



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE QUÍMICA**

**PROPUESTA DE FORMULACIÓN DE UNA ESPUMA QUE  
INACTIVA SARS-CoV-2 PARA APLICACIÓN DÉRMICA**

**TESIS**

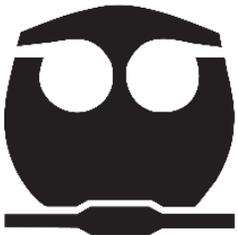
**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA**

**VIRIDIANA URBINA GARCÍA**

**ASESOR**

**M. en C. ARTURO ANTONIO GARCÍA FIGUEROA**



**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.**

**2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**JURADO ASIGNADO:**

<b>PRESIDENTE</b>	<b>Profesor: Dr. Trejo Candelas Luis Miguel.</b>
<b>VOCAL</b>	<b>Profesora: M. en C. Novelo Torres Alma Miriam.</b>
<b>SECRETARIO</b>	<b>Profesor: M. en C. García Figueroa Arturo Antonio.</b>
<b>1er. SUPLENTE</b>	<b>Profesor: Q.F.B. Camacho Cruz Alejandro.</b>
<b>2° SUPLENTE</b>	<b>Profesora: Dra. Tirado Mendoza Rocío Gabriela.</b>

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**Laboratorio de superficies. Departamento de fisicoquímica. Facultad de Química.**

**ASESOR DEL TEMA:**

---

M. en C. ARTURO ANTONIO GARCÍA FIGUEROA

**SUPERVISOR TÉCNICO:**

---

Dr. JESÚS GRACIA FADRIQUE

**SUSTENTANTE:**

---

VIRIDIANA URBINA GARCÍA

## **Agradecimientos**

*Investigación realizada gracias al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM. Clave y número del proyecto: AG 101621. Agradezco a la DGAPA-UNAM la beca recibida.*

“Lucha por lo que quieres y consigue el fruto de los sueños”

# Índice General

<b>1. Introducción</b> .....	<b>11</b>
<b>2. Marco teórico</b> .....	<b>14</b>
2.1 Espuma .....	14
2.2 Tensión superficial al equilibrio .....	16
2.2.1 Ecuación de adsorción de Gibbs .....	17
2.2.2 Isoterma de Langmuir .....	20
2.3 Módulo de elasticidad de Gibbs .....	22
2.4 Estabilidad de espuma .....	23
2.5 Tensión superficial dinámica .....	25
2.5.1 Modelo difusional de Ward y Tordai .....	26
2.6 Virus .....	31
2.6.1 Sistema de clasificación de Baltimore .....	32
2.6.2 SARS-CoV-2 .....	33
2.6.3 Inactivación viral .....	36
2.7 Piel .....	38
2.7.1 Epidermis .....	39
2.7.2 Irritación cutánea .....	40
<b>3. Objetivos</b> .....	<b>41</b>
<b>4. Metodología</b> .....	<b>42</b>
<b>5. Resultados y discusión</b> .....	<b>45</b>
5.1 Componentes puros .....	50
5.2 Componentes en mezcla .....	64
5.3 Propuesta de análisis de inactivación viral .....	82
5.3.1 Realización del ensayo de inactivación viral .....	83
5.4 Propuesta de análisis de irritación cutánea .....	87
5.4.1 Prueba de irritación cutánea en conejos .....	87
5.4.1.1 Realización del ensayo de irritación cutánea en conejos .....	87
5.4.2 Prueba de irritación dérmica en seres humanos .....	91
5.4.2.1 Realización del ensayo de irritación cutánea en seres humanos .....	93
5.4.2.2 Interpretación de resultados de irritación cutánea en seres humanos .....	94

5.4.3	Prueba de irritabilidad ocular .....	95
5.4.3.1	Realización del ensayo de irritabilidad ocular .....	95
5.4.3.2	Interpretación de resultados de irritabilidad ocular .....	97
5.5	Propuesta de Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) .....	98
5.5.1	Propuesta de certificado analítico .....	101
<b>6.</b>	<b>Conclusiones .....</b>	<b>103</b>
<b>7.</b>	<b>Referencias .....</b>	<b>106</b>
<b>8.</b>	<b>Anexo 1 .....</b>	<b>113</b>
<b>9.</b>	<b>Anexo 2.....</b>	<b>118</b>

## Índice de tablas

<b>Tabla 1.</b> Resultados de la revisión bibliográfica en diferentes buscadores, utilizando lenguaje controlado, usando la palabra colloids y diferentes para referirse a inactivación viral. ....	45
<b>Tabla 2.</b> Tamaño de los componentes responsables de la desinfección. ....	46
<b>Tabla 3.</b> Concentración de los tensoactivos responsables de la desinfección y glicerina. ....	50
<b>Tabla 4.</b> Parámetros moleculares de los tensoactivos estudiados. ....	53
<b>Tabla 5.</b> Parámetros moleculares de los tensoactivos estudiados (geometría micelar). ....	56
<b>Tabla 6.</b> Puntos de flama de los tensoactivos estudiados y glicerina. ....	59
<b>Tabla 7.</b> Datos de toxicidad e irritación cutánea de los tensoactivos estudiados y glicerina. ....	61
<b>Tabla 8.</b> Datos de elasticidad (épsilon) y la fracción mol de los tensoactivos DDAC, DDAB y C <sub>12</sub> E <sub>8</sub> aplicando la ecuación (1.26). ....	65
<b>Tabla 9.</b> Datos de elasticidad y la fracción mol de los tensoactivos DDAC, DDAB y C <sub>12</sub> E <sub>8</sub> aplicando la ecuación (1.43) y un tiempo de 10 segundos. ....	67
<b>Tabla 10.</b> Datos de fracción mol de CTAB, fracción mol de C <sub>3</sub> OH y presión superficial de diferentes mezclas de CTAB/C <sub>3</sub> OH. ....	69
<b>Tabla 11.</b> Datos de fracción mol de CTAB y C <sub>3</sub> OH, fracción mol de SDS y C <sub>3</sub> OH, y valor de $\beta_{\text{exp}}^{\text{CTAB}}$ y $\beta_{\text{exp}}^{\text{SDS}}$ . ....	71
<b>Tabla 12.</b> Datos de $\Gamma_{\text{sRT}}$ de mezclas de CTAB/C <sub>3</sub> OH, y mezclas de SDS/C <sub>3</sub> OH. ....	73
<b>Tabla 13.</b> Resultados obtenidos de elasticidad y fracción mol para DDAC/C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub> y C <sub>12</sub> E <sub>8</sub> /C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub> , aplicando la ecuación (1.26). ....	76
<b>Tabla 14.</b> Resultados obtenidos de elasticidad y fracción mol para DDAC/C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub> y C <sub>12</sub> E <sub>8</sub> /C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub> , aplicando la ecuación (1.43) y un tiempo de 10 segundos. ....	78
<b>Tabla 15.</b> Datos de CMI, CMC y CMFE para los tensoactivos DDAC y C <sub>12</sub> E <sub>8</sub> . ....	80
<b>Tabla 16.</b> Propuesta de formulación final de espuma virucida para aplicación dérmica. ....	81
<b>Tabla 17.</b> Propuesta de espuma virucida para la prueba de inactivación viral. ....	84

<b>Tabla 18.</b> Criterios de clasificación para prueba de irritabilidad dérmica en conejos. ....	88
<b>Tabla 19.</b> Ejemplo de obtención del valor de irritación de una muestra en prueba.....	90
<b>Tabla 20.</b> Interpretación de resultados. ....	90
<b>Tabla 21.</b> Reacciones mixtas. ....	91
<b>Tabla 22.</b> Cronograma de pruebas y lecturas. ....	94
<b>Tabla 23.</b> Escala de valor de respuestas de “Prueba de parche en humanos con aplicación repetida” (HRIPT).....	95
<b>Tabla 24.</b> Escala de valor de respuestas de irritación ocular. ....	96
<b>Tabla 25.</b> Datos de sistemas coloidales desinfectantes y tensoactivos desinfectantes, obtenidos del buscador Scopus.....	118

## Índice de gráficas

<b>Gráfica 1.</b> Tamaño de los componentes responsables de la desinfección.....	48
<b>Gráfica 2.</b> Variación de la tensión superficial en función de la concentración de tensoactivo.....	52
<b>Gráfica 3.</b> Eficacia virucida en función del parámetro $\beta$ .....	55
<b>Gráfica 4.</b> Eficacia virucida en función del parámetro $\Gamma sRT$ .....	56
<b>Gráfica 6.</b> Eficacia virucida en función del número de agregación.....	59
<b>Gráfica 7.</b> $\log_{10}\epsilon$ en función de la fracción mol de DDAC, DDAB y $C_{12}E_8$ aplicando la ecuación (1.26).....	66
<b>Gráfica 8.</b> $\log_{10}\epsilon$ en función de la fracción mol de DDAC, DDAB y $C_{12}E_8$ aplicando la ecuación (1.43).....	68
<b>Gráfica 9.</b> Presión superficial en función de la fracción mol de CTAB y $C_3OH$ . .....	70
<b>Gráfica 10.</b> Parámetro hidrofóbico de mezclas de CTAB y $C_3OH$ , y mezclas de SDS y COH en función de la fracción mol de CTAB y $C_3OH$ , y SDS y COH..	72
<b>Gráfica 11.</b> $\Gamma sRT$ de mezclas de CTAB y $C_3OH$ , y mezclas de SDS y COH en función de la fracción mol de CTAB y $C_3OH$ , y SDS y COH.....	74
<b>Gráfica 12.</b> $\log_{10}\epsilon$ en función de la fracción mol de DDAC con glicerina y $C_{12}E_8$ con glicerina aplicando la ecuación (1.26).....	77
<b>Gráfica 13.</b> $\log_{10}\epsilon$ en función de la fracción mol de DDAC con glicerina y $C_{12}E_8$ con glicerina aplicando la ecuación (1.43).....	79

## Índice de figuras

<b>Figura 1.</b> Esquema de un coronavirus. E1 y E2 son glicoproteínas de la membrana. N es la proteína de la nucleocápside .....	34
<b>Figura 2.</b> Interpretación de la estructura y ensamblado del coronavirus ....	35
<b>Figura 3.</b> Esquema gráfico representativo de la estructura general de la piel, donde se aprecian las tres capas de la piel, su vascularización e inervación . .....	39
<b>Figura 4.</b> Prueba de los 4 campos .....	84
<b>Figura 5.</b> Esquema de diluciones seriadas para determinar el título de un virus .....	86
<b>Figura 6.</b> Cepo: Instrumento ideado para inmovilizar a un conejo .....	89
<b>Figura 7.</b> Ejemplos de cámaras utilizadas para la “Prueba de parche en humanos con aplicación repetida” (HRIPT) .....	92

## 1. Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró oficialmente como pandemia, el brote de coronavirus (COVID-19), desde el 11 de marzo de 2020 [1]. La enfermedad se extendió en países de todo el mundo. A nivel mundial, se calcula que han muerto más de 5.57 millones de personas por COVID-19 [1], siendo aproximadamente 185 veces mayor a la cantidad de muertos registrados por fiebre amarilla, para la cual se calcula que mueren 30,000 personas al año [2].

La enfermedad viral COVID-19 se transmite de una persona infectada a otras a través de gotas de saliva expulsadas al toser y/o estornudar, además cuando se toca un objeto o superficie contaminada con el virus SARS-CoV-2. El virus se puede alojar en superficies contaminadas y al ser tocado por un individuo se adhiere a una nueva superficie, en este caso la piel [1]. Mientras las autoridades sanitarias trabajan para frenar su expansión, surge la necesidad en la población del uso de desinfectantes. Los desinfectantes dérmicos de base alcohólica son los productos más comunes. Las presentaciones varían dependiendo del fabricante, pero las más comunes son geles y toallas húmedas [3].

Los desinfectantes están dirigidos a inactivar bacterias, virus y hongos en general. Debido a este brote de coronavirus, surgió la necesidad de usar desinfectantes que inactiven específicamente a SARS-CoV-2, pues el uso de sistemas virucidas contribuye a evitar su propagación.

Una de las medidas para evitar la propagación del SARS-CoV-2 es el aseo de manos, dado que el contacto con superficies contaminadas es una de las causas de contagio [1]. Debido al aseo prolongado de manos con productos desinfectantes de base alcohólica, se ha notado que se está sufriendo resequead [3]. La adición de un componente que evite la resequead en manos es algo relevante en nuevas formulaciones. El uso de glicerina como humectante evita la resequead, además

de que su uso en sistemas dispersos como las espumas no afecta de forma negativa en su composición.

Actualmente, la mayoría de los desinfectantes son formulaciones que emplean más del 50% de agua [3], el agua es un elemento esencial para la vida de los seres vivos en el planeta y no es renovable, por lo que es muy importante no desperdiciarla. La formulación de desinfectantes en forma de espumas disminuye tanto el uso de agua como de otros componentes, debido a que encapsulan una gran cantidad de aire.

Dado que una espuma requiere de tensoactivos en su formulación. Es necesario analizar los tensoactivos que tienen actividad virucida y que no tienen patogenicidad en seres humanos. Se encontró que los tensoactivos utilizados en diversas formulaciones virucidas son: bromuro de didodecil dimetilamonio (DDAB), dodecilbencenosulfonato de sodio (SDBS), laureth sulfato de sodio (SLS), cloruro de didecil dimetilamonio (DDAC), éter monododecílico de octaetilenglicol ( $C_{12}E_8$ ) y N-óxido de laurildimetilamina (LDAO). Todas las formulaciones localizadas en la literatura tienen un porcentaje de inactivación viral dentro del intervalo de 27% a 99.99% empleando concentraciones de entre 0.7% wt y 24.4% wt.

Se han realizado formulaciones virucidas con sistemas de nanopartículas, suspensiones, emulsiones, nanotubos y micropartículas. Actualmente, no se ha formulado una espuma virucida. En el año 2020, se propuso un gel a base de alcohol para ser usado como espuma, sin embargo, la espuma fabricada no obtuvo una eficacia significativa [3].

Los virus más comunes, reportados en estudios de desinfección de superficies son el bacteriófago MS2 y el virus del herpes simple tipo 1. El bacteriófago MS2 se utiliza debido a su similitud estructural con el Norovirus murino y su no patogenicidad en seres humanos. El Norovirus murino es uno de los tres tipos de virus frente a los cuales se pone a prueba un sistema virucida [4], por lo que usar un análogo como el bacteriófago MS2 nos brinda información acerca de la eficacia de un sistema

virucida frente a un virus. El virus del herpes simple tipo 1, se utiliza debido a su similitud estructural con los coronavirus, por lo que en estudios recientes de desinfección se está usando a la par del bacteriófago MS2.

En el presente trabajo se propuso la formulación de una espuma que inactive SARS-CoV-2 en aplicación dérmica. Con el fin de llegar a la formulación final, se llevó a cabo una selección de tensoactivos basada en elegir al tensoactivo que de acuerdo con sus características fisicoquímicas y de acción, es la mejor opción. Los parámetros que se revisaron para la selección fueron la presión máxima ( $\pi_{\text{máx}}$ ), fracción molar correspondiente a la concentración micelar crítica ( $x_{\text{CMC}}$ ), parámetro hidrofóbico ( $\beta$ ), tensión superficial ( $\Gamma_s$ ), radio micelar ( $\text{Å}$ ), número de agregación, punto de flama y los datos de toxicidad e irritación cutánea de cada uno de los tensoactivos. Después de comparar a todos los tensoactivos puros se eligió al DDAC y  $\text{C}_{12}\text{E}_8$  para ser utilizados en mezcla con la glicerina, la cual, de acuerdo con su comportamiento, favorece la formación de espuma, tiene la capacidad de disminuir la resequedad y es inocua en la piel. Al comparar el módulo de elasticidad al equilibrio y dinámico, para las mezclas de DDAC con glicerina y  $\text{C}_{12}\text{E}_8$  con glicerina, el tensoactivo que obtuvo los mejores resultados fue el DDAC con glicerina, además de los dos tensoactivos mencionados, el  $\text{C}_{12}\text{E}_8$  no cumple con el intervalo requerido de concentración y el DDAC si lo cumple, por todo lo anterior, la propuesta de formulación final es DDAC con glicerina.

## 2. Marco teórico

En el presente capítulo se explica lo que es una espuma, desde la definición hasta las razones por las cuales se conoce que son sistemas termodinámicamente inestables. Una de las propiedades que permiten el análisis de las espumas es la tensión superficial. Se aborda el tema de la tensión superficial al equilibrio indicando las ecuaciones que la describen, como lo son la ecuación de adsorción de Gibbs y la isoterma de Langmuir. Se desarrolla el módulo de elasticidad de Gibbs, que permite predecir la capacidad de formar espuma de una solución acuosa de anfifilos, así como las ecuaciones que lo predicen. Debido a la falta de modelos que predigan la estabilidad de espumas, se reportan estudios de la literatura sobre diferentes factores que afectan la estabilidad de la espuma. Se estudia la tensión superficial dinámica mencionando el modelo difusional de Ward-Tordai para tiempos largos y cortos, como un medio de abordar la predicción de estabilidad de las espumas.

Posteriormente, se define lo que es un virus, los tipos de virus que existen mediante la clasificación Baltimore y cuáles son los mecanismos para inactivarlos. Particularmente, se describe al SARS-CoV-2 y los virus que se emplean, para estudiar los efectos de este virus en laboratorio. Finalmente, se describe la epidermis como substrato del virus y los factores que generan irritación cutánea.

### 2.1 Espuma

Una espuma es un sistema coloidal en el cual un gas, encapsulado en forma de burbujas, está disperso en un líquido. La formación de una espuma comienza con la difusión de gas en un líquido. Las burbujas de gas tienen una densidad menor a la del líquido, por lo que ascienden a la superficie. Cuando se burbujea el gas dentro del líquido, cada burbuja es rodeada por el material anfifílico que se encuentre en solución. Cuando la burbuja asciende del líquido donde se forma, una película de líquido rodea a la burbuja con una segunda capa de moléculas anfifílicas

adsorbidas, lo que genera las celdas de la espuma. Depende de las propiedades moleculares del material anfifilo en solución, y del líquido con el que se forma la espuma, si las burbujas se rompen y forman una espuma inestable o si las burbujas no se rompen y forman una espuma estable.

Termodinámicamente, las espumas son inestables. Cuando se forma un coloide el área aumenta, es decir,  $\Delta A > 0$ . Además, la energía de superficie siempre,  $\sigma > 0$ , por lo tanto el cambio en la energía libre de Gibbs, en el proceso de formación de un coloide, corresponde a  $\Delta G > 0$ , lo cual indica un proceso de formación no espontáneo. Es decir, que se requiere de energía para formar un coloide. Es importante resaltar que el proceso contrario ocurre naturalmente. Por tanto, al formar una espuma, el proceso espontáneo es el colapso de la espuma y para estabilizar a la espuma, se debe invertir energía, por lo que el proceso de formación de una espuma o cualquier coloide es termodinámicamente inestable.

$$\sigma = \frac{\Delta G}{\Delta A} = \frac{G_{\text{después de formar la espuma}} - G_{\text{antes de formar la espuma}}}{A_{\text{después de formar la espuma}} - A_{\text{antes de formar la espuma}}}$$

De acuerdo con el grado de estabilidad, las espumas se clasifican en espumas inestables o transitorias y en espumas persistentes, las primeras presentan periodos de vida cortos, de algunos segundos, mientras que las segundas se mantienen por periodos de vida que pueden comprender días. Las espumas permanentes se forman cuando existe algún mecanismo que previene la ruptura de la película del líquido en la espuma [5].

Para generar una espuma se requiere la presencia de algún material que abata la tensión superficial, ya que de lo contrario al introducir una burbuja al seno de un líquido puro, el gas se eleva a la superficie e inmediatamente escapa de la superficie, sin dar lugar a la formación de la espuma [5]. Dependiendo de la reducción de la tensión superficial por un anfifilo y la concentración del anfifilo

necesaria para reducir la tensión superficial, es posible analizar la capacidad de un anfifilo para generar espuma.

## 2.2 Tensión superficial al equilibrio

Una superficie o interfase es la región que separa dos fases volumétricas. La premisa fundamental de la termodinámica de superficies es considerar a la superficie como una fase adicional a la que se asignan todas las variables termodinámicas [6]. Las variables extensivas son expresadas como la suma de las aportaciones de cada fase. La energía interna en la superficie entre las fases de un sistema cerrado es función de la entropía, el área y la cantidad de sustancia en la superficie. La variación de la energía interna de superficie es:

$$dU^* = \left(\frac{\partial U^*}{\partial S^*}\right)_{V,a,n} dS^* - \left(\frac{\partial U^*}{\partial V^*}\right)_{S,a,n} dV^* + \left(\frac{\partial U^*}{\partial a^*}\right)_{S,V,n} da + \sum_i \left(\frac{\partial U^*}{\partial n_i^*}\right)_{S,V,a,n} dn_i^* \quad (1.1)$$

Donde  $U$  es la energía interna,  $S$  es la entropía,  $V$  es el volumen,  $a$  es el área y  $n$  la cantidad de sustancia en la superficie. El superíndice \* indica que la propiedad es de la superficie. Al definir las parciales de la energía respecto a entropía, volumen, área y cantidad de sustancia como temperatura, presión, energía de superficie y potencial químico, la ecuación (1.1) queda como:

$$dU^* = TdS^* - PdV^* + \sigma da + \sum_i \mu_i dn_i^* \quad (1.2)$$

La temperatura es un potencial que permite el intercambio de energía térmica entre fases, la presión es un potencial mecánico y el potencial químico da lugar al intercambio de material, mientras que la derivada parcial de la energía interna con respecto al área es un potencial de superficie denominado tensión superficial ( $\sigma$ ):

$$\sigma = \left(\frac{\partial U^*}{\partial a}\right)_{S^*,V^*,n_i^*} \quad (1.3)$$

La tensión superficial se define como la energía necesaria para extender una superficie en una unidad de área. Por lo tanto, la tensión superficial tiene unidades de energía por unidad de área, J/m<sup>2</sup>. Es común utilizar también la equivalencia mN/m.

Son tres los comportamientos que se pueden presentar al medir la tensión superficial en función de la concentración en mezclas de dos componentes. En el primer comportamiento la tensión superficial presenta una disminución pequeña con grandes cambios en la concentración, por ejemplo, en líquidos ordinarios o liofóbicos. En el segundo comportamiento la tensión superficial aumenta con la concentración, por ejemplo, en electrolitos en disolución, causado por la repulsión entre los iones de la superficie y su interacción con el aire. En el tercer comportamiento la tensión superficial disminuye de forma pronunciada al aumentar la concentración, hasta llegar a una zona donde la tensión superficial se mantiene constante, la cual es la concentración micelar crítica (CMC). Al llegar a la CMC las moléculas de tensoactivo comienzan a formar agregados, los cuales se conocen como micelas. Las micelas además de no tener actividad superficial vencen el efecto hidrofóbico, por lo que permiten que el soluto continúe en una sola fase. La predicción del comportamiento de la tensión superficial en función de la composición se logra mediante la ecuación de adsorción de Gibbs.

### 2.2.1 Ecuación de adsorción de Gibbs

En un sistema de dos fases, a temperatura constante y bajo la primera convención de Gibbs,  $V^* = 0$ , la ecuación Gibbs-Duhem para la superficie queda como la ecuación 1.4:

$$ad\sigma + \sum_i n_i^* d\mu_i = 0 \quad (1.4)$$

La concentración de superficie ( $\Gamma$ ) se define como:

$$\Gamma_i = \frac{n_i^*}{a} \quad (1.5)$$

De la ecuación (1.4) y la definición de concentración de superficie se obtiene la ecuación de adsorción de Gibbs:

$$d\sigma = -\sum_i \Gamma_i d\mu_i \quad (1.6)$$

La ecuación (1.6) relaciona la tensión superficial con la concentración de superficie y es válida sólo en superficies donde la deformación es reversible, como es el caso de las superficies líquidas. En sólidos los cambios en la superficie están acoplados con procesos elásticos [6].

Para un sistema binario la ecuación (1.6) queda como:

$$-d\sigma = \Gamma_1 d\mu_1 + \Gamma_2 d\mu_2 \quad (1.7)$$

Donde el disolvente es el componente (1) y el soluto es el componente (2). La segunda convención de Gibbs,  $\Gamma_1 = 0$ , y omitiendo los subíndices, se obtiene:

$$d\sigma = -\Gamma d\mu \quad (1.8)$$

Para eliminar el signo negativo de la ecuación (1.8) se define a la presión superficial ( $\pi$ ), la cual es la diferencia entre la tensión superficial del disolvente puro  $\sigma^0$  y la tensión superficial de la disolución  $\sigma$ :

$$\pi = \sigma^0 - \sigma \quad (1.9)$$

Por tanto, la ecuación (1.8) en términos de la presión superficial es:

$$d\pi = \Gamma d\mu \quad (1.10)$$

El potencial químico de la ecuación (1.10) puede ser tanto el de superficie como el del seno volumétrico, ya que solo se analizan estados de equilibrio. El potencial químico en el seno del líquido  $\mu^b$  es:

$$d\mu^b = RTd\ln x + RTd\ln \gamma \quad (1.11)$$

Donde  $x$  es la fracción molar del soluto, y  $\gamma$  es el coeficiente de actividad. Analizando el comportamiento de tensoactivos solo en la región diluida y de acuerdo con la convención simétrica:

$$\gamma_i \rightarrow 1 \text{ cuando } x_i \rightarrow 1$$

$$\gamma_i \rightarrow \gamma_i^\infty \text{ cuando } x_i \rightarrow 0$$

Donde  $\gamma^\infty$  es el coeficiente de actividad a dilución infinita, y es un valor constante. La diferencial de la ecuación (1.11) queda como:

$$d\mu^b = RTd \ln x \quad (1.12)$$

Al combinarse con la ecuación (1.10):

$$d\pi = \Gamma RTd \ln x \quad (1.13)$$

Despejando  $\Gamma$  de la ecuación (1.13):

$$\Gamma = \frac{1}{RT} \left( \frac{d\pi}{d \ln x} \right)_T \quad (1.14)$$

En función de la derivada de  $\pi$  con respecto a  $x$  la expresión (1.14) queda como:

$$\Gamma = \frac{x}{RT} \left( \frac{d\pi}{dx} \right)_T \quad (1.15)$$

La ecuación (1.15) predice una disminución en la tensión superficial al aumentar la concentración en la disolución cuando la superficie se enriquece con soluto,  $\Gamma > 0$ . Cuando un soluto evade a la superficie,  $\Gamma < 0$ , la tensión superficial aumenta al añadir dicha sustancia. Esta ecuación se utiliza para determinar  $\Gamma$  al medir  $\sigma$  a distintas concentraciones [6]. La ecuación (1.15) sin embargo, no establece la derivada de la presión superficial en función de la concentración. Para predecir el cambio de la presión superficial en función de la concentración se han propuesto distintos modelos entre ellos el modelo de Langmuir.

### 2.2.2 Isoterma de Langmuir

Las isothermas de adsorción son funciones matemáticas del estilo utilizadas para representar el proceso de adsorción en una superficie, ya sea de un líquido sobre un sólido, un gas sobre un sólido, vapor sobre un líquido o un líquido sobre otro líquido. La isoterma de adsorción de Langmuir es un modelo cinético que describe la ocupación de material en la superficie en función de la concentración en el seno de la disolución. El modelo propone tres restricciones:

- 1) La superficie es ocupada por las moléculas formando solo una monocapa.
- 2) Las moléculas tienen la misma probabilidad de ocupación en la superficie.
- 3) Las moléculas en la superficie no interactúan entre sí.

El modelo considera el equilibrio entre la velocidad de adsorción y la velocidad de desorción en la interfase. La velocidad de adsorción  $V_{ads}$  es proporcional a la concentración  $x$  en el seno del líquido y al número de espacios disponibles en la superficie, la velocidad de desorción  $V_{des}$  es proporcional al número de espacios ocupados en la superficie:

$$V_{ads} = k_{ads} (1 - \theta)x \quad (1.16)$$

$$V_{des} = k_{des}\theta \quad (1.17)$$

En donde  $\theta$  representa la fracción de espacios ocupados en la superficie,  $1 - \theta$  son los espacios libres y  $k_{ads}$  y  $k_{des}$  son las constantes de proporcionalidad para la adsorción y para la desorción respectivamente. Al igualar ambas velocidades y expresarlas en función de  $\theta$  la isoterma de Langmuir queda como:

$$\theta = \frac{\beta x}{1 + \beta x} \quad (1.18)$$

Las constantes de adsorción y desorción están relacionadas por la variable  $\beta = k_{ads}/k_{des}$ . Dado que la tendencia del soluto a establecerse en la superficie provoca que la constante de adsorción sea mayor que la de desorción y en consecuencia  $\beta$  sea mayor a 1. Los solutos con tendencia a permanecer en el seno del líquido tienen una mayor constante de desorción, que implica un valor de  $\beta$  menor a 1. Por lo que  $\beta$  cuantifica el efecto liofóbico del soluto.

La combinación de la isoterma de Langmuir (1.18) con la ecuación de adsorción de Gibbs (1.15) da como resultado una función que relaciona la presión de superficie con la concentración y los parámetros de Langmuir. Esta ecuación de estado de la superficie establece la dependencia de las variables de la interfase con las del seno del líquido.

$$\frac{\beta x}{1 + \beta x} = \frac{x}{\Gamma_s RT} \left( \frac{d\pi}{dx} \right) \quad (1.19)$$

La integral definida de (1.19) queda como:

$$\int_0^\pi d\pi = \Gamma_s RT \int_0^x \frac{\beta x}{1 + \beta x} dx \quad (1.20)$$

De la cual se obtiene la ecuación de estado de Langmuir en función de la presión superficial y de la fracción mol:

$$\pi = \Gamma_s RT \ln(1 + \beta x) \quad (1.21)$$

La representación de  $\pi$  en función de  $x$  permite realizar un ajuste no lineal de los datos experimentales de presión superficial en función de la composición ajustando los parámetros  $\beta$  y  $\Gamma_s RT$ , estos parámetros son propios de cada combinación soluto-disolvente.

La ecuación de estado de Langmuir describe cómo cambia la tensión superficial de una solución acuosa de anfifilo con cambios en la concentración del anfifilo. Es posible analizar la formación de espuma al conocer este cambio. Una forma de calcular si una solución acuosa de anfifilo es capaz de producir espuma es a partir del módulo de elasticidad de Gibbs.

### 2.3 Módulo de elasticidad de Gibbs

Gibbs establece una forma para calcular la deformación de una superficie mediante el módulo de elasticidad de Gibbs  $\varepsilon$ , que se expresa como:

$$\varepsilon = 2 \frac{d\sigma}{d \ln A} \quad (1.22)$$

La ecuación (1.22) relaciona el cambio del área con el cambio de la tensión superficial.

Al reemplazar la tensión superficial por la presión superficial, el área por la fracción de espacios ocupados, pues  $\sigma_0$  y  $\Gamma_s$  son constantes, y sustituyendo la derivada del logaritmo natural por la expresión  $1/x(dy/dx) = dy/d \ln x$  nos queda la ecuación:

$$\varepsilon = 2\theta \frac{d\pi/d \ln x}{d\theta/d \ln x} \quad (1.23)$$

La ecuación anterior indica que la elasticidad es función del comportamiento de la actividad superficial y de la adsorción.

Sustituyendo la ecuación (1.23) en la ecuación de adsorción de Gibbs (1.14) se obtiene el módulo de elasticidad, definido por la primera y segunda derivada de la función  $\pi = \pi(\ln x)$ :

$$\varepsilon = 2 \frac{(d\pi/d\ln x)^2}{d^2\pi/d\ln x^2} \quad (1.24)$$

En los casos donde el anfifilo tiene un comportamiento ideal o mantiene un comportamiento tipo Langmuir, hasta la concentración de saturación, la elasticidad tiene un comportamiento creciente y se mantiene constante a partir de la saturación, como se muestra en la siguiente ecuación para el caso ideal:

$$\varepsilon = 2\Gamma_s RT\theta = 2\Gamma_s RT\beta x \quad (1.25)$$

Para el caso tipo Langmuir:

$$\varepsilon = 2\Gamma_s RT \frac{\theta}{1-\theta} = 2\Gamma_s RT\beta x \quad (1.26)$$

El módulo de elasticidad analiza el potencial de una solución de anfifilo para producir espuma en función de cambios de estado de equilibrio. Sin embargo, dado que una espuma es un sistema coloidal, y por tanto, inestable, el módulo de elasticidad de Gibbs no predice si la espuma durará en el tiempo. Para eso se deben analizar otros factores.

## 2.4 Estabilidad de espuma

Actualmente no se tiene una ecuación que englobe y tome en cuenta todos los factores que pueden afectar la estabilidad de una espuma. Como no se conoce una ecuación general, cada autor ha decidido atribuir el cambio en la estabilidad de una espuma a diferentes factores. Se pueden realizar mediciones a diferentes

parámetros que nos brindan información de la estabilidad de la espuma como lo hicieron los siguientes autores.

Hofmann y colegas midieron la altura de una espuma de soluciones acuosas de SDS (dodecilsulfato de sodio por sus siglas en inglés) y NaCl, para determinar hasta qué altura la espuma es estable. La espuma se estudió midiendo la altura de una columna de espuma, generada en un cilindro de vidrio, utilizando un analizador de espuma (DFA100, KRÜSS® GmbH, Alemania). Se hizo pasar un flujo de aire a través de una placa porosa, colocada en la parte inferior de la columna de vidrio, a una velocidad de  $0.2 \text{ L/min}$  durante un tiempo suficiente para producir una altura de espuma de  $100 \text{ mmol/L}$  en la columna [7].

La estabilidad de las laminillas de espuma individuales también fue medida por Hofmann y colegas. Se midió con un dispositivo de construcción casera, que detecta la presencia de una laminilla de espuma mediante la reflexión de un rayo láser, de las laminillas formadas en el marco de vidrio montado en el fondo de un matraz. Tan pronto como la señal reflejada indique la ausencia de laminilla, es decir, su ruptura, se forma una nueva laminilla girando el matraz. Debido a la automatización, se midió y evaluó estadísticamente mediante 10 repeticiones para una misma condición, la vida útil de 100 laminillas individuales generadas a partir de las soluciones respectivas de SDS y NaCl. Todas las mediciones se efectuaron a  $22 \pm 1^\circ\text{C}$  en una habitación termostatzada [7].

Como resultado del estudio de Hofmann y colegas, se observó una notable disminución de la estabilidad de la espuma de las soluciones acuosas de dodecilsulfato de sodio (SDS), al aumentar el contenido de NaCl, confirmado tanto para las columnas de espuma como para láminas de espuma individuales. Adicionalmente, Hofmann y colegas propusieron un parámetro que relaciona la estabilidad de la espuma, la viscosidad superficial, la frecuencia de difusión y el módulo de elasticidad.

Tcholakova y colegas midieron la distribución del tamaño de burbuja como un factor que afecta la estabilidad de una espuma de solución acuosa de  $C_{54}H_{84}O_{23}$ . Una cámara de video, equipada con una lente de aumento de gran distancia de trabajo, se enfocó en una determinada región de la muestra de espuma que estaba en contacto con el prisma de vidrio, y se utilizó para capturar imágenes de las burbujas, durante un período de 1h [8]. Tcholakova y colegas encontraron una correlación entre la estabilidad de la espuma y la tensión superficial dinámica y de equilibrio.

Adicional a las mediciones realizadas por los autores antes mencionados, cada uno consideró o tomó en cuenta la contribución de otros factores, para los cuales no hicieron mediciones, pero sí reportan sus características y valor numérico. Los factores seleccionados fueron: la concentración de electrolitos, temperatura utilizada durante las mediciones y los tipos de tensoactivos utilizados, para los cuales también reportaron el tamaño de cabeza y cuerpo, así como tipo de cabeza.

Dado que la formación de una espuma es un fenómeno dinámico, se puede relacionar la estabilidad de una espuma con la tensión superficial, en función del tiempo, también llamada tensión superficial dinámica.

## 2.5 Tensión superficial dinámica

La tensión superficial en función del tiempo se denomina tensión superficial dinámica  $\sigma(t)$ . El intervalo de tiempo en el que se alcanza la tensión superficial de equilibrio depende del tipo de tensoactivo y de la concentración, este tiempo puede ser de milisegundos, horas o días.

En la actualidad existen modelos que describen los procesos que gobiernan la rapidez de transporte de las moléculas de tensoactivo, desde el seno del líquido hasta el estado adsorbido en la interfase aire-agua [6].

La tensión superficial dinámica se determina por los métodos de presión máxima de burbuja, gota pendiente o volumen de gota [9]. El cambio de la concentración en la superficie  $\Gamma(t)$ , se infiere a partir de la tensión superficial por medio de una ecuación de estado de la superficie, también existe la posibilidad de medición directa mediante la reflexión de neutrones [6].

### 2.5.1 Modelo difusional de Ward y Tordai

Ward y Tordai crearon un modelo difusional, para el cual se considera tanto la difusión de las moléculas desde el líquido hacia la superficie como la difusión hacia el seno del líquido [10]. El modelo de Ward-Tordai plantea la existencia de una región frontera inferior a la superficie denominada *sustrato*. El concepto de sustrato se utiliza para establecer las condiciones del fenómeno de adsorción.

El proceso de adsorción comienza cuando se forma la superficie, después las moléculas de tensoactivo se difunden desde el seno del líquido hacia el sustrato y el equilibrio se establece, instantáneamente, entre la superficie y el sustrato [6]. Cada molécula de tensoactivo, que llega a la superficie, ocupa un lugar y se adsorbe, al transcurrir el tiempo la superficie se satura y disminuyen los lugares vacíos, de manera que las moléculas de tensoactivo se acumulan en el sustrato [10]. En el momento en el que la concentración de tensoactivo en el sustrato es diferente de cero, existe una contradifusión desde el sustrato hacia el seno del líquido. La concentración de tensoactivo en el sustrato seguirá aumentando hasta llegar al equilibrio con el seno del líquido. Si se cuenta con la información de la concentración de tensoactivo en el sustrato y la difusión de las moléculas del tensoactivo hacia el seno del líquido, el flujo de tensoactivo se describe con la ecuación de difusión de Fick:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial z^2} \quad (1.27)$$

Considerando la condición de conservación de la masa en la superficie:

$$\frac{\partial \Gamma}{\partial t} = D \left( \frac{\partial c}{\partial z} \right)_0 \quad (1.28)$$

En donde las condiciones de frontera e iniciales son:

$$\begin{aligned} c &\rightarrow C^\infty & z &\rightarrow \infty \\ \text{En } t = 0 & & c &= C^\infty & \Gamma &= 0 \end{aligned}$$

En el tiempo cero, la concentración de tensoactivo en la superficie y en el sustrato son iguales a cero, mientras que en el seno del líquido la concentración de tensoactivo es la concentración experimental  $C^\infty$  [6]. Cuando el tiempo aumenta la concentración de tensoactivo en la superficie y en el sustrato se incrementa. Si el paso de las moléculas de tensoactivo del sustrato a la superficie es lento, se establecerá una contradifusión, en el caso contrario no procede la contradifusión. Cuando el tiempo tiende a infinito la concentración en la superficie tiende al valor de equilibrio, mientras que en el sustrato tiende a la concentración en el seno del líquido [6].

Resolviendo las expresiones (1.27) y (1.28) con las condiciones límite se obtiene la ecuación de Ward-Tordai, que describe el cambio de la concentración en la superficie con respecto al tiempo:

$$\Gamma(t) = 2 \left( \frac{D}{\Pi} \right)^{1/2} \left[ C^\infty t^{1/2} - \int_0^{t^{1/2}} C^0 d(t - \lambda)^{1/2} \right] \quad (1.29)$$

Donde  $C^\infty$  es la concentración de tensoactivo presente en el seno de la disolución ( $z \rightarrow \infty$ ),  $D$  es el coeficiente de difusión de la molécula,  $C^0$  es la concentración en el sustrato,  $\Pi = 3.1416$  y  $\lambda$  la variable de integración, es todo tiempo menor o igual a  $t$ .

La integral  $\int_0^{t^{1/2}} C^0 d(t - \lambda)^{1/2}$  indica la contradifusión de las moléculas adsorbidas; esta aumenta al transcurrir el tiempo debido al mayor número de moléculas en la superficie que, al no encontrar un lugar disponible en la interfase para adsorberse, abandonan el sustrato y regresan al seno del líquido.

Las soluciones asintóticas de la ecuación (1.29), describen las regiones en donde el tiempo tiende a cero y cuando tiende a infinito. Las soluciones asintóticas resuelven la ecuación de Ward y Tordai en la región de tiempos cortos y en la región de tiempos largos.

### 2.5.1.1 Aproximación a tiempos cortos ( $t \rightarrow 0$ )

Al comienzo del proceso de adsorción, la superficie se encuentra prácticamente sin moléculas de soluto y la probabilidad de que las moléculas en el sustrato encuentren un lugar vacío en la interfase, es alta. Despreciando el término de contradifusión, la ecuación (1.29) queda como:

$$\Gamma(t) = 2C^\infty \left(\frac{Dt}{\pi}\right)^{1/2} \quad (1.30)$$

Al comienzo de la adsorción cuando  $\sigma \rightarrow \sigma_{solvente}$ , se puede aplicar la ecuación bidimensional del gas ideal:

$$\pi A = RT \quad (1.31)$$

En función de la concentración de superficie:

$$\Gamma = \frac{\pi}{RT} \quad (1.32)$$

Sustituyendo la ecuación (1.32) en la ecuación (1.30) y despejando  $\pi$ :

$$\pi = 2RTC^\infty \left(\frac{Dt}{\pi}\right)^{1/2} \quad (1.33)$$

La ecuación (1.33) permite comparar los datos experimentales de  $\pi$  en función de  $t^{-1/2}$ . Si al graficar los datos se ajustan a una línea recta el mecanismo de adsorción es difusional [6].

### 2.5.1.2 Aproximación a tiempos largos ( $t \rightarrow \infty$ )

En la región a tiempos largos, la concentración en el sustrato  $C^0$  tiende a  $C^\infty$  y el término diferencial  $(t - \lambda)^{1/2}$  tiende a  $t^{1/2}$ , con lo que la ecuación (1.29) queda como:

$$\Gamma(t) = 2\left(\frac{D}{\pi}\right)^{1/2} C^\infty t^{1/2} - 2\left(\frac{D}{\pi}\right)^{1/2} C^0 \int_0^{t^{1/2}} dt^{1/2} \quad (1.34)$$

Simplificando la integral de la ecuación (1.34):

$$\Gamma(t) = 2\left(\frac{D}{\pi}\right)^{1/2} C^\infty t^{1/2} - 2\left(\frac{D}{\pi}\right)^{1/2} C^0 t^{1/2} \quad (1.35)$$

Agrupando los términos:

$$\Gamma(t) = \left(\frac{4Dt}{\pi}\right)^{1/2} (C^\infty - C^0) \quad (1.36)$$

La diferencia entre la concentración del sustrato y la del seno del líquido está relacionada con la diferencia de la tensión superficial de equilibrio y la instantánea. Para expresar el cambio de la concentración del sustrato, en función de los valores de tensión superficial, se aproxima la diferencia entre la concentración al linealizarla con respecto a  $\sigma$  [6].

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \Delta C = C^\infty - C^0 = \frac{dC}{d\sigma} (\sigma_{eq} - \sigma) \quad (1.37)$$

Sustituyendo la expresión, (1.37) en la ecuación (1.36):

$$C^\infty - C^0 = \frac{dC}{d\sigma} (\sigma_{eq} - \sigma) = \Gamma \left( \frac{4Dt}{\Pi} \right)^{-1/2} \quad (1.38)$$

$$\sigma(t) = \sigma_{eq} - \Gamma \frac{d\sigma}{dC} \left( \frac{\Pi}{4D} \right)^{1/2} t^{-1/2} \quad (1.39)$$

Mediante la ecuación de adsorción de Gibbs y la ecuación (1.36), se obtiene la aproximación a tiempos largos:

$$\frac{d\sigma}{dC^\infty} = - \frac{\Gamma RT}{C^\infty} \quad (1.40)$$

$$\sigma(t) = \sigma_{eq} + \frac{RT\Gamma_{eq}^2}{2C^\infty} \left( \frac{\Pi}{D} \right)^{1/2} t^{-1/2} \quad (1.41)$$

La ecuación (1.41) en función de la presión superficial se expresa como:

$$\pi(t) = \pi_{eq} - \frac{RT\Gamma_{eq}^2}{2C^\infty} \left( \frac{\Pi}{D} \right)^{1/2} t^{-1/2} \quad (1.42)$$

La ecuación (1.42) expresa la relación de la presión superficial con respecto al tiempo, a diferencia de la ecuación (1.34) que relaciona la concentración de superficie con el tiempo. La ecuación (1.42) representa una línea recta cuya ordenada al origen corresponde a  $\pi_{eq}$  [6].

Si se analiza el proceso de formación de espuma a largo plazo temporal, se emplea la definición del módulo de elasticidad para analizar la estabilidad de la espuma. A partir de la relación de presión superficial y concentración, que se encuentra en la ecuación (1.42), se obtiene un módulo de elasticidad dinámico al substituir la

primera y segunda derivada de la ecuación (1.42) en la ecuación (1.24). La ecuación final es:

$$\varepsilon = RT \left( \frac{\Pi}{D} \right)^{1/2} t^{-1/2} (\Gamma_s \beta)^2 \frac{\frac{(1-\beta x)^2}{(1+\beta x)^3}}{\beta \frac{3+\beta x}{(1+\beta x)} + \frac{1-\beta x}{x}} \quad (1.43)$$

Con la ecuación (1.43), se puede analizar el cambio del módulo de elasticidad en función del tiempo. Si el módulo aumenta o se mantiene constante, conforme aumenta el tiempo, la espuma será estable, de lo contrario, la espuma sería inestable.

Además de proponer una espuma, que de acuerdo al módulo de elasticidad sea estable, este sistema coloidal también debe inactivar al virus SARS-CoV-2 pues una particularidad de la propuesta de formulación es que debe ser una espuma virucida, por lo anterior, debemos estudiar lo que es un virus y sus probables mecanismos de inactivación, en el siguiente apartado se profundiza más acerca de estos temas.

## 2.6 Virus

Los virus son ensambladuras macromoleculares compuestos de material genético viral encerrado en una cápside proteica. Su tamaño y forma varía según el virus y, algunos, contienen una envoltura lipídica. Esta envoltura la obtienen durante del proceso de morfogénesis, derivada del organelo celular del que procede. En virus como la influenza, del herpes, coronavirus y el VIH, la cápside está compuesta de lípidos y proteínas [11]. Existen diferentes formas de clasificar a los virus, pero la clasificación más utilizada es la clasificación de Baltimore [12].

### 2.6.1 Sistema de clasificación de Baltimore

El sistema de clasificación de Baltimore es un esquema para clasificar virus basados en el tipo de genoma y su estrategia de replicación [11]. En este sistema de clasificación, los virus están agrupados en grupos dependiendo de su tipo de genoma (ADN, ARN, monocatenario o bicatenario etc.) y en su método de replicación. Inicialmente, este sistema incluía a seis clases de virus, sin embargo, una séptima clase fue agregada para agrupar el genoma abierto del DNA de *Hepadnaviridae* (virus de la hepatitis B).

Las siete clases de virus en el sistema de clasificación de Baltimore son:

- Grupo I. Virus ADN bicatenarios.

También llamados virus dsDNA por sus siglas en inglés, son el tipo de virus más simple; realizan la función de doble cadena entrando por las células y los ARN, que trabajan conjuntamente con ellas, no reconocen este tipo de genoma, formando el ARNm encargado de producir la proteína cápside. La replicación del genoma del virus se realiza directamente mediante replicación del ADN.

- Grupo II. Virus ADN monocatenarios.

Son conocidos también como virus ssDNA, estos siempre presentan un carácter positivo, formado por una sola cadena de ADN, se transforma en bicatenario para poder transcribir la información. Al igual que el grupo I, la replicación del genoma del virus se realiza directamente mediante replicación del ADN.

- Grupo III. Virus ARN bicatenarios.

También se conocen con el nombre de virus dsRNA, son virus con doble cadena; las formaciones de estos virus dan lugar a las proteínas reguladoras y estructurales. La replicación del genoma sólo se realiza si a la célula entra la cápside junto al virus.

- Grupo IV. Virus ARN monocatenarios positivos.

Es un tipo de virus simple de una sola cadena, conocido también como virus (+)ssRNA, siendo su genoma de naturaleza ARNm.

- Grupo V. Virus ARN monocatenarios negativos.

Estos virus no son capaces de transmitir ninguna información celular, se les llama también virus (-)ssRNA y posee ARN dependientes de una sola cadena; al momento de infectar una célula, estos forman los ARN complementarios.

- Grupo VI. Virus ARN monocatenarios retrotranscritos.

A diferencia del grupo V, estos virus se encargan de transmitir cualquier tipo de mensaje, produciendo una cadena de ADN en primer lugar monocatenaria y luego, se convierte en bicatenaria. Se conocen con el nombre de virus ssRNA-RT.

- Grupo VII. Virus ADN bicatenarios retrotranscritos.

Último grupo de virus descubierto, el ADN contagiado con el virus penetra en la célula, siendo reparado e integrado al genoma huésped, cumpliendo sus etapas de la misma manera que los virus monocatenarios. Tras su descubrimiento le dieron el nombre de virus dsDNA-RT.

Dentro del grupo IV se encuentra el SARS-CoV-2, virus de importancia a nivel mundial por ser el causante de la COVID-19.

### 2.6.2 SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia *Coronaviridae* y al género de los *Betacoronavirus*, descendientes del material genético del murciélago. Sus proteínas estructurales incluyen proteínas de espiga (S), de la envoltura (E), de membrana (M) y de la nucleocápside (N) [13]; tiene un tamaño aproximado de 50 a 200 nm y una de las secuencias de RNA de las más largas. En la figura 1, se observa un esquema del virión. El RNA viral provoca que las proteínas no estructurales formen

complejos de replicación-transcripción, dentro de vesículas de doble membrana. Las proteínas (S) forman los picos en la superficie viral y son responsables del apego a las células del huésped receptor; la proteína (M) da forma a los viriones, promueve la curvatura de la membrana y se une a la nucleocápside; la proteína (E) juega un papel en el ensamblaje de virus y liberación, y está involucrado en la patogénesis viral; finalmente, la proteína (N) une la estructura al RNA viral [14]. Una vez dentro del organismo huésped, se ancla a las células receptoras, lo que permite el comienzo de una fase proteolítica y, posteriormente, procede la fusión de las membranas del huésped y del virus. Esto permite la replicación y generación de más viriones, la estructura química completa del virus [15].

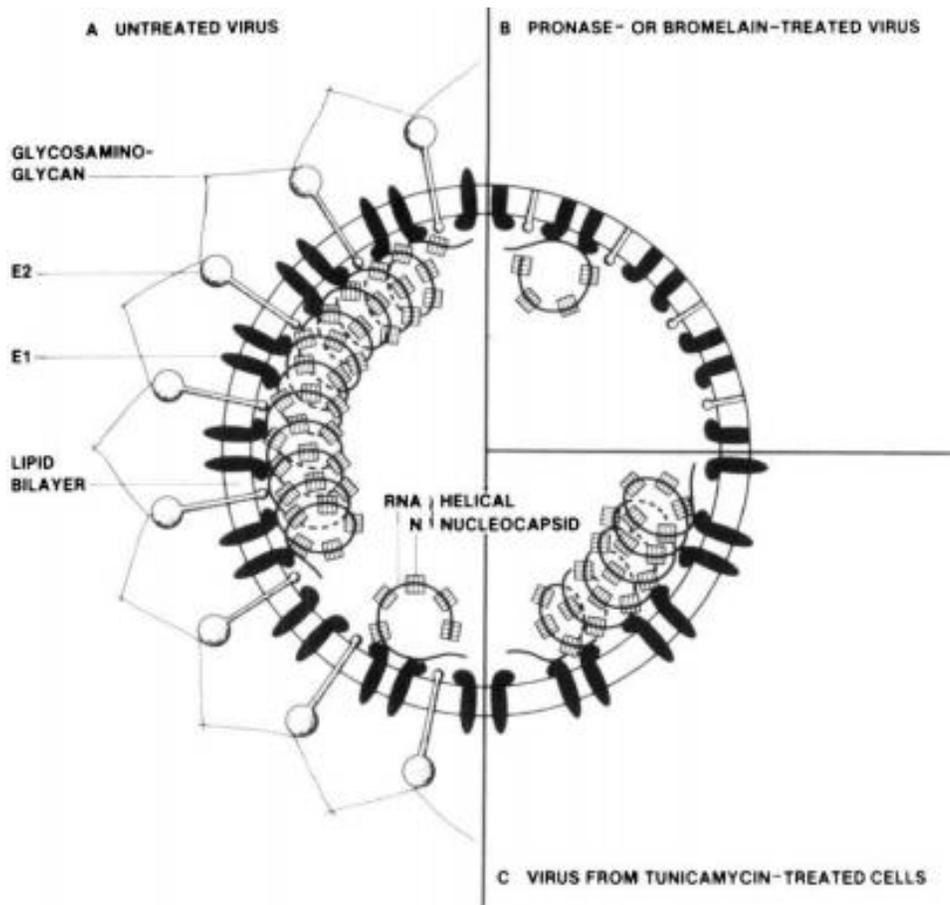


Figura 1. Esquema de un coronavirus. E1 y E2 son glicoproteínas de la membrana. N es la proteína de la nucleocápside [16].

Neuman y colegas analizaron la estructura de la proteína (M) del coronavirus. Encontraron que las partículas del virus varían en tamaño y que depende de la presencia de una de dos tipos de proteínas ( $M_{long}$ ). También observaron evidencia estadística que sugiere que la incorporación de proteína de espiga (S) a la estructura está relacionada con el tamaño de partícula y que la proteína (S), se concentra en regiones donde existe la proteína ( $M_{long}$ ) [17]. La figura 2 presenta una propuesta del ensamblado y estructura del coronavirus. Nal y colegas analizaron la distribución y maduración de las proteínas superficiales del SARS-CoV [18]. Observaron que la proteína (M) suele tener una mayor presencia cerca del aparato de Golgi de la célula infectada y está ensamblada a partir de N-glicanos, con alto contenido en manosa, modificados a complejos de N-glicanos. Estos glicanos son carbohidratos enlazados covalentemente a proteínas, lípidos y glúcidos [19].

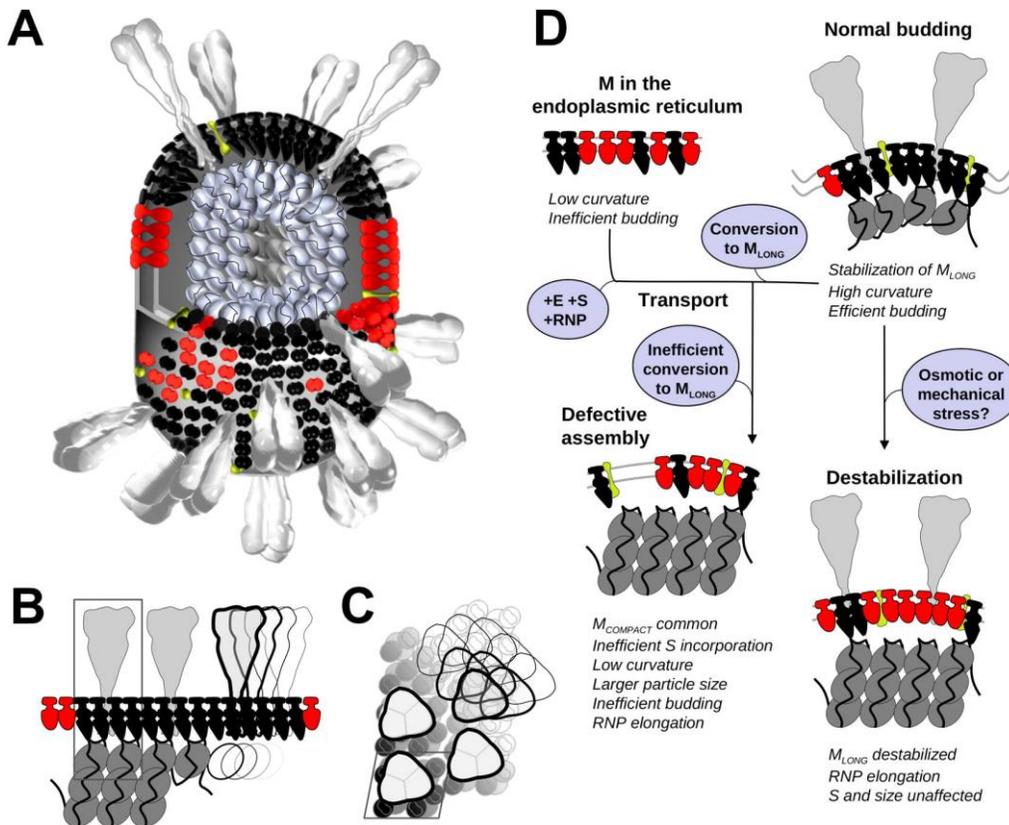


Figura 2. Interpretación de la estructura y ensamblado del coronavirus [17].

No existen trabajos donde se estudie directamente la inactivación del SARS-CoV-2 mediante el uso de una espuma desinfectante, sin embargo, existen estudios sobre la inactivación de otros virus utilizando diferentes sistemas coloidales.

### 2.6.3 Inactivación viral

Se presenta una tabla (anexo 2), con datos de sistemas coloidales y tensoactivos desinfectantes, obtenidos con el buscador Scopus, para determinar los principales mecanismos de inactivación viral.

De los artículos enunciados en la tabla (22), el sistema coloidal más usado contiene o es constituido por nanopartículas en un 50%, el segundo sistema más usado es la suspensión con un 31%; finalmente, los sistemas coloidales de emulsión, nanotubos y micropartículas son usados en un 6% cada uno. La mayoría de los sistemas coloidales son nanopartículas ya que al ser mayor su actividad bactericida, se requieren menores cantidades, la actividad bactericida para nanopartículas está reportadas de un 80.50% a un 99.85 [20].

Las nanopartículas de plata son el agente más estudiado y, por ende, del que se dispone mayor información en cuanto a su mecanismo de actividad antimicrobiana, es activo contra el virus del herpes simple tipo 1, las bacterias Gram-negativas (*Escherichia coli*) y Gram-positivas (*Staphylococcus aureus*). Su mecanismo de acción puede resumirse en tres principales: el primero se explicaría por la liberación gradual de iones de plata que inhiben la producción de adenosín trifosfato (ATP) y la replicación del ADN, factores fundamentales para la supervivencia celular; el segundo mecanismo podría atribuírsele a la capacidad de las nanopartículas para generar un daño directo a la membrana celular y, el tercero, por la generación de especies reactivas de oxígeno que generan estrés oxidativo y posteriormente, la muerte celular [21].

Davis y colegas estudiaron una suspensión de quitosano. El quitosano es un polisacárido catiónico compuesto de glucosamina y acetilglucosamina. Aunque los mecanismos de acción antimicrobiana del quitosano no se comprenden completamente, existen varios mecanismos hipotéticos basados en la carga positiva del grupo  $\text{NH}_3$  [22]. Los probables mecanismos de inactivación viral contra el norovirus murino y el bacteriófago MS2 ocurren mediante la fuga de material intracelular, a través del daño estructural, debido a la interacción entre las cargas negativas de la superficie exterior de la célula y las cargas positivas del quitosano, bloqueando el transporte de nutrientes hacia y desde la célula, en forma de pila, sobre la superficie celular e interfiriendo con la transcripción del DNA. Cuando se aplica a hongos y levaduras, se cree que el quitosano interfiere con la replicación del DNA al unirse a él, aumentando la permeabilidad de la membrana debido a la pérdida de la integridad estructural y reduce el crecimiento por quelación de iones metálicos esenciales o acumulación de quitosano dentro de la célula.

Conley y colegas realizaron un ensayo con una emulsión a base de LDAO (N-óxido de laurildimetilamina). El probable mecanismo de acción contra el retrovirus de leucemia murina xenotrópica, se atribuye a las interacciones entre la emulsión y los componentes lipídicos de la membrana externa del virus, que provocan la ruptura de la membrana y, en última instancia, la pérdida de virulencia [23].

Brady y colegas emplearon SWNT - MWNT (SWNT: nanotubo de pared simple y MWNT nanotubo de pared múltiple, por sus siglas en inglés) para filtrar y eliminar virus y bacterias contenidas en agua de río y efluentes de aguas residuales tratadas. Los probables mecanismos de inactivación viral contra el bacteriófago MS2, ocurren mediante una regulación positiva de genes que apoya la inactivación por daño de la membrana celular y estrés oxidativo. La filtración en profundidad tiene lugar predominantemente en la capa de MWNT más gruesa y uniforme. El filtro elimina todas las bacterias mediante un mecanismo de tamizado y, la capa superior de SWNT, proporciona altos niveles de inactivación de bacterias, así como microbios del agua de río y efluentes de aguas residuales tratadas [24].

El virus se puede alojar en superficies contaminadas y al ser tocado por un individuo se adhiere a una nueva superficie, en este caso la piel, por lo que el sustrato elegido para su desinfección es la piel.

## 2.7 Piel

La piel es un órgano complejo que recubre la superficie corporal, pesa aproximadamente el 15% del peso total del organismo y posee un grosor de entre 1 mm y 4 mm [25]. La composición, la función, la estructura y las características fundamentales de la piel varían según la región anatómica en la que se encuentre, es decir, la piel no es un órgano homogéneo.

Dentro de las funciones de la piel destaca la protección mecánica e inmune, termorregulación, excreción, sensorial y metabólica, permitiendo así una adecuada relación e intercambio con el ambiente. En la piel se distinguen tres capas, como se muestra en la figura 3, la más superficial es la epidermis, subyacente a ésta se encuentra la dermis y a un nivel más profundo está el tejido subcutáneo o hipodermis [25].

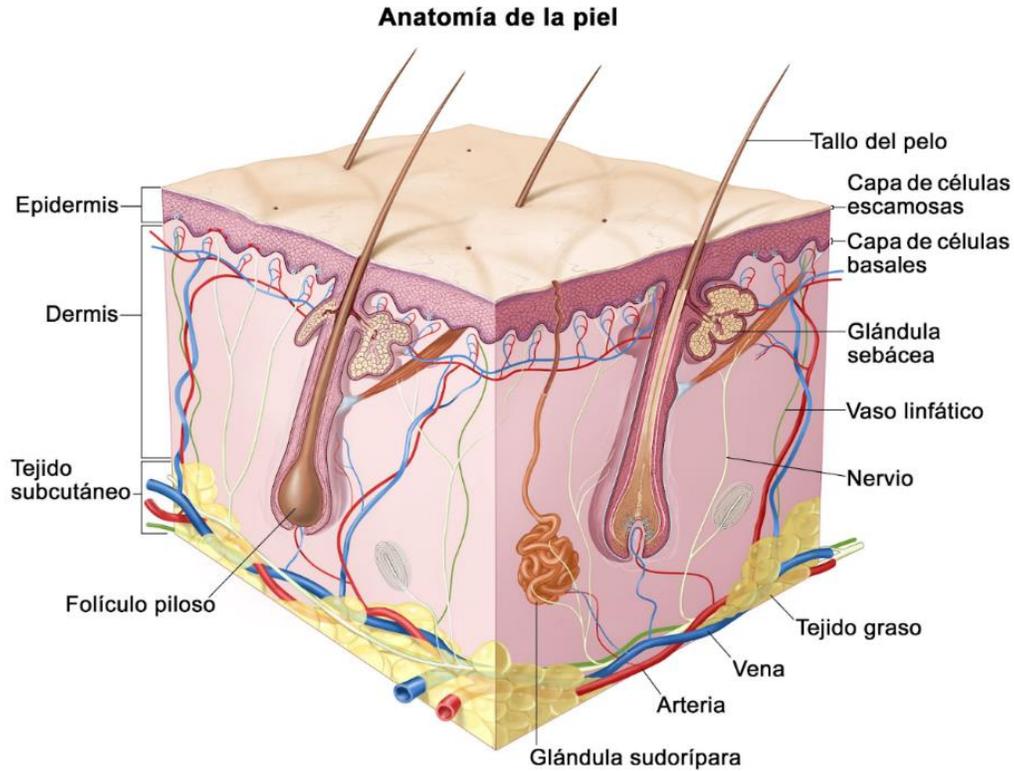


Figura 3. Esquema gráfico representativo de la estructura general de la piel, donde se aprecian las tres capas de la piel, su vascularización e inervación [25].

### 2.7.1 Epidermis

La epidermis, es un epitelio de revestimiento estratificado cuyo origen embriológico es el ectodermo, su función principal es actuar como barrera frente al medio externo y está constituida por cinco estratos donde la célula que predomina en número es el queratinocito (95% de las células epidérmicas). Además de los queratinocitos, se encuentran otros tipos de células como los melanocitos que se encargan de secretar melanina, las células de Langerhans cuya función principal es la protección inmunológica y las células de Merkel muy importantes en la percepción táctil de la piel [25].

El queratinocito es el componente celular más abundante de la epidermis, es de origen ectodérmico y, desde la capa basal epidérmica, va ascendiendo por los diferentes estratos de la epidermis hasta llegar al estrato córneo donde se descama

y se elimina. La función principal de los queratinocitos es formar la barrera epidérmica que separa al individuo del medio externo [25].

### 2.7.2 Irritación cutánea

La irritación cutánea es un fenómeno de origen inflamatorio [26], se presenta cuando aparecen lesiones en la epidermis y/o aparición de una reacción inflamatoria a nivel de la dermis, generando signos visibles como eritemas, edemas o escaras. Los eritemas son el enrojecimiento de la piel en un área limitada o por completo, mientras que los edemas son la hinchazón causada por la acumulación anormal de líquidos en el cuerpo. Las escaras son tejido muerto que se desprende de la piel sana después de una lesión.

Una reacción alérgica es la afección en la que el sistema inmunológico reacciona de forma anormal frente a una sustancia extraña, esta reacción es una de las causas que puede producir irritación cutánea, por lo cual es necesaria la evaluación de los componentes en una formulación, y así garantizar los efectos esperados de su uso [26].

### 3. Objetivo principal

- Propuesta de formulación de una espuma que inactive a SARS-CoV-2 mediante aplicación dérmica.

#### 3.1 Objetivos particulares

- Identificar los sistemas coloidales virucidas reportados en la literatura.
- Evaluación de los componentes de sistemas coloidales virucidas.
- Identificar los tensoactivos empleados en formulaciones coloidales virucidas.
- Evaluación de un componente que disminuya la resequedad dérmica.
- Justificar el uso de espumas desinfectantes.
- Identificar los microorganismos más comunes utilizados en pruebas de desinfección de superficies en laboratorio.
- Propuesta de pruebas de inactivación viral basadas en normas oficiales internacionales para realizar en una espuma que inactive SARS-CoV-2.
- Propuesta de pruebas de irritación ocular y dérmica para una espuma virucida que inactive SARS-CoV-2, basadas en manuales y normas oficiales.
- Propuesta de un Procedimiento Normalizado de Operación (PNO), para la producción de una espuma virucida.

## 4. Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica enfocada a artículos, tesis y patentes. Las fuentes fueron Proquest, Scifinder limitando a patentes, IMPI, Spacenet, WIPO, Web of Knowledge y Scopus. Para realizar la búsqueda bajo un lenguaje controlado se llevó a cabo una lluvia lingüística de la cual se obtuvieron las siguientes palabras: virucidal, virucide, viricide, viruscide, viral inactivation y colloids.

Se recopilaron en una tabla los datos de sistemas coloidales desinfectantes y tensoactivos desinfectantes. Los datos recabados fueron el tipo de sistema coloidal, substrato a desinfectar, microorganismo a desinfectar, componentes responsables de la desinfección, tensoactivos empleados, concentración, condiciones de uso, tamaño y eficacia.

Con la información obtenida mediante la búsqueda bibliográfica, se identificaron seis tensoactivos que, de acuerdo a la literatura, ya han sido probados en la desinfección de superficies: bromuro de didodecil dimetilamonio (DDAB), cloruro de didecil dimetilamonio (DDAC), dodecilbencenosulfonato de sodio (SDBS), éter monododecílico de octaetilenglicol (C12E8), laureth sulfato de sodio (SLES) y N-óxido de laurildimetilamina (LDAO).

Se obtuvieron datos experimentales de presión superficial en función de la concentración para cada tensoactivo mencionado y, a partir de esta información, se calcularon los valores de los siguientes parámetros moleculares: presión máxima ( $\pi_{\text{máx}}$ ), fracción molar - correspondiente a la concentración micelar crítica ( $x_{\text{CMC}}$ )-, parámetro hidrofóbico ( $\beta$ ) y tensión superficial ( $\Gamma_s$ ). Se realizó una búsqueda adicional para obtener el radio micelar ( $\text{Å}$ ), el número de agregación, el punto de flama y los datos de toxicidad e irritación cutánea de cada uno.

Los parámetros evaluados de cada tensoactivo, se compararon entre sí, de cada parámetro se eligió a un tensoactivo. La selección se basó en la facilidad de poder ser usado en mezcla. Como restricción se determinó descartar al que mostrará alto nivel de toxicidad o irritabilidad cutánea.

Se calculó el módulo de elasticidad de espuma con las ecuaciones (1.26) y (1.43), desde la CMC hasta 4% wt, para los componentes puros, los cuales se refieren a los tensoactivos seleccionados a partir de sus parámetros y datos de toxicidad e irritabilidad cutánea. Se trazó el gráfico del módulo de elasticidad en función de la concentración para cada tensoactivo, se trazaron dos gráficas, una utilizando los valores obtenidos de la ecuación (1.26) y otra a partir de los obtenidos de la ecuación (1.43). Los tensoactivos que de forma individual, en el módulo de elasticidad, mostraron los mejores resultados fueron los seleccionados para ser usados en mezcla. Se calculó el parámetro hidrofóbico  $\beta$  y la concentración a saturación  $\Gamma_s$  de las mezclas de tensoactivos con glicerina.

Se calculó el módulo de elasticidad con las ecuaciones (1.26) y (1.43), para las mezclas de tensoactivos con glicerina desde la CMC del tensoactivo hasta 4% wt. Se graficó el módulo de elasticidad en función de la concentración de cada mezcla de tensoactivo con glicerina y se trazaron dos gráficas, una utilizando los valores obtenidos de la ecuación (1.26) y otra a partir de los obtenidos de la ecuación (1.43). Se realizó la búsqueda de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de los tensoactivos en estudio, en mezcla con la glicerina. Se analizó el módulo de elasticidad para las mezclas propuestas; el tensoactivo que en mezcla con la glicerina tuvo los mejores resultados, aplicando tanto la ecuación (1.26) como la ecuación (1.43), permitió la selección del tensoactivo para la propuesta de formulación final.

Se buscaron datos de los tensoactivos utilizados o de tensoactivos similares, y de la glicerina, sobre formación de espuma. Los datos debían referir información como:

la altura de espuma en función de la concentración; con la información mencionada se calculó la concentración de máxima formación de espuma.

Se propuso un análisis de inactivación viral, para realizar este ensayo se utilizó como referencia la prueba de cuatro campos, como lo indica la norma europea EN 16615: 2015. Antisépticos y desinfectantes químicos.

Se realizaron dos propuestas de análisis de irritación cutánea, el primero, es una prueba aplicada en conejos y la segunda en seres humanos. Adicional a las dos pruebas anteriores, se realizó una prueba de irritación ocular en conejos, pues cualquier sustancia que se aplique en piel corre el riesgo de entrar en contacto con ojos.

Se anexa al final de esta tesis, un informe de Proceso Normalizado de Operación (PNO) que se elaboró para la propuesta de formulación de espuma, para replicar este proceso cuando se requiera.

## 5. Resultados y discusión

Para analizar los tensoactivos seleccionados, en diferentes formas virucidas, se efectuó una amplia revisión bibliográfica en buscadores digitales. Para el caso de tesis: Proquest; para artículos: Scopus, SciFinder y Web of Knowledge; para patentes: IMPI, Escacenet y WIPO. La tabla 1, presenta los datos encontrados.

Tabla 1. Resultados de la revisión bibliográfica en diferentes buscadores, utilizando lenguaje controlado, usando la palabra colloids y diferentes para referirse a inactivación viral.

	Scopus	SciFinder	Web Of Knowledge	Proquest	IMPI	WIPO	Espacenet
<b>virucidal</b>	40	3	4	116	0	23	289
<b>virucide</b>	4	4	0	9	0	19	119
<b>viricide</b>	0	1	0	0	0	6	97
<b>viruscide</b>	0	0	0	0	0	0	0
<b>viral inactivation</b>	78	7	2	41	0	19	788

De acuerdo a la revisión bibliográfica efectuada, el buscador con mayor cantidad de artículos relacionados al tema es Scopus. Para una búsqueda más particular de artículos, la mejor opción es SciFinder, ya que permite seleccionar información más específica añadiendo una búsqueda secundaria a la búsqueda inicial. Se encontró que existe mayor cantidad de patentes registradas sobre el tema que artículos sobre el mismo. Se puede concluir que las palabras más representativas para la búsqueda de información sobre el tema son colloids, virucidal y viral inactivation, dado que la búsqueda con la palabra viruscide no arrojó ningún resultado en el buscador, por lo que el uso de este término se descarta para referirse a la inactivación de un virus.

Los resultados obtenidos en virucide y viricide fueron duplicados de los resultados de virucidal y viral inactivation, por lo que se recomienda para un búsqueda más completa el uso de las palabras virucidal y viral inactivation.

Se seleccionó al buscador Scopus para hacer la revisión de todos los artículos que podrían contener información relevante sobre inactivación viral, dado que muestra la información más reciente sobre el tema y además, gran parte de los artículos contenidos en SciFinder también se encuentran en Scopus. De las patentes revisadas no se obtuvo información relevante.

Se generó una tabla (anexo 2) a partir de la búsqueda en Scopus. De los 22 artículos que contempla la tabla, se detecta que el sistema coloidal más usado son las nanopartículas con un 50%, el segundo sistema, es la suspensión con un 31%, y finalmente, los sistemas coloidales de emulsión, nanotubos y micropartículas, usados en un 6% cada uno. Cada sistema coloidal contiene en su formulación componentes responsables de la desinfección, en la tabla 2 se mencionan e indica el tamaño y eficacia de estos componentes.

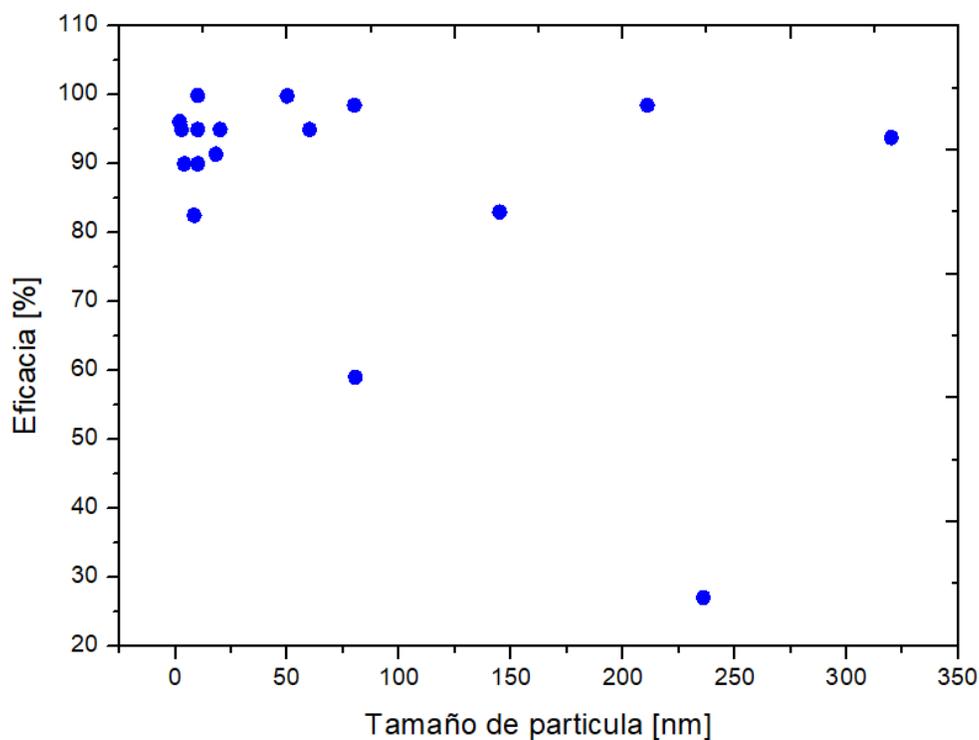
Tabla 2. Tamaño de los componentes responsables de la desinfección.

Componente	Tamaño	Eficacia
<b>Nanopartículas porosas de silica funcionalizadas con grupos amino, con ácido siquimico y quercetina</b>	236 ± 18.8 nm	27.00%
<b>Suspensión de nanopartículas de fullereno aqu-nC<sub>60</sub> sensibilizadas con UV-A</b>	80.50 ± 0.46 nm	59.00%
<b>Suspensión de nanopartículas de fullereno aqu-nC<sub>60</sub>(OH)<sub>6</sub> sensibilizadas con UV-A</b>	8.46 ± 0.22 nm	82.50%
<b>Nanopartículas porosas de silica funcionalizadas con grupos amino, con quercetina</b>	145 ± 6.1 nm	83.00 ± 0.23%
<b>Nanopartículas de plata</b>	10 nm	90.00%

<b>Componente</b>	<b>Tamaño</b>	<b>Eficacia</b>
<b>Nanopartículas de oro multivalentes funcionalizadas</b>	4 nm	> 90.00%
<b>SWNT (Nanotubo de pared simple) - MWNT (nanotubo de pared múltiple)</b>	18.2 nm	91.40%
<b>N-óxido de laurildimetilamina (LDAO)</b>	320 µm	93.80%
<b>MUS (ácido undecanosulfónico) : OT (1-octanetriol)</b>	2.8 ± 0.6 nm	95.00%
<b>Nanocables de plata</b>	60 nm	> 95.00%
<b>Nanopartículas de plata</b>	< 20 nm	> 95.00%
<b>Coloides de plata</b>	10 nm	> 95.00%
<b>Suspensión de nanopartículas de fullereno aqu-nC<sub>60</sub>(NH<sub>2</sub>)<sub>6</sub> sensibilizadas con UV-A</b>	1.92 ± 0.46 nm	96.10%
<b>Nanopartículas porosas de sílice funcionalizadas con grupos amino, con ácido siquimico</b>	211 ± 19.6 nm	98.50 ± 1.23%
<b>Nanopartículas de sílice (SNP) recubiertas con bromuro de didodecil dimetilamonio (DDAB)</b>	80 nm	98.50 ± 6.00%
<b>EVA-SiO<sub>2</sub>-Ag (Compuesto de SiO<sub>2</sub>-Ag inmovilizado en una matriz polimérica (acetato de etilvinilo))</b>	50 nm	99.85%
<b>Revestimiento de óxido cuproso (Cu<sub>2</sub>O) y partículas ligadas con poliuretano</b>	10 µm	99.90%

El tamaño de los componentes responsables de la desinfección están dentro del intervalo de 1.92 nm a 3.2x10<sup>5</sup> nm, siendo el componente más pequeño de acuerdo a la tabla 2, a las nanopartículas de fullereno aqu-nC<sub>60</sub>(NH<sub>2</sub>)<sub>6</sub> y el más grande el N-óxido de laurildimetilamina. Con la partícula más pequeña, la interacción con el virus fue mayor, con un valor de 96.10% de inactivación viral, mientras que con una

partícula intermedia, nanopartículas porosas de silica funcionalizadas con grupos amino, con ácido siquímico y quercetina; 236 nm, la interacción es menor, con un 95.2% de inactivación viral; finalmente, la interacción con la partícula más grande fue menor a las partículas anteriores, siendo de 93.8%. Como se muestra en la gráfica 1, los resultados sugieren que las propiedades antivirales incrementan al disminuir el tamaño de partícula, la razón se debe a la interacción que tienen las partículas antes mencionadas de acuerdo a su tamaño, pues al disminuir el tamaño de partícula se facilita una asociación más estrecha con los objetivos biológicos [27].



Gráfica 1. Tamaño de los componentes responsables de la desinfección.

En esos sistemas formulados con tensoactivos, los tamaños de las nanopartículas van de los 80 nm a los  $3.2 \times 10^5$  nm, siendo las nanopartículas de sílice (SNP) recubiertas con bromuro de didodecil dimetilamonio (DDAB) las más pequeñas, de acuerdo a la tabla 2, y el N-óxido de laurildimetilamina la más grande. Con la partícula más pequeña la interacción fue mayor, siendo de 98.5% de inactivación viral, mientras que para la partícula más grande la interacción fue menor: de 93.8%

de inactivación viral. De acuerdo a estos resultados, se determina que al disminuir el tamaño de partícula, la interacción con los objetivos biológicos aumenta y al aumentar el tamaño de partícula la interacción disminuye.

Los sistemas coloidales muestran una eficacia de inactivación viral dentro del intervalo 27 % al 99.99 %. De acuerdo a la tabla 2, el sistema de menor eficacia lo son las nanopartículas porosas de silica funcionalizadas con grupos amino, con ácido siquímico y quercetina, y el de mayor eficacia el cloruro de didecil dimetilamonio. Estas nanopartículas mostraron una inactivación viral del 27 %, a una menor concentración (12.1 % wt), por lo que el estudio concluyó que al aumentar la concentración de nanopartículas en la formulación se induce un efecto de inhibición más fuerte [28]. El cloruro de didecil dimetilamonio fue el más eficiente debido a su mecanismo de inactivación, el cual consiste en la interrupción de las interacciones intermoleculares y la disociación de las bicapas lipídicas [29].

Se seleccionaron los sistemas coloidales que contienen tensoactivos. La búsqueda arrojó un total de seis constituyentes: bromuro de didodecil dimetilamonio (DDAB), cloruro de didecil dimetilamonio (DDAC), dodecibencenosulfonato de sodio (SDBS), éter monododecílico de octaetilenglicol ( $C_{12}E_8$ ), laureth sulfato de sodio (SLES) y N-óxido de laurildimetilamina (LDAO).

Para poder evaluar a los seis tensoactivos, primero se analizaron sus propiedades fisicoquímicas y biológicas, como base de selección adecuada para su uso en una mezcla. A partir de este momento, también se considerará la participación de la glicerina, para cumplir con el objetivo de trabajo de un componente que atenúe la resequedad en la piel. Se eligió este polialcohol, debido a su inocuidad y que no afecta de forma negativa la formación de una espuma [30].

## 5.1 Componentes puros

La tabla 3, presenta el porcentaje en peso del tensoactivo utilizado en las mezclas de formulación virucidas, utilizadas por diferentes autores. Se añade la proporción en peso de la glicerina, utilizada en formulación de espumas cosméticas, para ser considerada en la formulación de espuma virucida.

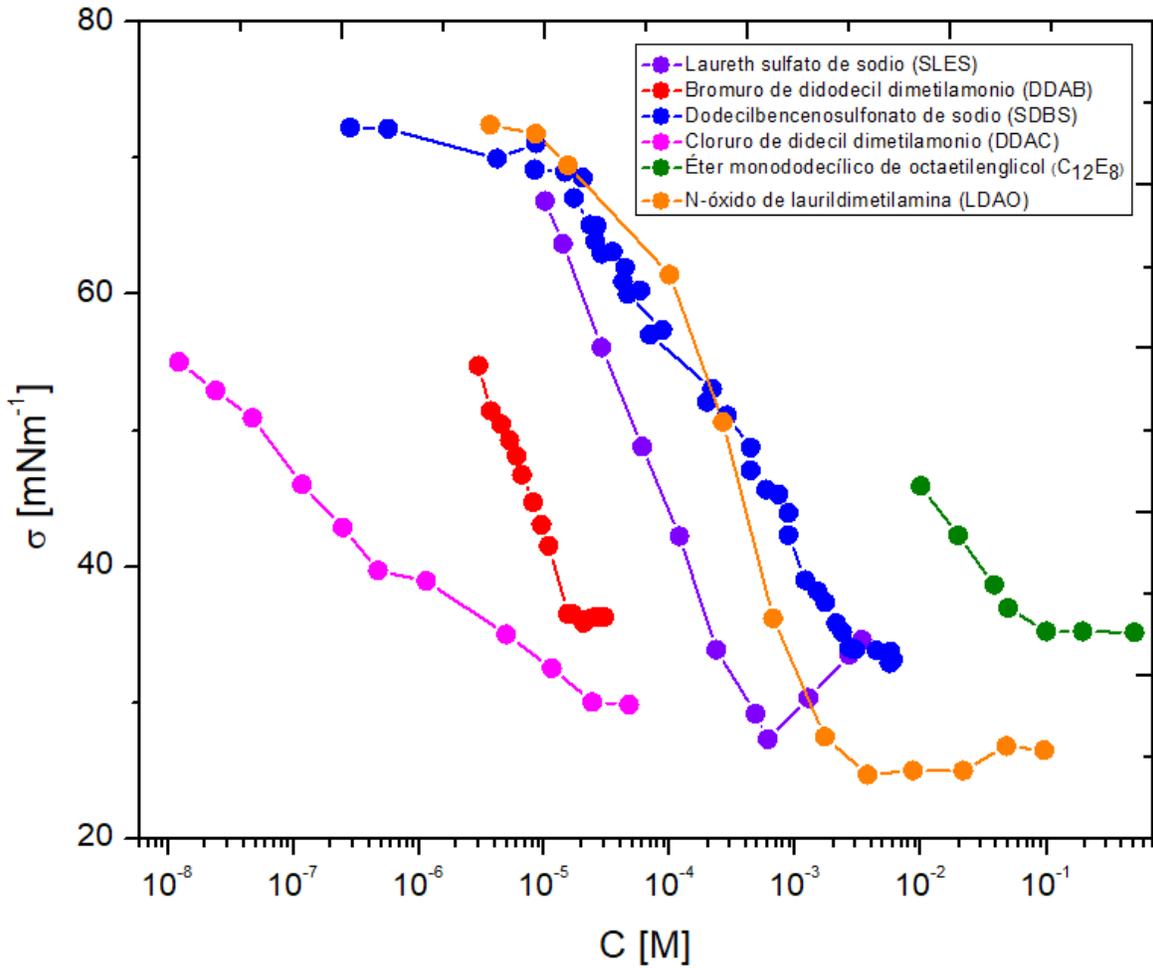
Tabla 3. Concentración de los tensoactivos responsables de la desinfección y glicerina.

Tensoactivos	Concentración
<b>Bromuro de didodecil dimetilamonio (DDAB)</b>	10% wt
<b>Cloruro de didecil dimetilamonio (DDAC)</b>	3% wt
<b>Dodecilsulfonato de sodio (SDBS)</b>	3% wt
<b>Éter monododecílico de octaetilenglicol (C<sub>12</sub>E<sub>8</sub>)</b>	3% wt
<b>Laureth sulfato de sodio (SLES)</b>	3% wt
<b>N-óxido de laurildimetilamina (LDAO)</b>	10% wt
<b>Glicerina (C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>)</b>	3% wt

Cuatro de los tensoactivos enunciados se emplean a concentraciones de 3% wt, mientras que los dos tensoactivos restantes se emplean en concentraciones de 10% wt. La razón para que los autores utilizaran estas concentraciones fue debido a que tomaron como referencia las formulaciones que ya están en el mercado, y que utilizan tensoactivos para inactivar microorganismos, tal es el caso del trabajo de Jahromi y colegas, quienes propusieron su formulación en referencia a productos como jabones líquidos y toallitas desinfectantes [31]. Peterson y colegas, obtuvieron una mejor humectación utilizando glicerina al 3% wt, además de una formulación de

espuma más estable, dado que la glicerina aumenta la viscosidad del sistema. Por esta razón se decidió utilizar esta concentración [30].

Para obtener los parámetros moleculares de cada tensoactivo, se trazó el gráfico de tensión superficial en función de la concentración, (gráfica 2). Derivado de la gráfica, se pudo obtener la presión máxima ( $\pi_{\text{máx}}$ ), la fracción molar correspondiente a la concentración micelar crítica, ( $x_{\text{CMC}}$ ) y el parámetro hidrofóbico ( $\beta$ ) de cada tensoactivo. En la gráfica 2, se puede observar que los tensoactivos que promueven una mayor tensión superficial son el DDAB y el SDBS, mientras que el tensoactivo  $C_{12}E_8$  es el que tiene la menor tensión superficial, no obstante, es el SDBS el que alcanza el mayor valor de tensión superficial a concentración menor que el DDAB, por lo que tomando en consideración el valor de tensión superficial y de concentración, el SDBS es un tensoactivo adecuado para formulación en mezcla.



Gráfica 2. Variación de la tensión superficial en función de la concentración de tensoactivo.

A continuación, la discusión de que tensoactivos son ideales para ser utilizados en mezcla será a partir de los parámetros moleculares, tal como se indica en las tablas 4 y 5.

Tabla 4. Parámetros moleculares de los tensoactivos estudiados.

Tensoactivo	$\pi_{MAX}$ [mN m <sup>-1</sup> ]	$X_{CMC}$ [mol mol <sup>-1</sup> ]	$\beta$	$\Gamma_{sRT}$ [mN m <sup>-1</sup> ]	Eficacia virucida
Laureth sulfato de sodio (SLES)	44.60	1.09x10 <sup>-5</sup>	5.47x10 <sup>6</sup>	11.24	Mejóro la eficacia virucida entre 15 y 27%
Dodecilbencenosulfonato de sodio (SDBS)	39.00	1.01x10 <sup>-4</sup>	4.32x10 <sup>6</sup>	6.79	Mejóro la eficacia virucida entre 15 y 27%
N-óxido de laurildimetilamina (LDAO)	47.22	6.79x10 <sup>-5</sup>	2.10x10 <sup>4</sup>	11.61	93.80%
Bromuro de didodecil dimetilamonio (DDAB)	36.05	3.72x10 <sup>-7</sup>	6.65x10 <sup>7</sup>	11.47	98.50%
Cloruro de didecil dimetilamonio (DDAC)	42.07	8.58x10 <sup>-7</sup>	2.55x10 <sup>10</sup>	3.14	99.99%
Éter monododecílico de octaetilenglicol (C <sub>12</sub> E <sub>8</sub> )	36.76	9.12x10 <sup>-3</sup>	2.98x10 <sup>6</sup>	2.75	99.99%

El tensoactivo con el mayor valor de  $\pi_{MAX}$  es LDAO, mientras que el tensoactivo con el menor valor es DDAB. El valor de presión máxima o en general, presión superficial, está asociado con el valor de tensión superficial, pues la diferencia entre las tensiones superficiales del disolvente puro y del soluto en disolución, es lo que nos permite obtener el valor de presión superficial (Ecuación 1.9). La presión superficial, causada por los efectos de las atracciones intermoleculares existente en la interfase, es representada por una fuerza por unidad de longitud, por esta razón,

el tensoactivo con el mayor valor de  $\pi_{MAX}$ , en este caso el LDAO, es un tensoactivo elegible para ser usado en mezcla.

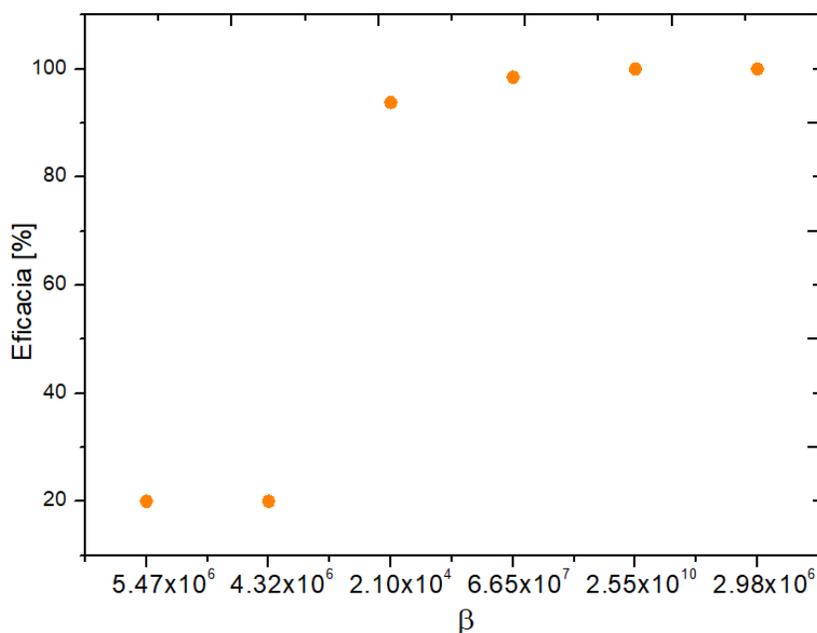
El tensoactivo con el valor más alto de  $x_{CMC}$  es  $C_{12}E_8$ , en tanto que el tensoactivo que tiene el valor más bajo es DDAB. El valor de  $x_{CMC}$  indica la concentración mínima a la cual comienza la formación de micelas, un valor bajo de CMC indica que no se requiere una alta concentración de tensoactivo para poder llegar a la formación de micelas, por esta razón se prefiere trabajar con tensoactivos con una CMC baja. Por el valor obtenido de  $x_{CMC}$ , DDAB es un tensoactivo adecuado para formulación en mezcla.

El cociente de las constantes de adsorción y desorción ( $k_{ads}$  y  $k_{des}$ ), es un indicador del reparto de la especie con actividad superficial entre la interfase y la fase volumétrica, parámetro que cuantifica el efecto liofóbico (poca afinidad con el solvente). El parámetro hidrofóbico ( $\beta$ ) es una función de la no idealidad de la superficie y de las interacciones intermoleculares, medidas como la concentración  $x_{CMC}$  [32]. LDAO es el tensoactivo con el menor valor de  $\beta$ , mientras que DDAC es el tensoactivo con el valor de  $\beta$  más alto. Cuando se manejan tensoactivos, se recomienda trabajar con aquellos que tienen un bajo valor de  $\beta$ , pues este parámetro nos ayuda a predecir cómo será la interacción de un tensoactivo con moléculas polares, en especial con el agua. Como las moléculas de agua son polares, los hidrófobos no se disuelven bien entre ellas. Las moléculas hidrofóbicas en agua, suelen agruparse formando micelas. Debido a lo descrito en este párrafo, y por el valor de  $\beta$  para LDAO, este tensoactivo se incluye como un candidato a ser usado en mezcla.

La concentración de soluto adsorbido está representada por  $\Gamma$ , dado que en la superficie es finita la concentración de moléculas; en esta región tiene como límite máximo la concentración superficial a saturación  $\Gamma_s$ . El parámetro  $\Gamma_s RT$  se obtuvo como se indica en la ecuación (1.21), al evaluar la región correspondiente a  $x \rightarrow x_{CMC}$ . De acuerdo a los resultados obtenidos para los seis tensoactivos, el tensoactivo con

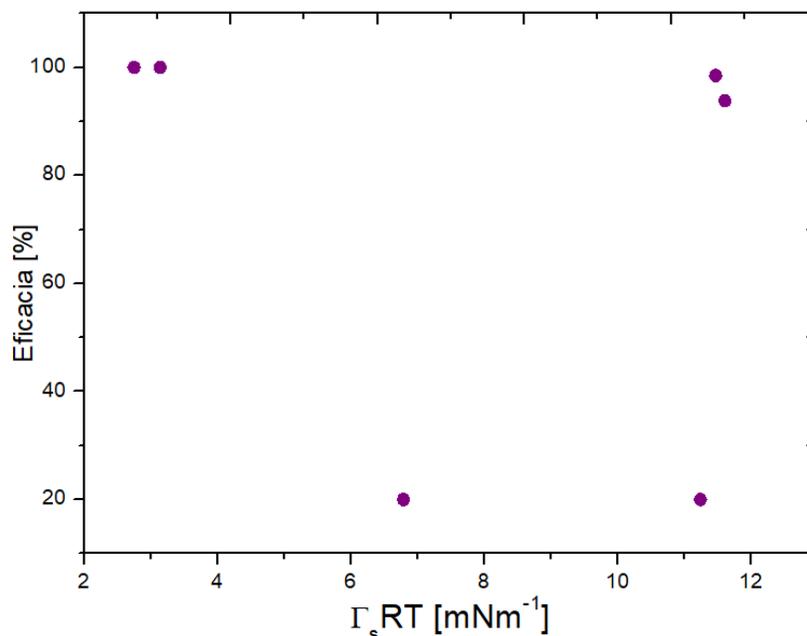
el mayor valor de  $\Gamma_{sRT}$  es LDAO, mientras que el tensoactivo con el menor valor es  $C_{12}E_8$ . La energía de las moléculas en la interfase  $\Gamma_{sRT}$  indica cómo será la adsorción del anfifilo: a mayor valor de  $\Gamma_{sRT}$  mayor será la adsorción del anfifilo [32], por esta razón el tensoactivo con el mayor valor de  $\Gamma_{sRT}$ , es este caso LDAO y será considerado como candidato para ser usado en mezcla.

De acuerdo a lo observado en la gráfica 3, al aumentar el valor de  $\beta$  también aumenta el valor de la eficacia virucida, sin embargo, esta tendencia sólo se ve reflejada en tres de los seis tensoactivos estudiados, por lo que no se encontró una relación entre el parámetro hidrofóbico y el aumento o disminución de la eficacia virucida.



Gráfica 3. Eficacia virucida en función del parámetro  $\beta$ .

De acuerdo a lo que se indica en la gráfica 4, al disminuir el valor de  $\Gamma_{sRT}$  aumenta el valor de la eficacia virucida, esto sucede para cuatro de los seis tensoactivos estudiados, de los dos tensoactivos restantes no se cuenta con el valor exacto de eficacia virucida, por lo que se deduce que no existe una relación entre el aumento o disminución de la eficacia virucida y el valor de  $\Gamma_{sRT}$ .



Gráfica 4. Eficacia virucida en función del parámetro  $\Gamma_s RT$ .

Los parámetros moleculares también abarcan la geometría micelar. Para saber cómo trabajan los tensoactivos en forma de micela, se buscó en la literatura datos del radio micelar (Å) y número de agregación, estos se indican en la tabla 5.

Tabla 5. Parámetros moleculares de los tensoactivos estudiados (geometría micelar).

Tensoactivo	Radio micelar Å	Número de agregación	Eficacia virucida
<b>Laureth sulfato de sodio (SLES)</b>	22.5	71.0	Mejóro la eficacia virucida entre 15 y 27%
<b>Dodecilbencenosulfonato de sodio (SDBS)</b>	20.0	75.0	Mejóro la eficacia virucida entre 15 y 27%

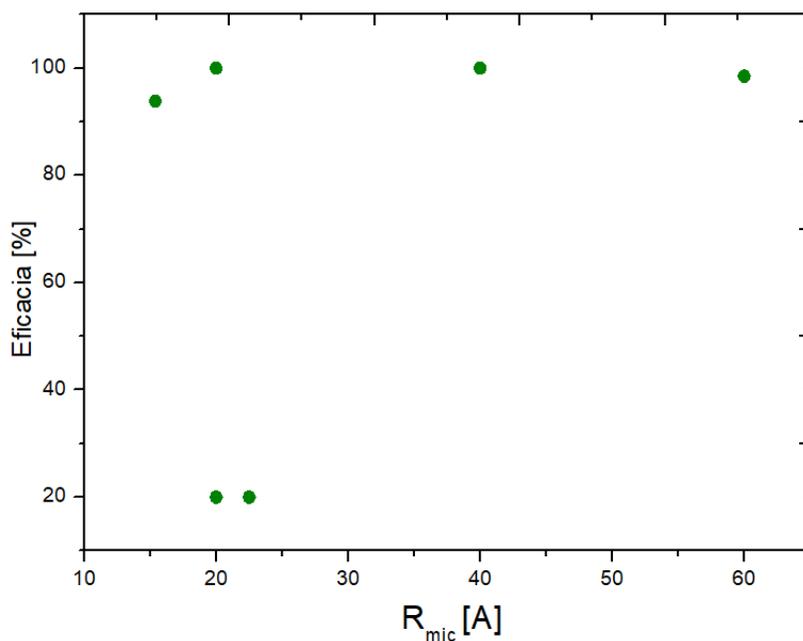
Tensoactivo	Radio micelar Å	Número de agregación	Eficacia virucida
<b>N-óxido de laurildimetilamina (LDAO)</b>	15.4	49.0	93.80%
<b>Bromuro de didodecil dimetilamonio (DDAB)</b>	60.0	37.0	98.50%
<b>Cloruro de didecil dimetilamonio (DDAC)</b>	20.0	43.6	99.99%
<b>Éter monododecílico de octaetilenglicol (C<sub>12</sub>E<sub>8</sub>)</b>	40.0	89.3	99.99%

El radio micelar indica el tamaño que tiene una micela conformada por un tipo de tensoactivo. El tensoactivo con el menor radio micelar es LDAO y el tensoactivo con el mayor radio micelar es DDAB. Anteriormente ya se indicó que al disminuir el tamaño de partícula la interacción con los objetivos biológicos aumenta, y al aumentar el tamaño de partícula la interacción con los objetos biológicos disminuye [27], siguiendo este supuesto se prefiere el uso del tensoactivo con el menor radio micelar, en este caso, LDAO será considerado como el candidato para ser usado en mezcla.

El número de agregación es una descripción del número de moléculas presentes en una micela, una vez que se ha alcanzado la concentración micelar crítica. Con más precisión, se ha definido como el número medio de monómeros de tensoactivos en una micela esférica. De los seis tensoactivos del estudio, el que tiene el menor número de agregación es DDAB, mientras que el C<sub>12</sub>E<sub>8</sub> es el tensoactivo con el mayor número de agregación. Ya que se requiere aumentar el número de probables interacciones con los objetivos biológicos y un tensoactivo [27], es recomendable trabajar con el tensoactivo de mayor número de agregación, pues de esta forma aumenta la probabilidad de interacción con los objetivos biológicos debido al

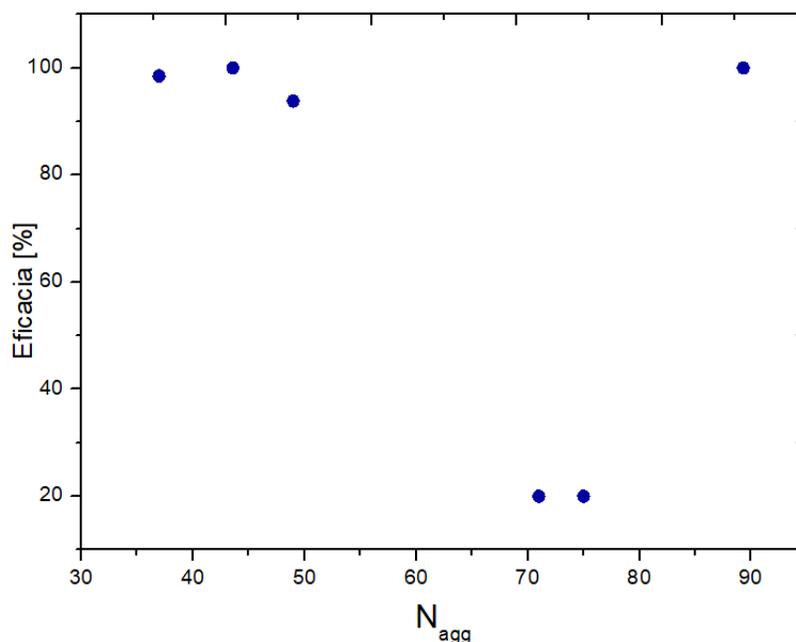
aumento de monómeros presentes en la micela, por lo anterior el tensoactivo candidato para ser usado en mezcla es C<sub>12</sub>E<sub>8</sub>.

De acuerdo a lo observado en la gráfica 5, no existe una tendencia entre el radio micelar y la eficacia virucida, si bien hemos indicado que al disminuir el tamaño de partícula la interacción con los objetivos biológicos aumenta y al aumentar el tamaño de partícula la interacción con los objetos biológicos disminuye [25], esto es indicado en la literatura como probables interacciones, por lo que puede no ser válido para todo tipo de tensoactivos, por tanto, no se encontró una relación entre el radio micelar y la eficacia virucida para los seis tensoactivos estudiados.



Gráfica 5. Eficacia virucida en función del radio micelar.

De acuerdo a lo que se indica en la gráfica 6, no existe una tendencia entre el número de agregación y la eficacia virucida. Anteriormente, se ha indicado que al aumentar el número de agregación aumentan las probables interacciones con los objetivos biológicos, no obstante, las interacciones siguen siendo probables, por lo que pueden variar, por consiguiente, no se encontró una relación entre la eficacia virucida para los seis tensoactivos estudiados y el número de agregación.



Gráfica 6. Eficacia virucida en función del número de agregación.

Para poder trabajar con cualquier tipo de sustancia es necesario considerar el punto de flama asociado a ella, dependiendo del valor que tenga será posible trabajar con ella o en el caso contrario será descartada. Los valores de punto de flama de las sustancias estudiadas se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Puntos de flama de los tensoactivos estudiados y glicerina.

Tensoactivo	Punto de flama
<b>Laureth sulfato de sodio (SLES)</b>	La sustancia no es inflamable.
<b>Dodecibencenosulfonato de sodio (SDBS)</b>	Superior a 93.3°C
<b>N-óxido de laurildimetilamina (LDAO)</b>	La sustancia no es inflamable.
<b>Bromuro de didodecil dimetilamonio (DDAB)</b>	La sustancia no es inflamable.
<b>Cloruro de didecil dimetilamonio (DDAC)</b>	93°C

Tensoactivo	Punto de flama
Éter monododecílico de octaetilenglicol (C <sub>12</sub> E <sub>8</sub> )	135°C
Glicerina (C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub> )	La sustancia no es inflamable.

El punto de flama es una característica que se utiliza para determinar el riesgo de incendio, permite distinguir sustancias inflamables de sustancias combustibles. De acuerdo a la OSHA (Administración de Seguridad y Salud Ocupacional por sus siglas en inglés) las sustancias que tienen un punto de flama inferior a 37.8°C (100.0 °F), se llaman inflamables, mientras que las sustancias que tienen un punto de flama de 37.8°C (100.0 °F) o superior, pero menor a 93.3°C (200°F), se llaman combustibles [33]. Debido a la clasificación asignada por la OSHA, debemos trabajar con sustancias que sean clasificadas como no inflamables, ya a temperatura ambiente, para la cual está pensada la propuesta de formulación, las sustancias deben ser estables y no debe existir el riesgo de inflamabilidad. Por lo descrito anteriormente, las siete sustancias propuestas son candidatas para ser usadas en mezcla.

Antes de comenzar con las propuestas de mezcla se requiere revisar la información de toxicidad e irritación cutánea que tienen las sustancias consideradas para ser usadas, estos datos se indican en la tabla 7.

Tabla 7. Datos de toxicidad e irritación cutánea de los tensoactivos estudiados y glicerina.

Tensoactivo	Datos de toxicidad e irritación
<b>Laureth sulfato de sodio (SLES)</b>	Humectante con propiedades detergentes y reblandecientes, modifican la estructura del cerumen facilitando su extracción. El SLES es considerado seguro, aunque los efectos de irritación se incrementan al aumentar la concentración (>28%) y frecuencia. La Administración de la Salud y Seguridad Ocupacional OSHA y la Agencia Internacional en la investigación contra el cáncer IARC, han llegado a la conclusión que dicho producto no es cancerígeno.
<b>Dodecilbencenosulfonato de sodio (SDBS)</b>	El contacto puede irritar la piel y los ojos, con la posibilidad de daño grave al ojo. Su inhalación puede irritar la nariz, la garganta y los pulmones y causar tos, respiración con silbido y/o falta de aire. Está en la Lista de Sustancias Peligrosas (Hazardous Substance List), ya que ha sido citado por el Departamento de Transporte (DOT) y la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA).
<b>N-óxido de laurildimetilamina (LDAO)</b>	Cutánea en conejo: LD <sub>50</sub> 3.536 mg/kg.
<b>Bromuro de didodecil dimetilamonio (DDAB)</b>	Esta sustancia no es clasificada como peligrosa según la legislación de la Unión Europea. Resultado de irritación de la piel en conejo: negativo. DL <sub>50</sub> rata: 2,714 mg/kg.
<b>Cloruro de didecil dimetilamonio (DDAC)</b>	Puede producir irritación de piel y mucosas (incluyendo ojos) a altas concentraciones. Sin embargo, las soluciones diluidas no suelen producir irritación cutánea. Cutánea en rata: DL <sub>50</sub> > 2,000 mg/kg.
<b>Éter monododecílico de octaetilenglicol (C<sub>12</sub>E<sub>8</sub>)</b>	La sustancia desengrasa la piel, lo que puede producir sequedad y agrietamiento.
<b>Glicerina (C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>)</b>	Cutánea en conejo: DL <sub>50</sub> > 10,000 mg/kg.

Para que cualquier sustancia sea usada en la propuesta de formulación, es necesario revisar que no sea tóxica, para ello se revisó lo que dicen de cada sustancia, diferentes agencias como la OSHA y la EPA. El SLES es considerado seguro en concentraciones menores al 28%, además la OSHA y la IARC concluyeron que este tensoactivo no es cancerígeno, por lo anterior, puede ser considerado como candidato para la formulación. El SDBS está en la Lista de Sustancias Peligrosas ya que ha sido citado por el DOT y la EPA, por lo que se descarta su uso. El LDAO, en su ficha de información no contiene datos de toxicidad y se indica como una sustancia segura, por lo anterior puede ser usado en la formulación. El DDAB al igual que el LDAO, es considerada una sustancia segura en su ficha de información y no es clasificada como peligrosa según la legislación de la Unión Europea, así que puede ser usada en la formulación. El DDAC es considerado seguro en soluciones diluidas, este tipo de soluciones son las elegidas para la propuesta de formulación, no se descarta su uso. El C<sub>12</sub>E<sub>8</sub> es una sustancia que desengrasa la piel, lo que puede producir sequedad y agrietamiento, sin embargo, no es considerada una sustancia tóxica y ya que en la formulación se incluye a la glicerina como un componente que disminuye la resequedad, el C<sub>12</sub>E<sub>8</sub> puede ser usado en la formulación. Finalmente, la ficha de información de la glicerina indica que es una sustancia segura y que no es tóxica.

Con el fin de conocer la información de irritación cutánea de las sustancias propuestas, se revisaron los datos reportados de DL<sub>50</sub>cutánea. En toxicología se denomina dosis letal media (DL<sub>50</sub>) a la cantidad de la dosis de una sustancia, radiación o patógeno necesaria para matar a la mitad de un conjunto de animales de prueba después de un tiempo determinado, estos datos pueden ser de exposición en conejo o en rata. Para algunas sustancias los valores de DL<sub>50</sub>cutánea no están reportados, la razón es porque son sustancias reconocidas como inocuas para la piel y así se reporta en sus fichas de información. El criterio para determinar que las sustancias propuestas no generan irritación cutánea es comparar sus valores de DL<sub>50</sub>cutánea con otras sustancias. De acuerdo a lo reportado para LDAO, el valor de DL<sub>50</sub>cutánea es de 3.536 mg/kg, este valor lo podemos comparar con

sustancias como el cianuro de hidrogeno con un valor de  $DL_{50}$ cutánea de 3.7 mg/kg [34] y la nicotina con un valor de 3.3 mg/kg [35]. Haciendo una comparación entre los datos reportados de  $DL_{50}$ cutánea de LDAO, cianuro de hidrógeno y nicotina podemos indicar que este tensoactivo, tiene un alto grado de toxicidad en piel, por lo que se descarta su uso en la propuesta de formulación.

De acuerdo a lo reportado para DDAB, DDAC y glicerina, los valores de  $DL_{50}$ cutánea están dentro del intervalo de 2,000 a 10,000 mg/kg, se puede comparar estos valores con los de sustancias como la sal de mesa, para la cual se tiene reportado un valor de  $DL_{50}$ cutánea de 3,000 mg/kg [36] y la lactosa, con un valor de 10,000 mg/kg [37], por lo que haciendo la comparación, basándonos en los datos reportados podemos indicar que las sustancias DDAB, DDAC y glicerina pueden provocar una irritación en piel similar a la que causan la sal de mesa o la lactosa, por lo tanto, las sustancias DDAB, DDAC y glicerina son seguras para ser usadas en piel.

La búsqueda de sustancias candidatas a la propuesta de formulación, se estableció primero, que fueran tensoactivos con actividad virucida, después en que fueran tensoactivos no inflamables y finalmente, en fueran tensoactivos no tóxicos ni irritantes, ya que la propuesta de espuma virucida es para aplicación en piel. Se revisó la concentración habitual de uso, el radio micelar, el número de agregación y los parámetros moleculares  $\pi_{MAX}$ ,  $x_{CMC}$ ,  $\beta$  y  $\Gamma_sRT$ , después de analizar los datos se sugirieron los candidatos para ser usados en mezcla. Por concentración y valor de tensión superficial, SDBS fue considerado como una opción para la formulación, sin embargo, por estar en la Lista de Sustancias Peligrosas, citada por el DOT y la EPA, se descarta su uso. Por el valor de  $\pi_{MAX}$ ,  $\beta$ ,  $\Gamma_sRT$  y su radio micelar, el candidato para ser usado fue LDAO, no obstante, debido a su valor de  $DL_{50}$  cutánea, este tensoactivo no puede ser usado en la propuesta de formulación. Por el valor obtenido de  $x_{CMC}$ , DDAB es un tensoactivo adecuado para formulación en mezcla y de acuerdo a su valor de  $DL_{50}$  cutánea, es seguro para ser usado en piel. Debido a su número de agregación,  $C_{12}E_8$  puede ser usado en la propuesta de formulación,

este tensoactivo puede provocar resequedad en altas concentraciones pero como se propone su uso en bajas concentraciones y además un componente en la formulación es la glicerina, la cual evita la resequedad en piel, el uso del  $C_{12}E_8$  no se descarta. El DDAC es seguro para ser usado en piel, por lo que también se contempla como un candidato para la formulación.

Después de examinar toda la información fueron seleccionados los tensoactivos DDAB, DDAC y  $C_{12}E_8$ , para que cada uno se use en mezcla con la glicerina y de esta forma, sea propuesta la formulación final. Las propuestas de mezclas de tensoactivos se describen a continuación.

## 5.2 Componentes en mezcla

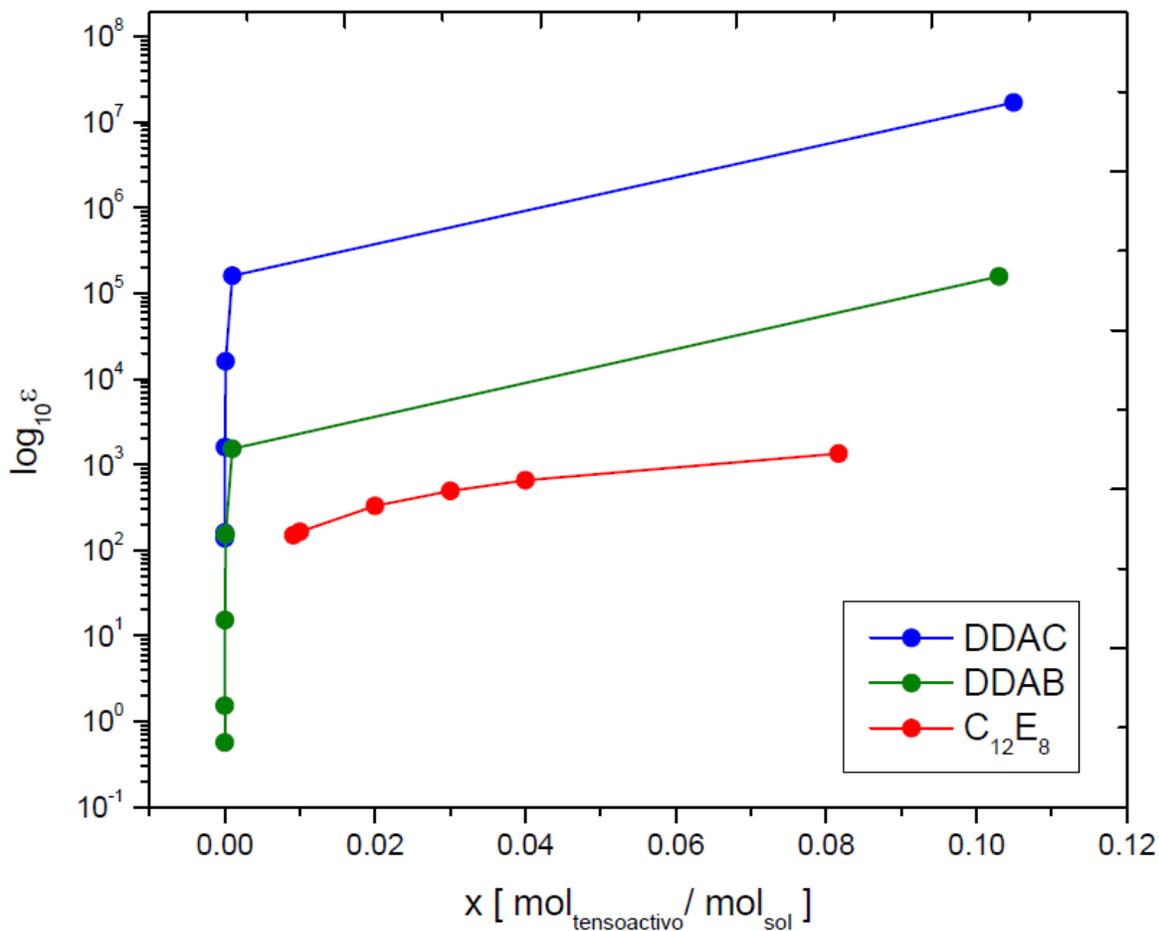
La forma para elegir la propuesta de formulación más adecuada, es analizando el módulo de elasticidad, pues a partir de este se puede conocer si la espuma es estable o inestable.

Para analizar el módulo de elasticidad se tienen dos propuestas, la primera es analizando el módulo de elasticidad al equilibrio, utilizando la ecuación (1.26), y la segunda es analizando el módulo de elasticidad en función del tiempo, utilizando la ecuación (1.43). Previo a preparar las mezclas, para llegar a la propuesta final, aplicaremos las ecuaciones mencionadas, a los tensoactivos seleccionados: DDAB, DDAC y  $C_{12}E_8$ , con la finalidad de revisar cómo se comportan por separado y de esta forma elegir cuales serán utilizados en mezcla con glicerina. Los resultados a partir de la ecuación (1.26) y la ecuación (1.43), se indican en las tablas 8 y 9.

Tabla 8. Datos de elasticidad (épsilon) y la fracción mol de los tensoactivos DDAC, DDAB y C<sub>12</sub>E<sub>8</sub> aplicando la ecuación (1.26).

DDAC		DDAB		C <sub>12</sub> E <sub>8</sub>	
$X_{DDAC}$ mol <sub>DDAC</sub> /mol <sub>sol</sub>	$\epsilon$	$X_{DDAB}$ mol <sub>DDAB</sub> /mol <sub>sol</sub>	$\epsilon$	$X_{C_{12}E_8}$ Mol <sub>C<sub>12</sub>E<sub>8</sub></sub> /mol <sub>sol</sub>	$\epsilon$
$8.58 \times 10^{-7}$	$1.37 \times 10^2$	$3.72 \times 10^{-7}$	$5.67 \times 10^{-1}$	$9.12 \times 10^{-3}$	$1.49 \times 10^2$
$1.00 \times 10^{-6}$	$1.60 \times 10^2$	$1.00 \times 10^{-6}$	$1.53 \times 10^0$	$1.00 \times 10^{-2}$	$1.64 \times 10^2$
$1.00 \times 10^{-5}$	$1.60 \times 10^3$	$1.00 \times 10^{-5}$	$1.53 \times 10^1$	$2.00 \times 10^{-2}$	$3.28 \times 10^2$
$1.00 \times 10^{-4}$	$1.60 \times 10^4$	$1.00 \times 10^{-4}$	$1.53 \times 10^2$	$3.00 \times 10^{-2}$	$4.92 \times 10^2$
$1.00 \times 10^{-3}$	$1.60 \times 10^5$	$1.00 \times 10^{-3}$	$1.53 \times 10^3$	$4.00 \times 10^{-2}$	$6.56 \times 10^2$
$1.05 \times 10^{-1}$	$1.68 \times 10^7$	$1.03 \times 10^{-1}$	$1.57 \times 10^5$	$8.17 \times 10^{-2}$	$1.34 \times 10^3$

Para obtener un valor de  $\epsilon$ , es necesario un valor de fracción mol. Ya que se requiere de más de un valor de  $\epsilon$ , para poder graficar el comportamiento de DDAB, DDAC y C<sub>12</sub>E<sub>8</sub>, se utilizaron seis diferentes concentraciones de cada tensoactivo, tal como se muestra en la gráfica 7.



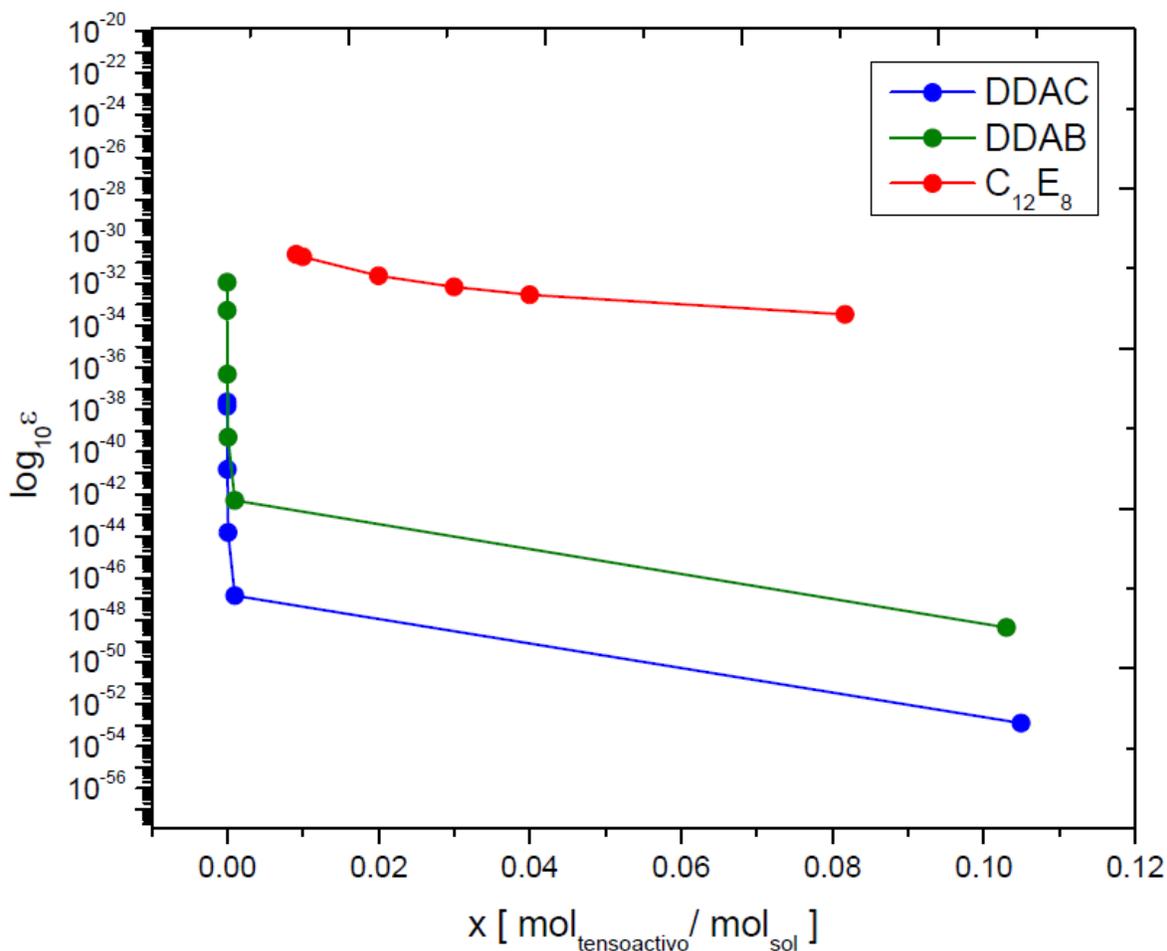
Gráfica 7.  $\log_{10}\varepsilon$  en función de la fracción mol de DDAC, DDAB y  $C_{12}E_8$  aplicando la ecuación (1.26).

De acuerdo a la gráfica 7, el tensoactivo que tiene una mayor estabilidad de espuma es DDAC, pues alcanza los valores más altos de  $\varepsilon$ . Todos los datos considerados en la gráfica, se refieren al módulo de elasticidad en el equilibrio, pues la ecuación (1.26) no contempla los cambios que pueden suscitarse con el paso del tiempo. Para poder considerar el cambio debido al paso del tiempo, es necesario utilizar una ecuación que tome en cuenta el tiempo, tal como lo hace la ecuación (1.43), por lo tanto, también esta ecuación se aplicó a los tres tensoactivos propuestos para la formulación, los resultados obtenidos de la ecuación (1.43) se muestran a continuación en la tabla 9.

Tabla 9. Datos de elasticidad y la fracción mol de los tensoactivos DDAC, DDAB y C<sub>12</sub>E<sub>8</sub> aplicando la ecuación (1.43) y un tiempo de 10 segundos.

DDAC		DDAB		C <sub>12</sub> E <sub>8</sub>	
$X_{DDAC}$ mol <sub>DDAC</sub> /mol <sub>sol</sub>	$\epsilon$	$X_{DDAB}$ mol <sub>DDAB</sub> /mol <sub>sol</sub>	$\epsilon$	$X_{C12E8}$ Mol <sub>C12E8</sub> /mol <sub>sol</sub>	$\epsilon$
8.58x10 <sup>-7</sup>	2.35x10 <sup>-38</sup>	3.72x10 <sup>-7</sup>	1.16x10 <sup>-32</sup>	9.12x10 <sup>-3</sup>	2.49x10 <sup>-31</sup>
1.00x10 <sup>-6</sup>	1.48x10 <sup>-38</sup>	1.00x10 <sup>-6</sup>	5.29x10 <sup>-34</sup>	1.00x10 <sup>-2</sup>	1.89x10 <sup>-31</sup>
1.00x10 <sup>-5</sup>	1.48x10 <sup>-41</sup>	1.00x10 <sup>-5</sup>	4.97x10 <sup>-37</sup>	2.00x10 <sup>-2</sup>	2.36x10 <sup>-32</sup>
1.00x10 <sup>-4</sup>	1.48x10 <sup>-44</sup>	1.00x10 <sup>-4</sup>	4.93x10 <sup>-40</sup>	3.00x10 <sup>-2</sup>	6.98x10 <sup>-33</sup>
1.00x10 <sup>-3</sup>	1.48x10 <sup>-47</sup>	1.00x10 <sup>-3</sup>	4.93x10 <sup>-43</sup>	4.00x10 <sup>-2</sup>	2.95x10 <sup>-33</sup>
1.05x10 <sup>-1</sup>	1.28x10 <sup>-53</sup>	1.03x10 <sup>-1</sup>	4.51x10 <sup>-49</sup>	8.17x10 <sup>-2</sup>	3.46x10 <sup>-34</sup>

Tal como se mencionó anteriormente, para obtener un valor de  $\epsilon$  es necesario un valor de fracción mol, sin embargo, para poder utilizar la ecuación (1.43), también se requiere de un valor de tiempo, Golin y colegas indican que el tiempo de duración promedio de un desinfectante de aplicación dérmica es de 10 segundos [3], por lo anterior, 10 segundos fue el tiempo que se utilizó para aplicar la ecuación (1.43). Se utilizaron seis diferentes concentraciones para graficar el comportamiento de DDAB, DDAC y C<sub>12</sub>E<sub>8</sub>, tal como se muestra en la gráfica 8.



Gráfica 8.  $\log_{10}\epsilon$  en función de la fracción mol de DDAC, DDAB y  $C_{12}E_8$  aplicando la ecuación (1.43).

De acuerdo a la gráfica 8, el tensoactivo que tiene una mayor estabilidad de espuma es el  $C_{12}E_8$ , pues es el que alcanza los valores más altos de  $\epsilon$ . Todos los datos considerados, se refieren al módulo de elasticidad dinámico, pues la ecuación (1.43) contempla los cambios que pueden suscitarse con el paso del tiempo. Al comparar las gráficas 7 y 8, podemos observar que los tres tensoactivos están invertidos, mientras que en la gráfica 7 los tensoactivos de mayor a menor valor de  $\epsilon$  son el DDAC, DDAB y  $C_{12}E_8$ , en la gráfica 8 los tensoactivos de mayor a menor valor de  $\epsilon$  son el  $C_{12}E_8$ , DDAB y DDAC. El comportamiento de DDAC y DDAB es muy similar, sin embargo, de los dos tensoactivos el DDAC es el que alcanza los valores más altos de  $\epsilon$  de acuerdo a la ecuación (1.26), por ello, de ambos tensoactivos se eligió

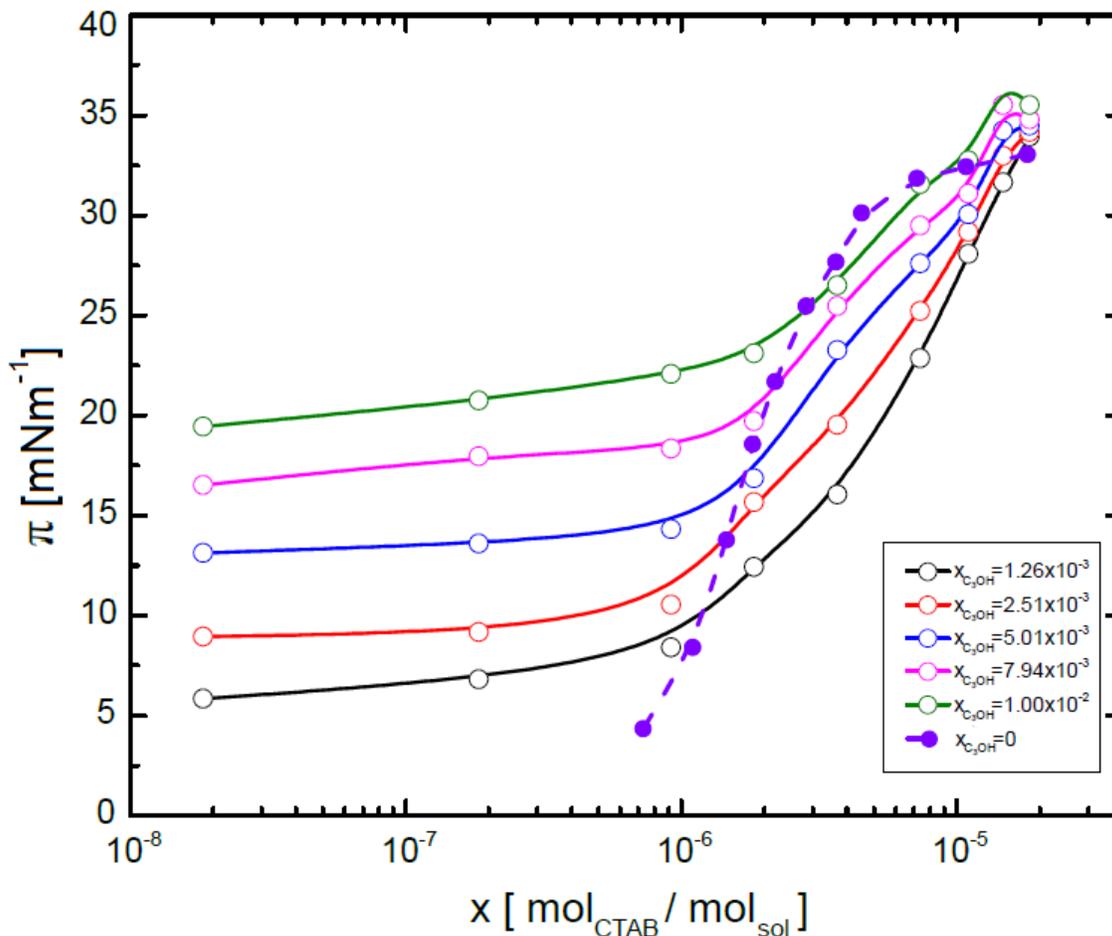
al DDAC para ser considerado como candidato para la mezcla. De acuerdo a la ecuación (1.43), el  $C_{12}E_8$  es el tensoactivo con los valores más altos de  $\epsilon$ , por tal motivo, este tensoactivo también es elegido como candidato de la mezcla.

Las dos propuestas de mezcla son: DDAC y  $C_{12}E_8$  con glicerina ( $C_3H_8O_3$ ). Así como se realizó para los tensoactivos de forma individual, también para las mezclas se aplicaron las ecuaciones (1.26) y (1.43). Para utilizar cada ecuación se requiere conocer el valor de  $\beta_{mezcla}$  y  $\Gamma_{sRT_{mezcla}}$ , para obtener esta información, se propusieron ecuaciones a partir de datos de tensoactivos similares a los estudiados, con un componente similar a la glicerina, en este caso un alcohol ( $C_n(OH)_n$ ). Los tensoactivos elegidos para obtener el valor de  $\beta_{mezcla}$  y  $\Gamma_{sRT_{mezcla}}$  fueron SDS y CTAB, en las tablas 10 y 11, se indican los datos de los tensoactivos antes mencionados.

Tabla 10. Datos de fracción mol de CTAB, fracción mol de  $C_3OH$  y presión superficial de diferentes mezclas de CTAB/ $C_3OH$ .

$X_{CTAB}$	$X_{C_3OH}$ 0.00	$X_{CTAB}$	$X_{C_3OH}$ $1.26 \times 10^{-3}$	$X_{C_3OH}$ $2.51 \times 10^{-3}$	$X_{C_3OH}$ $5.01 \times 10^{-3}$	$X_{C_3OH}$ $7.94 \times 10^{-3}$	$X_{C_3OH}$ $1.00 \times 10^{-2}$
$mol_{CTAB}/mol_{sol}$	$\pi$ [ $mN\ m^{-1}$ ]	$mol_{CTAB}/mol_{sol}$	$\pi$ [ $mN\ m^{-1}$ ]				
$7.29 \times 10^{-7}$	4.35	$1.84 \times 10^{-8}$	5.85	8.94	13.13	16.52	19.44
$1.10 \times 10^{-6}$	8.40	$1.84 \times 10^{-7}$	6.81	9.17	13.60	17.95	20.73
$1.82 \times 10^{-6}$	18.56	$9.21 \times 10^{-7}$	8.40	10.53	14.32	18.34	22.07
$2.19 \times 10^{-6}$	21.68	$1.84 \times 10^{-6}$	12.43	15.65	16.85	19.70	23.09
$2.84 \times 10^{-6}$	25.45	$3.68 \times 10^{-6}$	16.05	19.54	23.26	25.46	26.49
$3.64 \times 10^{-6}$	27.66	$7.37 \times 10^{-6}$	22.86	25.22	27.59	29.48	31.54
$4.53 \times 10^{-6}$	30.11	$1.11 \times 10^{-5}$	28.08	29.18	30.04	31.07	32.73
$7.18 \times 10^{-6}$	31.84	$1.47 \times 10^{-5}$	31.63	32.97	34.23	35.50	36.76
$1.81 \times 10^{-5}$	33.04	$1.84 \times 10^{-5}$	33.93	34.16	34.47	34.79	35.50

En la tabla 10 se indican los datos de diferentes mezclas de CTAB/ $C_3OH$ , de cada par de datos de fracción mol de CTAB y fracción mol de  $C_3OH$ , se obtiene un valor de presión superficial, este valor de presión se puede considerar en función de la fracción mol de CTAB y  $C_3OH$ , como se indica en la gráfica 9, para obtener un valor de  $\beta_{mezcla}$ .

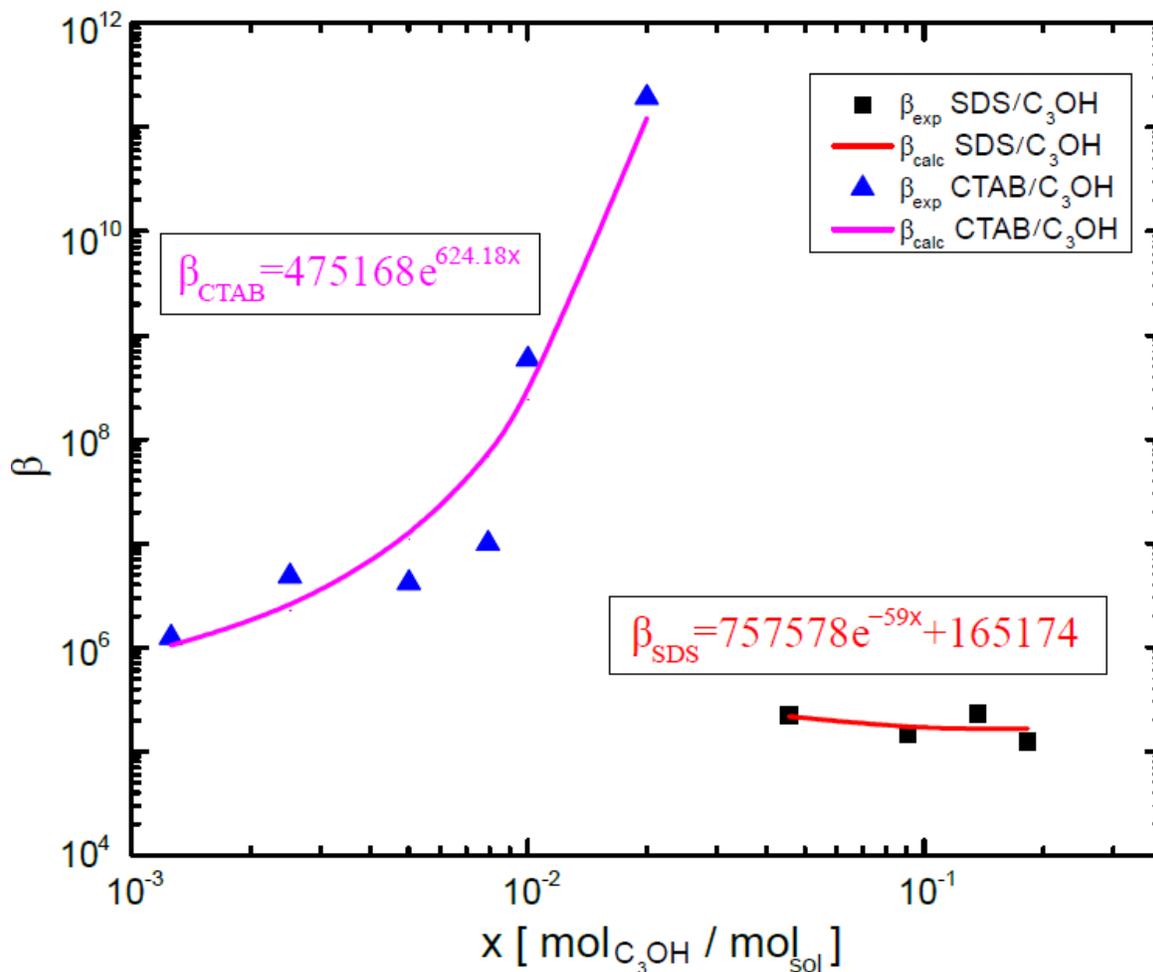


La representación de  $\pi$  en función de  $x$ , permite realizar un ajuste no lineal de los datos de presión superficial en función de la composición, al trazar la gráfica de cada mezcla se obtiene el valor de  $\beta_{mezcla}$ , la  $\beta_{mezcla}$  es propia de cada mezcla por lo que a partir de la gráfica 9 se obtuvo el valor de seis  $\beta_{mezcla}$ . Los valores de cada  $\beta_{mezcla}$  se presentan en la tabla 11.

Tabla 11. Datos de fracción mol de CTAB y C<sub>3</sub>OH, fracción mol de SDS y C<sub>3</sub>OH, y valor de  $\beta_{\text{exp}}^{\text{CTAB}}$  y  $\beta_{\text{exp}}^{\text{SDS}}$ .

$X_{\text{C}_3\text{OH}}$ $\text{mol}_{\text{C}_3\text{OH}}/\text{mol}_{\text{sol}}$	$\beta_{\text{exp}}^{\text{CTAB}}$	$X_{\text{C}_3\text{OH}}$ $\text{mol}_{\text{C}_3\text{OH}}/\text{mol}_{\text{sol}}$	$\beta_{\text{exp}}^{\text{SDS}}$
0.00	$8.73 \times 10^5$	0.00	$9.23 \times 10^5$
$1.26 \times 10^{-3}$	$1.25 \times 10^6$	$4.56 \times 10^{-2}$	$2.21 \times 10^5$
$2.51 \times 10^{-3}$	$4.83 \times 10^6$	$9.12 \times 10^{-2}$	$1.47 \times 10^5$
$5.01 \times 10^{-3}$	$4.17 \times 10^6$	$1.37 \times 10^{-1}$	$2.27 \times 10^5$
$7.94 \times 10^{-3}$	$9.92 \times 10^6$	$1.82 \times 10^{-1}$	$1.24 \times 10^5$
$1.00 \times 10^{-2}$	$5.86 \times 10^8$		

A diferencia de los valores de  $\beta_{\text{mezcla}}$ , de las diferentes mezclas de CTAB/C<sub>3</sub>OH, los valores de  $\beta_{\text{mezcla}}$  de las mezclas SDS/C<sub>3</sub>OH no se obtuvieron en el gráfico de  $\pi$  en función de  $x$ , se obtuvieron al despejar  $\beta$  de la ecuación (1.21), ya que en la bibliografía se encontró el valor de  $\Gamma_s$  para cada mezcla. Para SDS, se tienen cinco valores de  $\beta_{\text{mezcla}}$ . Ahora que se cuenta con valores de  $\beta_{\text{mezcla}}$ , para diferentes combinaciones de tensoactivos y alcoholes, estos valores se muestran en la gráfica 10.



Gráfica 10. Parámetro hidrofóbico de mezclas de CTAB/C<sub>3</sub>OH, y mezclas de SDS/C<sub>3</sub>OH en función de la fracción mol de CTAB y C<sub>3</sub>OH, y SDS y C<sub>3</sub>OH.

En la gráfica 10 se muestran las  $\beta_{mezcla}$  de las mezclas de tensoactivos y alcoholes, para obtener una ecuación que permita calcular el valor de  $\beta_{mezcla}$  de los tensoactivos propuestos para la formulación (DDAB, DDAC y C<sub>12</sub>E<sub>8</sub>), se efectuó un ajuste de las  $\beta_{mezcla}$ , por ello, en la gráfica se muestran  $\beta_{exp}$  que corresponden a los valores de  $\beta_{mezcla}$  que se muestran en la tabla 11, y los  $\beta_{calc}$  que corresponden al ajuste de la ecuación. Se obtuvieron dos ecuaciones a partir del ajuste, una para CTAB y otra para SDS, se eligió la que corresponde al ajuste de CTAB debido a que es la que mejor se ajusta a los valores de  $\beta_{mezcla}$ . Para que la ecuación tenga sentido fue necesario dar significado a todo lo que contempla, por lo anterior, la ecuación queda de la siguiente forma:

$$\beta_{mezcla} = \beta_{tensoactivo} e^{\left(\frac{\beta_{tensoactivo} \beta_{glicerina}}{500} x_{glicerina}\right)} \quad (1.44)$$

La ecuación (1.44) se aplicó a los datos de los tres tensoactivos seleccionados para la formulación DDAB, DDAC y C<sub>12</sub>E<sub>8</sub>, sin embargo, los resultados muestran valores de  $\beta_{mezcla}$  sin sentido, erróneos, por esta razón se descartó el uso de la ecuación (1.44) para obtener el valor de  $\beta_{mezcla}$ .

Debido a que la ecuación (1.44) se descartó, fue necesario proponer una nueva forma de obtener la  $\beta_{mezcla}$ . Dado que se conoce el valor de  $\beta$  para cada sustancia y también su fracción mol, se puede utilizar esta información para proponer una nueva ecuación, la ecuación queda expresada como:

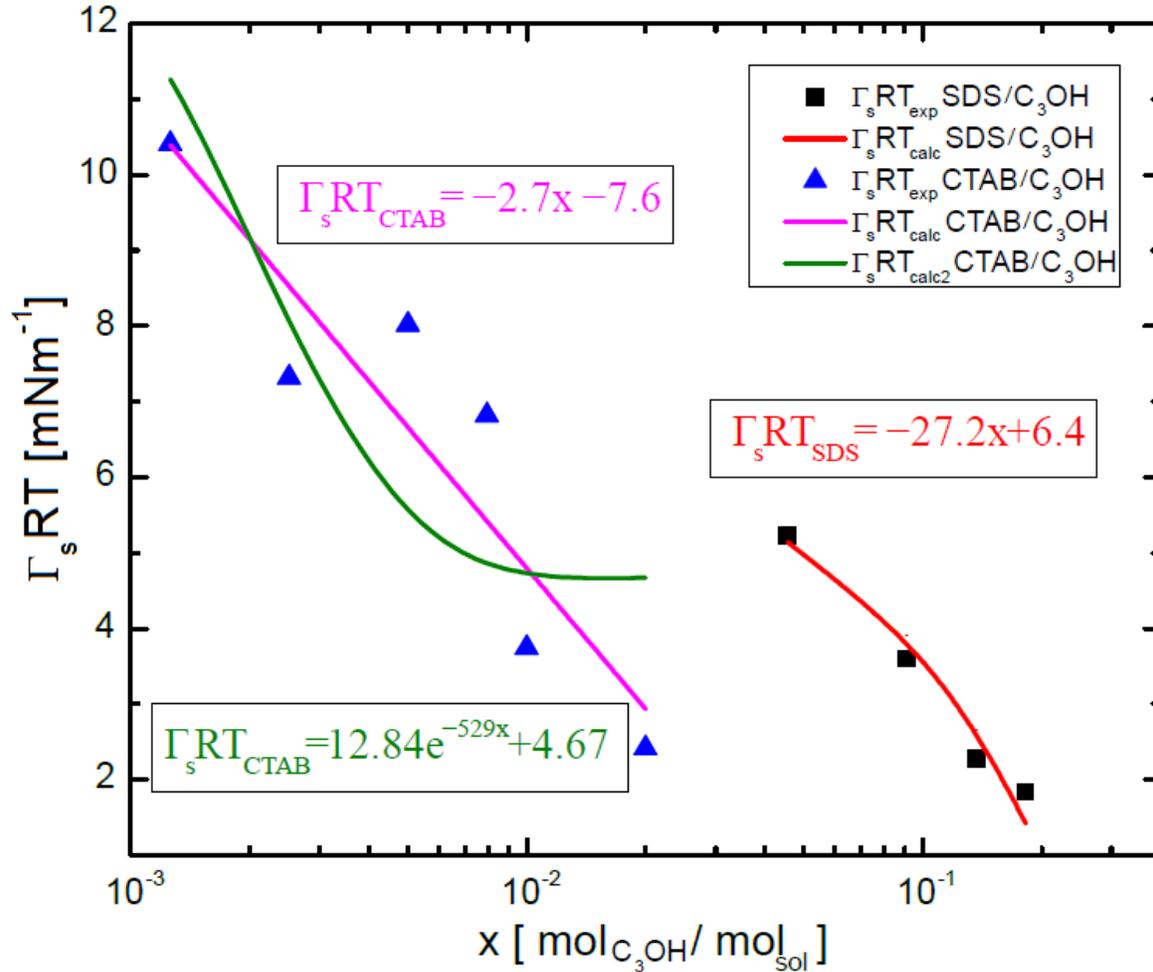
$$\beta_{mezcla} = \beta_{tensoactivo} x_{tensoactivo} + \beta_{glicerina} x_{glicerina} \quad (1.45)$$

Aplicando la ecuación (1.45), los valores de  $\beta_{mezcla}$  de los tensoactivos propuestos para la formulación muestran mayor coherencia y pueden ser utilizados para calcular el módulo de elasticidad. Ahora que ya contamos con una ecuación que permite calcular el valor de  $\beta_{mezcla}$ , sólo falta una ecuación que permita obtener el valor del producto  $\Gamma sRT_{mezcla}$ , para ello es necesario emplear nuevamente datos de mezclas de CTAB y C<sub>3</sub>OH, y mezclas de SDS y C<sub>3</sub>OH, pero ahora utilizando sus valores de  $\Gamma sRT$ , estos datos se indican en la tabla 12.

Tabla 12. Datos de  $\Gamma sRT$  de mezclas de CTAB/C<sub>3</sub>OH, y mezclas de SDS/C<sub>3</sub>OH.

$x_{C_3OH}$ $\text{mol}_{C_3OH}/\text{mol}_{sol}$	$\Gamma sRT_{CTAB}$ [mN m <sup>-1</sup> ]	$x_{C_3OH}$ $\text{mol}_{C_3OH}/\text{mol}_{sol}$	$\Gamma sRT_{SDS}$ [mN m <sup>-1</sup> ]
0.00	17.95	0.00	6.57
1.26x10 <sup>-3</sup>	10.41	4.56x10 <sup>-2</sup>	5.23
2.51x10 <sup>-3</sup>	7.32	9.12x10 <sup>-2</sup>	3.59
5.01x10 <sup>-3</sup>	8.02	1.37x10 <sup>-1</sup>	2.28
7.94x10 <sup>-3</sup>	6.82	1.82x10 <sup>-1</sup>	1.83
1.00x10 <sup>-2</sup>	3.74		

En la tabla 12 se muestran los datos de diferentes mezclas de CTAB/C<sub>3</sub>OH y de SDS/C<sub>3</sub>OH, de cada par de datos de fracción mol de los tensoactivos y alcohol se obtiene un valor de  $\Gamma_s RT$ , este valor se puede graficar en función de la fracción mol de cada componente de cada par: CTAB/C<sub>3</sub>OH y SDS/C<sub>3</sub>OH, como se indica en la gráfica 11, para obtener el valor de  $\Gamma_s RT_{mezcla}$ .



Gráfica 11.  $\Gamma_s RT$  de mezclas de CTAB/C<sub>3</sub>OH, y mezclas de SDS/C<sub>3</sub>OH en función de la fracción mol de CTAB y C<sub>3</sub>OH, y SDS y C<sub>3</sub>OH.

La representación de  $\Gamma_s RT$  en función de  $x$ , permite realizar un ajuste no lineal de los datos, donde para cada mezcla se obtiene el valor de  $\Gamma_s RT_{mezcla}$  propio de cada mezcla, por lo que a partir de la gráfica 11, se obtuvieron seis valores de  $\Gamma_s RT_{mezcla}$  para CTAB y cuatro para SDS.

Para obtener una ecuación que permita calcular el valor de  $\Gamma_{sRT_{mezcla}}$  de los tensoactivos seleccionados (DDAB, DDAC y C<sub>12</sub>E<sub>8</sub>) para la formulación, se realizó un ajuste de las pendientes  $\Gamma_{sRT_{mezcla}}$ , por ello en la gráfica 11 se muestran  $\Gamma_{sRT_{exp}}$ , que corresponden a los valores de  $\Gamma_{sRT_{mezcla}}$  enlistados en la tabla 12, y los  $\Gamma_{sRT_{calc}}$  que corresponden al ajuste de la ecuación. Se obtuvieron tres ecuaciones a partir del ajuste, una para SDS y dos para CTAB, la primera ecuación de CTAB fueron considerados todos los valores de  $\Gamma_{sRT_{mezcla}}$ , y la segunda fue sin considerar el último valor de  $\Gamma_{sRT_{mezcla}}$ , debido a que al no tomar en cuenta este valor el ajuste es más acertado. La ecuación que se eligió es la que corresponde al segundo ajuste de CTAB. Para que la ecuación tenga sentido fue necesario dar significado a todo lo que contempla, por lo anterior, la ecuación queda de la siguiente forma:

$$\Gamma_{sRT_{mezcla}} = \Gamma_{sRT_{glicerina}} e^{(-2 \Gamma_{sRT_{glicerina}} \Gamma_{sRT_{tensoactivo}} x_{glicerina})} + (\Gamma_{sRT_{tensoactivo}} - \Gamma_{sRT_{glicerina}}) \quad (1.46)$$

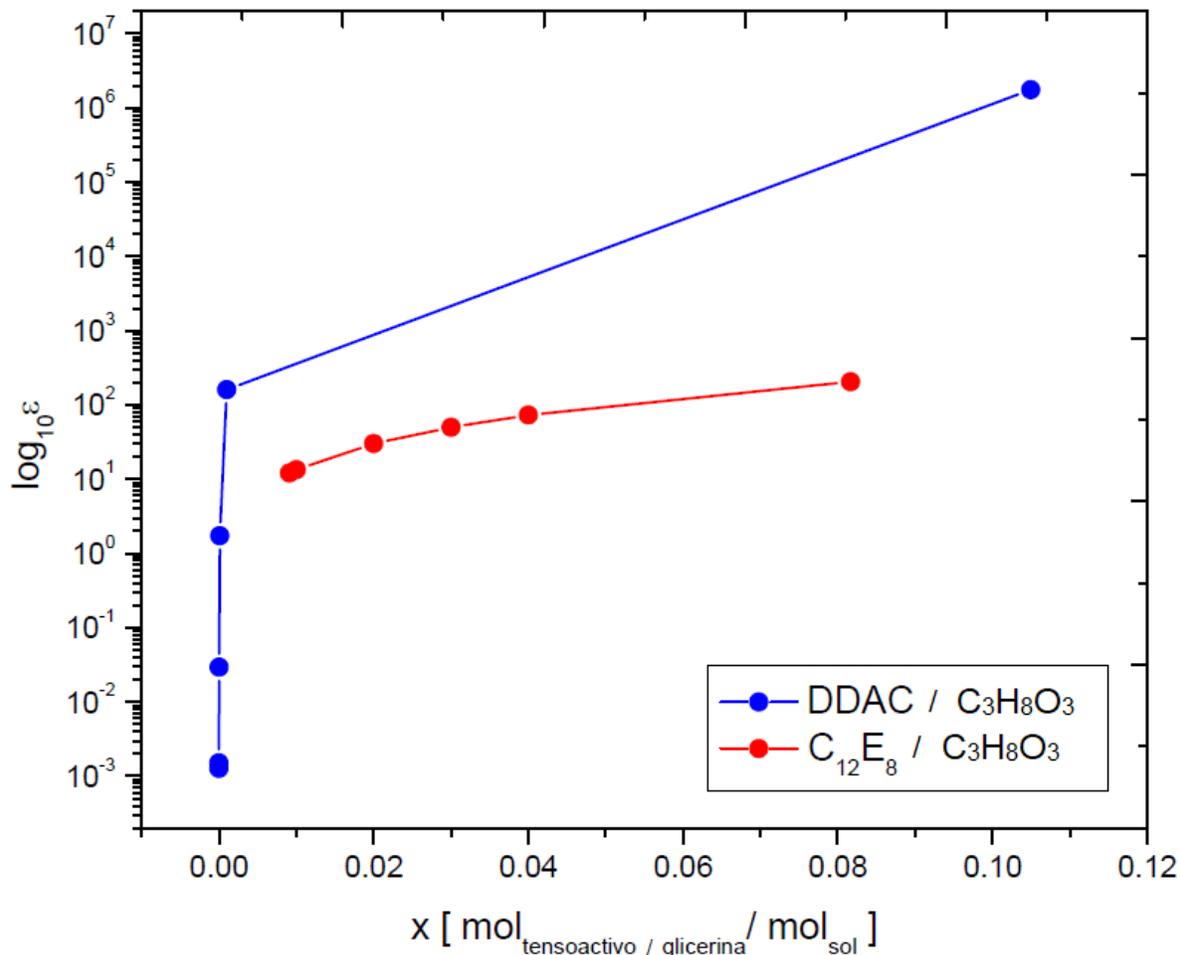
La ecuación (1.46) se aplicó a los datos de los tres tensoactivos para la formulación DDAB, DDAC y C<sub>12</sub>E<sub>8</sub>, los resultados obtenidos no originaron ningún error y pueden ser utilizados para calcular el módulo de elasticidad, por lo tanto, la ecuación antes mencionada fue la seleccionada para obtener el valor de la pendiente  $\Gamma_{sRT_{mezcla}}$ .

Ahora que ya se cuenta con las ecuaciones para obtener  $\beta_{mezcla}$  y  $\Gamma_{sRT_{mezcla}}$ , se pueden preparar las mezclas para llegar a la propuesta de formulación final. Los resultados de aplicar las ecuaciones (1.26) y (1.43) a las mezclas de DDAC/C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub> y C<sub>12</sub>E<sub>8</sub>/C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>, se indican en las tablas 13 y 14.

Tabla 13. Resultados obtenidos de elasticidad y fracción mol para DDAC/C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub> y C<sub>12</sub>E<sub>8</sub>/C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>, aplicando la ecuación (1.26).

DDAC/C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>		C <sub>12</sub> E <sub>8</sub> /C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	
X <sub>DDAC</sub> mol <sub>DDAC</sub> /mol <sub>sol</sub>	ε	X <sub>C12E8</sub> mol <sub>C12E8</sub> /mol <sub>sol</sub>	ε
8.58x10 <sup>-7</sup>	1.27x10 <sup>-3</sup>	9.12x10 <sup>-3</sup>	1.21x10 <sup>1</sup>
1.00x10 <sup>-6</sup>	1.51x10 <sup>-3</sup>	1.00x10 <sup>-2</sup>	1.34x10 <sup>1</sup>
1.00x10 <sup>-5</sup>	2.95x10 <sup>-2</sup>	2.00x10 <sup>-2</sup>	3.01x10 <sup>1</sup>
1.00x10 <sup>-4</sup>	1.74x10 <sup>0</sup>	3.00x10 <sup>-2</sup>	5.01x10 <sup>1</sup>
1.00x10 <sup>-3</sup>	1.61x10 <sup>2</sup>	4.00x10 <sup>-2</sup>	7.34x10 <sup>1</sup>
1.05x10 <sup>-1</sup>	1.76x10 <sup>6</sup>	8.17x10 <sup>-2</sup>	2.06x10 <sup>2</sup>

Para obtener valores de ε, es necesario elegir un intervalo de concentración, la región seleccionada fue CMC al 4% wt. A partir de la CMC, el tensoactivo forma micelas y hasta el 4% wt, se les utiliza comúnmente [31]. Como se requiere de más de un valor de ε para poder trazar el comportamiento gráfico de DDAC y C<sub>12</sub>E<sub>8</sub>, se utilizaron seis diferentes concentraciones en el intervalo elegido para cada tensoactivo, tal como se muestra en la gráfica 12.



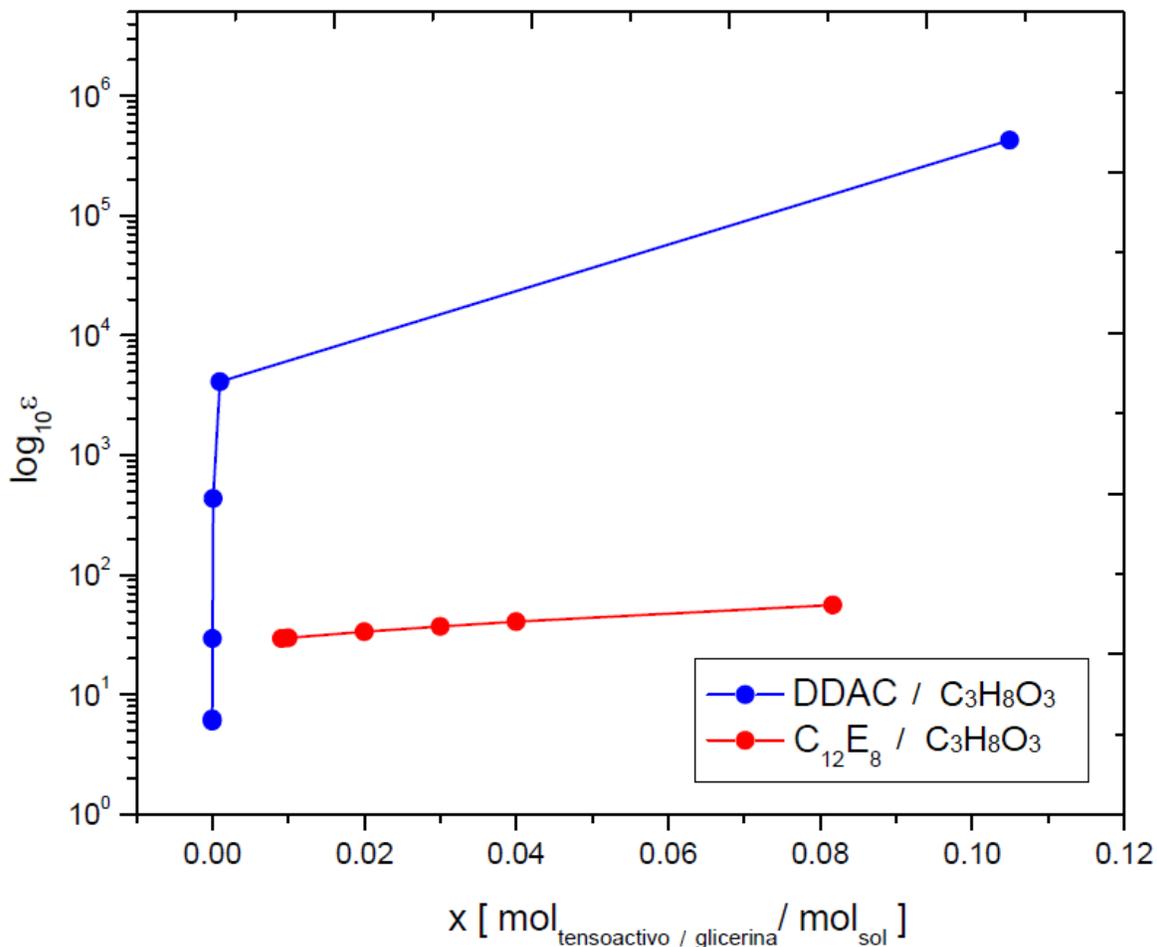
Gráfica 12.  $\log_{10}\epsilon$  en función de la fracción mol de DDAC/C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub> y C<sub>12</sub>E<sub>8</sub>/C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub> aplicando la ecuación (1.26).

De acuerdo a la gráfica 12, el tensoactivo que tiene una mayor estabilidad de espuma es el DDAC/C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>, pues alcanza los valores más altos de  $\epsilon$ . Todos los datos en la gráfica, se refieren al módulo de elasticidad en el equilibrio, pues la ecuación (1.26) no contempla los cambios que pueden suceder con el paso del tiempo. Para poder considerar el cambio debido al paso del tiempo, es necesario utilizar la expresión que considera al tiempo, la ecuación (1.43), por lo tanto, también esta ecuación se aplicó a los dos tensoactivos seleccionados para la propuesta de formulación final, los datos obtenidos mediante la ecuación (1.43) se muestran a continuación en la tabla 14.

Tabla 14. Resultados obtenidos de elasticidad y fracción mol para DDAC/C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub> y C<sub>12</sub>E<sub>8</sub>/C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>, aplicando la ecuación (1.43) y un tiempo de 10 segundos.

DDAC/C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>		C <sub>12</sub> E <sub>8</sub> /C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	
$X_{DDAC}$ mol <sub>DDAC</sub> /mol <sub>sol</sub>	$\epsilon$	$X_{C12E8}$ mol <sub>C12E8</sub> /mol <sub>sol</sub>	$\epsilon$
8.58x10 <sup>-7</sup>	6.27x10 <sup>0</sup>	9.12x10 <sup>-3</sup>	2.95x10 <sup>1</sup>
1.00x10 <sup>-6</sup>	6.03x10 <sup>0</sup>	1.00x10 <sup>-2</sup>	2.98x10 <sup>1</sup>
1.00x10 <sup>-5</sup>	2.94x10 <sup>1</sup>	2.00x10 <sup>-2</sup>	3.35x10 <sup>1</sup>
1.00x10 <sup>-4</sup>	4.35x10 <sup>2</sup>	3.00x10 <sup>-2</sup>	3.72x10 <sup>1</sup>
1.00x10 <sup>-3</sup>	4.11x10 <sup>3</sup>	4.00x10 <sup>-2</sup>	4.08x10 <sup>1</sup>
1.05x10 <sup>-1</sup>	4.28E x10 <sup>5</sup>	8.17x10 <sup>-2</sup>	5.61x10 <sup>1</sup>

Como ya se ha indicado anteriormente, para poder utilizar la ecuación (1.43) es necesario un valor de  $\epsilon$ , un valor de fracción mol y un valor de tiempo, Golin y colegas indican que el tiempo de duración promedio de un desinfectante de aplicación dérmica es de 10 segundos [3], por lo anterior, nuevamente mediante la ecuación (1.43), se obtuvo 10 segundos como intervalo de acción desinfectante de la mezcla. Se utilizaron seis diferentes concentraciones para graficar el comportamiento del DDAC y C<sub>12</sub>E<sub>8</sub>, las cuales son las mismas concentraciones usadas para la ecuación (1.26). El comportamiento de ambos tensoactivos se muestra en la gráfica 13.



Gráfica 13.  $\log_{10}\epsilon$  en función de la fracción mol de DDAC/C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub> y C<sub>12</sub>E<sub>8</sub>/C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub> aplicando la ecuación (1.43) y un tiempo de 10 segundos.

De acuerdo a la gráfica 13, el tensoactivo que tiene una mayor estabilidad de espuma es el DDAC/C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>, pues alcanza los valores más altos de  $\epsilon$ . Todos los datos graficados se refieren al módulo de elasticidad dinámico, pues la ecuación (1.43) contempla los cambios que pueden suceder con el paso del tiempo. Al comparar las gráficas 12 y 13, se observa que los dos tensoactivos propuestos tienen un comportamiento similar en ambas gráficas y, tanto aplicando la ecuación (1.26) como la ecuación (1.43) DDAC/C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub> es el tensoactivo que tiene una mayor estabilidad de espuma con respecto al C<sub>12</sub>E<sub>8</sub>/C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>.

Existe una restricción final para elegir cuál será el tensoactivo a utilizar en la propuesta de formulación. El tensoactivo seleccionado debe utilizarse en un intervalo que abarca desde por encima de la CMI y la CMC, hasta por debajo de la CMFE. La concentración mínima inhibitoria (CMI) es la concentración más baja donde un antimicrobiano inhibe el crecimiento de un microorganismo después de su incubación. Para que una sustancia tenga actividad antimicrobiana se debe usar la CMI o concentraciones por encima de esta. La concentración micelar crítica es la concentración mínima de tensoactivo a partir de la cual se forman micelas espontáneamente en una disolución, para que inicie la formación de micelas se debe alcanzar la CMC o estar por encima de la misma. Por lo anterior, el tensoactivo elegido debe ser usado por encima de CMI y CMC. La CMFE se refiere a la concentración de máxima formación de espuma, después de esta concentración puede darse un decaimiento de la espumación, por lo cual se prefiere trabajar con un tensoactivo por debajo de su CMFE. En la tabla 15 se indican los valores de CMI, CMC y CMFE, tanto para el DDAC como para el C<sub>12</sub>E<sub>8</sub>.

Tabla 15. Datos de CMI, CMC y CMFE para los tensoactivos DDAC y C<sub>12</sub>E<sub>8</sub>.

Tensoactivos	CMC [mol mol <sup>-1</sup> ]	CMI [mol mol <sup>-1</sup> ]	CMFE [mol mol <sup>-1</sup> ]
DDAC	8.58x10 <sup>-7</sup>	2.03x10 <sup>-5</sup>	1.81x10 <sup>-4</sup>
C <sub>12</sub> E <sub>8</sub>	9.12x10 <sup>-3</sup>	2.40x10 <sup>-5</sup>	1.08x10 <sup>-4</sup>

El valor de la CMC se obtuvo a partir del cálculo de los parámetros moleculares tal como se indica en la tabla 4. El valor de la CMI se obtuvo a partir del trabajo de Fair y colegas [39], el cual consiste en la producción de tensoactivos con actividad antimicrobiana mediante el empleo de tecnologías amigables con el medio ambiente. El valor de la CMFE se calculó a partir de datos de formación de espumas y emulsiones, en las cuales se usaron los tensoactivos DDAC, C<sub>12</sub>E<sub>8</sub> o similares. Binks y colegas realizaron un estudio en el cual midieron la altura a emulsiones de CTAB de diferentes concentraciones [40], de acuerdo a lo descrito en el capítulo de estabilidad de espuma podemos inferir que a mayor altura mayor será la estabilidad, por lo anterior y debido a la similitud del CTAB con el tensoactivo propuesto, la

concentración donde se alcanzó la mayor altura de espuma, la cual fue  $2.03 \times 10^{-5}$  [mol mol<sup>-1</sup>], es la que empleamos como la CMFE para DDAC. Yaklin y colegas midieron el potencial Z a espumas de C<sub>12</sub>E<sub>8</sub> en diferentes concentraciones [41], estos autores indican que entre más cercano a cero sea el valor del potencial Z de una espuma, esta será más estable, por lo tanto se eligió como la CMFE para C<sub>12</sub>E<sub>8</sub>, la concentración con el valor de potencial Z más cercano a cero, la cual fue  $1.08 \times 10^{-4}$  [mol mol<sup>-1</sup>].

De los dos tensoactivos mencionados en la tabla 15, C<sub>12</sub>E<sub>8</sub> no cumple con el intervalo requerido, pues el valor de su CMFE es menor al valor de su CMC, por lo cual se descarta su uso. El DDAC cumple con la condición de que se puede usar en un intervalo que abarca desde por encima de la CMI y la CMC, hasta por debajo de la CMFE, por lo cual se elige como el tensoactivo para ser usado en conjunto con la glicerina, en la propuesta de formulación final. Las concentraciones de las sustancias para la formulación final quedan de acuerdo a la tabla 16.

Tabla 16. Propuesta de formulación final de espuma virucida para aplicación dérmica.

Componentes	Concentración [mol mol <sup>-1</sup> ]	Masa de sustancia por 100 gramos de formulación
DDAC	$9.18 \times 10^{-5}$	3.5000 mg
C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	$4.10 \times 10^{-1}$	3.0000 g
Agua de dureza estandarizada (WSH por sus siglas en inglés)	99.58	96.9965 g

La concentración de DDAC se eligió a partir del intervalo que existe entre la CMC, CMI y la CMFE, dentro de este intervalo se encuentra la concentración  $9.18 \times 10^{-5}$  [mol mol<sup>-1</sup>]. La concentración de glicerina es  $4.10 \times 10^{-1}$  [mol mol<sup>-1</sup>] debido a que en esta concentración la glicerina favorece la formación de espuma, a una concentración mayor provoca el efecto contrario [30]. El resto de la formulación será de agua con dureza estandarizada, pues es el tipo de agua que se destina para

pruebas de desinfección de superficies [38]. La propuesta de formulación final también se indica en unidades de masa, debido a que más adelante utilizaremos estos valores para elaborar un Proceso Normalizado de Operación (PNO).

Ahora que ya se tiene la formulación final podemos usarla para una propuesta de análisis de inactivación viral, pues para dicho análisis requerimos conocer cada componente y su concentración de uso.

### 5.3 Propuesta de análisis de inactivación viral

Para una determinación precisa debe trabajarse en una zona de diluciones tal que a una pequeña variación en la dilución le corresponda una variación claramente detectable en la respuesta. Por esta razón, se eligió la zona correspondiente al 50% de efecto, y el título de la muestra se expresa como número de "Dosis Infecciosas 50%" ( $DI_{50}$ ), que representa la dosis (dilución de muestra) que produce efecto (muerte o enfermedad del animal o embrión, efecto citopático en cultivos celulares) en el 50% de las unidades de prueba. Según el tipo de efecto buscado, la  $DI_{50}$  puede expresarse como Dosis Letal 50% ( $DL_{50}$ ), Dosis Infecciosa de Cultivo de Tejidos 50% ( $DICT_{50}$ ), Dosis Infecciosa de Embriones 50% ( $DIE_{50}$ ) [42].

La obtención del  $DICT_{50}$ , es el método de cuantificación utilizado con más frecuencia y aunque no representa a un número concreto de partículas virales, sí muestra la capacidad de infección del virus, la cual está relacionada con el número de partículas virales presentes. Por ejemplo, se parte de un inóculo  $10^5$   $TCID_{50}/mL$ , lo que significa que cuando se añade 1 ml de inóculo con una dilución 1:100000, por ejemplo, para seis placas de cultivo, tres de ellas se infectan; si transcurrido un tiempo determinado el valor de la dosis infecciosa cambia, por ejemplo, a  $10^2$   $TCID_{50}/mL$ , significa que para que se infecten tres de las seis placas, dicha dosis debe ser mil veces menos diluida, de una dilución 1:100000 pasa a una dilución 1:100, por lo que se tiene mil veces menos cantidad de virus que al principio [42].

La propuesta de inactivación viral planteada ya fue realizada por Becker y colegas, en el año 2020 [38]. Esta prueba tiene la particularidad de que sigue lo indicado por la norma europea EN 16615: 2015. Antisépticos y desinfectantes químicos, que ya fue empleada en SARS-CoV-2, razón por la cual fue la seleccionada, además los resultados de Becker y colegas indican que las propiedades de inactivación de virus de los desinfectantes de superficies pueden evaluarse con una prueba que simule condiciones prácticas con acción mecánica, lo que da como resultado datos más confiables que las pruebas de suspensión cuantitativas existentes y/o una prueba de portador sin ninguna acción mecánica.

### 5.3.1 Realización del ensayo de inactivación viral

La suspensión de SARS-CoV-2 se prepara infectando monocapas de líneas celulares A549 (células de carcinoma epitelial de pulmón humano). Los títulos de virus de estas suspensiones oscilan entre  $10^5$  a  $10^{10}$  TCID<sub>50</sub>/mL.

Para determinar la eficacia virucida de cada mezcla, se realiza la prueba de 4 campos de acuerdo con la norma europea EN 16615: 2015. Antisépticos y desinfectantes químicos [43]. Se deben marcar cuatro cuadrados como campos de prueba en material de PVC y material de recubrimiento UV (PUR), formando una fila, a 5 cm de distancia entre sí como se muestra en la figura 4.

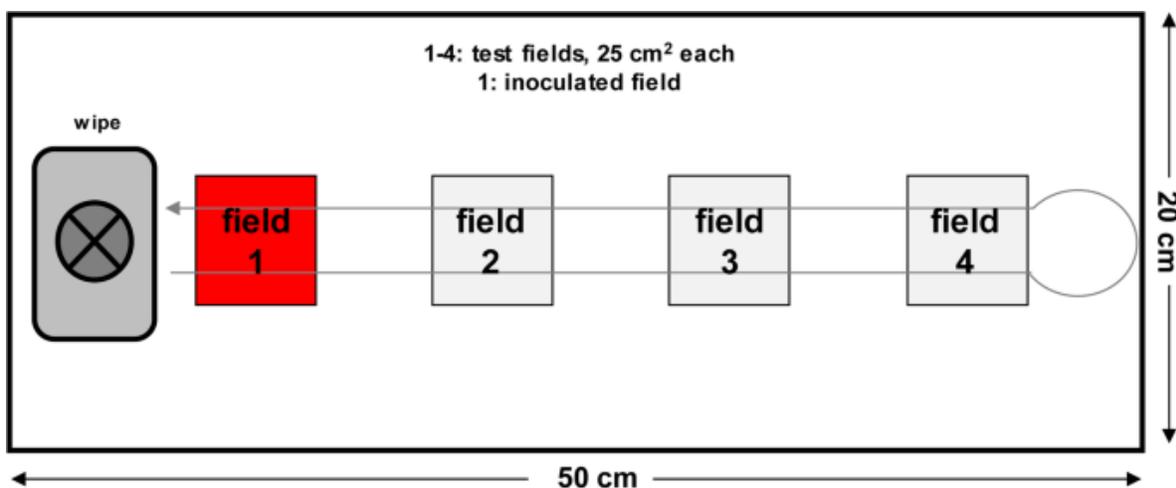


Figura 4. Prueba de los 4 campos. Se prepara material de PVC con revestimiento superficial de poliuretano de 20 × 50 cm grabando cuatro cuadrados de 5 × 5 cm. El campo de prueba 1 está contaminado con una cantidad definida de inóculo de virus (suspensión de virus + sustancia de interferencia). A esto le sigue un proceso de limpieza (movimiento de 2 segundos) con un bloque de granito. Después de un tiempo de exposición definido de la sustancia de prueba, los virus de prueba restantes se recuperan de los cuatro campos de prueba con hisopos. El objetivo es mostrar una reducción de los virus de prueba en el campo de prueba 1 y la transferencia a los campos de prueba 2–4 previamente libres de virus (dibujo esquemático según la norma europea EN 16615:2015) [38].

El campo de prueba 1 se inocula con la suspensión del virus SARS-CoV-2. Se deben descargar con pipeta 50 µL de inóculo en el primer campo de prueba y distribuir con una espátula de vidrio. Un bloque de granito se debe mover rápidamente del campo de prueba 1 al campo de prueba 4, y de vuelta, en no más de 5 segundos. Después de 10 minutos de contacto y secado, se deben depositar 10 µL de la propuesta de espuma virucida sobre la superficie contaminada, como se indica en la tabla 17 y se debe dejar reposar durante 1 minuto.

Tabla 17. Propuesta de espuma virucida para la prueba de inactivación viral.

Componentes Concentración [mol mol <sup>-1</sup> ]	WSH	Propuesta 1	Propuesta 2	Propuesta 3
DDAC	0	9.18x10 <sup>-5</sup>	0	9.18x10 <sup>-5</sup>
C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	0	0	4.10x10 <sup>-1</sup>	4.10x10 <sup>-1</sup>
Agua de dureza estandarizada (WSH por sus siglas en inglés)	100	99.99	99.59	99.58

En la tabla 17, se indican 3 propuestas de formulación y un control que sólo contiene agua. La propuesta que se plantea de acuerdo a los resultados obtenidos es la propuesta 3, sin embargo, es necesario conocer cómo es que interactúa el SARS-CoV-2 con cada uno de los componentes de la formulación, por lo cual la propuesta 1 sólo contempla tensoactivo + agua, y la propuesta 2 sólo contempla glicerina + agua.

Pasado el minuto, el SARS-CoV-2 se debe recuperar de los cuatro campos con un hisopo de nailon. Los hisopos de cada campo se deben transferir a 5 mL de Medio Esencial Mínimo (MEM), respectivamente, y los tubos se deben agitar durante 120 segundos.

La prueba de los 4 campos se debe realizar para cada una de las soluciones virucidas propuestas y todos los experimentos se deben llevar a cabo por triplicado.

Los títulos de SARS-CoV-2 se determinan mediante técnicas de dilución de punto final, de acuerdo con la norma europea EN 14476: 2014. Eficacia virucida de productos desinfectantes [4]. La norma indica que para preparar las diluciones requeridas se debe colocar un volumen constante de diluyente en una serie de tubos, que corresponde a 9 décimas partes del volumen que se necesita trabajar. Se coloca una décima parte del virus (soluta) en el primer tubo y se homogeneiza, una décima parte del volumen del primer tubo se transfiere al segundo tubo, este procedimiento se repite hasta el último tubo como se observa en la figura 5. La concentración del soluto se reduce 10 veces de un tubo a otro. El título del virus se expresa como  $\log_{10}TCID_{50}/mL$ , con un intervalo de confianza del 95%.

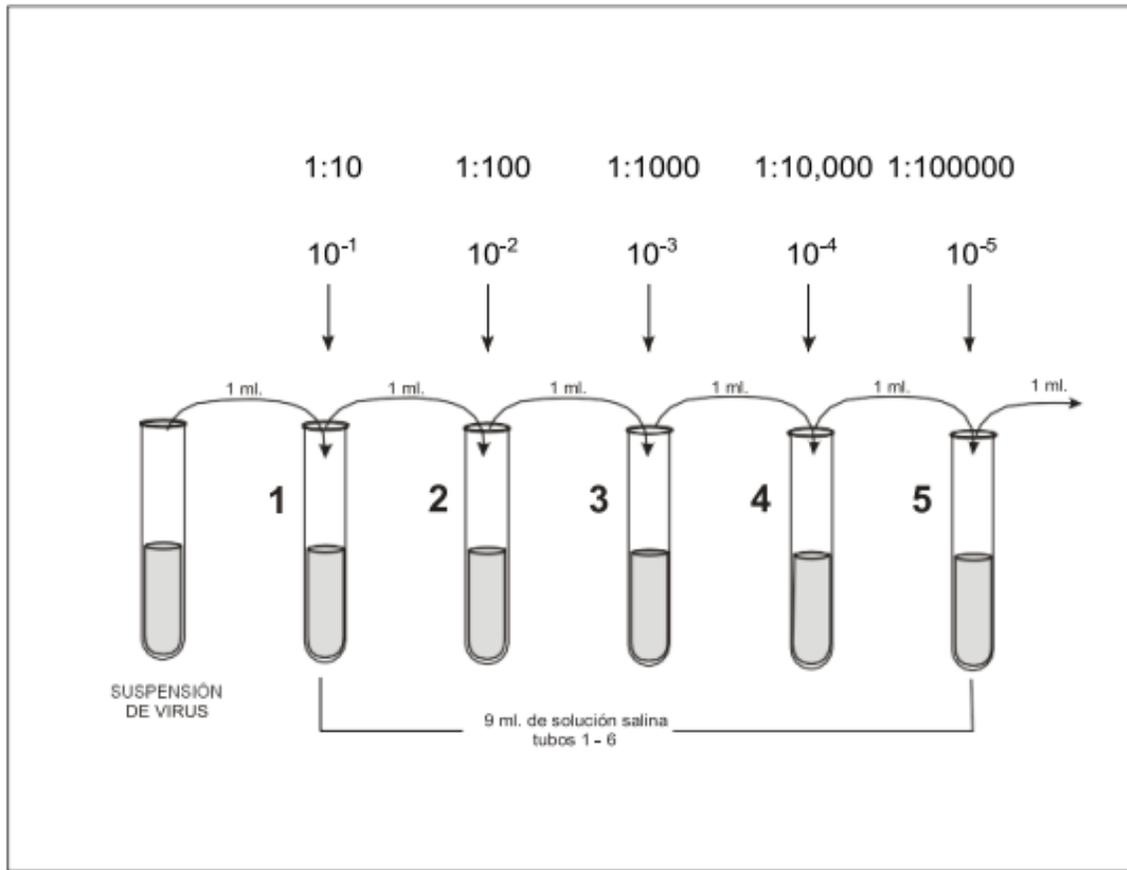


Figura 5. Esquema de diluciones seriadas para determinar el título de un virus [44].

Finalmente, se determina el factor de reducción de virus (FR) en los campos de prueba. La reducción del virus se calcula comparando los títulos de virus de cada campo de prueba con los inmediatamente posteriores.

Ya que la propuesta de espuma virucida es de aplicación tópica, es necesario realizar una propuesta de análisis de irritación cutánea para asegurar que el uso de la espuma es seguro.

## 5.4 Propuesta de análisis de irritación cutánea

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos indica que la prueba debe realizarse en conejos sanos, sin embargo, como la aplicación final será en seres humanos también se propone una prueba en piel humana.

### 5.4.1 Prueba de irritación cutánea en conejos

La prueba de irritación cutánea propuesta está descrita en el método MGA 0515 Irritabilidad en piel de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos [45]. Esta prueba pone de manifiesto las reacciones inflamatorias locales que se presentan sobre piel intacta y piel erosionada de conejos albinos previamente rasurados después de la aplicación de una sustancia.

#### 5.4.1.1 Realización del ensayo de irritación cutánea en conejos

Utilizar seis conejos albinos sanos, adultos y con peso de 2 a 3.5 kilogramos. Un día antes de la prueba; sujetar a los conejos firmemente en cepos, el cepo, como se observa en la figura 6, es un instrumento que permite la manipulación de los conejos, cuando los conejos ya estén en el cepo rasurar el área dorsal de cada animal, a uno y otro lado de la columna vertebral, de la región escapular a la lumbar. Se debe evitar la irritación mecánica y después, retirar el pelo suelto.

El día de la prueba, delimitar cuatro áreas de 4 centímetros por lado; en dos de ellas, intercaladas, hacer una incisión cuidando de no lesionar la dermis o causar sangrado. Aplicar en las cuatro áreas 0.5 mililitros o 0.5 gramos de la propuesta de espuma virucida. Cubrir cada área de aplicación con un parche de gasa cuadrado de 2.5 centímetros de lado y grosor de dos monocapas. Asegurar los parches con tela adhesiva y proteger los bordes para evitar fugas del producto. Cubrir el tronco de cada animal con material impermeable para mantener los parches en su lugar y

retardar la evaporación. Transcurridas 24 horas de exposición, retirar los parches y evaluar las reacciones resultantes de acuerdo con la tabla 18.

En el capítulo de piel, se indicó que los eritemas son el enrojecimiento de la piel en un área limitada o por completo, mientras que los edemas son la hinchazón causada por la acumulación anormal de líquidos en el cuerpo.

Tabla 18. Criterios de clasificación para prueba de irritabilidad dérmica en conejos.

Reacción cutánea		Valor
<b>Eritema y formación de escara</b>	No eritema	0
	Eritema muy ligero (apenas perceptible)	1
	Eritema bien definido	2
	Eritema de moderado a severo	3
	Eritema severo a formación ligera de escaras (heridas en profundidad)	4
<b>Formación de edema</b>	No edema	0
	Edema muy ligero (apenas perceptible)	1
	Edema ligero (bordes del área conspicuos por elevación definida)	2
	Edema moderado (elevación de aproximadamente 1 milímetro)	3
	Edema severo (elevación mayor de 1 milímetro y extendiéndose más allá del área de exposición)	4

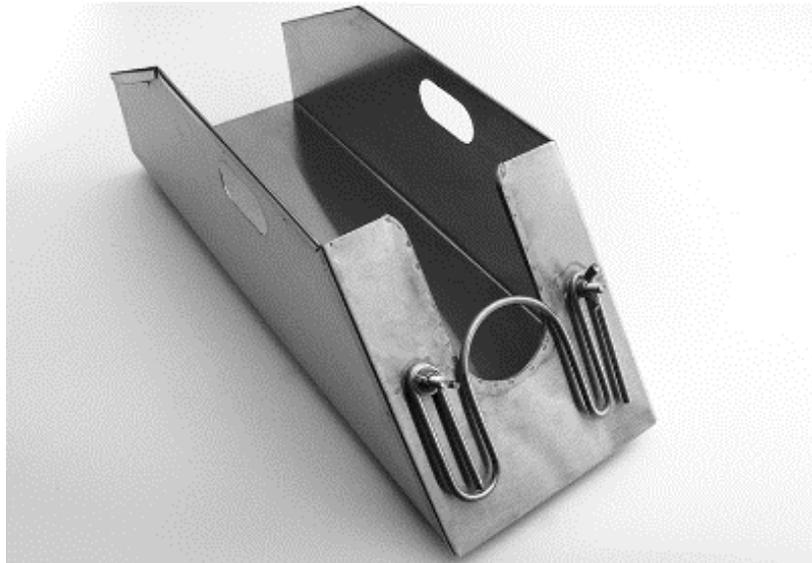


Figura 6. Cepo: Instrumento ideado para inmovilizar a un conejo [46].

Efectuar lecturas nuevamente a las 72 horas de aplicación. Sumar los valores para eritema y formación de escaras (tejido muerto que se desprende de la piel sana después de una lesión) a las 24 horas y 72 horas, tanto para piel intacta, como para piel erosionada (cuatro valores). De manera semejante, sumar los valores para la formación de edema a las 24 horas y 72 horas, para la piel intacta y erosionada (cuatro valores). El total de los ocho valores se divide entre cuatro para dar el valor de irritación, como se indica en el ejemplo de la tabla 19. El valor registrado para cada lectura es el valor promedio de los seis animales de prueba.

Tabla 19. Ejemplo de obtención del valor de irritación de una muestra en prueba.

Reacción cutánea		Tiempo de exposición (horas)	Valor
<b>Eritema y formación de escara</b>	Piel intacta	24	2
	Piel intacta	72	1
	Piel erosionada	24	3
	Piel erosionada	72	2
<b>Subtotal</b>			<b>8</b>
<b>Formación de edema</b>	Piel intacta	24	0
	Piel intacta	72	1
	Piel erosionada	24	1
	Piel erosionada	72	2
<b>Subtotal</b>			<b>4</b>
<b>Total</b>			<b>12</b>

Así, el grado de irritación es de  $12/4 = 3$

Con base en el valor obtenido de irritación, las muestras se clasifican en alguna de las siguientes categorías indicadas en las tablas 20 y 21.

Tabla 20. Interpretación de resultados.

Valor	Interpretación
<b>Piel intacta</b>	0-0.9 No irritante
	1-1.9 Ligeramente irritante. Requiere medidas de protección durante su uso.
	2-4 Muy irritante (evitar su uso)
<b>Piel erosionada</b>	0-0.9 No tóxico para los componentes de la piel erosionada.
	1-1.9 Ligeramente tóxico requiere. Requiere medidas de protección durante su uso.
	2-4 Muy tóxico (evitar su uso)

Tabla 21. Reacciones mixtas.

<b>Piel intacta</b>	<b>Piel erosionada</b>	<b>Interpretación</b>
0-0.9	0-0.9	No irritante
	1-1.9	No irritante. Para piel intacta puede ser inocuo. Para piel erosionada se requieren medidas de protección durante su uso.
	2-4	No irritante para piel intacta. Evitar el contacto con la piel.
1-1.9	0-0.9	Puede ser inocuo para piel intacta y erosionada. Se requieren medidas de protección durante su uso.
	1-1.9	Puede ser inocuo para piel intacta. Se requieren medidas de protección durante su uso. Evitar su uso sobre piel erosionada.
2-4	2-4	Muy irritante para piel intacta y para piel erosionada. Evitar su uso.

La propuesta de espuma virucida es para aplicación en piel de seres humanos, por tal motivo también es necesaria una prueba de irritación en humanos, la prueba que se propone se describe a continuación.

#### 5.4.2 Prueba de irritación dérmica en seres humanos

La prueba de irritación cutánea a implementar, se conoce como “Patch test” (prueba de parche por sus siglas en inglés), esta prueba consiste en la aplicación de un producto sobre la piel durante un tiempo determinado. Las Patch Tests han sido ampliamente empleadas para determinar la etiología de ciertas reacciones de hipersensibilidad en la piel debido al contacto con agentes que causan alergias [47]. Existe una variación de la Patch test que se conoce como “Prueba de parche en humanos con aplicación repetida” (HRIPT), a diferencia de la Patch test la HRIPT permite obtener más datos porque la aplicación se realiza en más de una ocasión. Por lo anterior, la prueba de irritación dérmica será una HRIPT.

La HRIPT consiste en aplicar la propuesta de espuma virucida sobre la piel sana del brazo o la espalda de los individuos de estudio, para ello se utiliza un set de cámaras en las cuales va el producto de prueba y que están hechas de materiales que permiten la adhesión sobre la piel y que no causan hipersensibilidad sobre ésta para que no se generen falsos positivos. Algunos ejemplos de las cámaras, también llamadas parches, se muestran en la Figura 7.



Figura 7. Ejemplos de cámaras utilizadas para la “Prueba de parche en humanos con aplicación repetida” (HRIPT) [47].

Para asegurar que los parches se coloquen siempre en la misma ubicación en voluntarios, se emplean PatchTestMap, plantillas plásticas transparentes, las cuales se marcan con el código de cada voluntario y se marca dónde se coloca el parche por primera vez y puntos de referencia como cicatrices y lunares; esto con el fin de ubicar la plantilla cada vez que se va a poner un parche y de esta manera lograr la misma ubicación [47].

#### 5.4.2.1 Realización del ensayo de irritación cutánea en seres humanos

Las pruebas HRIPT pueden ser realizadas de diferentes maneras, una de ellas y de las más aceptadas es la establecida por Shelanski y colaboradores en 1953 [48]. En la prueba de Shelanski se emplean parches con el producto a evaluar para inducir la respuesta inflamatoria, los cuales se colocan sobre la piel sana del brazo o la espalda de los individuos y se dejan por 24 horas; se evalúa cada sitio de exposición para determinar si se ha presentado eritema y edema tras retirar el parche. Este procedimiento se realiza 3 veces a la semana durante 2 o 3 semanas (de 6 a 9 parches en total). Si durante estas inducciones se presenta alguna de las respuestas mencionadas, el parche debe trasladarse a un área cercana que no haya sido intervenida.

Luego de la última inducción se instala de nuevo un parche, pero esta vez por 48 horas con el fin de realizar la última parte de la prueba que pretende desafiar el producto de estudio, por ello se realiza una exposición más prolongada, la cual será igualmente medida a las anteriores, de este modo se puede evaluar la respuesta inmediata, la respuesta acumulativa y la respuesta por exposición prolongada [47]. Las aplicaciones y lecturas se realizan siguiendo el cronograma de la tabla 22.

Tabla 22. Cronograma de pruebas y lecturas.

<b>Semana 1: Etapa sensibilización</b>			
Aplicación 1	Día 1	Lectura 1	Día 2
Aplicación 2	Día 2	Lectura 2	Día 3
Aplicación 3	Día 3	Lectura 3	Día 4
<b>Semana 2: Etapa sensibilización</b>			
Aplicación 4	Día 6	Lectura 4	Día 7
Aplicación 5	Día 7	Lectura 5	Día 8
Aplicación 6	Día 8	Lectura 6	Día 9
<b>Semana 3: Reposo (Día 10 hasta Día 16)</b>			
<b>Semana 4: Etapa de desafío</b>			
Aplicación final	Día 17	Lectura final	Día 19

#### 5.4.2.2 Interpretación de resultados de irritación cutánea en seres humanos

La evaluación o lectura de resultados debe realizarse por un dermatólogo empleando la escala que se presenta en la tabla 23. Esta escala es la más aceptada internacionalmente para el reporte de resultados de este tipo de pruebas [47].

Tabla 23. Escala de valor de respuestas de “Prueba de parche en humanos con aplicación repetida” (HRIPT).

<b>Positivo extremo</b>	<b>Positivo fuerte</b>	<b>Positivo débil</b>	<b>Irritante</b>	<b>Dudoso</b>	<b>Negativo</b>
+++	++	+	IR	(?)	(-)
Reacción con ampollas, vesículas coalescentes	Eritema, infiltración, vesículas discretas, pápulas.	Eritema, infiltración, pápulas discretas.	Eritema discreto, irregular, folicular u homogéneo sin infiltración	Eritema leve u homogéneo sin infiltración	No presenta ninguna reacción
					

Debido a que existe el riesgo de que cualquier sustancia aplicada en piel, entre en contacto con los ojos, es necesario realizar una prueba de irritabilidad ocular, la propuesta de esta prueba se indica a continuación.

### 5.4.3 Prueba de irritabilidad ocular

La prueba de irritabilidad ocular propuesta está descrita en el método MGA 0516 Irritabilidad ocular de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos [49]. La prueba tiene como objetivo determinar las alteraciones fisiológicas de las membranas oculares de conejos sanos que se pueden presentar después de la aplicación de una muestra.

#### 5.4.3.1 Realización del ensayo de irritabilidad ocular

Utilizar seis conejos albinos sanos que no presenten defectos o irritación ocular visible y que no hayan sido utilizados en otra prueba de irritabilidad ocular. Durante

la prueba los animales deben mantenerse en condiciones óptimas a fin de evitar la presencia de algún material extraño que pueda causarles irritación ocular.

Colocar al conejo en un cepo, figura 6, sujetar con suavidad pero firmemente, hasta que permanezca quieto. Separar cuidadosamente el párpado inferior hacia fuera del globo ocular a manera de formar un recipiente en donde se deposita gota a gota 0.1 mL, de la espuma virucida propuesta. Mantener el párpado cerrado por un segundo. Utilizar como testigo el ojo que permanece sin tratar. Examinar los ojos a las 24, 48 y 72 horas, y registrar cualquier tipo de irritación ocular.

Realizar las lecturas de las reacciones con una lupa y lámpara. Si al efectuar las lecturas se tienen dudas, examinar los ojos aplicando en la córnea una gota de fluoresceína sódica estéril al 2.0%, eliminar el exceso con cloruro de sodio estéril al 0.9%, las áreas dañadas se observan de color amarillo.

Evaluar las reacciones resultantes de acuerdo a lo que indica la tabla 24. Se considera una reacción positiva cuando se observa alguna de las siguientes alteraciones en los ojos de los animales.

Tabla 24. Escala de valor de respuestas de irritación ocular.

<b>Alteración</b>	<b>Manifestación</b>
Ulceración de la córnea	punteado fino en la córnea
Opacidad de la córnea	ligera opacidad del brillo normal
Inflamación del iris	ligera depresión o arruga o un ligero enrojecimiento de los vasos sanguíneos circuncorneales
Inflamación de la conjuntiva	Inflamación con eversión parcial de los párpados o un enrojecimiento carmesí difuso sin distinción individual de los vasos sanguíneos circuncorneales.

#### 5.4.3.2 Interpretación de resultados de irritabilidad ocular

La prueba se considera satisfactoria si uno solo de los animales presenta reacción positiva. La muestra es irritante si cuatro o más de los animales presentan reacción positiva. Repetir la prueba utilizando seis conejos adicionales si dos o tres animales presentan reacción positiva. La segunda prueba se considera positiva si tres o más de los animales presentan reacción positiva, en este caso, la prueba debe repetirse por tercera vez con otros seis animales, si en esta última repetición un animal presenta una reacción positiva la muestra se considera irritante.

Para poder trabajar con la propuesta de formulación de espuma virucida es necesario realizar un Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) pues de esta forma aseguramos que la formulación siempre será la misma y se realizará siempre de la misma forma. La propuesta se muestra a continuación.

## 5.5 Propuesta de Procedimiento Normalizado de Operación (PNO)

<b>Espuma para aplicación dérmica que inactiva SARS-CoV-2.</b>					<b>Procedimiento de Fabricación.</b>																																																																
Escrita por:		Revisada por:		Aprobada por:		PNO:																																																															
						En vigor:		Próxima revisión:																																																													
Lote No.					Fecha de inicio: Fecha de término:																																																																
<p><b>1.- Tamaño estándar del lote:</b> 100 gramos.</p> <p><b>2.- Descripción:</b> Espuma libre de partículas extrañas de olor y color característico.</p> <p><b>3.- Orden de Producción</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: left;">FÓRMULA MAESTRA</th> <th colspan="8" style="text-align: center;">SURTIDO</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="6" style="text-align: center;">Terminó _____ hrs.</th> <th colspan="2" style="text-align: center;">Inicio _____ hrs.</th> </tr> <tr> <th>Clave</th> <th>Componente</th> <th>P/a 100 g</th> <th>Lote No.</th> <th>Análisis No.</th> <th>P/a_g</th> <th>Surtió</th> <th>Fecha</th> <th>Verificó</th> <th>Fecha</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>cloruro de didecildimetilamonio (DDAC)</td> <td style="text-align: center;">3.5 mg</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Glicerina (C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>)</td> <td style="text-align: center;">3 g</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Agua de dureza estandarizada (WSH por sus siglas en inglés)</td> <td style="text-align: center;">96.9965 g</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>OBSERVACIONES: _____</p> <p><b>4.- Seguridad:</b> El personal involucrado en la manufactura de la espuma deberá portar bata blanca limpia en buen estado, cerrada; cofia, cubrebocas y guantes de nitrilo. No debe portar ningún tipo de maquillaje o joyería. Durante la operación de los equipos deberá observar cuidadosamente las instrucciones de seguridad de los mismos y las indicaciones del supervisor.</p> <p><b>5.- Equipo y material:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 vaso de precipitados de vidrio de 1000 mL</li> <li>• Probeta graduada de vidrio de 100 mL</li> <li>• Pipeta graduada de vidrio de 5 mL</li> <li>• Varilla de vidrio</li> <li>• Espátula de Cromo – Níquel</li> <li>• Termómetro</li> <li>• Balanza analítica</li> </ul>										FÓRMULA MAESTRA		SURTIDO										Terminó _____ hrs.						Inicio _____ hrs.		Clave	Componente	P/a 100 g	Lote No.	Análisis No.	P/a_g	Surtió	Fecha	Verificó	Fecha		cloruro de didecildimetilamonio (DDAC)	3.5 mg									Glicerina (C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub> )	3 g									Agua de dureza estandarizada (WSH por sus siglas en inglés)	96.9965 g							
FÓRMULA MAESTRA		SURTIDO																																																																			
		Terminó _____ hrs.						Inicio _____ hrs.																																																													
Clave	Componente	P/a 100 g	Lote No.	Análisis No.	P/a_g	Surtió	Fecha	Verificó	Fecha																																																												
	cloruro de didecildimetilamonio (DDAC)	3.5 mg																																																																			
	Glicerina (C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub> )	3 g																																																																			
	Agua de dureza estandarizada (WSH por sus siglas en inglés)	96.9965 g																																																																			

- Balanza granataria

## 6.- Procedimiento

<b>6.1 Surtido y pesado de materias primas</b>	<b>Realizó</b>	<b>Verificó</b>
a) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas.		
b) Verificar la limpieza del material empleado en el pesado de materias primas.		
c) Verificar la identificación de las materias primas surtidas.		
d) Verificar que las materias primas surtidas estén aprobadas.		
e) Identificar las materias primas.		
f) Pesar las materias primas.		
g) Trasladar las materias primas pesadas al cubículo de proceso asignado.		
h) Registrar en la bitácora de la balanza empleada la información requerida.		
i) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas.		
<b>6.2 Fabricación del granel</b>	<b>Realizó</b>	<b>Verificó</b>
a) Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado.		
b) Identificar el cubículo asignado. Inició _____ hrs                      Terminó _____ hrs.		
c) Vaso 1: Trasvasar a un vaso de precipitados de 1000 mL un tercio de la cantidad indicada de agua y la cantidad indicada de DDAC, mezclar hasta su completa incorporación.		
d) Añadir la cantidad indicada de glicerina, mezclar hasta su completa incorporación.		
e) Adicionar la cantidad restante de agua y mezclar a uniformidad, hasta obtener una mezcla uniforme, suave y sin grumos. Tener cuidado de no mezclar en exceso para evitar el descenso de la mezcla.		
f) Revisar que el pH de la mezcla se encuentre entre 5.5 y 7.0. Ajustar el pH si la mezcla no se encuentra en el intervalo de pH requerido.		

g) Verter la mezcla obtenida en una probeta y preparar para acondicionamiento.		
--	--	--

**Conciliación parcial:**

Peso teórico: \_\_\_\_\_ gramos (1)

Peso obtenido: \_\_\_\_\_ gramos (2)

% Rendimiento =  $2/1 \times 100 = \frac{\quad}{\quad} \times 100 = \quad$

Observaciones:

---

**7.- Orden de Acondicionamiento**

Material	Clave	Lote no.	P/pieza	Realizó	Fecha	Supervisó	Fecha

	Realizó	Verificó
a) Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado.		
b) Verificar la identidad de los materiales surtidos.		
d) Acondicionar el producto.		

**Conciliación de acondicionamiento:**

Número de piezas teóricas acondicionadas: \_\_\_\_\_ (1)

Número de piezas reales acondicionadas : \_\_\_\_\_ (2)

% Rendimiento:  $2/1 \times 100 = \frac{\quad}{\quad} \times 100 = \quad$

Observaciones:

---

**CONCILIACIÓN FINAL**

Espuma virucida: \_\_\_\_\_ g (1)

Merma de Control de Calidad: \_\_\_\_\_ g

Cantidad final Espuma virucida: \_\_\_\_\_ g (2)

% Rendimiento final:  $2 / 1 \times 100 = \quad$

Comentarios finales:

---

### 5.5.1 Propuesta de certificado analítico

Espuma para aplicación dérmica que inactiva SARS-CoV-2.			Certificado analítico.	
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:		
			En vigor:	Próxima revisión:
Nombre del producto: Espuma que inactiva SARS-CoV-2 para aplicación dérmica.  Fecha de análisis:			Lote No. Presentación: Fecha de reanálisis:	
Parámetro	Especificación	Resultados	Analista	Referencia
Descripción	Espuma, libre de partículas extrañas, de olor y color característico.			
pH	5.5 y 7.0			
Dictamen: _____ Fecha: _____				
Observaciones: _____ _____				
Vo. Bo. Gerencia de Control de Calidad: _____				

El procedimiento normalizado de operación (PNO) se llena por completo hasta el momento de realizar el sistema, en este caso la espuma virucida, por tal motivo el PNO propuesto no fue llenado con toda la información. Los pasos de fabricación y la fórmula maestra deben ser llenados al momento de redactar el PNO tal como se realizó en la propuesta y no deben ser modificados durante el proceso de fabricación, en caso de existir alguna modificación extraordinaria deberá ser anotada en la sección de comentarios que está al final del PNO. El valor de pH elegido fue de 5.5 a 7 debido a que es el intervalo de pH de la piel [25]. Todo sistema fabricado al final debe ser acondicionado para evitar cualquier tipo de contaminación por lo cual también esta sección fue incluida en el PNO. En todo proceso de fabricación se debe realizar una conciliación para saber cuál es el rendimiento final del sistema fabricado, por tal motivo, se añadió esta sección. Siempre que se realiza un PNO también se realiza un certificado analítico en el cual se indican las características que debe tener la formulación final, el certificado analítico siempre va después del PNO y sólo se puede llenar hasta que se termina el procedimiento de fabricación.

## 6. Conclusiones

Hoy en día la mayoría de los desinfectantes son formulaciones que emplean grandes cantidades de agua, el agua es un elemento esencial para la vida de los seres vivos en el planeta y no es renovable, la formulación de una espuma virucida disminuye tanto el uso de agua como de otros componentes debido a que tiene una gran cantidad de aire. Una de las características de la propuesta de formulación final es que los componentes necesarios para su fabricación requieren cantidades mínimas para realizar la espuma, a diferencia de otros desinfectantes la espuma virucida requiere de menos del 3% de tensoactivo para ser eficaz.

En este trabajo, se identificaron los sistemas coloidales virucidas que existen en la literatura, el sistema coloidal más usado son las nanopartículas con un 50%, el segundo sistema es la suspensión con un 31%, y los sistemas coloidales de emulsión, nanotubos y micropartículas, son usados en un 6% cada uno.

Se evaluaron los componentes de los sistemas coloidales virucidas y a partir de revisar cada componente, se identificaron seis tensoactivos empleados en las formulaciones coloidales virucidas, los tensoactivos encontrados son el bromuro de didodecil dimetilamonio (DDAB), dodecilbencenosulfonato de sodio (SDBS), laureth sulfato de sodio (SLS), cloruro de didecil dimetilamonio (DDAC), éter monododecílico de octaetilenglicol (C<sub>12</sub>E<sub>8</sub>) y N-óxido de laurildimetilamina (LDAO).

Se llevó a cabo la búsqueda de un componente que disminuya la resequedad dérmica. El componente que, de acuerdo a su comportamiento favorece la formación de espuma, tiene la capacidad de disminuir la resequedad y es inocuo en la piel, es la glicerina. Se evaluó a la glicerina en conjunto con los tensoactivos seleccionados y de acuerdo a los resultados obtenidos, DDAC es el tensoactivo con el que se logra la mayor estabilidad de espuma, razón por la cual ambas sustancias son parte de la propuesta de formulación final.

Se realizó la propuesta de formulación de una espuma que inactive SARS-CoV-2 por aplicación dérmica, la cual está conformada por el tensoactivo DDAC con glicerina. Con el fin de llegar a la formulación final, se llevó a cabo una selección de tensoactivos que se basó en elegir al tensoactivo que de acuerdo a sus características es la mejor opción. Los parámetros que se revisaron para la selección fueron la presión máxima ( $\pi_{\text{máx}}$ ), fracción molar correspondiente a la concentración micelar crítica ( $x_{\text{CMC}}$ ), parámetro hidrofóbico ( $\beta$ ), tensión superficial ( $\Gamma_s$ ), radio micelar ( $\text{Å}$ ), número de agregación, punto de flama y los datos de toxicidad e irritación cutánea de cada uno de los tensoactivos. De acuerdo a lo mencionado en la literatura, es posible que esta sea la primera espuma virucida propuesta hasta el momento, debido a que entre los sistemas coloidales desinfectantes no se encontró reportada alguna.

Los microorganismos más comunes en utilizar en pruebas de desinfección de superficies en un laboratorio son el bacteriófago MS2 y el virus del herpes simple tipo 1. El bacteriófago MS2 se utiliza debido a su similitud estructural con el Norovirus murino y su no patogenicidad en seres humanos. El Norovirus murino es uno de los tres tipos de virus frente a los cuales se pone a prueba un sistema virucida, por lo que usar un análogo como el bacteriófago MS2 nos brinda información acerca de la eficacia de un sistema virucida frente a un virus. Recientemente, el virus del herpes simple tipo 1 se comenzó a utilizar, debido a su similitud estructural con los coronavirus, por lo que en nuevos estudios de desinfección se está usando a la par del bacteriófago MS2.

Se presenta un diseño de análisis de inactivación viral, como propuesta para probar la espuma virucida. La prueba está basada en normas oficiales internacionales como la norma europea EN 16615: 2015. Antisépticos y desinfectantes químicos y la norma europea EN 14476: 2014. Eficacia virucida de productos desinfectantes. Además, este planteamiento tiene como antecedente, que en el año 2020 un análisis similar fue puesto a prueba frente a SARS-CoV-2.

Para irritación dérmica se proponen dos tipos de pruebas, una en piel de conejos sanos de acuerdo al método general de análisis 0515, descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, y la segunda en piel de seres humanos, de acuerdo a la “Prueba de parche en humanos con aplicación repetida” (HRIPT). Se propone un protocolo de prueba de irritabilidad ocular en conejos sanos, de acuerdo a lo indicado en el método general de análisis 0516 descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Finalmente, se elaboró un Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) como propuesta en la elaboración de una espuma virucida, la propuesta contempla todos los pasos de fabricación, la fórmula maestra, el valor de pH que debe tener la espuma, el acondicionamiento final y una conciliación, para saber cuál es el rendimiento final del sistema fabricado. Adicional al PNO, se plantea un certificado analítico en el cual se indican las características óptimas de la formulación final.

## 7. Referencias

- [1] Organización Mundial de la Salud, *Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19)*, 2021.
- [2] Organización Panamericana de la Salud, *Organización Panamericana de la Salud*, 2020.
- [3] A. P. Golin, D. Choi y A. Ghahary, «Hand sanitizers: A review of ingredients, mechanisms of action, modes of delivery, and efficacy against coronaviruses», *American Journal of Infection Control*, pp. 1062-1067, 2020.
- [4] «Norma europea UNE-EN 14476:2014+A2:2020 Antisépticos y desinfectantes químicos. Ensayo cuantitativo de suspensión para la evaluación de la actividad virucida en medicina. Método de ensayo y requisitos (Fase 2/Etapa 1)».
- [5] O. Arciniega, *Espumabilidad y tensión superficial dinámica de sistemas polidimetilsiloxano-poliol*, Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México, 2016, pp. 12-21.
- [6] M. Martínez, *Cinética de adsorción del líquido iónico HmimCl*, Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México, 2013, pp. 4-31.
- [7] M. J. Hofmann y H. Motschmann, «A parameter predicting the foam stability of mixtures of aqueous ionic amphiphile solutions with indifferent electrolyte», *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, nº 529, pp. 1024-1029, 2017.
- [8] S. Tcholakova, F. Mustan, N. Pagureva, K. Golemanov, N. D. Denkov, E. G. Pelan y S. D. Stoyanov, «Role of surface properties for the kinetics of bubble ostwald ripening in saponin-stabilized foams», *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, nº 534, pp. 16-25, 2017.

- A. García, «Remoción de compuestos con actividad superficial por [9] rectificación en espuma en medio acuoso : orina humana», *Facultad de Química. Universidad Nacional Autónoma de México*, 2018.
- A. Ward y L. Tordai, «Time dependence of boundary tensions of solutions I. [10] The role of diffusion in time effects», *Journal of Chemical Physics*, vol. 14, nº 7, pp. 453-461, 1946.
- V. B. Rao y M. G. Rossmann, *Viral Molecular Machines*, Springer, 2012, p. [11] 726.
- D. Baltimore, «Expression of animal virus genomes», *American Society For [12] Microbiology*, vol. 35, nº 3, pp. 235-41, 1971.
- R. Lu, X. Zhao, J. Li, P. Niu, B. Yang, H. Wu y W. Tan, «Genomic [13] characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding», *The Lancet*, vol. 395, nº 10224, pp. 565-574, 2020.
- Y. Chen, Q. Liu y D. Guo, «Emerging coronaviruses: Genome structure, [14] replication, and pathogenesis», *Journal of Medical Virology*, vol. 92, pp. 418-423, 2020.
- Y. Wan, J. Shang, S. Sun, W. Tai, J. Chen, Q. Geng y F. Li, «Molecular [15] Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry», *Journal of Virology*, vol. 94, nº 5, pp. 02015-19, 2019.
- L. S. Sturman y K. V. Holmes, «The molecular biology of Coronavirus», [16] *Advances in Virus Research*, vol. 28, pp. 35-112, 1983.
- B. W. Neuman, G. Kiss, A. H. Kunding, D. Bhella, M. F. Baksh, S. Connelly y [17] M. J. Buchmeier, «A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology», *Journal of Structural Biology*, vol. 174, nº 1, pp. 11-22, 2011.

B. Nal, C. Chan y F. Kien , «Differential maturation and subcellular localization  
[18] of severe acute respiratory syndrome coronavirus surface proteins S, M and E», *Journal of General Virology*, vol. 86, nº 5, pp. 1423-1434, 2005.

National Library of Medicine, «Glycoconjugates MeSH Descriptor Data 2020»,  
[19] National Institutes of Health, Health & Human Services, 2020. [En línea]. Available: <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?name=Glycoconjugates>.

M. Assis, L. Simoes y G. Tremiliosi, «SiO<sub>2</sub>-Ag Composite as a Highly Virucidal  
[20] Material: A Roadmap that Rapidly Eliminates SARS-CoV-2», *Nanomaterials*, vol. 11, nº 3, p. 638, 2021.

C. P. Betancur, V. Hernández y R. Buitrago, «Nanopartículas para materiales  
[21] antibacterianos y aplicaciones del dióxido de titanio», *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, vol. 35, nº 4, pp. 387-402, 2016.

R. Davis, S. Zivanovic, D. H. D'Souza y P. M. Davidson, «Effectiveness of  
[22] chitosan on the inactivation of enteric viral surrogates», *Food Microbiology*, vol. 32, nº 1, pp. 57-62, 2012.

L. Conley, Y. Tao, A. Henry y E. Koepf, «Evaluation of eco-friendly zwitterionic  
[23] detergents for enveloped virus inactivation», *Biotechnology and Bioengineering*, vol. 114, nº 4, pp. 813-820, 2017.

A. S. Brady, M. H. Schnoor, S. Kang y M. Elimelech, «SWNT-MWNT hybrid  
[24] filter attains high viral removal and bacterial inactivation», *Langmuir*, vol. 26, nº 24, pp. 19153-19158, 2010.

A. Vela, «Caracterización histológica, histoquímica e inmunohistoquímica de  
[25] la piel palmoplantar humana», *Universidad de Granada. Facultad de Medicina. Departamento de histología.*, pp. 4-14, 2018.

- V. Arévalo y C. Bravo, «Estudio comparativo de agentes humectantes en una [26] formulación de jabón líquido», *Universidad Politécnica Salesiana*, pp. 29-51, 2018.
- A. Badireddy, J. Budarz, S. Chellam y M. Wiesner, «Bacteriophage inactivation [27] by UV-A illuminated fullerenes: Role of nanoparticle-virus association and biological targets», *Environmental Science and Technology*, vol. 46, nº 11, pp. 5963-5970, 2012.
- K. Abouaitah, A. Swiderska-Sroda, A. Kandeil, A. Salman, J. Wojnarowicz, M. Ali y W. Lojkowski, «Virucidal action against avian influenza h5n1 virus and [28] immunomodulatory effects of nanoformulations consisting of mesoporous silica nanoparticles loaded with natural prodrugs», *International Journal of Nanomedicine*, vol. 15, pp. 5181-5202, 2020.
- L. Leclercq y V. Nardello-Rataj, «How to improve the chemical disinfection of [29] contaminated surfaces by viruses, bacteria and fungus?», *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 155, 2020.
- J. Peterson y M. Goldman, «An investigation on the influence of glycerin on [30] sclerosant foam stability», *The Journal of Venous Disease*, vol. 26, nº 6, p. 232–234, 2011.
- R. Jahromi, V. Mogharab y H. Jahromi, «Synergistic effects of anionic [31] surfactants on coronavirus (SARS-CoV-2)», *Food and Chemical Toxicology*, vol. 145, nº 111702, pp. 10-30, 2020.
- F. Sandoval, J. López y J. Gracia, «Ecuación de Langmuir en líquidos simples [32] y tensoactivos», *Educación química*, vol. 26, nº 4, 2015.
- Administración de Seguridad y Salud Ocupacional, «Líquidos Inflamables y [33] Combustibles», *Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos*, 2007.

[34] Laboratory Ixom, «Hydrogen cyanide gas», *Safety Data Sheet*, 2015.

B. Mayer, «How much nicotine kills a human? Tracing back the generally  
[35] accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century»,  
*Archives of Toxicology*, vol. 88, nº 1, p. 5–7, 2013.

[36] Laboratory Ixom, «sodium chloride», *Safety Data Sheet*, 2015.

[37] Laboratory Ixom, «Lactose (Milk Sugar)», *Safety Data Sheet*, 2015.

B. Becker, L. Henningsen y D. Paulmann, «Evaluation of the virucidal efficacy  
[38] of disinfectant wipes with a test method simulating practical conditions»,  
*Antimicrob Resist Infect Control*, vol. 8, nº 1, 2019.

M. E. Fait, S. R. Morcelle, G. L. Garrote y P. Clapés, «Producción de  
[39] tensioactivos con actividad antimicrobiana mediante el empleo de tecnologías  
amigables con el medio ambiente», *Augmdomus*, vol. 4, p. 49–61, 2013.

B. P. Binks y J. A. Rodrigues, «Influence of surfactant structure on the double  
[40] inversion of emulsions in the presence of nanoparticles», *Colloids and  
Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, vol. 345, nº 1-3, p.  
195–201, 2009.

M. Yaklin, R. Cote, R. Moffat y A. Grillet, «Surface rheology and interface  
[41] stability», *Sandia National Laboratories*, pp. 77-79, 2010.

[42] B. Davis y R. Dulbecco, *Microbiology*, Philadelphia: Lippincott Williams and  
Wilkins, 1990.

«Norma europea EN 16615: 2015. Antisépticos y desinfectantes químicos.  
[43] Método de ensayo cuantitativo para la evaluación de la actividad bactericida  
y levuricida en superficies no porosas empleando acción mecánica (4- ensayo  
campo)».

- V. García y M. Santiago, «Manual de Prácticas. Virología», *Universidad*  
[44] *Autónoma del Estado de México. Licenciatura en Medicina Veterinaria y Zootecnia*, pp. 25-26, 2020.
- [45] Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Monografía general de análisis 0515, Irritabilidad en piel, séptima ed., vol. 1, 2018.
- [46] F. Fuentes , R. Mendoza , R. Rivera y M. Vara , Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio: conejos, 2010.
- [47] L. Vivas, «Estandarización de pruebas epicutáneas o patch test con aplicación repetida en humanos (HRIPT) empleada en la determinación de la sensibilidad cutánea a matrices cosméticas mediante la técnica Shelanski», *Universidad ICESI*, pp. 14-31, 2014.
- [48] H. A. Shelanski y W. V. Shelanski, «A new technique of human patch tests», *Proc Sci Sect Toilet Goods Assoc*, vol. 19, pp. 146-149, 1953.
- [49] Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Monografía general de análisis 0516, Irritabilidad ocular, séptima ed., vol. 1, 2018.
- [50] D. Baram, S. Shukla, A. Gedanken y R. Sarid, «Inhibition of HSV-1 Attachment, Entry, and Cell-to-Cell Spread by Functionalized Multivalent Gold Nanoparticles», *Small Journal*, vol. 6, nº 9, pp. 1044-1050, 2010.
- [51] D. Botequim, J. Maia, M. Lino y L. Lopes, «Nanoparticles and Surfaces Presenting Antifungal, Antibacterial and Antiviral Properties», *Langmuir*, vol. 28, nº 20, pp. 7646-7656, 2012.
- [52] V. Cagno, P. Andreozzi, M. D'Alicarnasso y J. Silva, «Broad-spectrum non-toxic antiviral nanoparticles with a virucidal inhibition mechanism», *Nature Materials*, vol. 17, nº 2, p. 195–203, 2017.

[53] D. Chakhalian, C. Miles, J. Kohn y R. B. Shultz, «Opportunities for Biomaterials to Address the Challenges of COVID-19», *Journal of Biomedical Materials Research Part A.*, 2020.

[54] V. Nardello y L. Leclercq, «Aqueous solutions of didecyldimethylammonium chloride and octaethylene glycol monododecyl ether: Toward synergistic formulations against enveloped viruses», *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 511, nº 1, p. 550–559, 2016.

[55] K. Ikeda, H. Yamasaki, S. Minami y Y. Suzuki, «Arginine inactivates human herpesvirus 2 and inhibits genital herpesvirus infection», *International Journal of Molecular Medicine*, vol. 30, nº 6, p. 1307–1312, 2012.

[56] S. Behzadinasab, A. Chin, M. Hosseini, L. Poon y W. A. Ducker, «A Surface Coating that Rapidly Inactivates SARS-CoV-2», *ACS Applied Materials & Interfaces*, vol. 12, nº 31, p. 34723–34727, 2020.

[57] X. Lv, P. Wang, R. Bai, Y. Cong, S. Suo, X. Ren y C. Chen, «Inhibitory effect of silver nanomaterials on transmissible virus-induced host cell infections», *Biomaterials*, vol. 35, nº 13, p. 4195–4203, 2014.

## 8. Anexo 1

Determinación del módulo de elasticidad dinámico al substituir la primera y segunda derivada de la ecuación (1.42) en la ecuación (1.24).

$$\varepsilon = 2 \frac{(d\pi/d\ln x)^2}{d^2\pi/d\ln x^2} \quad (1.24)$$

$$\pi(t) = \pi_{eq} - \frac{RT\Gamma_{eq}^2}{2C^\infty} \left(\frac{\Pi}{D}\right)^{1/2} t^{-1/2} \quad (1.42)$$

La derivada de logaritmo de x se expresa como:

$$\frac{d\pi}{d\ln x} = \frac{1}{x} \frac{d\pi}{dx}$$

Para el término de x al cuadrado el desarrollo de la ecuación queda de la siguiente forma:

$$\frac{d^2\pi}{d\ln x^2} = \frac{1}{d\ln x} \frac{d\pi}{d\ln x} = \frac{1}{d\ln x} \frac{1}{x} \frac{d\pi}{dx} = \frac{1}{x} \frac{1}{dx} \left(\frac{1}{x} \frac{d\pi}{dx}\right) = \frac{1}{x} \left[-\frac{1}{x^2} \frac{d\pi}{dx} + \frac{1}{x} \frac{d^2\pi}{dx^2}\right] = \frac{1}{x^2} \frac{d^2\pi}{dx^2} - \frac{1}{x^3} \frac{d\pi}{dx}$$

Sustituyendo la expresión anterior en la ecuación (1.24) queda como:

$$\varepsilon = 2 \frac{(d\pi/d\ln x)^2}{d^2\pi/d\ln x^2} = 2 \frac{\left(\frac{1}{x} \frac{d\pi}{dx}\right)^2}{\frac{1}{x^2} \frac{d^2\pi}{dx^2} - \frac{1}{x^3} \frac{d\pi}{dx}} = 2 \frac{\frac{1}{x^2} \left(\frac{d\pi}{dx}\right)^2}{\frac{1}{x^2} \left(\frac{d^2\pi}{dx^2} - \frac{1}{x} \frac{d\pi}{dx}\right)} = 2 \frac{\left(\frac{d\pi}{dx}\right)^2}{\frac{d^2\pi}{dx^2} - \frac{1}{x} \frac{d\pi}{dx}}$$

Asumiendo que  $C^\infty$  es x en la ecuación (1.42) nos queda la expresión:

$$\pi(t) = \pi_{eq} - \frac{RT\Gamma_{eq}^2}{2x} \left(\frac{\Pi}{D}\right)^{1/2} t^{-1/2}$$

Extrayendo el valor de  $x$  la expresión anterior queda como:

$$\pi(t) = \pi_{eq} - \frac{RT\Gamma_{eq}^2}{2} \left(\frac{\Pi}{D}\right)^{1/2} t^{-1/2} \frac{1}{x}$$

Al definir  $\vartheta$ , suponiendo que el coeficiente de difusión es independiente de la concentración:

$$\vartheta = \frac{RT}{2} \left(\frac{\Pi}{D}\right)^{1/2} t^{-1/2}$$

Por tanto:

$$\pi(t) = \pi_{eq} - \vartheta \frac{\Gamma_{eq}^2}{x}$$

Asumiendo un comportamiento tipo Langmuir, y empleando las ecuaciones (1.18) y (1.23):

$$\Gamma_{eq} = \frac{\Gamma_s \beta x}{1 + \beta x}$$

Por tanto:

$$\pi(t) = \pi_{eq} - \vartheta \left(\frac{\Gamma_s \beta x}{1 + \beta x}\right)^2 \frac{1}{x}$$

Colectando términos:

$$\pi(t) = \pi_{eq} - \vartheta \frac{(\Gamma_s \beta)^2 x^2}{(1 + \beta x)^2 x} = \pi_{eq} - \vartheta \frac{(\Gamma_s \beta)^2}{(1 + \beta x)^2} x = \pi_{eq} - \vartheta (\Gamma_s \beta)^2 \frac{x}{(1 + \beta x)^2}$$

Al definir  $\epsilon$  como:

$$\epsilon = \vartheta(\Gamma_s \beta)^2$$

Por tanto:

$$\pi(t) = \pi_{eq} - \epsilon \frac{x}{(1+\beta x)^2}$$

La primera derivada de la presión superficial dinámica en función de la concentración a un tiempo constante:

$$\frac{d\pi(t)}{dx} = -\epsilon \frac{(1+\beta x)^2 - 2\beta x(1+\beta x)}{(1+\beta x)^4} = -\epsilon \frac{1+\beta x - 2\beta x}{(1+\beta x)^3} = -\epsilon \frac{1-\beta x}{(1+\beta x)^3}$$

$$z(x) = \frac{f(x)}{g(x)} \quad g(x) \neq 0 \quad x \in 1$$

$$z'(x) = \frac{f'(x) \cdot g(x) - g'(x) \cdot f(x)}{[g(x)]^2}$$

$$f(x) = x$$

$$f'(x) = 1$$

$$g(x) = (1 + bx)^2$$

$$g'(x) = 2b(1 + bx)$$

$$g(x)^2 = (1 + bx)^4$$

Desarrollando la derivada queda como:

$$\frac{d^2\pi(t)}{dx^2} = -\epsilon \frac{-\beta(1+\beta x)^3 - 3\beta(1+\beta x)^2(1-\beta x)}{(1+\beta x)^6} = -\epsilon \frac{-\beta(1+\beta x) - 3\beta(1-\beta x)}{(1+\beta x)^4} = -\epsilon \frac{-\beta x - \beta^2 x - 3\beta + \beta x}{(1+\beta x)^4} = \epsilon \frac{\beta^2 x + 3\beta}{(1+\beta x)^4}$$

La segunda derivada de la presión superficial dinámica en función de la concentración a un tiempo constante:

$$\frac{d^2\pi(t)}{dx^2} = \epsilon \beta \frac{3 + \beta x}{(1 + \beta x)^4}$$

$$f(x) = 1 - bx$$

$$f'(x) = -b$$

$$g(x) = (1 + bx)^3$$

$$g'(x) = 3b(1 + bx)^2$$

$$g(x)^2 = (1 + bx)^6$$

Finalmente, el módulo de elasticidad de Gibbs para la tensión superficial dinámica empleando la aproximación de Ward-Tordai a tiempos largos es:

$$\varepsilon = 2 \frac{\left(\frac{d\pi}{dx}\right)^2}{\frac{d^2\pi}{dx^2} \frac{1}{x} \frac{d\pi}{dx}} = 2 \frac{\left(-\epsilon \frac{1-\beta x}{(1+\beta x)^3}\right)^2}{\epsilon \beta \frac{3+\beta x}{(1+\beta x)^4} + \epsilon \frac{1-\beta x}{x(1+\beta x)^3}} = 2 \frac{\frac{[-\epsilon(1-\beta x)]^2}{(1+\beta x)^6}}{\frac{\epsilon}{(1+\beta x)^3} \left[ \beta \frac{3+\beta x}{(1+\beta x)} + \frac{1-\beta x}{x} \right]}$$

$$\varepsilon = 2 \frac{\frac{\epsilon(1-\beta x)^2}{(1+\beta x)^3}}{\beta \frac{3+\beta x}{(1+\beta x)} + \frac{1-\beta x}{x}}$$

Dado que:

$$\epsilon = \frac{RT}{2} \left(\frac{\Pi}{D}\right)^{1/2} t^{-1/2} (\Gamma_s \beta)^2$$

Por tanto:

$$\varepsilon = RT \left(\frac{\Pi}{D}\right)^{1/2} t^{-1/2} (\Gamma_s \beta)^2 \frac{\frac{(1-\beta x)^2}{(1+\beta x)^3}}{\beta \frac{3+\beta x}{(1+\beta x)} + \frac{1-\beta x}{x}} \quad (1.43)$$

## 9. Anexo 2

Tabla 25. Datos de sistemas coloidales desinfectantes y tensoactivos desinfectantes, obtenidos del buscador Scopus.

Sistema coloidal	Substrato a desinfectar	Microorganismo	Componentes	Tensoactivos empleados	Concentración	Condiciones de uso	Tamaño	Eficacia	Referencia
Emulsión	Los experimentos de inactivación del virus X-MuLV (retrovirus de leucemia murina xenotrópica) fueron realizados utilizando fluido de cultivo celular que fue sometido a un tratamiento de pH bajo (pH 4.8, 2-8°C, 60 min incubación) antes de la centrifugación y la filtración en profundidad.	X-MuLV (retrovirus de leucemia murina xenotrópica)	N-óxido de laurildimetilamina (LDAO)	N-óxido de laurildimetilamina (LDAO)	10% wt	El N-óxido de laurildimetilamina se incubó con el retrovirus de leucemia murina xenotrópica.	0.32 mm	93.8%	[23]
Nanopartículas	Se cultivaron células de riñón canino Madin Darby (MDCK) en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) complementado con suero bovino fetal al 10%, penicilina (100 U / mL) y estreptomycin (0,1 mg / mL) y se incubaron a 37°C en atmósfera humidificada de 5% CO <sub>2</sub> .	Influenza virus H5N1	Nanopartículas porosas de sílica funcionalizadas con grupos amino, con ácido siquímico.	NE (no empleados)	3% wt	Suspensión con agua ultra pura más EDC (1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide) y NHS (N-hidroxisuccinimida)	211 ± 19.6 nm	Inactivación viral 98.5 ± 1.23%	[28]
Nanopartículas	Se cultivaron células de riñón canino Madin Darby (MDCK) en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) complementado con suero bovino fetal al 10%, penicilina (100 U / mL) y estreptomycin (0,1 mg / mL) y se incubaron a 37°C en atmósfera humidificada de 5% CO <sub>2</sub> .	Influenza virus H5N1	Nanopartículas porosas de sílica funcionalizadas con grupos amino, con quercetina.	NE (no empleados)	22.4% wt	Suspensión con agua ultra pura.	145 ± 6.1 nm	Inactivación viral 83.0 ± 0.23%	[28]
Nanopartículas	Se cultivaron células de riñón canino Madin Darby (MDCK) en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) complementado con suero bovino fetal al 10%, penicilina (100 U / mL) y estreptomycin (0,1 mg / mL) y se incubaron a 37°C en atmósfera humidificada de 5% CO <sub>2</sub> .	Influenza virus H5N1	Nanopartículas porosas de sílica funcionalizadas con grupos amino, con ácido siquímico y quercetina.	NE (no empleados)	24.4% wt	Suspensión con agua ultra pura más EDC (1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide) y NHS (N-hidroxisuccinimida)	236 ± 18.8 nm	Inactivación viral 95.2 ± 0.3%	[28]
Nanopartículas	Se cultivaron células de riñón canino Madin Darby (MDCK) en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) complementado con suero bovino fetal al 10%, penicilina (100 U / mL) y estreptomycin (0,1 mg / mL) y se incubaron a 37°C en atmósfera humidificada de 5% CO <sub>2</sub> .	Influenza virus H5N1	Nanopartículas porosas de sílica funcionalizadas con grupos amino, con ácido siquímico y quercetina.	NE (no empleados)	24.4% wt	Suspensión con agua ultra pura más EDC (1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide) y NHS (N-hidroxisuccinimida)	236 ± 18.8 nm	Inactivación viral 27%	[28]
Nanopartículas	El masterbatch de EVA-SiO <sub>2</sub> -Ag (Compuesto de SiO <sub>2</sub> -Ag inmovilizado en una matriz polimérica (acetato de etilvinilo)) se preparó mediante la incorporación en el procesamiento en estado fundido del SiO <sub>2</sub> -Ag en el EVA (acetato de etilvinilo) utilizando una extrusora de doble husillo corrotacional Plastic AX, Brasil.	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i>	EVA-SiO <sub>2</sub> -Ag (Compuesto de SiO <sub>2</sub> -Ag inmovilizado en una matriz polimérica (acetato de etilvinilo))	NE (no empleados)	10% wt	Moldeo por inyección de termoplásticos.	50 nm por 50 nm por 1.5 nm (correspondiente a aproximadamente 50 ppm de Ag)	Inactivación viral 99.85%	[20]

## Propuesta de formulación de una espuma que inactive SARS-CoV-2 para aplicación dérmica.

Sistema coloidal	Substrato a desinfectar	Microorganismo	Componentes	Tensoactivos empleados	Concentración	Condiciones de uso	Tamaño	Eficacia	Referencia
Nanopartículas	HSV-1 (virus del herpes simple tipo 1)	HSV-1 (virus del herpes simple tipo 1)	Nanopartículas de oro multivalentes funcionalizadas.	NE (no empleados)	10% wt	Las nanopartículas de oro fueron modificadas con ácido mercaptobenzoico.	Diámetro promedio de 4 nm	>90%	[50]
Nanopartículas	<i>C. albicans</i> <i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> Influenza A - Virus H1N1	<i>C. albicans</i> <i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> Influenza A - Virus H1N1	Nanopartículas de sílice (SNP) recubiertas con bromuro de didodecil dimetilamonio (DDAB).	Bromuro de didodecil dimetilamonio (DDAB)	10% wt	El bromuro de didodecil dimetilamonio (DDAB) se incubó con <i>C. albicans</i> <i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> Influenza A - Virus H1N1.	80 nm	98.5 ± 6.0%	[51]
Nanopartículas	El virus HSV-1 (virus del herpes simple tipo 1) se preincubó durante 1h a 37°C y 5% CO <sub>2</sub> .	HSV-1 (virus del herpes simple tipo 1)	MUS (ácido undecanosulfónico) ; OT (1-octanetriol)	NE (no empleados)	8% wt	El MUS (ácido undecanosulfónico); OT (1-octanetriol) se incubó con el virus del herpes simple tipo 1.	2.8 ± 0.6 nm	95%	[52]
Nanopartículas	El virus HSV-1 (virus del herpes simple tipo 1) se preincubó durante 1h a 37°C y 5% CO <sub>2</sub> .	HSV-1 (virus del herpes simple tipo 1)	Nanopartículas de plata.	NE (no empleados)	4% wt	Las nanopartículas de plata se incubaron con el virus del herpes simple tipo 1.	10 nm	90%	[53]
Nanotubos	Bacteriófagos modelo: MS2, PRD1 y T4	Bacteriófagos modelo: MS2, PRD1 y T4	SWNT (Nanotubo de pared simple) - MWNT (nanotubo de pared múltiple).	NE (no empleados)	5% wt (83% MWNT y 17% SWNT)	El filtro SWNT-MWNT se preacondicionó primero haciendo fluir una solución de fondo de NaCl 10 mM a pH 5.5 (sin virus) a flujo constante usando una bomba peristáltica.	18.2 nm	91.4%	[24]
Solución	El coronavirus SARS-CoV-2 se obtuvo del Laboratorio de Epidemiología Molecular de la Universidad de Ciencias Médicas de Shiraz, Irán.	SARS-CoV-2 coronavirus 19 (COVID-19)	Dodecibenceno sulfonato de sodio (SDBS)	Dodecibenceno sulfonato de sodio (SDBS)	3% wt	La solución contiene un 70% de alcohol. El virus se agregó a la solución de tensoactivo con alcohol.	No se menciona en el artículo	Mejoró la eficacia virucida entre 15 y 27%	[31]
Solución	El coronavirus SARS-CoV-2 se obtuvo del Laboratorio de Epidemiología Molecular de la Universidad de Ciencias Médicas de Shiraz, Irán.	SARS-CoV-2 coronavirus 19 (COVID-19)	Dodecibenceno sulfonato de sodio (SDBS)	Dodecibenceno sulfonato de sodio (SDBS)	3% wt	La solución contiene un 70% de alcohol y 3% de glicerina. El virus se agregó a la solución de tensoactivo con alcohol y glicerina.	No se menciona en el artículo	Mejoró la eficacia virucida entre 15 y 27%	[31]
Solución	El coronavirus SARS-CoV-2 se obtuvo del Laboratorio de Epidemiología Molecular de la Universidad de Ciencias Médicas de Shiraz, Irán.	SARS-CoV-2 coronavirus 19 (COVID-19)	Laureth sulfato de sodio (SLES)	Laureth sulfato de sodio (SLS)	3% wt	La solución contiene un 70% de alcohol. El virus se agregó a la solución de tensoactivo con alcohol.	No se menciona en el artículo	Mejoró la eficacia virucida entre 15 y 27%	[31]
Solución	El virus respiratorio sincitial (RSV), virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1), virus vaccinia (VACV) y coxsackievirus B4 (CVB4) se propagaron en células Vero (ATCC CCL-81) en medio esencial mínimo (Gibco, Life Technologies) suplementado con 2 mM (l) -glutamina (Gibco), 1% de aminoácidos no esenciales (Gibco) y 2% de suero de ternero fetal inactivado (Gibco).	virus respiratorio sincitial (RSV), virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1), virus vaccinia (VACV) y coxsackievirus B4 (CVB4)	Mezclas equimolares de cloruro de didodecil dimetilamonio ([DiC10] [Cl])	Mezclas equimolares de cloruro de didodecil dimetilamonio ([DiC10] [Cl])	± 3% wt	En todos los experimentos se utilizó agua esterilizada. Cada solución se preparó extemporáneamente. La composición del neutralizador y diluyente fue: fosfatidilcolina, 3 g; Tween 80, 30 mL; tiosulfato de sodio (5 H <sub>2</sub> O), 5 g; clorhidrato de histidina, 1 g; saponina, 30 g; sal de triptona, 9,5 g; agua qs. 1 L. Los experimentos fueron ensayados por triplicado.	No se menciona en el artículo	99.99%	[29]
Solución	El virus respiratorio sincitial (RSV), virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1), virus vaccinia (VACV) y coxsackievirus B4 (CVB4) se propagaron en células Vero (ATCC CCL-81) en medio esencial mínimo (Gibco, Life Technologies) suplementado con 2 mM (l) -glutamina (Gibco), 1% de aminoácidos no esenciales (Gibco) y 2% de suero de ternero fetal inactivado (Gibco).	virus respiratorio sincitial (RSV), virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1), virus vaccinia (VACV) y coxsackievirus B4 (CVB4)	Mezclas equimolares de dodeciloctaglicol (C12E8)	Mezclas equimolares de dodeciloctaglicol (C12E8)	± 3% wt	En todos los experimentos se utilizó agua esterilizada. Cada solución se preparó extemporáneamente. La composición del neutralizador y diluyente fue: fosfatidilcolina, 3 g; Tween 80, 30 mL; tiosulfato de sodio (5 H <sub>2</sub> O), 5 g; clorhidrato de histidina, 1 g; saponina, 30 g; sal de triptona, 9,5 g; agua qs. 1 L. Los	No se menciona en el artículo	99.99%	[29]

## Propuesta de formulación de una espuma que inactive SARS-CoV-2 para aplicación dérmica.

Sistema coloidal	Substrato a desinfectar	Microorganismo	Componentes	Tensoactivos empleados	Concentración	Condiciones de uso	Tamaño	Eficacia	Referencia
<b>Solución</b>	El virus respiratorio sincitial (RSV), virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1), virus vaccinia (VACV) y coxsackievirus B4 (CVB4) se propagaron en células Vero (ATCC CCL-81) en medio esencial mínimo (Gibco, Life Technologies) suplementado con 2 mM (l) -glutamina (Gibco), 1% de aminoácidos no esenciales (Gibco) y 2% de suero de ternero fetal inactivado (Gibco).	virus respiratorio sincitial (RSV), virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1), virus vaccinia (VACV) y coxsackievirus B4 (CVB4)	Ciclodextrina (CD)	Ciclodextrina (CD)	± 3% wt	experimentos fueron ensayados por triplicado.  En todos los experimentos se utilizó agua esterilizada. Cada solución se preparó extemporáneamente. La composición del neutralizador y diluyente fue: fosfatidocolina, 3 g; Tween 80, 30 mL; tiosulfato de sodio (5 H <sub>2</sub> O), 5 g; clorhidrato de histidina, 1 g; saponina, 30 g; sal de triptona, 9,5 g; agua qs. 1 L. Los experimentos fueron ensayados por triplicado.	No se menciona en el artículo	99.99%	[29]
<b>Solución</b>	El virus respiratorio sincitial (RSV), virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1), virus vaccinia (VACV) y coxsackievirus B4 (CVB4) se propagaron en células Vero (ATCC CCL-81) en medio esencial mínimo (Gibco, Life Technologies) suplementado con 2 mM (l) -glutamina (Gibco), 1% de aminoácidos no esenciales (Gibco) y 2% de suero de ternero fetal inactivado (Gibco).	virus respiratorio sincitial (RSV), virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1), virus vaccinia (VACV)	Cloruro de didecil dimetilamonio	Cloruro de didecil dimetilamonio	± 3% wt	El agua ultrapura se utilizó en todos los experimentos (agua Millipore, s = 72.0 mN / m, k = 0,17 mS / cm a 25°C). Cada solución de tensioactivo o mezcla fueron preparados extemporáneamente.	No se menciona en el artículo	99.9%	[54]
<b>Solución</b>	El virus respiratorio sincitial (RSV), virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1), virus vaccinia (VACV) y coxsackievirus B4 (CVB4) se propagaron en células Vero (ATCC CCL-81) en medio esencial mínimo (Gibco, Life Technologies) suplementado con 2 mM (l) -glutamina (Gibco), 1% de aminoácidos no esenciales (Gibco) y 2% de suero de ternero fetal inactivado (Gibco).	virus respiratorio sincitial (RSV), virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1), virus vaccinia (VACV)	Éter monododecílico de octaetilenglicol	Éter monododecílico de octaetilenglicol	± 3% wt	El agua ultrapura se utilizó en todos los experimentos (agua Millipore, s = 72.0 mN / m, k = 0,17 mS / cm a 25°C). Cada solución de tensioactivo o mezcla fueron preparados extemporáneamente.	No se menciona en el artículo	99.9%	[54]
<b>Suspensión</b>	El norovirus murino (MNV-1) y bacteriófagos MS2 y phiX174 se transfirieron dos veces en un caldo de soja tripticasa al 3% que contiene 0.1% de glucosa, 20 µg / mL CaCl <sub>2</sub> , y 10 µg / mL de tiamina, con un periodo de incubación final de 6 a 37°C.	Norovirus murino (MNV-1) y bacteriófagos MS2 y phiX174	Quitosano	NE (no empleados)	0.7% wt	El quitosano se disolvió en agua, ácido acético al 1% o HCl acuoso pH 4.3, esterilizado por membrana y se mezcló con un volumen igual de virus. La suspensión de virus-quitosano se incubó durante 3h a 37°C.	No se menciona en el artículo	> 90%	[22]
<b>Suspensión</b>	El norovirus murino (MNV-1) y bacteriófagos MS2 y phiX174 se transfirieron dos veces en un caldo de soja tripticasa al 3% que contiene 0.1% de glucosa, 20 µg / mL CaCl <sub>2</sub> , y 10 µg / mL de tiamina, con un periodo de incubación final de 6 a 37°C.	Norovirus murino (MNV-1) y bacteriófagos MS2 y phiX174	Quitosano	NE (no empleados)	0.7% wt	El quitosano se disolvió en agua, ácido acético al 1% o HCl acuoso pH 4.3, esterilizado por membrana y se mezcló con un volumen igual de virus. La suspensión de virus-quitosano se incubó durante 3h a 37°C.	No se menciona en el artículo	> 90%	[22]
<b>Suspensión</b>	El norovirus murino (MNV-1) y bacteriófagos MS2 y phiX174 se transfirieron dos veces en un caldo de soja tripticasa al 3% que contiene 0.1% de glucosa, 20 µg / mL CaCl <sub>2</sub> , y 10 µg / mL de tiamina, con un periodo de incubación final de 6 a 37°C.	Norovirus murino (MNV-1) y bacteriófagos MS2 y phiX174	Quitosano	NE (no empleados)	0.7% wt	El quitosano se disolvió en agua, ácido acético al 1% o HCl acuoso pH 4.3, esterilizado por membrana y se mezcló con un volumen igual de virus. La suspensión de virus-quitosano se incubó durante 3h a 37°C.	No se menciona en el artículo	> 90%	[22]
<b>Suspensión</b>	El norovirus murino (MNV-1) y bacteriófagos MS2 y phiX174 se transfirieron dos veces en un caldo de soja tripticasa al 3% que contiene 0.1% de glucosa, 20 µg / mL CaCl <sub>2</sub> , y 10 µg / mL de tiamina, con un periodo de incubación final de 6 a 37°C.	Norovirus murino (MNV-1) y bacteriófagos MS2 y phiX174	Quitosano	NE (no empleados)	0.7% wt	El quitosano se disolvió en agua, ácido acético al 1% o HCl acuoso pH 4.3, esterilizado por membrana y se mezcló con un volumen igual de virus. La suspensión de virus-quitosano se incubó durante 3h a 37°C.	No se menciona en el artículo	> 90%	[22]

## Propuesta de formulación de una espuma que inactive SARS-CoV-2 para aplicación dérmica.

Sistema coloidal	Substrato a desinfectar	Microorganismo	Componentes	Tensoactivos empleados	Concentración	Condiciones de uso	Tamaño	Eficacia	Referencia
Suspensión	El norovirus murino (MNV-1) y bacteriófagos MS2 y phiX174 se transfirieron dos veces en un caldo de soja tripticasa al 3% que contiene 0.1% de glucosa, 20 µg / mL CaCl <sub>2</sub> , y 10 µg / mL de tiamina, con un período de incubación final de 6 a 37°C.	Norovirus murino (MNV-1) y bacteriófagos MS2 y phiX174	Quitosano	NE (no empleados)	0.7% wt	El quitosano se disolvió en agua, ácido acético al 1% o HCl acuoso pH 4.3, esterilizado por membrana y se mezcló con un volumen igual de virus. La suspensión de virus-quitosano se incubó durante 3h a 37°C.	No se menciona en el artículo	> 90%	[22]
Suspensión	El virus HSV-1 (virus del herpes simple tipo 1 (cepa F)) se incubó en hielo durante 60 minutos.	HSV-1 (virus del herpes simple tipo 1 (cepa F))	Citrato	NE (no empleados)	10% wt	El citrato se incubó con el virus HSV-1 (virus del herpes simple tipo 1 (cepa F)).	No se menciona en el artículo	99.9%	[55]
Suspensión	El virus HSV-1 (virus del herpes simple tipo 1 (cepa F)) se incubó en hielo durante 60 minutos.	HSV-1 (virus del herpes simple tipo 1 (cepa F))	Arginina	NE (no empleados)	7% wt	La arginina se incubó con el virus HSV-1 (virus del herpes simple tipo 1 (cepa F)).	No se menciona en el artículo	99.9%	[55]
Suspensión	El virus HSV-1 (virus del herpes simple tipo 1 (cepa F)) se incubó en hielo durante 60 minutos.	HSV-1 (virus del herpes simple tipo 1 (cepa F))	Butiroil-arginina (But-A)	NE (no empleados)	7% wt	La Butiroil-arginina (But-A) se incubó con el virus HSV-1 (virus del herpes simple tipo 1 (cepa F)).	No se menciona en el artículo	99.9%	[55]
Suspensión	El virus HSV-1 (virus del herpes simple tipo 1 (cepa F)) se incubó en hielo durante 60 minutos.	HSV-1 (virus del herpes simple tipo 1 (cepa F))	Cloruro de sodio	NE (no empleados)	7% wt	El cloruro de sodio se incubó con el virus HSV-1 (virus del herpes simple tipo 1 (cepa F)).	No se menciona en el artículo	99.9%	[55]
Suspensión	El virus HSV-1 (virus del herpes simple tipo 1 (cepa F)) se incubó en hielo durante 60 minutos.	HSV-1 (virus del herpes simple tipo 1 (cepa F))	Arginina	NE (no empleados)	3.5% wt	La arginina se incubó con el virus HSV-1 (virus del herpes simple tipo 1 (cepa F)).	No se menciona en el artículo	99.9%	[55]
Suspensión	El virus HSV-1 (virus del herpes simple tipo 1 (cepa F)) se incubó en hielo durante 60 minutos.	HSV-1 (virus del herpes simple tipo 1 (cepa F))	Butiroil-arginina (But-A)	NE (no empleados)	3.5% wt	La Butiroil-arginina (But-A) se incubó con el virus HSV-1 (virus del herpes simple tipo 1 (cepa F)).	No se menciona en el artículo	99.9%	[55]
Suspensión	El virus IV-A (virus de la influenza A / Aichi / 68) se incubó en hielo durante 60 minutos.	IV-A (virus de la influenza A / Aichi / 68)	Citrato	NE (no empleados)	10% wt	El citrato se incubó con el virus IV-A (virus de la influenza A / Aichi / 68).	No se menciona en el artículo	99.9%	[55]
Suspensión	El virus IV-A (virus de la influenza A / Aichi / 68) se incubó en hielo durante 60 minutos.	IV-A (virus de la influenza A / Aichi / 68)	Arginina	NE (no empleados)	7% wt	La arginina se incubó con el virus IV-A (virus de la influenza A / Aichi / 68).	No se menciona en el artículo	99.9%	[55]
Suspensión	El virus IV-A (virus de la influenza A / Aichi / 68) se incubó en hielo durante 60 minutos.	IV-A (virus de la influenza A / Aichi / 68)	Butiroil-arginina (But-A)	NE (no empleados)	7% wt	La Butiroil-arginina (But-A) se incubó con el virus IV-A (virus de la influenza A / Aichi / 68).	No se menciona en el artículo	99.9%	[55]
Suspensión	El virus IV-A (virus de la influenza A / Aichi / 68) se incubó en hielo durante 60 minutos.	IV-A (virus de la influenza A / Aichi / 68)	Cloruro de sodio	NE (no empleados)	7% wt	El cloruro de sodio se incubó con el virus IV-A (virus de la influenza A / Aichi / 68).	No se menciona en el artículo	99.9%	[55]
Suspensión	El virus IV-A (virus de la influenza A / Aichi / 68) se incubó en hielo durante 60 minutos.	IV-A (virus de la influenza A / Aichi / 68)	Arginina	NE (no empleados)	3.5% wt	La arginina se incubó con el virus IV-A (virus de la influenza A / Aichi / 68).	No se menciona en el artículo	99.9%	[55]
Suspensión	El virus IV-A (virus de la influenza A / Aichi / 68) se incubó en hielo durante 60 minutos.	IV-A (virus de la influenza A / Aichi / 68)	Butiroil-arginina (But-A)	NE (no empleados)	3.5% wt	La Butiroil-arginina (But-A) se incubó con el virus IV-A (virus de la influenza A / Aichi / 68).	No se menciona en el artículo	99.9%	[55]
Suspensión	El virus NDV (virus de la enfermedad de Newcastle (cepa Miyadera)) se incubó en hielo durante 60 minutos.	NDV ( virus de la enfermedad de Newcastle (cepa Miyadera))	Citrato	NE (no empleados)	10% wt	El citrato se incubó con el virus NDV (virus de la enfermedad de Newcastle (cepa Miyadera)).	No se menciona en el artículo	99.9%	[55]
Suspensión	El virus NDV (virus de la enfermedad de Newcastle (cepa Miyadera)) se incubó en hielo durante 60 minutos.	NDV ( virus de la enfermedad de Newcastle (cepa Miyadera))	Arginina	NE (no empleados)	7% wt	La arginina se incubó con el virus NDV (virus de la enfermedad de Newcastle (cepa Miyadera)).	No se menciona en el artículo	99.9%	[55]
Suspensión	El virus NDV (virus de la enfermedad de Newcastle)	NDV ( virus de la enfermedad de	Butiroil-arginina (But-A)	NE (no empleados)	7% wt	La Butiroil-arginina (But-A) se incubó con el virus NDV (virus de la	No se menciona en el artículo	99.9%	[55]

## Propuesta de formulación de una espuma que inactive SARS-CoV-2 para aplicación dérmica.

Sistema coloidal	Substrato a desinfectar	Microorganismo	Componentes	Tensoactivos empleados	Concentración	Condiciones de uso	Tamaño	Eficacia	Referencia
	(cepa Miyadera) se incubó en hielo durante 60 minutos.	Newcastle (cepa Miyadera)				enfermedad de Newcastle (cepa Miyadera).			
<b>Suspensión</b>	El virus NDV (virus de la enfermedad de Newcastle (cepa Miyadera)) se incubó en hielo durante 60 minutos.	NDV ( virus de la enfermedad de Newcastle (cepa Miyadera))	Cloruro de sodio	NE (no empleados)	7% wt	El cloruro de sodio se incubó con el virus NDV (virus de la enfermedad de Newcastle (cepa Miyadera)).	No se menciona en el artículo	99.9%	[55]
<b>Suspensión</b>	El virus NDV (virus de la enfermedad de Newcastle (cepa Miyadera)) se incubó en hielo durante 60 minutos.	NDV ( virus de la enfermedad de Newcastle (cepa Miyadera))	Arginina	NE (no empleados)	3.5% wt	La arginina se incubó con el virus NDV (virus de la enfermedad de Newcastle (cepa Miyadera)).	No se menciona en el artículo	99.9%	[55]
<b>Suspensión</b>	El virus NDV (virus de la enfermedad de Newcastle (cepa Miyadera)) se incubó en hielo durante 60 minutos.	NDV ( virus de la enfermedad de Newcastle (cepa Miyadera))	Butiroil-arginina (But-A)	NE (no empleados)	3.5% wt	La Butiroil-arginina (But-A) se incubó con el virus NDV (virus de la enfermedad de Newcastle (cepa Miyadera)).	No se menciona en el artículo	99.9%	[55]
<b>Suspensión</b>	El poliovirus PV-1 (poliovirus tipo 1 (cepa de vacuna Sabin)) se incubó en hielo durante 60 minutos.	PV-1 (poliovirus tipo 1 (cepa de vacuna Sabin))	Citrato	NE (no empleados)	10% wt	El citrato se incubó con el poliovirus PV-1 (poliovirus tipo 1 (cepa de vacuna Sabin)).	No se menciona en el artículo	99.9%	[55]
<b>Suspensión</b>	El poliovirus PV-1 (poliovirus tipo 1 (cepa de vacuna Sabin)) se incubó en hielo durante 60 minutos.	PV-1 (poliovirus tipo 1 (cepa de vacuna Sabin))	Arginina	NE (no empleados)	7% wt	La arginina se incubó con el poliovirus PV-1 (poliovirus tipo 1 (cepa de vacuna Sabin)).	No se menciona en el artículo	99.9%	[55]
<b>Suspensión</b>	El poliovirus PV-1 (poliovirus tipo 1 (cepa de vacuna Sabin)) se incubó en hielo durante 60 minutos.	PV-1 (poliovirus tipo 1 (cepa de vacuna Sabin))	Butiroil-arginina (But-A)	NE (no empleados)	7% wt	La Butiroil-arginina (But-A) se incubó con el poliovirus PV-1 (poliovirus tipo 1 (cepa de vacuna Sabin)).	No se menciona en el artículo	99.9%	[55]
<b>Suspensión</b>	El poliovirus PV-1 (poliovirus tipo 1 (cepa de vacuna Sabin)) se incubó en hielo durante 60 minutos.	PV-1 (poliovirus tipo 1 (cepa de vacuna Sabin))	Cloruro de sodio	NE (no empleados)	7% wt	El cloruro de sodio se incubó con el poliovirus PV-1 (poliovirus tipo 1 (cepa de vacuna Sabin)).	No se menciona en el artículo	99.9%	[55]
<b>Suspensión</b>	El poliovirus PV-1 (poliovirus tipo 1 (cepa de vacuna Sabin)) se incubó en hielo durante 60 minutos.	PV-1 (poliovirus tipo 1 (cepa de vacuna Sabin))	Arginina	NE (no empleados)	3.5% wt	La arginina se incubó con el poliovirus PV-1 (poliovirus tipo 1 (cepa de vacuna Sabin)).	No se menciona en el artículo	99.9%	[55]
<b>Suspensión</b>	El poliovirus PV-1 (poliovirus tipo 1 (cepa de vacuna Sabin)) se incubó en hielo durante 60 minutos.	PV-1 (poliovirus tipo 1 (cepa de vacuna Sabin))	Butiroil-arginina (But-A)	NE (no empleados)	3.5% wt	La Butiroil-arginina (But-A) se incubó con el poliovirus PV-1 (poliovirus tipo 1 (cepa de vacuna Sabin)).	No se menciona en el artículo	99.9%	[55]
<b>Suspensión</b>	El virus SeV (virus Sendai (cepa Z)) se incubó en hielo durante 60 minutos.	SeV (virus Sendai (cepa Z))	Citrato	NE (no empleados)	10% wt	El citrato se incubó con el virus SeV (virus Sendai (cepa Z)).	No se menciona en el artículo	99.9%	[55]
<b>Suspensión</b>	El virus SeV (virus Sendai (cepa Z)) se incubó en hielo durante 60 minutos.	SeV (virus Sendai (cepa Z))	Arginina	NE (no empleados)	7% wt	La arginina se incubó con el virus SeV (virus Sendai (cepa Z)).	No se menciona en el artículo	99.9%	[55]
<b>Suspensión</b>	El virus SeV (virus Sendai (cepa Z)) se incubó en hielo durante 60 minutos.	SeV (virus Sendai (cepa Z))	Butiroil-arginina (But-A)	NE (no empleados)	7% wt	La Butiroil-arginina (But-A) se incubó con el virus SeV (virus Sendai (cepa Z)).	No se menciona en el artículo	99.9%	[55]
<b>Suspensión</b>	El virus SeV (virus Sendai (cepa Z)) se incubó en hielo durante 60 minutos.	SeV (virus Sendai (cepa Z))	Cloruro de sodio	NE (no empleados)	7% wt	El cloruro de sodio se incubó con el virus SeV (virus Sendai (cepa Z)).	No se menciona en el artículo	99.9%	[55]
<b>Suspensión</b>	El virus SeV (virus Sendai (cepa Z)) se incubó en hielo durante 60 minutos.	SeV (virus Sendai (cepa Z))	Arginina	NE (no empleados)	3.5% wt	La arginina se incubó con el virus SeV (virus Sendai (cepa Z)).	No se menciona en el artículo	99.9%	[55]
<b>Suspensión</b>	El virus SeV (virus Sendai (cepa Z)) se incubó en hielo durante 60 minutos.	SeV (virus Sendai (cepa Z))	Butiroil-arginina (But-A)	NE (no empleados)	3.5% wt	La Butiroil-arginina (But-A) se incubó con el virus SeV (virus Sendai (cepa Z)).	No se menciona en el artículo	99.9%	[55]
<b>Suspensión de micro-partículas</b>	SARS-CoV-2 (coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo) en sólidos.	SARS-CoV-2 (coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo)	Revestimiento de óxido cuproso (Cu <sub>2</sub> O) y partículas ligadas con poliuretano	NE (no empleados)	10% wt	Micropartículas de óxido cuproso unidas con poliuretano (Cu <sub>2</sub> O/PU).	10 µm	99.9%	[56]

## Propuesta de formulación de una espuma que inactive SARS-CoV-2 para aplicación dérmica.

Sistema coloidal	Substrato a desinfectar	Microorganismo	Componentes	Tensoactivos empleados	Concentración	Condiciones de uso	Tamaño	Eficacia	Referencia
Suspensión de nanopartículas	Para el uso del virus de la gastroenteritis transmisible (TGEV) se cultivaron células de testículo porcino (ST) en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM, Gibco) suplementado con suero bovino fetal al 10% (FBS, Gibco) a 37 °C con 5% de CO <sub>2</sub> . La cepa de TGEV PUR46-MAD se propagó en células ST.	virus de la gastroenteritis transmisible (TGEV)	Nanopartículas de plata	NE (no empleados)	12% wt	Las células de testículo porcino cultivadas en placas de 96 pocillos se infectaron con el virus de la gastroenteritis transmisible (TGEV), después se agregaron las nanopartículas de plata y se incubó durante una hora.	<20 nm	>95%	[57]
Suspensión de nanopartículas	Para el uso del virus de la gastroenteritis transmisible (TGEV) se cultivaron células de testículo porcino (ST) en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM, Gibco) suplementado con suero bovino fetal al 10% (FBS, Gibco) a 37 °C con 5% de CO <sub>2</sub> . La cepa de TGEV PUR46-MAD se propagó en células ST.	virus de la gastroenteritis transmisible (TGEV)	Nanocables de plata	NE (no empleados)	12% wt	Las células de testículo porcino cultivadas en placas de 96 pocillos se infectaron con el virus de la gastroenteritis transmisible (TGEV), después se agregaron los nanocables de plata y se incubó durante una hora.	60 nm	>95%	[57]
Suspensión de nanopartículas	Para el uso del virus de la gastroenteritis transmisible (TGEV) se cultivaron células de testículo porcino (ST) en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM, Gibco) suplementado con suero bovino fetal al 10% (FBS, Gibco) a 37 °C con 5% de CO <sub>2</sub> . La cepa de TGEV PUR46-MAD se propagó en células ST.	virus de la gastroenteritis transmisible (TGEV)	Nanocables de plata	NE (no empleados)	12% wt	Las células de testículo porcino cultivadas en placas de 96 pocillos se infectaron con el virus de la gastroenteritis transmisible (TGEV), después se agregaron los nanocables de plata y se incubó durante una hora.	400 nm	>95%	[57]
Suspensión de nanopartículas	Para el uso del virus de la gastroenteritis transmisible (TGEV) se cultivaron células de testículo porcino (ST) en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM, Gibco) suplementado con suero bovino fetal al 10% (FBS, Gibco) a 37 °C con 5% de CO <sub>2</sub> . La cepa de TGEV PUR46-MAD se propagó en células ST.	virus de la gastroenteritis transmisible (TGEV)	Coloides de plata	NE (no empleados)	12% wt	Las células de testículo porcino cultivadas en placas de 96 pocillos se infectaron con el virus de la gastroenteritis transmisible (TGEV), después se agregaron los coloides de plata y se incubó durante una hora.	10 nm	>95%	[57]
Suspensiones de nanopartículas	El bacteriófago MS2 (Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC) 15597-B1) se propagó en E. coli (ATCC 15597) y se enumeraron utilizando el ensayo de placa de recubrimiento de agar doble.	Bacteriófago MS2	Suspensión de nanopartículas de fullereno aq-nC <sub>60</sub> sensibilizadas con UV-A.	NE (no empleados)	8.00% wt	Los fullerenos fueron sensibilizados con UV-A.	80.50 ± 0.46 nm	Inactivación viral 59.00%	[27]
Suspensiones de nanopartículas	El bacteriófago MS2 (Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC) 15597-B1) se propagó en E. coli (ATCC 15597) y se enumeraron utilizando el ensayo de placa de recubrimiento de agar doble.	Bacteriófago MS2	Suspensión de nanopartículas de fullereno aq-nC <sub>60</sub> (OH) <sub>6</sub> sensibilizadas con UV-A.	NE (no empleados)	8.00% wt	Los fullerenos fueron sensibilizados con UV-A.	8.46 ± 0.22 nm	Inactivación viral 82.50%	[27]
Suspensiones de nanopartículas	El bacteriófago MS2 (Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC) 15597-B1) se propagó en E. coli (ATCC 15597) y se enumeraron utilizando el ensayo de placa de recubrimiento de agar doble.	Bacteriófago MS2	Suspensión de nanopartículas de fullereno aq-nC <sub>60</sub> (OH) <sub>24</sub> sensibilizadas con UV-A.	NE (no empleados)	8.00% wt	Los fullerenos fueron sensibilizados con UV-A.	4.46 ± 0.38 nm	Inactivación viral 81.30%	[27]
Suspensiones de nanopartículas	El bacteriófago MS2 (Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC) 15597-B1) se propagó en E. coli (ATCC 15597) y se enumeraron utilizando el ensayo de placa de recubrimiento de agar doble.	Bacteriófago MS2	Suspensión de nanopartículas de fullereno aq-nC <sub>60</sub> (NH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> sensibilizadas con UV-A.	NE (no empleados)	8.00% wt	Los fullerenos fueron sensibilizados con UV-A.	1.92 ± 0.46 nm	Inactivación viral 96.10%	[27]