



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE PUEBLA**

**FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICO MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE FÍSICA**

TESIS:

**Evaluación de la Actividad Cicatrizante del
Nanomaterial Ac/ZnO-3-40.**

Tesis presentada al Colegio de Física como
requisito para la obtención del grado de
Licenciado en Física Aplicada.

Presenta:

Miguel Roque Vargas

Asesores de Tesis

**Dr. José Albino Moreno Rodríguez.
Dr. Benito Flores Desirena.**

Agosto/2018





**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE PUEBLA**

**FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICO MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE FÍSICA**

TESIS:

**Evaluación de la Actividad Cicatrizante del
Nanomaterial Ac/ZnO-3-40.**

Tesis presentada al Colegio de Física como
requisito para la obtención del grado de
Licenciado en Física Aplicada.

Presenta:

Miguel Roque Vargas

Asesores de Tesis

**Dr. José Albino Moreno Rodríguez.
Dr. Benito Flores Desirena.**

Agosto/2018



Título: Evaluación de la Actividad Cicatrizante del Nanomaterial Ac/ZnO-3-40.
Estudiante: Miguel Roque Vargas.

Comité.

Dr. Roberto Ramírez Sánchez.

Presidente.

M.C. Pedro Tolentino Eslaba

Secretario.

M.C. Genaro Carmona Gutiérrez.

Vocal

M.C. José Rutilio Márquez López.

Suplente.

Dr. José Albino Moreno Rodríguez.

Asesor.

Dr. Benito Flores Desirena.

Asesor.

Agradecimientos.

Agradezco a la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (*BUAP*) y a la Facultad de Ciencias Físico Matemáticas (*FCFM*), por permitirme realizar mis estudios de licenciatura. A mis padres por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad; muchos de mis logros se los debo a ustedes entre los que incluyo este. Me formaron con reglas y algunas libertades, pero al final de cuentas, me motivaron constantemente para alcanzar mis anhelos.

Mi agradecimiento al Dr. José Albino Moreno Rodríguez y al Dr. Benito Flores Desirena por la dirección, asesoría y tiempo proporcionado para la realización de esta tesis y por compartir sus conocimientos conmigo.

Agradezco a todos mis profesores de la licenciatura por haberme brindado su conocimiento, tiempo y paciencia para la contribución de mi formación académica.

Agradezco a mis hermanos, por siempre apoyarme cuando más lo he necesitado. A mis compañeros y a mis amigos presentes y pasados, quienes sin esperar nada a cambio compartieron conocimiento, alegrías y tristezas y a todas aquellas personas que durante estos 5 años estuvieron a mi lado apoyandome.

¡Muchas Gracias!

Resumen.

En este proyecto de investigación se presenta la sintetización de nanomaterial dopado con extracto de Allium Cepa, utilizando como nanomaterial de encapsulamiento al Óxido de Zinc (ZnO) con el método sol-gel. La finalidad de este trabajo es potencializar el efecto de regeneración tisular de heridas superficiales con nanomateriales de ZnO. Para conocer la morfología y composición del nanomaterial se utilizó difracción de rayos-X, microscopía electrónica de barrido (SEM), espectroscopía de dispersión de energía (EDS). Las propiedades ópticas del nanomaterial fueron estudiadas utilizando técnicas de espectroscopia, mientras para conocer los grupos funcionales se utiliza Espectroscopia infrarroja. El proceso de regeneración tisular se realiza con el nanomaterial ZnO con extracto concentrado al 80% de Ac en un modelo animal.

2.3.1.3.	Propiedades eléctricas.	17
2.3.1.4.	Térmicas.	18
2.3.1.5.	Ópticas.	18
2.3.1.6.	Químicas.	18
2.3.2.	Aplicaciones.	19
2.4.	Cebolla (<i>Allium Cepa</i>).	19
2.4.1.	Botánica.	20
2.4.2.	Composición Química.	21
2.4.3.	Usos y aplicaciones.	22
2.5.	Proceso Sol-Gel.	22
2.5.1.	Ventajas.	24
2.6.	La piel humana.	24
2.6.1.	Anatomía de la piel.	25
2.6.1.1.	La epidermis.	25
2.6.1.2.	La dermis.	25
2.6.1.3.	La hipodermis.	25
2.6.2.	Función de la piel en el cuerpo humano.	26
2.6.2.1.	Cicatrización.	26
2.6.2.2.	Tipos de cicatrización.	26
2.6.2.3.	Tipos de cicatrices.	28
3.	Metodología	29
3.1.	Extracto de <i>Allium Cepa</i>	29
3.2.	Pruebas Fitoquímicas	31
3.3.	Síntesis de nanomateriales.	33
3.4.	Nanomaterial Ac/ZnO-3-40	33
3.5.	Técnicas de caracterización.	34
3.5.1.	Espectroscopia IR.	34
3.5.2.	Difracción de Rayos-X.	35
3.5.3.	Microscopía electrónica de barrido (SEM).	35
4.	Resultados 1	37
4.1.	Espectroscopia FTIR.	37
4.2.	Difracción de Rayos X (DRX).	39
4.3.	SEM	40
4.4.	EDS	42
5.	Resultados 2	43
5.1.	Control del Peso	43
5.2.	Recuperación Dérmica	44
5.3.	Evaluación Cualitativa	47
5.4.	Discusión.	48
5.5.	Conclusiones.	49
5.6.	Perspectivas del trabajo.	50
	Bibliografía.	51

Índice de figuras

1.1. Copa de Lycurgus, donde la imagen de la derecha que muestra tonos rojizos, es iluminada desde atrás, mientras que al iluminarse desde en frente tiene tonos verdosos.	2
1.2. Distintas estructuras cristalinas del ZnO.	3
2.1. Richard Feynman dando una conferencia en un seminario en CalTech. . . .	8
2.2. a) Dependencia de parámetros de red, b) Cambio de temperatura de fusión, c) Dureza en el tamaño de la partícula cristalina.	10
2.3. Cambio del espectro del ZnO, para diferente tamaño de nanoestructura. . .	11
2.4. Tubos de carbono con diferente orientación	13
2.5. <i>Quantum dots</i> aplicados a un modelo de rata, los <i>Quantum dots</i> se unieron a células cancerígenas permitiendo su visualización.	14
2.6. Polvo de ZnO	15
2.7. Estructura cristalina wurzita del ZnO.	16
2.8. Estructura de la planta de la cebolla, en donde vemos todas partes mencionadas anteriormente.	21
2.9. Proceso del Sol-Gel.	23
2.10. Piel humana.	25
2.11. Tipos de cicatrización.	27
3.1. Equipo Soxhlet montado en el laboratorio de Química General.	30
3.2. Diagrama de la obtención del extracto de Ac-80.	31
3.3. Equipo utilizado en la síntesis del nanomaterial ZnO-40.	33
3.4. Obtención del nanomaterial Ac/ZnO-3-40.	33
3.5. Diagrama para la síntesis de los nanomateriales ZnO-40 y ZnO-3-40. . . .	34
3.6. Espectrofotómetro FTR.	35
3.7. Difractómetro de Rayos X (DRX).	35
3.8. Equipo SEM.	36
4.1. Espectro de IR del extracto concentrado al 80 % de Ac.	37
4.2. Gráfica de la espectroscopia IR de ZnO-40 y Ac/ZnO-3-40.	38
4.3. Difractogramas de DRX de los nanomateriales de ZnO-40 y Ac/ZnO-3-40. .	40
4.4. Micrografía del nanomaterial de ZnO-40.	41
4.5. Micrografía del nanomaterial de Ac/ZnO-3-40.	41

5.1.	Gráfica de los cambios del peso promedio de los modelos durante 15 días por tratamiento, observando la disminución de peso en los modelos con solo ZnO, y un comportamiento similar en el Extracto y ZnO-Extracto. El peso de los ratas vario entre 450 g y 320 g, con una lesión de 2.0 cm en su espalda. Los datos graficados corresponden a la media \pm el ESM. (ANOVA de una vía).	44
5.2.	Evaluación de la actividad cicatrizante de los tratamientos. La actividad cicatrizante se evaluó por medio del porcentaje de recuperación dérmica de la lesión de cada tratamiento cada tres días por 15 días.	45
5.3.	Gráficos Fisher, en donde (a) nos muestra el intervalo de aceptación con un $\alpha = 0,05$, En (b) tenemos el valor P de F_0	46
5.4.	Fotos de la actividad cicatrizante de los tratamientos. La actividad cicatrizante de la lesión de cada tratamiento cada tres días por 15 días. . .	48

Índice de tablas

1.1. Propiedades del ZnO.	4
2.1. Propiedades eléctricas de wurtzita de ZnO.	17
2.2. Taxonomía Cebolla.	20
2.3. Composición nutricional de la cebolla , en una porción de 100 grs.	22
3.1. Resultados fitoquímicos del extracto alcohólico de <i>Allium cepa</i> . Donde: (-) Ausencia del metabolito analizado, (+) Presencia del metabolito analizado, (++) Turbidez definida, reacción positiva. (+++) Precipitado, reacción positiva.	32
4.1. EDS del ZnO.	42
4.2. EDS del Ac/ZnO-3-40.	42
5.1. Tabla de ANOVA de una vía.	46

Capítulo 1

Introducción.

Hoy en día la nanotecnología está en todas partes de quehacer humano, la podemos encontrar en aplicaciones como; medio ambiente, sector energético, medicina, electrónica, exploración espacial, agricultura, cosmética, solo por mencionar algunas, por lo cual se han desarrollado diferentes técnicas de síntesis para la preparación de nanomateriales y dispositivos en la escala nanométrica, los nanomateriales son estructuras que caen en el rango de los nanómetros entre 1-100 nm ($1nm = 1 \times 10^{-9}m$) [1]. Tal vez esto nos haga pensar que es algo actual, cosa de hace pocos días o incluso del futuro, lo cierto que es una estrategia que se lleva utilizando desde hace mucho tiempo.

Un ejemplo es que en el siglo IX, en la cultura maya de donde proviene el **Azul Maya**, el cual principalmente consistía de tintes de hoja de añil (*Indigofera suffruticosa*) en combinación con plantas *Palygorskite*, con un calentamiento de $150^{\circ}C$ producían una cristalización de tamaño nanométrico, a parte de su color azul, este pigmento es resistente al paso del tiempo, biodegradación, al ácido y solventes químicos. Otro ejemplo interesante es la famosa **Copa de Lycurgus**, en torno al siglo IV a.C. en Roma, la cual al ser iluminada pasa de tener tonos verdes y opacos a tonos rojos y traslúcidos. Las responsable de estos cambios son nanopartículas de oro y plata con que esta elaborada. Como hemos visto estos son algunos ejemplos del uso de nanomateriales en el pasado para conseguir propiedades específicas, en actualidad es un tema de constante evolución y estudio pues puede abrirnos la puerta a muchas ramas de la ciencia [2-4].

1.1. Nanomateriales.

Los nanomateriales son materiales con propiedades morfológicas más pequeñas que un micrómetro en al menos una dimensión, muchas de las propiedades depende del comportamiento de los electrones o de cómo esten ordenados los átomos en la materia. En un material nanométrico, el movimiento de los electrones está limitado por las dimensiones del propio material. Por sus dimensiones las nanoestructuras son clasificadas en 4 categorías: 0D, 1D, 2D, 3D. Donde 0D se refiere a nanopartículas en las cuales no son apreciables ninguna de sus dimensiones. 1D se refiere a nanotubos o nanoalambres, los cuales son apreciables en una dimensión. 2D son películas delgadas donde el espesor tiene tamaño nanométrico. Por último 3D son nanoestructuras, tiene tamaño apreciable en todas sus dimensiones, pero utilizan nanoestructuras (0D, 1D, 2D) como bloques



Figura 1.1: Copa de Lycurgus, donde la imagen de la derecha que muestra tonos rojizos, es iluminada desde atrás, mientras que al iluminarse desde en frente tiene tonos verdosos.

de construcción [5,6]. Estos nanomateriales cuentan con propiedades ópticas, eléctricas, magnéticas, y mecánicas únicas, diferente a los materiales en el rango de los micrómetros o milímetros.

Dadas las características de los nanomateriales ha hecho posible aplicar nanoestructuras en diversas áreas de la tecnología, ciencia y recientemente en la medicina, cabe mencionar que hay una gran cantidad nanomateriales con distintas composiciones y propiedades disponibles, en especial hablaremos del Óxido de Zinc (ZnO). El Óxido de Zinc con sus propiedades físicas y químicas, tales como su estabilidad química, alta afinidad electrónica, alto rango de absorción de radiación y alta fotoestabilidad, es biocompatible con el ser humano, es un candidato ideal para ser usado en una multitud de áreas.

Actualmente a los avances tecnologicos es posible diseñar y sintetizar nanomateriales biocompatibles con el organismo, se ocupan como nuevas formas de administrar medicamentos de una manera más directa y eficaz, crear materiales inteligentes que respondan a estímulos dentro del cuerpo, siendo el ZnO uno de los más utilizados.

Por otra parte con los métodos de sintetización podemos generar nanoestructuras homogéneas a nivel molecular, por su porocidad se pueden encapsular sustancias orgánicas e inorgánicas, dada esta característica podemos encapsular sustancias que ayuden en contra de enfermedades y aplicarlas directamente, sabemos que existen una gran diversidad de plantas que nos pueden ayudar en ciertos tratamientos de enfermedades o lesiones, un ejemplo es la **Allium cepa**, o comunmente llamada cebolla, la cual aparte de ser utilizada en una gran cantidad de platillos es de gran ayuda para problemas circulatorios, sirve como antiinflamatorio, bactericida, diuretico, osteoporosis, problemas respiratorios, entre muchas más, por lo cual sí logramos encapsular con nanomatrices de ZnO un extracto de Allium Cepa, podemos tener un cicatrizante eficaz contra heridas y úlceras.

1.2. ZnO.

El óxido de zinc (ZnO) es un compuesto inorgánico, es un polvo blanco insoluble en agua y es usado como aditivo en varios materiales y productos. El ZnO a ganado gran interés, ya que es un material semiconductor de tipo II-VI. La estructura cristalina que se presentan en el ZnO son la sal de roca, la de blenda de zinc y wurzita hexagonal; estas dos últimas presentes en muchos semiconductores binarios del tipo II-VI. En condiciones ambientales normales la fase más estable es la wurzita, la estructura blenda de zinc puede ser obtenida creciendo ZnO sobre sustratos de estructura cristalina cúbica, mientras que la sal de roca se obtiene a presiones relativamente altas [7].

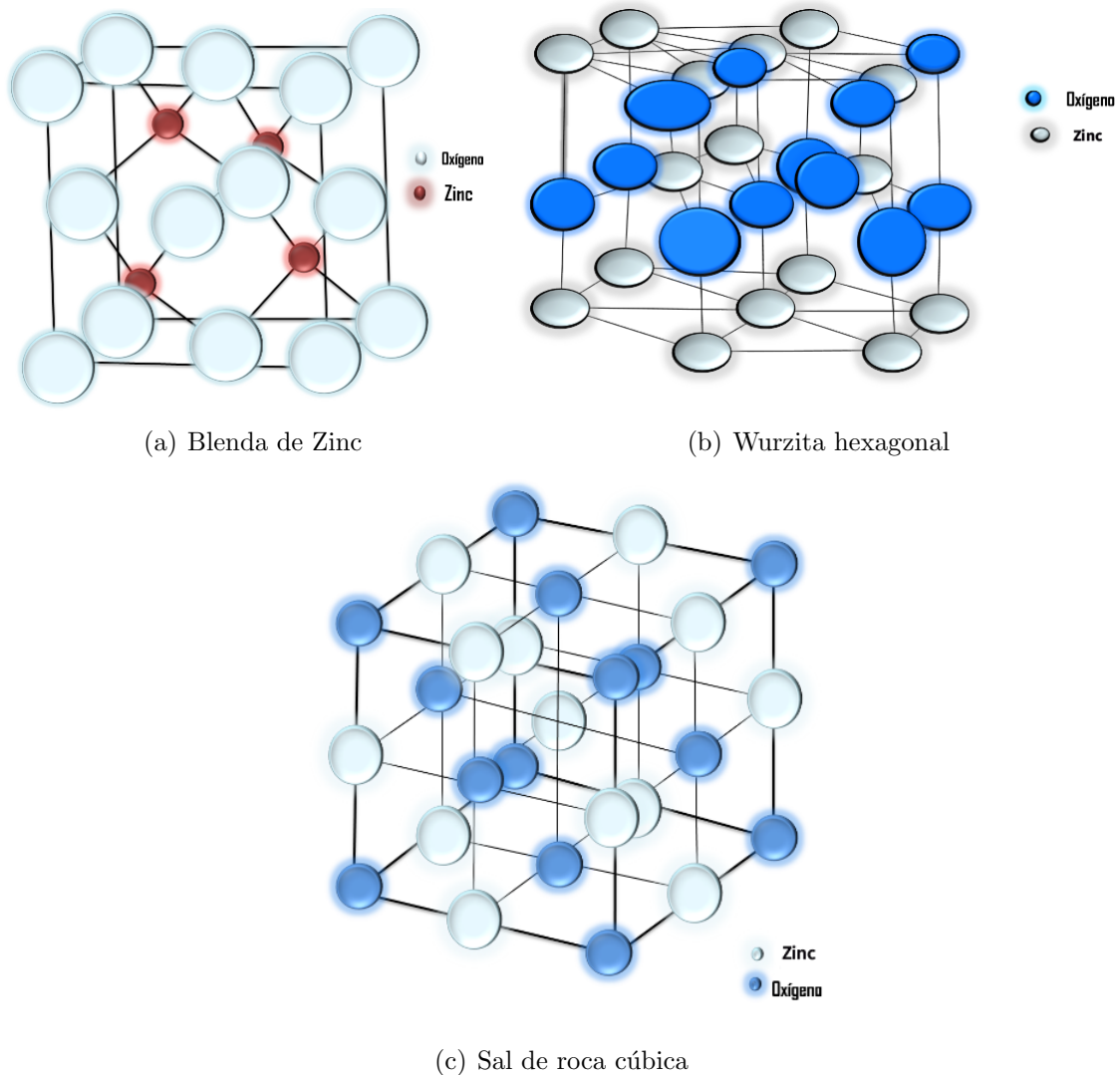


Figura 1.2: Distintas estructuras cristalinas del ZnO.

EL ZnO tiene una banda prohibida directa con $E_g = 3.4$ eV, la cual puede modificarse metiendo impurezas, por ejemplo disminuye si dopamos con Cadmio (Cd) y aumenta si agregamos Magnesio (Mg), otras características del ZnO son los iones intersticiales, vacantes de oxígeno e hidrógeno, en la siguiente tabla vemos más propiedades del ZnO [7, 8].

Tabla 1.1: Propiedades del ZnO.

Propiedad	Valor
Parámetros a 300 K	
a_0	0.32495 nm
c_0	0.52069 nm
$\frac{a_0}{c_0}$	0.6240
u	0.345
Densidad	5.606 $\frac{g}{cm^3}$
Fase estable a 300 K	wursita
Punto de fusión	1975 °C
Conducción térmica	0.6,1-1.2
Coefficiente lineal de expansión (/°C)	$a_0: 6.5 \times 10^{-6}$, $c_0: 3.0 \times 10^{-6}$
Constante dieléctrica	8.656
Índice de refracción	2.008, 2.029
E_g	3.4 eV(Directa)
Concentración de portador intrínseco	$< 10^{-6}/cm^3$
Energía de enlace del excitón	60 meV
Masa efectiva de electrones	0.24

1.3. Allium Cepa.

La cultivación de puerro, cebolla, y ajo es tan vieja como la historia de la raza humana y extensa como la misma civilización, hay referencias de ellas en la Biblia y el Corán reflejando su importancia como alimento y como planta medicinal, nosotros personalmente hemos vivido experiencias con estas plantas desde una sopa de puerro con papa y teniendo ajo y cebolla como especie en un platillo, por lo cual la interacción con éstas no nos es ajena. El género *Allium* incluye unas de las más antiguas cosechas tales como *A. Sativum* (Ajo), *A. Cepa* (Cebolla), *A. Schoenoprasum* (Cebollín), *A. Ampeloprasum* (Ajo elefante), por mencionar algunos. La mayoría de las especies *Allium* son nativas del hemisferio norte, extendiéndose por la región holártica, pero predominan principalmente en Asia [9].

Las plantas *Allium* son inoloros hasta que la planta es cortada o dañada, cuando sucede esto, se pueden observar que generan productos químicos volátiles y reactivos que contienen azufre, el olor y el sabor de los compuestos son clasificados como metabolitos secundarios y sirven como defensa contra depredadores parásitos y enfermedades y su olor atrae a polinizadores. Los metabolitos secundarios de *Allium* pueden exhibir funciones protectivas para el humano o servir para el desarrollo de medicamentos [10].

Hablando del subgenero *Cepa* la cual abarca desde la cebolla y la cebolla japonesa principalmente. Las plantas en este subgenero tienen hojas delgadas, huecas y cortas, cuenta con bulbos en la base formados a partir de varias finas hojas secas. Las cebollas fueron cultivadas desde hace 4700 años o más, fue probablemente la primera planta domesticada en las montañas de Turkmenistán y el norte de Irán, extendiéndose a lo largo de

la historia por todo el mundo. Los bulbos de la planta tienen en la base un reducido rizoma en forma de disco, llegando a pesar hasta 1 kg, el color de la cebolla puede ser blanca, amarillenta, roja, rosa, morada, violeta, también hay gran variedad en el sabor dependiendo de las condiciones de su crecimiento. Económicamente hablando, el valor de la producción mundial de *Allium* comestible es del 21 %, alrededor de del 46 % es para el comercio internacional de cebolla, 31 % para el ajo, 10 % para el puerro; mientras que el valor promedio del comercio internacional entre los años 2002-2004 fue U S\$2167 millones, donde vemos claramente su importancia en la economía mundial [11, 12].

Capítulo 2

Atecedentes.

Para dar inicio al desarrollo de la tesis comenzaremos a exponer la teoría necesaria sobre nanomateriales, ZnO, método sol-gel y todo sobre Allium Cepa.

El ganador del premio Nobel en Física en 1965 Richard Feynman, fue el primero en hacer referencia a las posibilidades de la nanociencia y la nanotecnología. El 29 de Diciembre de 1959 en el Instituto Tecnológico de California (CalTech) dio una conferencia titulada EN EL FONDO HAY ESPACIO DE SOBRA (*There's Plenty of Room at the Bottom*). Entre lo más importante que dijo: "Los principios de la física, tal y como yo los veo, no niegan la posibilidad de manipular las cosas átomo por átomo. Al no violar ninguna ley, no hay motivo para que no pueda hacerse, y si en la práctica no se ha llevado a cabo todavía es porque somos demasiado grandes. . . . En el mundo de lo muy, muy pequeño, muchas cosas nuevas podrán suceder, porque los átomos se comportan de manera distinta a como lo hacen los objetos a mayor escala, pues deben satisfacer las leyes de la mecánica cuántica. Si nos reducimos y comenzamos a jugar con los átomos allá abajo, estaremos sometidos a unas leyes diferentes, y podremos hacer cosas diferentes."

Con esta conferencia se inicia con el estudio de la nanotecnología, pero durante los próximos años apenas hubo avances en ella, no fue hasta 1981 con la invención del *microscopio de efecto túnel* que proporcionó una visualización sin precedentes de los átomos y enlaces individuales. Los desarrolladores del microscopio Gerd Binnig y Heinrich Rohrer de *IBM Zurich Research Laboratory* recibieron un premio Nobel en Física en 1986 [13].

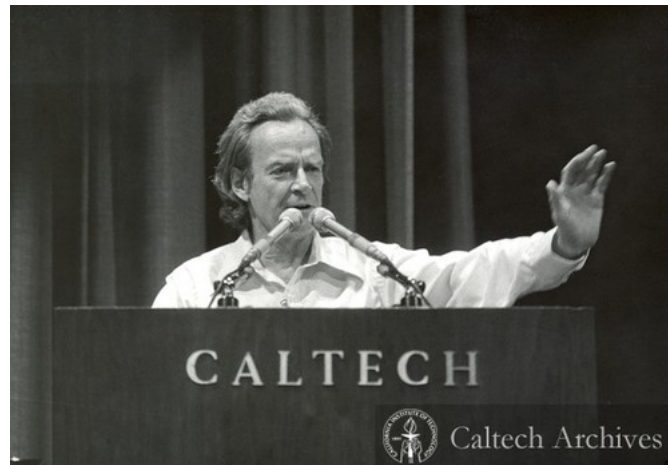


Figura 2.1: Richard Feynman dando una conferencia en un seminario en CalTech.

El rango de interés va desde los 100 nm hasta el nivel atómico (típicamente 0.02 nm), ya que en este rango los materiales pueden tener propiedades diferentes o mejoradas en comparación con el mismo material en escalas más grandes. Las razones principales para estos cambios son un aumento relativo de área de superficie y el dominio de efectos cuánticos. El aumento de área de superficie (por unidad de masa) dará como resultado un aumento en la reactividad química, haciendo unos nanomateriales útiles como catalizadores, Como le tamaño se reduce a decenas de nanómetros, los efectos cuánticos pueden jugar un papel en el, causando cambios en sus propiedades ópticas, magnéticas o eléctricas [14].

2.1. Clasificación nanomateriales.

Hablaremos de la clasificación de Gleiter la cual se divide en tres categorías; la primera comprende materiales y dispositivos con dimensiones reducidas o en alguna dimensión, tales como sustratos integrados, partículas de tamaño nanométrico, cables finos o películas delgadas, las técnicas más usadas para producir este tipo de estructuras son; deposición química de vapor (CVD) y deposición física de vapor (PVD). La segunda categoría comprende materiales y dispositivos los cuales están limitados a superficies delgadas (de tamaño nanométrico). El PVD, CVD, implante de iones y tratamiento láser son los procedimientos más usados para modificar la composición química y/o estructura atómica. La tercera clasificación comprende sólidos con estructura a escala nanométrica, las variaciones en sus dimensiones varía en unos pocos nanómetros. Uno de los resultados de la ciencia de los materiales es la percepción de que la mayoría de las propiedades de los sólidos dependen de la microestructura. Una reducción en la dimensión espacial, o confinamiento de partículas en una dirección en particular dentro de una estructura, generalmente conduce a cambios en las propiedades físicas del sistema en esa dirección [15].

2.2. Efectos del tamaño.

Cuando el tamaño de las partículas es reducido desde la escala macro a la nano un cambio en todas sus propiedades es observado, tal fenómeno es llamado efecto de ta-

maño (*size effects*), los cuales se dividen en dos intrínsecos (I) los cuales se produce por sí mismos bajo la reducción del tamaño de la partícula y extrínsecos (E) ocurren bajo la interacción de partículas reducidas con los campos electromagnéticos, acústicos, radiación térmica o química. En general todos estos cambios tienen una naturaleza clásica (C) y cuántica (Q), por lo cual hay una gran variedad de efectos IC, IQ, EC, EQ.

2.2.1. Efectos IC

2.2.1.1. Reducción de parámetros de red.

La tensión de Laplace para la nanopartícula es tan grande que puede causar una compresión masiva en Δa , lo cual puede ser estimado por la regla de proporcionalidad.

$$\frac{\Delta a}{a} = \frac{P_L}{K_T}$$

Donde $K_T \approx 10^{11}$, por lo tanto $\frac{\Delta a}{a} = 2 \times 10^{-3}$. Aunque el valor es pequeño, es lo suficiente para causar transiciones de fase bajo ciertas condiciones por ejemplo la inclusión de Y_2O_3 en ZrO_2 cambia su estructura de monoclinica a triclínica. En la figura 2.2 (a) vemos un ejemplo de como cambian los parametros de red dependiendo del tamaño d de la nanomestructura.

2.2.1.2. Disminución del punto de fusión.

En la Figura 2.2 (b) se ilustra la dependencia experimental general del punto de fusión T_m de una nanopartícula de tamaño d , mostrando una disminucion de T_m cuando d reduce. Esto es debido al aumento de la energía superficial, el aumento de amplitud de vibraciones atómicas principalmente, este efecto puede ser estimado a partir de la relación de Thompson:

$$T_m(d) = T_m \exp\left(-\frac{P_L V_a}{Q}\right) = T_m \left(1 - \frac{2\gamma V_a}{dQ}\right)$$

2.2.1.3. Disminución de conductividad térmica.

En la teoría cinética de gases la conductividad térmica esta dada por:

$$K = \frac{1}{3} C \nu l$$

Donde ν es la velocidad de la partícula, l es la longitud libre media, $C = nc$ es la capacidad calorífica por unidad de volumen. Se puede aplicar este mismo razonamiento para fotones térmicos con respecto a la longitud libre del fotón, $l = l_f$. Para sólidos de gran tamaño tenemos que $d > l_f$, (d es el tamaño de la nanopartícula) el efecto del tamaño no afecta. Sin embargo al reducir d , $d < l_f$, resulta en un corte del espectro de fotones y disminución de K .

Este fenómeno se utiliza en la industria de materiales, en particular, para fabricación del recubrimiento para la resistencia térmica de las alas de una turbina.

2.2.1.4. Aumento de elasticidad y dureza.

En física la relación Hall-Pech es conocida, de acuerdo a ella la resistencia y dureza incrementan por la reducción del tamaño d del cristal o nanomaterial.

$$\tau_y = \tau_0 + \frac{K_1}{\sqrt{d}}$$

Donde τ se interpreta como la resistencia a la deformación del cristal, mientras que K_1 es el coeficiente de fractura, por último que d nos dice el tamaño del nanomaterial [16, 17]. La dependencia es mostrada en la Figura 2.2 (c). En el caso límite $d \rightarrow 0$ la relación no funciona. El tamaño crítico $d=d^*$ se cuando τ_y se aproxima a τ^* y vuelve a caer de nuevo.

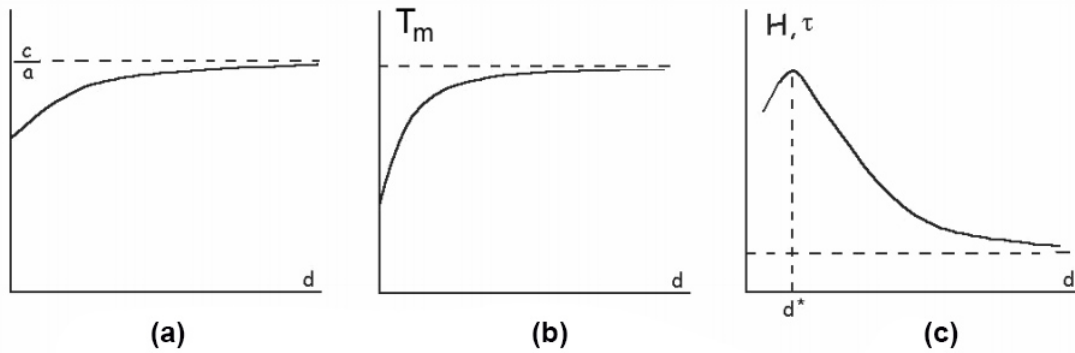


Figura 2.2: a) Dependencia de parámetros de red, b) Cambio de temperatura de fusión, c) Dureza en el tamaño de la partícula cristalina.

2.2.2. Efectos EC.

En electrodinámica la materia se caracteriza por dos valores fundamentales; la permitividad dieléctrica ϵ y permitividad magnética μ . Las relaciones clásicas son aplicadas a los nanomateriales, recordaremos las ecuaciones importantes.

Recordemos que el vector de Polarización.

$$\vec{P} = \alpha \vec{E}$$

Donde α es la polarizabilidad del material. El vector de desplazamiento dieléctrico es:

$$\vec{D} = \epsilon \vec{E} = \vec{E} + 4\pi \vec{P} = \vec{E}(1 + 4\pi\alpha); \epsilon = (1 + 4\pi\alpha), \alpha = \frac{\epsilon - 1}{4\pi}$$

El vector de inducción magnética $\vec{B} = \mu \vec{H}$, teniendo en cuenta que el vector de magnetización, $\vec{M} = \chi \vec{H}$, con χ como la susceptibilidad magnética, con esto podemos obtener:

$$\vec{B} = \vec{H} + 4\pi \vec{M} = (1 + 4\pi\chi) \vec{H}; \mu = (1 + 4\pi\chi); \chi = \frac{\mu - 1}{4\pi}$$

En un medio anisotrópico las constantes se transforman en tensores:

$$D_i = \varepsilon_{ik} E_k, \quad B_i = \mu_{ik} H_k$$

Donde ε_{ik} es el tensor dieléctrico simétrico $\varepsilon_{ik} = \varepsilon_{ki}$, μ_{ik} es el tensor de permeabilidad magnética simétrico $\mu_{ik} = \mu_{ki}$.

Los efectos del tamaño surgen en nanoestructuras, cuando estas están interactuando con campos electromagnéticos externos y su tamaño característico es comparable con la longitud de onda $d \sim \lambda$. Para el caso de nanopartículas extremadamente pequeñas esto surge con campos cuasi-estacionarios, o en el caso de una gran longitud de onda $d \ll \lambda$, en estos casos las ecuaciones de Maxwell son simplificadas [17].

2.2.3. Efectos IQ.

2.2.3.1. Confinamiento cuántico.

Las nanopartículas o nanoestructuras que tienen, al menos una dimensión menos a los 100 nm, tienen los movimientos de los electrones obstaculizados al estar sometidos a un confinamiento cuántico en esa dirección. Como consecuencia del confinamiento electrónico manifiestan propiedades: ópticas, electrónicas, electromagnéticas, magnéticas y eléctricas, diferentes a las partículas de mayor tamaño del mismo material.

Cuando se reducen las partículas a tamaños muy pequeños, se modifica su estructura electrónica, pasando los electrones confinados a ocupar diferentes niveles de energía; se produce una cuantización de los niveles de energía, de los estados de densidad electrónica y de la carga [48].

2.2.3.2. Incremento de banda prohibida y frecuencia de luminiscencia.

En la figura 2.3 muestra la transformación del espectro del ZnO en nanoestructura. Se presenta un cambio en el espectro de luminiscencia cuando se reduce el tamaño de la nanoestructura [17].

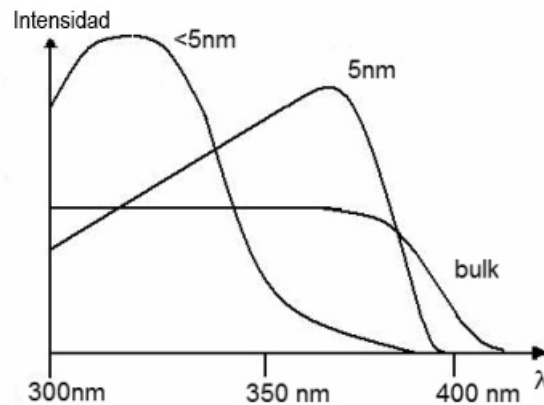


Figura 2.3: Cambio del espectro del ZnO, para diferente tamaño de nanoestructura.

2.2.4. Efectos EQ.

Consideremos una clase de materiales, los semimetales, caracterizados por una pequeña banda prohibida, el bismuto (Bi) es un semimetal con propiedades únicas debido a sus efectos de tamaño cuántico y clásico inherente. La generación de fonones en un campo eléctrico fuerte, es debido ya que la velocidad de corriente aumenta con la tensión del campo eléctrico. En algún valor crítico de la tensión U_C , la velocidad se acerca a su máximo, superando la velocidad de los fonones.

$$V_F > V_S$$

En este caso, se produce una fuerte interacción electrón-fonón, así como una fuerte dispersión de electrones en fonones. El excedente de energía de los electrones se gasta en la generación de fonones creando un flujo de fonones en una dirección de deriva de electrones. Este efecto fonón conocido como efecto Esaki.

2.2.5. Aplicaciones.

La nanotecnología plantea una frontera entre la ciencia y la tecnología, la esencia de la nanotecnología es poder trabajar en los niveles atómicos y moleculares para crear estructuras o dispositivos con nueva organización molecular. Los nuevos materiales diseñados a escala nanométrica (nanomateriales) son indispensables, pueden ser considerados como el cruce más importante entre la investigación básica y los productos comerciales. Los nanomateriales muestran un gran potencial en el mercado sustituyendo a otros materiales o proporcionando nuevas funcionalidades y proporcionar nuevos productos. Por ejemplo el hecho de que las dimensiones de los nanomateriales sean análogas a las estructuras biológicas naturales, como proteínas y el ADN, permite el acceso directo de los nanomateriales a sistemas biológicos. Aunque la nanotecnología está en su infancia se considera que constituirá una nueva revolución industrial en el siglo XXI [30, 37].

2.2.5.1. Tecnologías de la información y telecomunicaciones.

MRAM. La electrónica convencional codifica la información basados en unos y ceros, dependiendo si los electrones circulan o no dentro del material, pero en principio la dirección en la que gira un electrón nos puede servir como información. Así el espín del electrón nos puede permitir almacenar y transmitir el doble de datos por electrón. Una de las aplicaciones del espín del electrón es el caso de las memorias MRAM (*Magnetic Random Access Memory*).

Tubos de Carbono. Por otra parte bien conocido, que los nanotubos de carbono poseen propiedades electrónicas y mecánicas excepcionales cuando son comparados con materiales convencionales. En cuanto a las primeras, el control de su diámetro y helicidad permite obtener estructuras metálicas o semiconductoras, lo que abre un interesante campo de aplicación en el mundo de la nanoelectrónica. Además, su alta conductividad térmica podría solventar el problema de disipación existente actualmente en dispositivos nanoelectrónicos.

A pesar de tener dificultades en la fabricación de éstos, existen hoy en día prototipos de nanosistemas electrónicos basados en nanotubos de carbono. El más conocido de ellos es el llamado CNT-FET (Carbon nanotube-based Field Effect Transistor) que ha sido recientemente considerado como el más firme candidato para sustituir la tecnología CMOS en un futuro.

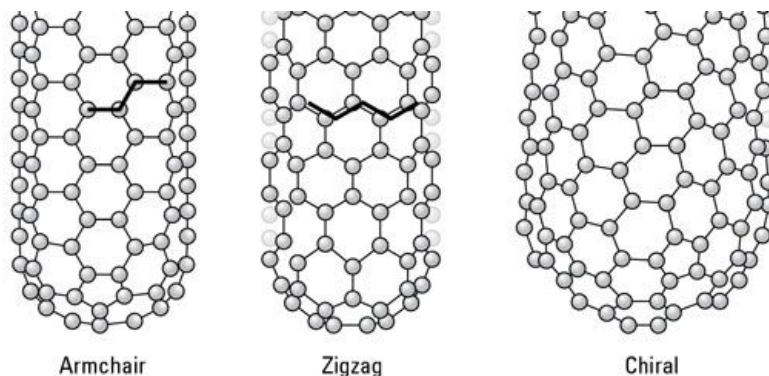


Figura 2.4: Tubos de carbono con diferente orientación

2.2.5.2. Biotecnología.

Con ayuda de la nanotecnología es ahora posible detectar bacterias utilizando anticuerpos que generen señales cuando este detecta a alguna bacteria. Las técnicas tradicionales ligan una molécula fosofrecente a un anticuerpo, con las técnicas modernas es posible ligar muchas moléculas que puedan generar una señal muy intensa facilitando su captación. El fundamento de estas técnicas consiste en asociar a materiales bioconjugados constituidos por nanopartículas y anticuerpos no una sino miles de moléculas de tinte fluorescente de forma que al quedar adosadas a cada bacteria varios de estas nanopartículas se consigue una imagen muy nítida que se puede percibir aunque en la muestra haya una única bacteria. Esta técnica tiene potencial aplicación entre otras en la identificación de bacterias o virus en carne y en los controles de calidad de agua.

2.2.5.3. Médica y farmacéutica.

En el area de la medicina los nanomateriales prometen ser una de las herramientas que más aplicaciones y soluciones a costosos y complejos sistemas de diagnosticos, por ejemplo los famosos "quantum dots" marcan a celulas dañinas, estos emiten fluorecencia al toparse con una, se ha demostrado su utilidad para la localiación de tumores en los primeros estados, por lo que al detectarla se puede proceder a su extirpación. Como forma de tratamiento terapéutico las nanopartículas metálicas las cuales pueden ser trasportadar y adheridas a celulas dañinas, y con aplicación de campos magnéticos calentar las nanopartículas y las celulas dañinas, hasta conseguir su eliminación.

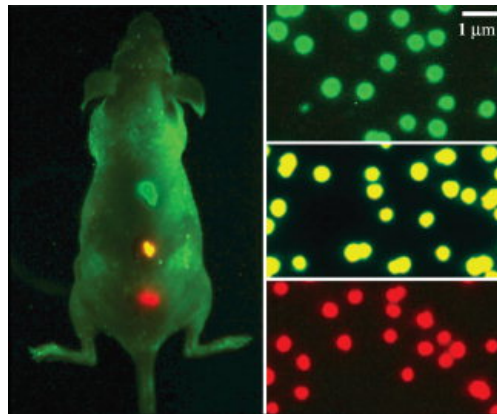


Figura 2.5: *Quantum dots* aplicados a un modelo de rata, los *Quantum dots* se unieron a células cancerígenas permitiendo su visualización.

La biotecnología abre la posibilidad de suministrar dosis de medicamento más bajas al paciente para conseguir los mismos efectos, al mejorarse la termoestabilidad, el tiempo de vida y la protección de estos medicamentos frente a los tradicionales. La formulación de fármacos en forma nanoestructurada aumenta su solubilidad y eficacia. Además, este tipo de formulación permite utilizar rutas de administración más efectivas (oral, transcutánea y pulmonar) y alcanzar localizaciones en el cuerpo que tradicionalmente han sido difíciles, tales como el cerebro. Pueden emplearse diversos tipos de nanoestructuras como vehículos para la administración de fármacos, tanto oralmente como inyectados en sangre. Entre ellas, cabe destacar la utilización de nanopartículas de material cerámico, nanocápsulas, dendrímeros, liposomas o micelas [27, 28, 30, 37].

Estos simplemente son algunos ejemplos en donde los nanomateriales ya son o serán aplicados, su rango de aplicación muy grande y prometen mucho más en el futuro.

2.3. ZnO.

El Óxido de Zinc ha sido investigado alrededor de 1912, con la invención del transistor, de ahí las investigaciones del compuesto ZnO se realizaron, en 1960 las propiedades piezoeléctricas del ZnO fueron descubiertas, lo que llevó a su aplicación en la electrónica en dispositivos de ondas acústicas. El renovado interés del ZnO como material optoelectrónico se ha desencadenado por su conductividad de tipo p, propiedades ferromagnéticas diluidas, transistores de efecto de campo de óxido de película delgada y un progreso considerable en la fabricación de nanoestructuras. El mayor interés de investigación del ZnO es como semiconductor, es un posible semiconductor de banda ancha para dispositivos de emisión de luz [19]. Como vemos la investigación del ZnO no es nueva, sus estudios de parámetros de red datan desde 1935, sus propiedades vibracionales, sus estudios ópticos que iniciaron en 1954 por Mollwo entre muchos más que se realizaron, abarcando diversas áreas; física, química, medicina, industria, etc.

2.3.1. Propiedades del ZnO.

Principalmente una de las características del ZnO es que es soluble en alcohol, en los ácidos y los álcalis, pero poco soluble en agua, debido a la diferencia de electronegatividades entre el Zinc y el Oxígeno su estructura cristalina más estable es la hexagonal tipo wurzita. El óxido de zinc cristalino es termocrómico, es decir posee la capacidad de cambiar de color con respecto a la temperatura. Cambia de blanco a amarillo cuando es calentado, este cambio de color es producido por una pequeña pérdida de oxígeno a altas temperaturas para formar el ZnO no estequiométrico que es de color amarillo [21, 23–26].



Figura 2.6: Polvo de ZnO

2.3.1.1. Estructura cristalina.

El ZnO tiene tres posibles estructuras: wurzita, blenda de zinc cúbico y estructura sal de roca. En mayoría de las circunstancias se encuentra en wurzita hexagonal figura 2.7. Esta estructura se caracteriza por que el ion de Zn esta rodeado tetraédricamente por 4 iones de O y viceversa, a diferencia de otros semiconductores II^b-IV en los cuales existen ambas estructuras; Blenda cúbica de Zn y wurzita hexagonal (tales como ZnS), el ZnO tiene alta preferencia por la estructura wurzita hexagonal, la estructura blenda cúbica de Zn puede, en cierta medida, estabilizarse por crecimiento epixial de ZnO, en sustratos adecuados, mientras que la estructura de sal de roca es estable solo bajo presión [20].

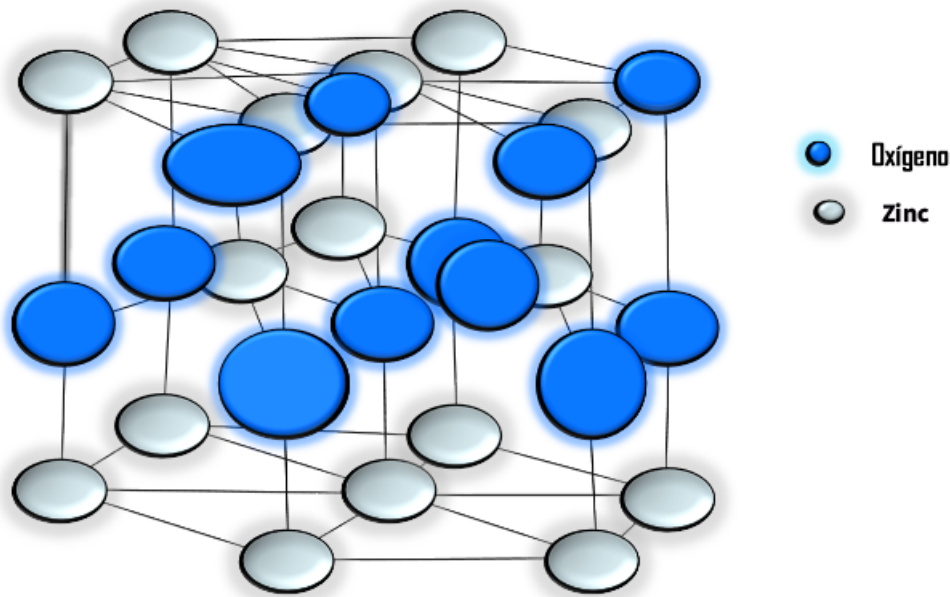


Figura 2.7: Estructura cristalina wurzita del ZnO.

Se ha informado que en la estructura wurzita hexagonal, la carga libre es el factor responsable de expandir la red proporcional a la deformación del mínimo de la banda de conducción. Los defectos del ZnO como las vacantes de oxígeno y defectos extendidos como enhebrar dislocaciones, también aumentan la constante de red [31]. La estructura cristalina wurzita hexagonal es una unión química covalente con hibridación sp^3 . La naturaleza entre los enlaces de los iones de Zn y O es correcta entre covalentes y unión iónica. Debido a la unión iónica del ZnO, la parte inferior de la banda de conducción está formada por los niveles 4s de Zn^{2+} y la banda de valencia por los niveles 2p de O^{2-} . Teóricamente la banda prohibida entre la banda de conducción y valencia es aproximadamente 3.437 eV.

2.3.1.2. Dopaje tipo n y p del ZnO.

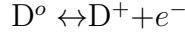
Uno de los problemas de la aplicación del ZnO a dispositivos optoelectrónicos es el dopaje ambipolar. Este problema frecuentemente encontrado en materiales de banda prohibida ancha y ocurre cuando el dopaje es de un tipo, en el caso de la conductividad de tipo n realizada por los electrones en la banda de conducción es muy alta a altas densidades mientras en el tipo p, debido a los huecos en la banda de valencia difícilmente se puede lograr. Los semiconductores como ZnO, ZnSe, CdS o GaN son generalmente del tipo n, mientras que ZnTe es del tipo p.

Similarmente para el dopaje de tipo n y p, nosotros podemos elegir:

- Sustituir Zn con elementos del grupo III; Al, Ga y In (que cuentan con un electrón más, en la capa externa), para el dopaje de tipo n.
- Sustituir Zn por elementos del grupo I; Li, Na o K o elementos del grupo I^b ; Cu y Ag para dopaje del tipo p.

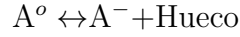
- Sustituir O con elementos del grupo V; N, P o As para dopaje del tipo p.

Se ha demostrado que el Ga, Al y In son buenos donantes cuando se reemplazan el Zn siguiendo la ecuación:



Con D^0 y D^+ como los donadores neutral y ionizado respectivamente. Para superar la concentración de electrones (10^{20} cm^{-3}) son obtenidos en ZnO:Al o ZnO:Ga, que a temperatura ambiente da como resultado un gas degenerado de electrones en la banda de conducción [20, 36].

El problema del dopaje de tipo p de ZnO con Li, Na, K, Cu y Ag es que generalmente son aceptores profundos con energías de ionización de unos pocos cientos de meV, que es mucho más grande que $k_B T$ en temperatura ambiente. Como se muestra en la ecuación siguiente.



Por lo tanto el dopaje con estos aceptores muestra baja conductividad de tipo p [20].

2.3.1.3. Propiedades eléctricas.

Algunos óxidos metálicos presentan una diferencia energética entre las bandas ocupadas y vacías de electrones de tal manera que la conducción solo ocurra cuando se le suministre una energía externa que haga saltar los electrones de una banda a otra, a estos materiales se les llama semiconductores, por ejemplo NiO, Fe_2O_3 y CoO son aislantes a bajas temperaturas, con conductividades inferiores a $10^{-16} (\Omega \cdot \text{cm})^{-1}$, pero en el rango de 250 a 1000 K, la conductividad aumenta de forma lineal desde 10^{-4} hasta $10^{-2} (\Omega \cdot \text{cm})^{-1}$. En muchos materiales cerámicos puede lograrse propiedades semiconductoras por dopaje o por formación de vacantes en la red, tal es el caso de ZnO, TiO_2 , Al_2O_3 y SiC. Hablando del ZnO no dopado, cabe recordar que es un semiconductor de tipo n, que está relacionado con las vacantes de oxígeno, es decir a mayor cantidad de vacantes de oxígeno da como resultado una mayor cantidad de electrones, en la tabla 2.1 mencionamos algunas propiedades eléctricas de wurtzita hexagonal de ZnO [20–22].

Tabla 2.1: Propiedades eléctricas de wurtzita de ZnO.

Parametro	Valor
Constante dieléctrica de frecuencia cero	$\epsilon_0^{\parallel} = 8.8 \pm 0.4$, $\epsilon_0^{\perp} = \pm 0.3$
Permitividad estática relativa	$\epsilon_{st} = 6.51$
Masa efectiva del electrón	0.24
Movilidad del electrón a 300 K para conductividad baja de tipo n	$200 \frac{\text{cm}^2}{\text{Vs}}$
Masa efectiva de la vacante	0.59

2.3.1.4. Térmicas.

El óxido de zinc cuenta con una elevada conducción térmica, un alto punto de fusión pero un bajo coeficiente de dilatación, son propiedades que permitieron ser aplicado en la industria, actualmente el ZnO se utiliza en la industria del caucho, los cuales son sometidos a condiciones extremas, que implica flexiones y distorsiones, el ZnO además de disminuir la temperatura del proceso, proporciona en ciertos casos unos trabajos de compresión menores, su alta conductividad no solo se aprovecha para disipar calor en el caucho debido a las variaciones de presión, si no también acelera la vulcanización. Otra ventaja que nos proporciona el ZnO es que aplicado en la industria de la cerámica, por su bajo coeficiente de dilatación reduce las roturas sobre los productos [22].

2.3.1.5. Ópticas.

La aplicación de los semiconductores en la optoelectrónica recae en su habilidad de emitir o detectar luz. Si un fotón de mayor o igual energía a la banda prohibida incide en un semiconductor, éstos pueden excitar a un electrón de la banda de valencia a la banda de conducción, en este proceso el fotón es adsorbido y un hueco de electron par es creado. En el proceso inverso un electrón de la banda de conducción regresa a la banda de valencia y se recombina con el hueco generando un fotón. Las propiedades ópticas de un semiconductor están conectadas con sus propiedades intrínsecas y extrínsecas, tales como la fotoluminucencia, catoluminucencia, electroluminucencia. En particular las nanoestructuras 1D de ZnO han atraído la atención por la posibilidad de desarrollar dispositivos a nanoescala. El espectro fotoluminuciente del ZnO, normalmente consiste en una emisión de UV y algunas bandas de visible esto debido a impurezas [20].

El óxido de zinc es blanco a la luz visible y negro a la luz ultravioleta, característica importante en sus propiedades, luminiscentes, fotoconductoras, fotoquímicas y fotovoltaicas. Debido a su índice de refracción ($n=2.00$) ofrece un mayor poder cubriente contra agentes atmosféricos y que adsorbe el UV emitido por el sol.

El óxido de zinc es generalmente blanco, pero presenta cambios al ser calentado o al contener impurezas, el ZnO cambia de color blanco a amarillo cuando se calienta a 300°C , debido al desplazamiento térmico de la banda de adsorción en la región visible. Tal desplazamiento térmico puede ser responsable del cambio a verde azulado del ZnO a 900 o 1000°C [22].

2.3.1.6. Químicas.

El ZnO es un compuesto anfótero y soluble tanto en ácidos y bases fuertes como en disoluciones de sales de amonio. Debido a su alta reactividad, el óxido de zinc forma un gran número de derivados tanto orgánicos como inorgánicos. En soluciones ácidas, el óxido de zinc se adiciona para elevar el pH o formar compuestos de Zn solubles en agua. En algunas ocasiones el ZnO neutraliza productos provenientes de la descomposición de ácidos

2.3.2. Aplicaciones.

El ZnO es un compuesto multifuncional, como ya vimos anteriormente gracias a su gran variedad de propiedades es utilizado en una gran cantidad de áreas. Por ejemplo en los adhesivos mejora la resistencia al agua y al envejecimiento. Las cintas quirúrgicas e industriales llevan hasta 30% de ZnO, por su fuerte resistencia al agua, el ZnO sirve como aislante eléctrico, es muy usado en pinturas exteriores, revestimientos, y esmaltes. El ZnO es utilizado en cremas contra quemaduras, bloqueador solar, barra de labios, polvos higiénicos, y en una gran variedad de productos farmacéuticos y cosméticos. A continuación presentamos algunas otras aplicaciones y usos que tiene el ZnO [22].

- Abrasivos: Para producir un silicato complejo; duro y resistente al agua.
- Agricultura: ZnO constituye una fuente neutra de zinc para el control de enfermedades que afectan a las plantas.
- Agente blanqueador: El ZnO ha demostrado ser un catalizador perfecto en conjunto con peróxido de hidrógeno.
- En el cemento-asbesto: Mejora la apariencia y duración de los materiales.
- Cementos dentales: Además sirve como paliativo y agente antibacterial para el tratamiento de caries dentales.
- Cerámica: Utilizado en vidrios, cristales, lentes, bombillas, etc; disminuye su punto de fusión eleva su resistencia química, proporciona elasticidad y bajo coeficiente de dilatación.
- Tratamiento de aguas residuales: El ZnO forma un precipitado pesado, que las clarifica por eliminación de la materia en suspensión.

2.4. Cebolla (*Allium Cepa*).

Allium Cepa, comúnmente conocida como **cebolla**, es una planta herbácea bienal perteneciente a la familia de las Alliaceae, de la especie *Allium* es de las más cultivadas como alimento. La cebolla es una hortaliza de gran importancia socioeconómica, alimenticia y medicinal a nivel mundial, siendo algunos de los mayores productores China, India, EEUU, Turquía, Pakistán. Es importante saber que la cebolla se conoce desde cinco siglos antes de Cristo (a.C.), en Egipto entre 1,500 hasta 3,200 a.C. y formaba parte de su dieta [41].

2.4.1. Botánica.**Tabla 2.2:** Taxonomía Cebolla.

Sub. Reino	Embriofita
División	Fanerógama
Sub División	Angiosperma
Clase	Monocotiledónea
Orden	Liliales
Familia	Alliaceae
Genero	Allium
Especie	Allium Cepa L.

La semilla consta de un tegumento seminal, endospermo rico en carbohidratos de carbono, proteína y grasa rodeando el embrión representando la décima parte de la simiente, cuando la semilla germina, brota una raíz primaria junto al cotiledón que emerge hacia la superficie. El sistema radicular de la cebolla, consta de 20 a 200 raíces, con una media de 80, las raíces se renuevan constantemente, es decir las primeras raíces que se generan durante la germinación de la semilla, las cuales mueren gradualmente formándose nuevas raíces. La cebolla presenta dos diferentes tallos, un tallo verdadero situado en la base de los bulbos, de donde brotan las yemas, las hojas y las raíces y el otro tallo que brota del escape floral. Las de la cebolla están constituidas por un parte basal. Las hojas son cilíndricas, huecas, y algunas veces cerosas. Las hojas constan de dos partes, el limbo y la vaina. Por último cuando son óptimas las condiciones de fotoperiodo y temperatura, se inicia la formación y desarrollo del bulbo. Este período conlleva el engrosamiento de las vainas y el amacernamiento de sustancias nutritivas [41].



Figura 2.8: Estructura de la planta de la cebolla, en donde vemos todas partes mencionadas anteriormente.

2.4.2. Composición Química.

Hablando de la composición de la cebolla, hay que destacar que no contiene almidón ni oligosacáridos, la cebolla es rica en ácidos orgánicos y sus sales como el citrato, malato y oxalato pueden llegar hasta 0.7 mg/100 g. El sabor de la cebolla viene determinado por los ácidos y azúcares que contiene, pero está dominado por los compuestos organosulfurados que se presentan en la descomposición de los sulfóxidos de S-alquénil-Lcisteína presentes en el bulbo. En la tabla 2.3 vemos la composición nutricional de la cebolla.

Tabla 2.3: Composición nutricional de la cebolla, en una porción de 100 grs.

Energía(Kcal)	23
Proteínas(g)	1.4
Lípidos totales(g)	0.2
Hidratos de carbono(g)	3.5
Fibra(g)	1.0
Agua(g)	93.9
Calcio(mg)	114
Hierro(mg)	1.5
Sodio(mg)	220
Fósforo(mg)	46
Tiamida(mg)	0.04
Rivoflavina(mg)	0.04
Equivalentes niacina(mg)	0.4
Folatos(μg)	16

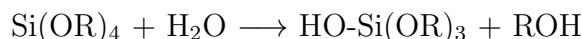
2.4.3. Usos y aplicaciones.

Para todos es evidente el uso de la cebolla como acompañante de diversos platillos alrededor del mundo, la cebolla se utilizaba como alimento y como medicamento en el antiguo Egipto. La cebolla se usaba como antídoto ante el envenenamiento por mordedura de serpiente, después de que está era sumergida en cerveza. Desde la antigüedad a la cebolla se le han atribuido propiedades beneficiosas para la circulación y el corazón. Las cebollas fueron utilizadas en entierros egipcios, se creía que el fuerte olor de la cebolla les devolvería la vida, otro uso excepcional que daban a la cebolla era su utilización para la momificación [46].

2.5. Proceso Sol-Gel.

Un coloide es una suspensión en la cual la fase dispersa es tan pequeña ($\sim 1 - 1000$ nm) que las fuerzas gravitacionales son insignificantes y las interacciones son dominadas por fuerzas de corto alcance, tales como la atracción de Van der Waals y cargas superficiales. Un *Sol* es una suspensión coloidal de partículas sólidas en un líquido. Un *aerosol* es una suspensión coloidal de partículas sólidas en un gas. Una *emulsión* es una suspensión de gotas de líquido en otro líquido. Todos estos tipos de coloides pueden ser usados para generar polímeros y partículas a partir de los cuales se pueden hacer materiales cerámicos los cuales son no metálicos e inorgánicos. En el Sol-Gel los precursores para la preparación de un coloide consiste en un elemento metal o metaloide rodeado por varios ligaduras (no incluyendo otro metal o metaloide). Por ejemplo el precursor como el óxido de aluminio Al_2O_3 se le incluyen sales inorgánicas tales como $Al(NO_3)_3$ y orgánicos compuestos como $Al(OC_4H_9)_3$. Lo anterior es un ejemplo de **Alcóxido**, la clase de precursores más utilizados en proceso Sol-Gel. Los alcóxidos metálicos son populares precursores porque ellos reaccionan fácilmente con el agua, esta reacción es llamada hidrólisis, porque el ion

hidroxil se une con el átomo de metal, como se ve en la siguiente ecuación [38].



R representa un protón o otra ligaduras (Si R es un Alquil, $\bullet\text{OR}$ es un grupo alcoxi) y ROH es un alcohol; la barra (-) es usado para indicar un enlace químico.

Por último un *Gel* es una red porosa tridimensional, formada por interconexión de partículas solidas en un medio. Por lo tanto, un *gel* es un esqueleto sólido que encierra una fase líquida continua. Los *gel* pueden ser formados desde partículas *sol*, cuando las fuerzas atractivas hacen que se adhieran entre sí de tal forma que formen una red.

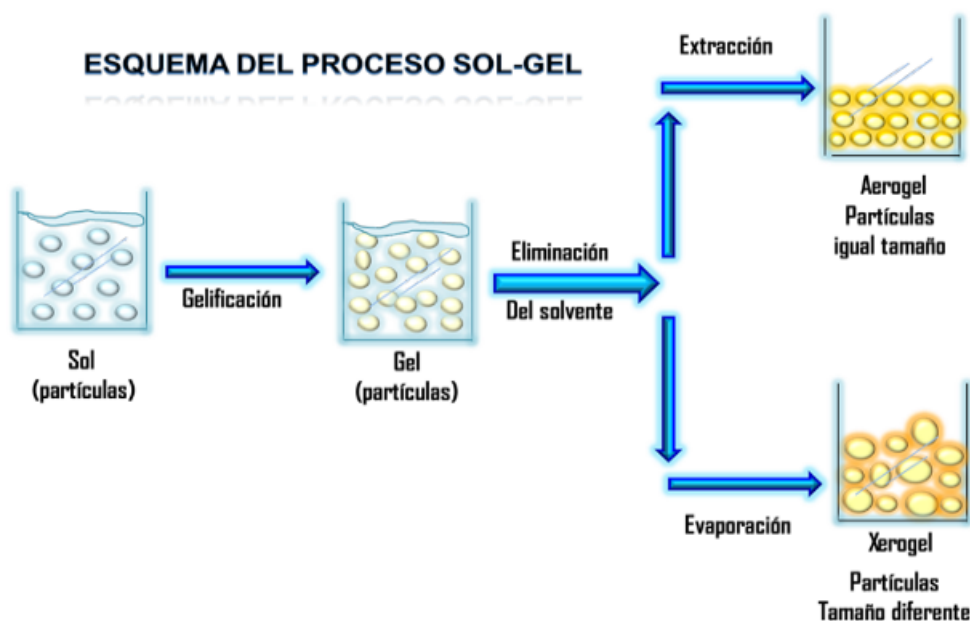


Figura 2.9: Proceso del Sol-Gel.

En la actualidad el proceso Sol-Gel es una prometedora forma para la inmovilización, estabilización y encapsulamiento de moléculas biológicas tales como enzimas, anticuerpos, microorganismos y fármacos. Las matrices obtenidas por este método son químicamente inertes, hidrofílicas y de fácil síntesis, además de poseer alta resistencia mecánica, y estabilidad térmica. El proceso Sol-Gel se utiliza para preparar materiales poliméricos tales como soporte y catalizadores. El método se divide en dos etapas; la primera en el uso de alcóxidos metálicos como precursores del óxido final los cuales reaccionan a través de una reacción de hidrólisis seguida de policondensación [38, 39].

En la figura 2.9 podemos ver de manera general el proceso *Sol-Gel*. En el sol, se forma micelas suspendidas en el líquido, las cuales van aumentando de tamaño en función del tiempo y en un sistema de agitación constante, hasta la formación del gel, este es un sistema polimérico que presenta una apariencia gelatinosa y cuando se seca a una temperatura de aproximadamente 70°C , se forma un polvo que aún conserva algunas propiedades y características del gel; sin embargo, al tratar el producto a una temperatura superior

a 300°C existe una contracción considerable de la red cristalina, estabilizando al gel. Cuando se dan tratamientos térmicos entre 800°C y 1000°C, el xerogel puede perder sus propiedades textuales (área, porosidad, tamaño de partícula, etc.) y se obtiene una cerámica. La formación de partículas uniformes, requiere de tiempos prolongados y de un sistema estable para obtener un monolito. La inmersión de un soporte en el sol durante la reacción de hidrólisis da como producto una película delgada del sólido delgado, esta película actúa comúnmente como membrana y tiene la capacidad en condiciones extremas de acidez y basicidad a temperaturas mayores de 500°C. Cuando se dan tratamientos térmicos, la película delgada se vuelve más densa [38–40].

2.5.1. Ventajas.

A continuación se mencionaran algunas de las ventajas del proceso *Sol-Gel*.

- Mejor homogeneidad y pureza a partir de las materias primas.
- Bajas temperaturas de preparación.
 - Ahorra energía.
 - Minimiza la pérdida por evaporación.
 - Minimiza la contaminación por el aire.
- Nueva fase cristalina desde sólidos no cristalinos.
- Mejor control micro estructural de las partículas.
- Distribución de tamaño de poro bien definido.

2.6. La piel humana.

La piel es la cubierta externa del cuerpo humano y uno de los órganos más importantes del mismo tanto por tamaño como por sus funciones, figura 2.10. La piel separa al organismo del medio ambiente externo y al mismo tiempo, permite su comunicación con él mismo. Es una envoltura completa sin soluciones de continuidad, ya que en las regiones donde se encuentran los orificios naturales del organismo, la piel se transforma paulatinamente en una mucosa.

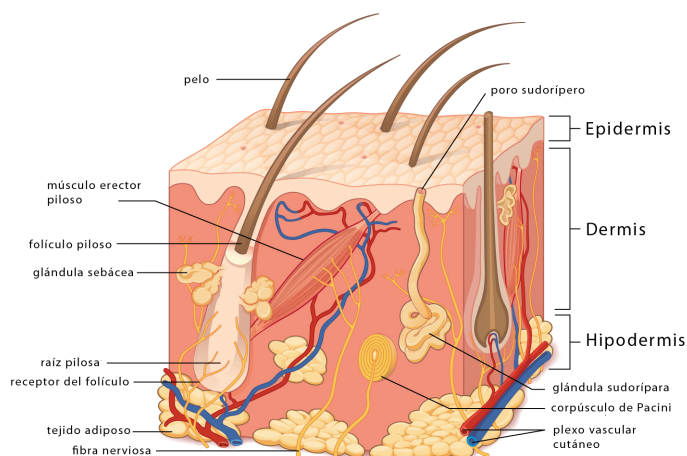


Figura 2.10: Piel humana.

La piel es un órgano de gran tamaño, el mayor del organismo, ya que tiene una superficie de alrededor de 2 m^2 (depende de la altura y peso de la persona) y un peso de 4 kg, lo que supone aproximadamente el 6% del peso corporal total. Desde afuera hacia dentro, se distinguen tres capas de tejido, cuyo origen embriológico es totalmente distinto, perteneciendo cada capa a una capa embriológica diferente [49]:

- La epidermis.
- La dermis o corion.
- El tejido subcutáneo o también denominado hipodermis o subcutis.

2.6.1. Anatomía de la piel.

2.6.1.1. La epidermis.

(La capa exterior de la piel) tiene una capa externa de células muertas, figura 2.10. Estas células están siendo destruidas y reemplazadas constantemente por la afluencia de nuevas células desde el interior. En la parte más interna de la epidermis se produce pigmento llamado Melanina.

2.6.1.2. La dermis.

Está compuesta por una red de colágeno, fibras elásticas, nervios, grasa, vasos sanguíneos y las bases de las glándulas sudoríparas y de los folículos pilosos, figura 2.10. Su función es proveer a la epidermis de nutrientes, resistencia mecánica y defender al organismo de posibles infecciones.

2.6.1.3. La hipodermis.

También llamada subcutis o tejido subcutáneo es la capa más interna y gruesa de la piel, figura 2.10. Es una red de tejido conectivo, las células específicas de almacenamiento

de grasa (adipocitos) rellenan los espacios de esta red. Las mujeres tienen más adipocitos en la hipodermis que los hombres, estos suplen de energía, aíslan y también protegen contra posibles daños.

2.6.2. Función de la piel en el cuerpo humano.

La piel sana es una barrera contra agresiones mecánicas, químicas, tóxicas, calor, frío, radiaciones ultravioletas y microorganismos patógenos. Además, la piel es esencial para el mantenimiento del equilibrio de fluidos corporales actuando como barrera ante la posible pérdida de agua (pérdida transcutánea de agua), el mantenimiento del equilibrio térmico y la transmisión de una gran cantidad de información externa que accede al organismo por el tacto, la presión, temperatura y receptores del dolor. Es más, prueba de que la piel juega un papel muy importante en nuestra función de relación es que exteriorizamos nuestro estado emocional por la piel: nos sonrojamos, palidecemos, nuestro pelo se eriza y emanamos olor (feromonas).

2.6.2.1. Cicatrización.

Producida una herida, acontece un conjunto de procesos biológicos que utiliza el organismo para recuperar su integridad y arquitectura, que se conocen como proceso de cicatrización y que involucra 3 fases:

- Fase inflamatoria: Entre el primer y segundo día. Se caracteriza por una respuesta vascular y otra celular, manifestadas por vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y aparición de leucocitos, formándose una costra que sella la herida. Durante este período, el tejido no recupera una fuerza de tensión apreciable y depende únicamente del material de sutura para mantener su posición.
- Fase de fibroplasia (o de migración/proliferación): Entre el tercer y decimocuarto día. En este período aparecen los fibroblastos (células germinales del tejido fibroso) que van a formar el tejido de granulación, compuesto por sustancia fundamental y colágeno. Además, ocurre recanalización de los vasos linfáticos y se forman capilares sanguíneos.
- 3. Fase de maduración: Se extiende entre el 15º día hasta que se logra la cicatrización completa (6 meses a un año). El principal evento fisiológico es la epitelización y el aumento progresivo de la fuerza tensil de la piel (hasta 70 % a 80 % de la fuerza original). Posteriormente ocurre la remodelación del colágeno y la regresión endotelial, traducida clínicamente por disminución del color cicatrizal.

2.6.2.2. Tipos de cicatrización.

Existen 3 maneras de cicatrización según el período y la forma en que ésta ocurra.

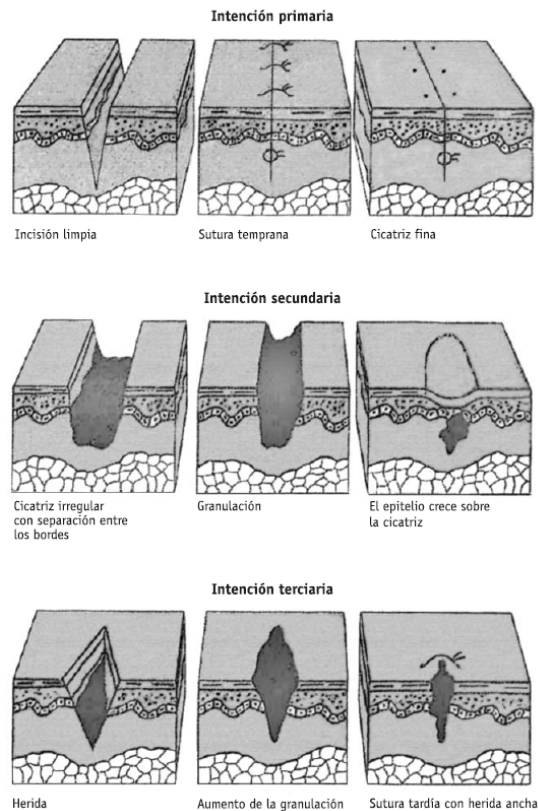


Figura 2.11: Tipos de cicatrización.

1. Cicatrización primaria o por primera intención.
Los tejidos cicatrizan por unión primaria, cumpliendo así las siguientes características:
 - Mínimo edema.
 - Sin secreción local.
 - En un tiempo breve.
 - Sin separación de los bordes de la herida.
 - Con mínima formación de cicatriz.
2. Cicatrización secundaria o por segunda intención.
Cuando la herida no se afronta por falta de una atención oportuna o por indicación médica (heridas muy sucias), se lleva a cabo un proceso de cicatrización más prolongado y más complicado. La herida cicatriza desde las capas profundas y desde sus bordes. Habitualmente se forma tejido de granulación que contiene miofibroblastos y la herida cierra por contracción. El proceso de cicatrización es lento y generalmente deja una cicatriz poco estética.
3. Cicatrización terciaria o por tercera intención (cierre primario diferido).
Este es un método seguro de reparación en heridas muy contaminadas o en tejidos muy traumatizados. El cirujano realiza un aseo prolijo de la lesión y difiere el cierre

para un período que va desde el tercer al séptimo día de producida la herida, de acuerdo a la evolución local, asegurando así un cierre sin complicaciones.

2.6.2.3. Tipos de cicatrices.

- Cicatriz hipertrófica: es una lesión fibrosa, eritematosa, levantada y pruriginosa que se forma dentro de los bordes iniciales de una herida, habitualmente en un área de tensión. Suelen tener un patrón de regresión espontánea, aunque sea parcial y tiene poca tendencia a la recidiva post extirpación quirúrgica.
- Cicatriz queloidéa: es una lesión con aspecto tumoral, color rojo-rosado o púrpura y a veces hiperpigmentada. Los contornos están bien demarcados, pero son irregulares, sobrepasando los márgenes iniciales de la herida. El epitelio sobre la lesión es delgado y puede presentar áreas focales de ulceración. Puede presentar prurito y dolor. Raramente desaparece en forma espontánea y la recidiva es muy frecuente post extirpación quirúrgica.
- Retracción patológica: la contracción de la herida es un proceso normal mediante el cual la lesión disminuye de tamaño, pero en esta situación causa “contractura” en piel de articulaciones, en el cuello, las manos, especialmente secundario a quemaduras.
- Cicatrización insuficiente: la cicatrización puede ser mínima o inestable e incluso ausente, constituyendo una herida crónica [49–52].

Capítulo 3

Metodología

3.1. Optención del extracto de *Allium Cepa*.

- **Recolección:** Se selecciono material vegetal de la cebolla, en la zona de Puebla, escogiendo material sano y utilizando la parte de interés, correspondiente al bulbo de la cebolla.
- **Lavado y secado:** Se limpio con abundante agua el bulbo de la cebolla. Para el secado se corto la cebolla en rodajas y separando los aros, para colocarlos sobre papel en un sitio plano, a temperatura ambiente. Se dejo secar durante 7 días en ese estado. Se limpiaron los aros de cebolla con hipoclorito de sodio a una concentración de 80 ppm, por último se procedio a pesar el material obteniendo 25.945 g de muestra vegetal, la cual es una cantidad representativa para la extracción.
- **Extracción:** Se acondicionó el área para la instalación del extractor Soxhlet, utilizando como solvente etanol, como se puede ver en la figura 3.1.
- Se repite el proceso de extracción en Soxhlet 3 veces.
- Posteriormente se coloca el extracto en el rotavapor a 70°C a vacío, para extraer el solvente, obteniendo al final una muestra concentrada en un 80 %.



Figura 3.1: Equipo Soxhlet montado en el laboratorio de Química General.

La obtención del extracto a partir de Ac-80, en resumen y diagrama de flujo, se presenta en el siguiente esquema.

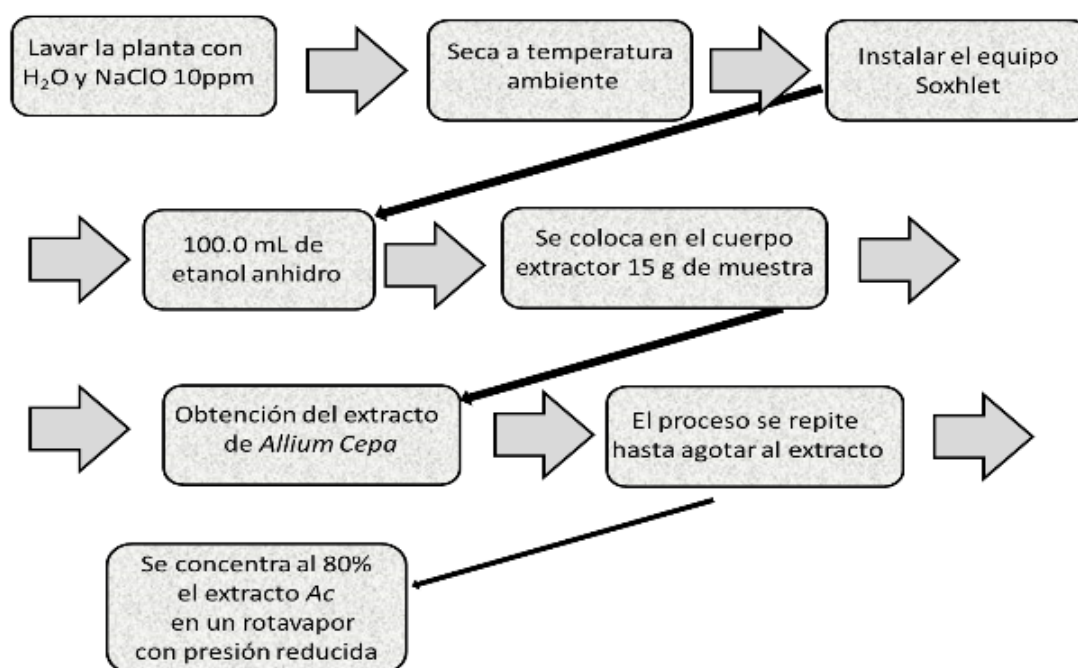









Figura 3.2: Diagrama de la obtención del extracto de Ac-80.

3.2. Pruebas Fitoquímicas al extracto Ac-80.

En las pruebas fitoquímicas se tomó 5.8 mL de extracto de Ac-80 diluido en 11.2 mL de etanol (grado reactivo ACS, 99.5 % de Sigma-Aldrich). Posteriormente se tomaron pequeñas cantidades de volumen (lo que indica el manual) para cada prueba fitoquímica en la identificación de las sustancias activas que presenta el extracto de Ac-80, como: alcaloides, taninos, quinonas, flavonoides, lactonas, terpenos y esteroides. Dichas pruebas son estrictamente cualitativas. La tabla 3.1 muestra los resultados obtenidos en las pruebas fotoquímicas.

Tabla 3.1: Resultados fitoquímicos del extracto alcohólico de *Allium cepa*. Donde: (-) Ausencia del metabolito analizado, (+) Presencia del metabolito analizado, (++) Turbidez definida, reacción positiva. (+++) Precipitado, reacción positiva.

Metabolito	Ensayo	Resultado	Figura
Flavonoides	Shinoda	Sin coloración probablemente presencia de Chalconas, Auronas	
Taninos	FeCl ₃	++ Cambio de coloración ligeramente naranja	
Alcaloides	Meyer-Wagner	- Turbidez	
Vincristina	Vincristina	- Sin cambio de coloración	
Vinblastina	Vinblastina	- Presencia de un precipitado insoluble en ácido clorhídrico	
Lactonas	Baljet	- Cambio de coloración Un poco rojizo	
Quinonas	Borntrager	- Cambio de coloración Un poco rojizo	

De acuerdo a las pruebas fitoquímicas del extracto de *Allium cepa*, se puede observar, mayor presencia de esteroides, seguido por taninos y lactonas.

3.3. Síntesis de nanomaterial de ZnO-40.

En un sistema de reflujo con agitación constante se preparó una solución con 50 mL de alcohol etílico (grado reactivo ACS, 99.5 % de Sigma-Aldrich), 10 mL de agua destilada y 1 g de polivinilpirrolidona 50 000 (Sigma-Aldrich). A una temperatura de 40°C de reflujo, se agregó (a la solución) 5.0 g de óxido de zinc (98 % de Sigma-Aldrich). Posteriormente, se elimina el solvente (agua y alcohol) en un rotavapor con presión reducida. El nanomaterial obtenida se etiqueto como ZnO-40.



Figura 3.3: Equipo utilizado en la síntesis del nanomaterial ZnO-40.

3.4. Síntesis de nanomaterial de Ac/ZnO-3-40.

La obtención de nanomatrices de Ac/ZnO-3-40, se realiza el mismo procedimiento del punto 3.3; la única diferencia es la adición de 3 mL del extracto concentrado de Ac-80 en la solución inicial de 50 mL de etanol, 10 mL de agua destilada y 1 g de polivinilpirrolidona de 50 000 dalton. Después se sigue la metodología del paso 3.3. El nanomaterial obtenido se rotula con el nombre de Ac/ZnO-3-40.



Figura 3.4: Obtención del nanomaterial Ac/ZnO-3-40.

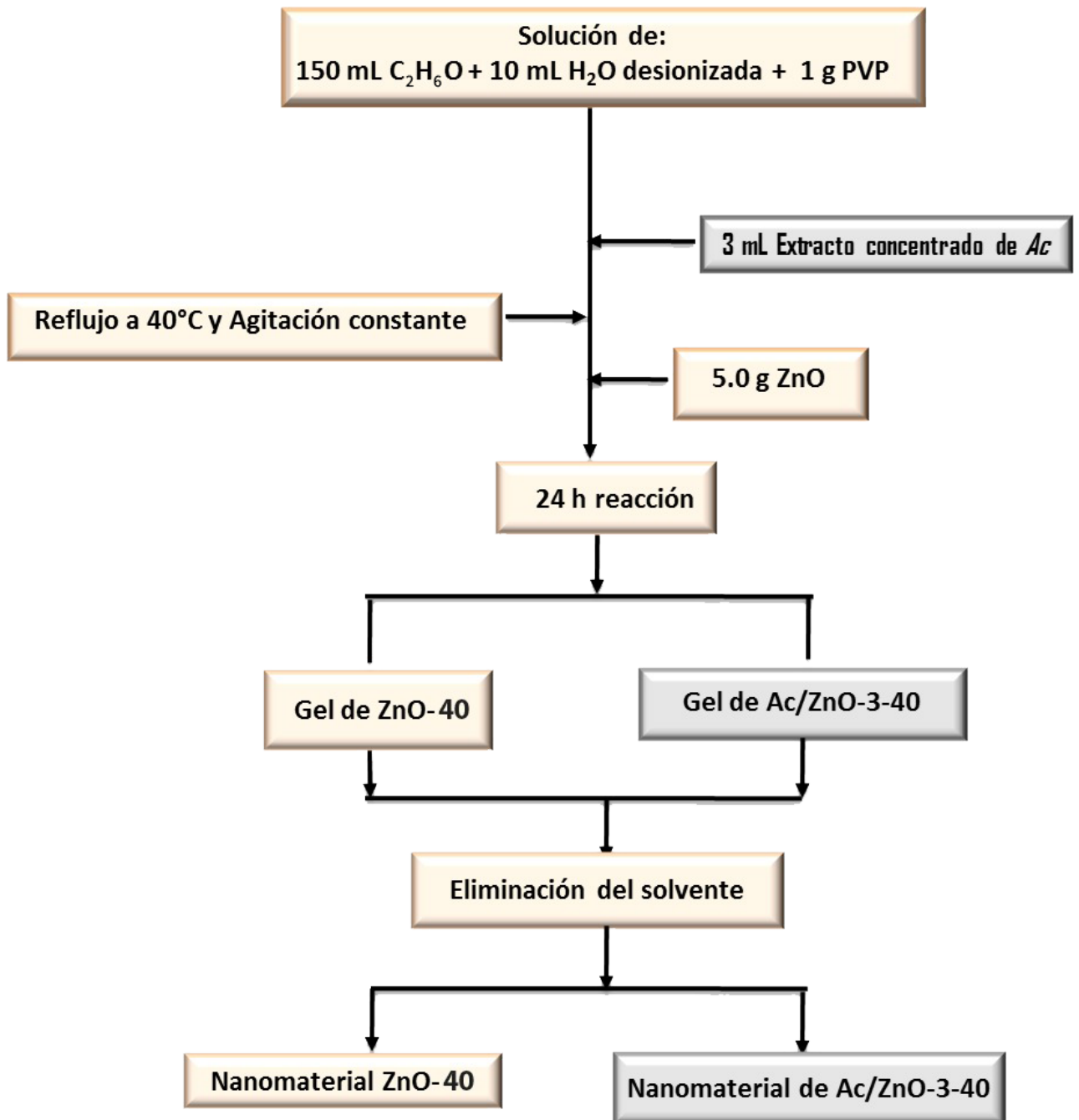


Figura 3.5: Diagrama para la síntesis de los nanomateriales ZnO-40 y ZnO-3-40.

3.5. Técnicas de caracterización.

3.5.1. Espectroscopia IR.

La espectroscopía de infrarrojo puede brindar información acerca de los grupos funcionales de moléculas de estructura desconocida. Dicha molécula absorberá la energía de luz infrarroja cuando esta energía incidente sea igual a la necesaria para que se de una transición vibracional de la molécula, en pocas palabras las molécula comienza a a vi-

brar de determinada manera gracias a la energía suministrada. La caracterización de los nanomateriales obtenidos, se realizó con ayuda de un espectrofotómetro Infrarrojo con transformada de Fourier, VERTEX 70, Bruker. Como se ve en la figura 3.5.



Figura 3.6: Espectrofotómetro FTR.

3.5.2. Difracción de Rayos-X.

La difracción de Rayos-X es una técnica esencial para la caracterización de sólidos y la identificación de fases cristalinas. En principio, los cristales de un sólido, con un conjunto de planos atómicos en cierta orientación, tienen la propiedad de difractar los rayos X en un ángulo determinado de acuerdo a la distancia entre los planos. La determinación de las fases cristalinas del nanoreservorio obtenido se realiza mediante un Difractómetro de Rayos X (DRX) 08-DISCOVER, BRUKER, con una intensidad de corriente de 40 mA y una tensión de 40 Kv, empleando radiación de Cu-K α de longitud de onda de 1.54 . La intensidad fue determinada escaneando por pasos en el intervalo de 2θ entre 5° a 90° con un tamaño de paso de 0.005° y un tiempo de incidencia de 1 segundo.



Figura 3.7: Difractómetro de Rayos X (DRX).

3.5.3. Microscopía electrónica de barrido (SEM).

En esta técnica se utiliza para determinar la textura que presenta el nanomaterial sintetizado, también nos da la información del tamaño promedio, es capaz de producir

imagenes de alta resolucion de la superficie de una muestra utilizando interacciones de electrón-materia. Se utiliza un haz de electrones en lugar de luz para formar imagenes.



Figura 3.8: Equipo SEM.

Capítulo 4

Discusión de resultados.

4.1. Espectroscopia FTIR.

El espectro de infrarrojo correspondiente al extracto concentrado de cebolla al 80 % (Ac-80 %), se presenta en la figura 4.1

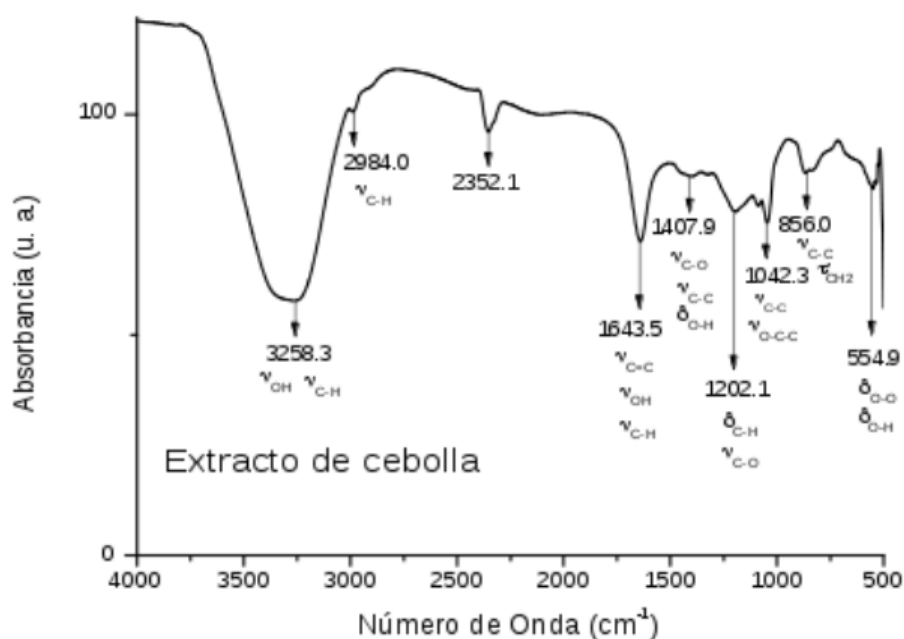


Figura 4.1: Espectro de IR del extracto concentrado al 80 % de Ac.

Los espectros del extracto de Ac-80 muestran un modo de absorción en 3258.3 cm^{-1} tipo alargamiento de los grupos hidroxilos (ν_{O-H}) asignados a los grupos hidroxilos (OH^-) del solvente y de la molécula de los taninos. Hacia 2984.0 cm^{-1} , se localizan los modos de vibración tipo alargamiento (ν_{Csp^2-H}) de los grupos C-H metilos y metilenos, así como el modo de vibración del CH_3 fuera de fase degenerada δ_{CH_3} . La banda de absorción en 1643.5 cm^{-1} , representa a los modos de vibración del tipo flexión (ν_{OH}) de los solventes

y a la deformación δ_{HOH} del agua coordinada, así como el modo de vibración (ν_{C-C}). A 1407.9 cm^{-1} se localizan las vibraciones de tipo alargamiento simétricas ν_{COO-} y el modo de vibración de doblaje de deformación fuera de fase degenerado $\delta_{CH_3}^{as}$. La banda localizada en 1202.1 cm^{-1} de absorción es asignada al modo de vibración tipo alargamiento de los grupos C-C (ν_{C-C}), y C-O (ν_{C-O}) asignada al monómero. Las bandas ubicadas en 1042.3 cm^{-1} corresponden al modo de vibración (ν_{CH_2}) tipo balanceo, así como también se le asocia al modo de vibración (ν_{O-C-C}). Hacia regiones de baja energía del espectro infrarrojo en 856.0 cm^{-1} se ubica el modo de vibración (γ_{O-H}) y (γ_{C-H}), de doblaje fuera del plano. Las bandas de absorción ubicadas en 554.9 cm^{-1} el modo de doblaje fuera del plano (γ_{C-H}) correspondiente a las olefinas.

Los espectros de IR de los nanomateriales ZnO-40 y Ac/ZnO-3-40 se muestran en la figura 4.2.

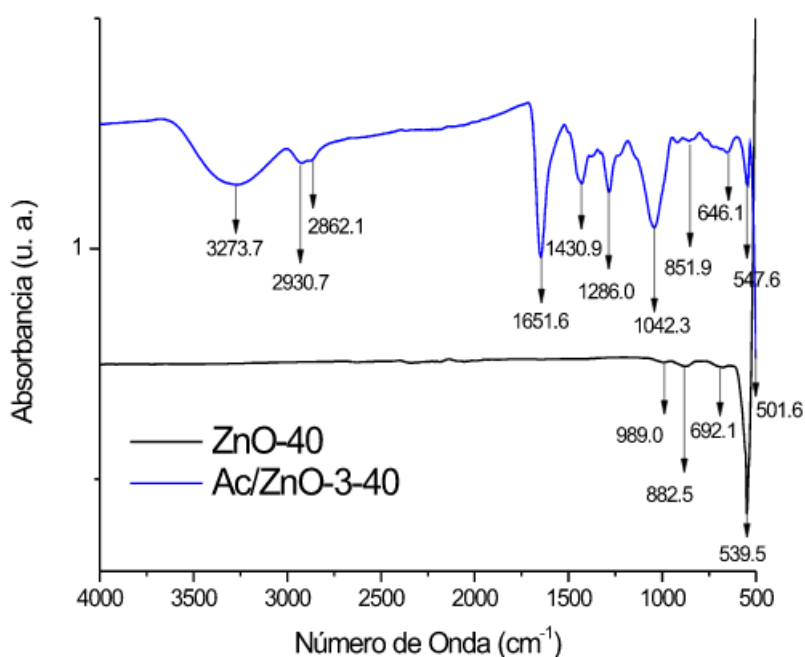


Figura 4.2: Grafica de la espectroscopia IR de ZnO-40 y Ac/ZnO-3-40.

El espectro de FTIR del nanoreservorio ZnO-40 muestra tres bandas de absorción de intensidad baja tipo flexión: en 989.0 cm^{-1} , 882.5 cm^{-1} y 692.1 cm^{-1} , que corresponden a los modos de vibración γ_{C-H} de las especies de C-H del alcohol y del polímero PVP; y al modo de vibración γ_{OH} del grupo oxhidrilo del alcohol y agua. La banda de vibración en 692.1 cm^{-1} se le asigna el modo de vibración de tensión τ_{CH_2} , correspondiente a los metilenos ($-CH_2 - CH_2-$) del polímero PVP.

Hacia 539.5 cm^{-1} ; se ubica el modo de vibración de tipo flexión (ν_{Me-O}), de las interacciones metal-oxígeno de los grupos Zn-O⁵¹⁻⁵⁸.

El espectro de IR del nanomaterial del óxido de zinc que contiene el extracto concentrado al 80 % de Allium cepa (Ac/ZnO-3-40), presenta una banda de vibración en 3273.7 cm^{-1} , que es asignada al modo de vibración del tipo alargamiento ν_{O-H} asignados a los grupos hidroxilos (OH^-), del alcohol y agua; así como al modo de vibración (ν_{C-H}) de las especies aromáticas de la moléculas de taninos condensados, flavonoides del extracto

de Allium cepa. En 2930.7 cm^{-1} se localizan los modos de vibración tipo alargamiento en fase: ($\nu_{C_{sp2-H}}$) de los grupos C-H de los metilos ($-CH_3$) y metilenos ($-CH_2-CH_2-$), así como del modo de vibración del CH_3 en fase δ_{CH_3} . En 2862.1 cm^{-1} , se ubican los mismos modos de vibración respecto a la banda de absorción en 2930.7 cm^{-1} , pero son modos de vibración fuera de fase o degenerados. Ambos modos de vibración (2930.7 cm^{-1} y 2862.1 cm^{-1}) corresponde a los hidratos de carbono y del polímero PVP.

La banda de absorción en 1651.6 cm^{-1} , representa a los modos de vibración ($\nu_{C=C}$), del tipo flexión (ν_{OH}), ($\nu_{C_{sp3-H}}$), (ν_{C-O}) y (ν_{C-O-O}), y a la deformación δ_{HOH} de las moléculas de los taninos condensados, flavonoides y saponinas, así como el modo de vibración (ν_{C-C}) y el modo de vibración ($\nu_{C=O}$) de las quinonas. El modo de vibración ubicado en 1430.9 cm^{-1} y la banda de absorción en 1286.0 cm^{-1} , corresponde a las vibraciones de tipo flexión: simétricas ν_{COO}^- , ν_{C-H} y deformación tipo tijera δ_{CH_3} . La banda de vibración localizada en 1042.2 cm^{-1} corresponde al modo de vibración (ν_{CH_2}) tipo balanceo, al modo de vibración (ν_{O-C-C}) y al modo de tensión-deformación (γ_{O-H}) correspondiente a los grupos OH^- de las moléculas que conforman el extracto de componentes Allium cepa. Hacia 851.9 cm^{-1} y 646.1 cm^{-1} , que corresponden a los modos de vibración γ_{C-H} de las especies de C-H del alcohol y del polímero PVP; y al modo de vibración γ_{OH} del grupo oxhidrilo del alcohol y agua. En 547.6 cm^{-1} se ubican los modos de vibración de doblaje fuera del plano (γ_{C-H}) de las olefinas, de tensión-deformación (γ_{O-H}) y las vibraciones metal-oxígeno (ν_{Zn-O}); (ν_{Fe-O}) y (ν_{Cu-O}).

De forma similar a los espectros que corresponden al extracto concentrado de Allium cepa al 80 % y al espectro del nanomaterial de ZnO. Los modos de vibración de alargamiento, flexión, deformación y torsión del nanomaterial de Ac/ZnO-3-40 se encuentran ubicados entre los modos de vibración que corresponde a los nanomateriales de ZnO y a Ac/ZnO-3-40. Esto se puede deber a la interacción del extracto de Ac-80 en la superficie del nanomateriales de ZnO.

4.2. Difracción de Rayos X (DRX).

La figura 4.3, muestra los difractogramas de los nanomateriales de ZnO-40 y Ac/ZnO-3-40. En el análisis se usaron los factores atómicos de dispersión par los átomos neutros de “International Tables for X-Ray Crystallography”.

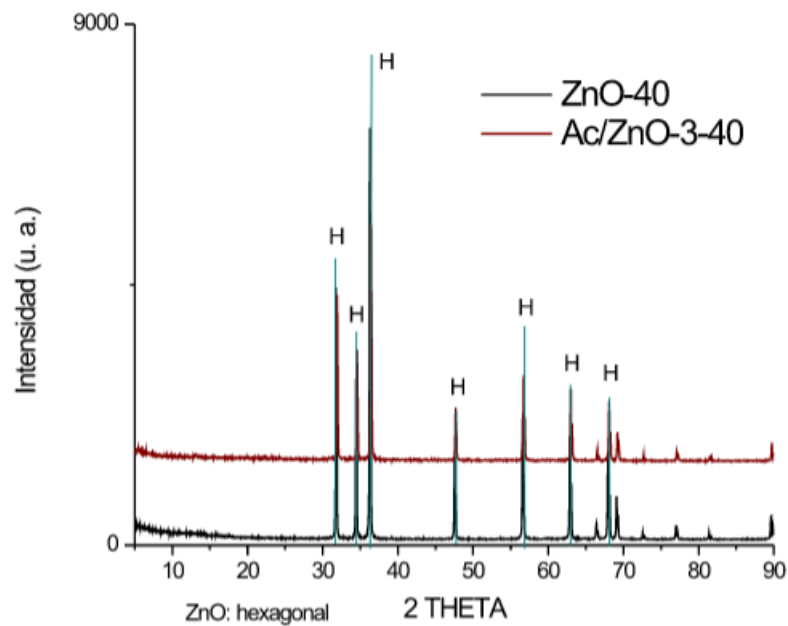


Figura 4.3: Difractogramas de DRX de los nanomateriales de ZnO-40 y Ac/ZnO-3-40.

De acuerdo al difractograma de la figura 4.3, se observan que ambos nanomateriales (ZnO-40 y Ac/ZnO-3-40) presentan una estructura cristalina, de acuerdo a los patrones de difracción teóricos expresados en 2θ igual a 31.8, 34.6, 36.4, 47.7, 56.5, 62.9 y 68.0. La fase que indican las magnitudes de 2θ es del tipo hexagonal para el ZnO (para ambos nanomateriales).

El difractograma del nanomaterial Ac/ZnO-3-40 presenta bandas de intensidad menor respecto al difractograma del nanomaterial ZnO-40, lo que puede significar que el extracto de Allium cepa se encuentra interaccionando en la malla del ZnO-40. Los datos cristalográficos para la celda hexagonal del ZnO son: $Pc6/mmc$ y $a_1=a_2=a_3=266.47 \text{ \AA}$ y $c = 494.69 \text{ \AA}$; $\alpha = \gamma = 90^\circ$ y $\beta = 120^\circ$.

4.3. Microscopía electrónica de barrido(SEM).

El nanomaterial de ZnO-40 presenta una morfología estructural cristalina hexaédrica. En la micrografía de la figura 4.4, se observan prismas que de acuerdo al estudio de DRX pueden ser hexaédricos de diferente tamaño. Los más grandes presentan un tamaño promedio de 356 nm (largo). Los más pequeños presentan una dimensión en promedio de 89 nm. De acuerdo a la escala nanométrica de los materiales, la estructura de ZnO si corresponde a un nanomaterial.

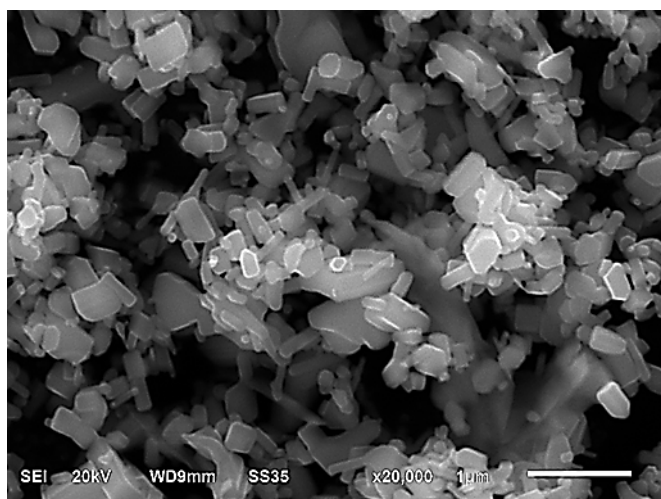


Figura 4.4: Micrografía del nanomaterial de ZnO-40.

La micrografía del nanomaterial de Ac/ZnO-3-40 de la figura 4.5, se observan aglomerados cristalinos de partículas hexagonales con un diámetro promedio de 100 nm. La presencia del extracto concentrado de *Allium cepa* al 80 % en la malla del ZnO-40 modifica la textura del ZnO-40, de cristales hexagonales bien definidos a cristales más pequeños en forma compacta.

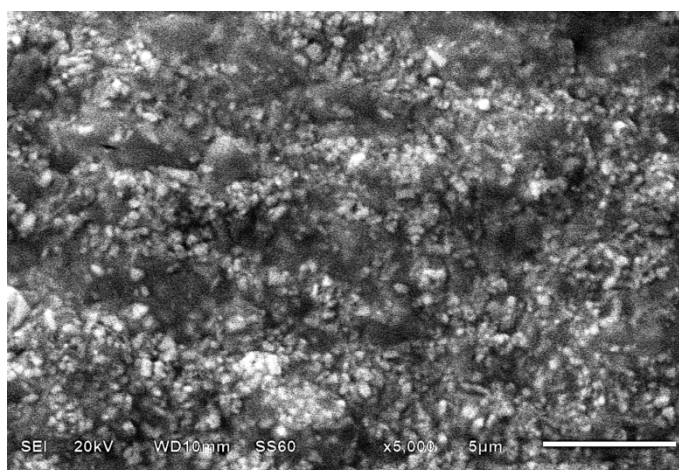


Figura 4.5: Micrografía del nanomaterial de Ac/ZnO-3-40.

Por lo tanto, la presencia de los taninos condensados en la malla del ZnO-40, modifican la textura de la nanomaterial hacia la tendencia de una forma amorfa, posiblemente por la concentración utilizada (150 mg) de taninos condensados, estos se pueden localizar en la superficie como en el volumen del ZnO-40, aumentando el tamaño promedio de la partícula de 89.0 nm (ZnO-40) a 100 nm (Ac/ZnO-3-40). e

4.4. Espectroscopía de Energía Dispersiva(EDS).

El resultado por SEM-EDS muestra de forma semicuantitativa el porcentaje de cada elemento en masa y atómico presente en los nanomateriales de ZnO-40 y Ac/ZnO-3-40.

El ZnO-40 presenta un porcentaje en masa de oxígeno de 20.21 y de zinc de 79.79, estos resultados nos llevan a la estipulación de una fórmula empírica para el nanomaterial de óxido de zinc es: $ZnO_{1,6}$ respecto a la fórmula estructural del ZnO, como lo muestra la tabla 4.1. Indicando que existe un incremento de oxígeno del orden de 0.6 % en masa, debido a que el nanomaterial de ZnO-40 se encuentra hidroxilado.

Tabla 4.1: EDS del ZnO.

Elemento	Masa(%)
Oxígeno (O)	20.21
Zinc (Zn)	79.79
Total	100 %

Respecto al nanomaterial de Ac/ZnO-3-40, se observa la presencia en masa de carbono en un porcentaje de masa de 21.51 y una disminución en el porcentaje en masa del oxígeno de 19.08 y de zinc en un 59.42 %. Por lo tanto, se puede establecer la presencia del extracto concentrado de Allium cepa al 80 %, de acuerdo a la presencia en masa del carbono, como se observa en la tabla 4.2.

Tabla 4.2: EDS del Ac/ZnO-3-40.

Elemento	Masa(%)
Oxígeno (O)	19.08
Zinc (Zn)	59.41
Carbono (C)	21.51
Total	100 %

Capítulo 5

Resultados del efecto de regeneración epidérmica con nanomateriales de Ac/ZnO-3-40 en un modelo de ratas.

5.1. Evaluación del control del peso de los animales tratados con nanomateriales.

La regeneración tisular es un proceso complejo, que trabaja con una gran variedad de células que componen la sangre, el sistema inmunológico y tejidos promoviendo la reparación del daño realizando procesos inflamatorios y de reparación. para observar el proceso de cicatrización se trabajo con un modelo de ratas adultas sanas, generando un daño en la dermis, de diametro de 2.0 cm, las cuales fueron sometidas a diferentes tratamientos; lesión (Se dejo la herida sin aplicar algún medicamento), ZnO (Se aplico directamente a la herida ZnO en polvo), Extracto (Fue aplicado el extracto de Allium Cepa directamente a la herida.), ZnO-Extracto (Se aplico el nanomaterial dopado con Allium Cepa a la herida). Se observo una afectación en el peso de los modelos; como un indicador de estres en respuesta a la lesión. En la Figura 5.1 observamos los cambios del peso con respecto a su tratamiento durante el periodo de 15 días.

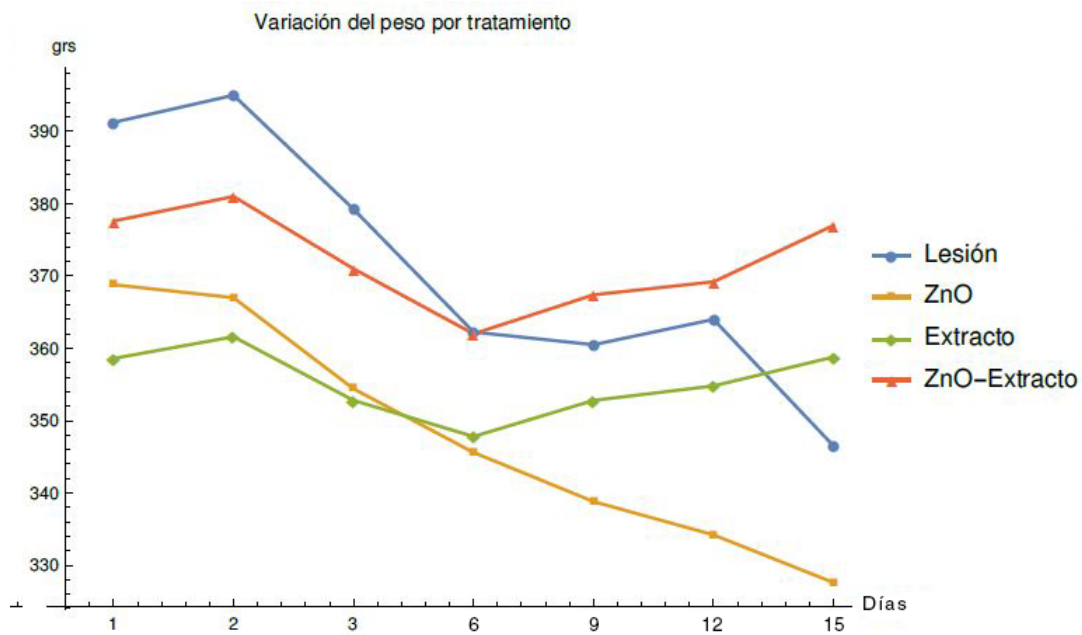


Figura 5.1: Gráfica de los cambios del peso promedio de los modelos durante 15 días por tratamiento, observando la disminución de peso en los modelos con solo ZnO, y un comportamiento similar en el Extracto y ZnO-Extracto. El peso de las ratas vario entre 450 g y 320 g, con una lesión de 2.0 cm en su espalda. Los datos graficados corresponden a la media \pm el ESM. (ANOVA de una vía).

5.2. Evaluación de la recuperación dérmica de las ratas tratadas con nanomateriales.

La anterior parte nos da un indicio de la salud de las ratas adultas durante sus respectivos tratamientos, para demostrar efecto cicatrizante del nanomaterial ZnO con extracto de *Allium Cepa*, se determino el porcentaje de recuperación dérmica de la lesión por medio de la ecuación:

$$\%RD = \frac{H_i - H}{H_i} \times 100$$

Con H_i como el tamaño de la herida al día 0 y H como el tamaño de la herida con forme trascurren los días como se ve en la figura 5.2.

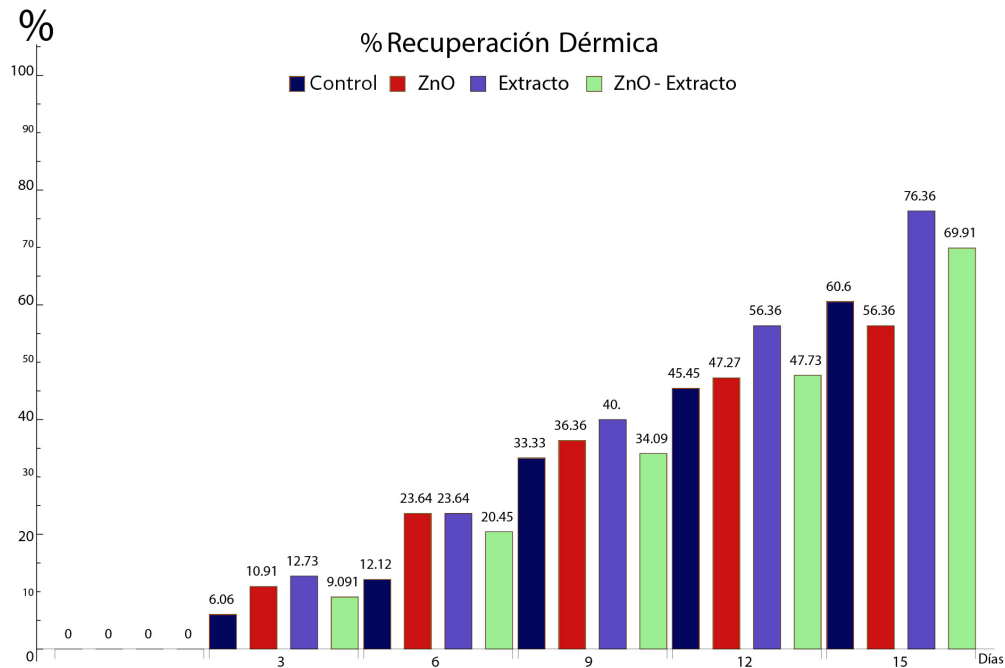


Figura 5.2: Evaluación de la actividad cicatrizante de los tratamientos. La actividad cicatrizante se evaluó por medio del porcentaje de recuperación dérmica de la lesión de cada tratamiento cada tres días por 15 días.

Para los anteriores resultados realizaremos una Tabla de ANOVA de una vía y los contrastes correspondientes, para responder las siguientes preguntas.

1. ¿Hay realmente diferentes resultados para cada tratamiento?
2. ¿Como es la lesión con respecto a los demás tratamientos?
3. ¿Quien es mejor ZnO contra Extracto y Extracto-ZnO?
4. ¿Que resulta mejor Extracto o el ZnO-Extracto?

Para responder a la primera pregunta, proponemos nuestras siguientes hipótesis, que tenemos que probar.

$$H_0: \tau_1 = \tau_2 = \tau_3 = \tau_4 = 0 \quad \forall \tau_i$$

La aplicación de los diferentes tratamientos no influye en la recuperación dérmica.

$$H_1: \tau_i \neq \tau_j \text{ para algún } \tau_i, \text{ con } i \neq j$$

La recuperación dérmica de los modelos cambia con respecto a los diferentes tratamientos.

Para resolver esto realizaremos la tabla de ANOVA de una vía.

Tabla 5.1: Tabla de ANOVA de una vía.

Fuentes de Variación	Suma de Cuadrados (SS)	Grados de libertad	Media de Cuadrados	F_0
Tratamiento	$SS_{trat}=0.2546$	3	$MS_{trat}=0.08486$	$F_0=4.3$
Error	$SS_{error}=0.3950$	20	$MS_{error}=0.01975$	
Total	$SS_{total}=0.6496$	23		

Con los datos proporcionados de la tabla de ANOVA, pondremos a prueba la hipótesis nula, utilizando un estadístico de Fisher, con un $\alpha=0.05$ como se ve en la Figura 5.3 (a).

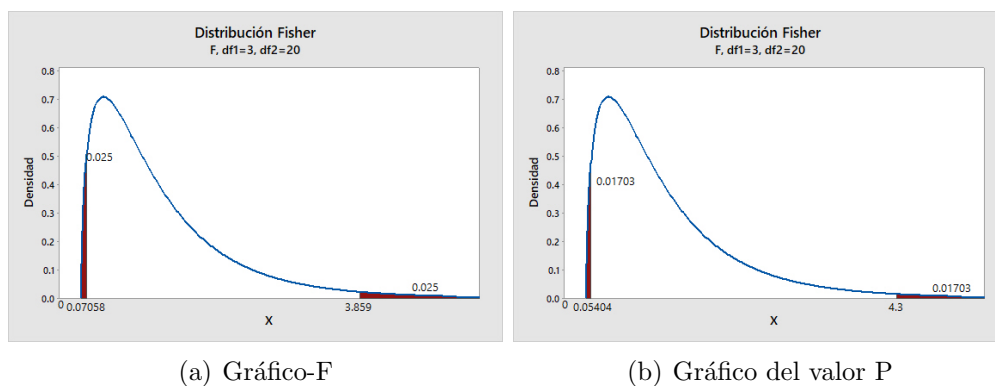


Figura 5.3: Gráficos Fisher, en donde (a) nos muestra el intervalo de aceptación con un $\alpha = 0,05$, En (b) tenemos el valor P de F_0 .

En la figura 5.3 (a) nos muestra el intervalo de aceptación que va de $(0.07058, 3.859)$, mientras que nuestro valor $F_0=4.30$ no se encuentra dentro de este intervalo, en la figura 5.3 (b) se observa el valor de $P=2(0.01703)=0.03406 < \alpha = 0.05$, con esta información concluimos que:

H_0 no es válida; Los distintos tratamientos que se aplicarán a las heridas, afecta en su proceso de cicatrización.

Sabiendo que realmente los tratamientos generan distintos resultados con un $\alpha = 0,05$, procedemos a contrastar cada uno de los tratamientos, utilizando las medias del tamaño de la herida al día 15:

2. Lesión vs demás tratamientos.

$$C_1 = \bar{y}_1 - \frac{1}{3}(\bar{y}_2 + \bar{y}_3 + \bar{y}_4)$$

$$C_1 = 0.3333 - \frac{1}{3}(0.4 + 0.1333 + 0.21666) = 0.08333$$

Observando el resultado de C_1 vemos que la lesión es mayor en valor que los otros tratamientos, eso quiere decir los demás tratamientos son mejores cicatrizantes que simplemente la lesión, algo que hay que notar que el valor del contraste aunque nos dice que hay diferencia no es tan grande.

3. Para el caso de ZnO vs extracto y ZnO-Extracto, realizamos un procedimiento similar en el contraste. $C_2 = \bar{y}_2 - \frac{1}{2}(\bar{y}_3 + \bar{y}_4) = 0.4 - \frac{1}{2}(0.1333 + 0.21666)$

$$C_2=0.22517$$

El resultado del contraste $C_2 = 0.22517$ nos dice que el tratamiento de ZnO es menos eficaz que los dos tratamientos; Extracto y ZnO-extracto.

4. Por último veremos que tratamiento es mejor entre extracto vs ZnO-extracto.
 $C_3 = \bar{y}_3 - \bar{y}_4 = 0.1333 - 0.21666 = -0.08336$.

Para el resultado de C_3 podemos decir con el resultado que el tratamiento con Extracto de Allium Cepa es más eficaz que ZnO-Extracto.

5.3. Evaluación cualitativa del efecto cicatrizante de los nanomateriales.

Para observar de forma más evidente el efecto cicatrizante del nanomaterial ZnO con el extracto de Allium Cepa se capturaron imágenes de la lesión a lo largo del tratamiento. Las imágenes muestran la reparación tisular de los modelos de rata adulta con su respectivo tratamiento como se ve en la figura 5.4.

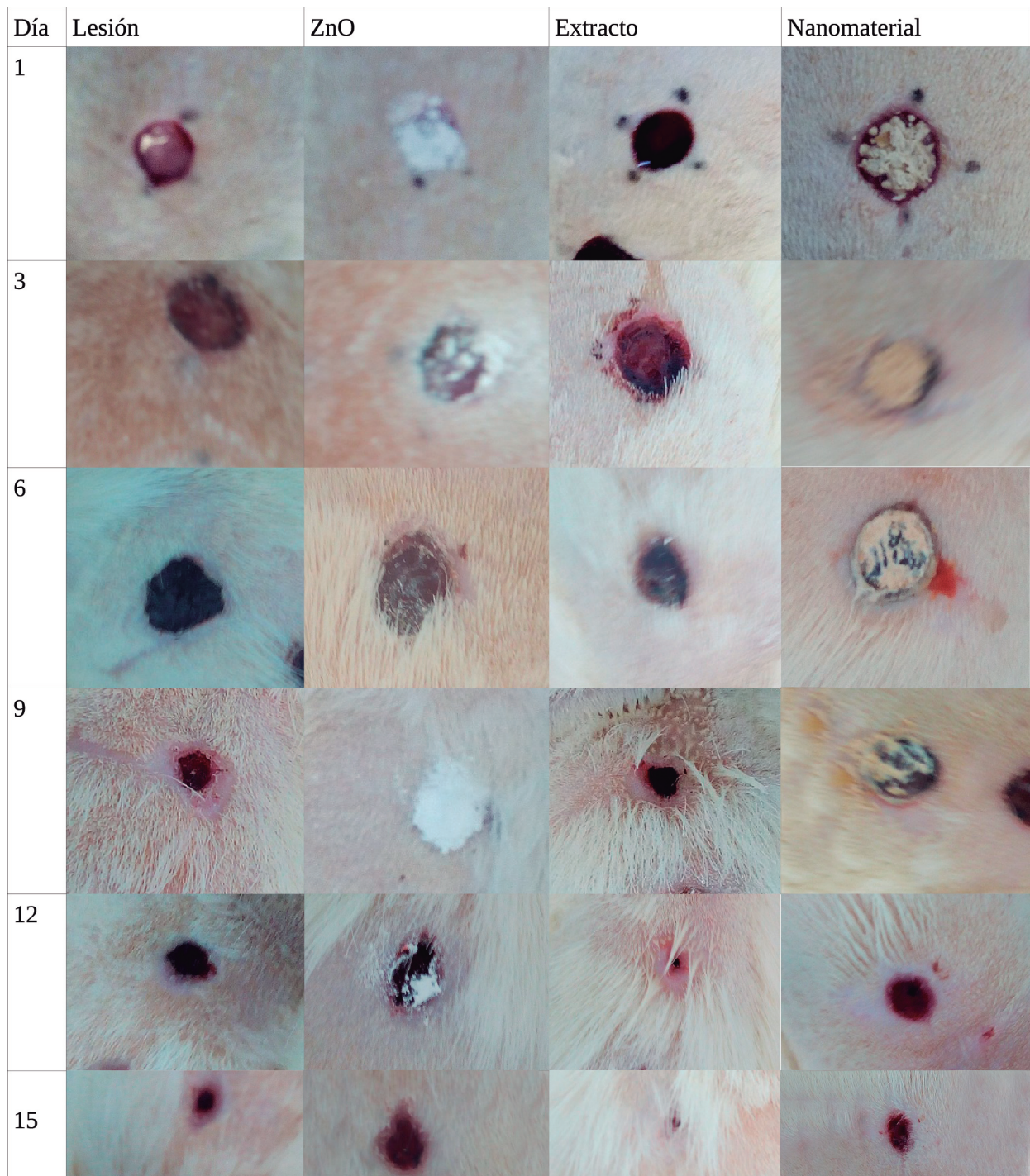


Figura 5.4: Fotos de la actividad cicatrizante de los tratamientos. La actividad cicatrizante de la lesión de cada tratamiento cada tres días por 15 días.

5.4. Discusión.

La evaluación cicatrizante en un lesión en nuestro modelo animal, nos indica que la forma farmacéutica de las nanomatrices podría liberar de forma prolongada extracto de

Allium Cepa. Hay que resaltar que el zinc es el segundo metal más abundante en el cuerpo humano y se encuentra presente en todas las células y secreciones del cuerpo. Forma parte de más de 70 metaloenzimas presentes en el organismo como son las polimerasas de DNA y RNA, transcriptasas inversas, proteasas y más de 300. Por lo que el Zn, es esencial para la actividad de muchas enzimas involucradas en la cicatrización, por ser un acelerador, precursor y cofactor del mecanismo de señalización en fibroblastos, células endoteliales y en la angiogénesis de la placa queratinosa que bloquea la herida. proteínas [43, 44].

Por otro lado se ha reportado que los productos farmacéuticos en base a la cebolla son muy demandados para la cicatrización y para mejorar la apariencia de las heridas. El ingrediente activo; la quercetina ha demostrado en estudios *in vitro* que sirve para disminuir la proliferación de fibroblastos, la inflamación, la deposición de la matriz extracelular y estabilizar a los mastocitos [47].

Los resultados aportan evidencia de recuperación dérmica con nanomatrices de ZnO con Allium Cepa, vemos una mejoría en comparación con los tratamientos de ZnO, y la lesión por lo cual podemos comprobar que las nanomatrices de ZnO contienen extracto de Allium Cepa. Comparando las nanomatrices con el extracto, vemos que los resultados favorecen al extracto, debido a la concentración que es mayor, por lo que acelera el efecto de cicatrización, pero hay que tener en cuenta que al ser un extracto con componentes orgánicos tiene una vida útil corta ya que se degrada perdiendo todas sus propiedades. Es importante resaltar que en todos los casos se superó el 50 % de recuperación dérmica, los que nos da un indicio de la salud de los modelos animales fue buena de principio a final, y podemos que las variaciones de peso no fueran bruscas, aunque se presentaron casos, en los que los animales presentaron síntomas de estrés.

Las propiedades de la cebolla eran conocidas y ocupadas por las antiguas civilizaciones, sirviendo como un antiséptico y cicatrizante natural, y con el ZnO como encapsulador las propiedades se potencializan. Se propone este nanomaterial como una alternativa farmacoterapéutica en el tratamiento de lesiones, ya que su obtención resulta más barata, la administración se realiza de manera controlada y la vida útil es mayor.

5.5. Conclusiones.

La hipótesis presentada en este trabajo es verdadera o positiva, porque el nanomaterial de ZnO-40 encapsula al extracto de Ac-80, de acuerdo a los resultados de EDS.

El objetivo general y los objetivos particulares se lograron y están expresados en las conclusiones siguientes.

- Se obtuvo el extracto concentrado de Ac al 80 %, sugiriendo la utilización del equipo Soxhlet y rotavapor a presión reducida.
- Se sintetizaron nanomatrices de ZnO encapsulando al extracto de Ac-80 a través del proceso sol-gel.
- Se caracterizó el extracto de Ac-80, los nanomateriales de ZnO-40 y Ac/ZnO-3-40 tomando el conjunto de sus principios activos como base de su identificación a través, FTIR, DRX, SEM y EDS.

- Las nanomatrices ejercieron un efecto de cicatrización por cierre de primer grado en un modelo de rata macho, cepa wistar, normoglicémicas con una lesión de 1.5 cm a nivel de lomo a partir del primer día de la aplicación del nanomaterial. Para el tercer día el control mostro una reducción 6.06 %, el ZnO del 10.91 %, el extracto del 12.73 %, mientras que el extracto-ZnO mejoro en 9.091 %, para el día 6 de tratamiento el control se redujo en un 12.12 %, el ZnO redujo en 23.64 %, el extracto en 23.64 %, por ultimo el extracto-ZnO redujo la lesión en 20.45 %, para el día 12 despues de la aplicación de los correspondientes tratamientos el control se redujo en 45.45 %, el ZnO en 47.27 %, el extracto en 56.36 %, y el extracto-ZnO redujo la lesión en un 47.73 %, para el día 15 el control se redujo en un 60.6 %, el ZnO en 56.36 %, el extracto en un 76.36 % mientras que el extracto-ZnO redujo la lesión en un 69.91 %.

5.6. Perspectivas del trabajo.

De acuerdo a los resultados obtenidos en este trabajo de investigación, se proponen las siguientes perspectivas:

- Realizar más caracterizaciones físicas de los nanomateriales ZnO-40 y Ac/ZnO-3-40 para tener un estudio más certero y completo de las propiedades fisicoquímicas de los nanomateriales estudiados.
- Variar la concentración del extracto de Ac-80, para establecer la concentración mínima requerida en volumen del extracto, que presenta la actividad de regeneración tisular.
- Realizar un gel del extracto de Ac-80 con la concentración estudiada y con la mínima concentración establecida efectiva en la regeneración tisular.
- Estudiar el efecto de regeneración celular de las nanomatrices de ZnO-40 y Ac/ZnO-3-40 en heridas y quemaduras muy leves en seres humanos.

Bibliografía

- [1] BBC MUNDO(6 noviembre 2016), *Cómo la asombrosa copa de Licurgo demuestra que los romanos fueron pioneros en nanotecnología*, Disponible en <http://www.bbc.com/mundo/noticias-37790157>
- [2] XATAKA CIENCIA(20 Agosto 2015), *Cuando la nanotecnología se utilizaba en la Antigüedad sin saberse*, Disponible en <https://www.xatakaciencia.com/nanotecnologia/cuando-la-nanotecnologia-se-utilizaba-en-la-antigüedad-sin-saberse>.
- [3] ESTER S CACHO(9 de Abril del 2017), *Los artistas de la Antigüedad ya usaban nanotecnología*, Disponible en <https://esterscacho.wordpress.com/2017/04/09/artistas-antigüedad-nanotecnologia/>
- [4] MÓNICA LUNA(21 de Junio del 2012), *Los mayas y la nanotecnología*, El Mundo, Disponible en <http://www.elmundo.es/elmundo/2011/06/16/nanotecnologia/1308212180.html>
- [5] M. EN I. FELIPE DIAZ DEL CASTILLO RODRIGUEZ, *Lectura de Ingenieria Introducción a los nanomateriales*, UNAM, Cuautitlan Izcalli 2012.
- [6] VLADIMIR POKROPIVNY, *Introduction to nanomaterials and nanotechnology*, University of Tartu, Tartu 2007. pag.16-18
- [7] ÖZGÜR, Ü. ALIVOV YA., I. LIU, C. TEKE, A. RESHCHIKOV, M. A. DOGAN, S. AVRUTIN, V. CHO, S.J., (2005). *A comprehensive review of ZnO materials and devices. Journal of Applied* ,
- [8] D. P. NORTON, Y. W. HEO, M. P. IVILL, K. IP, S. J. PEARTON, M. F. CHISHOLM, AND T. STEINER, *ZnO: growth, doping and processing*
- [9] ERIC BLOCK, *Garlic and Other Alliums: The Lore and the Science*, Albany, New York USA, pag. 1-5
- [10] ERIC BLOCK, *Garlic and Other Alliums: The Lore and the Science*, Albany, New York USA, pag. 12-15
- [11] J.L. BREWSTER , *Onions and Other Vegetable Allium*, 2nd Ed. pg 4-5, 20-21
- [12] H. D. RABINOWITCH, L CURRAH, *Allium Crop Science: Recent Advances* CABI Publishing, New York USA 2002 pg 21-24

- [13] BINNIG G., ROHRER H. (1986). *Scanning tunneling microscopy.*, IBM Journal of Research and Development 30
- [14] *Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties.* Royal Society and Royal Academy of Engineering. July 2004.pag 4-5
- [15] VLADIMIR POKROPIVNY, *Introduction to nanomaterials and nanotechnology*, University of Tartu, Tartu 2007. pag.14-16
- [16] RODOLFO RODRÍGUEZ BARACALDO, JOSÉ MARIA CABRERA MARRERO, JOSÉ ANTONIO BENITO PÁRAMO, *Studing the Hall-Petch effect regarding sub-micrometer steel(0.6 % C)*, 2011
- [17] VLADIMIR POKROPIVNY, *Introduction to nanomaterials and nanotechnology*, University of Tartu, Tartu 2007. pag.29-40
- [18] R. JOHN BOSCO BALAGURU, *Quantum size effect, electrical conductivity and Quantum trasport* Sastra University
- [19] KLAUS ELLMER, ANDREAS KLEIN, BERND RECH, *Transparent Conductive Zinc Oxide Basics and Applications in thin Film solar cells*, Springer
- [20] XIAO WEI, YI YANG, *ZnO Nanostructures and their Applications*, Pan Stanford Publishing.
- [21] V. V. SHVALAGIN, A. L. STROYUK, S. Y. KUCHMII, *J.Nanoparticle Research*, pag427, 2007.
- [22] L. F. VERDEJA, P. GARCÍA COQUE, M. A. HUERTA NOSTI, *El óxido de zinc: propiedades y aplicaciones* Dpto. de Ciencias de los Materiales e Ingeniería Metalúrgica. Escuela de Minas, Universidad de Oviedo.
- [23] C. LI, G. FANG, FUHAISU, G. LI, X. G. WU, X. Z. ZHAO, *Nanotech.* 16, 3740, 2006.
- [24] H. J. KIM, C. H. LEE, D. W. KIM, G. C. YI, *Nanotech.* 17, S327, 2006.
- [25] J. H. SHIN, J. Y. SONG, H. M. PARK, *Materials Letters* 63, 145, 2009.
- [26] Z. CHEN, L. GAO, J. CRYST, *Growth* 293, 522, 2006.
- [27] GUOZHONG CAO, *Nanostructures and Nanomaterials Synthesis, Properties and applications*, Univerty of Washington, USA, Imperial College Press
- [28] M. REZA MOZAFARI, *Nanomaterials and Nanosystems for Biomedical Applications*, Monash University, Victoria Australia, Springer
- [29] K.T. RAMESH, *Nanomaterials Mechanics and Mechanisms*, Baltimore USA, Springer
- [30] MICHAEL GIERSING, GENNADY B. KHOMUTOV, *Nanomaterials for application in Medicine and Biology*, Springer

- [31] U. OZGUR, Y. I. ALIVOV, C. LIU, A. TEKE, M. A. RESHCHIKOV, S. DOGAN, V. AVRUTIN, S. J. CHO, H. MORKOC, *J. Appl. Phys.* pag98, 041301 (2005).
- [32] K. VANHEUSDEN, W. L. WARREN, C. H. SEAGER, D. R. TALLANT, J. A. VOIGT, B. E. GNADE, *J. Appl. Phys.* pag79, 7983 (1996).
- [33] M. GOPPERT, F. GEHBAUER, M. HETTERICH, J. MUNZEL, D. QUECK, C. KLINGSHIRN, *J. Lumin.* pag72-4, 430 (1997).
- [34] M. JOSEPH, H. TABATA, T. KAWAI, *Jpn. J. Appl. Phys.* 38, L1205 (1999).
- [35] T. YAMAMOTO, H. KATAYAMA-YOSHIDA, *Jpn. J. Appl. Phys.* 38, L166 (1999).
- [36] M. GOPPERT, F. GEHBAUER, M. HETTERICH, J. MUNZEL, D. QUECK, C. KLINGSHIRN, *J. Lumin.* pag72-4, 430 (1997).
- [37] PROYECTO NANO-SME, *Aplicaciones Industriales de la nanotecnología*, Universidad de Oviedo.
- [38] C. JEFFREY BRINKER, GEORGE W. SCHERER, *Sol-Gel Science The Physics and Chemistry Sol-Gel Processing*, Academic Press, INC
- [39] (Noviembre, 2012) *Materiales CERAMICOS. Síntesis SOL-GEL* Disponible en <http://www6.uniovi.es/usr/fblanco/Tema4.MaterialesCERAMICOS.SintesisSOL.GEL.pdf>
- [40] HIROMITSU KOZUKA, *Sol-Gel Processing*, Kluwer Academic Publishers
- [41] MEDINA JEOVANNI 2008. *Cebolla: guía técnica*. Instituto Dominicano de Investigaciones Agropecuarias y Forestales (IDIAF). Santo Domingo, DO. 64p.
- [42] CABEZA HERRERA E.A., ZUMALACÁRREGUI RODRIGUEZ J.M., FERNÁNDEZ TRABANCO B., MATEO OYAGÜE J., *Propiedades de la Cebolla y su uso para la elaboración de morcillas*, Dpto. Microbiología Facultad de Ciencias Básicas, Universidad de Pamplona (Colombia).
- [43] LANCET. LANSDOWN, *Zinc in the healing wound*, ABG. 1996; pag. 347:706-707.
- [44] HANSEN A., *Extracellular zinc ions induces mitogen-activated protein kinase activity and protein tyrosine phosphorylation in bombesin-sensitive Swiss 3T3 fibroblast.*, Arch Biochem Biophys. 1996; pag. 328:233-238.
- [45] FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN, *Verduras y Hortalizas* pag 155-156.
- [46] M. ESPERANZA TORIJA, M. CRUZ MANTALLA, NAHIR CHALUP, *El ajo y cebolla: de las medicinas antiguas al interés actual.*, Dpto. de Nutrición y Bromatología II. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.
- [47] KUMUTNART CHANPRAPAPH, SOMSAK TANRATTANAKORN, PENPUN WATTANAKRAI, PRANEE WONGKITISOPHON, AND VASANOP VACHIRAMON, *Effectiveness of Onion Extract Gel on Surgical Scars in Asians*, Division of Dermatology, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Rajthevi, Bangkok 10400, Thailand

- [48] LAUREANO CORNEJO, *El porqué las diferentes propiedades de las nanopartículas*, 07/08/2015 disponible en <http://nuevastecnologiasymateriales.com/el-porque-las-diferentes-propiedades-de-las-nano-particulas/>
- [49] JESÚS MERINO PÉREZ Y MARÍA JOSÉ NORIEGA BORGE, *Fisiología General* <https://ocw.unican.es/pluginfile.php/879/course/section/967/Tema%252011-Bloque%2520II-La%2520Piel.%2520Estructura%2520y%2520Funciones.pdf>
- [50] CLARIBETH GUARÍN-CORREDOR, PAOLA QUIROGA-SANTAMARÍA, NANCY STELLA LANDÍNEZ-PARRA MSC, *Proceso de Cicatrización de heridas de piel, campos endógenos y su relación con las heridas crónicas*, Universidad Nacional de Colombia.
- [51] CARLOS VALENCIA BASTO, *CICATRIZACIÓN: PROCESO DE REPARACIÓN TISSULAR. APROXIMACIONES TERAPÉUTICAS*,
- [52] MIRASTSCHIJSKI U, HAAKSMA CJ, TOMASEK JJ, AGREN MS, *Matrix metalloproteinase inhibitor GM 6001 attenuates keratinocyte migration, contraction and myofibroblast formation in skin wounds*, (2004).