



Universitat de Barcelona
Facultat de Química
Departament d'Enginyeria Química



Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Institut d'Investigacions Químiques i Ambientals de Barcelona
Departament de Tecnologia de Tensioactius

***FORMACIÓ DE NANO-EMULSIONS EN SISTEMES AMB
TENSIOACTIUS IÒNICS MITJANÇANT MÈTODES DE
CONDENSACIÓ O DE BAIXA ENERGIA***

Tesi doctoral dirigida per:

José María Gutiérrez González, Conxita Solans Marsà, Carme González Azón, Alicia Maestro Garrido

Isabel Solè Font

Barcelona, Gener 2008

Programa de Doctorat Ciència i Tecnologia de Col·loides i Interfases

Bienni 2003-2005

1. Introducció

1.1. Nano-emulsions: concepte i propietats generals

Les nano-emulsions, en tant que emulsions, són dispersions col·loïdals formades per una fase líquida dispersada en una altra fase també líquida en forma de gotes, i estabilitzades, generalment, mitjançant un o més compostos tensioactius. El que les fa d'especial rellevància és que tenen una mida de gota extremadament petita, entre 20 i 200 nm, fet que fa que la majoria d'elles presentin un aspecte transparent o translúcid.

Altres trets característics que distingeixen les nano-emulsions, i que les diferencien de les microemulsions, descrites més endavant en el text, es presenten tot seguit:

- les nano-emulsions són sistemes termodinàmicament inestables i com a tals, requereixen una aportació externa d'energia per a la seva formació.
- degut a ser sistemes termodinàmicament inestables, les seves propietats no només depenen de les variables d'estat com temperatura, pressió i composició, sinó que també depenen del mètode de preparació emprat, i un cop preparades, tendeixen a la separació de fases.
- posseeixen una certa estabilitat cinètica.
- requereixen una baixa concentració de tensioactiu/s per a la seva formació.

Totes aquestes característiques fan que les nano-emulsions tinguin un interès especial per a moltes aplicacions pràctiques, les quals seran comentades en l'últim apartat d'aquesta introducció.(apartat 1.5.)

La terminologia per designar aquest tipus de dispersions líquid-líquid és molt variada, apart de nano-emulsions, a la literatura també són conegudes amb el nom de miniemulsions [Ugelstad et al., 1973; El-Aasser et al., 1988, 1997; Sudol et al., 1997], emulsions ultrafines [Nakajima et al., 1993; Nakajima, 1997], emulsoïds [Lachampt and Vila, 1967, 1969], microemulsions inestables [Rosano et al., 1981; Nakajima, 1997], emulsions submicromètriques [Benita and Levy, 1993; Benita, 1998], etc.

Les nano-emulsions es classifiquen segons la naturalesa de la fase contínua. Així, quan la fase contínua és l'orgànica, la nano-emulsió s'anomena de tipus aigua en oli (W/O), mentre que si la fase contínua és l'aquosa, la nano-emulsió és de tipus oli en aigua, abreviat (O/W), sent aquestes darreres les formades en els sistemes estudiats en aquest treball. Un altre tipus d'emulsions més complexes són les nano-emulsions múltiples, per exemple, quan una gota d'aigua es troba inclosa en una altre d'oli que a la vegada està dispersada en aigua (W/O/W).

1.2. Influència dels tensioactius en la formació de nano-emulsions

Per a la formació i estabilització d'emulsions resulta de gran importància la presència d'un o més compostos tensioactius. Aquestes molècules disminueixen la tensió interfacial de les gotes i, per tant, l'energia requerida per al procés d'emulsificació. A més, confereixen estabilitat a les gotes de la fase dispersa respecte a la coalescència. Per aquests motius, en aquest apartat es fa una descripció detallada d'aquest tipus de compostos (apartat 1.2.1.).

En alguns estudis s'ha observat que la presència de fases de cristalls líquid laminar, cúbic i fases de microemulsió bicontínua durant el procés d'emulsificació afavoreixen la formació de nano-emulsions de mida de gota petita i uniforme [Wadle et al., 1993; Forgiarini et al., 2001; Morales et al., 2003; Sadurní et al., 2005; Solè et al., 2006]. És per això que resulta de gran importància conèixer el comportament fàsic dels sistemes tensioactius, el qual es descriu en un segon i tercer subapartats (apartats 1.2.2. i 1.2.3.). Finalment, en un darrer subapartat (apartat 1.2.4.) es descriuen els conceptes que ajuden a predir les formes d'agregació que presenten els compostos tensioactius.

1.2.1. Generalitats dels compostos tensioactius

Els tensioactius són molècules formades per dues porcions estructuralment diferents, una de les quals té afinitat pel solvent (hidrofilica si el solvent és aigua, lipofílica si el solvent és apolar) i l'altra amb poca atracció respecte aquest (hidrofòbica si el solvent és aigua, lipofòbica si el solvent és apolar) [Figura 1.2-1]. Aquesta naturalesa dual, coneguda amb el nom de naturalesa amfifílica o amfipàtica, és la responsable dels fenòmens d'activitat superficial i d'agregació molecular dels tensioactius [Becher, 1983; Evans and Wennerström, 1994].



Figura 1.2-1 Representació esquemàtica d'una molècula de tensioactiu

Els tensioactius generalment es classifiquen tenint en compte la naturalesa de la porció hidrofilica o polar, distingint-se quatre grups: aniònics, catiònics, amfòters o switteriònics, i no-iònics [Taula 1.2-1] [Rosen, 1978]. Els grups hidrofòbics acostumen a ser cadenes llargues d'hidrocarburs, encara que també poden ser cadenes fluorocarbonades i de silicones.

Taula 1.2-1 Classificació dels compostos tensioactius

Tensioactiu	Descripció	Exemples
Aniònics	Els grups hidrofílics es dissocien en medi aquós donant lloc a un anió portador de les propietats de superfície i un contraió catiònic	Sals d'àcids carboxílics: $C_7H_{15}COONa$ Sals d'àcid sulfònic: $C_8H_{17}C_6H_4SO_3Na$ Èsters d'àcid sulfúric: $R-O-SO_3Na$
Catiònics	Els grups hidrofílics es dissocien en medi aquós donant lloc a un catió portador de les propietats de superfície i un contraió aniònic.	Sals d'amoni quaternari: $C_{12}H_{25}N(CH_3)_3Br$ Amines grasses i les seves sals Imidazolines catiòniques
No-iònics	No es dissocien en ions hidratats quan es dissolen en aigua	Alcohols etoxilats: $C_{12}H_{25}(OC_2H_4)_4OH$ Èsters de polioliol: SPAN Èsters de polioliol etoxilats: TWEEN
Amfòters	La porció hidrofílica està formada per dos grups funcionals diferents, un amb caràcter aniònic i l'altre amb caràcter catiònic	Alquilbetaïnes: $C_8H_{17}N^+(CH_3)CH_2COO^-$ Anfòlits

1.2.2. Tipus de fases dels sistemes tensioactius

L'estudi del comportament fàsic permet obtenir informació global i sistemàtica dels tipus d'agregats supramoleculars que es formen en els sistemes tensioactius i de les fases amb les quals estan en equilibri. Les fases més típiques que es poden trobar en sistemes aigua / tensioactius / oli, sistemes que seran tractats en aquest treball, i les nomenclatures utilitzades es presenten a la Taula 1.2-2.

Taula 1.2-2 Principals fases trobades en sistemes aigua / tensioactius / oli, a les quals es farà referència al llarg del treball.

Notació	Estructura	Propietats òptiques
Fases líquides		
W_m	Solució micel·lar O/W (micel·les directes)	Isotròpica
O_m	Solució micel·lar W/O (micel·les inverses)	Isotròpica
D	Microemulsió bicontínua	Birrefringent al moviment
Cristalls líquids		
$L\alpha$	Estructura laminar	Birrefringent
H_1	Estructura hexagonal directa	Birrefringent
H_2	Estructura hexagonal inversa	Birrefringent

*	{	I ₁	Estructura cúbica micel·lar directa discontinua	Isotròpica
		I ₂	Estructura cúbica micel·lar inversa discontinua	Isotròpica
		V ₁	Estructura cúbica directa bicontínua	Isotròpica
		V ₂	Estructura cúbica inversa bicontínua	Isotròpica

*estructures més comunes de la fase cúbica

1.2.2.1 Solucions micel·lars i microemulsions

Les molècules tensioactives, degut a la seva naturalesa amfifílica, s'orienten de manera que la cadena hidrofòbica es trobi en contacte amb un ambient hidrofòbic, i que la porció hidrofílica es trobi en un ambient hidròfil. A baixes concentracions de tensioactiu en aigua, les molècules de tensioactiu existeixen com a monòmers en el medi aquós formant una monocapa en la interfase aire-aigua. En augmentar la concentració de tensioactiu, continua la seva adsorció en la interfase fins que s'assoleix una certa concentració, anomenada concentració micel·lar crítica (CMC), en la qual el monòmer extra no s'adsorbeix a la interfase i s'agrega en forma de micel·les esfèriques. El creixement micel·lar degut, per exemple, a l'augment en la concentració de tensioactiu, indueix la formació de micel·les amb morfologies diferents a l'esfèrica: micel·les tipus disc i micel·les cilíndriques, distingint-se dins aquestes últimes les micel·les cuc [Figura 1.2-2].

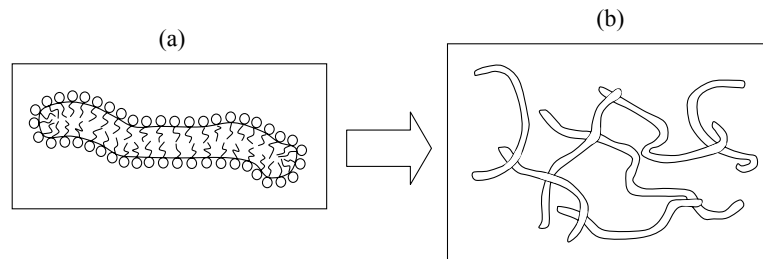


Figura 1.2-2 Estructura d'una micel·la cuc (a), i xarxa resultant de l'entrecreuant entre diverses micel·les cuc (b).

Les micel·les cuc (W_w), també conegudes com *wormlike micelles*, són micel·les cilíndriques molt llargues que s'entrecreuen entre si de manera desordenada formant una gran xarxa d'elevada elasticitat. També reben el nom de polímers vivents (*living polymers*) degut a que el procés de relaxació que experimenten és semblant al mecanisme de reptació propi de les substàncies polimèriques. No obstant, aquest mecanisme s'ha de combinar amb el de ruptura i recombinació de les micel·les [Cates, 1987, 1988, 1990]. Són òpticament transparents i

anisotròpiques, i presenten viscositats elevades que depenen tant de la concentració de les micel·les com de la seva longitud.

Les microemulsions són solucions col·loïdals transparents i termodinàmicament estables on quantitats equivalents de dos fluids immiscibles, aigua i hidrocarbur, formen una sola fase per l'acció d'un o més tensioactius amb un balanç hidròfil-lipòfil adequat [Danielsson and Lindman, 1981].

Les microemulsions poden presentar estructures molt diverses. El model estructural proposat per Schulman [Schulman et. al., 1959] considera que estan formades per una població monodispersa de microglòbuls en interacció. Aquests microglòbuls no poden tenir un diàmetre superior a $0,1 \mu\text{m}$ degut a la transparència òptica que presenten. Depenent de si el component majoritari és l'hidrocarbur o l'aigua, les microemulsions poden ser directes o inverses. En les microemulsions directes, o microemulsions O/W (oli en aigua), és l'oli qui forma els microglòbuls. Aquests microglòbuls es troben envoltats per una monocapa de molècules de tensioactiu, els caps polars de les quals estan en contacte amb el medi continu aquós [Figura 1.2-3(a)]. D'altra banda, en les microemulsions inverses, o microemulsions W/O (aigua en oli), és l'aigua qui forma els microglòbuls. En aquest cas les molècules de tensioactiu que envolten els microglòbuls tenen les seves cues apolars en contacte amb el medi continu oliós [Figura 1.2-3(c)].

Si les microemulsions tenen quantitats comparables d'aigua i d'hidrocarbur poden formar estructures bicontínues [Scriven, 1976, 1977]. Aquestes estructures són descrites com una xarxa de tubs d'aigua en una matriu d'hidrocarbur [Figura 1.2-3(b)]. Es caracteritzen per tenir una elevada viscositat i per ser birrefrings al moviment en ser observades entre polaritzadors creuats.

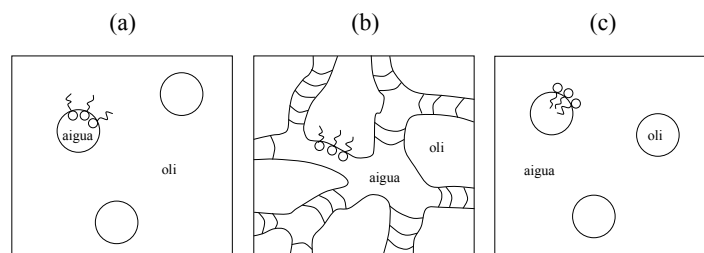


Figura 1.2-3 Estructura de les microemulsions inverses (a), bicontínues (b) i directes (c).

1.2.2.2 Cristalls líquids

Les solucions micel·lars presenten estructures amb un “cert” ordre, ja que les molècules de tensioactiu en la micel·la estan orientades, però les fraccions hidrofòbiques es poden disposar i moure aleatòriament, i les mateixes micel·les també es poden disposar i moure aleatòriament unes respecte les altres. El tensioactiu sòlid cristal·lí presenta una estructuració molt més gran, ja que les cadenes hidrocarbonades tenen un ordre característic amb una disposició paral·lela. Els cristalls líquids presenten un grau d'ordre intermig entre les solucions micel·lars i els sòlids cristal·lins; a nivell molecular les molècules estan orientades, però a nivell atòmic les cadenes hidrocarbonades tenen un cert grau de desordre amb un comportament semilíquid.

Existeixen dos tipus de cristalls líquids, depenent de si el grau de desordre típic d'aquestes estructures es comunica a un sòlid cristal·lí per l'acció de la calor o bé per l'acció d'un dissolvent. En el primer cas es tenen els cristalls líquids termotròpics, i en el segon cas els cristalls líquids liotròpics. En l'estudi dels compostos tensioactius són els cristalls líquids liotròpics els que tenen major importància, i són als quals es farà referència al llarg de tot el treball.

En principi poden formar-se diferents estats de cristall líquid, matemàticament se n'han predit 18, i efectivament se n'han trobat molts d'ells, però per a sistemes aigua / tensioactius / oli els estats de cristall líquid es poden agrupar en tres tipus principals: laminar, hexagonal i cúbic, els quals es descriuran tot seguit.

- Cristalls líquids laminars

La fase de cristall líquid laminar és la més freqüent entre els cristalls líquids liotròpics. Presenta una estructura de periodicitat en una dimensió i està formada per capes planes que alternen dominis aquosos i dominis d'hidrocarbur separats per monocapes de tensioactiu [Rosevear, 1968] [Figura 1.2-4].

Aquesta fase presenta una estructura semi-líquida amb unes viscositats compreses normalment entre 1-10 Pa·s. És lleugerament translúcida i òpticament anisotròpica, la qual cosa fa que s'observi birrefringència quan es col·loca la mostra entre dos polaritzadors creuats.

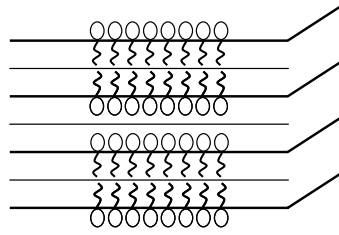


Figura 1.2-4 Estructura d'un cristall líquid laminar.

- Cristalls líquids hexagonals

La fase de cristall líquid hexagonal presenta periodicitat bidimensional i es visualitza com un empaquetament hexagonal de cilindres on a la superfície dels mateixos es situen les molècules de tensioactiu separant els dominis aquós i d'hidrocarbur. Es coneixen bàsicament dues possibles estructures hexagonals, que són la directa, H_1 , si la fase contínua és l'aquosa, i la inversa, H_2 , si la fase contínua és l'oliós [Rosevear, 1968] [Figura 1.2-5].

Es tracta d'una fase molt viscosa i transparent. Presenta anisotròpia òptica, i per tant s'observa birrefringència quan es col·loca la mostra entre dos polaritzadors creuats.

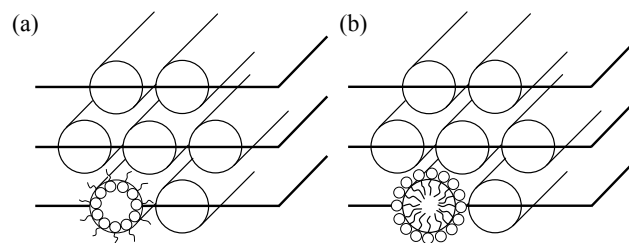


Figura 1.2-5 Estructura d'un cristall líquid hexagonal directe H_1 (a), i d'un cristall líquid hexagonal invers H_2 (b).

- Cristalls líquids cúbics

La fase de cristall líquid cúbic posseeix una periodicitat tridimensional, la qual cosa fa que presenti molta més complexitat estructural que les fases de cristall líquid laminar o hexagonal.

Les fases de cristall líquid cúbic s'han classificat en quatre tipus fonamentals depenent de l'estructura que presenten: estructura micel·lar directa discontinua (I_1), estructura micel·lar

inversa discontinua (I_2), estructura directa bicontínua (V_1) i estructura inversa bicontínua (V_2) [Figura 1.2-6]. Les fases I_1 i I_2 estan formades per micel·les discretes, directes en el cas de la fase I_1 (existència d'una fase contínua aquosa) i inverses en el cas de la fase I_2 (existència d'una fase contínua oliosa). En canvi, les fases cúbiques bicontínues es formen entre una fase H_1 i $L\alpha$ (V_1) o entre una fase $L\alpha$ i H_2 (V_2), de manera que tant la fase aquosa com l'oliosa és contínua [Kunieda et al., 2003].

Els cristalls líquids cúbics són altament viscosos, completament transparents i òpticament isòtrops.

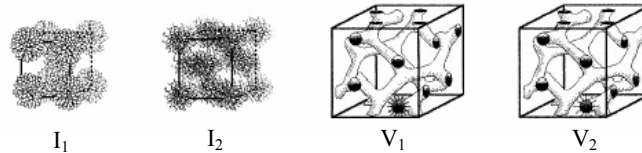


Figura 1.2-6 Estructura esquemàtica de les fases cúbiques I_1 , I_2 , V_1 i V_2 .

1.2.3. Comportament fàsic de sistemes tensioactius. Representació gràfica.

Un cop conegudes les principals fases que es poden trobar en sistemes aigua / tensioactius / oli, cal introduir la regla de les fases de Gibbs, que determina el nombre de fases en equilibri possibles quan el sistema presenta unes condicions determinades. Una de les diverses maneres d'expressar la regla de les fases és [Eq. 1.2-1]:

$$f + p = c + 2 \quad \text{Eq. 1.2-1}$$

on f és el número de variables intensives independents, graus de llibertat, que cal fixar per tenir especificats els estats d'equilibri d'un sistema format per p fases i c components. Així, per a un sistema de tres components, aigua / tensioactius / oli, es poden tenir com a màxim quatre graus de llibertat.

La representació dels estats d'equilibri termodinàmic d'un sistema classificats d'acord amb el seu estat fàsic s'efectua gràficament a través del que s'anomena un diagrama de fases. Tenint en compte les consideracions del paràgraf anterior, per tal de construir un diagrama de fases bidimensional per a sistemes de 3 components, caldrà fixar 2 graus de llibertat, generalment la pressió i la temperatura. La representació es faria mitjançant un triangle equilàter [Figura 1.2-7], en el que cada vèrtex representa un 100% d'un dels components, mentre que la base

oposada representa un 0% del component. Les arestes del triangle representen composicions formades pels dos components de cada vèrtex. Les composicions de l'interior del triangle estan formades pels tres components del sistema. Les composicions situades sobre una recta que uneix un dels vèrtexs (per exemple, vèrtex Component A) al costat oposat tenen una proporció constant dels altres dos components (Component B i Component C).

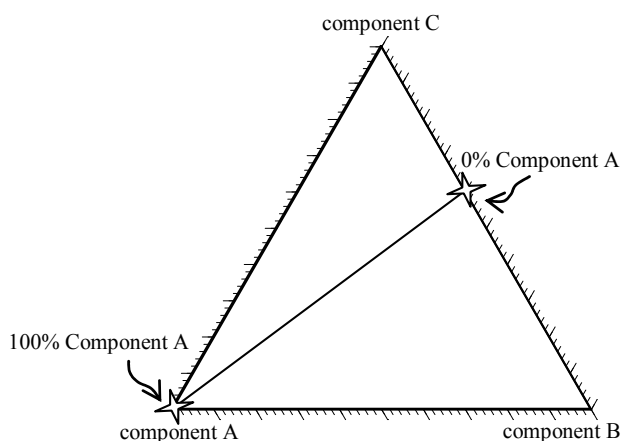


Figura 1.2-7 Esquema de la representació gràfica d'un diagrama de fases mitjançant el triangle equilàter.

1.2.4. Conceptes per a la predicció de les formes d'agregació dels tensioactius

Els conceptes per a la predicció de l'estructura preferent en sistemes tensioactius que seran mencionats en aquest treball són el nombre HLB (Hydrophile-Lipophile Balance Number) i el paràmetre crític d'empaquetament (CPP, critical packing parameter).

1.2.4.1 Nombre HLB

El nombre HLB (N_{HLB}) és un concepte introduït per Griffin basat en el balanç hidròfil-lipòfil de les molècules de tensioactiu. Indica la polaritat de les molècules en un rang arbitrari de l'1 al 40, sent els tensioactius més utilitzats els que posseeixen valors d'HLB compresos entre l'1 i el 20. El nombre HLB augmenta amb l'increment de la hidrofilitat del tensioactiu, per tant, tensioactius iònics tindran nombres HLB majors que tensioactius no-iònics. En funció del nombre HLB els tensioactius es poden utilitzar per a diferents propòsits [Taula 1.2-3],

Taula 1.2-3 Relació entre el N_{HLB} i les aplicacions més adequades dels tensioactius.

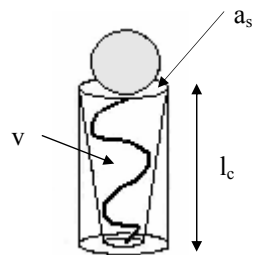
Interval N_{HLB}	Aplicació
3-6	Emulgent de tipus W/O
7-9	Agents de mullatge
8-13	Emulgent de tipus O/W
13-15	Detergent
15-18	Solubilitzant

La limitació que presenta aquest paràmetre és que considera que el balanç hidròfil-lipòfil d'un tensioactiu depèn únicament del propi tensioactiu, quan també seria necessari considerar el sistema i les condicions en les que es troba.

1.2.4.2 Paràmetre crític d'empaquetament (CPP)

El paràmetre crític d'empaquetament o "critical packing parameter" (CPP) permet predir l'estructura més probable que adopta un agregat tensioactiu a partir de la seva estructura química [Israelachvili et al., 1976].

Aquest paràmetre es calcula a partir de la següent equació [Eq. 1.2-2]:


$$CPP = \frac{v}{a_s \cdot l_c} \quad \text{Eq. 1.2-2}$$

on v és el volum ocupat per la porció hidrocarbonada del tensioactiu, a_s l'àrea per molècula de tensioactiu, i l_c la longitud màxima de la cadena hidrocarbonada del tensioactiu.

Així, a la Figura 1.2-8 es mostra que per a valors de CPP inferiors a $1/3$, són les micel·les directes els agregats més afavorits. A mesura que el CPP augmenta, es formen agregats directes amb graus de curvatura inferior, fins que a un valor de CPP igual a 1, l'agregat laminar és el més probable. De forma anàloga, les estructures inverses presenten valors de $CPP > 1$, valor que va augmentant a mesura que augmenta el grau de curvatura de l'agregat.

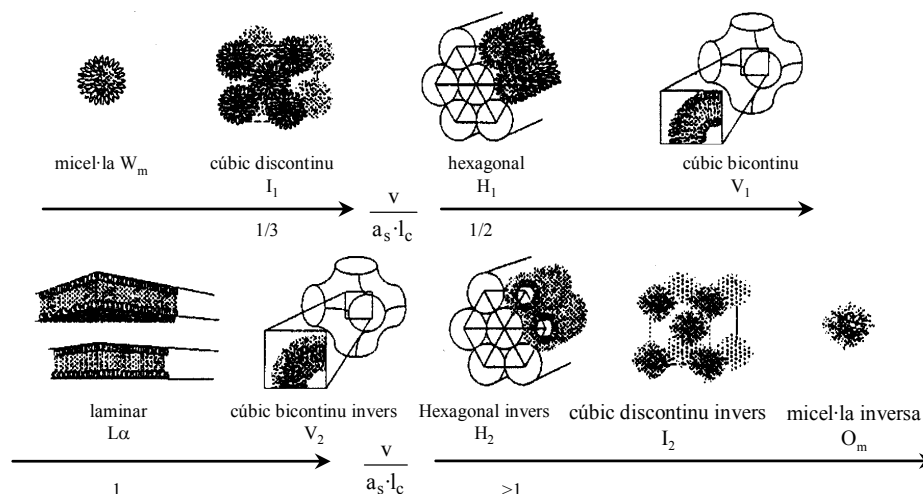


Figura 1.2-8 Ordenació dels diferents agregats tensioactius en funció dels valors de CPP que presenta cada estructura (Esquema de Kunieda et al.).

1.3. Formació de nano-emulsions

Un cop descrites les nano-emulsions, els tensioactius, i el comportament fàsic d'aquests compostos tensioactius que condueixen a l'estabilització de les nano-emulsions, es procedeix a descriure els mètodes utilitzats per a la seva formació. Com s'ha comentat en el primer apartat, en tractar-se les nano-emulsions de sistemes de no-equilibri, no es formen de manera espontània, fent-se necessària una aportació externa d'energia. Depenent de l'origen d'aquesta energia, es distingeixen dues grans categories de mètodes de formació: mètodes d'alta energia o de dispersió, que són els mètodes que utilitzen energia mecànica, és a dir, fonts externes d'energia, i mètodes de baixa energia o de condensació, que fan ús de l'energia química emmagatzemada en els components del sistema, és a dir, de fonts internes d'energia.

1.3.1. Mètodes de dispersió o d'alta energia

En els mètodes de dispersió o d'alta energia, l'emulsificació es produeix mitjançant l'aplicació d'energia mecànica a través d'homogeneïtzadors d'alta pressió, generadors d'ultrasons o agitadors d'alta cisalla [Walstra, 1996; Flourey, 2003; Landfester, 2004]. Durant el procés d'emulsificació, el trencament de les gotes sols es produeix si la força de deformació causada per l'energia mecànica aplicada al sistema excedeix la pressió de Laplace, p_L , (diferència entre la pressió a dins i a fora de la gota), que és la força interfacial que actua

contra la deformació de les gotes. L'Eq. 1.3-1 dona l'expressió de la pressió de Laplace assumint gotes esfèriques de radi r (sent γ la tensió interfacial):

$$p_L = \frac{2 \cdot \gamma}{r} \quad \text{Eq. 1.3-1}$$

D'aquesta equació es dedueix que com més petites siguin les gotes que es vulguin obtenir, més quantitat d'energia serà necessari aplicar al sistema.

Utilitzant aquests mètodes de dispersió, s'han preparat nano-emulsions de tipus O/W i W/O (descrites, aquestes darreres, per primer cop per Landfester et al. [Landfester et al., 2000]), estabilitzades tant per tensioactiu iònics com no-iònics. No obstant, degut a la gran quantitat d'energia que es necessita per a l'emulsificació, i degut a que la turbulència originada en el procés ocasiona una gran polidispersitat de les gotes obtingudes, cada cop s'utilitzen més els mètodes de baixa energia o de condensació per a la formació de nano-emulsions, els quals es defineixen tot seguit.

1.3.2. Mètodes de condensació o de baixa energia

Els mètodes de condensació o de baixa energia estan basats en la utilització de l'energia química emmagatzemada en els components del propi sistema per tal que es produeixi l'emulsificació [Shinoda and Saito, 1968].

En aquests mètodes, les nano-emulsions s'obtenen com a resultat dels canvis produïts en la curvatura natural dels tensioactius durant el procés d'emulsificació, degut a les transicions de fases que es produeixen. Per tal que tingui lloc l'emulsificació, el sistema es porta des d'una situació inicial de baixa energia a una situació de no-equilibri, en la qual l'energia lliure és major, mitjançant la variació de la temperatura i/o la composició. D'aquesta manera es poden distingir dos grans mètodes d'emulsificació de baixa energia: emulsificació a composició constant (Phase Inversion Temperature Method, PIT), i emulsificació a temperatura constant (Phase Inversion Composition Method, PIC).

El mètode de la temperatura d'inversió de fases (Phase Inversion Temperature Method, PIT) va ser introduït per Shinoda i Saito [Shinoda and Saito, 1968] únicament per a sistemes amb tensioactius no-iònics de tipus alcohol etoxilat, i es basa en els canvis de solubilitat que presenten les cadenes polioxietilenades d'aquests tensioactius amb la temperatura. El procediment consisteix en la preparació d'un sistema amb tensioactius no-iònics de tipus

alcohol etoxilat a la seva temperatura d'inversió de fases PIT [Shinoda and Kunieda, 1983], temperatura en la qual el sistema es troba en una fase en la que la pel·lícula de molècules tensioactives té curvatura plana, i a continuació s'efectua un canvi bruscat de temperatura per tal d'obtenir emulsions ultrafines. Així, si es refreda per sota del PIT s'obtenen nano-emulsions O/W (el tensioactiu adquireix un marcat caràcter hidrofílic degut a la hidratació de les cadenes polioxietilenades), [Morales et al., 2003; Morales et al., 2006; Izquierdo et al., 2002; Izquierdo et al., 2005; Forgiarini et al., 2001], mentre que si s'escalfa el sistema per sobre de la PIT, s'obtenen nano-emulsions W/O (el tensioactiu adquireix un marcat caràcter lipofílic degut a la deshidratació de les cadenes polioxietilenades).

Com ja s'ha dit, el mètode PIT només és aplicable a sistemes amb tensioactius no-iònics de tipus alcohol etoxilat, per la qual cosa no ha estat utilitzat en aquest treball, en el que es preparen nano-emulsions en sistemes amb tensioactius iònics. La raó per la qual no es pot aplicar el mètode PIT per a la preparació de nano-emulsions en sistemes amb tensioactiu iònic és que aquests tensioactius tenen una temperatura d'inversió de fases molt alta, degut al seu marcat caràcter hidrofílic. Per tal de preparar nano-emulsions en aquests tipus de sistemes, s'utilitza únicament el mètode d'emulsificació a temperatura constant (mètode PIC), que es descriu tot seguit.

El mètode d'emulsificació de baixa energia a temperatura constant (PIC) aprofita les transicions de fases que tenen lloc en anar canviant la composició del sistema durant el procés d'emulsificació a una temperatura fixa. El procediment consisteix en addicionar quantitats progressives d'un dels components (aigua/oli) a una mescla dels dos components restants (oli+tensioactiu / aigua+tensioactiu, respectivament). Així, per tal d'obtenir nano-emulsions de fase externa aquosa O/W, s'addiciona aigua a una mescla formada pel component oliós i el tensioactiu, aleshores l'estructura inicial W/O esdevé una estructura O/W per difusió del tensioactiu a la fase aquosa [Forgiarini et al., 2001; Forgiarini et al., 2002; Fernández et al., 2004; Sadurní et al., 2005; Izquierdo et al., 2004; Bouchemal et al., 2004]. Paral·lelament, s'obtenen nano-emulsions de fase externa oliosa W/O addicionant el component oliós a una mescla formada per aigua i els tensioactius. Aquests tipus de nano-emulsions W/O van ser descrites per primer cop per Usón [Usón et al., 2004], i posteriorment per Porras [Porras et al., 2004].

S'ha trobat que per tal d'obtenir nano-emulsions de petita mida de gota utilitzant el mètode PIC en sistemes amb tensioactius no-iònics de tipus alcohol etoxilat, durant el procés

d'emulsificació, i prop de la zona on es formen les nano-emulsions, tot l'oli, (per les nano-emulsions de fase externa aquosa O/W), o tota l'aigua, (per les nano-emulsions de fase externa oliosa W/O), s'han de trobar solubilitzats en una única fase, per exemple, de cristall líquid laminar $L\alpha$ [Forgiarini et al., 2001], independentment de si la fase de partida és una única fase o una regió multifàsica. Quan un excés d'aigua s'addiciona a la fase de cristall líquid laminar, l'augment en el grau d'hydratació de les cadenes polioxietilenades del tensioactiu alcohol etoxilat augmenta la seva curvatura, i, com a resultat, l'estructura plana de la fase laminar deixa de ser estable i es trenca en petites gotes. A l'equilibri, no es pot incorporar tot l'oli a l'interior de les petites gotes formades, i tampoc es poden formar més gotes, ja que el seu número està limitat per la quantitat de tensioactiu disponible. Aleshores, l'excés d'oli s'hauria de separar en una altra fase. No obstant, es poden obtenir petites gotes d'una certa estabilitat cinètica si s'utilitza el mètode PIC. En la fase laminar tot l'oli es troba íntimament incorporat al sistema. Quan s'addiciona un excés d'aigua, el cristall líquid es trenca, formant-se petites gotes de diàmetre similar a l'espessor de la capa hidrofòbica del cristall. Aquestes gotetes encapsulen l'oli, donant lloc, per tant, a la formació de la nano-emulsió. Les gotes són una mica més grans que les corresponents a l'equilibri, trobant-se la seva superfície sota pressió, degut a què la seva curvatura és una mica més petita que la curvatura espontània, i el sistema tendeix a la separació de fases. No obstant, la cinètica de desestabilització pot ser molt lenta, i fins i tot, en molts casos es pot arribar a considerar que el sistema es troba en un estat pseudo-estable. Una discussió similar es pot fer quan enlloc del mètode de baixa energia PIC, s'utilitza el mètode de baixa energia PIT [Morales et al., 2003].

La preparació de nano-emulsions estabilitzades per tensioactius iònics a través de mètodes de condensació gairebé no s'ha estudiat. En aquest cas, no es pot utilitzar el mètode PIT per canviar la curvatura del tensioactiu, ja que els canvis de temperatura no afecten el comportament dels tensioactius iònics. Pel que fa al mètode PIC, cal destacar els treballs realitzats per Taylor i Ottewill [Taylor and Ottewill, 1994] i Pons [Pons et al., 2003], en els que es preparen nano-emulsions en sistemes amb tensioactius iònics amb un alcohol com a cotensioactiu, per dilució d'una microemulsió de fase externa aquosa (O/W) amb un excés d'aigua. En aquest mètode, durant el procés de dilució l'alcohol que actua com a cotensioactiu experimenta un procés de difusió des de les gotes de microemulsió a la fase contínua aquosa, fet que causa un canvi en la curvatura del tensioactiu, i un dèficit de tensioactiu a la superfície de les gotes. Per tant, el sistema esdevé termodinàmicament inestable, i com a resultat s'obté la nano-emulsió. D'aquesta manera s'han format nano-emulsions d'un diàmetre de 10-20 nm

en el sistema iònic aigua / SDS – hexanol o pentanol / hidrocarbur. No obstant, únicament nano-emulsions altament diluïdes (al voltant del 98% d'aigua) presenten una certa estabilitat.

1.4. Estabilitat de les nano-emulsions

Degut a què les nano-emulsions són sistemes termodinàmicament inestables, tendeixen a la completa separació de fases. Aquest procés pot trigar des de segons si és molt ràpid, o fins a segles si és molt lent.

Existeixen quatre mecanismes pels quals es produeix la desestabilització de les emulsions: sedimentació o cremat, floculació, coalescència, i maduració d'Ostwald [Figura 1.4-1].

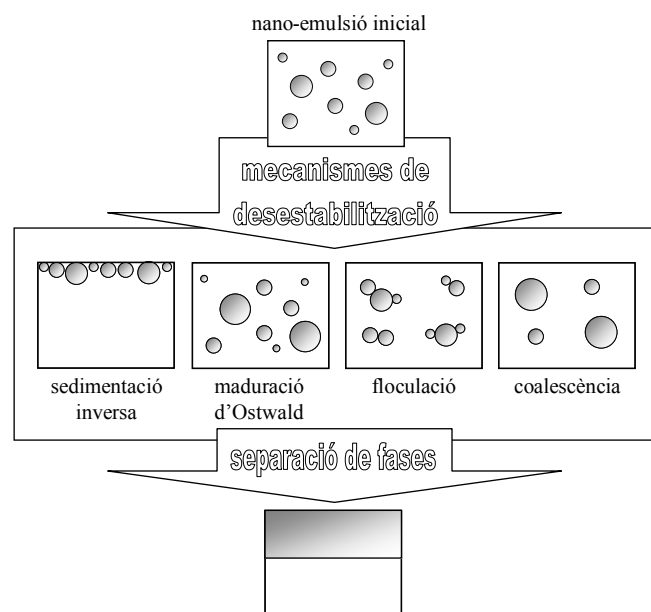


Figura 1.4-1 Principals mecanismes de desestabilització de les emulsions.

Aquests quatre mecanismes també es troben presents en la desestabilització de les nano-emulsions, encara que es considera que el principal mecanisme de desestabilització de les nano-emulsions és la maduració d'Ostwald. Els motius seran comentats tot seguit.

1.4.1. Sedimentació o cremat

La sedimentació o el cremat es produeix degut a la diferència de densitats entre la fase dispersa i la fase contínua [Tadros and Vicent, 1983]. La sedimentació consisteix en el moviment de les gotes de fase dispersa cap a la part inferior de la mostra, i el cremat o sedimentació inversa en el moviment de les gotes cap a la part superior. Es tracta de processos reversibles, en els quals la distribució inicial s'aconsegueix mitjançant l'agitació de la mostra. La velocitat de sedimentació ve descrita per la llei d'Stokes [Stokes, 1857] [Eq. 1.4-1],

$$v_s = \frac{2 \cdot r^2 \cdot (\rho_0 - \rho) \cdot g}{9 \cdot \eta} \quad \text{Eq. 1.4-1}$$

on r és el radi de les gotes, ρ la densitat de la fase dispersa, g l'acceleració de la gravetat, i ρ i η són la densitat i la viscositat de la fase contínua respectivament.

D'aquesta equació es pot deduir que la velocitat de sedimentació serà més petita com més petita sigui la diferència de densitats entre la fase dispersa i la fase contínua, com més petit sigui el radi de les gotes, o com més gran sigui la viscositat de la fase contínua.

No és d'esperar que les nano-emulsions es desestabilitzin per sedimentació degut a que el moviment brownià, i consegüentment la velocitat de difusió, és més gran que la velocitat de sedimentació deguda a la gravetat. Pràcticament, la sedimentació de gotes més petites d'1 μm és frenada pel seu gran coeficient de difusió.

1.4.2. Flocculació

La flocculació consisteix en l'agregació de les gotes sense trencar la pel·lícula interfacial que les separa, i per tant, mantenint la seva individualitat [Verwey et al., 1948; Tadros and Vicent, 1983]. Depenent de les forces d'atracció entre les gotes, la flocculació pot ser un procés reversible (forces d'atracció dèbils) o irreversible (forces d'atracció fortes).

La flocculació pot provocar sedimentació o cremat, ja que els floccs poden ser de mida molt gran, de manera que el moviment brownià ja no sigui superior a la velocitat de sedimentació produïda per la gravetat.

L'addició de tensioactiu iònic permet situar càrregues elèctriques a la superfície de les gotes, aconseguint, d'aquesta manera, estabilitzar el sistema degut a la repulsió electrostàtica originada entre elles.

No obstant, no està molt clar que les gotes d'una nano-emulsió puguin adherir-se i formar una pel·lícula plana [Solans et al., 2002]. D'una banda es podria pensar que sí, ja que degut a la petita mida de gota que presenten, la curvatura és molt gran i la pressió de Laplace s'oposa a la deformació, però per l'altra, cal considerar que el moviment brownià pot incrementar les col·lisions facilitant la deformació [Batchelor, 1976].

1.4.3. Coalescència

La coalescència consisteix en la fusió de diverses gotes per formar una sola gota de volum igual al volum de l'agregat. En aquest cas, a diferència de la floculació, es trenca la pel·lícula que separa les gotes, perdent aquestes la seva individualitat. Es tracta, doncs, d'un procés irreversible.

Per a sistemes concentrats s'ha posat de manifest que la coalescència segueix l'equació de Deminiere [Deminiere, 1998] [Eq. 1.4-2]

$$\frac{1}{r^2} = \frac{1}{r_0^2} - \frac{8\pi}{3} \omega t \quad \text{Eq. 1.4-2}$$

on r i r_0 són el radi mitjà de les gotes a temps t i a temps $t=0$ respectivament, i ω és la freqüència de ruptura per unitat de superfície de la pel·lícula interfacial. Per tant, la inversa del quadrat de la mida de les gotes és funció lineal del temps.

Diversos estudis realitzats sobre estabilitat de nano-emulsions descriuen la seva estabilitat respecte la coalescència [Taylor and Ottewill, 1994; Taylor, 1995; Katsumoto et al., 2000(a); Katsumoto et al., 2000(b); Suzuki et al., 1989]. Un d'aquests estudis suposa que les gotes de nano-emulsió es comporten com a esferes rígides [Katsumoto et al, 2000(a); Katsumoto et al, 2000(b)], la qual cosa fa que sigui impossible el trencament del film que les separa.

1.4.4. Maduració d'Ostwald

La maduració d'Ostwald, també anomenada difusió molecular, és un procés irreversible que es fonamenta en la polidispersitat que presenta tota nano-emulsió, i que consisteix en la difusió de fase dispersa de les gotes petites a les gotes més grans [Lifshitz and Slyozov, 1961]. Aquesta difusió ve regida per l'equació de Kelvin [Eq. 1.4-3] [Skinner and Sambles, 1972]:

$$c(r) = c_{\infty} \exp \frac{2 \cdot \gamma \cdot V_m}{r \cdot R \cdot T} \quad \text{Eq. 1.4-3}$$

on $c(r)$ és la solubilitat de la fase dispersa continguda en les gotes de radi r , c_{∞} és la solubilitat de la fase dispersa a una interfase plana, γ és la tensió interfacial entre les dues fases, V_m és el volum molar de la fase dispersa, R és la constant dels gasos, i T és la temperatura absoluta.

A partir de l'Eq. 1.4-3 es pot veure clarament que la solubilitat de la fase dispersa augmenta en disminuir la mida de gota. Com a conseqüència d'aquest augment de solubilitat, el material contingut dins de les gotes més petites tendeix a dissoldre's, i aleshores, el material dissolt difon a través de la fase contínua i recondensa en les gotes més grans, la qual cosa resulta en un augment de la mida de gota mitjana.

L'equació que descriu el procés de maduració d'Ostwald va ser donada per Lifshitz i Slezov [Lifshitz and Slyozov, 1961] i independentment per Wagner [Wagner, 1961], i es coneix com a teoria LSW. Segons aquesta teoria, la velocitat de maduració (ω) es pot obtenir a partir de l'Eq. 1.4-4:

$$\omega = \frac{dr_c^3}{dt} = \frac{8 c_{\infty} \cdot \gamma \cdot V_m \cdot D}{9 \rho \cdot R \cdot T} \quad \text{Eq. 1.4-4}$$

on r_c és el radi crític del sistema a un temps donat, ρ la densitat de la fase dispersa, i D el coeficient de difusió de la fase dispersa en la fase contínua. El radi crític és el radi d'una partícula que en un temps determinat ni creix ni disminueix de mida. Aquest radi anirà augmentant amb el temps com a conseqüència de la difusió de material de la fase dispersa de les gotes petites cap a les gotes grans [Eq. 1.4-3].

La teoria LSW prediu, doncs, una relació lineal entre r^3 i t , sent la pendent de la recta resultant la velocitat de maduració. En aquesta teoria s'assumeixen tres principis: que les gotes de la fase dispersa són esfèriques, que la distància entre les gotes és més gran que el seu diàmetre, i que la cinètica està controlada per la difusió molecular de la fase dispersa en la fase contínua.

Existeixen diverses publicacions en les que s'ha descrit que la maduració d'Ostwald és el principal mecanisme de desestabilització de les nano-emulsions [Taylor and Ottewill, 1994; Katsumoto, 2000; Izquierdo, 2002].

Per tal de disminuir la velocitat de maduració, es pot addicionar en el sistema una petita quantitat d'un segon component en la fase dispersa, que sigui totalment o parcialment insoluble en la fase contínua [Tadros et al., 2004]. En un dels sistemes estudiats en aquest treball, aigua / SDS-hexanol / dodecà, s'ha reduït la velocitat de maduració substituint part del dodecà que constitueix la fase dispersa per hexadecà (en l'apartat 4.1.3.3 es discutiran els motius que condueixen a aquesta disminució). Una altra manera de reduir la velocitat de maduració, publicada recentment, és l'addició d'un segon tensioactiu de tipus alcohol etoxilat en un sistema amb tensioactiu no-iònic del mateix nombre d'àtoms de carboni en la cadena alquíllica però amb un major grau d'etoxilació [Izquierdo, 2005].

1.5. Aplicacions de les nano-emulsions

Les nano-emulsions han anat incrementant el seu ús en diferents aplicacions degut a la seva característica mida de gota (en el rang 20 - 200 nm), transparència òptica, baixa viscositat, i alta estabilitat cinètica [Solans et al., 2005]. En aquest apartat es resumeixen algunes de les seves aplicacions més importants en els camps químic, farmacèutic i cosmètic.

-Aplicacions químiques: polimerització

La polimerització que té lloc en medi de nano-emulsió es coneix amb el nom de polimerització en miniemulsió, la principal aplicació de la qual és la preparació de nanopartícules polimèriques utilitzant un monòmer com a fase dispersa [El-Aasser et al., 1997; Antonietti and Landfester, 2002; Asua, 2002; Guyot et al., 2003; Pich et al., 2005]. La polimerització en mini-emulsió també s'utilitza per a la producció de làtxes de baixa viscositat i alt contingut en sòlids [Asua, 2002; Do Amaral et al., 2004], i en la síntesi específica d'aquelles partícules complexes que no es poden obtenir mitjançant els mètodes de polimerització clàssics [Liu et al., 2004; Zhang et al., 2005].

En comparació amb la polimerització en emulsió i en microemulsió, en la polimerització en miniemulsió el mecanisme predominant és la nucleació en la gota, possibilitant la conservació

de la seva mida i composició durant la formació de les partícules de làtex [Antonietti and Landfester, 2002]. D'aquesta manera les gotes de nano-emulsió es consideren petits nanoreactors.

Finalment, cal afegir que la polimerització en miniemulsió permet l'encapsulació de diferents substrats com drogues, perfums, i pigments [Erdem et al., 2000; Scott et al., 2005].

- Aplicacions cosmètiques

La baixa viscositat i transparència òptica de les nano-emulsions fan que tinguin un interès especial en cosmètica. En la literatura s'han descrit nano-emulsions pel seu ús en formulacions pel tractament del cabell [Douin and Cazin, 2001; Simmonet et al., 2000(a); Simmonet et al., 2000(b)], en maquillatge [Sonneville-Aubrun and Simmonet, 2000], en protectors solars [Fernández et al., 2000; Johncock, 2000; George et al., 2002], i en hidratants corporals [Simmonet et al., 2000(a); Simmonet et al., 2000(b); Jeong Su et al., 2003; Sonnevill-Aubrun, 2004]

Les nano-emulsions per aplicacions cosmètiques poden tenir principis actius solubilitzats tant en la fase oliosa com en l'aquosa (depenent de la seva naturalesa). Així, es poden solubilitzar principis actius amb acció hidratant i antioxidant (vitamina A, vitamina E, urea, α -hidroxiàcids), protectors solars (3-benzofenona, oxibenzona), coenzims antioxidants (coenzim Q10), despigmentants (5,15-diacetil-3-benzoilatirol), etc.

- Aplicacions farmacèutiques

En el camp farmacèutic, les nano-emulsions s'utilitzen com a sistemes d'administració de fàrmacs a través de diferents rutes sistèmiques: parenteral, oral, i tòpica, incloent aquesta darrera, les rutes cutània, transdèrmica, oftàlmica, rectal i nasal.

L'administració de nano-emulsions per via parenteral (injectable o intravenosa) és molt avantatjosa degut a la petita mida de gota de les nano-emulsions, inferior a 1 μm [Tamilvanan et al., 2005]. Aquest tipus de via s'utilitza per a diferents propòsits, tals com nutricional (administració de grasses, carbohidrats, vitamines, etc.), per a l'alliberació controlada de principis actius, per a l'alliberació de principis actius directament a òrgans específics del cos,

per a l'alliberació de vacunes, i com a portadors de gens [Pan et al., 2003; Tamilvanan et al., 2004].

El benefici de les nano-emulsions en l'administració oral de principis actius s'ha manifestat en una alta absorció en el tracte gastrointestinal, absorció que augmenta en disminuir la mida de gota [Nicolaos et al., 2003, Smidt et al., 2004].

Pel que fa a l'administració tòpica, cal destacar les formulacions per a la pell [Schwarz et al., 1995, Amselem and Friedman, 1998; Wu et al., 2001(a); Wu et al., 2001(b); Fang et al., 2004], els ulls [Sznitowska et al., 1999; Muchtar et al., 1997], l'anus [Gajewska et al., 2001] i les cavitats nasals [Ko et al., 1998].

