



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD  
AUTÓNOMA DE PUEBLA**

**FACULTAD DE INGENIERÍA QUÍMICA**

**SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y  
SIMULACIÓN DE NANOPARTÍCULAS DE  
ÓXIDO DE COBRE**

**TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL  
TÍTULO DE:  
LICENCIATURA EN INGENIERÍA EN MATERIALES**

**PRESENTA:**

**VALENCIA DE LIMA JOSÉ IVÁN**

**DIRECTORES DE TESIS:**

**RUBIO ROSAS EFRAÍN**

**MORALES SANCHEZ MARCO ANTONIO**

**Puebla, Puebla 2016**

## Dedicatoria

*Primero quiero agradecer a Dios por todas las bendiciones que me ha brindado, por poner en mi camino a dos seres extraordinarios y maravillosos, que durante toda una vida siempre han estado a mi lado para guiarme y apoyarme en los momentos difíciles, por todos los sacrificios que han hecho, por su paciencia, su cariño y amor incondicional. Gracias Dios por permitirme contar con unos padres increíbles.*

## **Agradecimientos**

A diferencia del universo que surge a partir de la nada, esta tesis no lo hace, por eso quiero agradecer a las personas que fueron importantes para la realización y culminación de dicho trabajo. Al Dr. Efraín Rubio Rosas por permitirme ser parte de este proyecto, al mismo tiempo que me proporciono el acceso a todos los equipos del CUVYTT; ya que sin ellos la culminación del trabajo no sería posible. Por otra parte agradezco al Dr. Marco Antonio Morales Sánchez por todo el apoyo y la atención prestada, mostrando siempre la mejor disposición.

Por ultimo agradezco al Dr. Ricardo Agustín Serrado por orientarme y ayudarme a realizar las técnicas de caracterizaciones correspondientes.

En hora buena muchas gracias a todos.

## Índice general

Dedicatoria .....	2
Agradecimientos .....	3
Índice de figuras. ....	6
Objetivos.....	8
INTRODUCCIÓN .....	9
CAPITULO I: ANTECEDENTES .....	11
1. Nanopartículas.....	11
1.1 Métodos para la obtención de nanopartículas delgadas. ....	15
1.1.1 Métodos químicos. ....	15
1.1.2 Métodos físicos.....	16
1.1.3 Métodos biológicos.....	17
1.2. Cobre .....	18
1.2.1 Propiedades de los óxidos de cobre. ....	21
1.2.2 Proceso de obtención de los óxidos de cobre. ....	23
1.2.3 Aplicaciones de los óxidos de Cobre I Y II.....	24
1.3 Susceptibilidad antibacterial .....	25
1.3.1 Método de Kirby-Bauer .....	25
1.4 Estructuras espacio-temporales .....	25
1.4.1 Sistemas de reacción-difusión.....	30
1.4.2 Análisis de estabilidad lineal.....	30
1.4.3. Caso lineal: Puntos fijos, jacobiano, valores propios. ....	31
1.4.4 Caso no lineal: Resolución numérica del sistema reacción-difusión por el método de Euler. ....	34
CAPITULO 2: METODOLOGÍA .....	36
2.1 Síntesis de nanopartículas de óxido de cobre.....	37
2.2 Deposición de hidroxiapatita con nanopartículas de óxido de cobre.....	39
2.3 Evaluación de propiedades antibacteriales: Método de Kirby-Bauer.....	40
2.4 Técnicas de caracterización .....	41
2.4.1 Microscopia electrónica de barrido (SEM) .....	42

2.4.2 Difracción de rayos X (XRD).....	42
2.4.3 UV-Visible .....	43
<b>CAPITULO 3: RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>45</b>
<b>3. Caracterización de las nanopartículas: Parte Experimental.....</b>	<b>45</b>
3.1 Microscopía electrónica de barrido .....	45
3.2 Difracción de rayos X.....	47
3.3 UV-Visible .....	49
3.4 Susceptibilidad antibacterial. ....	50
3.5 Mecanismo de reacción propuesto: Parte Teórica .....	51
3.5.1 Obtención del modelo matemático.....	52
3.5.2 Modelo Matemático: sistema de Reacción-Difusión.....	56
3.6 Análisis de estabilidad lineal.....	57
3.7 Simulación computacional.....	64
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>65</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>66</b>
<b>Apéndices.....</b>	<b>69</b>
<b>Apéndice A: Síntesis y caracterización del acetato de cobre .....</b>	<b>69</b>
<b>Apéndice B : Tablas NCCLS .....</b>	<b>72</b>

## Índice de figuras.

### Introducción

Figura 1. Escala de tamaños .....	9
-----------------------------------	---

### Capítulo I

Figura 1.1. Pirámide de Kukulcán en Chichen Itzá, Chiapas, México. ....	11
Figura 1.2. Nanopartículas de oro.....	12
Figura 1.3. Pintura mural en Bonampak, Chiapas, México .....	13
Figura 1.4. Propiedades del oro.....	14
Figura 1.1.1. Formula química del ácido ascórbico .....	16
Figura 1.1.2. Equipo de microondas .....	17
Figura 1.2.1. Producción relativa de metales más comunes .....	19
Figura 1.2.1.1. Estructura cristalina de $Cu_2O$ .....	22
Figura 1.2.1.2. Estructura cristalina de $CuO$ .....	22
Figura 1.2.2.1. Mineral Cuprita .....	23
Figura 1.2.2.2. Mineral Tenorita .....	24
Figura 1.4.1. Estructuras disipativas .....	26
Figura 1.4.2. Animal marino <i>Synchiropus Splendidus</i> .....	28
Figura 1.4.3. Diagrama de fases .....	29
Figura 1.4.3.1. Tipos de inestabilidades.....	34
Figura 1.4.4.1. Método de Euler .....	35
Figura 1.4.4.2. Dominio de ecuaciones y espacio de resolución por nodos.....	35

### Capítulo II

Figura 2. Esquema de la metodología general .....	36
Figura 2.1.1. Cambios de coloración durante la síntesis.....	38
Figura 2.1.2. Esquema ilustrativo de la síntesis de $NP'sCu_2O$ .....	39
Figura 2.2.1. Precipitado de Hidroxiapatita- $NP'sCu_2O$ .....	40
Figura 2.3.1. Cultivo en presencia de E.Coli.....	41

## Capítulo III

Figura 3.1.1. Micrografía por SEM .....	46
Figura 3.1.2. Micrografía por SEM de la matrizHidroxiapatita- NP'sCu <sub>2</sub> O .....	47
Figura 3.2.1. Patrón de difracción experimental de Cu <sub>2</sub> O.....	48
Figura 3.3.1. Espectro de UV-Vis de NP'sCu <sub>2</sub> O.....	50
Figura 3.4.1. Prueba de actividad antibacteriana en presencia de E.Coli .....	51
Figura 3.6.1. Grafica de X0.....	58
Figura 3.6.2. Gráfica del espacio fase .....	63
Figura 3.7.1 Simulación computacional de NP'sCu <sub>2</sub> O.....	64

## Apéndices

Figura A.1. Esquema de síntesis de acetato de cobre (II). .....	70
Figura A.2. Acetato de cobre (II) .....	71

## **Objetivos**

### **Generales**

- Sintetizar, caracterizar y simular computacionalmente la dinámica espacio-temporal de nanopartículas de  $\text{Cu}_2\text{O}$  a partir de acetato de cobre e hidróxido de sodio en soluciones acuosas.

### **Específicos**

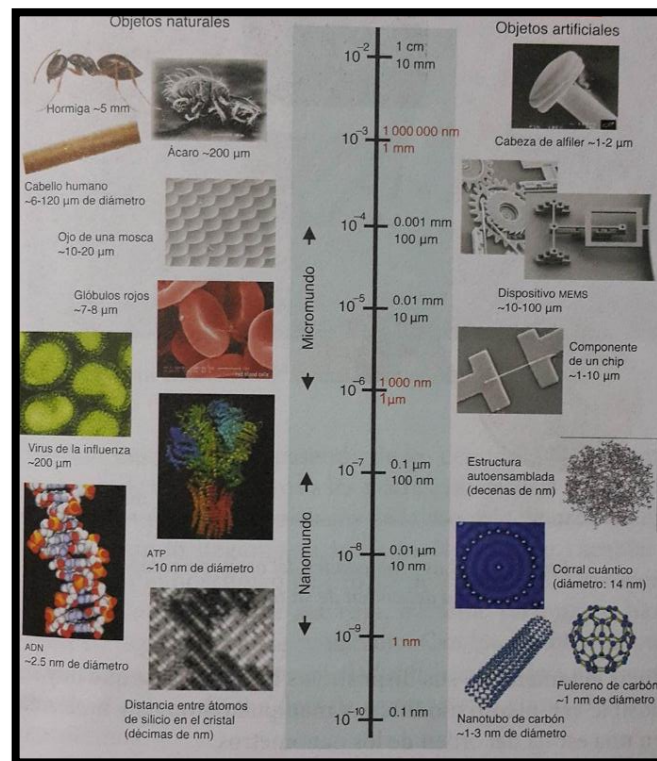
- Proponer un modelo matemático del tipo reacción-difusión a partir del mecanismo de reacción de la síntesis.
- Obtener el análisis de estabilidad lineal típico del modelo matemático.
- Simulación computacional de la dinámica espacio-temporal de las nanopartículas de  $\text{Cu}_2\text{O}$ , empleando el método numérico de Euler.
- Depositar las nanopartículas de  $\text{Cu}_2\text{O}$  en hidroxiapatita y evaluar sus propiedades antibacteriales.



## INTRODUCCIÓN

Los recientes avances tecnológicos han permitido el surgimiento de nuevas ciencias y disciplinas en el campo de investigación, pero en especial una de ellas ha crecido de forma exponencial; nos referimos a la nanociencia o nanotecnología.

El término “nano” hace referencia a la millonésima parte de un metro ( $1/1000000000$ ), o para entenderlo mejor es 1 milímetro dividido 1 millón de veces. Para tener una idea del tamaño que estamos hablando, comparémoslo con el diámetro del cabello humano el cual mide 750 000 nm aproximadamente. Por otro lado se sabe que para ser considerado como nanoestructuras el tamaño de partícula debe estar entre 1-100 nm (Takeuchi, N., 2013).



**Figura 1. Escala de tamaños. (Takeuchi, N., 2013)**

Los nanomateriales pueden obtenerse con diferente tamaño de partícula y morfología, que a su vez pueden clasificarse de acuerdo al tipo de material que se utilice: Metales, Semiconductores, Polimérico o Híbridos. Entre todos estos las nanopartículas metálicas son

de gran interés ya que poseen propiedades ópticas, electrónicas, catalíticas, magnéticas o antimicrobianas que difieren significativamente de las propiedades que presenta al material en bulto. Entre los metales más usados para síntesis de nanopartículas metálicas se emplean el Oro, Plata y Cobre, siendo este último el menos explorado en esta área, pero con características y propiedades incluso superiores a los metales ya mencionados; como por ejemplo su conductibilidad eléctrica, bajo precio y estabilidad a altas frecuencias, entre otras.

Uno de los principales inconvenientes al momento de sintetizar nanopartículas es que no se puede tener un control exacto y preciso del tamaño y morfología, que a su vez está estrictamente relacionado con el método de síntesis y condiciones termodinámicas a las que se lleve a cabo la síntesis. Por tal motivo en el presente trabajo se pretende simular mediante software computacionales la morfología de nanopartículas de óxido de cobre (NP'sCu<sub>2</sub>O), para obtener los parámetros principales que deben ser variados para definir morfologías específicas, y posteriormente compararlas con las obtenidas de manera experimental; siendo esta una forma sencilla y rápida de sintetizarlas, con lo cual nos ahorrara tiempo, dinero y esfuerzo. En particular es de interés el probar su actividad antibacterial incorporándolas a hidroxiapatita (HAP) con posible aplicación como biomaterial debido a su gran similitud con el tejido óseo.

La presente tesis se divide en 3 capítulos. En el capítulo I se habla acerca de los antecedentes de las nanopartículas metálicas, así como de la química no lineal. El capítulo II comprende toda la metodología experimental, por último en el capítulo III se muestra y se discute los resultados experimentales y teóricos obtenidos. Las conclusiones se muestran al final del capítulo III y los apéndices finalmente concluyen dicha tesis.

# CAPITULO I: ANTECEDENTES

## 1. Nanopartículas

La historia de las civilizaciones nos muestra que desde la antigüedad los seres humanos se han preocupado por controlar la naturaleza, para que ésta obre en su beneficio. Cuando nuestros antepasados cambiaron su estilo de vida de nómadas y se asentaron en un lugar específico; aprendieron a cultivar los campos, criar animales, desviar ríos para construir complejos sistemas de irrigación, diques, canales, casas y edificaciones, que más tarde se transformarían en las primeras ciudades del mundo conocido.

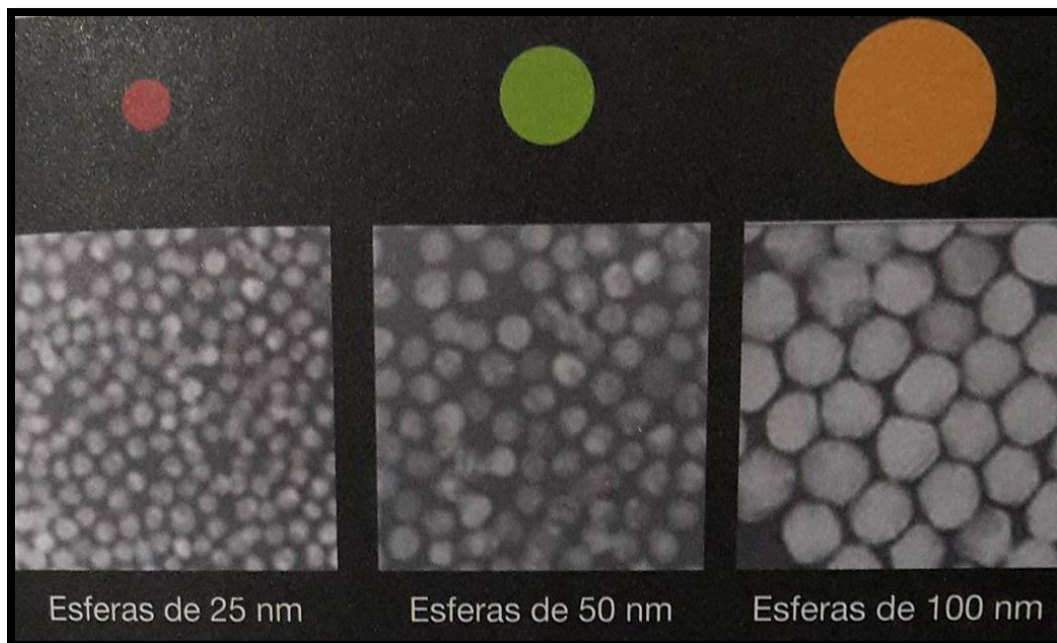
Tenemos la fortuna que algunas de las edificaciones más imponentes de esas civilizaciones aun perduren: las pirámides de Egipto o las del México prehispánico, la gran muralla china, entre muchas otras. Por otro lado, algunas de esas edificaciones no contaron con la misma suerte y actualmente solo las podemos observar en libros de texto, como la biblioteca de Alejandría o el coloso de Rodas. Sin embargo todas nos muestran el trabajo que el ser humano ha invertido a lo largo de la historia para modificar la naturaleza a gran escala (Takeuchi, N., 2013).



*Figura 1.1. Pirámide de Kukulcán en Chichen Itzá, Chiapas, México. (Takeuchi, N., 2013)*

Por otro lado ha sido igual de importante el esfuerzo que el ser humano ha hecho para conquistar el otro extremo de las escalas. La nanotecnología es el proyecto de ciencia e ingeniería que la humanidad lleva a cabo para perfeccionar el arte de fabricación de materiales en la escala de lo “muy pequeño”. La nanociencia es el estudio de los procesos fundamentales que ocurren en las estructuras de tamaño entre 1- 100 nm, las cuales se conocen como nanoestructuras; éstas a su vez pueden obtenerse con diferente tamaño y morfología según lo requiera la aplicación.

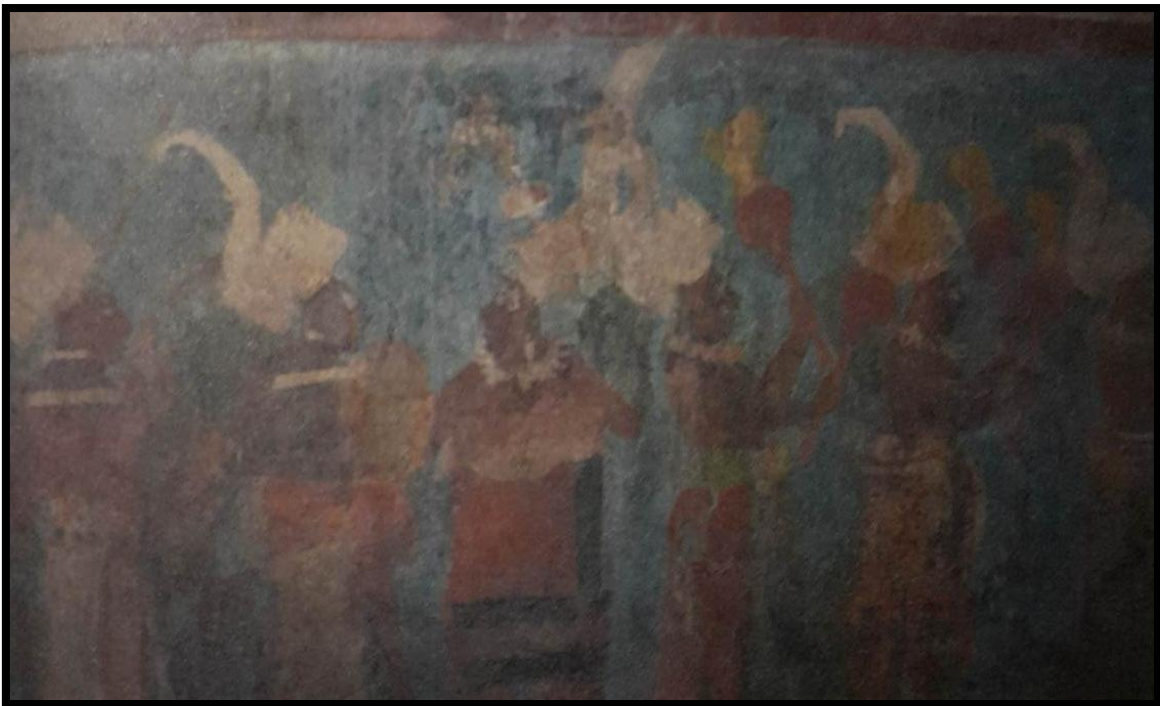
Las nanopartículas son una especie de nanoestructuras que si bien es cierto han sido estudiadas y fabricadas relativamente reciente; éstas ya se fabricaban desde la antigüedad. La mayoría de los artesanos de la edad media aprendieron a mezclar pequeñas cantidades de oro y plata que agregaban al vidrio para así obtener diferentes tonalidades en los vitrales de las iglesias. En ese tiempo los artesanos no entendían por qué ocurría ese fenómeno, hoy en día sabemos a ciencia cierta que el color característicos de los vitrales dependían de la formación de pequeñas nanopartículas de oro y plata con diámetros menores a los 100 nm y morfologías específicas.



***Figura 1.2. Nanopartículas de oro de diferentes tamaños, tomado de la referencia. (Takeuchi, N., 2013)***

Otro caso más impresionante del uso de las nanopartículas es el azul maya, el cual es una pintura que se usaba frecuentemente en Mesoamérica y que por mucho tiempo fue un misterio el origen de este color por su extraordinaria resistencia al paso de los años. Hoy se sabe que dicha pintura está formada por una mezcla de índigo (el material utilizado para colorear de azul la mezclilla) con una arcilla, la cual tiene cavidades de tamaño nanoscópicas; por lo cual las moléculas de índigo quedaban atrapadas en dichas cavidades, creando así una estructura muy estable, lo cual le brinda su color y propiedades características al azul maya (Takeuchi, N., 2009).

También el caso de la cultura egipcia que empleaba nanopartículas de oro como coloides medicinales para conservar la juventud y mantener una buena salud, y que actualmente se siguen utilizando para tratamientos de artritis. La cultura china las empleaba aparte de agentes curativos, su principal aplicación radicaba como colorantes de porcelanas finas que después de miles de años se conservan en perfectas condiciones y así podríamos citar un sin fin de ejemplos más.



***Figura 1.3. Pintura mural en Bonampak, Chiapas, en la que se puede ver el azul maya. (Takeuchi, N., 2013)***

Como ya habíamos mencionado un aspecto importante que hace resaltar las nanopartículas del resto de los nuevos materiales es que sus propiedades son completamente diferentes a las que presenta el material en bulto, por ejemplo, si comparamos una moneda de oro con un lingote; éstas tendrán las mismas propiedades físicas y químicas, como el color, dureza, punto de fusión, densidad, etc. Incluso si dividiéramos la moneda en 2 partes iguales, ambas mitades conservarían sus mismas propiedades, ahora imagínese repetir este proceso pasando de centímetros a milímetros y de milímetros a micras, no deberíamos encontrar ningún cambio en sus propiedades. Sin embargo cuando llegamos a los nanómetros todo cambia, si pudiéramos observar un fragmento veríamos que el oro ya no es dorado, pudiendo ahora ser roja, naranja, púrpura, verdosa dependiendo de su tamaño., incluso cambia su punto de fusión, propiedades físicas, químicas, en pocas palabras nuestro fragmento de oro deja de comportarse como el oro que conocemos o creemos conocer.



***Figura 1.4. Las propiedades del oro macroscópico no dependen de su tamaño.  
(Takeuchi, N., 2013)***

Por eso para la investigación de nanociencia y nanotecnología se reúnen científicos de diversas disciplinas. Por ejemplo los químicos estudian como las moléculas interactúan y de cómo estas reaccionan para formar nuevos compuestos, por otro lado los investigadores en ciencia e ingeniería en materiales, así como ingenieros eléctricos, mecánicos, estudian como las propiedades de estas nanoestructuras pueden ser utilizados para la fabricación de nuevos materiales con aplicaciones; ya sea para procesos de adsorción, captura y sensores de gases, mejoramiento de eficiencia en celdas solares, propiedades antimicrobianas, entre muchas otras. Otra ventaja de trabajar con este tipo de materiales es la versatilidad, es decir, que pueden ser depositadas casi en cualquier tipo de sustrato, como por ejemplo sustratos de silicio, membranas poliméricas, películas delgadas, solo por mencionar algunas (Álvarez, M., 2011).

Se espera que todo este potencial de estos nuevos materiales se aproveche en beneficio de la sociedad para mejorar la calidad de vida, pero por lo pronto nos queda disfrutar muchos de esos materiales que sin darnos cuenta utilizamos día con día: cuando vemos un película en Blu-ray, cuando recibimos una llamada en nuestro teléfono inteligente o cuando detenemos nuestro auto en un semáforo en rojo.

### **1.1 Métodos para la obtención de nanopartículas delgadas.**

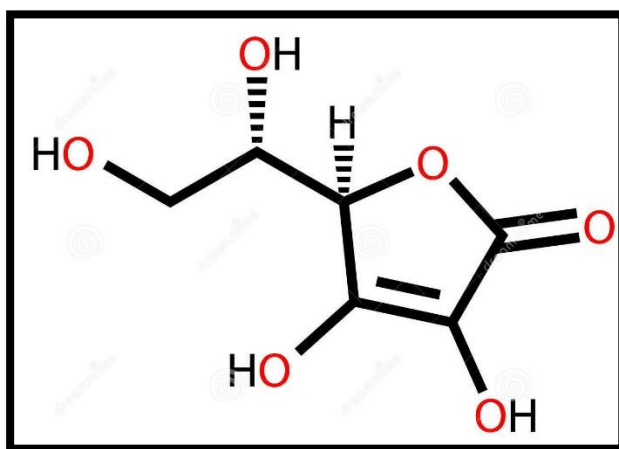
Hoy en día existen diversos métodos para sintetizar nanopartículas metálicas con diferentes morfologías, como por ejemplo nanodiscos, nanoesferas, hilos, prismas, entre muchos otros. Nosotros de manera general preferimos agruparlos en 3 grupos importantes: químicos, biológicos y físicos.

#### **1.1.1 Métodos químicos.**

Este tipo de métodos es uno de los más usados para sintetizar nanopartículas metálicas, ya que aparte de ser un método relativamente sencillo también te permite escalarlo para obtener grandes cantidades (Monge, M., 2009). Otro de los factores por lo que es muy empleado este método es que se utiliza un agente reductor para obtener dichas partículas, y este agente reductor te permite controlar tanto tamaño como morfología; he aquí su importancia. En soluciones acuosas el agente reductor se agrega al último (Arenas, C., et al., 2010) a una velocidad controlada y constante para así obtener la morfología deseada.

Cuando se está trabajando en sistemas acuosos algunos de los agentes reductores más empleados pueden ser dimetilformamida, hidracina, ácido ascórbico y citrato de sodio, entre otros. Mientras en sistemas no acuosos los alcoholes como etilenglicol y glicerol son los más empleados.

La figura 1.1.1 muestra la fórmula del agente reductor más utilizado, el ácido ascórbico.



**Figura 1.1.1. Formula química del ácido ascórbico. (Wade, L., 2012)**

### 1.1.2 Métodos físicos

Estos métodos abarcan la irradiación por microondas, ablación laser, termólisis y métodos electroquímicos, todos estos han sido empleados exitosamente para la síntesis de nanoestructuras, sin embargo son muy costosos ya que emplean equipos muy sofisticados y poco accesibles para la mayoría (Seung, H., et al., 2006).

La termólisis involucra la descomposición del sólido a altas temperaturas, teniendo como resultados cationes metálicos y aniones moleculares, esta técnica tiene su principal ventaja al poder sintetizar partículas de hasta 5 nm y puede ser adaptada a gran escala.

Por otra parte la síntesis mediante ablación laser es un método bastante novedoso, ya que ocurre cuando un láser de alta presión es dirigido al blanco sólido que previamente se sumergió en líquido con los precursores correspondientes. El láser provoca que el blanco se caliente en el punto focal que a su vez promueve la reacción entre los precursores generando



de esta manera las nanopartículas, el tamaño de partícula puede controlarse por la intensidad del láser (Deying, X., et al., 2007).

La técnica de microondas resulta ser un método muy ventajoso, ya que el calentamiento es homogéneo y favorece la nucleación de partículas metálicas y por lo tanto reduce en gran medida el tiempo de reacción. Este método conlleva obtener nanoestructuras estables, tamaño pequeño y uniforme, sin embargo se requiere laboratorios con equipos muy sofisticados.



*Figura 1.1.2. Equipo de microondas. [CUVTyTT, BUAP]*

### **1.1.3 Métodos biológicos.**

Este método surgió recientemente de la necesidad de comprometerse con el medio ambiente, por lo regular en estos métodos se utilizan bacterias, hongo, plantas o algún otro tipo que sea amigable con el medio ambiente (Almajano, M., 2008).

Algunos organismos pueden producir nanoestructuras, ya sea intra o extra celularmente, siendo esta ultima la más empleada debido a su bajo costo. A pesar de que la síntesis biológica parece ser la más adecuada, su limitación en largos tiempos de reacción y bajas escalas de producción las convierte en poco factible cuando se desean grandes cantidades (Gardea-Torresdey, J., et al., 2002).

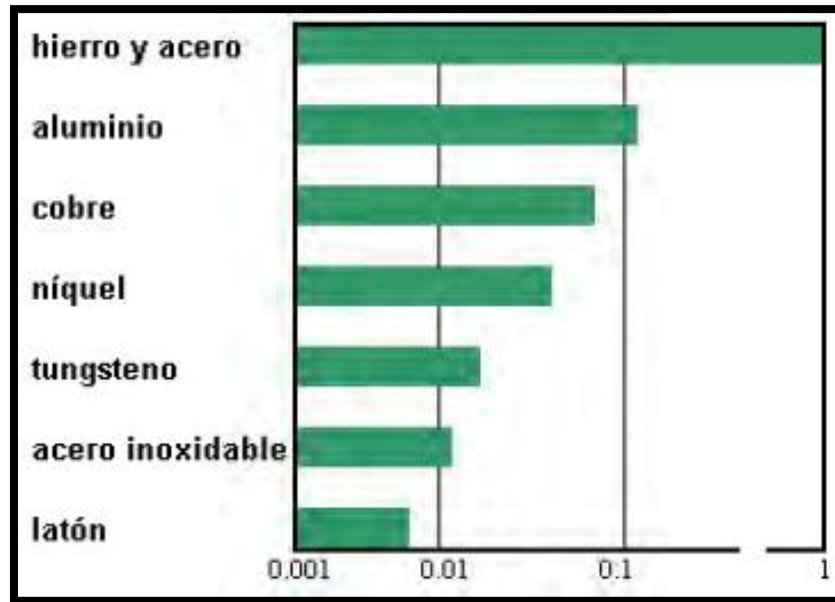
## 1.2. Cobre

El cobre a lo largo de la historia y desde el momento en que se descubrió en estado nativo ha sido uno de los elementos metálicos más importantes. El termino latino deriva de la isla de Chipre (*Cyprus*) donde se extraía cientos de años antes de Cristo, más adelante el termino sufrió modificaciones por lo que llego a llamarse *cuprum*, que traducido al español es cobre. Se encuentra en la naturaleza en estado metálico, razón por la que fue uno de los primeros metales conocidos y empleados por el hombre (Edad del Cobre) para fabricar utensilios, adornos y armas. Debido a su excelente conductividad térmica y eléctrica con el paso de los siglos su uso aumento en gran escala debido a la creciente industria eléctrica, razón principal por la que más de la mitad del uso del cobre está destinada a esta actividad y una cuarta parte a la industria de la construcción, el resto se destina a diversas aplicaciones que no requieren grandes cantidades; como por ejemplo en aplicaciones artísticas y decorativas (Joseph, N. and Curtis, L., 1942).

Muchos de los primeros trabajos metálicos de tamaño pequeño del Neolitico fueron hechos de cobre nativo. En Anatolia hay vestigios del uso del cobre hace más de 6.000 años. En Mesopotamia, se emplearon objetos de cobre de 4.000 años a.C. En la India y China se usó en patente 3.000 años a.C. En Europa central, las primeras fabricaciones tratan de 2200 años a.C. y en Hispania poco después (Biswas, A. K. y Davenport, W.G., 1993).

En el principio de la Edad Moderna Alemania fue el líder de la producción de cobre dominando el mercado mundial. Posteriormente Inglaterra tomo la delantera obteniendo el metal tanto de su propio territorio como el de sus colonias. Desde 1859 Chile paso a ser el productor a nivel mundial y desde el presente siglo los Estados Unidos de América alcanzaron a los sudamericanos y juntos lideran el mercado a nivel global; los países productores de cobre después de Chile y Estados Unidos de América, son Japón, México, Canadá, Perú y España, respectivamente. Se calcula que la masa de este material en la corteza terrestre es de 0.0068%, donde principalmente se encuentra en sulfuro u oxido. Su mineral más importante es la pirita  $\text{CuFeS}_2$ , que probablemente constituye más del 50 % de los depósitos existentes del metal.

En cuanto a la producción del cobre comparada con la producción de los metales más empleados e importantes, el cobre destaca en la tercera posición solo por debajo del hierro y aluminio respectivamente (Asociación Mexicana del cobre).



**Figura 1.2.1. Producción relativa de metales más comunes. (Asociación Mexicana del cobre)**

También posee la ventaja de ser un material reciclable, de esta manera puede ser utilizado una y otra vez; ya sea en la construcción, fabricación de electrodomésticos, muebles y en la industria en general. En Europa se reporta que el 41% del consumo de cobre proviene de material reciclado.

Por otro lado, presenta la ventaja que al estar en constante contacto con el oxígeno de la atmósfera, este provoca su oxidación. El estudio de la oxidación de metales es de gran importancia en la industria, no solamente para evitarla o retrasarla con métodos físicos, sino también para aprovechar las propiedades que adquieren los metales al oxidarse (Instituto Europeo del Cobre, 2016).

Las siguientes son algunas características del cobre más relevantes

*Características físicas del cobre*

- Posee una estructura cristalina FCC
- Se encuentra en estado puro
- Punto de fusión de 1083 °C
- Punto de ebullición de 2567°C
- Es de color rojizo
- Excelente conductor de calor
- Dúctil y maleable
- Tenaz

*Características mecánicas del cobre*

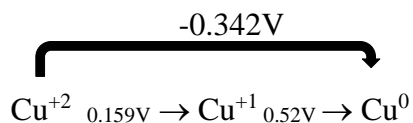
- Material soldable
- Excelente para tratamientos térmicos (Temple y recocido)
- Escala de Mohs (Blando)
- Puede ser maquinado en láminas muy delgadas.
- Muy dúctil. Se fabrican cables muy finos.

Pertenece a la familia del grupo II-B, junto con los metales homólogos; el oro y la plata. Cuando el cobre presenta un estado de oxidación cero, su configuración electrónica es [Ar] 3d<sup>10</sup> 4s<sup>1</sup>, sus estados más comunes de oxidación son cero, Cu<sup>+1</sup>, Cu<sup>+2</sup>.

En disolución acuosa los iones Cu<sup>+1</sup> tienen una configuración electrónica 3d<sup>10</sup> y son muy inestables, se desproporcionan con facilidad en:



Por medio de esta reacción y debido a que el Cu<sup>+1</sup> se oxida fácilmente a Cu<sup>+2</sup> y Cu<sup>+0</sup>, debido a su potencial estándar de reacción:



En la practica el estado de oxidación más común es Cu<sup>+2</sup> y muchas sales; como Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CuSO<sub>4</sub> y CuCl<sub>2</sub> son solubles en agua.

Las sales de  $\text{Cu}^{+1}$  son insolubles en agua y de color blanco, sin embargo puede estabilizarse con compuestos de baja solubilidad.

El ion  $\text{Cu}^{+2}$  en donde está coordinado con moléculas de agua, de forma tetraédrica u octaédrica presenta una coloración azul o verde, dependiendo de su geometría, esto se debe a una banda de absorción electrónica, ancha y asimétrica que se sitúa en la región entre 600 y 900 nm que contiene varias transiciones.

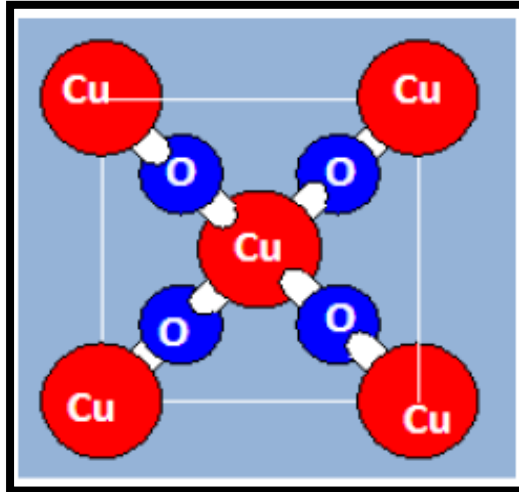
En los complejos tetraédricos solo se observa una banda ancha bastante característica en la región 600-900 nm y en los complejos octaédricos presenta la misma banda solo que con un rango mayor, 820 nm; además de presentar absorción en el visible (Jonh,L., 1953).

### **1.2.1 Propiedades de los óxidos de cobre.**

En general el cobre presenta cuatro estados de oxidación, +1, +2, +3, +4, siendo estos dos últimos los menos comunes. Los primeros dos estados se encuentran en algunos compuestos químicos como el óxido cuproso  $\text{Cu}_2\text{O}$  de color rojizo, que también es conocido como óxido de cobre (I) y el óxido de cúprico  $\text{CuO}$  de color negro u óxido de cobre (II). El óxido de cobre (I) es oxidado de manera natural por el aire.

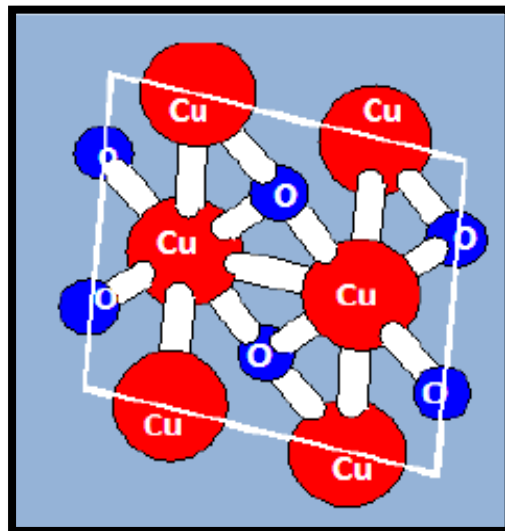
El primer semiconductor conocido fue el óxido de cobre (I), que tiene un  $\text{gap}$  de 2.0 eV, sorprendentemente el óxido de cobre (II) también presenta aplicaciones como semiconductor *tipo p* y presenta un  $\text{gap}$  de 1.2 eV.

**Óxido de cobre (I):** La cuprita  $\text{Cu}_2\text{O}$  como mejor se le conoce presenta un color ladrillo o amarillo, dependiendo del tamaño de partícula presenta una estructura cubica centrada en el cuerpo, y la siguiente celda unitaria.



*Figura 1.2.1.1. Estructura cristalina de  $\text{Cu}_2\text{O}$ . (Joseph., et al., 1942)*

**Óxido de cobre (II):** La estructura de  $\text{CuO}$  es también conocida como tenorita, presenta un color café o negro dependiendo también del tamaño de partícula. . Su estructura es monoclina, siendo así todos sus ángulos diferentes ( $90^\circ$ ,  $99.53^\circ$ ,  $90.52^\circ$ ) y presenta la siguiente celda unitaria.

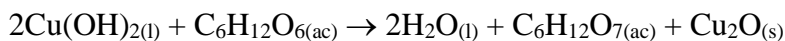


*Figura 1.2.1.2. Estructura cristalina de  $\text{CuO}$ . (Joseph., et al., 1942)*

### 1.2.2 Proceso de obtención de los óxidos de cobre.

#### *Cuprita*

El óxido de cobre (I) se prepara por la disolución de Fehling, que es una solución alcalina de Cu(II) por compuesto orgánicos tales como aldehídos y azúcares. Esta reacción se puede considerar como la reducción del  $\text{Cu}_2\text{OH}$ , formando de esta manera un precipitado de color rojizo ( $\text{Cu}_2\text{O}$ ).



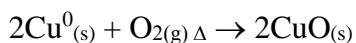
También puede obtenerse por hidrolisis de sales como sulfato de cobre ( $\text{Cu}_2\text{SO}_4$ ), cloruro de cobre  $\text{CuCl}_2$ , y acetato de cobre ( $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ , solo por mencionar los más empleados en los laboratorios. Otra forma de obtenerlos es mediante un proceso electrolítico, siendo este también uno de los más empleados.



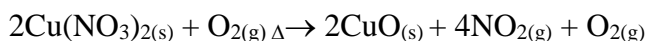
**Figura 1.2.2.1. Mineral Cuprita. (Asociación Mexicana del cobre)**

#### *Tenorita*

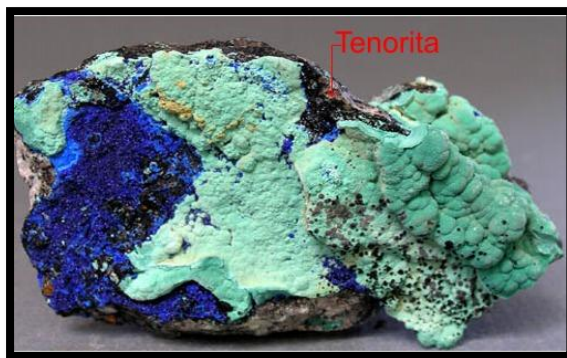
El óxido de cobre (II) es un compuesto negro que se obtiene de manera rápida al calentar el cobre en presencia de oxígeno.



Por pirolisis de un gran número de sales de cobre, con el nitrato de cobre.



Otra forma más común es cuando se agrega álcalis a una disolución acuosa de  $\text{Cu}^{+2}$ , formándose así el  $\text{Cu}(\text{OH})_2$ , el cual es inestable a altas temperaturas ( $>80$ ), descomponiéndose así fácilmente en  $\text{CuO}$ .



**Figura 1.2.2.2. Mineral Tenorita. (Asociación Mexicana del cobre)**

### **1.2.3 Aplicaciones de los óxidos de Cobre I Y II**

El óxido de cobre II monocristalino ha sido largamente empleado con catalizador y algunos estudios reportan reacciones catalíticas en la superficie de nanopartículas de óxidos metálicos, especialmente los núcleos de  $\text{MgO}$  recubiertos con  $\text{CuO}$ , las cuales han sido demasiadas estudiadas para la degradación de compuesto de  $\text{CCL}_4$  (Naoki, N., et al., 2013).

También la investigación de  $\text{Cu}_2\text{O}$  se centra en aplicaciones para energía solar, debido a que como ya se menciona es un semiconductor *tipo p* con un  $\text{gap}$  de 2.0 eV, característica principal que lo hace candidato para ser empleado en celdas solares, celdas electroquímicas fotovoltaicas, material para electrodos de batería de litio y en fotocátalisis en la degradación de contaminantes orgánicos bajo la luz visible.

Pero sin duda la principal aplicación estudiada en los últimos años del  $\text{Cu}_2\text{O}$  es la de efecto biosida, ésta propiedad se aprovecha en materiales de hospitales, en fibras deportivas de alto rendimiento y en muchas otras aplicaciones (Lazary, A., et al., 2014 y Jeffrey, G., et al., 2006). De ahí radica la importancia de estudiar y entender mejor el efecto biosida que presenta este material, para ello nos podemos apoyar en el método de Kirby-Bauer; que es un método para medir la susceptibilidad antibacterial.



### **1.3 Susceptibilidad antibacterial**

Los antibiogramas son métodos in vitro que determinan la susceptibilidad de microorganismos frente a una variedad de agentes antimicrobianos, bajo condiciones de laboratorio específica y estandarizada (Palavecino, R., 1997).

#### **1.3.1 Método de Kirby-Bauer**

Este método suele ser el más empleado, es también llamado difusión por disco. En este caso, el microorganismo es inoculado en la superficie de una placa de agar, sobre el cual se colocan discos impregnados con una concentración conocida del antibiótico. Las placas se incuban por 16-18 horas a 35°C. Durante la incubación, el antibiótico difunde radialmente desde el disco a través del agar, por lo que su concentración va disminuyendo a medida que se aleja del disco. En un punto determinado, la concentración del antibiótico en el medio es incapaz de inhibir al germen en estudio. El diámetro del área de inhibición alrededor del disco puede ser convertido a las categorías de susceptible, intermedio o resistente (S,I, o R) de acuerdo a las tablas publicadas por el National Committee for Clinical Laboratories Standards (Appendix B). Si las recomendaciones para realizar este método son fielmente seguidas, las categorías se correlacionan muy bien con los resultados de los otros métodos (Stephen, J., et al., 2005).

### **1.4 Estructuras espacio-temporales**

La formación espontánea de patrones es tan común en nuestra vida diaria que apenas nos sorprende o nos damos cuenta. Solo basta observar a la naturaleza para percibir las diversas situaciones y formas en las que se manifiestan; el relieve de la arena de los desiertos, tormentas tropicales en forma de espiral, patrones en la piel de animales; como las manchas hexagonales en los leopardos, en las cebras y así ejemplos innumerables.



*Figura 1.4.1. Las ondulaciones en la arena son claramente patrones repetitivos, por lo tanto las podemos considerar como estructuras disipativas. (Philip, B., 2009)*

Resulta evidente que los procesos a nivel microscópico son totalmente distintos uno de otros, pues ya que su naturaleza también lo es. A pesar de ello, todos estos patrones comparten el mismo principio: que surgen en sistemas fuertemente no lineales que reciben de manera constante materia/energía, es decir que se encuentran fuera de equilibrio. Por el mismo hecho de que los seres vivos se mantienen gracias a la energía que suministran los alimentos, las dunas del desierto se forman por acción del viento, mientras los grandes cambios de presión y temperatura en la atmósfera dan lugar a las tormentas tropicales (Philip, B., 2009).

Los avances en las últimas décadas en la ciencia no lineal, que ha surgido recientemente como metaciencia que abarca de la física a las matemáticas; pasando por la biología, química, y un extenso campo etc., han permitido descubrir que la mayoría obedecen a las mismas leyes. (Denis, B., 2005).

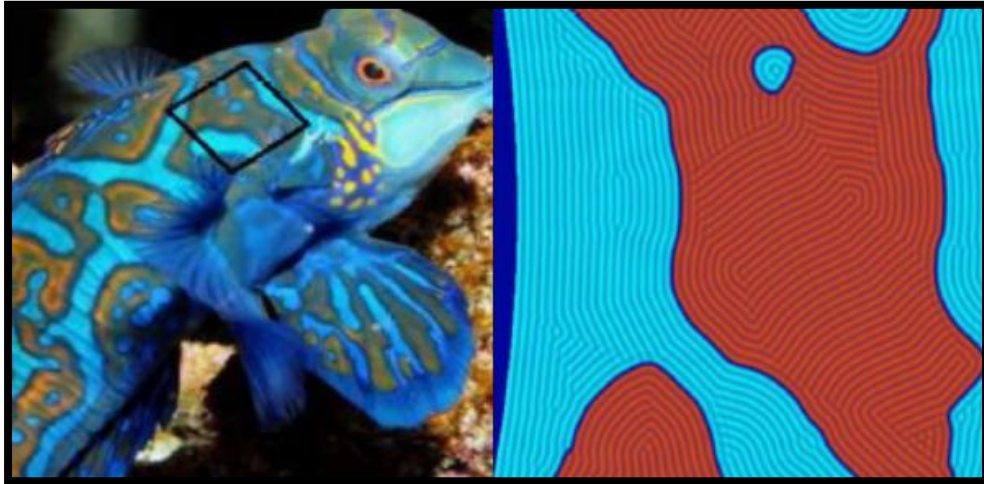
Como se encargó de demostrar Ilya Prigogine, Premio Nobel de Química en 1977 (Ilya, P., 1997), si un sistema está alejado del equilibrio pueden formarse en él estructuras espaciales de tamaño macroscópico, dando así un importantísimo impulso a la termodinámica de

sistemas fuera del equilibrio. Prigogine bautizó a dichas estructuras como estructuras disipativas (Prigogine, I. y Nicolis, G. , 1997) ya que el sistema necesita disipar energía para sustentar su estado.

La termodinámica es una excelente forma de aproximarse al estudio de la formación de estructuras espacio-temporales, sin en cambio no es la única. La teoría de sistemas dinámicos no lineales, que surgió inicialmente como una rama de la mecánica clásica, permitió avanzar a pasos agigantados en la resolución de dicho problema. Es de mencionar que a pesar de que la teoría es determinista, en su interior encierra un enorme grado de impredecibilidad; por lo tanto es básica para el estudio y entendimiento del caos determinista.

De esta forma los sistemas deterministas se han convertido en una herramienta potencialmente útil para el estudio de las estructuras espacio-temporales, que generalmente se enfocan desde un punto matemático mediante ecuaciones no lineales en derivadas parciales, como lo pueden ser las ecuaciones de Navier.-Stokes para los fluidos o los sistemas de reacción difusión para describir un gran número de sistemas tanto químicos como biológicos.

El término medio activo (Mikhailov, 1994) lo usaremos para referirnos a un sistema que puede ser biológico, químico, físico, etc., en el que podemos definir unas estructuras básicas del mismo constituyente, en forma de conjuntos de partículas elementales (átomos, moléculas, etc) agrupadas en elementos de volumen de tal forma que desde el punto de vista de cierto número de propiedades (físicas, químicas, biológicas, etc.) dichos constituyentes son equivalentes entre sí, y por tanto indiferenciables. Cuando se encuentra localmente en equilibrio termodinámico; dicho sistema es espacialmente distribuido y los citados constituyentes tienen una dinámica propia interactuando entre sí mediante algún tipo de acoplamiento, por otro lado el término inestabilidad lo definiremos como la respuesta a una perturbación en un medio activo inicialmente homogéneo.



*Figura 1.4.2. Animal marino vertebrado *Synchiropus Splendidus* (Izquierda) y el patrón obtenido a partir de ecuaciones matemáticas por medio de un modelo mecanoquímico. (Morales, M., et al., 2015)*

**Sistemas homogéneos:** Desde el punto de vista de un medio activo podemos considerar dos situaciones extremas en cuanto al acoplamiento de las distintas regiones y/o elementos del sistema. Así, hipotéticamente podemos considerar que el sistema está totalmente acoplado, es decir que la interacción entre las distintas partes es la misma e independiente de la distancia entre ellas, en otras palabras que el medio está totalmente homogeneizado por lo que podría ser modelado por un sistema dinámico de dimensión espacial cero, y, por tanto, su dinámica sería equivalente a la de uno sólo de sus elementos (Strogatz, 1994; Verhulst, 1996).

**Sistema excitable:** Al igual que en el caso monoestable, el sistema excitable también posee un único punto fijo estable de forma que, para pequeñas perturbaciones muy próximas a dicho punto, el sistema decae rápidamente al estado de equilibrio. Sin embargo, y como consecuencia de la diferencia entre las escalas temporales entre ambas variables, cuando el sistema es alejado del equilibrio por encima de un cierto umbral, éste realiza una larga excursión por el espacio de fases antes de regresar de nuevo al punto de equilibrio.

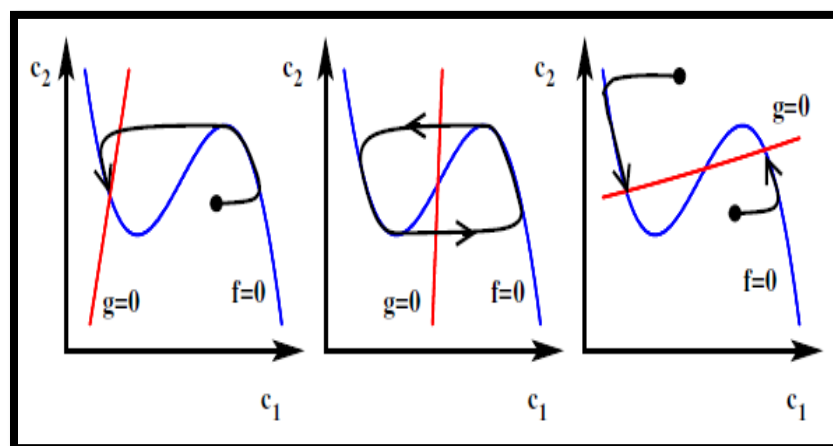
**Sistema oscilante:** En otras ocasiones el sistema dinámico poseerá un ciclo límite estable con un punto de equilibrio inestable en su interior, en ese caso el sistema es oscilante. Como quiera que dicho ciclo límite es estable, cualquier perturbación del sistema hará que éste

regrese al ciclo límite. El tiempo necesario para que el sistema realice una oscilación completa en el espacio de fases recibe el nombre de periodo natural del sistema.

Por su naturaleza un sistema oscilante puede ser descrito en términos de variables de amplitud y de fase, lo que nos permite descubrir una propiedad importante de dichos medios. Así, mientras la amplitud, periodo y forma orbital son propiedades intrínsecas del sistema, la fase, sin embargo, no lo es.

Supongamos que aplicamos una pequeña perturbación a un sistema oscilante, entonces tras un periodo de relajación se recuperan tanto la amplitud como la forma de las oscilaciones; no así la fase que mantendrá un cierto desajuste provocado por la perturbación. Un ejemplo típico de estos sistemas es la reacción B-Z, la cual es una reacción química oscilante (Francese, S. y Irving, R. 2003).

**Sistema biestable:** Cuando el sistema posee dos puntos fijos estables se dice que es biestable. Se forma cuando las nullclines se intersecan en tres puntos, dando lugar a dos puntos fijos estables y entre ambos un tercer punto fijo inestable. Una vez el sistema es desviado del equilibrio éste retornará a uno de los dos puntos estables dependiendo de si se encuentra en la cuenca de atracción de uno u otro de los puntos estables. Un ejemplo de este tipo de sistemas son los reactores tipo CSTR y un modelo típico para dicho sistemas es Gray-Scott (Mazin, W. et al., 1996).



**Figura 1.4.3. Diagrama de fases: (a) un sistema excitable, (b) un sistema oscilante y (c) un sistema biestable. (Francese, S. y Irving, R., 2003)**

### 1.4.1 Sistemas de reacción-difusión

Como ya hemos mencionado los sistemas fuera de equilibrio se describen de manera matemática por ecuaciones diferenciales no lineales, que nos da la evolución espacio-temporal de las variables dinámicas. Para la mayoría de los sistemas químicos estudiados se supone que el único acople espacial es debido a la difusión lineal, de tal forma que se rige por las ecuaciones de tipo reacción-difusión (Bartosz, A., 1996).

$$\frac{\partial y}{\partial x} = D \nabla^2 C + f(C; x, t;).$$

(1.4.1.1)

Las componentes del vector  $f$  son funciones no lineales de las concentraciones,  $C_i$ , que incluyen la cinética de reacción; la matriz  $D$ , normalmente diagonal, contiene los coeficientes de difusión; y es un conjunto de parámetros.

Estos sistemas presentan un comportamiento muy complejo que por lo regular no pueden tratarse de una forma analítica. Sin embargo, es posible obtener información sobre sus soluciones aproximadas o asintóticas cuando una solución conocida del sistema sufre una inestabilidad al variar algunos de los parámetros. En estas condiciones se puede conocer el comportamiento cerca del umbral mediante técnicas perturbativas débilmente no lineales (Cross, M. y Hohenberg, P. , 1993).

### 1.4.2 Análisis de estabilidad lineal.

El estudio de estabilidad es una de las características más importantes en los sistemas dinámicos, ya que al ser analizados te permiten la comprensión de diversos fenómenos presentes en su dinámica. Estos sistemas pueden ser estables; es decir que al momento de resolver el sistema de ecuaciones diferenciales por algún método numérico, éste presentara patrones bien definidos y homogéneos; por otro lado el sistema puede ser inestable; lo cual esto se traduce en patrones no uniformes. Por lo regular la estabilidad o inestabilidad del sistema está ligado con las condiciones iniciales del mismo, por lo tanto la modelación del sistema se representa con ecuaciones matemáticas y se expresa en ecuaciones diferenciales parciales no lineales. Sin embargo en diversas ocasiones puede ocurrir el hecho de que los

resultados de los análisis no coincidan con las observaciones experimentales, atribuyendo el aumento de estas perturbaciones a sistemas no lineales. En seguida se muestran conceptos generales de cómo realizar este tipo de análisis, así como el tipo de inestabilidades más comunes (Francese, S. y Irving, R. Epstein., 2003) (Epstein, I. R. y Showalter, K., 1996).

### 1.4.3. Caso lineal: Puntos fijos, jacobiano, valores propios.

En el sistema están presentes dos funciones; una función  $f(X_0, Y_0)$  y una función  $g(X_0, Y_0)$  que son continuas y derivables.

$$f(X_0, Y_0) = 0; \tag{1.4.3.1}$$

$$g(X_0, Y_0) = 0.$$

Estas ecuaciones dependen tanto de  $X_0$  como de  $Y_0$ ; estando en función del tiempo. Por lo tanto podemos escribirlas en ecuaciones diferenciales, quedando de la siguiente manera.

$$\frac{dx}{dt} = f(X_0, Y_0); \tag{1.4.3.2}$$

$$\frac{dy}{dt} = g(X_0, Y_0).$$

Con ayuda de algún software las soluciones de las funciones pueden ser representadas de manera gráfica en un plano bidimensional, este grafico generara un conjunto de líneas, suponiendo que es lo bastante regular; a este conjunto de línea lo llamaremos retrato fase o diagrama fase. También podemos trazar una recta (trayectoria específica) requiriendo que pase por dicho punto,  $(f, g)$  de valores iniciales, nombrando a estos como puntos fijos o críticos.

La solución del sistema puede escribirse en forma de matriz, tomando en cuenta que la solución depende de ciertas perturbaciones que se añaden a las soluciones, obteniendo así el jacobiano

$$J(X_0, Y_0) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial X} & \frac{\partial f}{\partial Y} \\ \frac{\partial g}{\partial X} & \frac{\partial g}{\partial Y} \end{pmatrix}. \tag{1.4.3.3}$$

Por ultimo nos disponemos a obtener los valores propios a partir de los cálculos anteriores, que están definidos como:

$$\lambda_{1,2} = \frac{\tau \pm \sqrt{\tau^2 - 4|J|}}{2}; \tag{1.4.3.4}$$

dónde  $\tau$  es la traza del jacobiano,  $|J|$  es el determinante y  $\lambda_i$  son los valores propios resultantes del análisis de estabilidad. Con los valores de la traza y el determinante evaluados en los puntos fijos podemos determinar el tipo de inestabilidad presente, los cuales pueden ser:

**Inestabilidad tipo Turing-Hopf:** Este tipo de inestabilidad está presente en nuestro sistema cuando se cumple las siguientes condiciones.

$$\begin{aligned} \|J\| &< 0; \\ Tr(J) &> 0; \\ \sigma &+ \epsilon C; \\ \sigma &- \epsilon C; \end{aligned}$$

dónde C es un número complejo. En general se puede decir que cuando existen dominios de valores imaginarios surge este tipo de inestabilidad.

**Bifurcaciones de Hopf:** Para esta inestabilidad se debe cumplir lo siguiente.

$$\begin{aligned} \|J\| &< 0; \\ Tr(J) &= 0; \\ \sigma &+ \epsilon C; \\ \sigma &- \epsilon C; \end{aligned}$$

dónde C es complejo.

**Inestabilidad de Turing-Bogdanov-Takens (Inestabilidad doble cero):** Existe bajo las siguientes condiciones.

$$\begin{aligned} \|J\| &= 0; \\ Tr(J) &= 0. \end{aligned}$$



**Puntos Críticos:** Condiciones.

$$\begin{aligned}\|J\| &< 0; \\ \text{Tr}(J) &> 0; \\ \sigma_+ &> 0; \\ \sigma_- &= 0.\end{aligned}$$

**Punto Silla de Turing:** Está sujeto a las siguientes condiciones.

$$\begin{aligned}\|J\| &< 0; \\ \text{Tr}(J) &= 0; \\ \sigma_+ &> 0; \\ \sigma_- &< 0;\end{aligned}$$

o también bajo lo siguiente

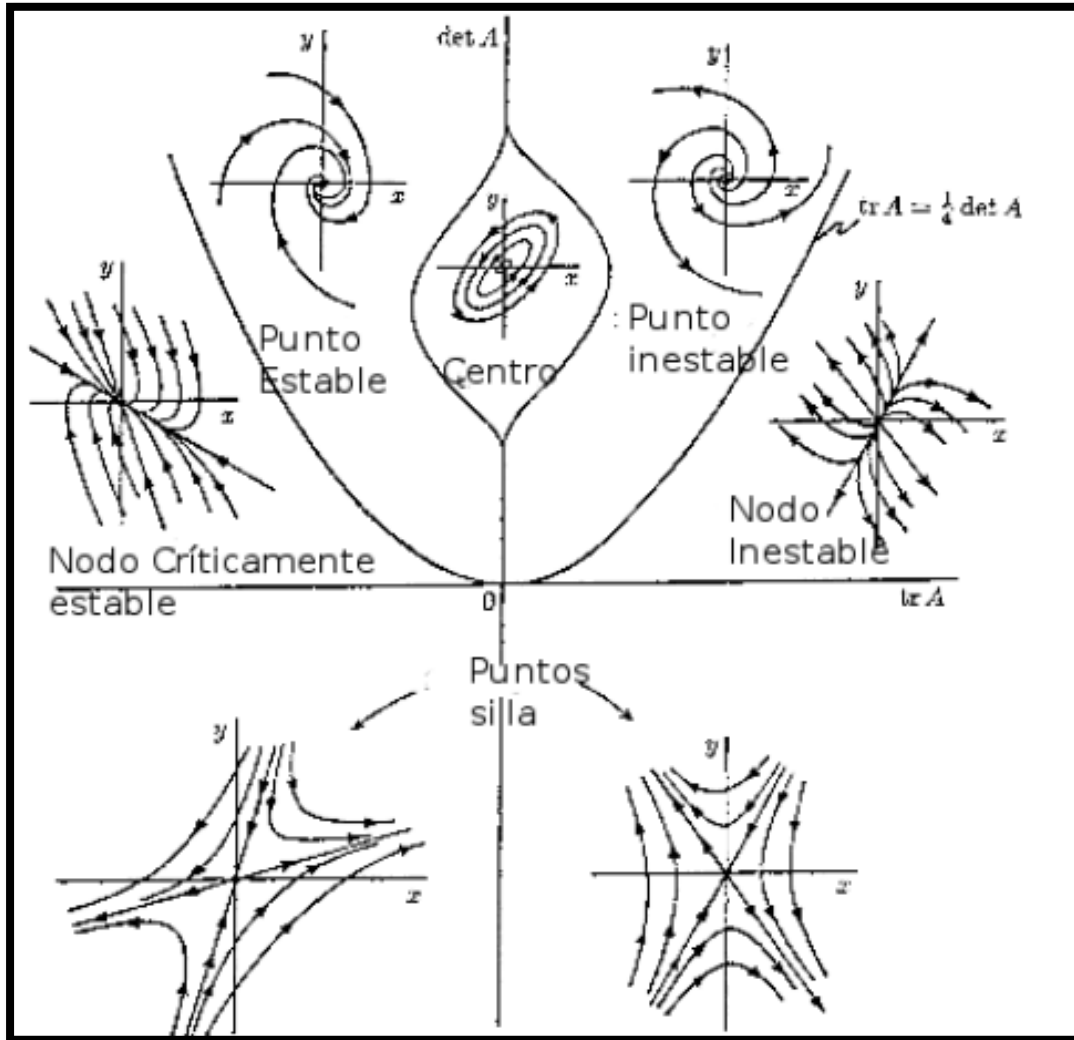
$$\begin{aligned}\sigma_+ &< 0; \\ \sigma_- &> 0.\end{aligned}$$

**Inestabilidad de Turing:** Suele ser la más común y se cumple bajo las siguientes condiciones.

$$\begin{aligned}\|J\| &< 0; \\ \text{Tr}(J) &> 0; \\ \sigma_+ &> 0; \\ \sigma_- &> 0;\end{aligned}$$

donde se infiere que existen dominios de valores reales inestables para  $\sigma$ .

Estos suelen ser los tipos de inestabilidad más comunes, sin embargo el sistema dinámico puede alcanzar algún otro; dependiendo según el valor del determinante y la traza de valores (Arzola, F., 2015) (Morales, M., 2008 ).



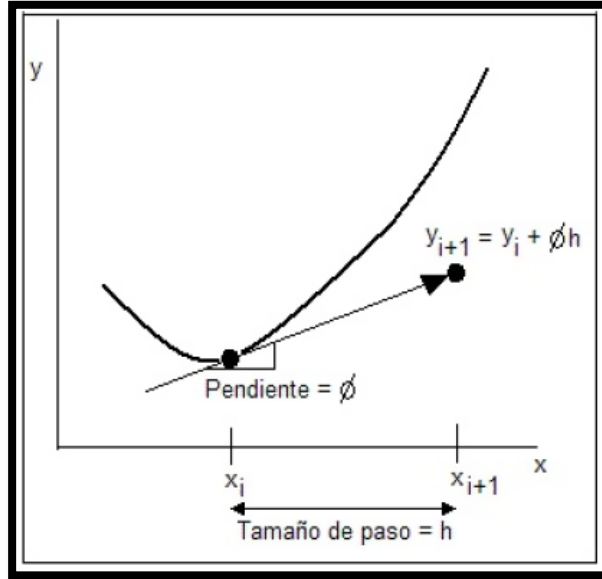
*Figura 1.4.3.1. Tipos de inestabilidades. (Murray, J., 2002)*

#### 1.4.4 Caso no lineal: Resolución numérica del sistema reacción-difusión por el método de Euler.

Para la resolución del modelo puede emplearse el método de Euler, el cual se basa de manera general en la pendiente estimada de la función para extrapolar desde un valor anterior a un nuevo valor; emplea la pendiente al inicio del intervalo como una aproximación de la pendiente promedio sobre todo el intervalo, representándose con la siguiente ecuación. (ver figura 1.4.4.1).

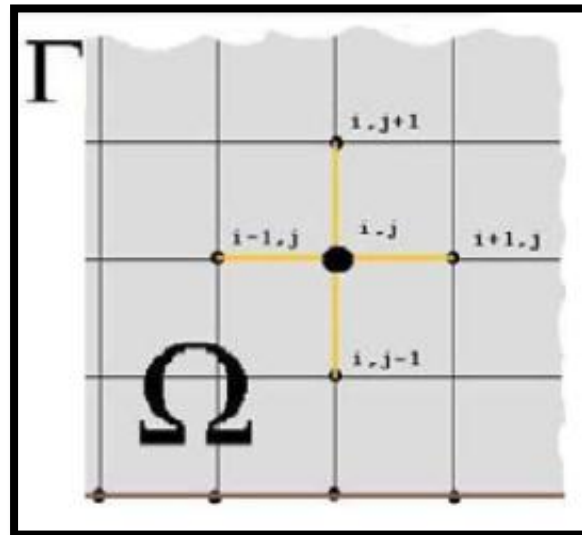
$$y_{i+1} = y_i + \phi h.$$

(1.4.4.1)



**Figura 1.4.4.1. Valor nuevo empleando en método de Euler. (Chapra, S. y Canale, R., 2011)**

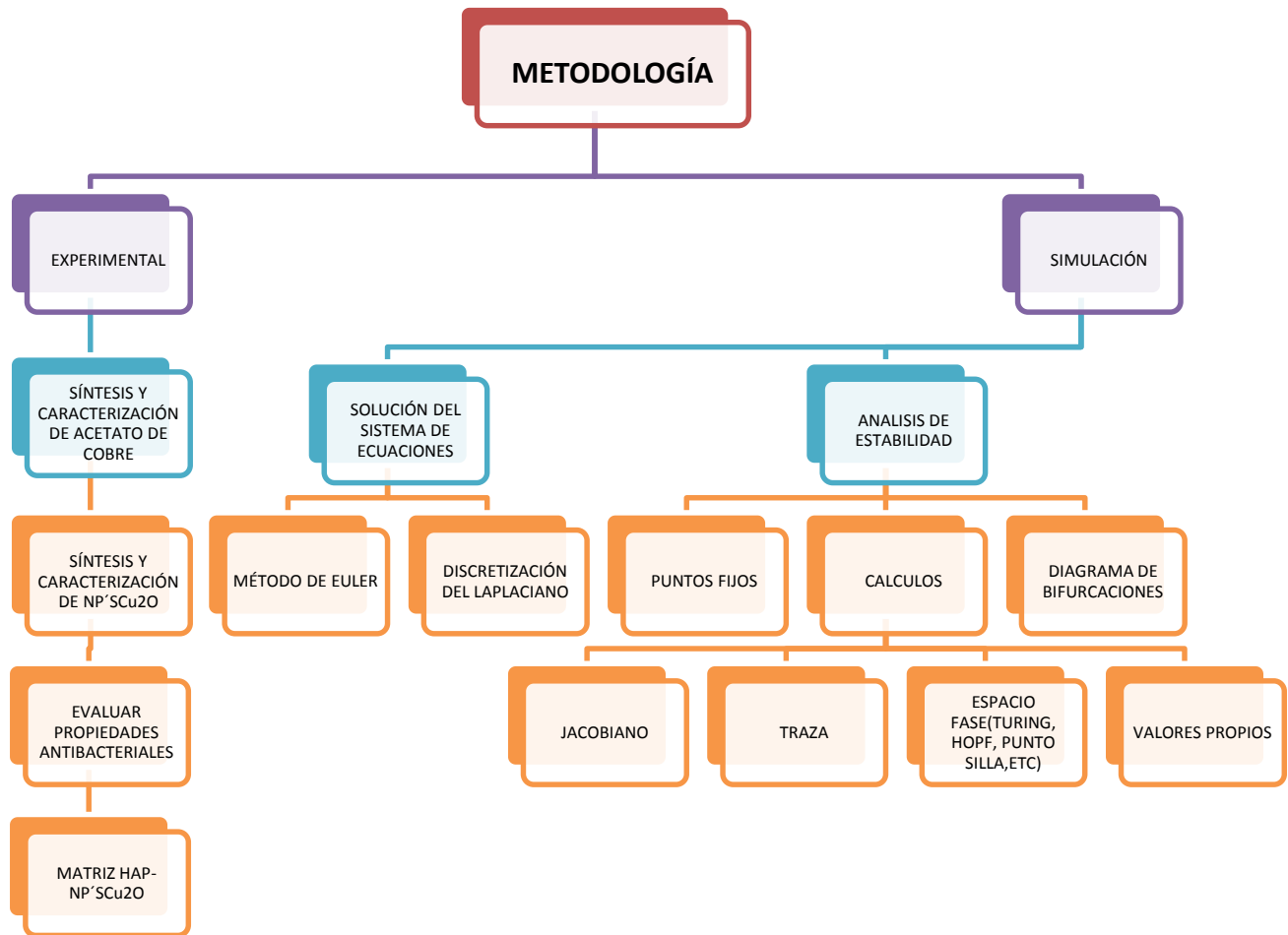
Para la parte espacial se utilizara la regla de discretizacion de Laplaciano, en la cual se aplica la aproximación de diferentes funcionales para calcular los laplacianos a cuatro vecinos cercanos para el caso bidimensional o para el caso tridimensional (Ledesma, D., 2012).



**Figura 1.4.4.2.. Dominio de ecuaciones y espacio de resolución por nodos. (Ledesma, D., 2012)**

## CAPITULO 2: METODOLOGÍA

La parte experimental de la metodología, se describe en la siguiente sección y un esquema general se muestra a continuación.

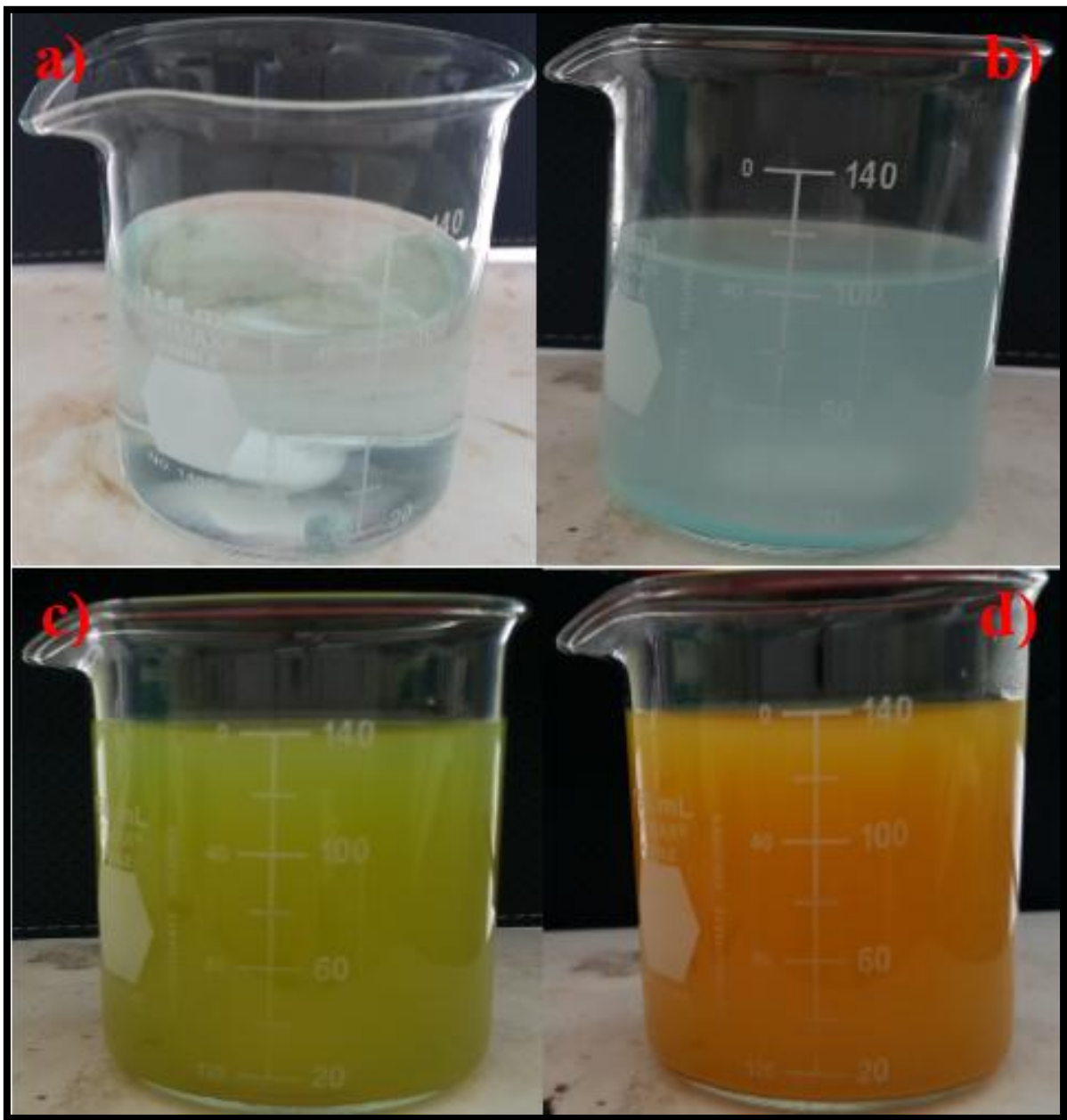


*Figura 2. Esquema de la metodología general a seguir.*

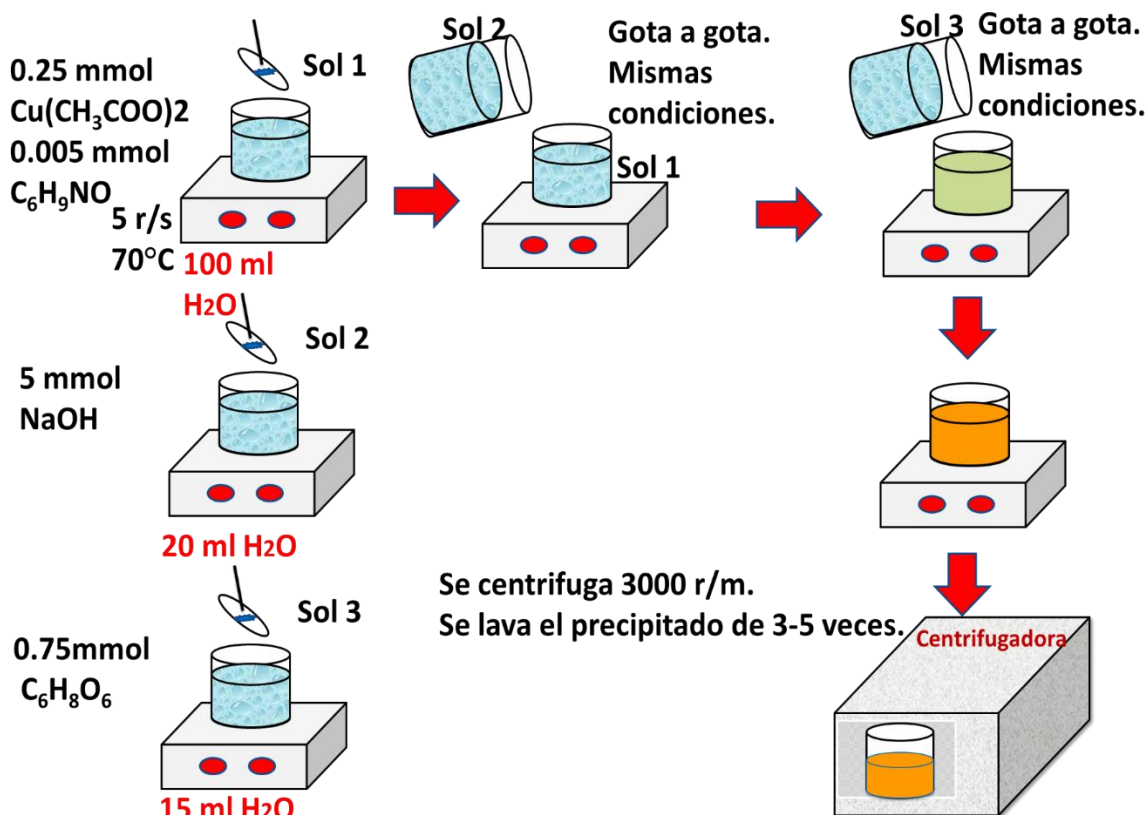
## 2.1 Síntesis de nanopartículas de óxido de cobre

Para la síntesis de las Cu<sub>2</sub>ONP's se empleó: acetato de cobre [Cu(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>] e hidróxido de sodio (NaOH) como precursores, PVP(C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO) como surfactante y ácido ascórbico (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>) como agente reductor (Yakui, B., et al., 2012).

Primeramente se prepara una solución 0.25 mmol en 100 ml de agua desionizada a una temperatura constante de 70°C y 5 r/p, una vez disuelto todo el acetato de cobre se observara una solución azul claro; es entonces cuando agregamos 0.005 mmol de PVP. Se prepara la solución numero dos con una concentración de 5 mmol de hidróxido de sodio en 20 ml de agua desionizada, ésta se agrega a la primera solución a una velocidad de una gota por segundo; inmediatamente se observa un cambio en la coloración de azul claro a azul-verdoso. Posteriormente una tercera solución es preparada, 0.75 mmol de ácido ascórbico se agrega a 15 ml de agua desionizada, esta última solución se agregara a una velocidad de 3 gotas por segundo a la primera solución, inmediatamente se observara un cambio de color de azul verdoso a amarillo y 30 minutos después de reacción se observara un tono amarillo-rojiso (ver figura 2.1.1.), color característico del cobre. Por último, parte de la solución se vierte en dos probetas en cantidades iguales para ser centrifugadas a 2500 r/m por 4 minutos, al cabo de 4 minutos las nanopartículas se precipitaran al fondo de la probeta, lo único que queda por hacer es decantar la mayor cantidad de agua posible. En la figura 2.1.2. se aprecia mejor el procedimiento seguido.



*Figura 2.1.1. Se aprecia los diferentes cambios de coloración durante la síntesis, agregar: a) Acetato de cobre y PVP. b) Hidróxido de sodio. c) Ácido ascórbico. d) Al terminar la reacción.*

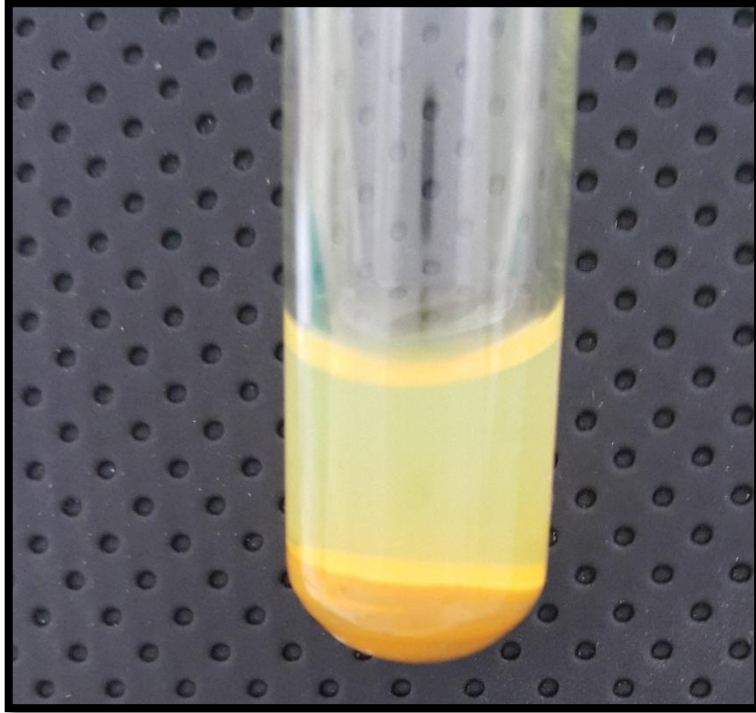


**Figura 2.1.2. Esquema ilustrativo de la síntesis de NP'sCu<sub>2</sub>O**

## 2.2 Deposición de hidroxiapatita con nanopartículas de óxido de cobre

EL procedimiento fue completamente igual al descrito anteriormente para la síntesis de NP'sCu<sub>2</sub>O, lo único que cambia es que la hidroxiapatita se trituro, añadiéndose a los 100 ml de agua desionizada, para continuar como fue descrito anteriormente.

Una vez ya obtenida la hidroxiapatita depositada, se recuperó el material con ayuda de una centrifugadora, para después evaluar las propiedades antimicrobianas y analizarlas a través de SEM.



*Figura 2.2.1. Se aprecia el precipitado de la matriz Hidroxiapatita- NP'sCu2O.*

### **2.3 Evaluación de propiedades antibacteriales: Método de Kirby-Bauer**

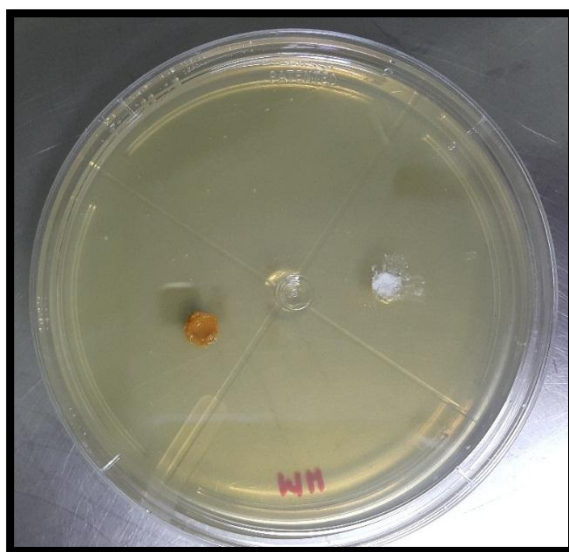
Para evaluar las propiedades antibacteriales se empleó el método de Kirby-Bauer, que como ya se mencionó anteriormente es un método de difusión en agar, y que resulta muy apropiado para evaluar dichas propiedades.

El medio de cultivo es aquel que los microorganismos necesitan para poder alimentarse y reproducirse. En nuestro caso se empleó el medio Muller-Hinton (M-H) que es el que se encuentra reportado en las referencias (Erna, 2002.), cuando se trabaja con enterobacterias; como lo es E.Coli o Bacillus Turingensis.

Primero se esterilizo toda la zona de trabajo, así como el material que se va a emplear, y este fue localizado en la campana de extracción (cultivo de bacterias, cajas petri con agar y muestra a depositar). Se coloca el cultivo de tal forma que se tenga fácil acceso y de forma rápida, para poder evitar una posible contaminación.



Con una espátula se toma una colonia de bacterias e inmediatamente se depositan en la caja Petri que contiene el agar esterilizado, con ayuda de una varilla de vidrio “T” se dispersa la colonia de bacterias rotando la caja Petri a 120° para garantizar un crecimiento lo más homogéneo posible. Posteriormente, según el método de Kyrby Bauer el material a depositar debe medir aproximadamente 6 mm de diámetro. Se toma una varilla de vidrio de 6 mm de diámetro para hacer dos pozos cilíndricos en el agar. En el primer pozo se coloca la Hidroxiapatita sin NP’sCu<sub>2</sub>O y en el segundo una muestra similar que contiene NP’sCu<sub>2</sub>O. Por último, se etiqueta y se sella la caja para ser guardada en un refrigerador a 28°C, con el fin de propiciar el crecimiento de las bacterias.



*Figura 2.3.1. Cultivo final en presencia de E.Coli, Hp sin NP’sCu<sub>2</sub>O (derecha) y Hp con NP’sCu<sub>2</sub>O (Izquierda).*

#### **2.4 Técnicas de caracterización**

Para caracterizar se emplearon las técnicas de Microscopía electrónica de barrido (SEM), Difracción de rayos X (XRD) y Espectroscopía de absorción óptica (UV-Vis), dichas técnicas se emplearon para obtener información acerca de la morfología y tamaño de las nanopartículas, así mismo como la fase y estructura cristalina de las mismas.

#### **2.4.1 Microscopia electrónica de barrido (SEM)**

La microscopia electrónica de barrido es una de las técnicas más empleadas a la hora de caracterizar materiales. Su fundamento se basa en la interacción de un haz de electrones que se produce por un filamento de tungsteno y mediante grandes voltajes (aproximadamente 20 kvolt) son acelerados para finalmente hacerlos incidir en la muestra. En nuestro caso la emplearemos para obtener información sobre la morfología y tamaño de las nanopartículas y al mismo tiempo esta técnica es tan noble que nos permite realizare un análisis químico elemental; con el cual obtendremos la cantidad relativa de cada elemento presente en nuestras muestras (Goldstein., 1992.).

**Preparación de las muestras:** Las nanopartículas se centrifugaron previamente para recuperar la mayor cantidad posible. Posteriormente se les agrega unas cuantas gotas de etanol, esto con el único objetivo de poderlas dispersar y manipular de mejor forma. Posteriormente se toma un portamuestras previamente lavado y se va colocando gota a gota la solución de etanol; al cabo de unos minutos el alcohol se evaporara dejando únicamente las nanopartículas de óxido de cobre listas para ser caracterizadas. Igualmente la hidroxiapatita con NP'sCu<sub>2</sub>O y se deposita de la misma forma en el portamuestra y se caracteriza.

#### **2.4.2 Difracción de rayos X (XRD)**

La difracción de rayos x es una de las técnicas más empleadas para la identificación de materiales semicristalinos o cristalinos, su principio se basa en que toda sustancia cristalina dispersa los rayos x en su propio patrón de difracción, produciendo una “huella” de su estructura atómica y molecular. Es por eso un apoyo importante en microscopia óptica y electrónica, sobre todo cuando se trata del estudio de muestras complejas (Soc.Mex). En nuestro caso se empleó para obtener fases cristalinas, planos cristalográficos y orientaciones preferenciales de los átomos en el espacio (Clive, Whiston., 1996).

**Preparación de las muestras:** Para una correcta interpretación de los difractogramas, es necesario elegir de antemano las condiciones particulares con que se ha de realizar cada análisis y la correcta preparación de la muestra. Estos son los tres factores importantes.

A) Perfecta pulverización hasta obtener un fino polvo de tamaño de grano de al menos 45 micras.

B) Colocación adecuada es en forma vertical en el portamuestras del difractómetro.

C) Eliminación máxima del efecto de orientación que la muestra posee por su propia naturaleza

Las características del equipo de DRX empleado para realizar la caracterización de las muestras de nanopartículas de óxido de cobre es: un modelo D8 Discover S32 de marca Bruker.

**Nanopartículas de óxido de cobre:** Debido a que se está realizando difracción de rayos X por el método de polvos y la muestra para analizar se encuentra en solución, entonces se procede de manera diferente. Se toma la solución de etanol que contiene las nanopartículas y se vierte gota a gota en un portamuestras de vidrio común; al paso de unos minutos el alcohol se evaporara, dejando una delgada capa de NP'sCu<sub>2</sub>O; posteriormente, se vierte de nueva cuenta unas gotas de solución y se espera a que el alcohol se evapore nuevamente; esto se repite la veces que sea necesario hasta lograr una capa suficientemente gruesa, y así, obtener una mejor señal y reducir al máximo la señal de portamuestras de vidrio.

### 2.4.3 UV-Visible

La espectroscopia de absorción óptica UV-Vis permite realizar un análisis cuantitativo de la absorción de la radiación incidente sobre una muestra dada (Hobart, H., et al., 1974). La interacción radiación-muestra en el ultravioleta-visible considera las energías electrónicas de los átomos o moléculas. Por lo tanto, participan los electrones débilmente unidos al núcleo; es decir los electrones de valencia. La banda de absorción está en función del tamaño y forma de las partículas (Heinz, H., 1992.).

**Preparación de la muestra:** Al final de la síntesis de las nanopartículas de óxido de cobre se toma la muestra. Esta muestra es la que corresponde después de haber agregado el ácido ascórbico y es la que contiene las NP'sCu<sub>2</sub>O (ver figura 2.1.1. inciso d).

Antes de la medición se tiene que calibrar el equipo, para esto, se utilizó agua desionizada, posteriormente la muestra se vierten en una celda de cuarzo, y se introducen en el espectrofotómetro. El equipo utilizado fue espectrofotómetro de la marca VARIAN, modelo: CARY 50Bio.

Para la solución del modelo matemático, así como para la simulación y obtención de graficas se emplearon diversos software y programas, entre ellos se encuentra: gnuplot 5.0 que se utilizado para obtener graficas previas del espacio fase. Python acompañado de sus respectivas librerías, se empleó básicamente para encontrar el tipo de inestabilidad presente en el sistema. Por ultimo para la parte de simulación se utilizó ifrit, éste programa toma los archivos de salida generados por python y bajo ciertas condiciones iniciales generan una imagen, en este caso nuestras NP'sCu<sub>2</sub>O.

Todos estos programas son totalmente gratuitos y pueden ser fácilmente instalados en cualquier computadora que posea una memoria RAM mayor a 4 GB, por lo tanto no se requiere equipos ni programas muy costosos. En el capítulo siguiente se muestran con detalle el resultado del análisis de estabilidad lineal, así como los resultados obtenidos a través de dichos programas y software computacionales.

## **CAPITULO 3: RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

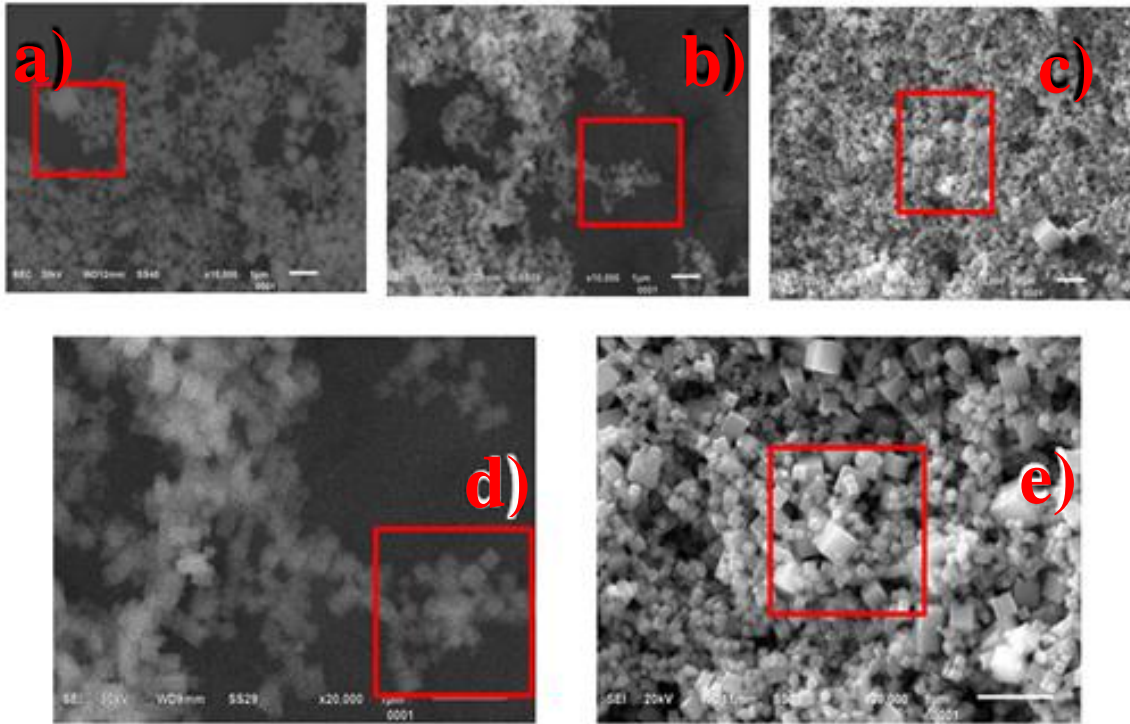
En este capítulo se muestran las caracterizaciones de las NP'sCu<sub>2</sub>O obtenidas a través del microscopio electrónico de barrido, difracción de rayos X y espectroscopía de absorción óptica. Así mismo se discuten los datos teóricos y el modelo matemático obtenido; que reproduce de manera exitosa la morfología de las NP'sCu<sub>2</sub>O obtenidas de manera experimental.

### **3. Caracterización de las nanopartículas: Parte Experimental**

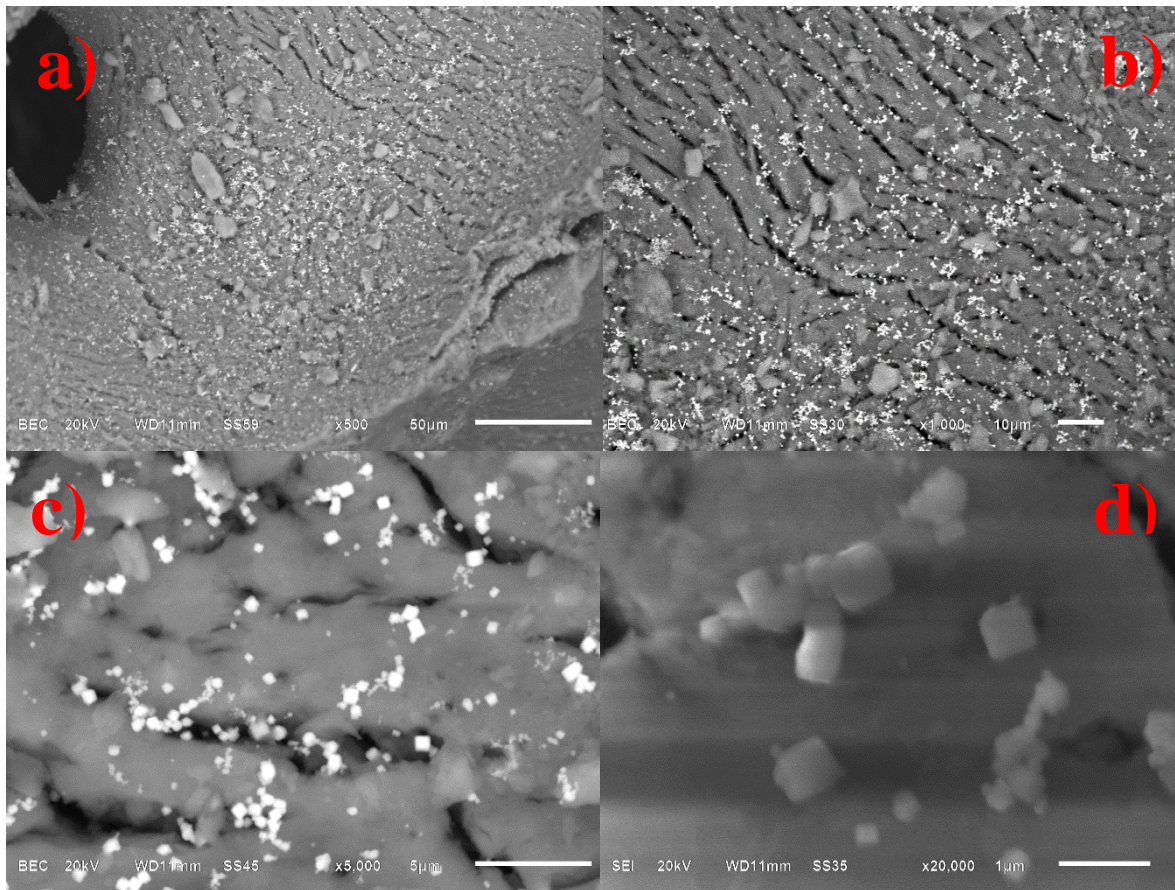
#### **3.1 Microscopía electrónica de barrido**

En la figura 3.1.1. se muestran los resultados del SEM, al variar la concentración del PVP en el proceso de síntesis descrito en la sección 2.1. En la figura 3.1.1a, podemos observar que la formación de partículas cúbicas y la homogeneidad es muy bajo, ya que al no haber agregado PVP las partículas no tienen un plano preferente para su crecimiento. En la figura 3.1.1e se distingue fácilmente la formación de partículas cúbicas y la homogeneidad es mucho mayor que en las muestras con concentraciones de PVP inferiores.

Por otro lado en la figura 3.1.2 se aprecia la matriz de hidroxiapatita que fue impregnada con las NP'sCu<sub>2</sub>O, en la cual nuevamente se obtienen partículas cúbicas. Éstas están perfectamente adheridas a la superficie del biocerámico (matriz de Hp).



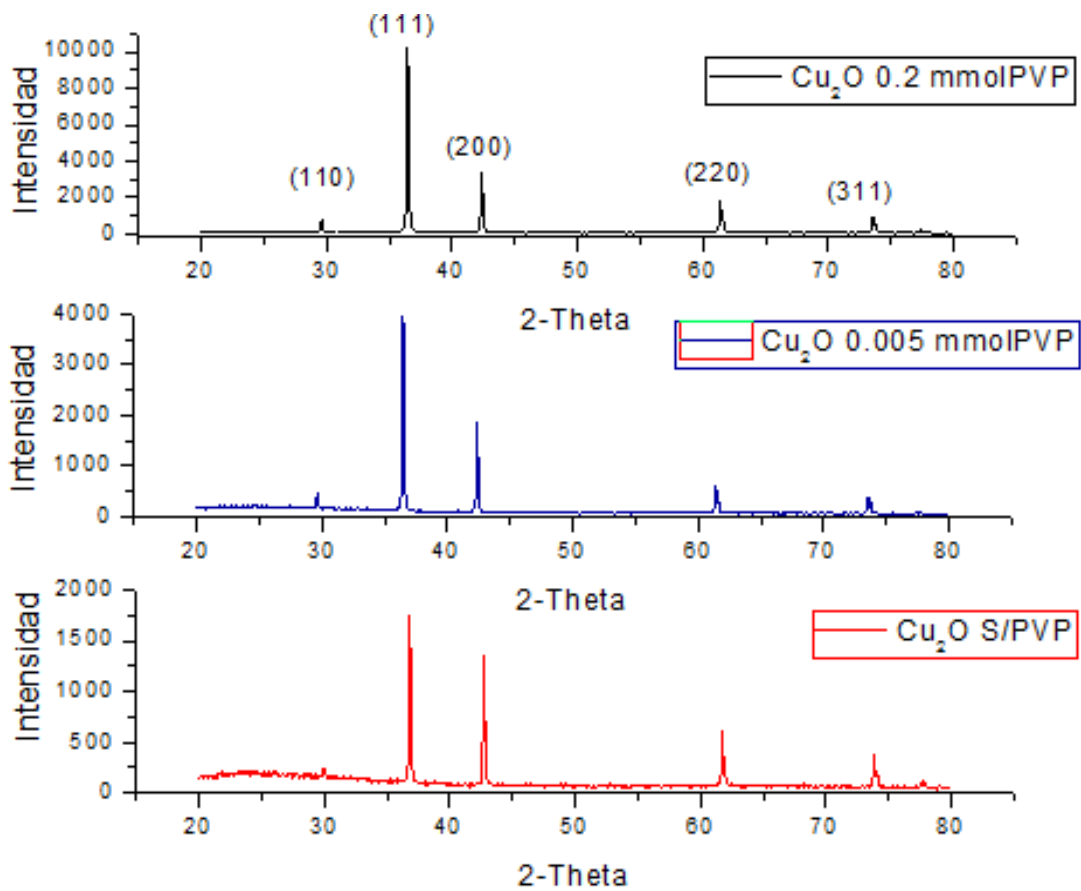
**Figura 3.1.1. Micrografía por SEM variando la concentración de Polivinilpirrolidona: a) Sin PVP, b) 0.005 mmol de PVP, c) 0.2 mmol de PVP a 10X respectivamente. d) y e) Con 0.005 mmol y 0.2 mmol de PVP respectivamente a 20X. Todas presentan un hábito cristalino cubico, pero algunas muestran inhomogeneidad en tamaño.**



**Figura 3.1.2. Micrografía por SEM donde muestra la impregnación de las NP'sCu<sub>2</sub>O en el material biocerámico. a)500, b)1000, c) 5000 y d)20000 aumentos respectivamente.**

### 3.2 Difracción de rayos X

Podemos argumentar que la concentración de PVP tiene un papel muy importante para la obtención de NP'sCu<sub>2</sub>O. Se puede observar en los difractogramas (ver figura 3.2.1.) que a mayor concentración de PVP la intensidad de los picos característicos de nuestro compuesto aumenta; por lo tanto su grado de cristalinidad también. Si observamos el plano (111) se puede ver claramente que la intensidad del pico aumenta a mayores concentraciones de PVP, mientras que la intensidad del pico en el plano (200) disminuye. Esto es de esperarse, ya que se ha reportado de las propiedades de adsorción selectiva del PVP en ciertos planos cristalográficos que favorecen el crecimiento de los cristales cúbicos.



*Figura 3.2.1. Patrón de difracción experimental de Cu<sub>2</sub>O. Se muestra los planos de difracción característicos del material integrado en la ficha JCPDS 01-077-0199.*

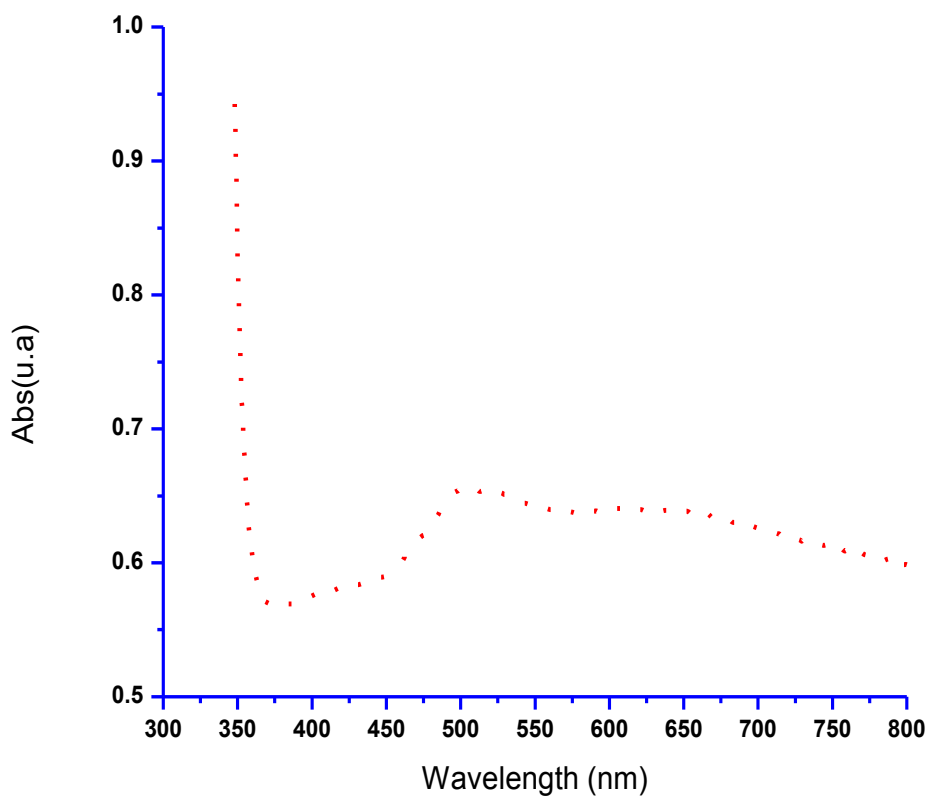


### 3.3 UV-Visible

La absorbancia de las nanopartículas de óxido de cobre obtenidos mediante UV-Vis, se muestran en la figura 3.3.1.

Al observar la figura 3.3.1., se aprecia claramente en rojo la banda de plasmón de  $\text{Cu}_2\text{O}$  que aparece entre las longitudes de onda de 500-515 nm. Recordando el capítulo 2, se mencionó que la banda de plasmón se obtiene por las vibraciones simultaneas de partículas metálicas a cierta longitud de onda, estas bandas son características de los metales noble (Oro, Plata y Cobre).

Sin embargo de acuerdo a los estudios reportados (H.- J.N. Min-Joo Kim., et al. 2003) la banda de plasmón para el cobre metalico se encuentra entre las longitudes de onda de 530-570 nm, este corrimiento en nuestras longitudes de onda las podemos atribuir posiblemente a la presencia del oxígeno en nuestro compuesto. Es necesario mencionar que el compuesto  $\text{Cu}_2\text{O}$  al paso de un cierto tiempo se oxida nuevamente a  $\text{Cu}(\text{OH})_2$ , por lo que para su almacenamiento y para futuras caracterizaciones se recomienda eliminar el exceso de agua y depositarlo en una solución de etanol.

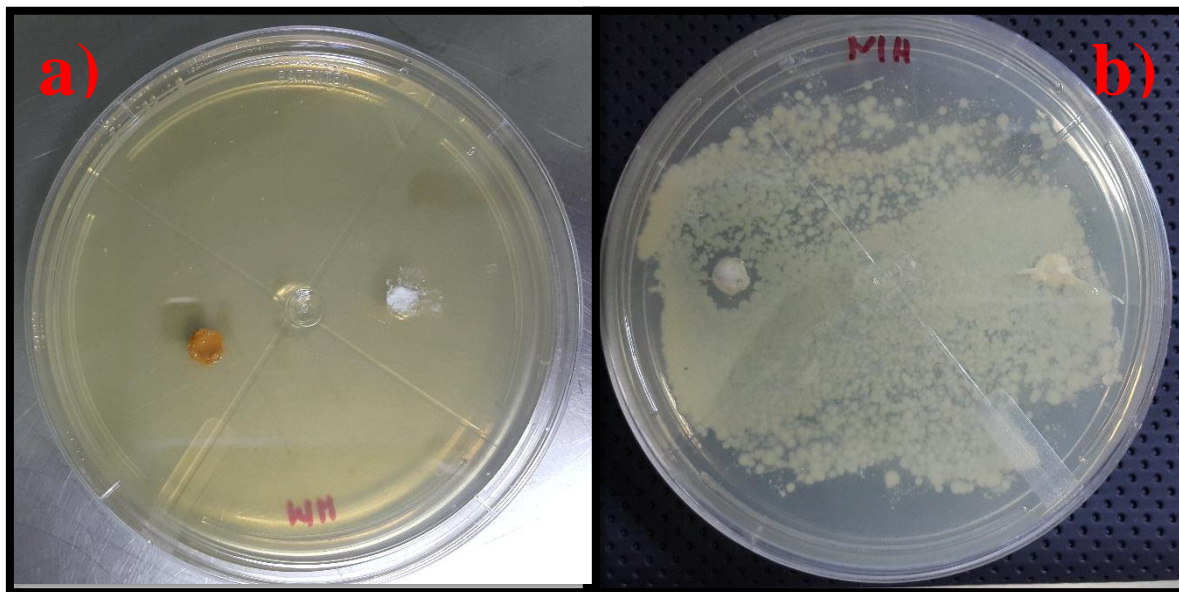


*Figura 3.3.1. Espectro de UV-Vis de NP'sCu2O.*

### **3.4 Susceptibilidad antibacterial.**

Las pruebas antibacteriales realizadas bajo el método de Kirby-Bauer nos confirma la eficacia de las nanopartículas de óxido de cobre depositadas en la hidroxiapatita (ver figura 3.4.1.). Con ayuda de un vernier se midió el halo de inhibición que ésta produce, obteniendo un halo de aproximadamente 10 mm de diámetro. Esta medida al ser comparada con la tabla de interpretación de resultados NCCLS (Picazo, 2000) nos dice que nuestro compuesto cae en la categoría de susceptible; es decir, que presenta propiedades antibacteriales pero en un grado muy pequeño.

Por otra parte, también se puede corroborar que la hidroxiapatita por sí sola no presenta estas propiedades antibacteriales, Ésta propiedad es exclusiva de nuestra matriz HP-NP'sCu<sub>2</sub>O, sin embargo faltaría realizar estudios posteriores variando la concentración de las nanopartículas depositadas, así como la morfología, para de esta manera encontrar aquellas que nos brinden la eficiencia más alta.

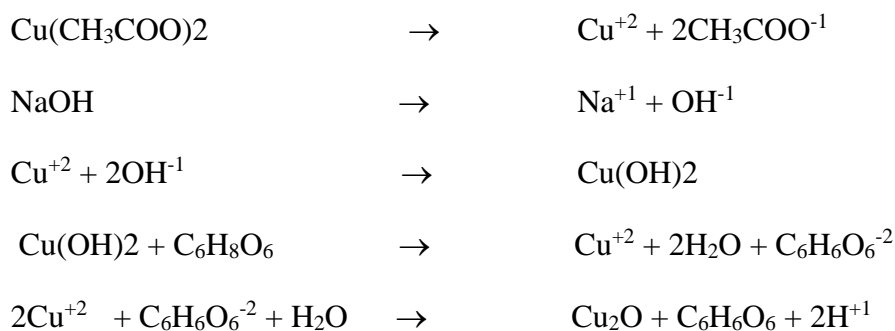


**Figura 3.4.1. Prueba de actividad antibacteriana en presencia de E.Coli a: a) 0 hrs. b) 24 hrs.**

### **3.5 Mecanismo de reacción propuesto: Parte Teórica**

El camino a seguir para construir el modelo matemático a partir del mecanismo de reacción propio de la cinética involucrada en la síntesis, se encuentra dentro del campo de la Química no lineal (Francese, S. y Irving, R. 2003), el cual desarrollamos en las siguientes secciones. Para obtener el mecanismo de reacción que tiene lugar en la síntesis de nanopartículas de óxido de cobre se utilizó el esquema 2.1.2., el cual facilitó la obtención del mismo. Como podemos observar el acetato de cobre se agrega al agua desionizada, disociándose éste en iones Cu<sup>+2</sup> y en cationes de acetato; para la solución número dos ahora el hidróxido de sodio es el que se disocia tanto en cationes Na<sup>+1</sup> y en aniones OH<sup>-1</sup>. Por último, el ácido ascórbico para la solución número tres se reduce pasando de C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub> a los iones C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub><sup>-2</sup>.

Una vez formadas nuestras tres soluciones se mezclaron de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente (esquema 2.1.2.). Los iones  $\text{Cu}^{+2}$  formados a partir de la disociación del acetato de cobre reaccionan con los iones  $\text{OH}^{-1}$  (obtenidos de la disociación del NaOH) forman hidróxido de cobre ( $\text{Cu}(\text{OH})_2$ ), que a su vez reacciona con el ácido ascórbico, dando lugar nuevamente a la formación de iones  $\text{Cu}^{+2}$ , agua y el ion  $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_6^{-2}$ . Finalmente, después de un cierto tiempo de reacción y una vez alcanzado el equilibrio termodinámico obtenemos la formación de  $\text{Cu}_2\text{O}$  y como residuos: agua y el compuesto  $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_6$ . A continuación se muestra el **mecanismo de reacción 1** ya simplificado (Yakui, Bai., et al., 2012).



### 3.5.1 Obtención del modelo matemático

Una vez obtenido nuestro mecanismo de reacción, se procedió a asociar variables a las especies químicas que tienen un papel importante en la formación de las nanopartículas de óxido de cobre. Asignamos la variables  $x$  y  $y$  a los iones  $\text{Cu}^{+2}$  y a los iones provenientes de la disociación del ácido ascórbico, los iones  $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_6^{-2}$ , respectivamente.

Por otra parte, las variables a,b,c son asignadas a las especies químicas involucradas en la reacción, el acetato de cobre, hidróxido de sodio y el ácido ascórbico respectivamente, quedando de la siguiente manera.

**Variables propuestas:**  $x = \text{Cu}^{+2}$ ,  $y = \text{C}_6\text{H}_6\text{O}_6^{-2}$

**Parámetros de control:**  $a = \text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ ,  $b = \text{NaOH}$ ,  $c = \text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$

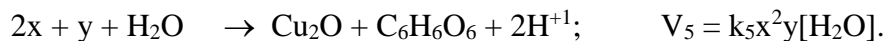
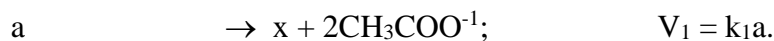
Para la obtención del modelo, simplemente se realizaron las sustituciones correspondientes de todas las variables propuestas en el mecanismo de reacción obtenido; al mismo tiempo se obtuvieron sus respectivas constantes de velocidad para cada una de las reacciones. Estas constantes de velocidades se obtuvieron del producto de las concentraciones de los reactivos,

elevados a su respectivo coeficiente estequiométrico multiplicados por su constante de velocidad respectivamente (cita).

$$V_i = k_i[\text{Reactivos}]^{(\text{coeficiente estequimetrico})} \quad (3.5.1.1)$$

La última ecuación supone que las reacciones del mecanismo de reacción son *reacciones elementales*.

Por lo tanto, al realizar la sustitución, el **mecanismo de reacción II** con sus constantes de velocidad queda como se muestra a continuación.



**Ecuaciones diferenciales:** Para obtener nuestra ecuación diferencial  $\dot{x}$ , debemos tomar en cuenta las ecuaciones químicas del mecanismo de reacción II, a las cuales se les aplica la ley de acción de masas para formar la ecuación diferencial.

Debemos hacer una inspección al mecanismo de reacción II e identificar en cuales términos aparece nuestra variable dependiente  $x$ ; nuestra notación será tomar con signo negativo la velocidad de reacción cuando ésta aparezca del lado de los reactivos, por el contrario al lado de los productos le corresponderá signo positivo, aplicando estas consideraciones, obtendremos la ecuación 3.5.1.2 y 3.5.1.3.

$$\frac{dx}{dt} = k_1a - k_3x[\text{OH}^{-1}]^2 + k_4k_3xc[\text{OH}^{-1}]^2 - k_5x^2y[\text{H}_2\text{O}]. \quad (3.5.1.2)$$

De manera análoga se obtiene una ecuación diferencial para  $\dot{y}$ .

$$\frac{dy}{dt} = k_4 k_3 x c [OH^{-1}]^2 - k_5 x^2 y [H_2O]. \quad (3.5.1.3)$$

### Adimensionalización

Recordemos que estamos realizando una síntesis química, por lo tanto nuestras unidades de concentración están expresadas en moles, por conveniencia se toman variables que llamaremos “variables de adimensionalización” y como su nombre nos dice; éstas nos ayudaran a eliminar las unidades de concentración, de esta manera se eliminan las unidades. Las variables que se proponen son las siguientes.

$$X = \alpha x \quad ; \quad Y = \beta y \quad ; \quad T = \tau t \quad ; \quad A = \delta a \quad ; \quad B = \epsilon b \quad ; \quad C = \sigma c, \quad (3.5.1.4)$$

empleando estas variables se sustituyen en las respectivas ecuaciones diferenciales (3.5.1.2 y 3.5.1.3). Por conveniencia se dividen las ecuaciones entre  $[OH^{-1}]$ , quedando como sigue:

$$\frac{\tau}{[OH^{-1}]\alpha} \frac{dX}{dT} = \frac{k_1 A}{\delta [OH^{-1}]} + [OH^{-1}] \left( \frac{k_3 * k_4 * C}{\sigma * \alpha} - \frac{k_3}{\alpha} \right) X - \frac{k_5 * X^2 * Y [H^{+1}]}{\beta * \alpha^2}, \quad (3.5.1.5)$$

$$\frac{\tau}{[OH^{-1}]\beta} \frac{dY}{dT} = [OH^{-1}] \left( \frac{k_3 * k_4 * C}{\sigma * \alpha} \right) X - \frac{k_5 * X^2 * Y [H^{+1}]}{\beta * \alpha^2}. \quad (3.5.1.6)$$

Realizando un poco de algebra en las nuevas ecuaciones podemos despejar las variables de adimensionalización en términos de las constantes de velocidad de lo cual se sigue que:

$$k_1 = \delta; \quad \sigma = \frac{k_3 k_4}{\sqrt[3]{k_5}}; \quad \beta = \sqrt[3]{k_5} = \alpha; \quad \tau = [OH^{-1}] \alpha. \quad (3.5.1.7)$$

Para obtener nuestro modelo matemático final, sustituiremos las ecuaciones (3.5.1.7) en las ecuaciones (3.5.1.5) y (3.5.1.6), realizando algebra y reordenando términos obtendremos las dos nuevas ecuaciones diferenciales:

$$\frac{dX}{dT} = \frac{A}{[OH^{-1}]} + [OH^{-1}] (C - 1) X - [H^{+1}] X^2 Y; \quad (3.5.1.8)$$

$$\frac{dY}{dT} = C [OH^{-1}] X - [H^{+1}] X^2 Y.$$

Como podemos observar en dichas ecuaciones, éstas dependen solamente de las variables que propusimos al inicio del capítulo (3.5.1), es decir X,Y,C,y A; también aparece un término ( $[OH^{-1}]$ ), el cual es un valor que puede ser obtenido de manera experimental. Esto sugiere que es un buen indicio de nuestro modelo para predecir dichas estructuras.

Posteriormente, con la finalidad de trabajar con un único parámetro de control experimental, se toman en cuenta las siguientes consideraciones:

Recordando que:

$$pH = -\log [H^{+1}] \text{ y } pH = 14 + \log [OH^{-1}]; \quad (3.5.1.9)$$

igualando términos y aplicando propiedades de logaritmos, obtenemos:

$$[H^{+1}][OH^{-1}] = 10^{-14}. \quad (3.5.1.10)$$

Renombrando  $10^{-14} = f$  y  $[H^{+1}] = h$ , puede ser despejando la  $[OH^{-1}]$  y sustituyéndolas en las ecuaciones (3.5.1.10) se pueden reescribir como:

$$[OH^{-1}] = \frac{f}{h}. \quad (3.5.1.11)$$

Y sustituyendo estas definiciones, así como la Ec. (3.5.1.11) en las Ecs. (3.5.1.8) se obtiene:

$$\frac{dX}{dT} = \frac{Ah}{f} + \frac{f}{h} (C - 1) X - hX^2Y; \quad (3.5.1.12)$$

$$\frac{dY}{dT} = C \frac{f}{h} X - hX^2Y. \quad (3.5.1.13)$$

### 3.5.2 Modelo Matemático: sistema de Reacción-Difusión

Al sustituir en las ecuaciones (3.5.12) y (3.5.13) la difusión de las especies X y Y, finalmente se obtiene el modelo matemático que al ser resuelto y bajo ciertas condiciones iniciales permiten modelar la nucleación y crecimiento de nanoestructuras de óxido de cobre.

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dT} &= \frac{Ah}{f} + \frac{f}{h} (C - 1) X - hX^2Y + D_x \nabla^2 X; \\ \frac{dY}{dT} &= C \frac{f}{h} X - hX^2Y + D_y \nabla^2 Y. \end{aligned} \quad (3.5.2.1)$$

En el contexto formal de la modelación matemática, los términos de difusión de las ecuaciones (3.5.2.1) son introducidos a partir de la ecuación de continuidad, la ley de Fick y el teorema de la divergencia (Baker, R., et al., 2008).

La forma de obtener la concentración de óxido de cobre es mediante la última ecuación química del mecanismo de reacción (mecanismo II). Esto implica que:

$$k5 = \frac{[x]^2[y][H_2O]}{[Cu_2O][C_2H_6O_6][H^2]}.$$

despejando

$$[Cu_2O] = \frac{[x]^2[y][H_2O]}{[C_2H_6O_6][H^2][k5]}.$$

(3.5.2.2)



### 3.6 Análisis de estabilidad lineal

En esta sección se presenta los resultados del estudio del modelo matemático.

- 1. Obtención de los puntos fijos:** Para hallar los puntos de estabilidad del sistema (puntos fijos), se retoman las ecuaciones (3.5.1.12) y (3.5.1.13), y según indica la ecuación (1.4.3.1) se construye un sistema de ecuaciones como sigue:

$$F(X_0, Y_0) = \frac{dX}{dT} = \frac{Ah}{f} + \frac{f}{h} (C - 1) X_0 - hX_0^2 Y_0 = 0; \quad (3.6.1)$$

$$G(X_0, Y_0) = \frac{dY}{dT} = C \frac{f}{h} X_0 - hX_0^2 Y_0 = 0. \quad (3.6.2)$$

Se procede a resolver el sistema por el método que nos resulte más conveniente, en nuestro caso se eligió el método de eliminación. Por lo tanto multiplicando la ecuación (3.6.2) por (-1) y sumando ésta a la ecuación (3.6.1) se obtiene simplemente:

$$\frac{Ah}{f} - \frac{f}{h} X_0 = 0;$$

despejando a X

$$X_0 = A \frac{h^2}{f^2}. \quad (3.6.3)$$

Por último, sustituimos este nuevo valor de X (3.6.3) en cualquiera de las dos ecuaciones del sistema (ecuación 3.6.1 ó 3.6.2) para así encontrar el valor de Y. La sustitución queda como sigue:

$$C \frac{Ah}{f} - h \left[ A \frac{h^2}{f^2} \right]^2 Y_0 = 0;$$

despejando, ahora para Y

$$Y_0 = \frac{Cf^3}{Ah^4}.$$

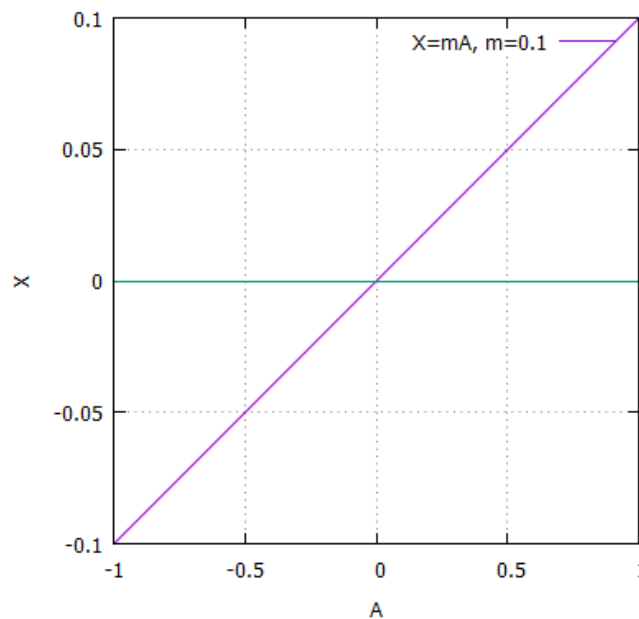
(3.6.4)

Finalmente hemos encontrado los puntos fijos, que como podemos observar dependen tanto de C, como de A; variables cuyo valor conocemos debido a que son experimentales y pueden ser obtenidas a la hora de la síntesis. Entonces podemos reescribir los puntos fijos como:

$$X_0 = \frac{h^2}{f^2} A;$$

(3.6.5)

$$Y_0 = \frac{f^3}{Ah^4} C.$$



**Figura 3.6.1. Grafica de  $X_0$ , donde el termino  $h^2 / f^2$  representa la pendiente de la recta, y de acuerdo a la figura 1.4.3.1. se aprecia que corresponde a una bifurcación subcritica.**

**2. Obtencion del jacobiano:** Según la ecuación (1.4.3.3), podemos obtener el jacobiano al hallar la derivadas con respecto a  $X$  y  $Y$  de las funciones  $F$  y  $G$ . Por lo tanto, al derivar se obtiene lo siguiente:

$$F_x = \frac{f}{h}(C - 1) - 2hX_0Y_0. \quad (3.6.6)$$

$$F_y = -hX_0^2. \quad (3.6.7)$$

$$G_x = C \frac{f}{h} - 2X_0hY_0. \quad (3.6.8)$$

$$G_y = -hX_0^2. \quad (3.6.9)$$

Tomando en consideración las ecuaciones (3.6.6) a (3.6.9), la ecuación (1.4.3.3) se transforma en:

$$J(X_0, Y_0) = \begin{pmatrix} \frac{f}{h}(C - 1) - 2hX_0Y_0 & -hX_0^2 \\ C \frac{f}{h} - 2hX_0Y_0 & -hX_0^2 \end{pmatrix} - k^2 \begin{pmatrix} D_x & 0 \\ 0 & D_y \end{pmatrix}; \quad (3.6.10)$$

donde en la ecuación (3.6.10), ya fue considerada la difusión que corresponde a la segunda matriz del termino derecho de esta ecuación. Esto es así dado que fue considerada como solución del sistema de reacción difusión (3.5.9), de una onda plana.

3. **Determinante y traza del jacobiano:** Primero se realiza la suma de matrices, conteniendo lo siguiente:

$$J(X_0, Y_0, k^2) = \begin{pmatrix} \frac{f}{h}(C-1) - 2hX_0Y_0 - D_x k^2 & -hX_0^2 \\ C\frac{f}{h} - 2hX_0Y_0 & -hX_0^2 - D_y k^2 \end{pmatrix}. \quad (3.6.11)$$

Para calcular el determinante del jacobiano(3.6.11) se procede de manera habitual como si se tratara de cualquier otra matriz(2x2); es decir multiplicando la diagonal principal y restando la diagonal secundaria. Las sustituciones quedan como sigue:

$$\begin{aligned} |J(X_0, Y_0, k^2)| &= \\ &= \left( \frac{f}{h}(C-1) - 2hX_0Y_0 - D_x k^2 \right) \left( -hX_0^2 - D_y k^2 \right) - \left( -hX_0^2 \right) \left( C\frac{f}{h} - 2hX_0Y_0 \right). \\ &= \left( \frac{fC}{h} - \frac{f}{h} - 2hX_0Y_0 - D_x k^2 \right) \left( -hX_0^2 - D_y k^2 \right) - \left( -hX_0^2 \right) \left( C\frac{f}{h} - 2hX_0Y_0 \right). \end{aligned}$$

Al terminar el algebra correspondiente, finalmente se obtiene:

$$|J(X_0, Y_0, k^2)| = fX_0^2 + \left( D_x hX_0^2 - \frac{CD_y f}{h} + 2hX_0Y_0 D_y \right) k^2 + D_x D_y k^4. \quad (3.6.12)$$

La traza del jacobiano es simplemente la suma de la diagonal principal, por lo tanto se puede escribir como:

$$Tr [J(X_0, Y_0, k^2)] = \frac{f}{h}(C-1) - 2hX_0Y_0 - hX_0^2 - (D_x + D_y) k^2. \quad (3.6.13)$$

Para encontrar el tipo de estabilidad del sistema de reacción-difusión es necesario calcular la traza y el determinante en términos de los puntos fijos. Realizando el cambio de variable en los puntos fijos tal que:

$$X_0 = A;$$

(3.6.14)

$$Y_0 = \frac{C}{hA};$$

e introduciendo estos términos en las ecuaciones de la traza y el determinante (3.6.12) y (3.6.13). Pero para ello primero es necesario obtener  $k^2$  en función de estos puntos fijos  $(X_0, Y_0)$ . Así que se obtiene la derivada del determinante en función de  $k^2$ , de lo cual se concluye:

$$\frac{d|J(k^2)|}{dk^2} = 0;$$

$$k^2 = \frac{D_x \frac{\partial g}{\partial y} + D_y \frac{\partial f}{\partial x}}{2D_x D_y}; \text{ donde } \sigma = \frac{D_x}{D_y}.$$

Por lo tanto

$$k^2 = \frac{\sigma \frac{\partial g}{\partial y} + \frac{\partial f}{\partial x}}{2D_x}.$$

(3.6.15)

Sustituyendo  $k^2$  (3.6.15) en las ecuaciones (3.6.12) y (3.6.13) se obtiene que

$$|J(X_0, Y_0, k^2)| = fX_0^2 - \frac{(\sigma \frac{\partial g}{\partial y} + \frac{\partial f}{\partial x})^2}{4\sigma}.$$

(3.6.16)

$$Tr [J(X_0, Y_0, k^2)] = \frac{f}{h}(C - 1) - 2hX_0Y_0 - hX_0^2 - \frac{1+\sigma}{2\sigma}(\sigma \frac{\partial g}{\partial y} + \frac{\partial f}{\partial x}).$$

(3.6.17)

Sustituyendo los puntos fijos (3.6.14) en estas últimas ecuaciones (3.6.16) y (3.6.17) se obtiene que:

$$|J(k^2)| = fA^2 - \frac{(1+c+\sigma hA^2)^2}{4\sigma}; \quad (3.6.18)$$

$$Tr(k^2) = \left(\frac{\sigma-1}{2}\right) \left(hA^2 - \frac{1+c}{\sigma}\right). \quad (3.6.19)$$

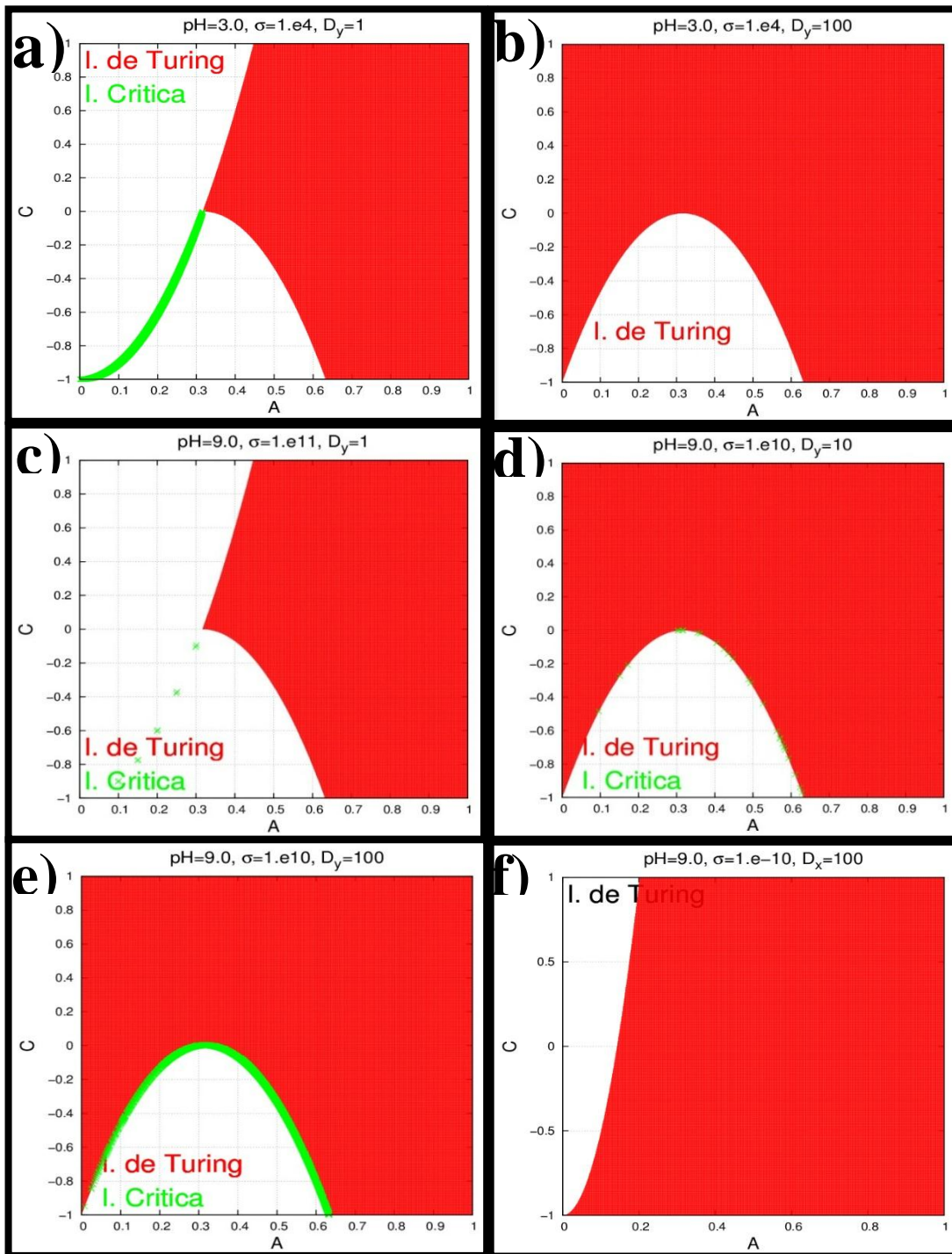
Finalmente para calcular el espacio fase de las concentraciones para A y C mediante un programa numérico se sustituye las ecuaciones (3.6.17) y (2.6.18) en los criterios de los diferentes tipos de inestabilidades, como se muestra en las sección 1.4.3 (Epstein, I. R. y Showalter, K.,1996). El resultado de la búsqueda de espacios fase se muestran en la figura 3.6.2.

Estas gráficas muestran una completa similitud aunque el pH de la reacción cambie. Por ejemplo, se fija el pH=3 y pH=9 para diferentes valores del parámetro de control "sigma", se encuentra que existe una inestabilidad manejada por difusión (o inestabilidad de Turing) dibujada en color rojo en la figura 3.6.2, e inestabilidad críticamente estable representada en la misma figura en color verde. Estos resultados de la estabilidad del modelo matemático mediante su traza y determinante indican lo siguiente:

- A) El pH no es el factor determinante para lograr la síntesis de Np's Cu<sub>2</sub>O, puesto que los resultados del espacio fase son los mismos para diferentes valores de pH.
- B) El factor determinante en la síntesis es la difusión y que en nuestro modelo está representado por "sigma", mediante el cociente de los coeficientes de difusión, el cual tiene la capacidad de cambiar completamente la zona de inestabilidad manejada por difusión. Esto puede ser inferido al comparar las gráficas a), b), c) y d) entre sí.
- C) Experimentalmente los valores de las concentraciones para A=0.00023y C=00072 se localizan en el primer cuadrante de las gráficas b) y d) muy cerca del cero, el pH=9 es medido experimentalmente al final de la reacción.

**4.-Obtencion de valores propios:** Retomando la ecuación (1.4.3.4), podemos obtener los respectivos valores propios, como sigue :

$$\lambda_{1,2} = \frac{1}{2} Tr [J(X, Y, k^2)] \pm \left[ \left[ \frac{1}{2} Tr [J(X, Y, k^2)] \right]^2 - |J(X, Y, k^2)| \right]^{1/2}. \quad (3.6.20)$$



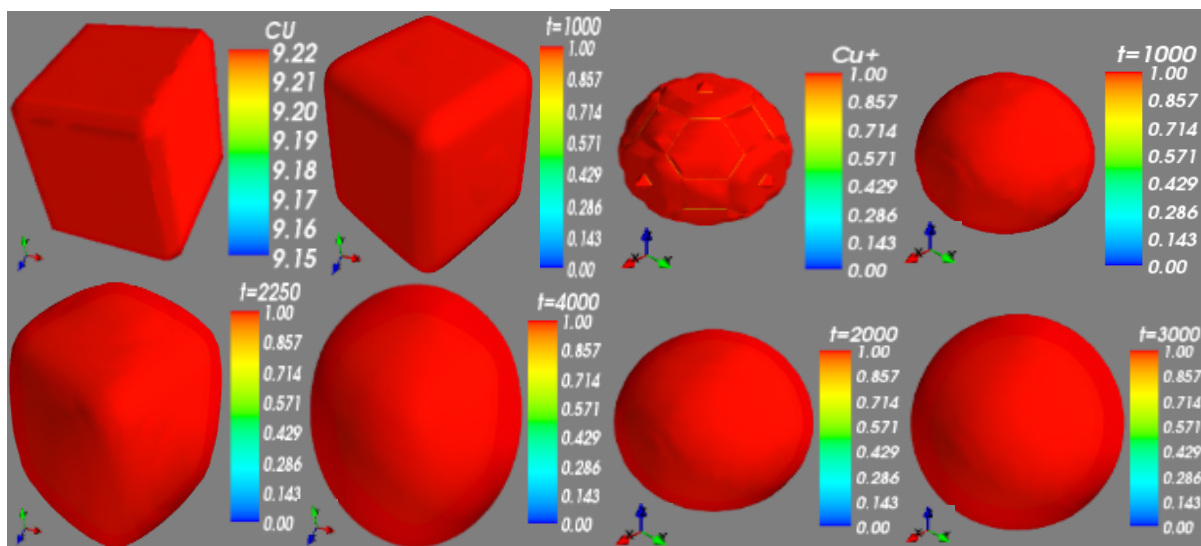
**Figura 3.6.2.** Representación gráfica del espacio fase resultante del análisis de estabilidad lineal, donde todas presentan una inestabilidad de tipo Turin. a,b) Para un  $ph=3$ , con una difusión de 1 y 100 respectivamente. c-e) Para un  $ph=9$ , variando la difusión de 1,10 y 100 respectivamente. f) Para  $ph=9$  con una difusión menor a 1.

### 3.7 Simulación computacional

En cuanto la parte de simulación encontramos que efectivamente nuestro modelo matemático propuesto reproduce las morfologías obtenidas de manera experimental. La morfología depende de la forma de la semilla (condiciones iniciales) que sirve para iniciar el proceso de nucleación, mientras que el crecimiento está dado por la cinética de la reacción, así como de la difusión.

El cubo (semilla) que se toma como condición inicial cuando  $D=0.01$  se transforma en una esfera, por otro lado si se elige como semilla una esfera también para  $D=0.01$  se obtiene que la morfología no cambia y esta se mantiene esférica (Figura 3.7.1).

Por lo tanto, manteniendo un pH constante como por ejemplo  $\text{pH}=9.0$ , se tiene que el modelo reproduce al menos tres tipos de morfologías: cubos, seudocubos y esferas. Las transiciones entre estas morfologías está determinada por la difusión, puesto que si la difusión es grande  $D>1.0$  no ocurren las diferentes morfologías aunque la semilla sea cúbica, mientras que si la difusión es mínima  $D<0.01$  entonces dependiendo de forma de la semilla, esta influirá en la morfología al momento de ocurrir el mecanismo de nucleación (figura 3.7.1).



*Figura 3.7.1 Simulación computacional del cambio de morfología en el tiempo de  $\text{Cu}^{2+}$  con  $\text{pH}=3.0$ ,  $D=0.01$ ,  $A=0.95$ ,  $C=0.90$*



## CONCLUSIONES

- Se sintetizaron NP's Cu<sub>2</sub>O, concluyendo que la morfología y el tamaño de partícula está estrictamente ligadas a variables tales como la temperatura, el pH y principalmente a factores como la difusión.
- Al variar algunos de estos parámetros se pueden obtener diferentes morfologías y tamaño de partícula como por ejemplo nanoesferas, seudocubos y cubicas, así como tamaño de partícula entre 100 y 200 nm. En nuestro caso particular variamos la concentración del agente reductor, obteniendo así nanopartículas cubicas.
- En cuanto a la simulación computacional la morfología, depende de la forma de la semilla (condiciones iniciales) utilizada para iniciar el proceso de nucleación, mientras que el crecimiento está dada por la cinética de reacción y difusión.
- Por lo tanto, al mantener un pH fijo =9.0, se deduce que el modelo reproduce al menos tres tipos de morfologías cúbicas, esféricas y pseudocúbicas. Las transiciones entre estas morfologías se determina por difusión, ya que si la propagación es grande ( $D > 1,0$ ) no se producen las diferentes morfologías aunque la semilla sea cúbica. Mientras que si la difusión es mínima ( $D = 0.01$ ), entonces dependiendo de la forma de la semilla, está influirá en la morfología de las NP's finales.
- Entonces esta investigación indica que se debe controlar la difusión (por ejemplo agregando por goteo el reactivo que contiene los iones de Cobre), mientras que el pH puede ser manipulado mediante el ácido ascórbico. La formación de NP's también ocurre a un pH =3.0 pero se necesitaría una mayor cantidad de reactivos, por lo que se descarta inmediatamente.
- Finalmente las propiedades antimicrobianas de la matriz de HAP-NP's Cu<sub>2</sub>O se demostraron con éxito, pero concluyendo que los microorganismos son resistentes a nuestra matriz; ya que el halo de inhibición fue menor a los 13 mm de diámetro.

## Bibliografía

- Almajano, M. P. (2008). Antioxidant and antimicrobial activities of tea infusions. *Food Chemistry*, 108, 55-63.
- Álvarez, M. (2011). *Nanociencia y nanotecnología: Panorama actual en Méxco*. México: III.Ser.
- Arenas, C., Rangel, D., Castaño, V., Loa, E., & Vega, M. (2010). Sensores piezoeléctricos de fluoruro de polivinilideno modificado con nanopartículas de sílice para aplicaciones en MEMS. *Superficies y vacío*, 23(3), 20-25.
- Arzola, F. J. (2015). *Reacciones Oscilantes*. Tesis de grado académico (no publicada). Puebla., Puebla., México.: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
- Asociación Mexicana del cobre. (n.d.). *El cobre y sus aleaciones en la tecnología*. México.
- Baker, R.E.; Gaffney, E.A. and Maini P.K. . (2008). Partial differential equations for self-organization in cellular and developmental biology. *Non linearity*, 21, 251-290.
- Bartosz, A. G. (1996). *Chemistry in Motion: Reaction-Diffusion Systems for Micro- and Nanotechnology*. Singapore: Wiley.
- Biswas, A. K. y Davenport, W.G. (1993). *El cobre: metalurgia extractiva*. México: Limusa.
- Chapra, Steve, C. y Canale, Raymond, P. (2011). *Métodos numéricos para ingenieros*. México: McGraw-Hill.
- Clive, Whiston. (1996). *X-ray Methods*. John Wiley and Sons.
- Cross, M. y Hohenberg, P. . (1993). Pattern Formation Outside of Equilibrium. *Rev. Mod. Phys*, 851-1112.
- Denis, B. (2005). *Introducción a la física no lineal y los sistemas complejos*. Escuela de verano IFUNAM. México.
- Deying, X., Dong, L., Zahyun, K., Ying, L., & Brueck, S. R. (2007). Top-down approaches to the formation of silica nanoparticles patterns. *Langmuir*, 23, 5377-5385.
- Epstein, I. R. y Showalter, K. (1996). Nonlinear chemical Dynamics: oscillations patterns and chaos. *J.Phys. Chem.*, 100, 13132-13147.
- Erna, C. T. (2002.). Condiciones para un buen estudio de susceptibilidad mediante test de difusión en agar. *Rev Chil Infect* , 19 (Supl. 2): S 77-81.
- Francese, S. y Irving, R. Epstein. (2003). Nonlinear chemical dynamics. *Dalton Trans.*, 1201-1217.

- Gardea-Torresdey, J., Parsons, J., Gomez, E., Peralta-Videa, J., Troiani, H., & Santiago, P. y. (2002). Formation and growth of Au nanoparticles inside live alfalfa plants. *NANO LETTERS*, 2, 397-401.
- Goldstein., J. I. (1992.). *Scanning electron microscopy an X-ray microanalysis*. Plenum Press.
- H.- J.N. Min-Joo Kim, Kyoung Chul Lee, Eun Ah Yoo and Minyung Lee. (2003). Preparation and characterization of Au–Ag and Au–Cu alloy nanoparticles in chloroform. *Journal of material chemistry*, 13 1789-1792.
- Hobart, H. Willard.; Lynne, L. Merritt, JR.; y Jonh, A. Dean. (1974). In *Métodos instrumentales de análisis*. (pp. 61-103.). México.: Continental.
- Ilya, P. (1997). *The end of certainty*. New York: Division on Simon y Shuster Inc.
- Instituto Europeo del Cobre. (2016). Retrieved from <http://www.copperalliance.es>
- JEFFREY, G.; GADI, B.; JOSEPH, M.; ELI, M.; RICHARD, Z. y YONAT, S. (2006). Copper Oxide Impregnated Textiles. *JOURNAL OF INDUSTRIAL TEXTILES.*, vol. 35,No. 4, pag. 223-235.
- Jonh, L. B. (1953). Non ferrous production metallurgy. In L. B. Jonh, *Non ferrous production metallurgy* (pp. 121-244). New York: Wiley.
- Joseph, Newton. and Curtis, L. Wilson. (1942). *Metallurgy of cobre*. New York: Wiley.
- Lazary, A.; Weinberg, I.; Vatine, J.; Jefidoff, A. y Bardenstein, R. . (2014). Reduction of healthcare-associated infections in a long-term care brain injury ward by replacing regular linens with biocidal copper oxide impregnate linens . *International Journal of infections Diseases.*, 24, 23-29.
- Ledesma, D. A. (2012). *Patrones de Turing en Sistemas Biologicos*. Tesis de grado académico (No publicada). México., Distrito Federal., México.: Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa.
- Monge, M. (2009). Nanopartículas de plata: métodos de síntesis en disolución y propiedades bactericidas. *Anales de química*, 105, 33.
- Morales, M. A. (2008). *Ecuaciones acopladas de Ginzburg-Landau y Swift-Hohenberg: simulación y modelación biológicas y de medio poroso*. Tesis de grado academico (publicada). Puebla., Puebla., México.: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

- Morales, M.A.; Rojas, J.F.; Oliveros, J. and Hernández, A.A. (2015). A new mechanochemical model: Coupled Ginzburg–Landau and Swift–Hohenberg equations in biological patterns of marine animals. *Journal of Theoretical Biology.*, 368, 37-54.
- Murray, J.D. (2002.). *Mathematical Biology: An introduction*. Estados Unidos.: Springer.
- Naoki, N.; Akira, M.; Tatsuya, T. y Hideki, T. (2013). Production of Oxidation-resistant Copper Nanoparticles. *Chem. Lett.* , 42, 168-170.
- Palavecino, R. E. (1997). *Boletín escuela de medicina*. Pontificia Universidad Católica de Chile, 26, 156-160.
- Perkampus and Heinz-Helmut. (1992.). *UV-VIS Spectroscopy and aplicaciones*. Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Philip, Ball. (2009). In *Nature´s patterns*. (pp. 1-103). New York: Oxford University Press.
- Prigogine, I. y Nicolis, G. . (1997). *Self organization in non equilibrium systems*. Wiley.
- Seung, H., Yeonho, C., David, J., & Costas, P. G. (2006). Nanosecond laser ablation of gold nanoparticle films. *APPLIED PHYSICS LETTERS*, 89, 141126.
- Stephen, J. C. (2005). *Manual de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana*. American Society for Microbiology, 25-93.
- Takeuchi, Noboru. (2009). *Nanociencia y nanotecnología: la construcción de un mundo mejor átomo por átomo*. México: Fondo de cultura económica.
- Takeuchi, Noboru. (2013). *Hablemos de nanociencia*. México: UNAM.
- Wade, L. G. (2012). *Química organica*. México: Pearson.
- Yakui, Bai.; Tengfei, Yang.; Qing, Gu.; Guoan, Cheng. y Ruiting, Zheng. (2012). Shape control mechanism of cuprous oxide nanoparticles in aqueous colloidal solutions. *Powder Technology ELSEVIER.*, 227, 35-42.

## Apéndices

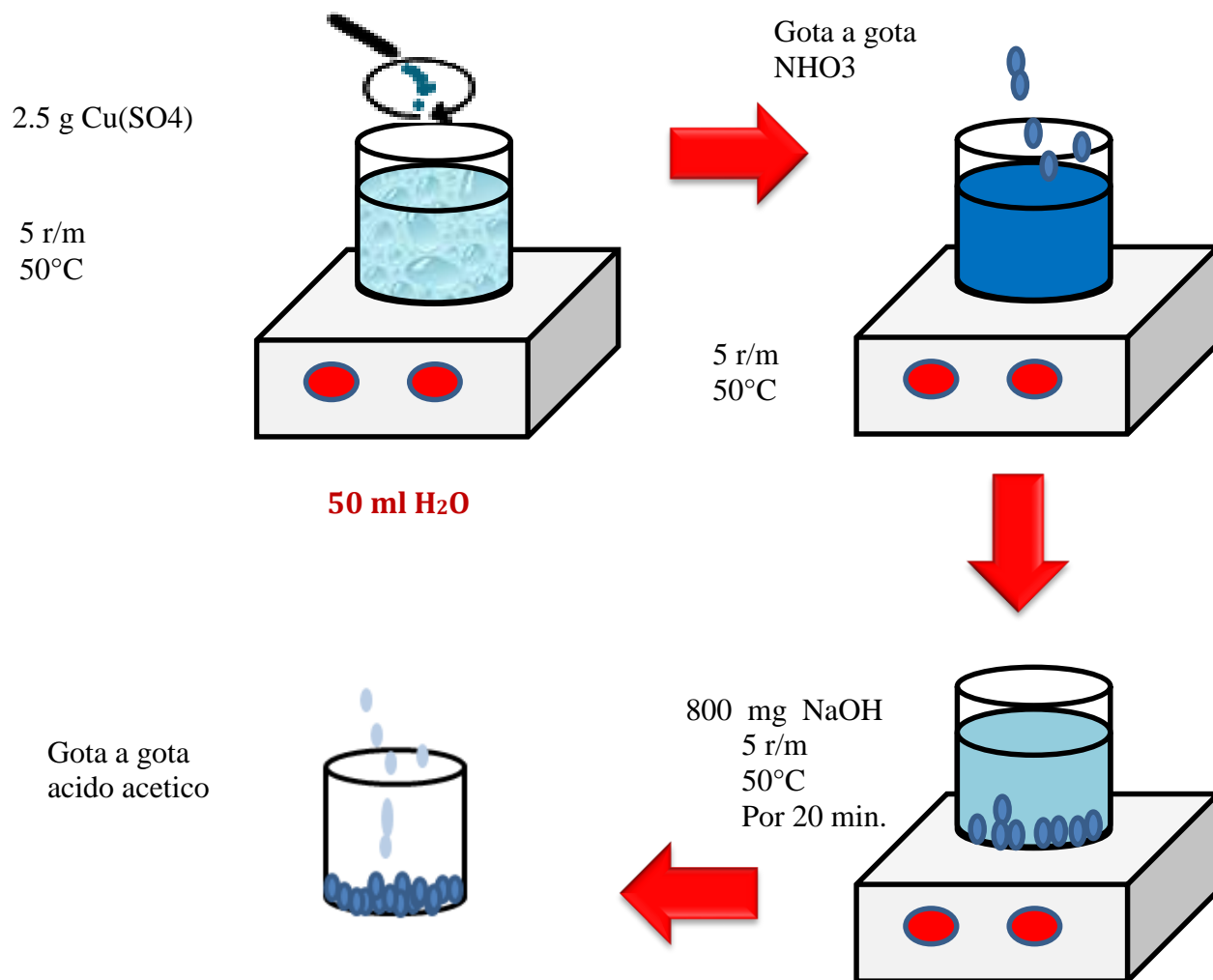
### Apéndice A: Síntesis y caracterización del acetato de cobre

El acetato de cobre empleado para la síntesis de las nanopartículas de óxido de cobre fue previamente sintetizado en el laboratorio. La síntesis se llevó a cabo en estado acuoso de la siguiente manera.

En un matraz de 100 ml equipado con un agitador magnético se disuelven 2.5 g de  $\text{Cu}(\text{SO}_4)$  en 50 ml de agua desionizada, la mezcla se agita y se calienta a una temperatura de  $50\text{ }^\circ\text{C}$  para ayudar a su disolución y observar un color azul pálido. Posteriormente con la ayuda de un cuentagotas se añade hidróxido de amonio ( $\text{NH}_3$ ), en este momento el color de la solución pasará de azul pálido a azul intenso. Durante la adición se observará la aparición de un precipitado que nuevamente se disuelve.

Se añaden 800 mg de hidróxido de sodio ( $\text{NaOH}$ ) a la disolución obtenida y se agita la mezcla durante 20 minutos a la misma temperatura, al cabo de un tiempo se formará un precipitado ( $\text{Cu}(\text{OH})_2$ ). Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y después se procede a filtrar el precipitado con la ayuda de un embudo y papel filtro. El sólido obtenido se lava con tres porciones de 20 ml de agua desionizada; esto con el objetivo de retirar algunas impurezas de reactivos.

Finalmente se traslada el sólido obtenido a un vaso de precipitado y se disuelve en la mínima cantidad de ácido acético al 10%. Por último con la ayuda de una estufa a  $80\text{ }^\circ\text{C}$  se seca el sólido por completo, y finalmente se observará la aparición de unos cristales azul oscuro (acetato de cobre II). La figura A.1 muestra un esquema más detallado para dicha síntesis.



*Figura A.1. Esquema de síntesis de acetato de cobre (II).*



*Figura A.2. Acetato de cobre (II): a) Precipitado, b) Posterior a ser secado a 80°C*

## Apéndice B : Tablas NCCLS

Tabla 1. Patrones estándar del halo de inhibición, puntos de corte equivalente a la CMI para enterobacterias <sup>3</sup> y diámetro del halo de inhibición para la cepa <i>E. coli</i> ATCC25922 empleada como control de calidad								
GRUPO	Antimicrobiano	Carga del disco (µg)	Diámetro del halo de inhibición (mm)			Punto de corte Equivalente a la CMI (µg/ml)		<i>E. coli</i> ATCC 25922 intervalo <sup>b</sup>
			Resistente	Intermedia	Sensible	Resistente	Sensible	
A	Ampicilina <sup>a,c</sup>	10	<13	14-16	>17	>32	<8	16-22
	Cefalotina <sup>c,d</sup>	30	<14	15-17	>18	>32	<8	15-21
	Cefazolina <sup>c,d</sup>	30	<14	15-17	>18	>32	<8	23-29
	Gentamicina <sup>c</sup>	10	<12	13-14	>15	>8	<4	19-26
B	Amoxicilina/ácido clavulánico	20/10	<13	14-17	>18	>16/8	<8/4	19-25
	Ampicilina/sulbactam	10/10	<11	12-14	>15	>32/16	<8/4	20-24
	Piperacilina/tazobactam	100/10	<17	18-20	>21	>128/4	<16/4	24-30
	Ticarcilina/ácido clavulánico	75/10	<14	15-19	>20	>128/2	<16/2	25-29
	Mezlocilina	75	<17	18-20	>21	>128	<64	23-29
	Ticarcilina	75	<14	15-19	>20	>128	<16	24-30
	Piperacilina	100	<17	18-20	>21	>128	<16	24-30
	Cefamandol	30	<14	15-17	>18	>32	<8	26-32
	Cefonicid	30	<14	15-17	>18	>32	<8	25-29
	Cefuroxima (oral)	30	<14	15-22	>23	>32	<4	20-26
	Cefpodoxima	10	<17	18-20	>21	>8	<2	23-28
	Cefixima	5	<15	16-18	>19	>4	<1	23-27
	Cefoxitina	30	<14	15-17	>18	>32	<8	23-29
	Cefotetan	30	<12	13-15	>16	>64	<16	28-34
	Cefmetazol	30	<12	13-15	>16	>64	<16	26-32
	Cefoperazona <sup>a</sup>	75	<15	16-20	>21	>64	<16	28-34
	Cefotaxima <sup>a,d</sup>	30	<14	15-22	>23	>64	<8	29-35
	Ceftizoxima <sup>a</sup>	30	<14	15-19	>20	>32	<8	30-36
	Ceftriaxona <sup>a,d</sup>	30	<13	14-20	>21	>64	<8	29-35
	Cefepima	30	<14	15-17	>18	>32	<8	29-35
	Imipenem	10	<13	14-15	>16	>16	<4	26-32
	Meropenem	10	<13	14-15	>16	>16	<4	28-34
	Amikacina	30	<14	15-16	>17	>32	<16	19-26
	Ciprofloxacino <sup>a,c</sup>	5	<15	16-20	>21	>4	<1	30-40
	Levofloxacino	5	<13	14-16	>17	>8	<2	29-37
	Trimetoprim/sulfametoxazol <sup>a,c</sup>	1,25/23,75	<10	11-15	>16	>8/152	<2/38	24-32



Tabla 1. (continuación). Patrones estándar del halo de inhibición, puntos de corte equivalente a la CMI para enterobacterias <sup>a</sup> y diámetro del halo de inhibición para la cepa <i>E. coli</i> ATCC25922 empleada como control de calidad								
GRUPO	Antimicrobiano	Carga del disco (µg)	Diámetro del halo de inhibición (mm)			Punto de corte Equivalente a la CMI (µg/ml)		<i>E. coli</i> ATCC 25922 intervalo <sup>b</sup>
			Resistente	Intermedia	Sensible	Resistente	Sensible	
C	Ceftazidima <sup>e</sup>	30	≤14	15-17	≥18	≥32	≤8	25-32
	Aztreonam <sup>e</sup>	30	≤15	16-21	≥22	≥32	≤8	28-36
	Kanamicina	30	≤13	14-17	≥18	≥25	≤6	17-25
	Netilmicina	30	≤12	13-14	≥15	≥32	≤12	22-30
	Tobramicina	10	≤12	13-14	≥15	≥8	≤4	18-26
	Tetraciclina <sup>c</sup>	30	≤14	15-18	≥19	≥16	≤4	18-25
	Cloranfenicol <sup>e</sup>	30	≤12	13-17	≥18	≥32	≤8	21-27
D	Carbenicilina	100	≤19	20-22	≥23	≥64	≤16	23-29
	Cinoxacino	100	≤14	15-18	≥19	≥64	≤16	26-32
	Lomefloxacino	10	≤18	19-21	≥22	≥8	≤2	--
	Norfloxacino	10	≤12	13-16	≥17	≥16	≤4	28-35
	Ofloxacino	5	≤12	13-15	≥16	≥8	≤2	29-33
	Loracarbef <sup>f</sup>	30	≤14	15-17	≥18	≥32	≤8	23-29
	Nitrofurantoina	300	≤14	15-16	≥17	≥128	≤32	20-25
	Sulfisoxazol	250 o 300	≤12	13-16	≥17	≥350	≤100	15-23
	Trimetoprim	5	≤10	11-15	≥16	≥16	≤4	21-28
	Fosfomicina	200	≤12	13-15	≥16	≥256	≤64	22-30

Elaborado con datos del NCCLS, 2000

a) Para aislamientos de *Salmonella* y *Shigella* spp. debemos ensayar e informar rutinariamente solo ampicilina, una quinolona, y trimetoprim-sulfametoxazol. Además, el cloranfenicol y cefalosporinas de tercera generación deben ser estudiadas e informadas para *Salmonella* aisladas como causa de infecciones extraintestinales.

b) Además de *E. coli* ATCC25922, estudiar *E. coli* ATCC 35218 cuando se ensayan combinaciones con inhibidores de β-lactamasa. Los intervalos aceptables para *E. coli* ATCC 35218 son los siguientes: amoxicilina/ácido clavulánico de 18 a 22 mm; ampicilina/sulbactam, de 13 a 19 mm; ticarcilina/ácido clavulánico de 21 a 25 mm y piperacilina/tazobactam, de 24 a 30 mm.

c) Puede además ser apropiado para obtener información sobre cepas aisladas del tracto urinario, junto con antimicrobianos del grupo D.

d) Cefalotina representa a cefapirina, cefradine, cefalexina, cefador y cefadroxilo. Cefazolina, cefuroxima, cefpodoxima, cefprozil y loracarbef deben ser ensayados individualmente ya que pueden ser activos aunque la cefalotina no lo sea.

e) Cepas de *Klebsiella* spp. y *E. coli* pueden ser resistentes a cefalosporinas y aztreonam mediante producción de β-lactamasas de espectro extendido: a pesar de la aparente sensibilidad "in vitro", algunas cepas pueden ser reconocidas por resultados intermedios o resistentes a ceftazidima y aztreonam (o cefotaxima, cefpodoxima, ceftriaxona y ceftizoxima) y frecuentemente son resistentes a otros antimicrobianos como aminoglicósidos y trimetoprim-sulfametoxazol. Las cepas con β-lactamasas de espectro-extendido deben ser informadas como resistentes a las cefalosporinas y al aztreonam.

f) Ciertas cepas de *Citrobacter*, *Providencia* y *Enterobacter* spp. pueden presentar resultados falsamente sensibles con discos de loracarbef, por lo que los aislamientos de estos géneros no deben ser ensayados frente a este antimicrobiano.