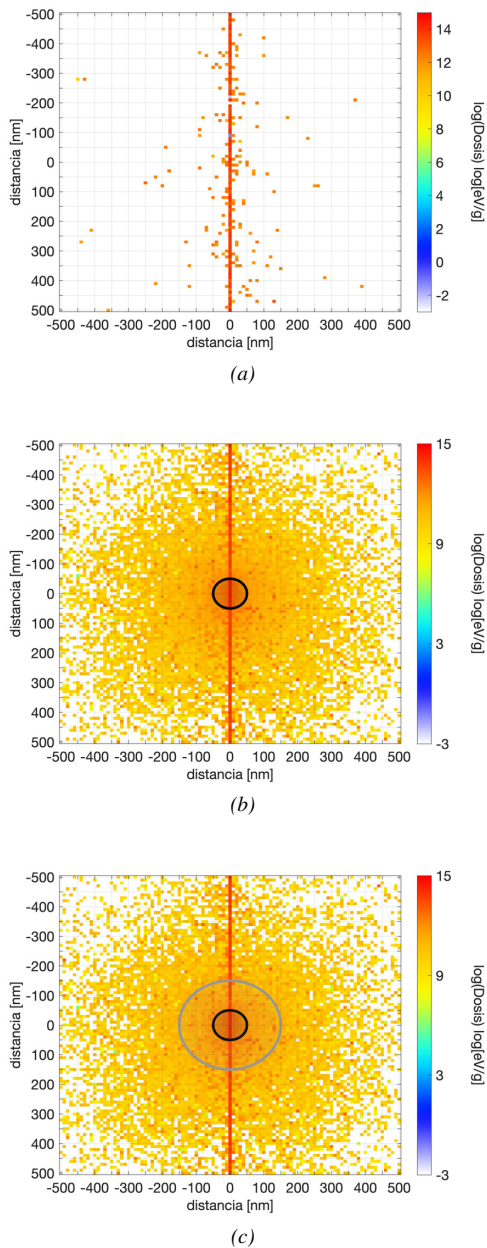


FIG. 3: Distribución de dosis para: (a) una CuNP de 100 nm (de diámetro) con un recubrimiento de 100 nm de ácido ascórbico (b) una CuNP de 100 nm sin recubrimiento y (c) solo el sistema dosimétrico PAGAT.

transferida y de desviación angular media por colisión, al reemplazar la región dentro del volumen de PAGAT por la CuNP.

En consecuencia, en presencia de CuNP (sub-Figs. 3 (b) y (c)) se produce una gran cantidad neta de partículas secundarias, y a su vez éstas presentan inclusive distribución de direcciones de movimiento -componentes de momento lineal- de mayor desviación relativa a la dirección de incidencia del haz primario, *i.e.*, con una amplia distribución angular. De este modo, se explica el mecanismo de transferencia de energía, ergo depósito de dosis, el que resulta incrementado en las regiones del entorno de la CuNP (sub-Figs. 3 (b) y (c)), en comparación con el caso de PAGAT homogéneo, *i.e.* en ausencia de CuNP (sub-Fig. 3 (a)).

La Fig. 4 reporta el espectro de fluencia de fotones obte-

nidos para el caso de referencia, al contabilizar los fotones que emergen del recubrimiento de ácido ascórbico y alcanzan las regiones de gel dosimétrico PAGAT. En el espectro se puede observar claramente la presencia de los fotones primarios (haz incidente de 150 keV), así como también otras componentes de varios keV de energía, producidas por dispersión de los fotones primarios, y otros señales con energías entre 8 a 9 keV, que de acuerdo con los valores de energía presentados en la Tabla 2, energéticamente son compatibles con las líneas de fluorescencia características K del Cu. Considerando que las interacciones de tipo Compton y Rayleigh presentan para este régimen energético comportamientos suaves y monótonos, el incremento de la señal en el rango 8-9 keV resulta no solo compatible sino atribuible al efecto fotoeléctrico, es decir que se trata de rayos X característicos, en este caso derivados de excitaciones en la capa K de Cu. Se puede apreciar un comportamiento similar para las líneas que sobresalen -por varios órdenes de magnitud- del comportamiento de fondo en el rango entorno a 1 keV, que representan emisiones K de elementos livianos (orgánicos del PAGAT y ácido ascórbico) y líneas L_{α} y L_{β} de la capa L del Cu.

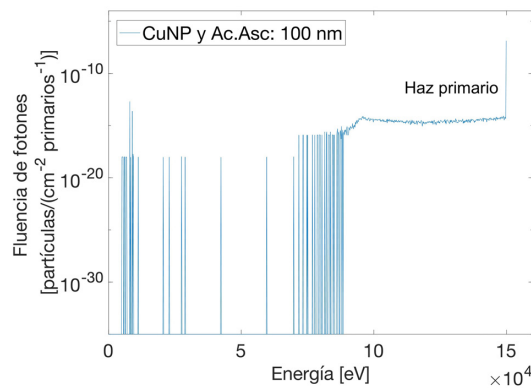


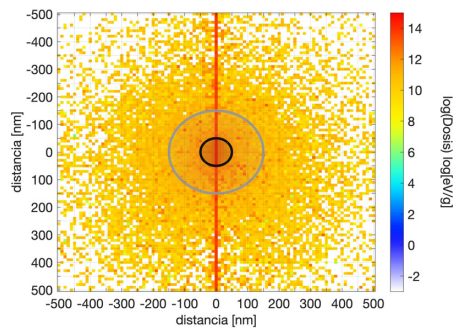
FIG. 4: Espectro de fluencia de fotones para el caso de referencia con una CuNP de 100 nm de diámetro y 100 nm de espesor de ácido ascórbico, inmersos en un entorno de gel polimérico PAGAT.

Variación de la densidad del recubrimiento de la CuNP.

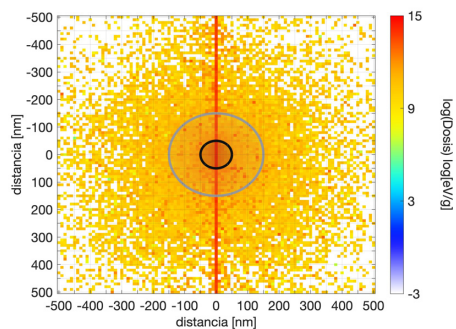
La Fig. 5, en sus sub-Figs. (a) a (c), reporta la distribución de dosis obtenida para cada caso de estudio. A simple vista, no resulta evidente identificar diferencias significativas al variar la densidad del agente estabilizante, por ello se cuantifica la dosis media en el volumen de PAGAT correspondiente al entorno de la CuNP, en función de la densidad del recubrimiento, como se reporta en la sub-Fig. (d), lo que facilita la interpretación dosimétrica cuantitativa al variar la densidad del recubrimiento.

Por tanto, se verifica que para el rango de densidades del recubrimiento (*coating*) dentro de los espesores correspondientes estudiados, éste parámetro no supone un efecto significativo en la dosis en el entorno (de PAGAT) de la CuNP.

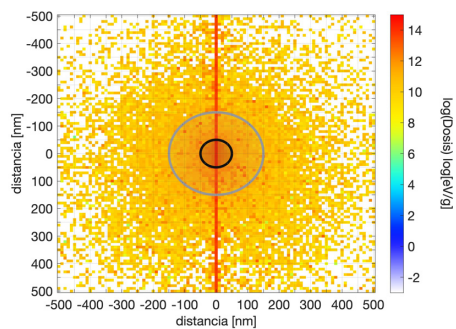
Asimismo, la Fig. 6 muestra la representación de la energía y la fluencia de fotones característicos K que ingresan al PAGAT desde el sistema CuNP-ácido ascórbico, indicando que variaciones razonables en la densidad del recubrimiento *i.e.* que contemplen las incertezas experimentales, no afectan significativamente la fluencia de rayos X carac-



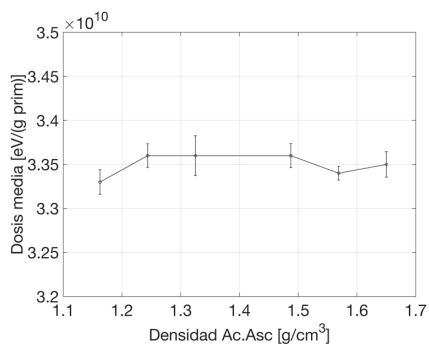
(a) Densidad: 1.162 g/cm^3 .



(b) Densidad: 1.325 g/cm^3 .



(c) Densidad: 1.650 g/cm^3 .



(d)

FIG. 5: Distribución de dosis para una CuNP con un recubrimiento de 100 nm de ácido ascórbico con diferentes densidades: 1.1625 g/cm^3 (a), 1.325 g/cm^3 (b), 1.65 g/cm^3 (c), dosis media en PAGAT en función de la densidad del recubrimiento de ácido ascórbico (d), Las barras de error representadas en el gráfico corresponden a $\pm 1 \sigma$.

terísticos que alcanzan la región del PAGAT. Tal como se muestra en la figura, las señales con energías en el rango de las correspondientes a las líneas características del Cu están presentes, indicando la fluorescencia de rayos X del Cu que aportarían en una potencial técnica de *imaging* por espectroscopía. Cabe mencionar, que la abundancia relativa de rayos X K_α y K_β respeta las probabilidades relativas intrínsecas de generación/emisión, y no se vinculan preponderantemente con fenómenos de atenuación.

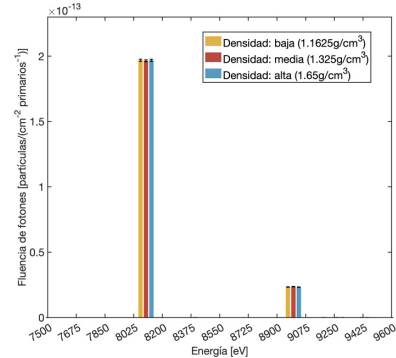


FIG. 6: Fluencia de fotones característicos K del Cu que ingresan al PAGAT para una CuNP de 100 nm de diámetro recubierta por una capa de 100 nm de ácido ascórbico con diferentes densidades máxicas. Las barras de error representadas en el gráfico corresponden a $\pm 1 \sigma$.

Variación del tamaño de la CuNP

Se utilizaron diferentes tamaños de CuNP para investigar la posible relación entre el tamaño de la CuNP y el refuerzo de dosis. En la Fig. 7 se presentan las correspondientes distribuciones de dosis obtenidas para cada tamaños de CuNP estudiado. Puede observarse una notable influencia por parte del tamaño de la nanopartícula metálica, principalmente debido al aumento en la sección eficaz efectiva -predominantemente de la componente fotoeléctrica- al incrementar el volumen del material, por ende cantidad de masa del elemento con un mayor número atómico, como el cobre, en comparación con los elementos que componen el PAGAT y el ácido ascórbico. Así, generando mayor probabilidad relativa de interactuar y consecuentemente mayor cantidad de fotones y, principalmente importante, de electrones secundarios capaces de provocar posteriormente la transferencia y depósito de energía, y luego de dosis al material dosimétrico circundante de PAGAT. Cabe resaltar que la energía media de los electrones secundarios generados al interior de la CuNP es de unos pocos keV, por lo que les corresponde un rango extremadamente corto, razón por la que, una importante proporción, eventualmente mayoritaria, no logra emerger de la CuNP. En este contexto, resulta determinante para los casos en los que se incorporan CuNPs, la razón área/volumen de la CuNP, visto que las partículas secundarias generadas en regiones superficiales del volumen de la CuNP tendrán consecuentemente mayor probabilidad de emerger y alcanzar la región del recubrimiento, y -por último- la región de PAGAT. Por lo expuesto, la caracterización del tamaño de las CuNPs por medio del diámetro/radio, considerando que esta variable presenta (al menos a primer orden) una correlación directa con la cantidad de masa de PAGAT/ácido ascórbico reemplazada por Cu, los resulta-

dos de la presente subsección resultan de alto valor para un análisis de consistencia y comparación con resultados precedentes tal como muestra la Fig. 7.

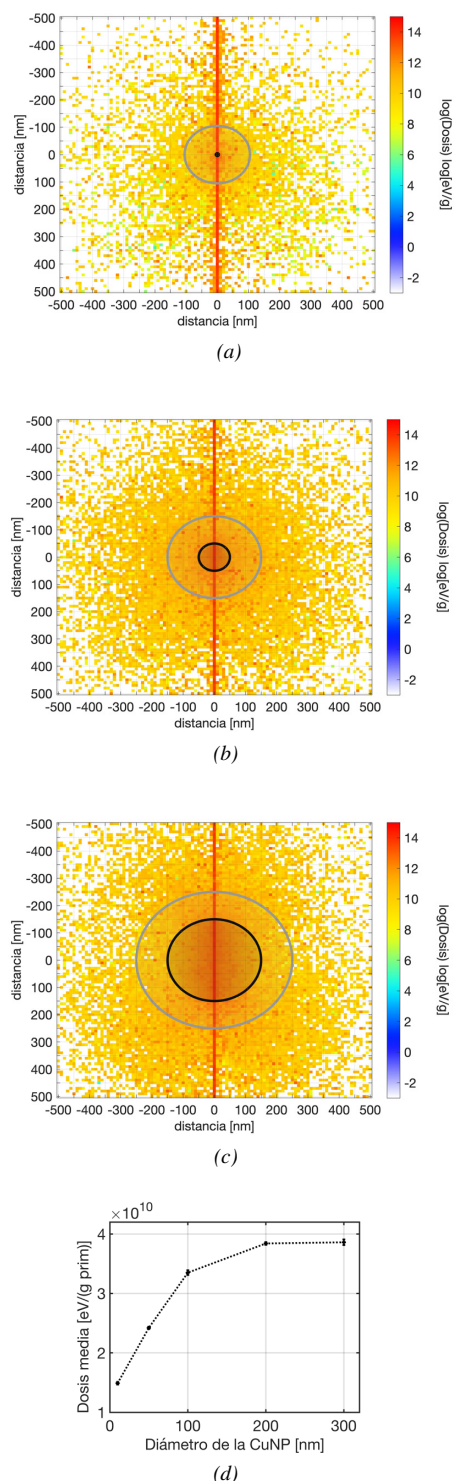


FIG. 7: Distribución de dosis en el entorno de PAGAT para diferentes diámetros de CuNP: 10 nm (a), 100 nm (b) y (c) 300 nm, recubierta por un espesor de 100 nm de ácido ascórbico junto a la dosis media en PAGAT para diferentes tamaños de CuNP (d). Las barras de error representadas en el gráfico corresponden a $\pm 3\sigma$.

El comportamiento monótono obtenido en la Fig. 7 se corresponde con el efecto volumétrico obtenido del aumento de la presencia relativa de Cu en el sistema, cuya mayor

sección eficaz en comparación, produce mayor cantidad de partículas secundarias que luego aportan a las regiones aleatorias en el PAGAT [29]. Este fenómeno tiende a saturar para tamaños grandes de CuNP, principalmente por efecto de autoabsorción (razón área/volumen).

En resumen, se observa un efecto evidente en el mejoramiento de la dosis a medida que aumenta el tamaño de la CuNP, tal como se observa en la sub-Fig. 7 (d). Por tanto, los resultados obtenidos por medio de las simulaciones MC confirman que el uso de CuNPs podría mejorar la dosis absorbida de manera localizada alrededor de la nanopartícula. En términos cuantitativos, para el caso estudiado se estiman incrementos $\sim 100\%$ en la dosis a nivel localizado al aumentar el tamaño de la CuNP de 10 a 300 nm. Este refuerzo se debe principalmente a que existe un mayor número de partículas secundarias, especialmente relevantes dosimétricamente los electrones Auger y Coster-Kronig, que se producen, al reemplazar mayor cantidad relativa de PAGAT o ácido ascórbico por CuNP.

La Fig. 8 reporta la fluencia de fotones, considerando los canales de detección correspondientes a las líneas fluorescentes K del cobre (véase Fig. 4). Se presenta el conteo en los canales correspondiente a las transiciones K_α y K_β en función del tamaño de la CuNP. Existe una compleja combinación de factores que determinan el comportamiento observado en la Fig. 8, inclusive fenómenos competitivos entre ellos.

En primer lugar, se debe tener presente que la emisión de fotones característicos K deriva de la des-excitación en las transiciones K_α y K_β , por lo que, se requiere atender a la probabilidad de inducirlas, en primera instancia. La probabilidad de que los fotones de energía E , induzcan efecto foto-eléctrico excitando un borde de energía E_{edge} depende directamente de $|E - E_{edge}|$. Por su parte, el haz de fotones incidente, de energía inicial E_0 , genera un haz de fotones en profundidad que varía su espectro de energía a medida que avanza, ya que parte de los fotones primarios son absorbidos y parte de ellos pierden energía cinética por colisiones inelásticas con el medio (PAGAT o PAGAT y CuNP, según sea el caso). Las componentes blandas, *i.e.* de menor energía, del espectro de fotones en profundidad, resultan -por tanto- más eficientes para inducir efecto foto-eléctrico en el borde K del cobre (~ 9 keV) que los fotones primarios de energía $E_0 = 150$ keV. A su vez, la cantidad total de fotones varía según la profundidad. Y, es justamente el balance entre la eficiencia de excitación del borde y la cantidad de fotones capaces de hacerlo, lo que determina finalmente la cantidad neta de transiciones inducidas.

En segundo lugar, el reemplazo del volumen de PAGAT por la CuNP implica un cambio en las probabilidades de interacción foto-eléctrica, la que varía significativamente según el número atómico Z del material irradiado, mostrando un significativo aumento para Z mayores. Acompañando a este fenómeno debe indicarse que al detector sólo llegan los fotones de transiciones que hayan podido, efectivamente, emerger de la región donde fueron generados, *i.e.* debe considerarse el efecto de auto-absorción en el que parte de los fotones producidos -principalmente aquellos en posiciones interiores a la CuNP- no logran emerger de la CuNP, por

lo tanto, no aportan a los fenómenos de estudio, ni posible contribución a la dosis ni conteo en los detectores espectrométricos.

En resumen, la compleja conjunción de factores descritos precedentemente es lo que determina el comportamiento obtenido en la Fig. 8.

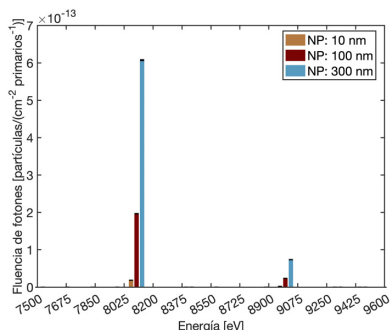


FIG. 8: Fluencia de fotones característicos K del Cu que alcanzan la región de PAGAT para diferentes tamaños de CuNP. Las barras de error representadas en el gráfico corresponden a $\pm 1 \sigma$.

Variación del espesor del recubrimiento de la nanopartícula

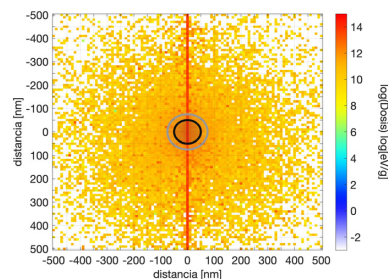
La Fig. 9 muestra que la dosis en la región de PAGAT tiende a disminuir a medida que se aumenta el espesor del agente estabilizante, tal como ha de esperarse ya que el recubrimiento actúa como un medio de absorción, atenuando parcialmente la fluencia de energía y principalmente a los electrones secundarios desde la CuNP hacia el PAGAT.

Por último, la Fig. 10 muestra la fluencia de rayos X característicos K del Cu, extraídos del espectro total que alcanzan la región de PAGAT al atravesar la interfaz entre el ácido ascórbico y el PAGAT. Como puede apreciarse, espesores mayores de recubrimiento del ácido significan mayor trayectoria total, involucrando mayor atenuación relativa de los rayos X característicos generados en la CuNP. Una consecuencia significativa en términos prácticos de este hallazgo es que, cualquier metodología basada en espectrometría de rayos X tendrá asociada una *performance* relativamente desmejorada cuando se utilicen CuNP con mayor tamaño de recubrimiento o *coating*.

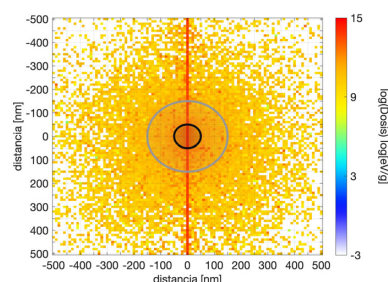
IV. CONCLUSIONES

Se propuso e implementó exitosamente un abordaje basado en simulaciones Monte Carlo para estudiar características relevantes de sistemas dosimétricos de gel infundidos con nanopartículas de cobre. La configuración simplificada de tres regiones: CuNP, recubrimiento y entorno de PAGAT, permitió obtener resultados significativos en relación a los efectos más relevantes derivados de modificaciones de parámetros como tamaño de la nanopartícula, espesor y densidad del recubrimiento.

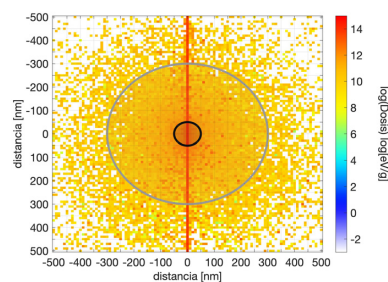
Los resultados obtenidos sugieren la viabilidad y capacidad preliminar de la metodología implementada para describir efectos del transporte de radiación en sistemas infundidos con nanopartículas logrando descripciones concordantes con trabajos precedentes. En términos cuantitativos, se confirmó la capacidad de CuNPs para refuerzo dosimé-



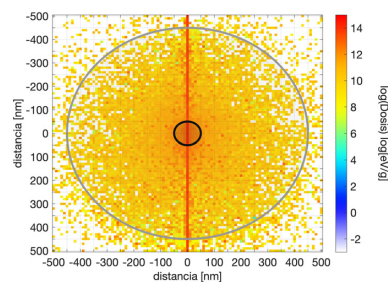
(a)



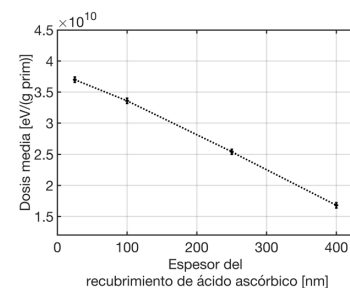
(b)



(c)



(d)



(e)

FIG. 9: Distribución de dosis para una CuNP de 100 nm de diámetro recubierta por 25 (a), 100 (b), 250 (c) y 400 (d) nm de espesor de Ac. Asc. de 1.325 g/cm^3 de densidad mática media; junto a dosis media en PAGAT en función del espesor del recubrimiento de Ac. Asc. (e). Las barras de error representadas en el gráfico corresponden a $\pm 3 \sigma$.

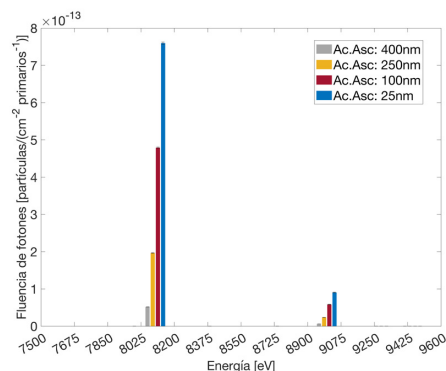


FIG. 10: Fluencia de fotones característicos K del Cu para diferentes espesores del recubrimiento de ácido ascórbico. Las barras de error representadas en el gráfico corresponden a $\pm 1 \sigma$.

trico a nivel local, entendido como el entorno micrométrico alrededor de la CuNP. Además, se observó que los rayos X característicos (líneas K) del Cu logran emerger de las CuNPs y su recubrimiento para alcanzar al entorno, por lo que si el volumen de material dosimétrico no es demasiado grande, podría lograrse la emisión de líneas K del Cu fuera de la muestra (dosímetro) constituyendo el escenario primario necesario para implementar técnicas de *imaging* por espectroscopía de rayos X.

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo fue parcialmente financiado por CONICET, proyecto PIP 11220200100751CO, por SeCyT-UNC proyecto 33620180100366CB y por la Universidad de La Frontera, Chile por medio del proyecto DI21-0068. Este trabajo utilizó recursos computacionales del CCAD de la Universidad Nacional de Córdoba (<https://ccad.unc.edu.ar/>), que forman parte del SNCAD del MinCyT de la República Argentina.

REFERENCIAS

[1] M. Valente, J. Vedelago, D. Chacón, F. Mattea, J. Velásquez y P. Pérez. Water-equivalence of gel dosimeters for radiology medical imaging. *Appl. Radiat. Isot.* **141**, 193-198 (2018). ISSN: 0969-8043.

[2] M. E. Lomax, L. K. Folkes y P. O'Neill. Biological consequences of radiation-induced DNA damage: relevance to radiotherapy. *Clin. Oncol. (Royal College of Radiologists (Great Britain))* **25**, 578-85 (2013).

[3] L. Guanghong, L. Zihuangand, Z. Jiezhou, Y. Hongli, L. Xianming, G. Xiao y D. Yanhong. Recent progresses on radiotherapeutics-based treatment of cancer with two-dimensional nanomaterials. *Appl. Mater. Today* **29**, 101584 (2022).

[4] G. Luo, Z. Li, J. Zheng, H. Yang, X. Li, X. Guishan e Y. Duo. Gold-nanoparticle-enhanced radio-fluorogenic hydrogel sensor for low radiation doses in clinical radiotherapy. *Polymers* **14** (2022).

[5] J. Deng, S. Xu, W. Hu, X. Xun, L. Zheng y M. Su. Tumor targeted, stealthy and degradable bismuth nanoparticles for enhanced X-ray radiation therapy of breast cancer. *Biomaterials* **154**, 24-33. (2018).

[6] Y. Zeng, S. Li, S. Zhang, L. Wang, H. Yuan y F. Hu. Cell membrane coated-nanoparticles for cancer immunotherapy. *Acta Pharm. Sin. B* **12**, 3233-3254 (2022). ISSN: 2211-3835.

[7] J. Vedelago, F. Mattea y M. Valente. Integration of Fricke gel dosimetry with Ag nanoparticles for experimental dose enhancement determination in theranostics. *Appl. Radiat. Isot.* **141**, 182-186 (2018). ISSN: 0969-8043.

[8] C. Lee, N. Cheng, R. Davidson y T. Guo. Geometry enhancement of nanoscale energy deposition by X-rays. *J. Phys. Chem. C* **116**, 11292-11297 (2012).

[9] D. Cooper, D. Bekah y J. Nadeau. Gold nanoparticles and their alternatives for radiation therapy enhancement. *Front. Chem.* **2** (2014). ISSN: 2296-2646.

[10] D. Mateo, P. Morales, A. Ávalos y A. Haza. Nanopartículas de oro: aplicaciones y citotoxicidad in vitro. *SciELO* **21**, 102-109 (2013). ISSN: 1851-3743.

[11] X. Zhang, D. Wu, X. Shen, J. Chen, Y. Sun, P. Liu y X. Liang. Size-dependent radiosensitization of PEG-coated gold nanoparticles for cancer radiation therapy. *Biomaterials* **33**, 6408-6427 (2012).

[12] M. Macchione, S. L. Páez, M. Strumia, M. Valente y F. Mattea. Chemical overview of gel dosimetry systems: a comprehensive review. *Gels* **8** (2022). ISSN: 2310-2861.

[13] W. Pasanphan, T. Kasemsankidakarn, P. Kongkaoroptham y T. Piroonpan. Synthesis of copper nanoparticles-polyvinylpyrrolidone composite materials using simultaneous irradiation process. *Suan Sunandha Sci. Tech. J.* **9**, 37-47 (2022).

[14] A. Tamilvanan, K. Balamurugan, K. Ponappa y B. M. Kumar. Copper nanoparticles: synthetic strategies, properties and multifunctional application. *Int. J. Nanosci.* **13**, 1430001 (2014).

[15] U. Asim, N. Shahid, R. Naveed, R. Muhammad e I. Muhammad. A green method for the synthesis of copper nanoparticles using L-ascorbic acid. *Revista Matéria* **19** (2014).

[16] D. Letchumanan, S. Sok, S. Ibrahim, N. Nagoor y N. Arshad. Plant-based biosynthesis of copper/copper oxide nanoparticles: an update on their applications in biomedicine, mechanisms, and toxicity. *Biomolecules* **11**, 564 (2021).

[17] W. Tan, K. Wang, X. He, X. Zhao, T. Drake, L. Wang y R. Bagwe. Bionanotechnology based on silica nanoparticles. *Med. Res. Rev.* **24**, 621-638 (2004).

[18] J. Xiong, Y. Wang, Q. Xue y X. Wu. Synthesis of highly stable dispersions of nanosized copper particles using L-ascorbic acid. *Green Chem.* **13**, 900-904 (2011).

[19] M. Valente, E. Aon, M. Brunetto, G. Castellano, F. Gallivanone y G. Gambarini. Gel dosimetry measurements and Monte Carlo modeling for external radiotherapy photon beams: comparison with a treatment planning system dose distribution. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A* **580**, 497-501 (2007). ISSN: 0168-9002.

[20] C. Hurley, C. McLucas, G. Pedrazzini y C. Baldock. High-resolution gel dosimetry of a HDR brachytherapy source using normoxic polymer gel dosimeters: preliminary study. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A* **565**, 801-811 (2006). ISSN: 0168-9002.

- [21] D. Titus, E. Samuel y S. M. Roopan. Current scenario of biomedical aspect of metal-based nanoparticles on gel dosimetry. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **100**, 4803-4816 (2016).
- [22] A. Rajae, S. Wang, L. Zhao e Y. Liu. Gel dosimetry measurement of dose enhancement bismuth-based nanoparticles in radiation therapy. *J. Phys. Conf. Ser.* **1305**, 012046 (2019).
- [23] F. Mattea, J. Vedelago, F. Malano, C. Gomez, M. C. Strumia y M. Valente. Silver nanoparticles in X-ray biomedical applications. *Radiat. Phys. Chem.* **130**, 442-450 (2017). ISSN: 0969-806X.
- [24] A. Sadiq y J. Chow. Evaluation of dosimetric effect of bone scatter on nanoparticle-enhanced orthovoltage radiotherapy: a Monte Carlo phantom study. *Nanomaterials* **12**, 2991 (2022).
- [25] F. Salvat, J. Varea y J. Sempau. PENELOPE-2008: a code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport. (2008).
- [26] M. Manigrasso, C. Protano, M. Astolfi, L. Massimi, P. Avino, M. Vitali y S. Canepari. Evidences of copper nanoparticle exposure in indoor environments: long-term assessment, high-resolution field emission scanning electron microscopy evaluation, in silico respiratory dosimetry study and possible health implications. *Sci. Total Environ.* **653**, 1192-1203 (2019).
- [27] A. Varympopi, A. Dimopoulou, D. Papafotis, P. Avramidis, I. Sarris, T. Karamanidou, A. Kerou, A. Vlachou, E. Vellis, A. Giannopoulos, K. Haralampidis, I. Theologidis, D. Hatzinikolaou, A. Tsouknidas y N. Skandalis. Antibacterial activity of copper nanoparticles against *Xanthomonas campestris* pv. *vesicatoria* in tomato plants. *Int. J. Mol. Sci.* **23**, 4080 (2022).
- [28] T. Kruk, K. Szczepanowicz, J. Stefańska, R. Socha y P. Warszyński. Synthesis and antimicrobial activity of monodisperse copper nanoparticles. *Colloids Surf. B* **128**, 17-22 (2015).
- [29] W. Pasanphan, T. Kasemsankidakarn, P. Kongkaoroptham y T. Piroonpan. Synthesis of copper nanoparticles-polyvinylpyrrolidone composite materials using simultaneous irradiation process. *uan Sunandha Sci. Tech. J.* **9**, 37-47 (2022).
- [30] M. Deutsch, E. Förster, G. Hölzer^f, J. Härtwig, K. Hämäläinen, C. Kao, S. Huotari y R. Diamant. X-Ray spectrometry of copper: new results on an old subject. *J. Res. Natl. Inst. Stand. Technol.* **109**, 75-98 (2004).
- [31] N. C. for Biotechnology Information. Ascorbic Acid. PubChem Compound Summary for CID 54670067 (2023).
- [32] G. Omyan, S. Gholami, A. Zad, M. Severgnini, F. Longo y F. Kalantari. Monte Carlo simulation and analytical calculation methods to investigate the potential of nanoparticles for INTRABEAM® IORT machine. *Nanomedicine: NBM* **30**, 102288 (2020). ISSN: 1549-9634.
- [33] S. Jain, A. Jain, P. Kachhawah y V. Devra. Synthesis and size control of copper nanoparticles and their catalytic application. *Trans. Nonferrous Met. Soc. China* **25**, 3995-4000 (2015). ISSN: 1003-6326.
- [34] I. Janah, R. Roto y D. Siswanta. Effect of ascorbic acid concentration on the stability of tartrate-capped silver nanoparticles. *Indones. J. Chem.* **22**, 857-866 (2022).