



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

## **6. Bibliografia**

---



- Amselem, S., Friedman, D., , *Submicron emulsions as drug carriers for topical administration*. Harwood Academic Publishers: London, **1998**; p 153-173.
- Antonietti, M.; Landfester, K., Polyreactions in miniemulsions. *Progress in Polymer Science* **2002**, 27, (4), 689-757.
- Asua, J. M., Miniemulsion polymerization. *Progress in Polymer Science* **2002**, 27, (7), 1283-1346.
- Barnes, H.A., Hutton, J.F., Walters, K., *An introduction to rheology*, **1989**, Elsevier.
- Batchelor, G. K., Brownian Diffusion of Particles with Hydrodynamic Interaction. *Journal of Fluid Mechanics* **1976**, 74, (Mar9), 1-29.
- Becher, P., In *Encyclopedia of emulsion technology*, Becher, P., Ed. Marcel Dekker: New York, **1983**; Vol. 1, pp 1-56.
- Beck, R.; Gradzielski, M.; Horbaschek, K.; Shah, S. S.; Hoffmann, H.; Strunz, P., Phase behavior, structure, and physical properties of the quaternary system tetradecyldimethylamine oxide, HCl, 1-hexanol, and water. *Journal of Colloid and Interface Science* **2000**, 221, (2), 200-209.
- Benita, S., *Submicron emulsions in drug targetting and delivery*. Harwood Academic Publishers: Amsterdam, **1998**; Vol. 9.
- Benita, S.; Levy, M. Y., Submicron Emulsions as Colloidal Drug Carriers for Intravenous Administration - Comprehensive Physicochemical Characterization. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1993**, 82, (11), 1069-1079.
- Berne, B., Pecora, R., *Dynamic Light Scattering*, John Wiley and Sons, **1976**, New York.
- Berret, J. F.; Appell, J.; Porte, G., Linear Rheology of Entangled Wormlike Micelles. *Langmuir* **1993**, 9, (11), 2851-2854.
- Bird B.R., Stewart W.E., Lightfoot E.N., *Fenómenos de Transporte*, **1964**, Ed. Reverté. Barcelona.
- Bouchemal, K.; Briancon, S.; Perrier, E.; Fessi, H., Nano-emulsion formulation using spontaneous emulsification: solvent, oil and surfactant optimisation. *International Journal of Pharmaceutics* **2004**, 280, (1-2), 241-251.
- Box, G.E.P., Hunter, W.G., Hunter, S.J., *Estadística para experimentadores*, Ed. Reverté, S.A., Barcelona, **1989**
- Cates, M. E., Dynamics of Living Polymers and Flexible Surfactant Micelles - Scaling Laws for Dilution. *Journal De Physique* **1988**, 49, (9), 1593-1600.
- Cates, M. E., Nonlinear Viscoelasticity of Wormlike Micelles (and Other Reversibly Breakable Polymers). *Journal of Physical Chemistry* **1990**, 94, (1), 371-375.

- Cates, M. E., Reptation of Living Polymers - Dynamics of Entangled Polymers in the Presence of Reversible Chain-Scission Reactions. *Macromolecules* **1987**, 20, (9), 2289-2296.
- Clausse M., Nicolas Morgantini L., Zradba A., and D. Touraud. Water/ionic surfactant/alkanol/hydrocarbon systems: Influence of certain constitution and composition parameters upon the realms-of-existence and transport properties of microemulsion-type media. In: Rosano HL, Clausse M, eds. *Microemulsion Systems*. New York, NY: Marcel Dekker; **1987**.
- Danielsson, I.; Lindman, B., The Definition of Micro-Emulsion. *Colloids and Surfaces* **1981**, 3, (4), 391-392.
- Deminere, B.; Colin, A.; Calderon, F. L.; Bibette, J., Coarsening due to coalescence and life-time of concentrated emulsions. *Comptes Rendus De L Academie Des Sciences Serie Ii Fascicule C-Chimie* **1998**, 1, (3), 163-165.
- Do Amaral, M.; Asua, J. M., Synthesis of large, high-solid-content latexes by miniemulsion polymerization. *Journal of Polymer Science Part a-Polymer Chemistry* **2004**, 42, (17), 4222-4227.
- Douin, V.; Cazin, B.; Decoster, S. L'Oreal S.A. **2001**.
- Eckwall P., Chistyakov I., Skoulios A., Smith G.W., Kléman M., *Advances in Liquid Crystals*, Academic Press, New York, **1975**.
- El-Aasser, M. S., Miller, C.M., *Preparation of latexes using miniemulsions*. Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, **1997**; p 109-126.
- El-Aasser, M. S.; Lack, C. D.; Vanderhoff, J. W.; Fowkes, F. M., The Miniemulsification Process - Different Form of Spontaneous Emulsification. *Colloids and Surfaces* **1988**, 29, (1), 103-118.
- Erdem, B.; Sudol, E. D.; Dimonie, V. L.; El-Aasser, M. S., Encapsulation of inorganic particles via miniemulsion polymerization. *Macromolecular Symposia* **2000**, 155, 181-198.
- Evans, D.F. and Wennerström, H., In *The Colloidal Domain where Physics, Chemistry, Biology and Technology Meet*, VCH Publishers Inc., New York, **1994**.
- Fang, J. Y.; Leu, Y. L.; Chang, C. C.; Lin, C. H.; Tsai, Y. H., Lipid nano/submicron emulsions as vehicles for topical flurbiprofen delivery. *Drug Delivery* **2004**, 11, (2), 97-105.
- Ferguson, J. and Kembrowski, Z., *Applied fluid rheology*, **1991**, Elsevier Applied Science.
- Fernández, C.; Marti-Mestres, G.; Ramos, J.; Maillols, H., LC analysis of benzophenone-3: II application to determination of 'in vitro' and 'in vivo' skin penetration from solvents, coarse and submicron emulsions. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2000**, 24, (1), 155-165.

- Fernández, P.; Andre, V.; Rieger, J.; Kuhnle, A., Nano-emulsion formation by emulsion phase inversion. *Colloids and Surfaces a-Physicochemical and Engineering Aspects* **2004**, 251, (1-3), 53-58.
- Ferry, J., Viscoelastic properties of polymers, John Wiley and Sons, **1980**, New York, 3rd edition.
- Finsy, R., Particle Sizing by Quasi-Elastic Light-Scattering. *Advances in Colloid and Interface Science* **1994**, 52, 79-143.
- Floury, J.; Desrumaux, A.; Axelos, M. A. V.; Legrand, J., Effect of high pressure homogenisation on methylcellulose as food emulsifier. *Journal of Food Engineering* **2003**, 58, (3), 227-238.
- Forgiarini, A.; Esquena, J.; Gonzalez, C.; Solans, C., Formation of nano-emulsions by low-energy emulsification methods at constant temperature. *Langmuir* **2001**, 17, (7), 2076-2083.
- Forgiarini, A.; Esquena, J.; Gonzalez, C.; Solans, C., The relation between phase behavior and formation of narrow size distribution W/O emulsions. *Journal of Dispersion Science and Technology* **2002**, 23, (1-3), 209-217.
- Gajewska, M.; Sznitowska, M.; Janicki, S., Diazepam submicron emulsions containing soya-bean oil and intended for oral or rectal delivery. *Pharmazie* **2001**, 56, (3), 220-222.
- Galindo-Rodriguez, S. A.; Puel, F.; Briancon, S.; Allemann, E.; Doelker, E.; Fessi, H., Comparative scale-up of three methods for producing ibuprofen-loaded nanoparticles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2005**, 25, (4-5), 357-367.
- George, L., Tadlock, C.C., Tsohis, P.J., Balian, R.J. **2002**.
- Guyot, A.; Graillat, C.; Favero, C., Anionic surfmers in mini-emulsion polymerisation. *C R Chimie* **2003**, 6, 1319-1327.
- H. Kunieda, K. Aramaki, T. Izawa, H. Kabir, K. Sakamoto and K. Watanabe, Dye method to identify the types of cubic phases, *J. Oleo Sci.*, **2003**, 52, 429-432.
- Hoffmann, H.; Thunig, C.; Miller, D., Vesicle phases from N-methyl-N-alkanoylglucamin and various co-surfactants. *Colloids and Surfaces a-Physicochemical and Engineering Aspects* **2002**, 210, (2-3), 147-158.
- Horbaschek, K.; Hoffmann, H.; Thunig, C., Formation and properties of lamellar phases in systems of cationic surfactants and hydroxy-naphthoate. *Journal of Colloid and Interface Science* **1998**, 206, (2), 439-456.
- Israelachvili, J. N.; Mitchell, D. J.; Ninham, B. W., Theory of Self-Assembly of Hydrocarbon Amphiphiles into Micelles and Bilayers. *Journal of the Chemical Society-Faraday Transactions II* **1976**, 72, 1525-1568.

- Izquierdo, P.; Esquena, J.; Tadros, T. F.; Dederen, C.; Garcia, M. J.; Azemar, N.; Solans, C., Formation and stability of nano-emulsions prepared using the phase inversion temperature method. *Langmuir* **2002**, 18, (1), 26-30.
- Izquierdo, P.; Esquena, J.; Tadros, T. F.; Dederen, J. C.; Feng, J.; Garcia-Celma, M. J.; Azemar, N.; Solans, C., Phase Behavior and nano-emulsion formation by the phase inversion temperature method. *Langmuir* **2004**, 20, (16), 6594-6598.
- Izquierdo, P.; Feng, J.; Esquena, J.; Tadros, T. F.; Dederen, J. C.; Garcia, M. J.; Azemar, N.; Solans, C., The influence of surfactant mixing ratio on nano-emulsion formation by the pit method. *Journal of Colloid and Interface Science* **2005**, 285, (1), 388-394.
- Jeong Su, J. S., K., Young Dae, K., Geun, P., **2003**.
- Johncock, W., Formulation of sunscreens. Favorable and unfavorable interactions *Cosmet. Technol.* **2000**, 3, (5), 25-31.
- Kanei, N.; Tamura, Y.; Kunieda, H., Effect of types of perfume compounds on the hydrophile-lipophile balance temperature. *Journal of Colloid and Interface Science* **1999**, 218, (1), 13-22.
- Katsumoto, Y.; Ushiki, H.; Graciaa, A.; Lachaise, J., Evolutionary behaviour of miniemulsion phases: I. Hard sphere interaction and bound water on miniemulsion droplets. *Journal of Physics-Condensed Matter* **2000 (a)**, 12, (3), 249-264.
- Katsumoto, Y.; Ushiki, H.; Mendiboure, B.; Graciaa, A.; Lachaise, J., Evolutionary behaviour of miniemulsion phases: II. Growth mechanism of miniemulsion droplets. *Journal of Physics-Condensed Matter* **2000 (b)**, 12, (15), 3569-3583.
- Ko, K. T.; Needham, T. E.; Zia, H., Emulsion formulations of testosterone for nasal administration. *Journal of Microencapsulation* **1998**, 15, (2), 197-205.
- Kunieda, H., Aramaki, K., Ikawa, T., Kabir, M.H., Sakamoto, K., and Watanabe, K., *Journal of oleo science*, **2003**, vol. 52, No. 8, 429-432.
- Kunieda, H.; Ozawa, K.; Huang, K. L., Effect of oil on the surfactant molecular curvatures in liquid crystals. *Journal of Physical Chemistry B* **1998**, 102, (5), 831-838.
- Kunieda, H.; Rajagopalan, V.; Kimura, E.; Solans, C., Nonequilibrium Structure of Water-in-Oil Gel Emulsions. *Langmuir* **1994**, 10, (8), 2570-2577.
- Lachampt, F. and Vila, R. M., *Parf. Cosm. Sav.*, **1969**, 12, 239-251.
- Lachampt, F. and Vila, R.M., *Parf. Cosm. Sav.*, **1967**, 10, 372-382.
- Landfester, K.; Eisenblatter, J.; Rothe, R., Preparation of polymerizable miniemulsions by ultrasonication. *Jct Research* **2004**, 1, (1), 65-68.

- Landfester, K.; Willert, M.; Antonietti, M., Preparation of polymer particles in nonaqueous direct and inverse miniemulsions. *Macromolecules* **2000**, 33, (7), 2370-2376.
- Levin, M., *Introduction in Pharmaceutical Process Scale-up*, **2002**, Marcel-Dekker, New York.
- Lifshitz, I. M.; Slyozov, V. V., The Kinetics of Precipitation from Supersaturated Solid Solutions. *Journal of Physics and Chemistry of Solids* **1961**, 19, (1-2), 35-50.
- Liu, X. Q.; Guan, Y. P.; Ma, Z. Y.; Liu, H. Z., Surface modification and characterization of magnetic polymer nanospheres prepared by miniemulsion polymerization. *Langmuir* **2004**, 20, (23), 10278-10282.
- Lopez, O.; de la Maza, A.; Coderch, L.; Lopez-Iglesias, C.; Wehrli, E.; Parra, J. L., Direct formation of mixed micelles in the solubilization of phospholipid liposomes by Triton X-100. *Febs Letters* **1998**, 426, (3), 314-318.
- Massumi, A., Najafi, N.M., Barzegari, H., Speciation of Cr(VI)/Cr(III) in environmental waters by fluorimetric method using central composite, full and fractional factorial design. *Microchemical journal* **2002**, 72, 93-101.
- Montgomery, DC., *Design and Analysis of Experiments*. 5th ed. New York: John Wiley and Sons Inc., **2001**
- Morales, D.; Gutierrez, J. M.; Garcia-Celma, M. J.; Solans, Y. C., A study of the relation between bicontinuous microemulsions and oil/water nano-emulsion formation. *Langmuir* **2003**, 19, (18), 7196-7200.
- Morales, D.; Solans, C.; Gutierrez, J. M.; Garcia-Celma, M. J.; Olsson, U., Oil/water droplet formation by temperature change in the water/C16E6/mineral oil system. *Langmuir* **2006**, 22, (7), 3014-3020.
- Mu, J. H.; Li, G. Z., The formation of wormlike micelles in anionic surfactant aqueous solutions in the presence of bivalent counterion. *Chemical Physics Letters* **2001**, 345, (1-2), 100-104.
- Mu, J. H.; Li, G. Z.; Wang, Z. W., Effect of surfactant concentration on the formation and viscoelasticity of anionic wormlike micelle by the methods of rheology and freeze-fracture TEM. *Rheologica Acta* **2002**, 41, (6), 493-499.
- Muchtar, S.; Abdulrazik, M.; FruchtPery, J.; Benita, S., Ex-vivo permeation study of indomethacin from a submicron emulsion through albino rabbit cornea. *Journal of Controlled Release* **1997**, 44, (1), 55-64.
- Nakajima, H., *Microemulsions in cosmetics*. Marcel dekker: New York, **1997**; p 175-197.
- Nicolaos, G.; Crauste-Manciet, S.; Farinotti, R.; Brossard, D., Improvement of cefpodoxime proxetil oral absorption in rats by an oil-in-water submicron emulsion. *International Journal of Pharmaceutics* **2003**, 263, (1-2), 165-171.



- Pan, G. L.; Shower, M.; Oie, S.; Lu, D. R., In vitro gene transfection in human glioma cells using a novel and less cytotoxic artificial lipoprotein delivery system. *Pharmaceutical Research* **2003**, 20, (5), 738-744.
- Pich, A.; Datta, S.; H.-J.P., M. A.; Engelbrecht, L., Polymeric particles prepared with fluorinated surfmer. *Polymer* **2005**, 46, 1323-1330.
- Pons, R.; Carrera, I.; Caelles, J.; Rouch, J.; Panizza, P., Formation and properties of miniemulsions formed by microemulsions dilution. *Advances in Colloid and Interface Science* **2003**, 106, 129-146.
- Porras, M.; Solans, C.; Gonzalez, C.; Martinez, A.; Guinart, A.; Gutierrez, J. M., Studies of formation of W/O nano-emulsions. *Colloids and Surfaces a-Physicochemical and Engineering Aspects* **2004**, 249, (1-3), 115-118.
- Prado, C.; Garrido, J.; Periago, J. F., Urinary benzene determination by SPME/GC-MS - A study of variables by fractional factorial design and response surface methodology. *Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences* **2004**, 804, (2), 255-261.
- Provencher, S. W., A Constrained Regularization Method for Inverting Data Represented by Linear Algebraic or Integral-Equations. *Computer Physics Communications* **1982(b)**, 27, (3), 213-227.
- Provencher, S. W., Contin - a General-Purpose Constrained Regularization Program for Inverting Noisy Linear Algebraic and Integral-Equations. *Computer Physics Communications* **1982(a)**, 27, (3), 229-242.
- Ramonedá M., Gutiérrez J.M., *Caracterització i optimització d'un emulsificador en funció de l'aplicació final*, **2003**, TFC Enginyeria Química (UB).
- Ravikumar, K.; Ramalingam, S.; Krishnan, S.; Balu, K., Application of response surface methodology to optimize the process variables for Reactive Red and Acid Brown dye removal using a novel adsorbent. *Dyes and Pigments* **2006**, 70, (1), 18-26.
- Rodríguez, C.; Acharya, D. P.; Maestro, A.; Hattori, K.; Aramaki, K.; Kunieda, H., Effect of nonionic head group size on the formation of worm-like micelles in mixed nonionic/cationic surfactant aqueous systems. *Journal of Chemical Engineering of Japan* **2004**, 37, (5), 622-629.
- Rosano, H. L.; Lan, T.; Weiss, A.; Whittam, J. H.; Gerbacia, W. E. F., Unstable Micro-Emulsions. *Journal of Physical Chemistry* **1981**, 85, (5), 468-473.
- Rosen, M.J., *Surfactants and Interfacial Phenomena*, Wiley and Sons, Inc., New York, **1978**.

- Rosevear, F. B., Liquid Crystals - Mesomorphic Phases of Surfactant Compositions. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists* **1968**, 19, (9), 581-&.
- Sadurni, N.; Solans, C.; Azemar, N.; Garcia-Celma, M. J., Studies on the formation of O/W nano-emulsions, by low-energy emulsification methods, suitable for pharmaceutical applications. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2005**, 26, (5), 438-445.
- Schulman, J. H.; Stoeckenius, W.; Prince, L. M., Mechanism of Formation and Structure of Micro Emulsions by Electron Microscopy. *Journal of Physical Chemistry* **1959**, 63, (10), 1677-1680.
- Schwarz, J. S., Weisspapir, M.R., Friedman, D.I., Enhanced transdermal delivery of diazepam by submicron emulsion (SME) creams. *Pharmac. Res.* **1995**, 12, 687-692.
- Scott, C.; Wu, D.; Ho, C. C.; Co, C. C., Liquid-core capsules via interfacial polymerization: A free-radical analogy of the nylon rope trick. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127, (12), 4160-4161.
- Scriven, L. E., Equilibrium Bicontinuous Structure. *Nature* **1976**, 263, (5573), 123-125.
- Scriven, L. E., in Micellization, *Solubilization and Microemulsions*, Mittal, K.L. (ed.), Plenum Press, New York, **1977**, vol. II, pp. 877-893.
- Shinoda, K., Kunieda, H., Phase properties of emulsions: PIT and HLB. In *Encyclopedia of emulsion technology*, Becher, P., Ed. Marcel Dekker: New York, **1983**; Vol. 1, pp 337-367.
- Shinoda, K.; Saito, H., Effect of Temperature on Phase Equilibria and Types of Dispersions of Ternary System Composed of Water Cyclohexane and Nonionic Surfactant. *Journal of Colloid and Interface Science* **1968**, 26, (1), 70-&.
- Simmonet, J. T., Legret, S., Sonneville-Aubrun, O. L'Oreal S.A. **2000(a)**.
- Simmonet, J. T., Sonneville-Aubrun, O., Legret, S. L'Oreal S.A. **2000(b)**.
- Skinner, L. M., Sambles J. R. , *Aerosol Sci.* **1972**, 3, 199.
- Smidt, P. C., Campanero, M.A., Troconiz, I.F., Intestinal absorption of penclomedine from lipid vehicles in the conscious rat: contribution of emulsification versus digestibility. *Int. J. Pharm.* **2004**, 270, ((1-2)), 109-118.
- Solans, C., Esquena, J., Forgiarini, A., Morales, D., Usón, N., Izquierdo, P., et al., *Nano-emulsions: formation and properties*. Marcel Dekker: New York, **2002**; p 525-554.
- Solans, C.; Izquierdo, P.; Nolla, J.; Azemar, N.; Garcia-Celma, M. J., Nano-emulsions. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* **2005**, 10, (3-4), 102-110.
- Sole, I.; Maestro, A.; Gonzalez, C.; Solans, C.; Gutierrez, J. M., Optimization of nano-emulsion preparation by low-energy methods in an ionic surfactant system. *Langmuir* **2006**, 22, (20), 8326-8332.

- Sonneville-Aubrun, O., Simmonet, J.T., Legreg, S. **2000**.
- Sonneville-Aubrun, O.; Simmonet, J. T.; L'Alloret, F., Nanoemulsions: a new vehicle for skincare products. *Advances in Colloid and Interface Science* **2004**, 108-09, 145-149.
- Stokes, G., *Phylos. Mag.* **1857**, 1, 337.
- Sudol, E. D., El-Aasser, M.S., *Emulsion polymerization and emulsion polymers*. John Wiley & Sons: Chichester (UK), 1997; p 700-722.
- Suzuki, T.; Takei, H.; Yamazaki, S., Formation of Fine 3-Phase Emulsions by the Liquid-Crystal Emulsification Method with Arginine Beta-Branched Monoalkyl Phosphate. *Journal of Colloid and Interface Science* **1989**, 129, (2), 491-500.
- Sznitowska, M.; Zurowska-Pryczkowska, K.; Janicki, S.; Jarvinen, T., Miotic effect and irritation potential of pilocarpine prodrug incorporated into a submicron emulsion vehicle. *International Journal of Pharmaceutics* **1999**, 184, (1), 115-120.
- Tadros, T., Vicent, B., In *Encyclopedia of emulsion technology*, Becher, P., Ed. Marcel Dekker: New York, 1983; Vol. 1, pp 1-56.
- Tadros, T.; Izquierdo, R.; Esquena, J.; Solans, C., Formation and stability of nano-emulsions. *Advances in Colloid and Interface Science* **2004**, 108-09, 303-318.
- Taha, E. I.; Samy, A. M.; Kassem, A. A.; Khan, M. A., Response surface methodology for the development of self-nanoemulsified drug delivery system (SNEDDS) of all-trans-retinol acetate. *Pharmaceutical Development and Technology* **2005**, 10, (3), 363-370.
- Tamilvanan, S., Oil-in-water lipid emulsions: implications for parenteral and ocular delivering systems. *Progress in Lipid Research* **2004**, 43, (6), 489-533.
- Tamilvanan, S.; Schmidt, S.; Muller, R. H.; Benita, S., In vitro adsorption of plasma proteins onto the surface (charges) modified-submicron emulsions for intravenous administration. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2005**, 59, (1), 1-7.
- Tanford, C., Micelle Shape and Size. *Journal of Physical Chemistry* **1972**, 76, (21), 3020-&.
- Taylor P., Ostwald ripening in emulsions. *Colloids and surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 1995, 99, 175-185.
- Taylor, P.; Ottewill, R. H., The Formation and Aging Rates of Oil-in-Water Miniemulsions. *Colloids and Surfaces a-Physicochemical and Engineering Aspects* **1994**, 88, (2-3), 303-316.
- Ugelstad, J.; Elaasser, M. S.; Vanderho.Jw, Emulsion Polymerization - Initiation of Polymerization in Monomer Droplets. *Journal of Polymer Science Part C-Polymer Letters* **1973**, 11, (8), 503-513.

- Uson, N.; Garcia, M. J.; Solans, C., Formation of water-in-oil (W/O) nano-emulsions in a water/mixed non-ionic surfactant/oil systems prepared by a low-energy emulsification method. *Colloids and Surfaces a-Physicochemical and Engineering Aspects* **2004**, 250, (1-3), 415-421.
- Verwey, E. J. W., Overbeek, J. Th. G., *Theory of the Stability of Lyophobic Colloids*. Amsterdam, 1948.
- Wadle, A.; Forster, T.; Vonrybinski, W., Influence of the Microemulsion Phase-Structure on the Phase Inversion Temperature Emulsification of Polar Oils. *Colloids and Surfaces a-Physicochemical and Engineering Aspects* **1993**, 76, 51-57.
- Wagner, C., Theorie der Alterung von Niederchlagen durch Umlosen (Ostwald-Reifung). *Z Elektrochem* **1961**, 65, 581-591.
- Walstra, P., Emulsion stability. In *Encyclopedia of emulsion technology*, Becher, P., Ed. Marcel Dekker: New York, 1996; pp 1-62.
- Watanabe, K., Masuda, M., Nakamura, K., Inada, T., Noda, A., Yanagida, T., and Yanaki, T., Proceedings of the 22nd IFSCC Congress, Edinburgh, **2002**, No. 188-229, 84-98.
- Watanabe, K.; Nakama, Y.; Yanaki, T.; Thunig, C.; Horbachek, K.; Hoffmann, H., Cubic phase prepared in an anionic/amphoteric surfactant/oleic acid/decane/water system and the relationship with the neighboring phase. *Langmuir* **2004**, 20, (7), 2607-2613.
- Wu, H. L.; Ramachandran, C.; Bielinska, A. U.; Kingzett, K.; Sun, R.; Weiner, N. D.; Roessler, B. J., Topical transfection using plasmid DNA in a water-in-oil nanoemulsion. *International Journal of Pharmaceutics* **2001 (a)**, 221, (1-2), 23-34.
- Wu, H. L.; Ramachandran, C.; Weiner, N. D.; Roessler, B. J., Topical transport of hydrophilic compounds using water-in-oil nanoemulsions. *International Journal of Pharmaceutics* **2001 (b)**, 220, (1-2), 63-75.
- Zhang, S. W.; Zhou, S. X.; Weng, Y. M.; Wu, L. M., Synthesis of SiO<sub>2</sub>/polystyrene nanocomposite particles via miniemulsion polymerization. *Langmuir* **2005**, 21, (6), 2124-2128.



## **7. Índex de figures i taules**

---



## 7.1. Índex de figures

Figura 1.2-1 Representació esquemàtica d'una molècula de tensioactiu .....	4
Figura 1.2-2 Estructura d'una micel·la cuc (a), i xarxa resultant de l'entrecruament entre diverses micel·les cuc (b).....	6
Figura 1.2-3 Estructura de les microemulsions inverses (a), bicontínues (b) i directes (c).....	7
Figura 1.2-4 Estructura d'un cristall líquid laminar. ....	9
Figura 1.2-5 Estructura d'un cristall líquid hexagonal directe $H_1$ (a), i d'un cristall líquid hexagonal invers $H_2$ (b). ....	9
Figura 1.2-6 Estructura esquemàtica de les fases cúbiques $I_1$ , $I_2$ , $V_1$ i $V_2$ . ....	10
Figura 1.2-7 Esquema de la representació gràfica d'un diagrama de fases mitjançant el triangle equilàter. ....	11
Figura 1.2-8 Ordenació dels diferents agregats tensioactius en funció dels valors de CPP que presenta cada estructura (Esquema de Kunieda et al.).....	13
Figura 1.4-1 Principals mecanismes de desestabilització de les emulsions. ....	17
Figura 3.3-1 Procés dut a terme en la tècnica de criofractura .....	39
Figura 3.3-2 Estructura d'un cristall líquid laminar amb els seus paràmetres estructurals .....	40
Figura 3.3-3 Estructura d'un cristall líquid hexagonal directe amb els seus paràmetres estructurals. ....	42
Figura 3.3-4 Relacions entre pics de difracció que permeten distingir entre els diferents tipus de cristalls líquids cúbics.....	43
Figura 3.3-5 Estructura d'un cristall cúbic centrat al cos amb els seus paràmetres estructurals. ....	43
Figura 3.3-6 Mètodes d'emulsificació utilitzats en el sistema aigua / SDS / dodecà (utilitzant hexanol o pentanol com a cotensioactius).....	47
Figura 3.3-7 Dispositius utilitzats per a l'emulsificació en el sistema aigua / oleat de potassi - àcid oleic - $C_{12}E_{10}$ / hexadecà (a), i en el sistema aigua / clorur d'oleilamina - oleilamina - $C_{12}E_{10}$ / hexadecà (b).....	47
Figura 3.3-8 Representació d'un sistema en estudi en un Disseny Experimental: variables (x), respostes (y). ....	50
Figura 3.3-9 Disseny d'experiments. Disseny Central Compost per a dues variables $x_1$ i $x_2$ .....	52
Figura 4.1-1 Diagrames de fases dels sistemes aigua / SDS / dodecà utilitzant com a cotensioactiu hexanol (a) o pentanol (b). Les línies discontinües vermelles corresponen als camins amb relació O/T constant al llarg dels quals s'han realitzat les mesures conductimètriques que es presenten en l'apartat 4.1.2.2. <i>Diagrames ja publicats per Clause [Clause et al., 1987]....</i>	62



Figura 4.1-2 Mesures de conductivitat al llarg dels camins amb relació O/T constant mostrats a la Figura 4.1-1 a diferents concentracions d'aigua, utilitzant com a cotensioactius hexanol o pentanol.....	63
Figura 4.1-3 Camins d'emulsificació seguits en la preparació de nano-emulsions en el sistema aigua / SDS - hexanol / dodecà. La concentració final d'aigua ha estat del 98% en tots els experiments.....	64
Figura 4.1-4 Anàlisi pel mètode contin i pel mètode dels cumulants de les mides de gota de les nano-emulsions obtingudes mitjançant els diferents mètodes d'emulsificació citats, partint de les concentracions Om2 i Wm2 (a), Om3 i Wm3 (b), Om4 i Wm4 (c), Om5 i Wm5 (d).....	65
Figura 4.1-5 Distribucions de mida de gota obtingudes partint de les concentracions indicades com a Wm3 (a) i Om3 (b) a la Figura 4.1-3.....	67
Figura 4.1-6 Aspecte visual que presenta la nano-emulsió preparada per addició d'aigua de cop a la microemulsió de composició Wm3, un cop preparada (a), i al cap d'1h (b), 4h (c), 8h (d) i un dia (e).....	68
Figura 4.1-7 Variació de $r^3$ amb el temps de les nano-emulsions obtingudes partint de la composició Wm3.....	69
Figura 4.1-8 Evolució de la mida de gota amb el temps de les nano-emulsions formades en el sistema aigua / SDS / dodecà utilitzant hexanol com a cotensioactiu, quan tota la fase dispersa és dodecà (0% d'hexadecà), amb un 20% d'hexadecà, amb un 40% d'hexadecà, i quan tota la fase dispersa és hexadecà.....	69
Figura 4.1-9 Ajust a l'equació de maduració d'Ostwald de les nano-emulsions formades en el sistema aigua / SDS / dodecà amb hexanol com a cotensioactiu, quan tota la fase dispersa és dodecà (0% d'hexadecà), amb un 20% d'hexadecà, amb un 40% d'hexadecà, i quan tota la fase dispersa és hexadecà.....	70
Figura 4.1-10 Evolució de la mida de gota amb el temps (a), i ajust a l'equació de maduració d'Ostwald (b) de les nano-emulsions obtingudes en el sistema aigua / SDS / dodecà, quan s'utilitza com a cotensioactiu hexanol ( $\square$ ) o pentanol ( $\Delta$ ).....	72
Figura 4.2-1 Representació gràfica en 3 dimensions en la qual es mostren les relacions àcid oleic/C <sub>12</sub> E <sub>10</sub> per a les quals s'han determinat les fases en equilibri: 20/80, 30/70, 40/60 i 50/50.....	77
Figura 4.2-2 Fases en equilibri en el sistema aigua / oleat de potassi - àcid oleic - C <sub>12</sub> E <sub>10</sub> / hexadecà, en el rang de relacions O/T de 30/70 a 60/40, i per a quatre relacions àcid oleic/C <sub>12</sub> E <sub>10</sub> de 20/80, 30/70, 40/60 i 50/50. La concentració de la dissolució alcalina que apareix a un dels vèrtexs dels diagrames és tal que permet una relació estequiomètrica entre l'àcid oleic i el KOH al punt final (80% fase aquosa). T=25°C.....	78

- Figura 4.2-3 Espectres de SAXS a diferents concentracions de fase aquosa per a una relació àcid oleic/C<sub>12</sub>E<sub>10</sub> de 30/70 i relació O/T també de 30/70. *Fase de cristall líquid laminar*: aspecte visual de la mostra (a), mostra observada entre polaritzadors creuats (b), i fotografies de microscòpia òptica amb llum polaritzada (c) i (d). *Fase de cristall líquid cúbic*: aspecte visual de la mostra (e), i mostra observada entre polaritzadors creuats (f)..... 80
- Figura 4.2-4 Evolució de la distància característica del cristall líquid laminar,  $d$ , del semigrúix del domini hidrocarbonat,  $d_{L\alpha}$ , i de l'àrea per molècula de tensioactiu,  $a_s$ , en funció de la concentració d'aigua, pels camins amb una relació àcid oleic/C<sub>12</sub>E<sub>10</sub> constant de 30/70, a dues relacions O/T de 40/60 (a) i 50/50 (b)..... 81
- Figura 4.2-5 Canvis produïts en l'estructura del cristall líquid laminar L $\alpha$  en incrementar la concentració de fase aquosa..... 82
- Figura 4.2-6 Espectre de SAXS d'una mostra de cristall líquid cúbic on es poden distingir els pics corresponents a l'estructura Pm3n (senyalats amb fletxes). *Composició*: àcid oleic/C<sub>12</sub>E<sub>10</sub>=30/70, O/T=40/60, 55% fase aquosa..... 84
- Figura 4.2-7 Fotografies del mètode de tinció realitzades a la fase de cristall líquid laminar (a), a la regió bifàsica cristall líquid laminar + cúbic (b), i a la fase de cristall líquid cúbic (c). Les fotografies s'han realitzat a diferents temps: un cop dipositats els colorants, i al cap de 12h, 1 dia, 2 dies i 8 dies. El colorant blau és el colorant hidrofílic blau de metilè, i el vermell, el colorant lipofílic Sudan IV..... 86
- Figura 4.2-8 Assaigs d'escombrat d'esforços realitzats a mostres de composicions pertanyents als camins amb relació àcid oleic/C<sub>12</sub>E<sub>10</sub> constant de 30/70, i relacions O/T de 40/60 (a) i 50/50 (b) a diferents concentracions de fase aquosa (%W). La freqüència de treball ha estat d'1 Hz. .... 88
- Figura 4.2-9 Assaigs d'escombrat de freqüències realitzats a mostres pertanyents als camins amb relació àcid oleic/C<sub>12</sub>E<sub>10</sub> constant de 30/70, i relacions O/T de 40/60 (a) i 50/50 (b) a diferents concentracions de fase aquosa (%W). Els assajos s'han realitzat a un esforç constant pertanyent a la zona de viscoelasticitat lineal determinada per a cada mostra..... 88
- Figura 4.2-10 Assaigs d'escombrat de freqüències realitzats a mostres amb relació àcid oleic/C<sub>12</sub>E<sub>10</sub> de 30/70 i relació O/T de 40/60, a 25% d'aigua (a) i 65% d'aigua (b), i a mostres amb relació àcid oleic/C<sub>12</sub>E<sub>10</sub> de 30/70 i relació O/T de 50/50, a 20% d'aigua (c) i 60% d'aigua (d)..... 89
- Figura 4.2-11 Evolució de G<sub>0</sub>' amb el contingut d'aigua pel camí amb relació O/T de 40/60 (a), i pel camí amb relació O/T de 50/50 (b). La relació àcid oleic/C<sub>12</sub>E<sub>10</sub> s'ha mantingut a 30/70 en ambdós casos. .... 90

Figura 4.2-12 Espectres de SAXS a temperatures des de 25°C a 75°C per a una mostra de composició àcid oleic/C <sub>12</sub> E <sub>10</sub> = 30/70, O/T = 40/60, 55% aigua, amb estructura de cristall líquid cúbic Pm3n a 25°C.....	92
Figura 4.2-13 Test dinàmic de rampa de temperatures (esforç 1%, $\omega=10s^{-1}$ ) per a una mostra de cristall líquid cúbic Pm3n. Composició: àcid oleic/C <sub>12</sub> E <sub>10</sub> = 30/70; O/T = 40/60 ; 55% aigua. ....	93
Figura 4.2-14 (a) Fases en equilibri del sistema aigua / oleat de potassi - àcid oleic - C <sub>12</sub> E <sub>10</sub> / hexadecà per a una relació àcid oleic/C <sub>12</sub> E <sub>10</sub> de 30/70. (b) Fases en equilibri del sistema aigua / àcid oleic - C <sub>12</sub> E <sub>10</sub> / hexadecà, per a la mateixa relació àcid oleic/C <sub>12</sub> E <sub>10</sub> de 30/70, sense formació del tensioactiu iònic oleat de potassi.....	94
Figura 4.2-15 (a) Camins d'emulsificació seguits en la preparació de nano-emulsions en el sistema aigua / oleat de potassi – àcid oleic – C <sub>12</sub> E <sub>10</sub> / hexadecà. (b) Mida de gota i transmissió de les nano-emulsions obtingudes en funció de la relació O/T. Les fotos corresponen a una nano-emulsió preparada a una relació O/T de 40/60 (I), i a una nano-emulsió preparada a una relació O/T de 60/40 (II). ....	95
Figura 4.2-16 Aspecte visual que presenta el sistema durant la preparació d'una nano-emulsió amb relació O/T de 40/60, en la que es produeixen les següents transicions de fases: microemulsió W/O (a), microemulsió W/O+L $\alpha$ (b), L $\alpha$ (c), L $\alpha$ +Pm3n (d), Pm3n (e), microemulsió O/W+oli (zona de nano-emulsió) (f), nano-emulsió final (g), nano-emulsió final després d'1 min (h).....	97
Figura 4.2-17 Models d'agitadors utilitzats. (a) agitador d'una sola hèlix de dues pales, (b) agitador de triple hèlix, de quatre pales cada hèlix. ....	98
Figura 4.2-18 (a) camins d'emulsificació seguits en la preparació de nano-emulsions partint de la zona de cristall líquid cúbic, i (b) valors de mida de gota resultants, comparats amb els obtinguts partint de concentració d'aigua nul·la, utilitzant l'agitador d'una sola hèlix i el de tres hèlixs. ....	98
Figura 4.2-19 Seguiment, amb el temps, de la mida de gota de les nano-emulsions formades a una relació àcid oleic/C <sub>12</sub> E <sub>10</sub> constant de 30/70, a diferents relacions O/T.....	100
Figura 4.2-20 Variació de $r^3$ amb el temps de les emulsions obtingudes a diferents relacions O/T, amb els valors de les corresponents velocitats de maduració d'Ostwald ( $\omega$ ).....	100
Figura 4.2-21 Mida de gota de les nano-emulsions obtingudes mitjançant diferents mètodes d'emulsificació. Composició: àcid oleic/C <sub>12</sub> E <sub>10</sub> =30/70, O/T=40/60, 80% fase aquosa. T=25°C.....	102

Figura 4.2-22 Comparació del radi de les gotes de nano-emulsió i de les micel·les del cristall líquid cúbic, per a dues relacions àcid oleic/C <sub>12</sub> E <sub>10</sub> de 30/70 i 40/60, a les diferents relacions O/T indicades .....	104
Figura 4.2-23 Representació esquemàtica del possible mecanisme de formació de nano-emulsions en el sistema aigua / oleat de potassi – àcid oleic- C <sub>12</sub> E <sub>10</sub> / hexadecà. Les nano-emulsions es formen durant un procés de dilució de la fase cúbica .....	105
Figura 4.2-24 Diagrama de Pareto d'efectes sobre la mida de gota de les nano-emulsions obtingudes en el disseny proposat a la Taula 4.2-3.....	108
Figura 4.2-25 Representació dels residuals enfront els valors de mida de gota estimats a partir de l'equació de regressió [Eq. 4.2-3] .....	109
Figura 4.2-26 Superfície de resposta (a), i superfícies de nivell (b), que descriuen la mida de gota en funció de les variables de formulació relació àcid oleic/C <sub>12</sub> E <sub>10</sub> i relació O/T.....	110
Figura 4.2-27 Diagrama de Pareto d'efectes sobre la mida de gota de les nano-emulsions obtingudes en el disseny proposat a la Taula 4.2-4.....	112
Figura 4.2-28 Representació dels residuals enfront els valors de mida de gota estimats a partir de l'equació de regressió [Eq. 4.2-4] .....	113
Figura 4.2-29 (a) Superfície de resposta que descriu la mida de gota en funció de les variables de formulació pel rang ampli estudiat; en línies vermelles discontinües es mostra el rang reduït de variables en el qual s'ha realitzat el segon disseny. (b) i (c), superfície de resposta i gràfic de superfícies de nivell, respectivament, que descriuen la mida de gota en funció de les variables de formulació pel rang reduït.....	114
Figura 4.2-30 Variació de la mida de gota en funció de la relació àcid oleic/C <sub>12</sub> E <sub>10</sub> per a una mateixa relació O/T de 0,96. Valors obtinguts experimentalment, i a partir de les equacions empíriques pel rang ampli i pel rang reduït de les variables de formulació.....	115
Figura 4.2-31 Diagrama de Pareto d'efectes sobre la mida de gota de les nano-emulsions obtingudes en el disseny proposat a la Taula 4.2-5.....	118
Figura 4.2-32 Representació dels residuals enfront els valors de mida de gota estimats a partir de l'equació de regressió [Eq. 4.2-6] .....	119
Figura 4.2-33 Superfície de resposta (a), i gràfic de superfícies de nivell (b), que descriuen la mida de gota en funció de les variables de preparació velocitat d'addició i velocitat d'agitació... 119	
Figura 4.2-34 Diagrama de Pareto d'efectes sobre la mida de gota de les nano-emulsions obtingudes en el disseny proposat a la Taula 4.2-8.....	123
Figura 4.2-35 Superfície de resposta que descriu la mida de gota en funció de les variables de preparació velocitat d'addició i velocitat d'agitació a escala mitjana de laboratori.....	124

Figura 4.2-36 Diagrama de Pareto d'efectes sobre la mida de gota de les nano-emulsions obtingudes en el disseny proposat a la Taula 4.2-9. ....	126
Figura 4.2-37 (a) Superfície de resposta que descriu la mida de gota en funció de les variables de preparació temps d'addició i velocitat d'agitació lineal per a qualsevol escala de laboratori utilitzada dins el rang 100-644 g. (b) i (c) Superfícies de resposta que descriuen la mida de gota en funció de les variables de preparació velocitat d'addició i velocitat d'agitació a petita escala de laboratori i a escala mitjana de laboratori, respectivament. ....	128
Figura 4.2-38 Mida de gota en funció de la velocitat lineal per a tres temps d'addició de 18,18 min (a), 26,67 min (b) i 50,00 min (c), per a ambdues escales de laboratori estudiades. Es mostra, també, la mida de gota obtinguda a través del model.....	129
Figura 4.3-1 Representació gràfica en 3 dimensions en la qual s'exemplifiquen les relacions oleïlamina/C <sub>12</sub> E <sub>10</sub> per a les quals s'han determinat les fases en equilibri: 20/80, 30/70, 40/60 i 50/50. ....	134
Figura 4.3-2 Fases en equilibri en el sistema aigua / clorur d'oleïlamina – oleïlamina - C <sub>12</sub> E <sub>10</sub> / hexadecà en el rang de relacions O/T de 30/70 a 60/40, i per a quatre relacions oleïlamina/C <sub>12</sub> E <sub>10</sub> de 20/80, 30/70, 40/60 i 50/50. La concentració de la dissolució àcida que apareix a un dels vèrtexs és tal que permet una relació estequiomètrica entre l'oleïlamina i l'HCl al punt final. T=25°C.....	135
Figura 4.3-3 Diagrama de Pareto d'efectes sobre la mida de gota de les nano-emulsions obtingudes en el disseny proposat a la Taula 4.3-1. ....	137
Figura 4.3-4 Representació dels residuals enfront els valors de mida de gota estimats a partir de l'equació de regressió [Eq. 4.3-3] .....	138
Figura 4.3-5 Superfície de resposta (a), i superfícies de nivell (b), que descriuen la mida de gota en funció de les variables de formulació relació oleïlamina/C <sub>12</sub> E <sub>10</sub> i relació O/T. (c) Superfície de resposta obtinguda en el sistema utilitzant oleat de potassi pel mateix rang de les variables. ....	139
Figura 4.3-6 Comparació del radi de les gotes de nano-emulsió i de les micel·les del cristall líquid cúbic, per a dues relacions oleïlamina/C <sub>12</sub> E <sub>10</sub> de 30/70 i 40/60 a les diferents relacions O/T indicades. ....	141

## 7.2. Índex de taules

Taula 1.2-1 Classificació dels compostos tensioactius.....	5
Taula 1.2-2 Principals fases trobades en sistemes aigua / tensioactius / oli, a les quals es farà referència al llarg del treball. ....	5
Taula 1.2-3 Relació entre el $N_{HLB}$ i les aplicacions més adequades dels tensioactius. ....	12
Taula 4.1-1 Velocitats de maduració de les nano-emulsions obtingudes mitjançant la progressiva substitució del dodecà per hexadecà.....	71
Taula 4.2-1 Proves realitzades per a decidir el grau òptim de neutralització de l'àcid oleic al punt final (80% fase aquosa).....	77
Taula 4.2-2 Valors de velocitats de maduració obtinguts partint de concentració d'aigua nul·la i de la zona de cristall cúbic per a relacions O/T de 40/60 i 50/50. ....	101
Taula 4.2-3 Disseny central compost (rang reduït de les variables de formulació): valors de les variables de formulació en cada experiment i mida de gota i polidispersitats obtingudes. Representació gràfica del disseny. ....	107
Taula 4.2-4 Disseny central compost (rang reduït de les variables de formulació): valors de les variables de formulació en cada experiment, i mida de gota i polidispersitats obtingudes. Representació gràfica del disseny. ....	111
Taula 4.2-5 Disseny central compost (escala petita de laboratori): valors de les variables de preparació en cada experiment, i mida de gota i polidispersitats obtingudes. Representació gràfica del disseny. ....	117
Taula 4.2-6 Característiques geomètriques dels tancs agitats utilitzats en ambdues escales.....	121
Taula 4.2-7 Característiques geomètriques dels sistemes d'agitació utilitzats en ambdues escales. ....	121
Taula 4.2-8 Disseny central compost (escala mitjana de laboratori): valors de les variables de preparació en cada experiment, i mida de gota i polidispersitats obtingudes. Representació gràfica del disseny. ....	123
Taula 4.2-9 Disseny central compost (ambdues escales de laboratori estudiades): valors de les variables de preparació en cada experiment, i mida de gota i polidispersitats obtingudes. ...	126
Taula 4.3-1 Disseny central compost: valors de les variables de formulació en cada experiment i mida de gota i polidispersitats obtingudes. Representació gràfica del disseny. ....	137



