

Capítulo 11

NANOEMULSIONES – FORMACIÓN CON BAJA ENERGÍA

Ana Forgiarini*, Laura Márquez, María Teresa Celis y Jean Louis Salager

Laboratorio de Formulación, Interfases, Reología y Procesos (FIRP),
Escuela de Ingeniería Química, Universidad de Los Andes,
Mérida-Venezuela

CONTENIDO

Resumen

11.1	Introducción.....	275
11.2	Formulación generalizada de sistemas surfactante/agua/aceite – Diagramas .. de fases	278
	<i>11.2.1 Formulación generalizada</i>	
	<i>11.2.2 Diagramas de fases</i>	
11.3	Emulsión por métodos de baja energía (persuasión)	281
	<i>11.3.1 Inversión transicional debida a un cambio de HLD a Cs y WOR constantes</i>	
	<i>11.3.2 Cambio combinado de HLD-WOR.</i>	
	<i>11.3.3 Cambio de HLD indirecto o inducido producido por un cambio de WOR.</i>	
	<i>11.3.4 Inversión catastrófica desde la morfología anormal a normal mediante un cambio de WOR a HLD constante.</i>	
	<i>11.3.5 Emulsión espontánea</i>	
	Referencias	289

* anafor@ula.ve

11.1. Introducción

Las emulsiones al ser termodinámicamente inestables poseen una energía libre de Gibbs positiva¹.

$$\Delta G_{\text{form}} = \gamma \Delta A - T \Delta S \quad (1)$$

El término dominante es $\gamma \Delta A$, la contribución de superficie, donde γ es la tensión interfacial y ΔA el área superficial creada. El término de entropía, $T \Delta S$, es insignificante excepto cuando el tamaño de gota es extremadamente pequeño. Sin embargo, en este caso, el término $\gamma \Delta A$ también es grande ya que el área superficial específica por unidad de volumen de fase dispersa es inversamente proporcional al tamaño de gota, como es el caso de las nanoemulsiones (NEs).

Las emulsiones, por ser sistemas fuera del equilibrio termodinámico, requieren ser estabilizadas cinéticamente mediante un agente surfactante. Con la finalidad de estabilizar las gotas de las emulsiones se han utilizado moléculas surfactantes, polímeros o sólidos finamente divididos¹⁻³. Sin embargo, el sistema final corresponde a las fases separadas en equilibrio (figura 11.1).

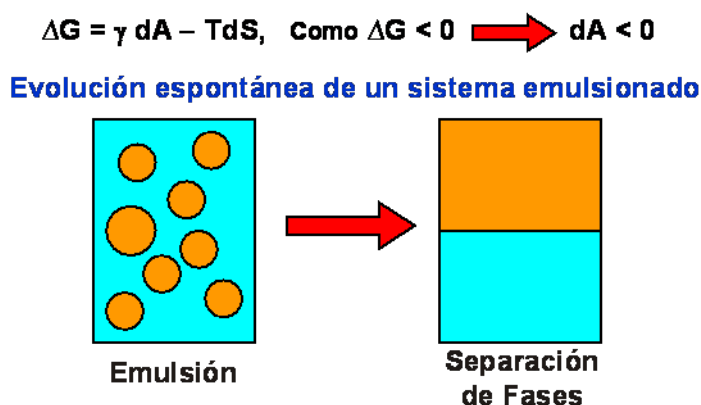


Fig. 11.1: Evolución espontánea de un sistema emulsionado.

Varios factores afectan la formación y estabilidad de una emulsión, entre los cuales se encuentran la formulación fisicoquímica, en particular el desempeño del surfactante y la composición del sistema surfactante/agua/aceite^{3,4}.

Las emulsiones son sistemas fuera de equilibrio termodinámico, lo cual implica que $\Delta G > 0$, es decir, siempre requieren de energía para su formación. Sin embargo, se habla de emulsión de baja energía en aquellos casos donde el sistema agua/surfactante/aceite posee una tensión interfacial líquido-líquido (γ) muy baja, o que exista un mecanismo especial que produzca un $\Delta G < 0$ (“emulsión espontánea” o transferencia de masa) o inestabilidad de la estructura (gradiente de tensión, gradiente de presión de Laplace)^{5,6}.

Los términos nanoemulsión y microemulsión tienden a confundirse. Una microemulsión es un sistema termodinámicamente estable donde no hay interfases líquido/líquido ni gotas, por ello, el término “microemulsión” es erróneo debido a que no corresponde a un sistema de

dos fases sino a un sistema monofásico, con una estructura de tipo “percolada” o bicontinua^{7,8}.

Por otro lado, las NEs son dispersiones de, por lo menos, dos fases líquido-líquido, con tamaño de gota inferior a 0,5 micras y han sido denominadas, según la época y los grupos que las han estudiado, emulsiones ultrafinas⁹, microemulsiones inestables¹⁰, emulsiones sub-micrométricas^{11,12} o finamente dispersas¹³. Estas denominaciones son correctas pero no se usan con frecuencia y la terminología más aceptada y comúnmente utilizada para describir estas dispersiones de tamaño de gota pequeño es miniemulsiones¹⁴⁻¹⁷ o NEs¹⁸⁻²⁰. Cabe señalar que nanoemulsión es también un término erróneo pues el tamaño de gota de estos sistemas está en el rango entre 20 y 500 nm, lo que es mucho mayor que 1 nm. Sin embargo, el término “nano” es mucho más atractivo que el de “mini” y por ello ha prevalecido en la literatura, tanto por motivos científicos como comerciales.

Las NEs exhiben las propiedades típicas de todas las emulsiones pero con algunos detalles particulares²⁰⁻²². Su tamaño de gota sub-micrométrico las hace traslúcidas y, dependiendo de la distribución de tamaño de gota y del contenido de fase interna, pueden llegar a ser casi transparentes. Ya que la interacción con la luz es muy sensible al tamaño de gota se pueden observar cambios en su aspecto (aumento en la turbidez) según evolucione el tamaño de gota, es decir, se produzca alguna desestabilización generalmente atribuida a la maduración de Ostwald^{22,23}. Las NEs no son sistemas particularmente viscosos cuando poseen poca proporción de fase interna. Sin embargo, es bien conocido que la viscosidad de las emulsiones aumenta a medida que el tamaño de gota disminuye; así, y contrariamente a las macroemulsiones, las NEs podrían ser viscosas a un porcentaje de fase interna mayores que 40 a 50 % de fase interna, especialmente si son poco polidispersas. Las NEs son sistemas atractivos para uso farmacéutico y cosmético²⁴.

Comparando los sistemas emulsionados según el tamaño de gota en sistemas de composición constante, las NEs tienen mayor área interfacial que emulsiones (macroemulsiones) debido a su pequeño tamaño de gota, y, por lo tanto, se requiere una mayor cantidad de surfactante para estabilizarlas particularmente si se toma en cuenta el recubrimiento interfacial. Mientras que las macroemulsiones pueden ser estabilizadas con alrededor de 0,5-1,0 % de surfactante en peso, las NEs requieren una cantidad por lo menos cinco veces superior. Sin embargo, esta cantidad es inferior a la cantidad de surfactante que se necesita para co-solubilizar aceite y agua en una microemulsión (sistemas termodinámicamente estables y monofásicos) la cual es, generalmente, superior al 20 % en peso.

En las NEs, la presión de Laplace dentro de las gotas es muy grande, esto dificulta el cizallamiento de las mismas para alargarlas o deformarlas y, en consecuencia, romperlas en gotas más pequeñas, a menos que la tensión interfacial agua/aceite sea muy baja. Ya se ha indicado que las NEs, por tener un tamaño de gota muy pequeño, son sistemas de gran área interfacial, de modo que no es posible producir estos sistemas dispersos sin un gasto de energía para generar tal área. El punto es que, cuando se suministra energía mecánica al sistema para producir el cizallamiento de gotas, sólo una pequeña cantidad de dicha energía, alrededor de 1 % o menos, es la utilizada para producir las gotas y el resto de la energía suministrada por el dispositivo emulsionante (mezclador o turbina, etc.) es desperdiciada ya que la mayoría se transforma en calor²⁵.

Ya se ha indicado que la formación de gotas está relacionada con el término $\gamma\Delta A$ o generación de área interfacial en un sistema líquido-líquido (inmiscibles). Como consecuencia de ello, debe suministrarse energía al sistema y para ello se utilizan procesos denominados de fuerza bruta o alta energía. Por ello, en los procesos de emulsión se utilizan equipos como mezcladores de turbina, agitadores, dispersores ultrasónicos, molinos de coloides, mezcladores Cuette, etc.^{26,27}

En los procesos de alta energía, el paso crítico es la modificación de las gotas desde la forma esférica en una achatada o elongada, la cual, espontáneamente bajo el efecto de la diferencia de presión de Laplace, tiende a retornar a la forma esférica de mínima área interfacial (ver figura 11.2).

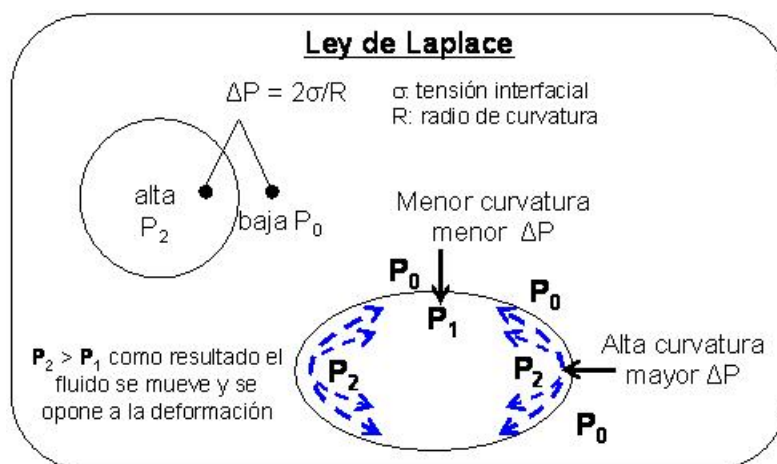


Fig. 11.2: Deformación de gotas y ley de Laplace.

El tamaño de las gotas de las NEs hace que el ΔP de Laplace sea muy grande, en consecuencia, para obtener gotas pequeñas se requiere en el caso de los métodos de alta energía o dispersión, de equipos que suministren una alta cizalla para formar gotas pequeñas (aquí lo importante es la tecnología de equipos más que un conocimiento especializado de formulación y fisicoquímica de los sistemas).

Por el contrario, en los procesos de formación de NEs con baja energía se requiere que el sistema sea formulado para proveer una tensión baja o propiciar una curvatura casi nula en la superficie interfacial. Estas condiciones se cumplen en dos casos. El primero es cuando la formulación está cerca de la condición óptima (que será discutido más adelante), en cuyo caso la tensión interfacial es ultrabaja, y que la curvatura sea cero. El segundo es producir la inversión de la emulsión, esto es, cambiar su morfología de aceite en agua (O/W) a agua en aceite (W/O). Aunque todavía no está del todo claro lo que ocurre en el mismo momento en que se invierte la emulsión, es lógico suponer que en algún momento la curvatura cambia de signo, el sistema tiene que pasar por un valor de tensión cerca de cero²⁸. Estas dos circunstancias se asocian con los llamados procesos de inversión dinámica, la primera llamada inversión transicional y la segunda inversión catastrófica³, cuyas características serán resumidas y discutidas en este capítulo en función de la obtención de NEs²⁹⁻³¹. La obtención de NEs por baja energía se fundamenta en esos casos básicos de inversión y

algunas combinaciones, pero siempre con una entrada de energía casi nula o muy baja al sistema. En el presente capítulo sólo se abordará el tema de la formación de NEs utilizando métodos de baja energía o “*persuasión*”, debido a que la base fundamental de la obtención de NEs por métodos de baja energía es la conducción del sistema agua/surfactante/aceite a través de ciertos cambios de fase (fases de microemulsión, cristales líquidos, etc.) que “*espontáneamente*” pueden producirse durante la emulsión. Sigue a continuación una introducción sobre formulación generalizada de los sistemas surfactante/agua/aceite y de los tipos de diagramas donde éstos pueden representarse.

11.2. Formulación generalizada de los sistemas surfactante/agua/aceite y diagramas de fases

11.2.1 Formulación generalizada

La formación y las propiedades de las emulsiones y por lo tanto de las NEs dependen, fundamentalmente, de la formulación del sistema agua/surfactante/aceite y puede encontrarse una discusión muy bien detallada en la literatura^{3,8,30}. El resultado del proceso de emulsión, es decir el tipo de emulsión y el tamaño de gota, resultan de las propiedades tales como el valor de la tensión interfacial y de la adsorción del surfactante, el cual está influenciado por la formulación. Para producir NEs por baja energía es indispensable conocer las características fisicoquímicas del sistema, su comportamiento de fase y su descripción a través de diagramas de fases.

El concepto de formulación está basado en el potencial químico de las sustancias, esto es, de la fuerza impulsora que produce los cambios, la cual es usualmente escrita como:

$$\mu = \mu^* + RT \ln (a/a_{\text{ref}}) \quad (2)$$

donde μ^* es el valor del potencial químico en algún estado de referencia y "a" es la actividad de una sustancia, la cual, por razones de simplicidad, puede ser reemplazado por su concentración (C), como primera aproximación.

El potencial químico de una sustancia depende de dos términos: el primero (μ^*) depende de la naturaleza de los componentes del sistema, así como también de la temperatura y presión, las cuales son propiedades intensivas de formulación, o variables de campo, independientes del tamaño del sistema. Por otra parte, el segundo término ($\ln C/C_{\text{ref}}$) depende de la composición, el cual en el caso de un sistema ternario simple surfactante/agua/aceite está representado por dos concentraciones independientes como la concentración de surfactante y la relación agua/aceite (WOR, una abreviación de las palabras en inglés *water* y *oil* puesto que en español agua y aceite empiezan con la misma letra). Las investigaciones sobre recuperación mejorada de crudo realizadas durante la década de los años setenta, generaron una gran cantidad de valiosos trabajos, tanto experimentales como fundamentales, los cuales dieron como resultado el concepto de formulación generalizada, denominado SAD, diferencia de afinidad del surfactante. El SAD actualmente representa la energía libre de transferencia de una molécula de surfactante desde la fase acuosa a la fase oleosa^{7,8,32}.

$$\text{SAD} = \mu^*_o - \mu^*_w = \Delta\mu^*_w \rightarrow_o = RT \ln (a_w/a_o) \quad (3)$$

El SAD puede ser expresado como una serie de contribuciones de todas las variables de formulación tales como el parámetro característico del surfactante σ para surfactantes

iónicos. En el caso de los surfactantes no-iónicos etoxilados el parámetro del surfactante ha sido dividido en dos contribuciones: el grupo hidrofílico (número de óxidos de etileno EON por molécula), y otro para el grupo lipofílico (α). Si el aceite es un n -alcano, su naturaleza está caracterizada por el número de carbonos del alcano (ACN). Si la fase acuosa contiene la sal cloruro de sodio, su parámetro característico es la salinidad. Finalmente, la temperatura (T) y, eventualmente, la presión (P) tienen una influencia conocida sobre el SAD.

Una expresión adimensional del SAD, llamada HLD (siglas en inglés para *Hydrophilic-Lipophilic Deviation*) expresa cuantitativamente la lejanía de la formulación de la llamada “*formulación óptima*”, que es la formulación en la cual el sistema surfactante/aceite/agua exhibe el comportamiento trifásico o comportamiento de fase tipo Winsor III y en el cual la tensión interfacial es mínima³³. La expresión numérica para los sistemas con surfactantes aniónico y no-iónico del tipo etoxilados son las siguientes⁷:

Iónico:

$$\text{HLD} = (\text{SAD} - \text{SAD}_{\text{ref}}) / \text{RT} = \ln S - k\text{ACN} + \varphi(\text{A}) + \sigma - a\text{T}(\text{T} - \text{T}_{\text{ref}}) \quad (4)$$

No-iónico:

$$\text{HLD} = (\text{SAD} - \text{SAD}_{\text{ref}}) / \text{RT} = \alpha - \text{EON} - k\text{ACN} + b\text{S} + \varphi(\text{A}) + c\text{T}(\text{T} - \text{T}_{\text{ref}}) \quad (5)$$

donde a_T , c_T , k , b son constantes.

Es importante notar que el SAD_{ref} es esencialmente cero para la mayoría de los sistemas iónicos pero puede ser muy diferente en el caso de los sistemas que contienen surfactantes no-iónicos polietoxilados, los cuales exhiben una concentración micelar crítica muy pequeña en agua y una alta partición en la forma mono-molecular en algunas fases oleosas.

A diferencia del HLB de un surfactante, el HLD toma en cuenta no solamente las características del surfactante sino la de todos los componentes del sistema así como también la temperatura y la presión, justo, como la relación R de Winsor pero en una forma cuantitativa. Siempre que el $\text{HLD} < 0$, (o respectivamente > 0), la afinidad del surfactante por la fase acuosa (o respectivamente oleosa) domina, y a baja concentración de surfactante se obtendrá un sistema con comportamiento de fase tipo Winsor I (respectivamente Winsor II). A $\text{HLD} = 0$ el sistema exhibirá un comportamiento trifásico con microemulsión y agua y aceite en exceso.

Esas expresiones son muy útiles en la práctica porque no solamente describen las condiciones fisicoquímicas con una simple variable en vez de un grupo de ellas, sino que muestran que la formulación puede ser alterada en formas diferentes con efectos similares y además estas correlaciones cuantifican la compensación de los efectos de distintas variables. Se define entonces la formulación a través del HLD, cualquiera que sea la variable que se requiera utilizar: temperatura, EON o salinidad, las cuales son utilizadas para cambiar la formulación del sistema. En un sistema ternario, se requieren dos variables independientes para describir la composición; son seleccionadas, generalmente, la concentración de surfactante (Cs) y la relación agua/aceite (WOR). Esto significa que el potencial químico (ecuación 2) depende de tres variables: la variable de formulación generalizada HLD y dos variables de composición (Cs y WOR). En la práctica existen tres, es decir demasiadas,

variables para graficar las apropiadamente y una de ellas debe ser descartada. En consecuencia, existen tres tipos de diagramas en los cuales puede graficarse el comportamiento de fase (ver figura 11.3, superior).

11.2.2 Diagramas de fases

Para el estudio de los sistemas surfactante/agua/aceite las representaciones del comportamiento de fases a través diagramas es fundamental en la comprensión y análisis de los sistemas. Los principales diagramas son los siguientes:

- Diagrama concentración de surfactante-relación agua/aceite (Cs-WOR), manteniendo HLD constante, usualmente es un diagrama triangular.
- Diagrama HLD-concentración de surfactante (HLD-Cs) a WOR constante, llamado diagrama gama γ o "fish".
- Diagrama HLD-WOR (a Cs constante) algunas veces llamado diagrama "X".

Algunas representaciones son más convenientes que otras dependiendo del tipo de variables tratadas. Por ejemplo, en el caso de variaciones de temperatura, cualquiera de los dos casos b y c, que involucra cambio de HLD, como la temperatura, es útil. Por el contrario, si el proceso a ser descrito involucra la dilución de una microemulsión concentrada con agua, se prefiere utilizar los diagramas triangulares. Cuando el sistema contiene mezclas de surfactantes, co-surfactantes y están a mayores concentraciones de los mismos, el aspecto del comportamiento de fase puede ser más complejo que el indicado en la figura 11.3, esto se debe a la partición o fraccionamiento de los componentes del sistema. En tales casos, la formulación es alterada si Cs o WOR cambian, dando como resultado que la línea de formulación óptima se incline³⁴ como en las figuras del centro y de la derecha (ver figura 11.4).

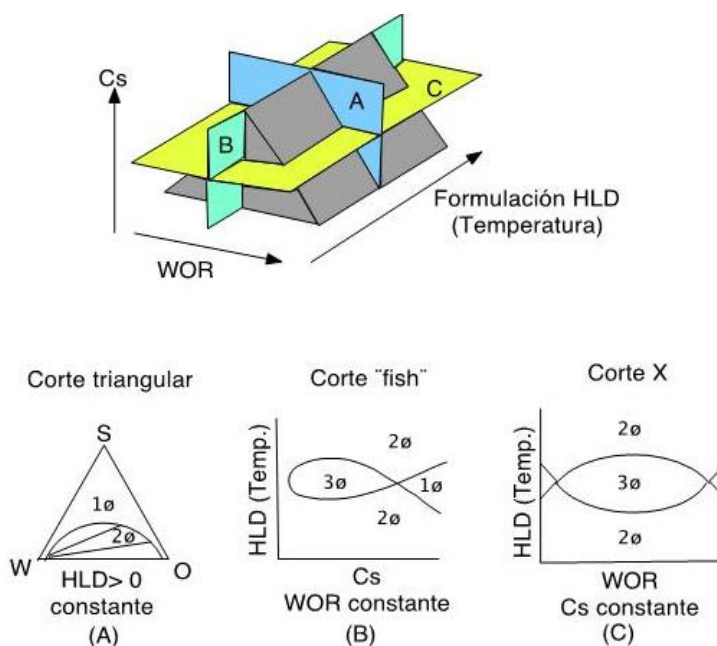


Fig. 11.3: Comportamiento de fase de los sistemas SOW representados en diferentes tipos de diagramas 2D obtenidos por corte del diagrama 3D: (A) diagrama Cs-WOR a HLD constante, (B) diagrama HLD-Cs a WOR constante y (C) diagrama HLD-WOR Cs constante.

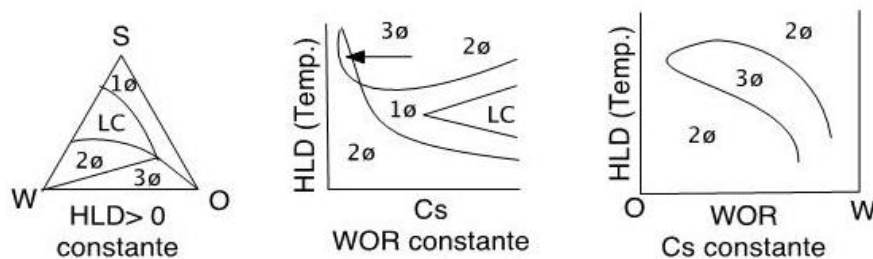


Fig. 11.4: Diagramas en presencia de cristales líquidos (LC) o de partición de una mezcla de surfactantes.

Las mesofases como los cristales líquidos especialmente del tipo laminar (LC) que se forman en la formulación óptima, también podrían complicar el comportamiento de fase como se observa en la figura 11.4 (gráficos de la izquierda y del centro). A continuación se describen los métodos de baja energía según la transición de fase relacionada con la obtención de las NEs.

11.3. Emulsión por métodos de baja energía

Cuando en un sistema en equilibrio termodinámico cambian las variables del sistema como la temperatura y la composición (salinidad, relación W/O, etc.), éste pasa a una condición de no-equilibrio con una energía libre mayor. En estas condiciones se producen transiciones de fases que, en sistemas conteniendo surfactantes, producen emulsiones con tamaño de gota pequeño.

La figura 11.5 muestra el comportamiento de fases en un diagrama bidimensional donde el HLD está en función de la relación agua/aceite (WOR). La línea gruesa indica la frontera de inversión, que exhibe una rama (horizontal) en $HLD = 0$, es decir, en la formulación óptima. En la misma figura, en la región por encima de la recta horizontal, a la izquierda y hasta la línea vertical (línea de inversión catastrófica), se forman las emulsiones del tipo agua en aceite (W/O) para valores positivos (+) de HLD. Para la región por debajo de la recta horizontal, a la derecha y hasta la línea vertical (línea de inversión catastrófica), se forman

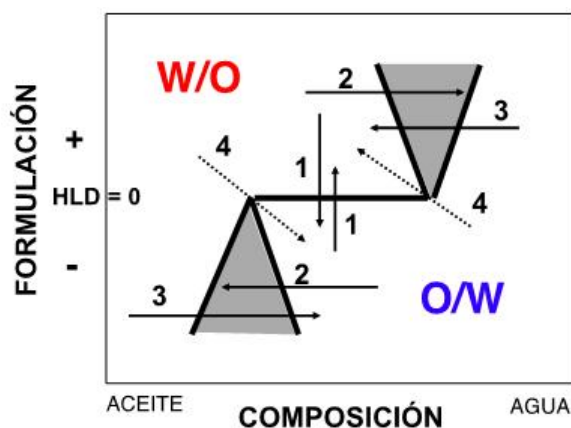


Fig. 11.5: Emulsión por transiciones de formulación, composición y combinada. Métodos de baja energía.

las emulsiones del tipo aceite en agua (O/W) para valores negativos (-) de HLD. Las ramas verticales de inversión catastrófica indican los límites donde no se forman las emulsiones “normales” o correspondientes a la condición fisicoquímica. Así, por razones físicas, para $HLD > 0$ pero un sistema con una relación WOR muy alta se forman emulsiones “anormales” O/W, y viceversa, como se explica en detalles en varios estudios^{35,36}.

Con la finalidad de organizar la información disponible y explicar en forma sistemática la información disponible sobre los métodos utilizados en la vasta literatura sobre la obtención de NEs, se resumirán los métodos de la siguiente manera:

- Inversión transicional debida a un cambio de HLD a Cs y WOR constantes (1). Ej.: preparación de emulsiones con tamaño de gota pequeño mediante la temperatura de inversión de fases PIT.
- Cambio indirecto o inducido por la variación de HLD producido por cambio del WOR. Ejemplo: cambio de la formulación por dilución.
- Inversión catastrófica desde la morfología anormal a normal (3) mediante un cambio de WOR a HLD constante. No se han reportado NEs mediante la transición tipo 2.
- Cambio directo combinado HLD-WOR (4).

11.3.1. *Inversión transicional debida a un cambio de HLD a Cs y WOR constantes*

Este tipo de inversión dinámica corresponde a un cambio en cualquiera de las variables de formulación que afecte el HLD, principalmente la temperatura que ha sido denominada Temperatura de Inversión de Fases (*Phase Inversión Temperature*, PIT), introducida por Shinoda hace 50 años y aún usada para producir emulsiones sub-micrométricas y que luego fue denominada T_{HLB} o temperatura HLB (*Hydrophilic-Lipophilic Balance*)^{37,38}.

Es importante hacer notar que a pesar de que la temperatura es la variable preferida para cambiar el HLD e inducir la inversión de la emulsión, tal proceso puede llevarse a cabo cambiando cualquier otra variable, particularmente para sistemas insensibles a la temperatura^{39,40}.

La llamada inversión transicional se asocia con un sistema Winsor III en baja concentración de surfactante, es decir, una microemulsión en equilibrio con exceso de agua y el exceso de aceite, o en mayor concentración de agente surfactante con un sistema Winsor IV que consiste en una microemulsión bicontinua de una sola fase o una fase de cristal líquido lamelar. A través del cambio de HLD (trayectoria vertical) se cruza la línea de $HLD = 0$, el comportamiento de fase cambia de WI (valores negativos de HLD) a WII (valores positivos de HLD) o viceversa. Es decir, el sistema cambia continuamente desde un sistema fase externa agua, pasando por una microemulsión, a un sistema fase externa aceite y viceversa a través de un proceso de transferencia de masa. El cambio decreciente de temperatura indicado en la figura 11.5 con número 1, hace uso del hecho de que en la formulación óptima ($HLD = 0$) ocurre la solubilización máxima de aceite y agua en la fase media de microemulsión⁴¹.

Entre los métodos de baja energía utilizados para obtener NEs se encuentran el PIT⁴¹, en el cual se produce la inversión de una emulsión W/O a O/W (o viceversa) por la disminución de temperatura (o por incremento de temperatura). En este método, dependiendo de la

concentración del surfactante, pueden formarse la región de tres fases Winsor III o una fase de microemulsión a la temperatura HLB de los sistemas agua/surfactante no iónico/componente oleoso, en consecuencia, se alcanzan tensiones interfaciales muy bajas lo que facilita el proceso de emulsión^{7,43-45}. Sin embargo, en la temperatura HLB la velocidad de coalescencia de las emulsiones es muy rápida y las emulsiones son muy inestables^{46,47}.

Controlando los factores que afectan la T_{HLB} y realizando las transiciones de fases por cambios rápidos de temperatura se ha descrito la formación de las primeras NEs traslúcidas y cinéticamente estables^{38,48-50}. Cualquier desplazamiento desde el sistema óptimo resultará en una disminución en la solubilización de aceite o de agua, lo que produciría la exudación de una de las fases en exceso, bajo la forma de pequeñas gotitas en el rango nanométrico. En las figuras 11.6 y 11.7 se presenta el caso de un descenso de la temperatura con un sistema surfactante polietoxilado donde se forman nanogotas de aceite cuando la temperatura disminuye luego de cruzar la temperatura de inversión de fases.

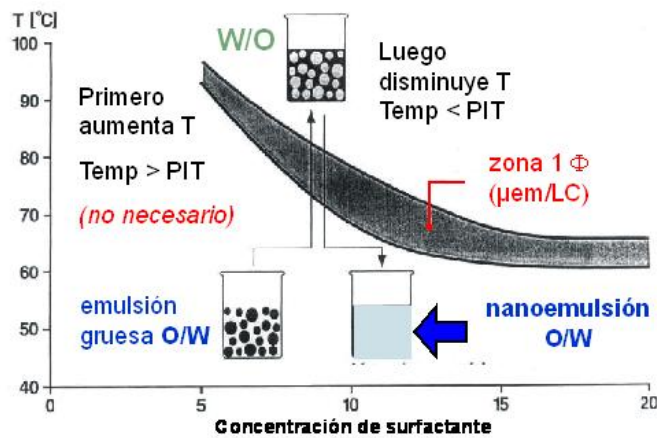


Fig. 11.6: Emulsión por el método de temperatura de inversión de fases. Figura adaptada de Förster⁴⁸.

Sin embargo, vale la pena señalar que en la mayoría de los casos estas nanogotas se unirían a la vez ya que la región cerca de cero HLD está intrínsecamente relacionada con emulsiones extremadamente inestables⁵²⁻⁵⁴.

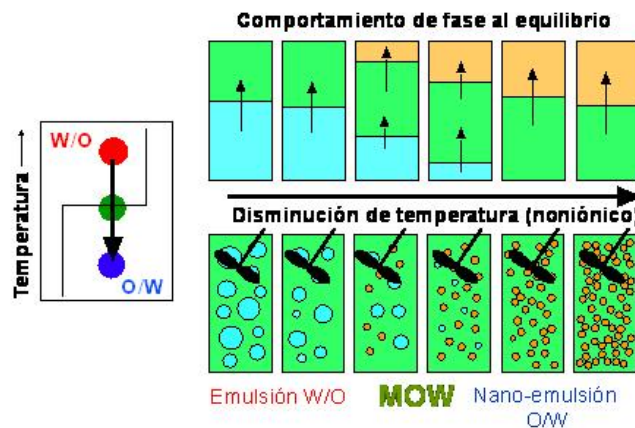


Fig. 11.7: Ejemplo con disminución de la temperatura para los cambios en sistemas al equilibrio (figura superior) y en el sistema emulsionado (figura inferior) que contiene un agente surfactante polietoxilado.

Se ha comprobado que si existe una fase de cristal líquido que recubre las gotas, las NEs son estabilizadas cinéticamente⁵⁵⁻⁵⁷, o que existe cristal líquido en la fase continua de la emulsión y la estabilidad cinética de la misma aumenta⁵⁸, o cuando un parámetro en la formulación del sistema, por ejemplo la temperatura, es cambiada rápidamente. De esta manera, la emulsión formada con tamaño de gota pequeño en $HLD = 0$, queda estabilizada a $HLD \gg 0$ ó $HLD \ll 0$. Se ha calculado que si la variable manipulada es la temperatura, ésta debe estar al final del enfriamiento (o calentamiento) alrededor de 20 °C por debajo (o por encima) de la PIT. La técnica de emulsión ha sido usada en los últimos treinta años con una variedad de protocolos, algunos cruzando la línea de inversión transicional de ida y vuelta⁵¹. Hoy se sabe que este procedimiento es innecesario ya que lo importante es ubicarse al menos una vez en la formulación óptima en la cual, dependiendo de la composición del sistema, podría ser depositado cristal líquido sobre las gotitas recién formadas.

Si el comportamiento de fase cerca de formulación óptima es monofásico, todas las gotitas formadas provienen de la exudación de un exceso de fases, es decir, de la transformación de los dominios de microemulsión en gotitas, y por lo tanto todas las gotitas formadas son de tamaño nanométrico. Por el contrario, si el comportamiento de fase es Winsor III en la formulación óptima, dos tipos de gotas se forman en la transición. La primera categoría (nanogotas), son las gotas exudadas desde la microemulsión a medida que la formulación se aleja de la óptima y las gotas que se forman por la agitación del sistema de ultrabaja tensión que prevalece cerca de formulación óptima. La segunda categoría de gotas (mayor tamaño) se producen porque la baja energía de agitación no es eficaz para producir gotitas submicrométricas. Esto último trae como consecuencia un sistema polidisperso de gotas, y algunas veces con distribución bimodal⁵⁹.

Se ha descrito que los sistemas nano-emulsionados y polidispersos son más inestables porque en ellos se da el proceso de desestabilización de maduración de Ostwald^{22,23}. La solución a este inconveniente es aumentar la concentración de surfactante para alcanzar un sistema monofásico en la formulación óptima. Para hacerlo sin necesidad de utilizar una excesiva concentración de surfactante, la solubilización debe ser mejorada mediante el uso de algunas técnicas que se discuten en la literatura⁴¹.

Los estudios relacionados con la formación de NEs para aplicaciones cosméticas que verificaron la importancia de las fases de microemulsión y/o cristales líquidos lamelares cuando se utiliza el método PIT es muy variada y extensa⁶⁰⁻⁶³.

11.3.2. Cambio indirecto o inducido por la variación de HLD producido por cambio del WOR

Cuando en un sistema agua/surfactante/aceite el surfactante es una mezcla o de grado técnico, tienen lugar los fenómenos de fraccionamiento. En ese caso la formulación interfacial, es decir, las cantidades relativas de las especies surfactantes varían no solamente con la relación agua/aceite (WOR), sino con la concentración total de surfactante. En este caso, las variables de composición se comportan como variables de formulación. Este efecto no es muy marcado con los surfactantes iónicos, pero puede ser un fenómeno muy importante en los sistemas conteniendo los no-iónicos etoxilados, en particular a alta temperatura y con aceites polares o aromáticos⁶⁴.

Esto significa que un cambio en la composición, es decir, un movimiento en un diagrama ternario, puede producir indirectamente cambio en la formulación. Esto es por la forma de la región en los casos de un comportamiento de tres fases en el diagrama formulación – composición el cual es inclinado en la mayoría de los casos (y no horizontal como es representado en los sistemas ideales de tres componentes puros).

Los primeros estudios en obtener emulsiones O/W por este método de dilución con agua fueron reportados por Marszall⁶⁵ y se conoce como el método EIP (*Emulsion Inversion Point*), en el cual se produce la inversión de fases de emulsiones W/O a O/W por adición de agua en sistemas constituidos por agua, surfactante e hidrocarburo sin necesidad de una fuerte agitación y a temperatura constante. Posteriormente, otros estudios explican que al adicionar agua a una solución de surfactante en hidrocarburo, se forma una emulsión W/O y, al añadir más agua, el surfactante difunde a la fase acuosa formándose la emulsión O/W⁶⁶⁻⁶⁸. Sagitani describe una variante del método¹³, donde es fundamental la formación de una fase de cristal líquido laminar durante la adición de agua para obtener emulsiones del tipo O/W de baja polidispersión y tamaño pequeño de gota^{13,20,55}. Algunas NEs reportadas en la literatura obtenidas por este método mantienen el nombre de EIP a pesar de que el sistema no haya invertido desde una emulsión W/O a una emulsión O/W, sino desde un sistema de parecida morfología pero diferente comportamiento de fases (microemulsión W/O o LC/O, siendo LC un cristal líquido)⁶⁰. Otros autores, para evitar esta confusión, le asignan a este método el nombre de PIC (por *Phase Inversion Composition*) pero no aclaran las razones por las cuales un cambio de composición da una inversión de fases⁶⁹.

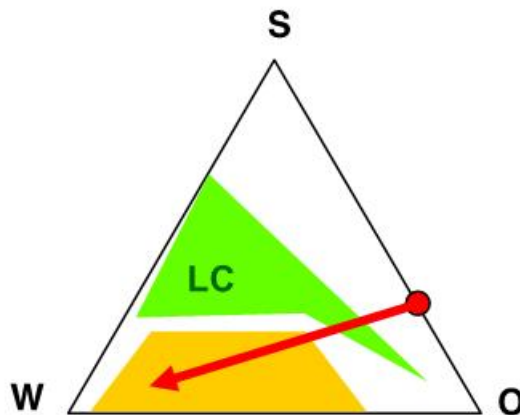


Fig. 11.8: Representación esquemática del proceso de emulsificación por cambio de HLD inducido por la dilución.

11.3.3. Inversión catastrófica desde la morfología anormal a normal mediante un cambio de WOR a HLD constante.

Una emulsión W/O conteniendo un valor WOR muy bajo (alto) y formulada para $HLD < 0$ ($HLD > 0$), está en la zona de emulsiones “anormales”⁷⁰; al agregar fase acuosa (oleosa) (flecha 3, figura 11.5) el sistema entra en la zona de emulsiones múltiples o/W/O (w/O/W)³⁶. Esta emulsión múltiple ya contiene una emulsión O/W dispersa en el aceite y es la “semilla” que, al ocurrir la inversión, formará la nanoemulsión. La introducción de gotas de aceite dentro de las gotas de agua de la emulsión múltiple depende de varias condiciones,

en particular de la concentración de surfactante, viscosidad de las fases y energía de agitación. La obtención de NEs por este procedimiento ha sido reportada en el caso de la adición de un 10% de fase acuosa al aceite (en la dirección de la flecha 3 abajo, figura 11.5) con agitación lenta, a muy bajas rpm y, al producirse la inversión, se obtiene una emulsión ultrafina con 90 % de fase interna de aceite en agua la cual, finalmente, puede ser diluida^{71,72}.

Las gotas de estas NEs provienen de la emulsión interna (o/W) predominante y del desvanecimiento o desaparición de la emulsión “externa” W/O por transferencia del aceite desde la fase externa en pequeñas gotas que se integran en las gotas de agua.

11.3.4. Cambio directo combinado HLD-WOR.

Otra manera de producir una inversión es alterar simultáneamente tanto la formulación (por ejemplo la temperatura) como la relación agua/aceite (WOR), de manera que la trayectoria del protocolo dibujada en un mapa formulación-WOR no es ni vertical ni horizontal, sino sesgada como indicado por la flecha 4 de la figura 11.5. Justamente es programar la emulsión en el punto donde se cruzan las líneas de inversión transicional y catástrofica⁷³.

Se ha mostrado que la ubicación exacta de la ruta es crítica, y que las gotas más pequeñas se alcanzan cuando el cruce está en HLD ligeramente diferente de cero, no en $HLD = 0$. Esta formulación ligeramente desviada de la óptima (ruta 4 en la figura 11.5) parece corresponder al punto de mejor compromiso entre una tensión baja (lo que facilita la ruptura gota) y la coalescencia no tan rápida de las gotas.

El diseño de este proceso de emulsión requiere un profundo conocimiento del comportamiento de fase y disponer de datos suficientes para asegurarse de que el diagrama de fase a ser utilizado contiene las características adecuadas; esto es un inconveniente porque el levantamiento del comportamiento de fases de sistemas surfactante/agua/aceite consume mucho tiempo y un diagrama de fase tampoco es suficiente garantía para lograr la formación de NEs, dado que el fenómeno dinámico juega un rol muy importante en la obtención de éstas. Cuando el cristal líquido lamelar es formado por difusión de moléculas entre las fases, la escala de tiempo debe ser lo suficientemente larga para dar cabida a dicha transferencia de masa.

11.3.5. Emulsión espontánea.

Otro método de baja energía es el denominado emulsión “espontánea” y se basa en la formación de emulsiones en ausencia de agitación⁷⁴, al poner en contacto una fase orgánica, compuesta por aceite y surfactante o co-solvente, con una fase acuosa, cuya mezcla final está localizada en la zona bifásica de un diagrama ternario surfactante/agua/aceite, como se esquematiza en la figura 11.9.

Debido a que las emulsiones son sistemas inestables, es imposible formarlas espontáneamente, por tanto, la denominada emulsión “espontánea” se refiere al mecanismo donde el sistema aporta internamente la energía de emulsión, al poner en contacto dos líquidos que inicialmente no están en equilibrio termodinámico, generándose gradientes de concentración y/o tensión, que inducen movimiento en las interfases y emulsión.

Este método fue descrito por primera vez en 1978, refiriéndose a sistemas donde aceites portadores de ácidos grasos, formaban emulsiones de manera “espontánea”, al ser adicio-

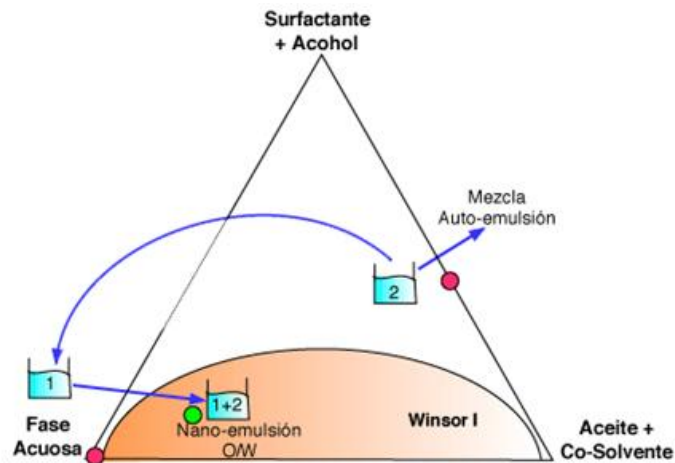


Fig. 11.9: Esquematación del método de emulsificación “espontánea”. Se adiciona sobre una fase acuosa (1) una fase oleosa “autoemulsificante” (2), para obtener una mezcla final localizada en la zona bifásica del sistema tensioactivo/aceite/agua.

nadas en aguas alcalinas⁷⁵. Ya para finales de los años 30, se presentan una numerosa recopilación de interesantes casos prácticos de emulsión espontánea⁷⁴, incluyendo soluciones alcohólicas de aceites que al contactar el medio acuoso pueden producir emulsiones de agua en aceite o de aceite en agua dependiendo de la proporción de alcohol contenido en la fase orgánica. La característica común de todos los casos es el fenómeno de difusión que se presenta en la interfase agua/aceite. Una sustancia que es disuelta en una fase, pero es más soluble en la otra, difunde a través de la interfase y arrastra una parte del disolvente original hacia el segundo líquido, donde éste se dispersa emulsionado. En la figura 11.10, se muestra una adaptación de las fotografías de la interfase de una fase oleosa colocada sobre agua⁷⁴, donde se observa la formación espontánea de hilos de fase aceite, entrando en el medio acuoso. El fenómeno estará acompañado, o no, de una disminución importante de la tensión interfacial si la difusión es establecida por un surfactante o, simplemente, por un co-solvente.

En estos trabajos pioneros, se reporta poca información sobre los fenómenos involucrados y las características de las emulsiones obtenidas. La descripción de emulsiones finas obtenidas por este método debe esperar a los años 50, cuando se reportan emulsiones de

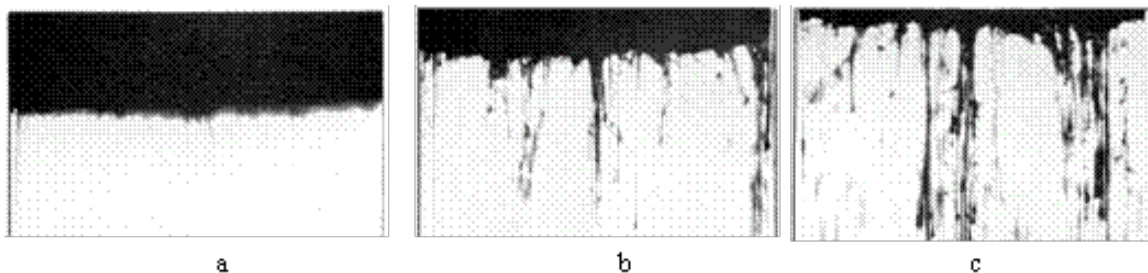


Fig. 11.10: La aparición de hilos de difusión desde la fase aceite hacia la fase acuosa a los 10 min de puesta en contacto (a), desarrollados aún más a los 30 min (b) y mucho extendidos 1 hora después (c). Figura adaptada de McBain¹⁶ y Woo⁷⁴.

gotitas extremadamente pequeñas, “de diámetro de algunas decenas de milimicras” para la emulsión espontánea de hidrocarburos con alquil-arilsulfonatos en agua⁷⁷.

Por otro lado, la presencia de cristales líquidos es reportada en 1949 como resultado de la puesta en contacto de una solución de cloruro de dodecil amonio y xileno con agua, cuya interfase se transforma en cristal líquido anisotrópico al cabo de una semana⁷⁸. Sin embargo, no es sino hasta fines de los años 70 cuando se destaca la importancia de la presencia de cristales líquidos en los sistemas auto emulsionantes sobre el tamaño y la estabilidad de las miniemulsiones obtenidas, de diámetros entre 10 y 400 nm⁷⁹.

La asociación del método de emulsión espontánea con los productos industriales conocidos como sistemas “auto-emulsionantes”, o SES por las siglas en inglés para *Self-Emulsifying Systems*, nace referida sobre todo a vehículos industriales para la formulación de desinfectantes domésticos, revestimientos de superficies y productos químicos bioactivos tales como plaguicidas y medicamentos^{80,81}. En la actualidad, las aplicaciones del método de emulsión “espontánea” se encuentra en gran diversidad de aplicaciones⁸², tales como pesticidas, insecticidas, herbicidas, detergentes, productos de cuidado personal, liberación controlada de medicamentos⁸³, alimentos^{84,85}, recubrimientos, lubricantes, recuperación mejorada de petróleo^{86,87} y emulsiones asfálticas.

Entre los fenómenos descritos que gobiernan el mecanismo de la emulsión “espontánea”, se han propuesto: a) el arrastre de la fase aceite en la columna de difusión generada por el surfactante disuelto en ella, al pasar hacia el seno de la fase acuosa contactada⁷⁴. La formación de gotas de aceites arrancadas de la interfase por la turbulencia interfacial generadas al experimentarse una reducción o, incluso, la aparición de valores negativos de la tensión superficial⁸⁸. La condensación y crecimiento de gotas formadas en un sistema supersaturado y estabilizadas por tensioactivo⁸⁹ o con la formación de fases de cristal líquido laminar al entrar en contacto las mezclas tensioactivo y componente oleoso con el agua⁹⁰⁻⁹³, estructura que posteriormente se desintegra al aumentar su composición acuosa, para formar las diminutas gotas (figura 11.11).

Una generalización^{94,95} de la fenomenología que rige los métodos de emulsión por baja energía, a saber, la emulsión espontánea, por dilución y cambio de temperatura (PIT), propone que todos ellos, se rigen por un mecanismo único y universal, controlado por un rápido desplazamiento de los surfactantes entre las fases acuosa y oleosa. Sin embargo, la condición de rápida difusión es una condición necesaria pero no suficiente para garantizar la estabilidad y la dimensión nanométrica de los sistemas obtenidos; parece ser que ésta viene asegurada por la formación de cristales líquidos durante el mencionado proceso de difusión.

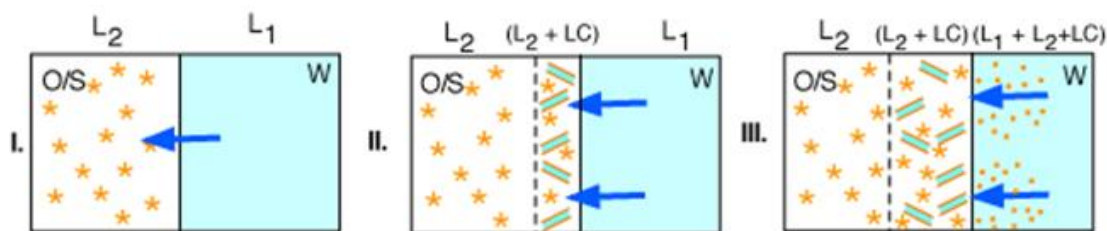


Fig. 11.11: Representación esquemática del mecanismo de emulsión espontánea (I) Penetración del agua, (II) Formación del cristal líquido, (III) Emulsión. Figura adaptada de El-Aasser⁹⁰.

Referencias

1. P Walstra. Formation of emulsions. En: Encyclopedia of Emulsion Technology. Vol. 1. Pag. 57-127 P Becher (Ed.). Marcel Dekker. New York (1983).
2. P Becher. Emulsions-Theory and Practice. 2da. Edición. Reinhold, New York (1965).
3. JL Salager. Emulsion properties and related know-how to attain them. En: Pharmaceutical Emulsions and Suspensions. F Nielloud, G Marti-Mestres (Eds.). Drugs and Pharmaceutical Science Series Vol. 105, Cap. 3, pag. 73-125. Marcel Dekker, New York (2000).
4. ESR Gopal. Principles of emulsion formation. En: Emulsion Science. P Sherman (Ed.). Pag.. 1-75, Academic Press, New York (1968).
5. MJ Rang, CA Miller. Spontaneous emulsification of oils containing hydrocarbon, nonionic surfactant, and oleyl alcohol. **J. Colloid Interface Sci.**, **209**, 179– 192 (1999).
6. K Shinoda, H Arai. The Correlation between Phase Inversion Temperature in Emulsion and Cloud Point in Solution of Nonionic Emulsifier. **J. Phys. Chem.**, **68(12)** 3485-3490 (1964).
7. M Bourrel, RS Schechter. Microemulsions and Related Systems. En: Surfactant Science Series. Vol. 34. Marcel Dekker, New York (1988).
8. JL Salager. Formulation Concepts for the Emulsion Maker. En: Pharmaceutical Emulsions and Suspensions. F Nielloud, G Marti-Mestres (Eds.). Cap. 2, pag. 19-72, Marcel Dekker. New York (2000).
9. H Nakajima. Microemulsions in Cosmetics. En: Industrial Application of Microemulsions. C Solans, H Kunieda (Eds.). Surfactant Science Series. Vol 66, pag. 175-197. Marcel Dekker, New York (1997).
10. HK Rosano, T Lan, A Weiss, JH Whittam, WE F Gerbacia. Unstable microemulsion. **J. Phys.Chem.**, **85**, 468-473 (1981).
11. PK Hansrani, SS Davis, MJ Groves. The preparation and properties of sterile intravenous emulsions. **J. Parenteral Sci. Technol.**, **37**, 145-150 (1983).
12. S Benita, MY Levy. Submicron emulsions as colloidal drug carriers for intravenous administration: comprehensive physicochemical characterization. **J. Pharm. Sci.**, **82**, 1069-1079 (1993).
13. H Sagitani. Making homogeneous and fine droplet O/W emulsions using nonionic surfactants. **J. Am. Oil Chem. Soc.**, **58**, 738-743 (1981).
14. YJ Chou, MS El-Aasser y JW Vanderhof. Mechanism of emulsification of styrene using hexadecyltrimethylammoniumbromide-cetyl alcohol mixtures. **J. Disp. Sci. Technol.**, **1**, 129-150 (1980).
15. D Sudol, MS El-Aasser. Miniemulsion polymerization. En: Emulsion Polymerization and Emulsion Polymers. PA Lovell, MS El-Aasser (Eds.). Pag. 699-722. John Wiley & Sons Ltd., Chichester (1997).
16. M Miñana-Pérez, C Gutron, C Zundel, JM Andérez, JL Salager. Miniemulsion formation by transitional inversion. **J. Disp. Sci. Technol.**, **20**, 893-905 (1999).
17. MS El-Aasser. Miniemulsion: An Overview of Research and Applications. **J. Coating Technol. Res.**, **1**, 21-31 (2004).
18. H Nakajima, S Tomomasa, M Okabe. Preparation of nanoemulsions. Proc. First World Congress on Emulsions. Paris, France (1993).
19. S Tomomasa, M Kochi, HJ Nakajima. Microemulsion Formation in Two-phase Region. Preparation Method and Stability. **J. Japan Oil Chem. Soc.**, **37**, 1012-1017 (1988).
20. A Forgiarini, J Esquena, C Gonzalez, C Solans. Formation of nano-emulsions by low energy emulsification methods at constant temperature. **Langmuir**, **17**, 2076-2083 (2001).
21. C Solans, P Izquierdo, J Nolla, N Azemar, MJ Garcia-Celma. Nano-emulsions. **Curr. Opin. Coll. Interf. Sci.**, **10**, 102-110 (2005).

22. T Tadros, P Izquierdo, J Esquena, C Solans. Formation and stability of nano-emulsions. **Adv. Coll. Interf. Sci.**, **108-109**, 303–318 (2004).
23. I Capek. Degradation of kinetically-stable o/w emulsions. **Adv. Coll. Interf. Sci.**, **107**, 125–155 (2004)
24. M Maruno, PA Rocha-Filho. O/W nanoemulsion after 15 years of preparation: a suitable vehicle for pharmaceutical and cosmetic applications. **J. Disp. Sci. Tech.**, **31(1)**, 17-22 (2009).
25. ESR Gopal. Principles of Emulsion Formation. En: Emulsion Science. P Sherman (Ed.). Pag. 1-75 Academic Press, New York (1968).
26. JP Canselier. Ultrasound Emulsification. An Overview. **J. Disp. Sci. Tech.**, **23**, 333 (2002).
27. TG Mason, J Bibette. Shear Rupturing of Droplets in Complex Fluids. **Langmuir**, **13**, 4600 (1997).
28. JL Salager, A Forgiarini, JC Lopez, S Marfisi, G Alvarez. Dynamics of near-zero Energy Emulsification, Paper # 203. CD Proc. 6th World Surfactant Congress CESIO, Berlin, Germany, June 21-23 (2004).
29. JL Salager. Phase transformation and Emulsion Inversion on the Basis of Catastrophe Theory. En Encyclopedia of Emulsion Technology. P Becher (Ed.). Vol. 3, Cap. 2, p. 79-134 M. Dekker, New York. (1988).
30. JL Salager, R Anton, JM Aubry. Formulation des emulsions par la méthode du HLD. En: Techniques de l'Ingénieur, Vol. Génie des Procédés J2, Cap. 158, pag. 1-16 (2006).
31. JL Salager, A Forgiarini, L Marquez, A Peña, A Pizzino, M Rodríguez, M Rondon-Gonzalez. Using Emulsion Inversion in Industrial Processes. **Adv. Coll. Interf. Sci.**, **108-109**, 259-272 (2004).
32. JL Salager. Microemulsions. En: Handbook of Detergents—Part A: Properties. G Broze (Ed.). Pag. 253-302. Marcel Dekker, New York (1999).
33. JL Salager, N Márquez, A Graciaa, J Lachaise. Partitioning of ethoxylated octylphenol surfactants in microemulsion-oil-water systems. Influence of temperature and relation between partitioning coefficient and physicochemical formulation. **Langmuir**, **16**, 5534-5539 (2000).
34. A Graciaa, J Lachaise, JG Sayous, P Grenier, S Yiv, RS Schechter, WH Wade. The partitioning of complex surfactant mixtures between oil-water-microemulsion phases at high surfactant concentration. **J. Coll. Interf. Sci.**, **93**, 474-486 (1983).
35. JL Salager, M Miñana-Pérez, M Pérez-Sánchez, M Ramírez-Gouveia, CI Rojas. Surfactant-oil-water systems near the affinity inversion - Part III: The two kinds of emulsion inversion. **J. Disp. Sci. Technol.**, **4**, 313-329 (1983).
36. JL Salager, L Márquez, A Peña, M Rondón, F Silva, E Tyrode. Current phenomenological knowhow and modeling of emulsion inversion. **Ind. Eng. Chem, Res.**, **39**, 2665-2676 (2000).
37. K Shinoda, H Saito. The stability of O/W type emulsions as a function of temperature and the HLB of emulsifiers: The emulsification by PIT-method. **J. Coll. Interf. Sci.**, **30**, 258-263 (1969).
38. T Förster, F Schambil, W Von Rybinski. Production of fine disperse and long term stable oil-in water emulsion by the phase inversion temperature method. **J. Disp. Sci. Technol.**, **13**, 183-193 (1992).
39. M Miñana-Pérez, C Gutron, C Zundel, JM Andérez, JL Salager. Miniemulsion formation by transitional inversion. **J. Disp. Sci. Technol.**, **20**, 893-905 (1999).
40. D Miller, T Henning, W Grunbein. Phase inversion of W/O emulsions by adding hydrophilic surfactant – a technique for making cosmetic products. **Colloids Surf. A**, **183-185**, 681-688 (2001).
41. JL Salager, RE Antón, DA Sabatini, JH Harwell, E Acosta, L Tolosa. Enhancing solubilization in microemulsions – state of the art and current trends. **J. Surfact. Deterg.**, **8**, 3-21 (2005).
42. K Shinoda, H Saito: The effect of temperature on the phase equilibria and the types of dispersions of the ternary system H₂O-C₆H₁₂-Nonionic agent. **J. Coll. Interf. Sci.**, **26**, 70 (1968).

43. K Shinoda. The correlation between the dissolution state of nonionic surfactant and the type of dispersion stabilized with the surfactant. **J Coll. Interf. Sci.**, **14**, 4-9 (1967).
44. H. Kunieda and K. Shinoda, Phase behavior in systems of nonionic surfactant/water/oil around the hydrophile-lipophile-balance temperature. **J. Disp. Sci. Technol.**, **3**, 233-244 (1982).
45. K Shinoda, H Kunieda, T Arai, and H Saito. Principles of attaining very large solubilization (microemulsion): Inclusive understanding of the solubilization of oil and water in aqueous and hydro-carbon media. **J. Phys. Chem.**, **88**, 5126-5129 (1984).
46. JL Salager, I Loaiza-Maldonado, M Miñana-Pérez, F Silva. Surfactant-oil-water systems near the affinity inversion part I: relationship between equilibrium phase behavior and emulsion type and stability. **J. Disp. Sci. Technol.**, **3**, 279-292 (1982).
47. M Bourrel, A Graciaa, RS Schechter, WH Wade. The relation of emulsion stability to phase behavior and interfacial tension of surfactant systems. **J. Coll. Interf. Sci.**, **72**, 161-163 (1979).
48. T Förster, W Von Rybinski, A Wadle. Influence of microemulsion phases on the preparation of fine-disperse emulsions. **Coll. Interf. Sci.**, **58**, 119-149 (1995).
49. AJF Sing, A Graciaa, J Lachaise, P Brochette, JL Salager. Interactions and coalescence of nanodroplets in translucent O/W emulsions. **Colloids Surf. A**, **152**, 31-39 (1999).
50. A Forgiarini, J Esquena, C González, C Solans. Studies of the relation between phase behavior and emulsification methods with nanoemulsion formation. **Prog. Coll. Polym. Sci.**, **115**, 36-39 (2000).
51. T Förster. Principles of Emulsion Formation in Surfactants in Cosmetics. MM Rieger, LD Rhein (Eds.). 2nd Ed., M. Dekker, pag. 105-125 (1997).
52. RE Antón, JL Salager. Emulsion stability in the three-phase behavior region of surfactant-alcohol-oil-brine system. **J. Coll. Interf.**, **111**, 54-59 (1986).
53. RD Hazlett, RS Schechter. Stability of macroemulsions. **Colloids Surf.**, **29**, 53-69 (1988).
54. A Kabalnov, H Wennerström. Macroemulsions stability: the oriented wedge theory revisited. **Langmuir**, **12**, 276-292 (1996).
55. H Sagitani. Formation of O/W emulsions by surfactant phase emulsification and the solution behavior of nonionic surfactant system in the emulsification processes. **J. Disp. Sci. Technol.**, **9(2)**, 115-129 (1988).
56. T Suzuki, H Takei, SJ Yamazaki. Formation of fine three-phase emulsions by the liquid crystal emulsification method with arginine β -branched monoalkyl phosphate. **J. Coll. Interf. Sci.**, **129**, 491-500 (1989).
57. A Forgiarini, J Esquena, C González, C Solans. Formation and stability of nano-emulsions in mixed non-ionic surfactant systems. **Prog. Coll. Polym. Sci.**, **118**, 184-189 (2001).
58. T Suzuki, H Tsutsumi, A Ishida. Secondary droplet emulsion: Mechanism and effects of liquid crystal formation in O/W emulsion. **J. Disp. Sci. Technol.**, **5(2)**, 119-141 (1984).
59. S Friberg, C Solans. Emulsification and HLB-temperature. **J. Coll. Interf. Sci.**, **66**, 367-368 (1978).
60. V Sadtler, M Rondon-Gonzalez. A Acrement, L Choplin, E Marie. PEO-Covered Nanoparticles by Emulsion Inversion Point (EIP) Method. **Macromol. Rapid Comm.**, **31(11)**, 998-1002 (2010).
61. J Flanagan, K Kortegaard, DN Pinder, T Rades, H Singh. Solubilisation of soybean oil in microemulsions using various surfactant. **Food hydrocolloids**, **20**, 253-260 (2006).
62. D Morales, JM Gutiérrez, MJ García-Celma, C Solans. A Study of the Relation between Bicontinuous Microemulsions and Oil/Water Nano-emulsion Formation. **Langmuir**, **19**, 7196-7200 (2003).
63. W van Nieuwenhuizen, MC Tomás. Update on vegetable lecithin and phospholipid technologies. **Eur. J. Lipid Sci. Technol.**, **110**, 472-486 (2008).

64. A Graciaa, J Lachaise, JG Sayous, P Grenier, S Yiv, RS Schechter *et al.* **J. Coll. Interf. Sci.**, **93**, 474 (1983).
65. L Marszall. Adsorption of nonionic surfactants at the oil-water interface and emulsion inversion point. **Coll. Polymer Sci.**, **254**, 674-675 (1976).
66. TJ Lin. Low-energy emulsification. Part I: Principles and applications. **J. Soc. Cosmetic Chemists**, **29**, 117-125 (1978).
67. TJ Lin, T Akabori, S Tanaka, K Shimura. Low-energy emulsification. Part II: Evaluation of emulsion quality. **J. Soc. Cosmetic Chemists**, **29**, 745-756 (1978).
68. TJ Lin, T Akabori, S Tanaka, K Shimura. Low-energy emulsification. Part III: Emulsification in high alpha range. **Cosmetics Toiletries**, **95**, 33-39 (1980).
69. I Solè, CM Peya, A Maestro, C González, M Porras, C Solans, JM Gutiérrez. Nano-emulsions prepared by the phase inversion composition method: Preparation variables and scale up. **J. Coll. Int. Sci.**, **344(2)**, 417-423 (2010)
70. JL Salager, M Miñana-Pérez, M Pérez-Sánchez, M Ramírez-Gouveia, CI Rojas. Surfactant-oil-water systems near the affinity inversion part III: The two kinds of emulsion inversion. **J. Disper. Sci. Technol.** **4**, 313 (1983)
71. J Rouvière. Stabilisation d'émulsions huile-dans-eau par formation de multicouches de tensioactifs: cas des huiles de silicone. **Informations Chimie**, **325**, 158-164 (1991)
72. ZZ Yang, D Zhao. Preparation of bisphenola epoxy resin waterborne dispersion by the phase inversion emulsification technique. **Chin. J. Polymer Sci.**, **18**, 33-38 (2000)
73. L Márquez, A Graciaa, J Lachaise, JL Salager. A 3rd type of emulsion inversion attained by overlapping the two classical methods: combined inversion. Proc. 3rd World Congress on Emulsion, Lyon France. 23-27 (2002)
74. JW McBain, TM Woo. Spontaneous Emulsification, and Reactions Overshooting Equilibrium. **Proc. Royal Soc. London A**, **163**, 913 (1937)
75. J Gad. Zur Lehre der Fettresorption. **Arch. Anat. Physiol. Lpz.**, 181 (1878).
76. M Van der Waarden. The process of spontaneous emulsification. **J. Coll. Sci.**, **7**, 140-150 (1952)
77. A Kaminski, JW McBain. Spontaneous Emulsification of Pure Xylene in an Aqueous Solution through Mere Adsorption of a Detergent in the Interface. **Proc. Royal Soc. London A**, **198(1055)**, 447-454 (1949)
78. MJ Groves. Spontaneous Emulsification. **Chemistry and Industry**, **12**, 417-423 (1978).
79. TA Iranloye, N Pilpe, M J Groves. Some factors affecting the droplet size and charge of dilute oil-in-water emulsions prepared by self emulsification. **J. Disp. Sci. Techn.**, **4(2)**, 109-121 (1983)
80. RB Ashworth. **Society of Chemical Industry Monograph**, 145 (1966).
81. JC López-Montilla, PE Herrera-Morales, S Pandey, DO Shah. Spontaneous Emulsification: Mechanisms, Physicochemical Aspects, Modeling and Applications. **J. Disp. Sci. Techn.**, **23(1-3)**, 219-268 (2002)
82. CW Pouton. Formulation of Self-Emulsifying Drug Delivery Systems. **Adv. Drug Del. Rev.**, **25**, 47-58 (1997)
83. DJ McClements. Advances in fabrication of emulsions with enhanced functionality using structural design principles. **Curr. Opin. Coll. Interf. Sci.** **17**, 235-45 (2012)
84. DJ McClements. Crystals and crystallization in oil-in-water emulsions: Implications foremulsion-based delivery systems. **Adv. Coll. Int. Sci.**, **174**, 1-30 (2012).
85. EO Egbogah, RA Dawe. Spontaneous Emulsification Aspect of Enhanced Oil Recovery. **J. Chem. Techn. Biotechn.**, **35A**, 132-144 (1985).

-
86. S Shi, Y Wang, L Wang, Y Jin, T Wang, J Wang. Potential of Spontaneous Emulsification Flooding for Enhancing Oil Recovery in High-Temperature and High-Salinity Oil Reservoir. **J. Disp. Sci. Techn.**, **36**, 660–669 (2015).
 87. JT Davies. Spontaneous Interfacial Turbulence and Emulsification. En: Turbulence Phenomena. Cap. 9, pag. 327-347. Academic Press, New York (1972).
 88. KJ Ruschak, CA Miller. Spontaneous Emulsification in Ternary Systems with Mass Transfer. **Ind. Eng. Chem. Fund.**, 11(4), 534–540 (1972).
 89. MG Wakerly, CW Pouton, BJ Meakin, FS Morton. Self-Emulsification of Vegetable Oil-Nonionic Surfactant Mixtures. A Proposed Mechanism of Action. En: Phenomena in Mixed Surfactant Systems, ACS Symposium Series. Vol. 311, Cap 18, pag. 242-255 (2009).
 90. MS El-Aasser, CD Lack, JW Vanderhoff, FM Fowkes. The Miniemulsification Process-Different Form of Spontaneous Emulsification. **Coll. Surf.**, **29**, 103-118 (1988).
 91. CA Miller. Spontaneous Emulsification Produced by Diffusion - A Review. **Coll. Surf.**, **29**, 89-102 (1988).
 92. MJ Rang, CA Miller. Spontaneous Emulsification of Oils Containing Hydrocarbon, Nonionic Surfactant, and Oleyl Alcohol. **J. Coll. Interf. Sci.**, **209**, 179–192 (1999).
 93. N Anton, JP Benoit, P Saulnier. Design and production of nanoparticles formulated from nano-emulsion templates—a review. **J. Control Release**, **128(3)**, 185-99 (2008).
 94. N Anton, TF Vandamme. The universality of low-energy nano-emulsification. **Int. J. Pharm.**, **377**, 142–147 (2009).