

TABLA DE CONTENIDO

Diseño y evaluación del método de burbujeo para la elaboración de niosomas	2
Uso de anfifilos homomorfos aromáticos para inhibir el crecimiento de las burbujas causantes de la enfermedad por descompresión	8
Evaluación de la distribución del tamaño de burbuja y la concentración de material anfifílico en el proceso de rectificación por espuma.....	13

DISEÑO Y EVALUACIÓN DEL MÉTODO DE BURBUJEO PARA LA ELABORACIÓN DE NIOSOMAS

José Antonio Ramírez Rodríguez, Dr. José Luis López Cervantes, M. en C. Arturo Antonio García Figueroa, M. en C. Alma Miriam Novelo Torres.

Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Cto. Escolar S/N, C.U., 04510 Ciudad de México, CDMX. jose.ramrd23@gmail.com

Resumen

En la actualidad la industria farmacéutica ha buscado nuevas formas para la administración de fármacos, por lo que han puesto su atención en los agregados moleculares, en específico sistemas vesiculares debido a su núcleo (permitiendo el transporte de fármacos). En este estudio se establecieron condiciones óptimas para la formación de agregados compuestos por tensoactivos no iónicos, los productos se han evaluado midiendo su tamaño de partícula con la técnica DLS (Dispersión Dinámica de Luz), además de determinar el efecto de la estructura de los tensoactivos en el tamaño de los agregados, esto se hizo comparando tensoactivos de la familia de los esteres de sorbitan en donde se varió número de cadenas hidrocarbonadas, y longitud de cadena. También se observó la repercusión de la presencia de colesterol en el tamaño de partícula.

Introducción

En la actualidad los agregados moleculares tienen un reciente auge, varias industrias han puesto su atención en ellos debido a su variedad y su gran capacidad para cumplir ciertas funciones, un ejemplo son los sistemas vesiculares, que son utilizados en la industria cosmética y farmacéutica como acarreadores de fármacos, debido a que su núcleo permite precisamente esto. Estos sistemas se pueden clasificar con base a su tamaño como se muestra a continuación.

Vesícula	Tamaño de partícula ¹	Tamaño de partícula ²	Tamaño de partícula ³
SUV (Vesículas Unilaminares Pequeñas)	10 – 100 nm	20- 100 nm	20 – 100 nm
LUV (Vesículas Unilaminares Grandes)	100 – 3000 nm	100 nm - 1µm	100 – 250 nm
MLV (Vesículas Multilaminares Grandes)	> 3000 nm	> 100 nm	1 - 5µm

Tabla 1. Clasificación de vesículas dependiendo su tamaño.

Estos agregados moleculares pueden ser formados por moléculas anfífilas, como en los niosomas (formados por tensoactivos no iónicos), que tienen como ventaja el no ser tóxicos y además ser biodegradables. En los métodos de producción más comunes se presenta un problema: el uso de solventes orgánicos como cloroformo o éter; una forma de solucionarlo es la propuesta de nuevas metodologías, como es el método de burbujeo, el cual está implementado

en este estudio, y donde la introducción de un gas (nitrógeno) provoca la formación de agregados. El fundamento que se ha planteado para este proceso es la formación inicial de una monocapa de tensoactivo en la interfase aire/agua de la disolución acuosa del tensoactivo. Cuando se introduce el nitrógeno se forma una nueva interfase (gas/agua) e inmediatamente una monocapa de tensoactivo recubre a esta burbuja de gas, la que migra a la superficie del líquido donde reventará y al hacerlo se formará una bicapa (al unirse la monocapa del rededor de la burbuja con la ya presente en la superficie). Esta bicapa será fragmentada por el movimiento mecánico provocado por el burbujeo, estos fragmentos son intermediarios inestables (debido a la exposición de sus extremos al medio acuoso) y conllevaran a la formación de vesículas.

Un parámetro que nos puede ayudar a predecir el acomodo molecular o geometría del agregado que se puede formar, es el parámetro de empaquetamiento crítico (CPP por sus siglas en inglés). Este parámetro toma en cuenta el volumen (V) y longitud de la cadena hidrofóbica (lc), así como el área del grupo hidrofílico (σ_0).

$$CPP = \frac{V}{(lc) * (\sigma_0)}$$









			
CPP < 1/3	1/3 < CPP < 1/2	1/2 < CPP < 1	CPP > 1
			
Micelas esféricas	Micelas cilíndricas	Bicapas	Micelas inversas

Imagen 1. Relación de valores de CPP con geometría⁴.

Exposición

En la literatura no se encontró un estudio amplio del método, para ser probado con tensoactivos usados comúnmente en la industria, como la familia homóloga de ésteres de sorbitan. En este estudio se determinan las condiciones de operación para la formación de niosomas mediante el método de burbujeo, además se evalúa la repercusión de las características estructurales del tensoactivo y la presencia de colesterol en el tamaño de partícula de los agregados formados.

Materiales y Metodología

Materiales

- Matraz redondo de tres vías.
- Condensador de reflujo.
- Tanque de gas nitrógeno.
- Pipeta Pasteur.

- Espátula.
- Frascos de vidrio.
- Celdas de plástico para medición de tamaño de partícula.
- Baño de agua.

Equipos

- Balanza analítica METLER PM400
- Balanza analítica SHIMADZU AW220
- Termómetro.
- Rotámetro.
- Zeta Potential/Particle Sizer NICOMP 380 ZLS

Reactivos

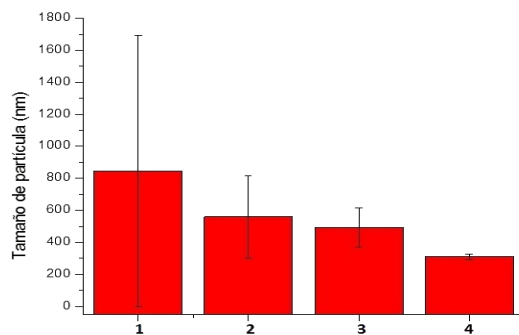
- Span 20
- Span 60
- Span 65
- Colesterol
- Agua destilada.

Metodología Completa

1. Pesar los reactivos.
2. Hacer una dispersión de tensoactivo en agua (1.039 % m/m).
3. Hidratar la dispersión a 60 °C por 30 min.
4. Dispersión de alta frecuencia por 20 min.
5. Vaciar dispersión en matraz de tres vías.
6. Montar termómetro, condensador y suministro de gas al matraz de tres vías.
7. Burbujear gas a 2 L/min durante 30 min mientras la dispersión se mantiene a 60°C con ayuda del baño de agua.
8. Medir tamaño de partícula por la técnica de Dispersión Dinámica de Luz (DLS, por su nombre en inglés).

Resultados y discusión.

Primero se evaluaron las condiciones de operación, para ello se preparó un blanco (tensoactivo en medio acuoso) y para el mismo sistema se hicieron experimentos efectuando sólo una operación: dispersión en sonicador y burbujeo del gas, para finalmente desarrollar la metodología completa y medir en todos los casos el tamaño de partícula del producto obtenido.



Gráfica 1. Evaluación de tamaño de partícula en cada operación.

	Blanco (1)	Dispersión ultrasónica (2)	Burbujeo (3)	Metodología propuesta (4)
Tamaño de partícula (nm)	846.0	560.3	493.6	311.0
D.E.	845.1	255.8	120.9	17.7

Tabla 1. Tamaño de partícula de cada operación.

Los experimentos se realizaron por triplicado usando como tensoactivo Span 20. Como se observa en la Gráfica 1, en los experimentos 2 y 3 el tamaño de partícula disminuye en comparación al blanco; sin embargo, la desviación estándar (D.E.) es alta (25-45%); en el caso del experimento 4, además de disminuir el tamaño se observa una D.E. del 5%, lo que muestra que los resultados obtenidos por el método son reproducibles. Una vez establecidas las condiciones óptimas para la formación de agregados se evaluó la influencia de la estructura del tensoactivo y la presencia de colesterol en el tamaño de partícula de los productos obtenidos.

En el primer caso, para explicar los resultados obtenidos se consideraron ciertas geometrías para los reactivos usados, estas se muestran a continuación.

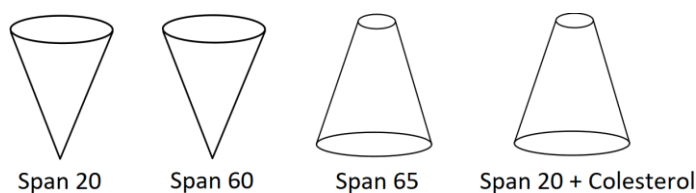


Imagen 2. Geometrías propuestas para los reactivos utilizados.

Para comparar el efecto de la longitud de la cadena hidrocarbonada o hidrófoba, se usaron Span 20 (C-12) y Span 60 (C-18).

	Tamaño de partícula (nm)				
Tensoactivo	Repetición 1	Repetición 2	Repetición 3	Promedio	D.E.

Span 20	312.3	328.0	292.6	311.0	17.7
Span 60	341.1	399.1	399.1	379.8	11.4

Tabla 2. Tamaño de partícula por efecto de longitud de cadena entre Span 20 y Span 60.

Como se puede observar en la Tabla 2, existe un ligero aumento en el tamaño de partícula en los experimentos realizados con Span 60, en este caso se plantea que la geometría de ambos tensoactivos es cónica, por lo que el aumento de longitud de cadena sería similar a aumentar la longitud del cono, lo cual incrementaría el radio del agregado formado.

La evaluación de la repercusión del número de cadenas hidrocarbonadas en el tamaño de partícula de los niosomas, se hizo comparando Span 60 con Span 65, ya que tienen el mismo grupo hidrófilo, la misma longitud de cadena hidrocarbonada pero se diferencian en que el Span 65 tiene tres cadenas y el Span 60 sólo cuenta con una.

Tensoactivo	Tamaño de partícula (nm)				D.E.
	Repetición 1	Repetición 2	Repetición 3	Promedio	
Span 60	341.1	399.1	399.1	379.8	11.4
Span 65	11.3	11.3	15.2	12.6	2.2

Tabla 3. Tamaño de partícula por efecto del número de cadenas entre Span 60 y Span 65.

En este caso, se considera que las tres cadenas del Span 65 se acomodan en una geometría de cono invertido, formando micelas invertidas que, debido a la repulsión de las cadenas hidrocarbonadas con el medio acuoso, facilitarían la formación de bicapas y posteriormente, los agregados esperados. El menor tamaño puede deberse a que al aumentar la hidrofobicidad en la bicapa esta no permite el ingreso de agua lo que aumentaría el volumen interno y por consiguiente, el tamaño.

Finalmente, se evaluó el efecto de la presencia de colesterol, esto se determinó con experimentos usando Span 20 con y sin colesterol.

Tensoactivo	Tamaño de partícula (nm)				D.E.
	Repetición 1	Repetición 2	Repetición 3	Promedio	
Span 20	312.3	328.0	292.6	311.0	17.7
Span 20 + Colesterol	57.5	54.0	55.9	55.8	1.8

Tabla 5. Tamaño de partícula de experimentos con Span 20 en presencia y ausencia de colesterol.

Para interpretar estos resultados se propone que, al intercalarse el colesterol en las cadenas hidrofóbicas del tensoactivo, se modificaría la geometría cónica del Span 20 a un cono inverso, lo cual facilitaría la formación de bicapas y agregados como se explicó anteriormente; el tamaño de partícula menor, determinado para los productos del Span 20 con colesterol, se debería también al incremento de hidrofobicidad.

Conclusiones.

- Se logró establecer las condiciones del método para lograr resultados reproducibles: tiempo de calentamiento, tiempo de dispersión en sonicador, tiempo de burbujeo y flujo del gas.
- Se midió el tamaño de partícula de los productos, siendo este un indicativo de la probable formación de niosomas. Posteriormente, se harán estudios de microscopía que nos permitan verificar esta formación.
- Se logró observar la influencia del tamaño de las cadenas hidrofóbicas del tensoactivo, donde a mayor longitud se presenta un mayor tamaño de partícula (agregado); del número de cadenas hidrocarbonadas, donde se presenta una disminución de tamaño a mayor número de cadenas; y de la presencia de colesterol, donde se observa disminución del tamaño de partícula de los productos obtenidos, cuando se encuentra presente.

Agradecimientos

Investigación realizada gracias al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM <<IN-113918>>, DGAPA, UNAM.

Bibliografía

1. Extrusion for unilamellar liposome formation. (2016) https://www.manufacturingchemist.com/news/article_page/Extrusion_for_unilamellar_liposome_formation/123448.
2. Didem Seleci, Muharrem Seleci, Johanna G. Walter, Frank Stahl, & Thomas Scheper. (2016). "Niosomes as Nanoparticulate Drug Carriers: Fundamentals and Recent Applications", *Journal of Nanomaterials*.
3. Xu Mingtian, Guo Jiangfeng, Li Xuefang. (2014) Thermodynamic Analysis and Optimization Design of Heat Exchanger. Capitulo: *Advances in Transport Phenomena*. Hong Kong: Board
4. Imagen modificada de Luisa Di Marzio, Federica Rinaldi, Christian Celia, Donatella Paolino, Franco Alhaique, Sara Esposito y Maria Carafa. (2014) "Niosomes from 80s to present: The state of the art" *Advances in Colloid and Interface Science*. Págs 187-206
5. Ijeoma F. Uchegbu y Suresh P. Vyas. (1998) "Non-ionic surfactant based vesicles (niosomes) in drug delivery". *International Journal of Pharmaceutics*. Págs 33-70
6. Sepideh Khoee y Morteza Yaghoobian. (2017) "Niosomes: a novel approach in modern drug delivery systems". *Nanostructures for Drug Delivery*. Págs. 207-237
7. Zerrin S. Bayindir, y Nilufer Yuksel. (2010) "Characterization of niosomes prepared with various nonionic surfactants for paclitaxel oral delivery". *Journal of Pharmaceutical Sciences*.
8. Jacob N. Israelachvili. (2011) *Intermolecular and Surface Forces*. Ed. 3 Impreso por Academic Press.
9. Herre Talsma, Mies J. van Steenberg, Johan. C. Borchert, y Daan. J. Crommelin. (1994) "A Novel Technique for the One-Step Preparation of Liposomes and Nonionic Surfactant Vesicles without the Use of Organic Solvents. Liposome Formation in a Continuous Gas Stream: The "Bubble" Method". *Journal of Pharmaceutical Sciences*.

USO DE ANFIFÍLOS HOMOMORFOS AROMÁTICOS PARA INHIBIR EL CRECIMIENTO DE LAS BURBUJAS CAUSANTES DE LA ENFERMEDAD POR DESCOMPRESIÓN

Del Río Arrillaga Rafael, García Figueroa Arturo Antonio, Gracia Fadrique Jesús, López Cervantes José Luis

Correo: rafa828arr@gmail.com

UNAM, Facultad de Química, Edificio F, Laboratorio de Superficies, Circuito Escolar 33, C.U., 04510, CDMX

Resumen

Se analiza la coalescencia de burbujas en soluciones acuosas de un par de anfifilos aromáticos de una familia homomorfa (ácido benzoico y benzoato de sodio) cuya acción puede inhibir la coalescencia entre burbujas de nitrógeno y, por lo tanto, prevenir los daños causados por la enfermedad por descompresión. Se utilizaron dos métodos para medir la coalescencia, el primero se basa en la medición de la dispersión de un haz de luz que viaja a través de una columna de espumación y el segundo se basa en la medida del tiempo en el cual una burbuja tarda en coalescer con la superficie. Comparando los valores arrojados por los distintos experimentos se pueden denotar las distintas capacidades de inhibición de la coalescencia de los compuestos estudiados.

Introducción

En los últimos años, los estudios sobre la enfermedad por descompresión (ED) han tenido cuatro enfoques principales: los daños causados por la ED, el entendimiento teórico de los distintos factores de la ED, el comportamiento de las burbujas causantes de la ED y el uso de sustancias en el tratamiento de la ED. En años anteriores al 2011, diversos artículos fueron publicados cuyo tema es el uso de sustancias de carácter anfifílico y su posible uso en el tratamiento de la ED [1], mientras que en los últimos 5 años las sustancias estudiadas para tratar este accidente son de carácter antiinflamatorios y/o antiplaquetarios [2] [3] principalmente. Ambos tipos de sustancias tiene resultados positivos, aunque las segundas poseen el interés general de los investigadores puesto que, de las primeras, las sustancias anfifílicas, el último artículo encontrado fue publicado en el 2010. Este trabajo analizar el efecto de la estructura química de distintos compuestos en la inhibición de la coalescencia de burbujas de aire en disoluciones acuosas. Se emplean compuestos miembros de una familia homomorfa en la cual se encuentra el ácido salicílico (AS), un compuesto utilizado hoy en día en el tratamiento de la ED por sus propiedades antiplaquetarias [4].

La coalescencia depende de la interacción entre las moléculas presentes en la interfase gas-líquido, fluctuaciones térmicas en la lamela, vibraciones en la interfase, la viscosidad de la lamela y el tamaño de las burbujas. Cualquier fenómeno que modifique estas variables, modificará la coalescencia. El primer método empleado por Mysels & Jones [5] medía la fuerza a la que se podía someter una película de líquido. Sin embargo, este tipo de instrumentos forzan un drenado hacia los bastidores y no se tienen los efectos que ocasiona el drenado hacia una fase volumétrica

que origine a la película. Además, no involucran a conjuntos de burbujas donde los efectos cinéticos cobran una mayor importancia.

Metodología

Columna

Se utilizaron dos metodologías distintas para medir la coalescencia de manera cuantitativa. La primera se basa en la dispersión de un haz de luz que cruza una columna llena de disolución a la cual se le introduce aire con el uso de un difusor. Para lo cual se diseñó una columna cilíndrica a la cual se le introduce un difusor (Figura 1). El haz de luz es producido por una lámpara que concentra la luz en un diámetro de alrededor de 2 cm el cual atraviesa a la columna a cierta altura (evitando el tubo de aire) y que alcanza a una fotorresistencia de 2 cm de diámetro conectada a un multímetro que manda la información directamente a una CPU. Cuando el haz de luz atraviesa la superficie de una o varias burbujas se altera su dirección por lo que una cierta población de burbujas tendrá una dispersión de luz característica la cual dependerá del tamaño y la cantidad de estas. Esto tiene como resultado que la cantidad de luz que llega a la fotorresistencia cambie dependiendo de la población de burbujas que se tenga. Otros diseños que emplean el mismo principio se encuentran en [6].

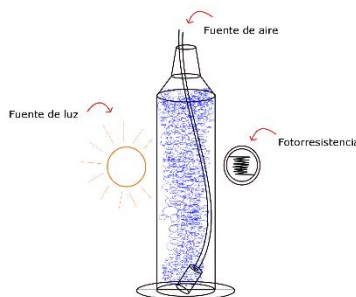


Figura 1. Columna de coalescencia

Celda

La segunda metodología se basa en la medición directa del tiempo en el cual se tarda una burbuja en coalescer con la superficie. El sistema empleado se presenta en la Figura 2, el cual fue diseñado con el propósito de realizar este tipo de mediciones. Se construyó una celda la cual posee una chaqueta para mantener la temperatura constante, una tapa de vidrio para evitar el paso de corrientes de aire en la superficie y un soporte anti-vibraciones. De esta manera se controlan 3 variables que pueden provocar la coalescencia de manera aparentemente aleatoria. Dentro de la celda se coloca una disolución que alcance por lo menos 1 cm de altura en la cual se sumerge la punta del capilar por donde se va a inyectar el aire que forme la burbuja. Esta al nacer viaja a la superficie hasta llegar al punto que se forma una

lamela que separa a las dos fases gaseosas que se encuentran dentro de la celda. En este momento se inicia el conteo del tiempo cuya medición se detiene al momento que se rompe la lamela visualmente. De tal manera que el tiempo en el que se tarde en coalescer la burbuja con la superficie dependerá de la composición de la disolución con la que se está trabajando. Otros diseños que emplean el mismo principio se encuentran en [7].

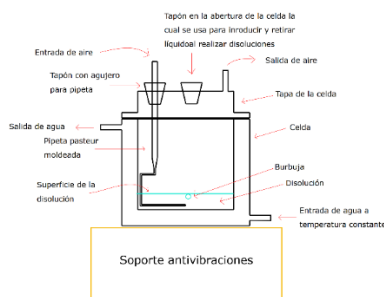


Figura 2 Celda de coalescencia

Resultados

Resultados con columna

Los resultados de la primera metodología tienen unidades de resistencia las cuales fueron transformadas a porcentaje de coalescencia mediante una función lineal tomando como el valor de 100 por ciento al valor del agua destilada y el valor de 0 por ciento al valor dado por una concentración de 0.497 por ciento masa/masa de benzoato de sodio. La función $C(R)$ resultante de este análisis se muestra en la ecuación 1.

$$C = 2.3861 R + 183.01 \quad (1)$$

Donde: C es el porcentaje de coalescencia y R es la resistencia en ohms.

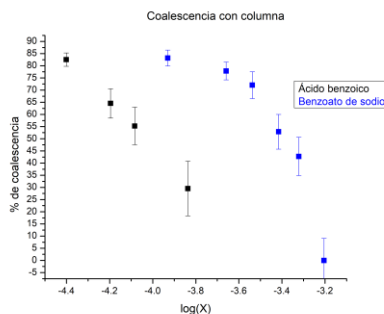


Figura 3. Resultados obtenidos con la columna de coalescencia de las disoluciones de ácido benzoico y benzoato de sodio a temperatura ambiente la cual fue de alrededor de 25 °C.

Resultados con celda

En la Figura 4 se muestra un resultado obtenido con la celda anteriormente definida. Estos resultados corresponden al ácido benzoico y el benzoato de sodio a 25 °C.

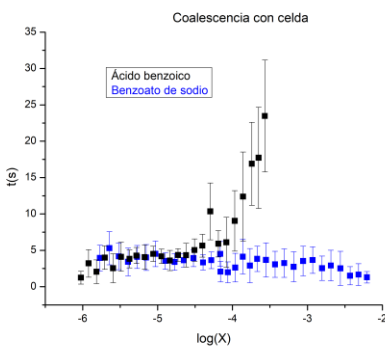


Figura 4. Resultado obtenido con el uso de la celda de coalescencia para el ácido benzoico y el benzoato de sodio a 25°C.

En la Figura 4 podemos denotar 2 zonas distintas en el eje de las abscisas de la gráfica para el ácido benzoico: la zona de las disoluciones concentrada y la zona de disoluciones diluidas. Mientras que en la zona concentrada una pendiente positiva los valores de la zona diluida ($\log(X) < 4.2$) parecieran tener un valor constante.

Discusión de resultados

Los resultados con la columna parecieran tener una tendencia continua mientras que los resultados con celda tienen distintas tendencias en distintos rangos de concentración. Estas diferencias reflejan las variaciones que existen entre una coalescencia dinámica (columna) y una coalescencia estática (celda). En el experimento con la celda se puede señalar que en la gráfica de ácido benzoico el valor de $\log(X)$ en el que cambia la pendiente corresponde a un valor muy parecido al $-pK_a$ de la molécula el cual es -4.2 [8]. Este punto señala un cambio en las características ácidas de la molécula; puesto que al tenerse una concentración mayor a -4.2 se pierde el carácter de ácido fuerte por lo que su forma no disociada aumenta, su solubilidad baja y su actividad superficial cambia. Este cambio pareciera importar menos en el experimento realizado con la columna en la cual se mantiene la tendencia.

El benzoato de sodio a diferencia del ácido benzoico pareciera conservar un valor constante en el experimento realizado con la celda lo cual concuerda con su estado disociado en todo el intervalo analizado. Ambos experimentos señalan que el poder inhibitor de la coalescencia del ácido benzoico será igual o mayor que el del benzoato de sodio.

Referencias

- Sotiris P. Evgenidis, Nikolaos A. Kazakis, and Thodoris D. Karapantsios. Bubble characteristics during decompression sickness: Effect of surfactant and electrolyte on bubble size distribution. 4th International Workshop, 365(1):46-51, August 2010.
- Jiang Z. Ning X. Yu X. Xu J. Buzzacott P. & Xu W. Zhang, K. Endothelial-targeting protection by escin in decompression sickness rats. Scientific Reports, 2017.
- Kate Lambrechts, Sebastien de Maistre, Jacques H. Abraini, Jean-Eric Blatteau, Jean-Jacques Risso, and Nicolas Vallee. Tiroban, a glycoprotein IIb/IIIa antagonist, has a protective effect on decompression sickness in rats: Is the crosstalk between platelet and leukocytes essential? Frontiers in Physiology, 9(30050468):906-906, July 2018.
- A. MAZUR¹ M. THERON¹ PHD P. BUZZACOTTI¹ PHD Q. WANG¹ M. BELHOMME¹ F. GUERRERO¹ PHD. K. LAMBRECHTS¹ PHD, J.-M. PONTIER² MD PHD. Mechanism of action of antiplatelet drugs on decompression sickness in rats: a protective effect of anti-gpIIb/IIIa therapy. J Appl Physiol, 2015.
- Karol J. Mysels and Malcolm N. Jones. Direct measurement of the variation of double-layer repulsion with distance. Discussions of the Faraday Society, 1966
- Christine L. Henry, Casuarina N. Dalton, Lehoa Scruton, and Vincent S. J. Craig. Ion-specific coalescence of bubbles in mixed electrolyte solutions. J. Phys. Chem. C, 111(2):1015-1023, January 2007.
- Sayantan Samanta and Pallab Ghosh. Coalescence of air bubbles in aqueous solutions of alcohols and nonionic surfactants. Chemical Engineering Science, 66(20):4824-4837, October 2011.
- [8] Daniel J. Pasto C. David Gutsche. Fundamentos de química orgánica, Reverte, 1975

EVALUACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE BURBUJA Y LA CONCENTRACIÓN DE MATERIAL ANFIFÍLICO EN EL PROCESO DE RECTIFICACIÓN POR ESPUMA

Mitzi Araceli Zarazúa Escobar, M. en C. Arturo Antonio García Figueroa, Dr. Jesús Gracia Fadrique, Dr. José Luis López Cervantes.

Laboratorio de Superficies L-331, Edificio F, Facultad de Química, UNAM

Contacto: mitzi.zarazua.escobar@gmail.com

Resumen

Se desarrollaron las metodologías experimentales para: la medición del tamaño de burbuja y su distribución en la dispersión gaseosa, así como la cuantificación de un tensoactivo etoxilado en disolución acuosa, en el proceso de rectificación por espuma. Para la medición óptica se evaluaron dos técnicas, una donde el análisis de datos es manual y otra con un software que permite un análisis automatizado. Para la cuantificación del tensoactivo etoxilado (nonil fenol con 35 moles de óxido de etileno) se midió la tensión superficial y densidad de disoluciones a diferentes concentraciones. Los resultados muestran que el proceso manual permite una selección del tamaño y distribución de las burbujas en un solo plano de la fotografía y debido a la columna empleada algunas burbujas no se lograban medir. Sin embargo, el proceso automatizado disminuye considerablemente el proceso de medición, captura todas las burbujas, aunque falta programar la discriminación entre conjuntos de burbujas y burbujas individuales. Finalmente, se observa en las curvas de densidad y tensión superficial regiones rectas que pueden emplearse para la medición cuantitativa del nonil fenol con 35 moles de óxido de etileno.

Bibliografía

- A. M. Novelo-Torres and J. Gracia-Fadrique. *Concentración micelar crítica mediante la ecuación de adsorción de Gibbs*. Educ. Quim., 16:63-67, January 2005.
- John M. Prausnitz y Ruediger N. Lichtenthaler. *Molecular thermodynamics of fluid-phase equilibria*. Prentice-Hall, 1986.
- Bisperink, C., Ronteltap, A. and Prins, A. (1992). *Bubble-size distributions in foams*. Advances in Colloid and Interface Science, 38, pp.13-32.
- Lockwood, C.E., Jay, M., Bummer, P.M., 2000. *Foam fractionation of binary mixtures of lysozyme and albumin*. J. Pharm. Sci. 89, 693-704.
- Holland, D., Blake, A., Tayler, A., Sederman, A. and Gladden, L. (2012). *Bubble size measurement using Bayesian magnetic resonance*. Chemical Engineering Science, 84, pp.735-745.
- Arturo García Figueroa. Remoción de compuestos con actividad superficial en medio acuoso por rectificación en espuma. Master's thesis, 2018
- Li, R., Chen, X., Chang, Y., Zhang, L., Zhang, Y., Zhu, Y. and Wang, T. (2017). *Increase of bubble size playing a critical role in foam-induced protein aggregation: Aggregation of BSA in foam fractionation*. Chemical Engineering Science, 174, pp.387-395.
- Stevenson, P., 2012. *Foam Engineering: Fundamentals and Applications*. John Wiley & Sons, Chichester, UK.
- Josefina Viades-Trejo, Dulce María Abascal-Gonzalez & Jesús Gracia-Fadrique. Critical Micelle Concentration of Poly (Oxy-1,2-Ethanediy)l, α -NonylPhenol-1-HydroxyEthers (C₉H₁₉C₆H₄Ei=6;10:5;12;17:5). Surface Equations of State. J. Surfact. Deterg 2012, No. 15, 637-645.