



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

Microemulsiones como formas farmacéuticas y su caracterización
por teoría de percolación.

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A :

HAYDEE ALVAREZ MARTÍNEZ

MÉXICO, D.F. 2008



Facultad de Química



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

Jurado asignado:

Presidente Prof. Carolina Muñoz Padilla
Vocal Prof. Norma Trinidad González Monzón
Secretario Prof. Guadalupe Díaz Nanclares
1er. Suplente Prof. Abraham Faustino Vega
2º. Suplente Prof. Efrén Hernández Baltazar

Sitio en donde se desarrolló el tema:

Laboratorio 1F Anexo Edificio A Facultad de Química

Asesor del Tema:

Sustentante:

Prof. Guadalupe Díaz Nanclares

Haydee Alvarez Martinez



Facultad de Química



AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

Dedico este trabajo a los seres más queridos en mi vida, mis padres, mi hermana y mi esposo, les agradezco por todo el apoyo, amor y amistad que siempre he recibido de ustedes.

Gracias por estar a mi lado, ustedes son el pilar más importante en mi vida, y espero no defraudarlos.

A la Profesora Lupita Díaz Nanclares mi asesor en la elaboración de esta tesis, que pese al tiempo y las adversidades siempre estuvo a mi lado apoyándome; le doy las gracias porque regalarme su amistad, gracias profesora es una persona muy especial y querida para mí.

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México, en especial a la Facultad de Química, por toda la formación, enseñanza y valores que recibí de esta honorable institución.

A todos mis amigos de la Facultad y Preparatoria, les agradezco por estar a mi lado en los momentos más difíciles y felices de mi vida.

Pero sobre todo le agradezco a Dios por haberme dejado cumplir este sueño.



ÍNDICE

	página
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
OBJETIVO	4
I.- Conceptos generales	5
1.1.-Emulsión	5
1.2.- Microemulsión	5
1.3.- Ventajas generales de las microemulsiones frente a una emulsión.	9
1.4.- Ventajas farmacéuticas de las microemulsiones	9
II.- Componentes de la microemulsión	10
2.1- Tensoactivos	10
2.1.1.- Clasificación de los tensoactivos	11
2.1.1.1.- Tensoactivos Aniónicos	12
2.1.1.2.- Tensoactivos Cationicos	13
2.1.1.3.- Tensoactivos No-Iónicos	14
2.1.1.4.- Tensoactivos Anfóteros ò Zwitteriónicos	15
2.1.1.5.- Tensoactivos Siliconados	16
2.1.1.6.- Tensoactivos Fluorados	16
2.1.1.7.- Tensoactivos Poliméricos ó Polímeros Tensoactivos	17
2.1.1.8.- Polímeros de Asociación	20
2.1.2.-Funciones de los tensoactivos en distintas formas farmacéuticas.	21
2.2.-Cotensoactivos.	21
2.2.1.- Funciones de los cotensoactivos	22
2.3.- Formación de microemulsiones	22
2.4.- Diagrama pseudoternario de fases	22
2.5.- Sistemas trifásicos	23
III.-Fundamentos teóricos de formulación de sistemas dispersos con aplicación en microemulsiones	24
3.1.- Parámetro de empaquetamiento crítico (Pc)	24
3.2.- El método HLB	26
3.2.1.- Determinación del número de HLB	27
3.2.2.- Determinación del HLB por medios experimentales	31



3.3.- Temperatura de Inversión de Fases (PIT)	32
3.4. Relación R de Winsor (Transición en Diagramas de Fase)	32
3.5.- CER (Energía Cohesiva de Radio)	36
3.6.- Teoría micelar	37
3.6.1.- Solubilidad de los tensoactivos	37
3.6.2.- Estructura de las micelas	37
3.6.3.- Concentración Micelar Crítica (CMC) y forma de las micelas	40
3.7.- Tensión superficial y tensión interfacial	43
3.8.- Tensión interfacial negativa	45
3.9.- Adhesión y cohesión	46
3.10.- Tensión superficial en las soluciones	47
3.11.- Movimiento browniano, viscosidad y tamaño de partícula	47
IV.- Técnicas para la determinación de estructura de las microemulsiones	52
4.1. – Difusión de Rayos X de Bajo Ángulo (SAXS) y Difusión de Neutrones de Bajo Ángulo (SANS)	54
4.2. - DLS (Dynamic Light Scattering)	54
4.2.1.- Light Scattering	56
4.2.2.- Tamaño de Partícula Promedio	57
4.3.-TEM (Microscopía Electrónica de Transmisión):	58
4.4. - Técnica NMR (Resonancia Magnética Nuclear):	58
4.5.- Potencial Zeta	60
4.5.1.- La interacción de coloides	61
4.5.2.- Modelo de la doble capa	62
V.- Teoría de percolación en microemulsiones	65
5.1.- Teoría de percolación	65
5.2.- Conductividad en las microemulsiones	66
5.3.- Conductividad y percolación: Ley de Escalamiento	68
5.4.- Mecanismo de percolación en microemulsiones	70
5.5.- Efectos de aditivos en el fenómeno de percolación en microemulsiones.	72
5.6.- Presión inducida por la conductividad en la percolación en microemulsiones.	76
5.7.- Termodinámica del cluster de gota: Asociación de Modelos.	76



VI.- Aplicación de las microemulsiones en el campo farmacéutico	79
6.1.- Sistemas autoemulsificables (SEDDS y SMEDDS) de liberación de fármacos.	79
6.2.- Componentes de las microemulsiones de uso farmacéutico.	80
6.3.- Productos farmacéuticos a base de microemulsiones.	82
6.3.1.-Administración oral de microemulsiones.	87
6.3.2.- Administración tópica (absorción percutánea) de microemulsiones.	89
6.3.3.- Administración ocular de microemulsiones.	92
6.4.- Generación de micro y nanopartículas a partir de microemulsiones	94
VII.- Microemulsiones en la industria alimenticia y cosmética	99
7.1.- Solubilización de saborizantes, aromatizantes, colorantes y vitaminas.	99
7.1.1.-Efectos en la toxicidad.	100
7.2.- Microemulsiones de uso cosmético.	102
VIII.- Conclusiones	107
IX.- Bibliografía	108



RESUMEN

En el presente trabajo se hace una revisión bibliográfica extensa acerca de las microemulsiones, las cuales son dispersiones isotrópicas termodinámicamente estables, de agua y aceite, estabilizadas por agentes tensoactivos con un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) adecuado y cotensoactivos; éstos últimos son generalmente alcoholes de cadena corta y con frecuencia se adicionan otros aditivos como sales inorgánicas.

Algo muy importante en el desarrollo de las microemulsiones, es la caracterización de su microestructura para lo cual, se ha hecho uso de diferentes técnicas como la Conductividad Eléctrica, la Viscosidad, la Difusión de Rayos X de Bajo Ángulo (SAXS), la Resonancia Magnética Nuclear (NMR), la técnica DLS (Dynamic Light Scattering) o PCS (Photon Correlation Spectroscopy), Difusión de Neutrones de Bajo Ángulo (SANS), Microscopia Electrónica de Transmisión (TEM), el Tiempo de Resolución de Fluorescencia Amortiguada (TRFQ). Otros métodos utilizados son la conductancia, la interferometría ultrasónica, la absorción ultrasónica, la permeabilidad dieléctrica, la conductividad térmica, la espectroscopia infrarroja y la colorimetría.

El monitoreo de la conductividad a representado una gran herramienta para esclarecer la microestructura de las microemulsiones, ya que la conductividad iónica en microemulsiones agua en aceite (w/o), aceite en agua (o/w) o microemulsiones bicontinuas, puede ser dramáticamente diferente.

El comportamiento de la conductividad en las microemulsiones en función de su estructura es muy característico y, es posible evidenciar y evaluar el Fenómeno de Percolación e identificar la composición en la que se presentan los cambios de estructura posibles para una microemulsión.

Debido a sus características tales como transparencia, baja viscosidad y elevada área interfacial, las microemulsiones son medios idóneos para reacciones químicas y son una importante alternativa para la solubilización de compuestos poco solubles y ser excelentes vehículos para diferentes vías de administración como son la oral, parenteral, percutánea, ocular; ofreciendo grandes ventajas como la levada absorción de fármacos y disminuir la toxicidad.



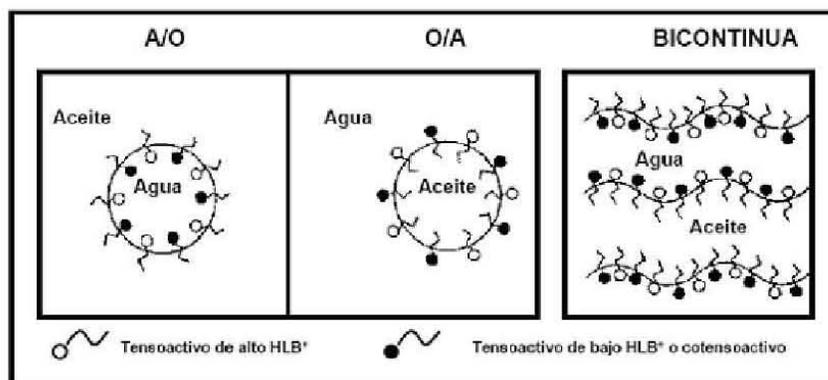
INTRODUCCIÓN

Las microemulsiones son dispersiones isotrópicas termodinámicamente estables, de agua y aceite, estabilizadas por agentes tensoactivos con un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) adecuado, y cotensoactivos, éstos últimos son generalmente alcoholes de cadena corta, con frecuencia se adicionan otros aditivos como sales inorgánicas.

Las dispersiones coloidales con estas características fueron descritas por primera vez en 1943 por Hoar y Schulman ^[3], siendo inicialmente denominadas soluciones micelares hinchadas, emulsiones transparentes y micelas solubilizadas. Pero gracias a Schulman el término microemulsión es la denominación que prevalece actualmente.

También se define a las microemulsiones como sistemas acuosos/oleosos fluidos, transparentes y termodinámicamente estables, estabilizados por un tensoactivo generalmente acompañado de un cotensoactivo, el cual puede ser un alcohol o una amina de cadena corta u otra molécula de carácter anfifílico débil.

Dependiendo de las concentraciones relativas de sus componentes, temperatura, composición, las microemulsiones pueden adoptar diversas microestructuras. Para bajos cocientes aceite/agua, las moléculas del tensoactivo se asocian con sus cabezas polares hacia el exterior formando micelas en cuyo interior se pueden integrar moléculas de aceite y formar microemulsiones tipo aceite-en-agua (o/w del inglés *oil-in-water*). En el otro extremo, cuando el cociente entre aceite/agua es mucho mayor que uno, las moléculas del tensoactivo se agrupan con sus colas hidrófobas hacia el exterior para formar micelas inversas, e integran en su interior moléculas de agua para formar microemulsiones tipo agua-en-aceite (w/o). A ciertas concentraciones de agua, aceite y tensoactivos, las microemulsiones adoptan la estructura bicontinua, la cual consiste de canales de agua y aceite separados por una capa molecular de tensoactivo. (Figura 1)



*HLB: balance hidrofílico-lipofílico

Figura 1. Esquema de la estructura de microemulsiones directas (O/A), inversas (A/O) y bicontinuas.



La elucidación de la estructura interna de las microemulsiones es compleja y variada. Las técnicas experimentales divulgadas para ser utilizadas en la caracterización de su microestructura incluyen a la Conductividad Eléctrica, la Viscosidad, la Difusión de Rayos X de Bajo Ángulo (SAXS), la Resonancia Magnética Nuclear (NMR), la técnica DLS (Dynamic Light Scattering) o PCS (Photon Correlation Spectroscopy), la Difusión de Neutrones de Bajo Ángulo (SANS), la Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM), el Tiempo de Resolución de Fluorescencia Amortiguada (TRFQ). Otros métodos utilizados son la conductancia, interferometría ultrasónica, absorción ultrasónica, permeabilidad dieléctrica, conductividad térmica, espectroscopia infrarroja, calorimetría^[89-99]

La medición de la conductividad eléctrica ha sido usada para evaluar la formación de microemulsiones e identificar los cambios estructurales que ocurren en el sistema. La conductividad iónica en microemulsiones agua en aceite (w/o), aceite en agua (o/w) o microemulsiones bicontinuas, puede ser dramáticamente diferente.

La conductancia iónica de las microemulsiones aceite en agua es muy similar a la de un medio acuoso; en microemulsiones agua en aceite es muy baja, y significativamente alta en microemulsiones bicontinuas. El contenido de agua, y la temperatura son factores que determinan las magnitudes de la conductividad; afectando el Fenómeno de Percolación.^[143]

Debido a sus características tales como transparencia, baja viscosidad y extraordinariamente elevada área interfacial, las microemulsiones son medios idóneos para reacciones químicas y son una importante alternativa para la solubilización de compuestos poco solubles y ser excelentes vehículos para diferentes vías de administración como:

- Administración transdérmica de fármacos: anestésicos locales, antifúngicos.
- Aumento de biodisponibilidad de fármacos lipofílicos: corticoides y hormonas sexuales.
- Fórmulas inyectables: fármacos oncológicas
- Administración de lípidos por vía intravenosa
- Administración oral de péptidos: insulina, vasopresina, ciclosporina.
- Colirios: levobunolol y pilocarpina.
- Aerosol: salbutamol

En cosméticos, también es posible la aplicación de las microemulsiones por su alta capacidad de solubilización.

El uso de las microemulsiones en la industria de Alimentos, ha servido para aumentar solubilidad de los ingredientes, disminuir el efecto antioxidante de vitaminas como la vitamina E y Ácido Ascórbico, entre otras aplicaciones; por lo que, las convierten en un sistema seguro, altamente efectivo, y barato, que con estas cualidades las hacen muy atractivas.





Objetivos

- Recopilar información de divulgación científica sobre la generación y caracterización de microemulsiones por diversas técnicas instrumentales, así como, por la evaluación del fenómeno de percolación.
- Recopilar información de divulgación científica sobre la aplicación del gran potencial de las microemulsiones como sistema acarreador de fármacos y diversas sustancias de interés en el desarrollo de formulaciones farmacéuticas, cosméticas y alimentos



CAPÍTULO I

Conceptos Generales

1.1.- Emulsión ^[1,2]

Una emulsión es un sistema heterogéneo que está constituido de dos sustancias inmiscibles, que generalmente son una fase acuosa y una oleosa; que se mantienen homogéneas debido a una agitación mecánica continua, o bien, por la adición de agentes tensoactivos que reducen la tensión interfacial que existe entre los componentes inmiscibles. La fase que se encuentra en forma de glóbulos en la fase interna es llamada fase dispersa y la fase externa se llama fase continua.

Una emulsión es una mezcla de dos líquidos inmiscibles, uno de ellos disperso en forma de finas gotas con un diámetro comprendido en un intervalo de 0.1 a 1µm dispersa en otro líquido. Es un sistema termodinámicamente inestable, el cuál se estabiliza por la adición de tensoactivos.

1.2.-Microemulsión

Shulman y Hoar ^[3], describieron por primera vez en 1943 a las microemulsiones como sistemas, transparentes obtenidos cuando emulsiones normales fueron llevadas a la transparencia con la adición de cantidades relativamente grandes de un anfifilo y un cotensoactivo (alcoholes de cadena corta).

Según Shinoda y Kunieda ^[4], una microemulsión es un sistema de dos fases dispersas de diferente naturaleza, agua y aceite, con un tensoactivo y un cotensoactivo, obteniendo sistemas homogéneos transparentes de agua en aceite ó aceite en agua; termodinámicamente estables.

En la decada de los 80's del siglo pasado, autores como Danielsson y Lindman ^[5], definieron a las microemulsiones como sistemas que consisten en agua, aceite y un componente anfifílico, constituyendo un sistema monofásico líquido óptimamente isotrópico y termodinámicamente estable.

En base a estas definiciones es evidente la existencia de diferencias entre una solución micelar y una microemulsión llamadas en un principio “soluciones micelares engordadas” (*swollen micellar solutions*). Cuando una solución micelar solubiliza aceite, las micelas se hinchan y pueden llegar a diámetros de centenares de Å, obteniendo microgotas de aceite recubiertas por una monocapa de tensoactivo, es decir una microdispersión líquido-líquido transparente.

En la decada de los 70'S del siglo pasado, autores como Prince y Shah ^[6-8] argumentaron que cuando el tamaño de la microgota sobrepasa 100 Å, el interior de ésta es esencialmente aceite, pues es mucho mayor que la longitud de la cadena lipofílica del tensoactivo y las interacciones entre monómeros de tensoactivo (L), que conformaban la micela son



inexistentes o despreciables. Por lo que definen a las microemulsiones como dispersiones de microgotas de diametro entre 0.01 y 0.2 μm , estabilizadas por una capa de surfactante.

Una emulsión se obtiene dispersando entre sí dos líquidos inmiscibles mediante la aportación de energía mecánica y la presencia de tensoactivos para estabilizarla. La formación de una emulsión conlleva un aumento del área interfacial entre dos fases inmiscibles y está acompañado por un aumento de la energía libre. Por tanto, para la formación de una emulsión es necesario disminuir la tensión interfacial mediante la adsorción en la interfase de moléculas tensoactivas con la aportación de energía mecánica, por lo que su estabilidad es cinética, no termodinámica; es decir, con el transcurso del tiempo se produce la separación de las fases que la componen, disminuyendo el área interfacial y por lo tanto hay un decremento en la energía libre del sistema.

Cuando la tensión interfacial decrece hasta casi cero el sistema se emulsiona espontáneamente, generando una microemulsión que es termodinámicamente estable de acuerdo a la ecuación de energía libre de Gibbs para un sistema disperso; la cuál no se separa en dos fases en el transcurso del tiempo y el tamaño de las micelas es homogéneo y muy pequeño ^[4, 5, 9]. De acuerdo a la ecuación (1).

De acuerdo a Scriven ^[10], las microemulsiones son sistemas complejos de gran área interfacial con una estructura de red interna tridimensional constituida por microestructuras de agua y aceite continuas, llamadas sistemas bicontinuos.

$$\Delta G = \gamma_{IE} \Delta A - T \Delta S \quad (1)$$

Donde:

ΔG = Energía libre de Gibbs

γ_{IE} = Energía Interfacial

ΔA = Área

ΔS = Entropía

T = Temperatura

Se podría obtener una gran área superficial con una macroemulsión que contenga gotas extremadamente pequeñas. Sin embargo, existe una relación entre la curvatura de la interfase y el balance hidrofílico-lipofílico del tensoactivo; gotas extremadamente pequeñas implicarían una alta curvatura, es decir un tensoactivo netamente hidrofílico o completamente lipofílico, pero en tales condiciones no se obtienen sistemas estables.

El requerimiento de un balance hidrofílico-lipofílico equilibrado exige que la estructura tenga poca curvatura, lo cual implica que las interacciones entre moléculas vecinas de tensoactivos estén relativamente débiles. Friberg ^[11] propuso estructuras con variedad de curvaturas. Lindman ^[12] propuso estructuras bien definidas como en un cristal líquido laminar o micelas.



Las Microemulsiones son dispersiones isotrópicas termodinámicamente estables, de agua y aceite, estabilizadas por la característica de solubilización del tensoactivo. Se han descrito a menudo como gotitas esféricas de la fase dispersada separada a partir de la fase continua por una película de tensoactivos.

Una microemulsión típica tiene una polidispersidad en forma y tamaño de agregados, pues cambia rápidamente y la interfase hidrofílica-hidrofóbica mantiene un orden relativamente bajo.

Algunos autores ^[13-16] describen como las moléculas anfifílicas a dilución infinita residen en la región interfacial entre los dominios del agua y el aceite, donde una incorporación de una alta cantidad de tensoactivo, genera que el sistema pueda volverse anisotrópico y líquido cristalino, generando estructuras globulares o tubulares. Figuras 1.1, 1.2.

Moulik y diversos autores ^[17, 18] han encontrado que, las microemulsiones son más estables en presencia de aditivos como: alcoholes alifáticos y/o aromáticos, electrolitos, polímeros y copolímeros, cuyo efecto es reducir éstas interacciones.

La formación espontánea de una microemulsión principalmente es relacionada con una disminución sustancial de la tensión interfacial ($\gamma_{o/w}$) inducido por un tensoactivo localizado en la interfase aceite-agua. Varios parámetros afectan la curvatura espontánea (H_0) de la película interfacial, la formación de agregados, aceite en agua ($H_0 > 0$) o de agua en aceite ($H_0 < 0$), y la formación de microestructuras bicontinuas ($H_0 \approx 0$).

El tipo y forma del tensoactivo, el tipo, forma y largo de la cadena del aceite, la penetración del aceite en la película de tensoactivo, son factores cruciales que determinan la ubicación y extensión de la región de microemulsión. ^[19, 20]

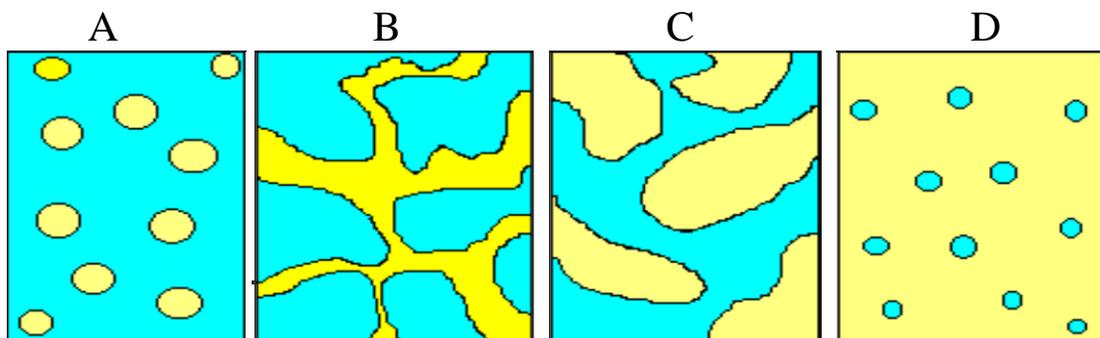


Figura 1.1 A) Microemulsión aceite en agua (O/W), B) Estructura bicontinua rica en agua, C) Estructura bicontinua rica en aceite, D) Microemulsión agua en aceite (W/O).

La estructura interna de una microemulsión puede ser muy compleja y variada. Estos sistemas pseudoternarios presentan diferentes comportamientos de fase los cuales fueron descritos por Winsor y se ejemplifican en la Figura 1.3. ^[21-27]

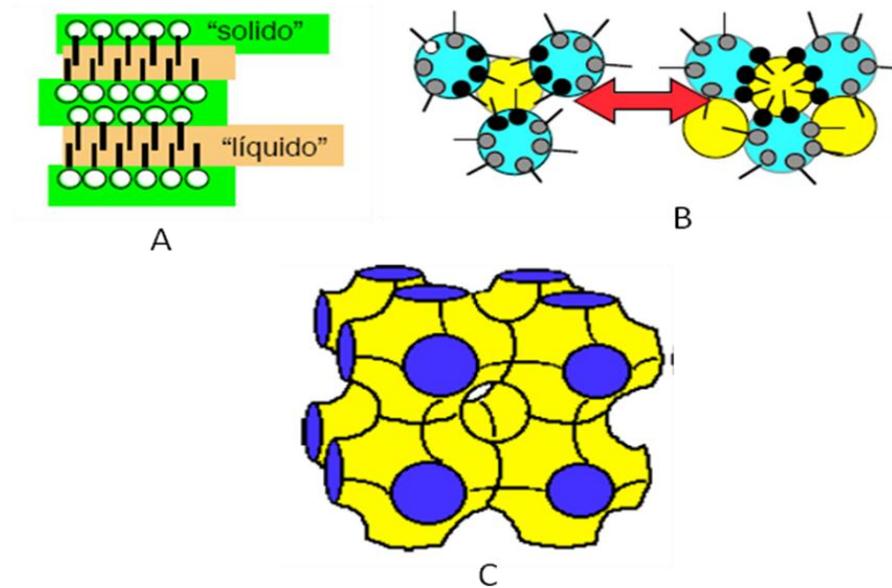


Figura 1.2 A) Sistema laminar, B) Micelas y micelas invertidas, C) Estructura bicontinua.
 Autor :Salager J. L.

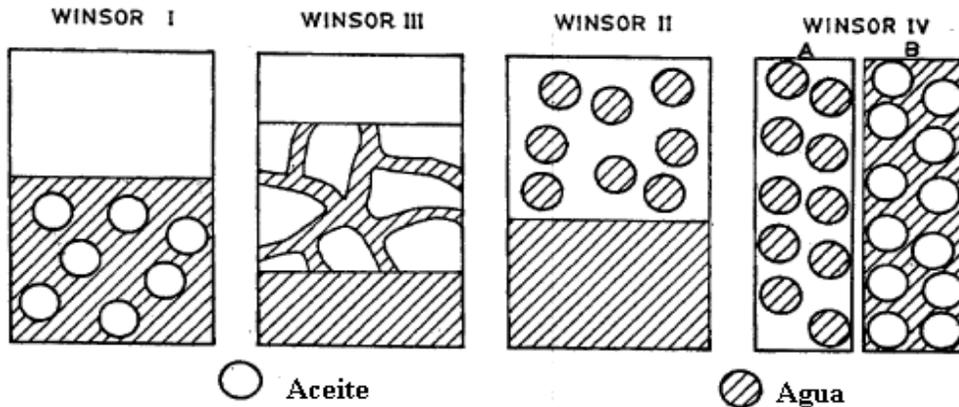


Figura 1.3 Situaciones de fases diferentes formadas por mezcla de agua-tensoactivo-aceite.

Tabla 1.1.- Características diferenciales entre Microemulsión y Emulsión.

MICROEMULSIÓN	EMULSIÓN
Estabilidad termodinámica	Estabilidad cinética
Tamaño micelar menor que 200 nm	Tamaño micelar superior de 200 nm
Disoluciones ópticamente transparentes o translúcidas	Disoluciones lechosas y opacas
Emulsión espontáneo	Emulsión con elevado aporte de energía mecánica
Orden de adición de los componentes indiferente	Orden de adición de los componentes clave



1.3.- Ventajas generales de las microemulsiones frente a una emulsión.

- Facilidad de preparación
- Translucidez
- Estabilidad termodinámica
- Posibilidad de filtración
- Fácil transporte para sustancias de diferentes lipofilicidades
- Baja viscosidad

Las microemulsiones diseñadas para portar fármacos insolubles, requieren necesariamente la adición de compuestos lipofílicos en la mezcla en proporciones mayores del 20%, para garantizar la estabilidad del fármaco. Algunos ejemplos son: Aceites vegetales naturales y modificados, ésteres de ácidos grasos y sus derivados etoxilados, aceites de silicona.

1.4.- Ventajas farmacéuticas de las microemulsiones.

- Protección de la sustancia activa solubilizada en la fase dispersa.
- Aumento de la biodisponibilidad.
- Liberación modificada de componentes solubles en la fase interna



CAPÍTULO II

Componentes de la microemulsión

Como se describió en el capítulo anterior, una microemulsión ^[2-5] es un sistema heterogéneo constituido por dos fases inmiscibles, una **fase acuosa** y una **fase oleosa**, con la presencia de sustancias anfifílicas como son los **tensoactivos** y **cotensoactivos**.

La **fase acuosa**, puede contener un cierto número de sustancias hidrófilas como alcoholes, glicoles, azúcares, sales minerales y orgánicas, mezclas de solventes hidrofílicos, soluciones amortiguadoras, principios activos, tensoactivos de alto HLB

La **fase oleosa**, puede contener sustancias lipófilas como disolventes no acuosos, ácidos grasos, alcoholes grasos, ceras, principios activos liposolubles, tensoactivos de bajo HLB; así como también, lípidos que comprenden un conjunto muy heterogéneo de biomoléculas cuya característica distintiva, aunque no exclusiva ni general, es su baja **solubilidad en agua**.

Los átomos de oxígeno son característicos de los grupos funcionales hidrófilos (OH, COO, OR, oxietileno) por lo que, los lípidos con presencia de oxígeno serán en general menos insolubles en agua que la mayor parte de los carbohidratos; los cuáles, tienden a ser hidrófobos (que repelen al agua), siendo por el contrario, solubles en disolventes orgánicos (benceno, cloroformo, éter, hexano, entre otros).

2.1.- Tensoactivos ^[26-29]

Los tensoactivos son moléculas de carácter anfifílico, los cuales han sido utilizados por generaciones en la vida cotidiana del ser humano. También se les denomina surfactantes, por la traducción de sus siglas en inglés “Surfactant”o agentes de superficie activa.

Una sustancia anfífila posee una doble afinidad que se define desde el punto de vista fisicoquímico como una dualidad polar-apolar. La palabra **Anfífilo**^[3-5], se constituyo a partir de dos raíces griegas. De un lado el prefijo “anfi” que significa “doble”, de los dos lados, “alrededor”. Por otra parte, la raíz “filo” que denota la amistad y la afinidad, como el hidrófilo, es afín al agua.

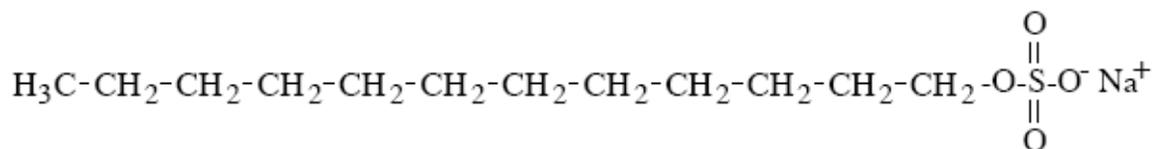
La molécula típica de un anfífilo tiene dos partes: un grupo polar que contiene heteroátomos como O, S, P, ó N que se encuentran entre otros, grupos funcionales de alcohol, ácido, sulfato, sulfonato, fosfato, amina, amida; y un grupo apolar o poco polar que es en general, un grupo hidrocarbonado de tipo alquil o alquil benceno, y que puede contener eventualmente átomos de hálgeno u oxígeno.





La parte polar posee afinidad por los solventes polares en particular el agua y se denomina comúnmente la parte **hidrófila ó hidrófilica**. Por el contrario el grupo apolar se llama la parte **hidrófoba ó hidrofóbica**, ó bien **lipofílica**, del griego “phobos”, miedo, y “lipos”, grasa.

Un anfífilo común y muy utilizado en la formulación de shampoos es el dodecil benceno sulfato de sodio de fórmula general:



Los tensoactivos son especies químicas que por su naturaleza o estructura polar-no polar, cuando se encuentran en solución son capaces de adsorberse a las superficies y/o interfases, así como, el presentar una fuerte tendencia a asociarse para formar estructuras organizadas.

Los tensoactivos en solución presentan una fuerte tendencia a migrar hacia la superficie, cuando se trata de una fase condensada y un gas, o bien, migrar hacia una interfase, como sucede cuando se tienen dos fases líquidas o condensadas, como en las emulsiones y microemulsiones.

Los tensoactivos principalmente se clasifican de acuerdo al tipo de molécula y en particular, en base al tipo de disociación de la molécula en disolución acuosa. Otra forma de clasificación, es según su aplicación, clasificandolos como: jabones, detergentes, dispersantes, emulsionantes, espumantes, bactericidas, inhibidores de la corrosión, antiestático, estabilizantes, o bien, como componentes de estructuras tipo membrana, microemulsión, cristal líquido, liposomas, gel.

2.1.1.- Clasificación de los tensoactivos

Existen varias familias de tensoactivos ^[28-32] en función de su estructura y principalmente de acuerdo a su forma de disociación en agua. Las cuales son:

- Tensoactivos Aniónicos
- Tensoactivos No Iónicos
- Tensoactivos Catiónicos
- Tensoactivos Anfoter

Y en las últimas dos décadas surgieron los:

- Tensoactivos Poliméricos
- Tensoactivos Siliconados
- Tensoactivos Fluorados

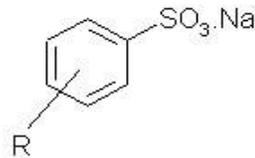




2.1.1.1- Tensoactivos Aniónicos^[30, 32-35]

Son sustancias que se ionizan en solución, el grupo hidrófobo queda cargado negativamente, de tal forma que en su aplicación proporcionan excelentes propiedades de humectación y dispersión.

Formula general



Están constituidos por una cadena alquílica lineal o ramificada que va de 10 a 14 átomos de carbono, y en su extremo polar de la molécula se encuentra un anión. Representantes de este grupo son derivados del ión sulfato o de sulfonatos como el dodecil sulfato de sodio o dodecil bencen sulfonato de sodio.

Otros tensoactivos aniónicos comunes y conocidos son:

- Alquilbensensulfonato de sodio
- Microeter sulfato de amonio
- Bis-2-etilhexilsulfosuccinato (doble cola W/O).

Estos tensoactivos son excelentes agentes espumantes, humectantes y detergentes, incluso en agua dura, son componentes esenciales de jabones de barra y productos cosméticos y domésticos. Entre otras aplicaciones, se puede citar la polimerización en emulsión (poliestireno, polimetacrilato), concentrados auto emulsionantes de uso agrícola, las espumas sólidas o elastómeras, la dispersión de pigmentos y la emulsificación de pinturas polivinílicas, la detergencia industrial, la recuperación de petróleo, así como, la detergencia en medio orgánico.

Existe una modalidad de alquil benceno sulfonatos cortos, denominados como hidrótrofos, cuya función es facilitar la solubilización en agua de otras sustancias, por ejemplo, algunos alcoholes cortos (etanol, isopropanol) y la úrea son susceptibles de cosolubilizar sustancias orgánicas como los perfumes y esencias.

Para los productos baratos de consumo masivo se utiliza como hidrótrofos, alquil benceno sulfonatos de cadena corta, como son tolueno, xileno, etil o propil benceno sulfonato. Estas sustancias son anfífilas, no tensoactivos, que se incorporan a la superficie de las micelas igual que los alcoholes, para producir una cosolubilización y romper estructuras gelificadas.





Los alquil bencen sulfonatos se utilizan como detergentes en polvo para reducir la higroscopía, en las pastas para reducir la viscosidad y en los detergentes líquidos para evitar la precipitación a bajas temperaturas.

Otro tipo de tensoactivo aniónico son, los lignosulfonatos, que provienen de la reacción de la lignina de la madera con el licor de bisulfito o de sulfato en los procesos de fabricación de la pulpa de papel. Los lignosulfonatos se utilizan en grandes cantidades como agentes dispersantes y emulsionantes en los lodos de perforación petroleros. Sus sales de calcio son insolubles en el agua y se utilizan como dispersantes en el medio orgánico. Las sales alcalinas (sodio, amonio, potasio) son agentes secuestrantes de metales pesados y aglutinantes de proteínas (alimentos granulados, tratamiento de aguas).

Los compuestos sulfodicarboxílicos, se dividen en sulfosuccinatos y los sulfosuccinatos, uno muy conocido es el AEROSOL AOT, que es un dioctil sulfosuccinato obtenido a partir del octanol secundario. Son los mejores agentes humectantes conocidos en el mercado, presentan buenas propiedades espumantes, dispersantes en pigmentos, emulsiones de latex, en shampoos y cosméticos.

Otro grupo de tensoactivos aniónicos, son los llamados sarcósidos o acil-amino ácidos. El producto de base de este tipo de tensoactivos es la sarcosina o metil glicina, un aminoácido sintético barato.



La acilación del amino ácido se realiza con la ayuda de un cloruro de ácido graso, y se produce un tensoactivo que posee un grupo amino graso donde la alquilación dará un grupo alquilo. Esta reacción se puede producir con diversos ácidos aminados, en particular aquellos que provienen de los polipéptidos producidos por la hidrólisis de las proteínas. La estructura molecular de los sarcósidos se asemeja totalmente a la de los tejidos biológicos.

El producto de síntesis más utilizado en este grupo es el lauril sarcosinato, que posee poder bactericida y que bloquea la acción de la hexoquinasa, enzima de la putrefacción, sin ser catiónico, y por lo tanto es compatible con los surfactantes aniónicos. Se les utiliza en las pastas dentales y en las cremas de limpieza (casi) al seco de alfombras y tapices.

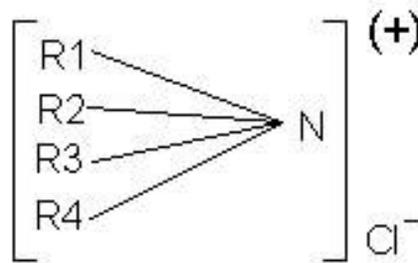
2.1.1.2.-Tensoactivos Catiónicos^[30-32,36-38]

Son productos que se ionizan en solución, el grupo hidrófobo queda cargado positivamente; en su aplicación estos tensoactivos pueden llegar a proporcionar excelentes propiedades de humectación, emulsificación (grasa-grasa) y una alta formación de espuma.





Formula General



Los tensoactivos catiónicos son en general compuestos cuaternarios de amonio o una amina grasa en medio ácido, como el Bromuro de cetil amonio; otros ejemplos son:

- Cloruro de cetil trietil amonio
- Alquilamonio cuaternarios

Se les utiliza como emulsionantes, dispersantes de asfalto, en pinturas asfálticas, tintas, pigmentos, en la pulpa de papel, así como, en desechos magnéticos.

Muchos tensoactivos catiónicos presentan propiedades bactericidas, y se les utiliza como desinfectantes quirúrgicos, desinfectantes-antisépticos para productos domésticos y en productos para enjuague esterilizantes en la industria alimenticia en particular la industria láctea. Se pulverizan soluciones diluidas (0.5%) de tensoactivos catiónicos para esterilizar instrumentos y embalajes farmacéuticos y alimenticios. En la industria cosmética, es uno de los ingredientes activos de los acondicionadores capilares.

2.1.1.3.- Tensoactivos No-Iónicos ^[30-32,39-41]

Son hidrofílicos e hidrofóbicos en función de la naturaleza de su estructura química. Se solubilizan mediante el efecto combinado de grupos hidrófilos. Son excelentes candidados para formulaciones complejas ya que son menos sensibles a los electrolitos, que los tensoactivos aniónicos, especialmente a los iones divalentes, por lo que pueden emplearse en condiciones de alta salinidad.

Estos tensoactivos, son buenos detergentes, emulsionantes y humectantes. Algunos poseen excelentes propiedades como espumantes. En general presentan bajo nivel de toxicidad por lo que son apropiados para formulaciones farmacéuticas y cosméticas, así como, en alimentos.

Existen numerosos tipos de tensoactivos no iónicos en el mercado, dominan los etoxilados, que son aquellos donde el grupo hidrofílico es una cadena poli-óxido de etileno fijada por un grupo hidroxilo o amina.





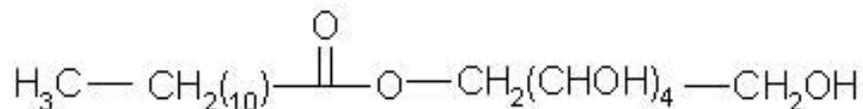
Tabla 2.1 Principales Tipos de Tensoactivo Noiónicos

	% Total
Alcoholes Lineales Etoxilados	40
Alquil Fenol Etoxilados	20
Esteres de Ácidos Grasos	20
Derivados de Aminas y de Amidas	10
Copolímeros óxido de etileno-óxido de propileno	---
Polialcoholes y Pollalcoholes etoxilados	----
Tioles (mercaptanos) y derivados	----

Por ejemplo:

- Las familias de Brij , Tween, Myrj , Span
- Nonil fenol

Fórmula General de Laurato de sorbitán



2.1.1.4.- Tensoactivos Anfóteros ó Zwitteriónicos ^[30-32,42]

Son una especie de combinación entre los tensoactivos aniónicos y catiónicos. Es decir son sustancias que presentan en sus moléculas grupos aniónicos y catiónicos, que en su aplicación pueden según el medio de trabajo proporcionar ciertas características químicas y físicas, actuando en medio básico como aniónicos y en medio ácido como catiónicos. Debido a que en su estructura, posee por lo menos un par de grupos funcionales, donde uno de ellos se puede cargar positivamente al ionizarse en medios acuosos, mientras que el otro adquiere una carga negativa. Cerca de su punto isoeléctrico, es cuando son reales anfóteros, es decir, poseen dos cargas a la vez y presentan a menudo un mínimo de actividad superficial.

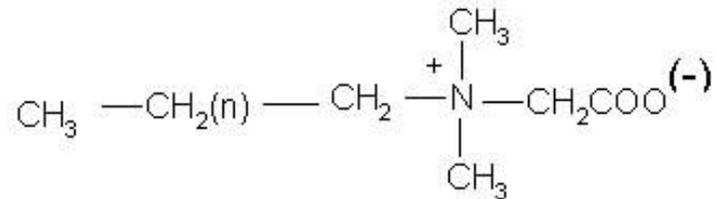
Casi todos los tensoactivos anfóteros poseen un grupo catiónico tipo amina o amonio, el cual puede estar eventualmente bloqueado por una cuaternización. Estos tensoactivos son en general muy poco irritantes, compatibles con otros tensoactivos y en la mayoría de los casos se utilizan en composiciones farmacéuticas y cosméticas. Algunos tensoactivos anfóteros conocidos son:

- Alquil Dimetil Betainas.
- Fosfolípidos, lecitinas, diacilfosfatidilcolina.

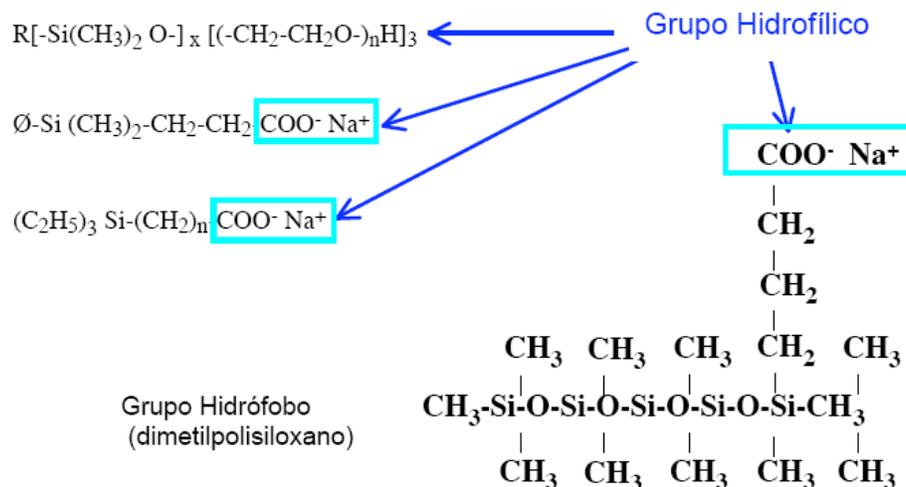




Fórmula General de Alquil Dimetil Betaína

2.1.1.5- Tensoactivos Siliconados ^[30-32,43]

El carácter hidrófobo de las polisiliconas es bien conocido, ya que al introducir grupos de órgano silicona en una molécula de tensoactivo, se aumenta el carácter hidrófobo de éste. Como consecuencia se puede fabricar una "cola" lipofílica siliconada más corta que su equivalente hidrocarbonado.

2.1.1.6- Tensoactivos Fluorados: ^[30-32,44-45]

La sustitución de átomos de hidrógeno en la cadena hidrocarbonada por átomos de fluor produce, compuestos que se llaman fluorocarburos.

Se conocen las propiedades extraordinarias de los fluorocarburos como el politetrafluoroetileno, más conocido como TEFLON con muy alta pasividad química, mecánica y térmica, muy baja energía por tanto muy fuerte hidrofobicidad.





La introducción de hidrocarburos perfluorados en las partes lipofílicas de los tensoactivos aumenta el carácter hidrófobo y disminuye la reactividad química.

El método más utilizado para preparar estos tensoactivos perfluorados consiste en polimerizar el tetrafluoro etileno en presencia de metanol, para de obtener un alcohol.



Se oxida enseguida el alcohol para obtener un ácido carboxílico, o bien otros grupos hidrofílicos como sulfatos, aminos o fosfatos.

El ácido perfluorado en C5 (n = 2) forma una sal de sodio que posee buenas propiedades tensoactivas. Lo cual no es de sorprender, ya que la presencia de 8 átomos de fluor resulta en un peso molecular vecino al del palmitato de sodio.

Las sales de ácidos carboxílicos perfluorados de entre 5 y 8 átomos de carbono son tensoactivos. Estas sales se encuentran más disociadas que sus equivalentes hidrocarbonados y soportan mejor altas salinidades y electrólitos divalentes. Sin embargo, son mucho más caros y su empleo se justifica solamente en casos particulares. Por ejemplo, en las espumas de extintores de incendio, donde su resistencia térmica es una ventaja suplementaria.

Los carboxilatos y los sulfonatos perfluorados forman monocapas con menos interacciones laterales que sus equivalentes hidrocarbonados.

Estos tensoactivos son capaces de volver las superficies no mojables, en mojables tanto a el agua como a los solventes orgánicos; producen tensiones superficiales del orden de 15-20 dinas /cm, más bajas que las producidas por los jabones.

2.1.1.7- Tensoactivos Poliméricos ó Polímeros Tensoactivos^[30-32,46]

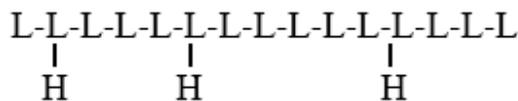
Las macromoléculas poseen una estructura anfifílica. Los asfaltenos contenidos en el petróleo poseen tanto grupos polares como grupos apolares; sin embargo, la posición de las diferentes partes no está bien definida como lo está en las moléculas pequeñas.

Hay dos tipos de configuración de base para los polímeros; el tipo bloque y el tipo injerto. En el esquema que sigue se designa por H y L los agrupamientos o eslabones hidrofílicos y lipofílicos.

Polímero tipo bloque



Polímero tipo injerto





2.- Componentes de la Microemulsión

En el caso del polímero tipo bloque los eslabones hidrofílicos se acoplan entre ellos para formar un grupo hidrofílico, y los eslabones lipofílicos hacen lo mismo. Se tiene por tanto un tensoactivo macromolecular pero con zonas bien definidas.

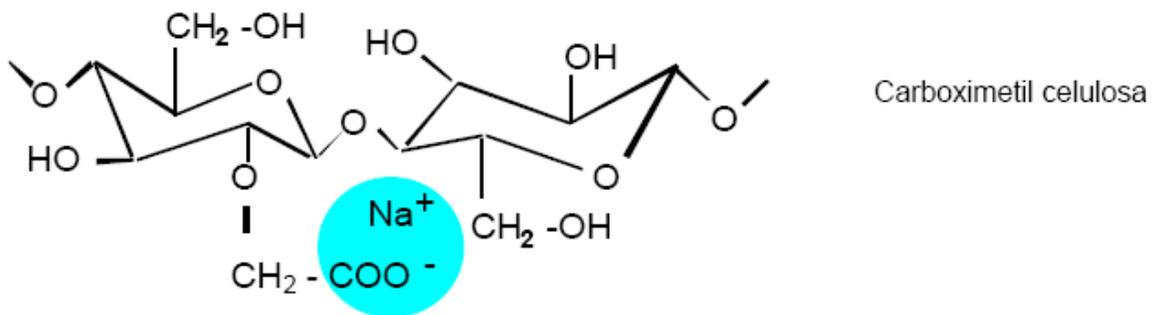
El polímero bloque más conocido es el copolímero óxido de etileno - óxido de propileno. Sin embargo, no se puede decir que estos grupos están completamente separados ya que existe un solo grupo metileno de diferencia entre ellos aunque uno sea hidrofílico mientras el otro sea lipofílico.



Estos tensoactivos se venden como agentes humectantes y detergentes y como aditivos de deshidratación de petróleo.

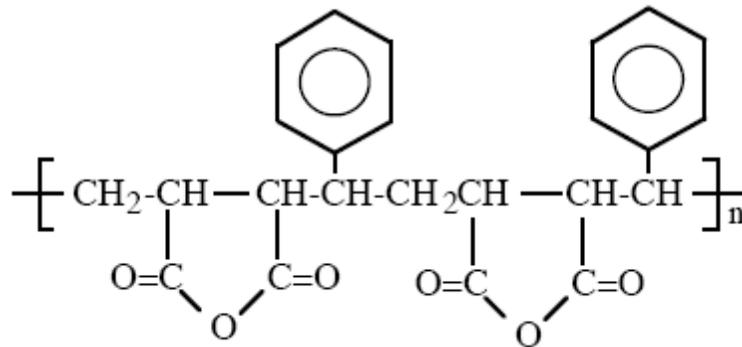
La mayoría de los polímeros tensoactivos naturales son del tipo polímeros de injerto, al igual que muchos de los productos de síntesis. Muchas moléculas de polielectrolitos poseen la estructura "injerto", aunque ellos no son estrictamente tensoactivos o no son utilizados como tales. Éstos polielectrolitos hidrosolubles o hidrodispersables se utilizan a menudo como aditivos por sus propiedades coloidales como agentes anti-redeposición o agentes viscosantes como son la carboximetil celulosa, ácido poliacrílico y sus derivados.

Existe una gran variedad de polímeros tensoactivos del tipo "injerto". Para fabricarlos es suficiente producir un polímero con eslabones lipofílicos susceptibles de aceptar un grupo hidrofílico. Por ejemplo el copolímero ácido maléico-estireno.



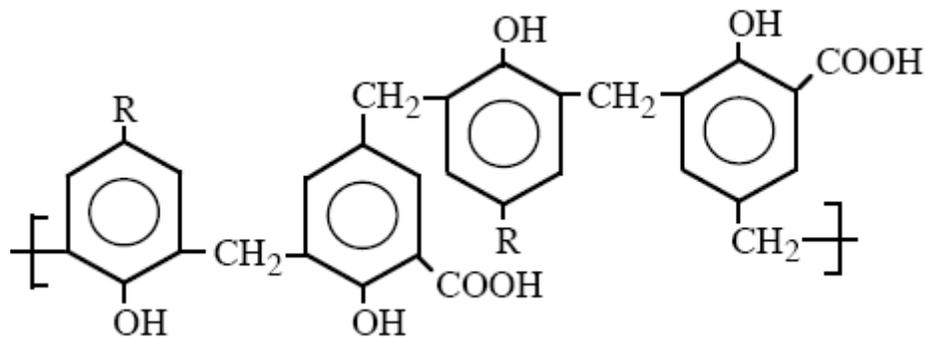


copolímero de ácido maléico-estireno

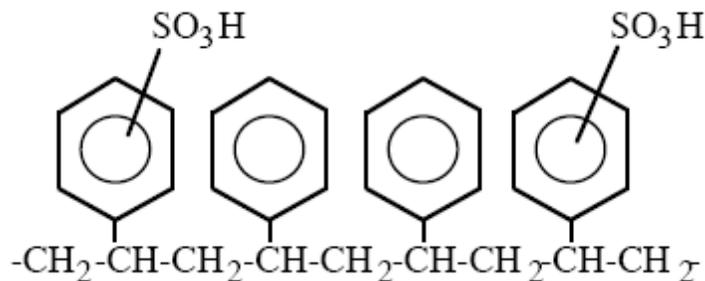


El grupo anhídrido puede reaccionar con el agua, un alcohol, una amina, un ácido, entre otros, para producir un grupo hidrofílico.

Se puede también formar policarboxilatos por policondensación de un alquil fenol y del ácido salicílico con el formol.



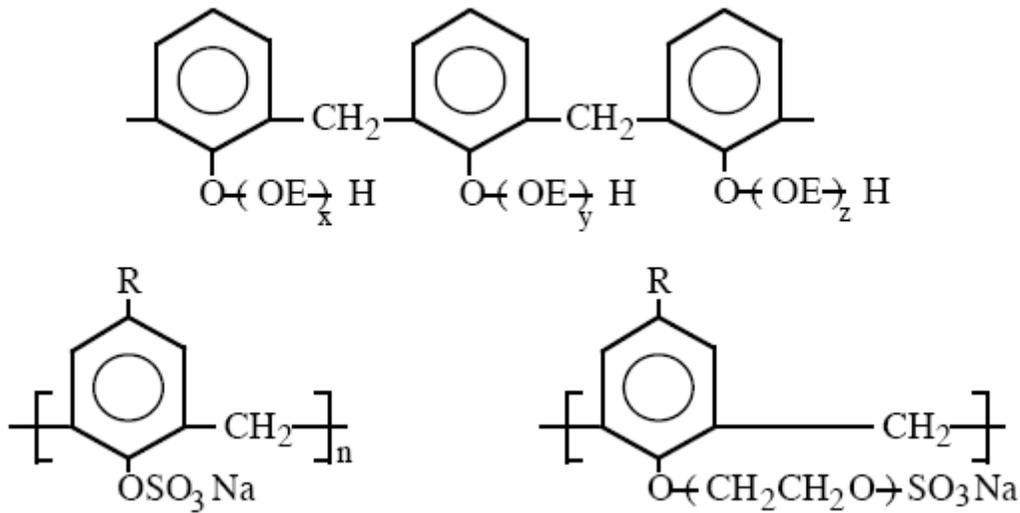
Se puede también sulfatar polímeros que contienen anillos aromáticos o grupos alcohol-fenol. En el caso del caucho BSR (Butadieno-Estireno) el grado de sulfonación permite ajustar la hidrofiliidad.



Se puede también adicionar grupos polióxido de etileno sulfato o éter sulfato a resinas de condensación (alquil) fenol-formol.



Estos productos se utilizan como agentes de ruptura de emulsiones de petróleo.



Se puede también fabricar polímeros de carácter catiónico, por ejemplo: los polivinil piridinas o pirrolidonas.

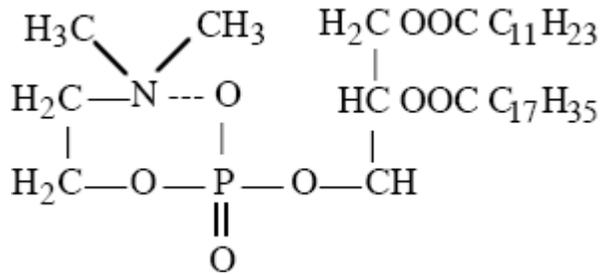


2.1.1.8. – Polímeros de Asociación ^[30-32,46]

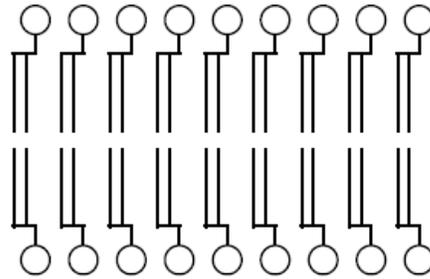
Se conoce que los tensoactivos se asocian en solución formando micelas, y en ciertas condiciones cristales líquidos y microemulsiones.

Los fosfolípidos son moléculas anfifílicas que poseen una fuerte tendencia a la asociación bidimensional bajo forma de una doble capa. Estas dobles capas forman la parte estructural de las membranas celulares vegetales y animales. Uno de los fosfolípidos más conocidos es la lecitina.

La lecitina y demás fosfolípidos son los elementos estructurales de las membranas celulares de plantas y animales. Las membranas son bi-capas de fosfolípidos asociados por la parte lipofílica:



Lauril-esteraril α -lecitina



bicapa de fosfolípidos

2.1.2.- Funciones de tensoactivos en distintas formas farmacéuticas^[47]

- Solubilización de fármacos a partir de soluciones micelares.
- Favorecen la humectación de sólido en agua, en el caso de suspensiones.
- Acción estabilizadora: coloides hidrofóbicos, suspensiones, emulsiones.
- Coloides de auto-asociación: coloides de asociación, microemulsión, cristales líquidos, liposomas, micelas poliméricas.

2.2. – Cotensoactivo ^[48-52]

A manera de definición, un cotensoactivo es cualquier componente que modifique las propiedades de empaquetamiento del tensoactivo. Por ejemplo: Alcoholes de longitud de cadena corta y media, aminas, propilenglicol, aminoalcoholes.

Los cotensoactivos son considerados como tensoactivos con un grupo polar pequeño y generalmente, cadena hidrocarbonada corta. De acuerdo a la teoría de formación de micelas, la adición de cotensoactivos a soluciones de tensoactivos induce el cambio de forma de las micelas, hay transición de micelas esféricas a varillas y laminas de micelas tipo tubos. Y como consecuencia, la solución de tensoactivo incrementa la viscosidad conforme incrementa la concentración de cotensoactivo.

En algunos casos, los alcoholes como cotensoactivos, afectan el coeficiente de difusión del tensoactivo y a su vez modifican la cinética de formación de micelas y su estructura.





Lang et al, encontraron que ciertos alcoholes alcalinos y alcohol bencílico tienden a suprimir la percolación en microemulsiones agua-aceite (microemulsiones reversas), ya que incrementa la fracción volumen de la fase dispersa (aceite).

2.2.1.- Funciones de los cotensoactivos ^[53-54]

- Disminuir la tensión interfacial.
- Aumentar la fluidez de la película interfacial (aumento de ΔS).
- Aumentar la movilidad de la cola hidrocarbonada.
- Son capaces de particionarse entre ambas fases.
- Disminuir las interacciones repulsivas entre los grupos de cabeza cargados.

2.3.- Formación de microemulsiones ^[47,51-52]

El mecanismo para formar microemulsiones difiere al usado en las emulsiones, donde la diferencia más significativa radica en que para la elaboración de emulsiones se adiciona trabajo y un emulsificante para mejorar su estabilidad, para las microemulsiones no es necesario aplicar mucha energía para lograr la estabilidad termodinámica, esto se logra con presencia de tensoactivos y cotensoactivos en proporciones adecuadas.

Las condiciones que se deben de cumplir para formar microemulsiones son:

- A) Disponer de una suficiente cantidad de tensoactivo; ya que es preciso recubrir la superficie de las gotas, que va incrementando a medida que el radio de gota disminuye.
- B) Definir la relación tensoactivo/cotensoactivo. Se requiere de un par de tensoactivos; uno de estos es un “cotensoactivo”, el cual comúnmente es un anfifilo de bajo HLB, como un alcohol de cadena corta. El par tensoactivo/cotensoactivo tiene la propiedad de disminuir considerablemente la tensión interfacial. Esto no excluye la posibilidad de utilizar mezclas de tensoactivos.
- C) Titular con agua o el aceite, a una relación definida de mezcla de componentes. Con agitación constante
- D) Construir el Diagrama Pseudoternario de Fases. Para ubicar la zonas de microemulsión en función de la composición.
- E) Seleccionar las proporciones adecuadas de los componentes (tensoactivos, cotensoactivos, agua, aceite) de acuerdo a la zona de interés en un diagrama de fases ternario.

2.4.- Diagrama pseudoternario de fases ^[51-52]

El diagrama pseudoternario de fases (Figura 2.1), muestra la composición y la localización relativa de las fases de una microemulsión: estructura de microemulsión directa, estructura de microemulsión bicontinua y estructura de microemulsión invertida.





2.- Componentes de la Microemulsión

El tipo de microestructura formada se controla con la naturaleza del tensoactivo, su concentración, la temperatura y la estructura molecular del aceite. Estos parámetros pueden ser modificados por la adición de co-tensoactivos, generalmente alcoholes de bajo peso molecular (butanol o hexanol). El control de la temperatura y la arquitectura del tensoactivo permiten la formación de microemulsiones con un mínimo de tres componentes: aceite, agua y tensoactivo. Tanto el intervalo de temperatura como la concentración de tensoactivo necesaria para la formación de la microemulsión se pueden ajustar cambiando el tipo de tensoactivo usado.

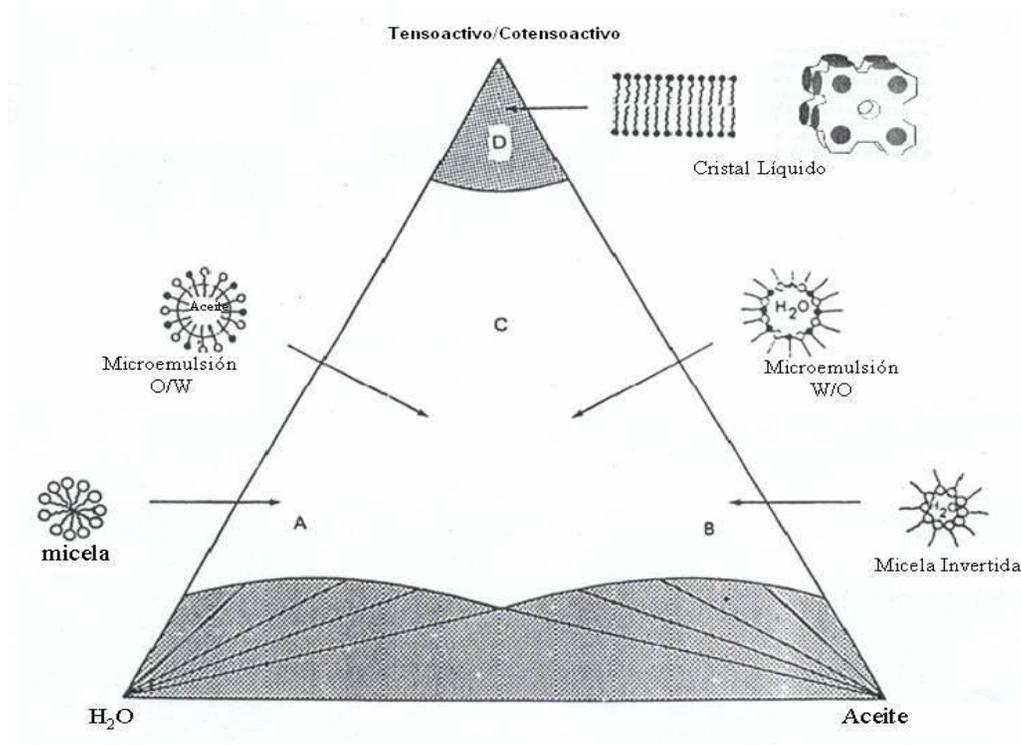


Figura 2.1 Esquemización del tipo de estructuras generadas con un sistema trifásico constituido por una fase acuosa, fase oleosa, tensoactivo y /o cotensoactivo.

2.5.- Sistemas trifásicos^[51-52]

Son mezclas que como su nombre lo indica, tienen 3 componentes. Se pueden representar en diagramas de 3 fases, los cuáles tienen la principal finalidad de demostrar el comportamiento de las mezclas de 3 componentes en diferentes proporciones, monitoreando alguna propiedad de la mezcla.

Estos diagramas se representan generalmente en forma de triángulo equilátero, en donde cada uno de sus lados representa la línea de crecimiento o decrecimiento de cada uno de los componentes del sistema.



CAPÍTULO III

Fundamentos teóricos de formulación de sistemas dispersos con aplicación en microemulsiones

3.1.- Parámetro de empaquetamiento crítico (P_c)

Los tensoactivos tienen la capacidad de agregarse formándose diferentes estructuras caracterizadas por forma, tamaño, monómeros de tensoactivo involucrados, dispersidad y concentración; el fenómeno de agregación inicia a cierta concentración del tensoactivo en disolución a la cual se le denomina Concentración Micelar Crítica (CMC), la cual puede cambiar rápidamente cuando las condiciones en disolución son alteradas.

Para entender los fenómenos involucrados en la formación de micelas es necesario examinar las sutiles interacciones intramoleculares e intermoleculares entre los monómeros de tensoactivo vecinos en un arreglo micelar.

Una micela clásica tiene una forma esférica con un interior constituido por los extremos hidrocarbonados hidrofóbicos de los monómeros de tensoactivo por una cubierta de cabezas polares hidrofílicas expuestas al ambiente exterior acuoso rodeado por contraiones y agua de hidratación. El volumen del centro y el área superficial exterior de la micela serán determinantes en la termodinámica de los procesos de asociación y forma de las micelas; debido a la habilidad de los tensoactivos de empacarse durante los procesos de agregación para producir micelas, microemulsiones, vesículas y bicapas.

Tanford^[55] introduce la idea de la existencia de dos fuerzas opuestas que controlan la auto-asociación y agregación: las interacciones hidrocarburos/agua que favorecen la agregación. Por un lado, las cadenas hidrocarbonadas del tensoactivo se alejan del ambiente acuoso y por otro lado, se dan las interacciones entre las cabezas polares con el ambiente acuoso. Tal fenómeno se le conoce como, efecto hidrofóbico.

Israelachvili^[56] entre otros autores, han cuantificado las ideas básicas propuestas por Tanford resultando en el concepto de asociación del tensoactivo por la geometría equilibrada de la molécula de tensoactivo. El tratamiento geométrico de la agregación del tensoactivo relaciona de manera global la energía libre de asociación de tres características geométricas críticas de las moléculas:

- 1) El área interfacial mínima ocupada por la porción hidrofílica del tensoactivo ó cabeza polar ó cabeza de grupo, a_0 .
- 2) El volumen del tallo hidrofóbico ó cadena hidrocarbonada del tensoactivo, v ; y
- 3) Longitud máxima de la cadena hidrocarbonada extendida en un ambiente fluido, el cuál es el corazón de la micela, l_c . (Figura 3.1)



El valor de a_o está regido por fuerzas hidrófilas repulsivas entre las cabezas del grupo polar del tensoactivo y fuerzas hidrófobas atractivas entre la interfase hidrocarburo-agua.

El valor de v y l_c , viene determinado por la interacción estérica entre las cadenas hidrocarbonadas y por la penetración del aceite en la parte hidrófoba del tensoactivo.

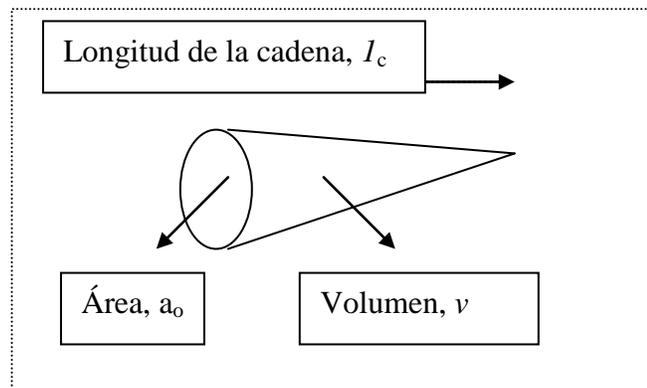
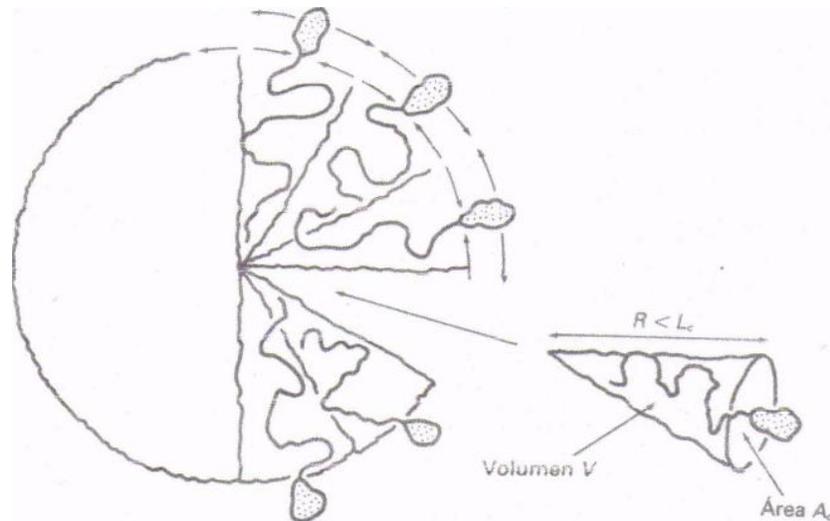


Figura 3.1 Representación de los diferentes parámetros geométricos de una molécula de tensoactivo.

De acuerdo a Israelachvili, la forma y tamaño del agregado que se forma espontáneamente en solución, depende del valor adimensional del parámetro de empaquetamiento (P_c), ecuación (2):

$$P_c = \frac{v}{a_o l_c} \quad (2)$$



Sí la relación P_c , es menor que $1/3$ se forman micelas esféricas, siendo el valor límite para estructuras cilíndricas y bicapas coplanares de $1/2$ a 1 , respectivamente. Sí el parámetro de empaquetamiento P_c , es mayor que 1 se forman estructuras inversas; estructuras cilíndricas para valores mayores a $1/3$ y valores mayores a 1 para estructuras cilíndricas inversas. Cada una de estas estructuras corresponde al tamaño mínimo de agregado en el cuál el tensoactivo alcanza el mínimo de energía libre. Tabla 3.1

El concepto de parámetro de empaquetamiento está íntimamente ligado al concepto de HLB; Por ejemplo, al aumentar la longitud de la cadena polietoxilada de un tensoactivo no iónico, aumenta el HLB y también aumenta α_o , con lo que decrece la relación P_c , de acuerdo a la ecuación (2). En general, se puede establecer que:

- Tensoactivos con cadenas lineales de hidrocarburos alifáticos y de longitudes moderadas forman preferentemente microemulsiones O/W.
- Tensoactivos con colas hidrófobas voluminosas forman microemulsiones bicontinuas.
- Tensoactivos con colas hidrófobas ramificadas forman microemulsiones W/O.

3.2.- El método HLB

La gran cantidad de sustancias tensoactivas y su utilización para fines variados, ha conducido a numerosos autores a buscar una clasificación racional de estos productos. Se han propuesto diferentes sistemas teniendo en cuenta su origen, su estructura química, su carácter iónico o su solubilidad.

Clayton^[57-61], en la década de los 40'S del siglo pasado, prestó atención a una serie de patentes que mencionaban la importancia del balance hidrofílico-lipofílico de tensoactivos (HLB) usados en emulsiones, el cual estará sujeto a cambios con las variaciones de temperatura, tipo de aceite, tipo y cantidad de aditivos presentes en el agua y en el aceite de una formulación.

Griffin^[1,58-59] en 1949, fue el primer autor que representó numéricamente el HLB, las proporciones respectivas de los grupos hidrófilos (polares) y de los grupos líofilos (apolares), en oposición en el interior de una molécula de tensoactivo. En la denominada escala HLB, por sus siglas en inglés, que significa el Equilibrio Hidrofílico Lipofílico de un monómero de tensoactivo.

La definición de HLB hecha por Griffin, maneja que el valor de HLB no es una función de variables como temperatura, presión, concentración de sales en solución y tipo de aceite; lo cuál no es correcto. Para tensoactivos iónicos el HLB no cambia significativamente con la temperatura pero para los tensoactivos no-iónicos hay cambios significativos en la solubilidad.

El valor de HLB es función directa de la parte hidrófila en la molécula del tensoactivo. El valor es elevado cuando la fracción hidrófila es predominante y es bajo, sí la molécula es más lipófila que hidrófila. En los alrededores del valor de $HLB=10$, hay un equilibrio entre caracteres lipófilos e hidrófilos. Los valores de HLB inferiores a 10 dan tensoactivos con



predominancia lipófila o liófila, mientras que los superiores dan tensoactivos con predominancia hidrófila.

En este método se asigna un valor de HLB a cada agente tensoactivo y se relacionan mediante una escala según sus aplicaciones adecuadas. La Tabla 3.2, señala la oscilación de HLB requerido para varios sistemas. Los agentes con valores de HLB de diferentes escalas, aunque posean propiedades importantes tensoactivas, no se pueden emplear (de acuerdo a esta clasificación) como agentes emulsionantes.

Según Griffin los valores de HLB son aditivos. Cuando dos tensoactivos se mezclan, el HLB de la mezcla toma un valor intermedio entre los HLB de los dos. Este valor puede ser calculado teniendo en cuenta la proporción respectiva de los dos productos y empleando la ecuación (3).

$$HLB_m = ((HLB_A) x + HLB_B (100-x))/100.....(3)$$

Donde HLB_m es el valor de HLB de la mezcla de los tensoactivos, HLB_A del tensoactivo lipófilo, HLB_B del tensoactivo hidrófilo, y x la cantidad expresada en gramos por ciento de lipófilo.

La determinación del valor de HLB puede hacerse por métodos estimados y experimentales. Los valores del HLB de distintos tensoactivos se exponen en la Tabla 3.3.

3.2.1.- Determinación del número de HLB

Griffin^[1, 59, 61] en el año 1954, para facilitar la determinación del HLB, desarrolló una serie de ecuaciones basadas en la estructura de la molécula de tensoactivos. Estas ecuaciones varían de unas sustancias químicas a otras y permiten el cálculo de valores de HLB para ciertos tipos de agentes no iónicos, en particular derivados del polioxietileno de alcoholes grasos y ésteres polihídricos de alcoholes de ácidos grasos, incluyendo poliglicoles.

La fórmula para la determinación del número de HLB puede estar basada unas veces en datos analíticos, otros en datos de composición. Para la mayor parte de ésteres polihídricos de alcohol de ácidos grasos se pueden calcular valores aproximados con ayuda de la relación (4).

$$HLB = \frac{100}{5} \frac{\text{peso de la cadena de óxido de polietileno}}{\text{peso total molecular}} \quad (4)$$

$$HLB = 20(1 - S/A) \quad (5)$$

Donde S, es el índice de saponificación del éster y A es el índice ácido de l ácido. Así, por ejemplo, para el monoestearato de glicerido con S= 161 y A= 198, da un valor de HLB de 3.8.



Tabla 3.1 Parámetros de empaquetamiento crítico y estructura asociada de diferentes tipos de moléculas. Imagen tomada de Israelachvili, Intermolecular and surface forces, New York: Academic Press, 1985

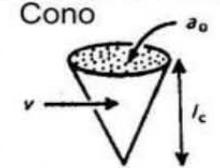
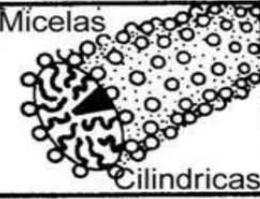
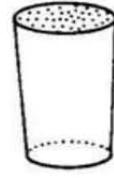
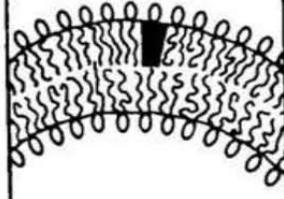
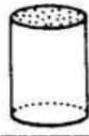
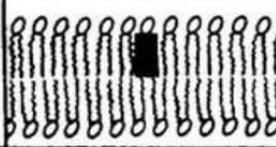
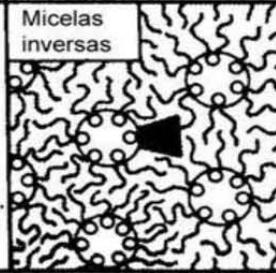
Lipido	Parametro de empaquetamiento critico	Forma critica de empaquetamiento	Estructura formada
Lipidos de cadena simple (surfactantes) con cabeza de gran area: SDS	$< 1/3$	Cono 	Micelas esfericas 
Lipidos de cadena simple (surfactantes) con cabeza pequena: SDS y CTAB	$1/3-1/2$	Cono truncado 	Micelas Cilindricas 
Lipidos de doble cadena con cabezas de gran area (cadenas fluidas) Lecitina Fosfatidil serina Fosfatidil inositol etc.	$1/2-1$	Cono truncado 	Bicapas flexibles vesiculas 
Lipidos de doble cadena con cabeza pequena Fosfatidil etanolamina	~ 1	Cilindros 	Bicapas planas 
Lipidos de doble cadena con cabeza pequena, lipidos no ionicos. Cardiolipina Acido fosfatidico + Ca^{2+}	> 1	Cono truncado invertido 	Micelas inversas 



Tabla 3.2- Escala HLB y su aplicación.

Intervalo	Aplicación
3-6	Emulsificante Agua/Aceite
7-9	Agente mojado
8-18	Emulsificante Aceite/Agua
13-15	Detergente
15-18	Solubilizante

Tabla 3.3.- Valores de HLB tomadas de diferentes fuentes bibliográficas

Tipo de tensoactivo	Valores de HLB (Griffin)
Trioleato de Sorbitan/Tristearato	1.8-2.1
Monostearato de Glicerol	3.8
Monostearato de Sorbitan (80)	4.3
Monostearato de Sorbitan (60)	4.7
Monostearato de Dietilenglicol	4.3-4.7
Monolarato de Dietilenglicol	6.1
Monopalminato de Sorbitan (40)	6.7
Monostearato de Tetraetilenglicol	7.7
Monolaurato de Sorbitan (20)	8.6
Polioxietilen nonifenol (5EO)	10.0
Polioxietilen (5EO) monoleato de sorbitan (81)	10.0
Polioxietilen (20EO) trioleato de sorbitan (81)	11.0
Polioxietilen (7EO) tridecanol	12.1
Polioxietilen (5EO) monolaurato de sorbitan (21)	13.3
Polioxietilen (20EO) monoleato de sorbitan (80)	15.0
Polioxietilen (20EO) monolaurato de sorbitan (20)	16.7
Tensoactivos Anionicos	Relación de HLB
RnOSO ₃ Na	HLB = 47.5-0.475n
RnCOOK	HLB = 28.1-0.475n
RnCOONa	HLB = 26.1-0.475n
RnSO ₃ Na	HLB = 18.0-0.475n
Grupos Funcionales	Valores de HLB (Davies)
-OSO ₃ Na	+ 38.7
-COOK	+ 21.1
Ester (sorbitan)	+ 6.8
-COOH	+ 2.1
-OH (libre)	+ 1.9
-CH ₂ -CH ₂ -O-	+ 0.33
- CH ₃ , -CH ₂ -	- 0.475



Tabla 3.3.- Valores de HLB tomadas de diferentes fuentes bibliográficas

<i>continuación</i>	
Grupos Funcionales	Valores de HLB (Davies)
-COO Na	+ 19.1
-N amina ternaria	+ 9.4
Ester (libre)	+ 2.4
-O-	+ 1.3
-OH (sorbitan)	+ 0.5
-CH(CH ₃)-CH ₂ -O-	- 0.015

Donde E, es el porcentaje en peso del contenido de oxietileno y, P es el porcentaje en peso de contenido del alcohol polihídrico.

En productos, donde sólo el óxido de etileno es empleado como parte hidrofílica, y para productos de condensación del óxido, la ecuación (5) se puede simplificar a la ecuación (6).

$$HLB = (E/5) \quad (6)$$

Donde E, es el porcentaje en peso del contenido de oxietileno.

Estas ecuaciones no pueden ser empleadas para materiales tensoactivos no iónicos, que contienen óxido de propileno, óxido de butileno, nitrógeno, azufre, entre otros heteroátomos; ni se pueden emplear para agentes iónicos. Para estos casos, tiene que emplearse el laborioso método experimental.

Según Griffin, una aproximación de valor HLB se puede obtener por la solubilidad en agua del agente tensoactivo. Hay numerosas excepciones a estas relaciones, pero sirven como método rápido para estimar la oscilación de HLB. El valor de HLB se asocia principalmente a la dispersabilidad del tensoactivo en agua. Tabla 3.4.

Davies^[1,60] estudio el número de HLB, como derivado de una suma de factores estructurales. Desde este punto de vista, se ha intentado resolver la estructura de los componentes de los grupos emulsionantes, cada uno de los cuales realiza una contribución (negativa ó positiva) al número total de HLB.

Para una estructura dada, el número de HLB de acuerdo a Griffin se calcula sustituyendo los números de grupos en la suma algebraica (7)

$$HLB = 7 + \Sigma(\text{no.de grupos hidrofílicos}) + n (\text{no.de grupos funcionales por átomo de carbono por cadena}) \quad (7)$$

Donde n, es el número de grupos de átomos de carbono por cadena. Cabe aclarar, que en el caso de una cadena con grupos de oxido de etileno se considera hidrofílica y tendrá un valor



positivo, en cambio, un grupo de óxido de propileno es ligeramente hidrofóbico tendrá un valor negativo, pero mucho menos negativo que un grupo metilo o metileno.

De acuerdo a Davies, el número HLB se calcula sustituyendo los números de grupo en la suma algebraica siguiente (8):

$$HLB= 7+ \Sigma(\text{no.de grupos hidrofílicos}) - \Sigma(\text{no.de grupos lipofílicos}) \quad (8)$$

Donde el último término a la derecha es normalmente $0.475n$, donde n , es el número de grupos $-\text{CH}_2$ en el lipófilo. Debe anotarse que los grupos $-\text{CH}_2$ de la derecha polioxietilénica no están incluidos en este total, puesto que cada grupo de óxido de etileno se incluye en la cuenta como una unidad.

Tabla 3.4.- Aproximaciones de HLB por solubilidad en agua.

Comportamiento al ser añadido al agua	Intervalo de HLB
No dispersable en agua	1-4
Dispersión pobre	3-6
Dispersión lechosa después de fuerte agitación	6-8
Dispersión estable lechosa (la parte superior casi traslúcida)	8-10
Dispersión de traslúcida a clara	10-13
Solución clara	+ 13

3.2.2.- Determinación del HLB por medios experimentales

El valor preciso de HLB se puede determinar por diversos métodos experimentales. Citaremos los más empleados:

- Dispersión de tensoactivo en agua.
- Migración de un colorante.
- Cromatografía sobre papel.
- Cromatografía en fase líquida.
- Coeficiente de reparto.
- Tensión interfacial.
- Constante dieléctrica.
- Temperatura de inversión de fases.
- Resonancia magnética nuclear.



3.3.- Temperatura de Inversión de Fases (PIT)

Shinoda y Arai ^[62] en 1964, definieron originalmente el concepto de PIT (Phase Inversion Temperature) como la temperatura a la cual la afinidad predominante de un tensoactivo no iónico se cambiaba del agua al aceite por la deshidratación de la cadena polióxido de etileno al aumentar la temperatura. Más adelante se tomó como la temperatura a la cual una emulsión no-iónica se invertía, la cual es en muchos casos correspondía al valor de PIT del concepto original.

Shinoda y Kunieda^[63] en 1985, finalmente llamarón a este fenómeno, "HLB-Temperature" para no confundirlo con lo que se llamará más adelante, "temperatura óptima", un caso particular de la formulación óptima para la obtención de un sistema trifásico.

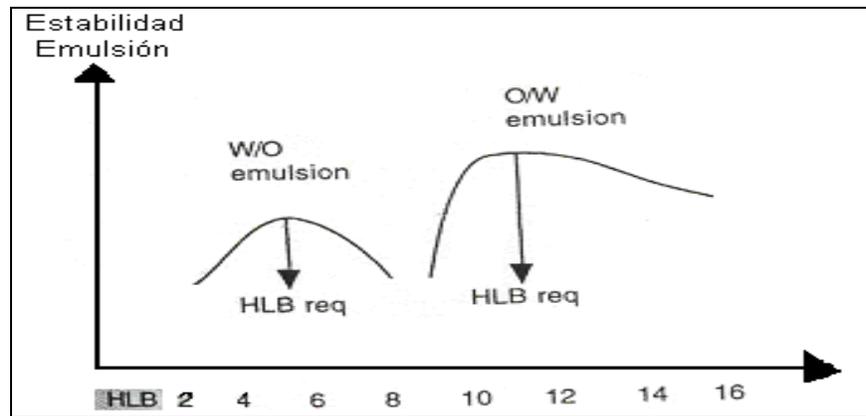


Figura 3.2 Determinación del HLB requerido en la fase oleosa para emulsiones W/O y O/W^[2,51-52]

Aunque la PIT está limitada a los tensoactivos no-iónicos y al intervalo de temperatura en el cual el agua es líquida, se debe mencionar que es un precursor de los conceptos actuales, porque toma en cuenta todos los parámetros de formulación y se fundamenta sobre una metodología experimental precisamente definida.

Sin embargo, de acuerdo a los estudios de Graciaa y col. ^[64] en 1983, el fenómeno de fraccionamiento de los oligómeros de los tensoactivos no-iónicos polietoxilados está reduciendo considerablemente el interés práctico de la PIT.

3.4. Relación R de Winsor (Transición en diagramas de Fase)

Hace treinta años Winsor^[65-66] en 1954, presentó una metodología, que se fundamenta en un razonamiento teórico que describe la relación de las interacciones moleculares entre tensoactivo y aceite y, entre tensoactivo y agua. Las interacciones moleculares se entienden por unidad de área interfacial. La Figura 3.3 muestra las interacciones intermoleculares cerca



de la interfase que Winsor evaluó. En su forma original la relación R de Winsor se expresaba como la relación (9):

$$R = \frac{A_{CO}}{A_{CW}} \quad (9)$$

Donde:

A = energía de interacción molecular por unidad de área.

O = aceite, C= tensoactivo, W= agua,

A_{CO} = energía de interacción molecular por unidad de área entre aceite y tensoactivo.

A_{CW} = energía de interacción molecular por unidad de área entre agua y tensoactivo.

Entonces:

$$A_{CW} = A_{HCW} + A_{LCW} \quad (10)$$

Donde:

A_{HCW} = energía de interacción molecular por unidad de área entre el grupo hidrofílico del tensoactivo y el agua.

A_{LCW} = energía de interacción molecular por unidad de área entre el grupo lipofílico del tensoactivo y el agua.

Más adelante se prefirió usar las interacciones netas, entonces:

$$R = \frac{A_{CO} - A_{OO} - A_{LL}}{A_{CW} - A_{OO} - A_{HH}} \quad (11)$$

Donde:

L = grupo lipofílico del tensoactivo H= grupo hidrofílico del tensoactivo

A_{CO}= energía de interacción molecular por unidad de área entre aceite y tensoactivo.

A_{OO}= energía de interacción molecular por unidad de área entre aceite y aceite.

A_{LL}= energía de interacción molecular por unidad de área entre los grupos lipofílicos de los monómeros de tensoactivo.

A_{CW}= energía de interacción molecular por unidad de área entre agua y tensoactivo.

A_{HH}= energía de interacción molecular por unidad de área entre los grupos hidrofílicos de los monómeros de tensoactivo.

De acuerdo a Winsor, A_{CO} y A_{CW} promueven la miscibilidad gracias al efecto de cosolubilización del tensoactivo, mientras que A_{OO}, A_{CC}, A_{WW} promueven la segregación de los componentes en diferentes fases o en regiones de alta concentración local del componente.

Las variaciones en el valor de R <1 a R>1 están asociadas a un cambio de comportamiento de fase, y a un cambio de una gran variedad de propiedades.

De acuerdo a los hallazgos de Winsor^[65-66] se pueden identificar diferentes estructuras en función de las variaciones en la relación entre el comportamiento de fase de un sistema ternario constituido por agua, tensoactivo, aceite, y el valor de R.



En la Figura 3.4 se muestra los tres diagramas ternarios típicos de Winsor donde la zona monofásica que inicia en el vértice del tensoactivo, S, que se extiende a ambos lados del triángulo cubriendo zonas SO (tensoactivo-aceite) y zonas SW (tensoactivo-agua). Este comportamiento es debido a la naturaleza anfifílica del tensoactivo que lo hace compatible con ambas fases., aunque con ciertas limitaciones debidas a la naturaleza química del tensoactivo.

Para el lado OW (aceite –agua) del diagrama ternario, siempre existe una zona polifásica, que a concentraciones suficientemente bajas de tensoactivo será una zona bifásica. Winsor indica que la naturaleza del diagrama depende del valor de R, es decir, dependerá de las interacciones en la interfase.

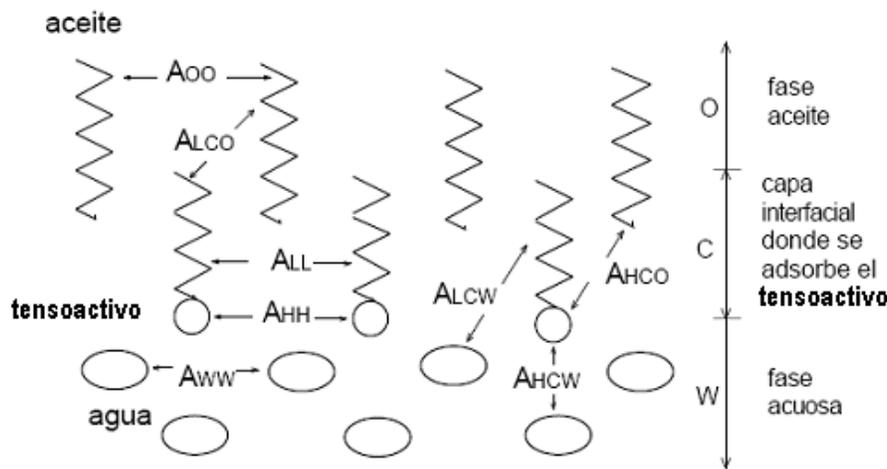


Figura 3.3. Interacciones intermoleculares cerca de la interfase de acuerdo a Winsor (1954)

- -Cuando $R < 1$, el diagrama de Winsor tipo I contiene una zona bifásica de tipo $\underline{2}$, es decir, dos fases con el tensoactivo preferiblemente en la fase acuosa (fase inferior), por lo que se escribe 2 raya abajo. Cualquier sistema cuya composición yace en la zona bifásica $\underline{2}$, se descompone espontáneamente en dos fases, las cuales están representadas en los extremos de la línea de reparto. Una de estas fases es la fase acuosa, rica en tensoactivo, que se encuentra a la frontera de la zona sombreada (solución micelar tipo S1 o microemulsión base agua), mientras que la otra es esencialmente aceite puro, y se llama aceite en exceso porque es el aceite que no ha podido ser solubilizado por la microemulsión.

- Cuando $R > 1$, se trata del diagrama tipo II de Winsor en el cual el agua y el aceite juegan un papel exactamente opuesto al del tipo I. Los sistemas cuya composición se encuentra en la zona bifásica $\bar{2}$, es decir, dos fases con el tensoactivo preferiblemente en la fase aceite y con seguridad será la fase superior, por su menor densidad en la mayoría de los casos y que se descomponen espontáneamente en dos fases, por lo que se simboliza 2 raya arriba (Figura 3.4); Una de éstas fases, es la fase aceite rica en tensoactivo y está ubicada a la frontera de la



zona de solución micelar de tipo S2 o microemulsión similar, y la fase con exceso de agua; la pendiente de la línea de reparto es opuesta a la del caso anterior.

- Cuando $R=1$ se produce un diagrama de Winsor tipo III, que posee una zona trifásica de forma triangular, cuyos vértices representan las composiciones de las fases en equilibrio, por lo que habrá una fase rica en tensoactivo (al centro) que se encuentra cerca de la zona sombreada (Figura 3.4), donde se producen microemulsiones bicontínuas que pueden considerarse como mezclas muy apretadas de micelas S1 y S2 bastante hinchadas, y dos fases en exceso de agua y exceso de aceite que se ubican cerca de los vértices W (agua) y O (aceite).

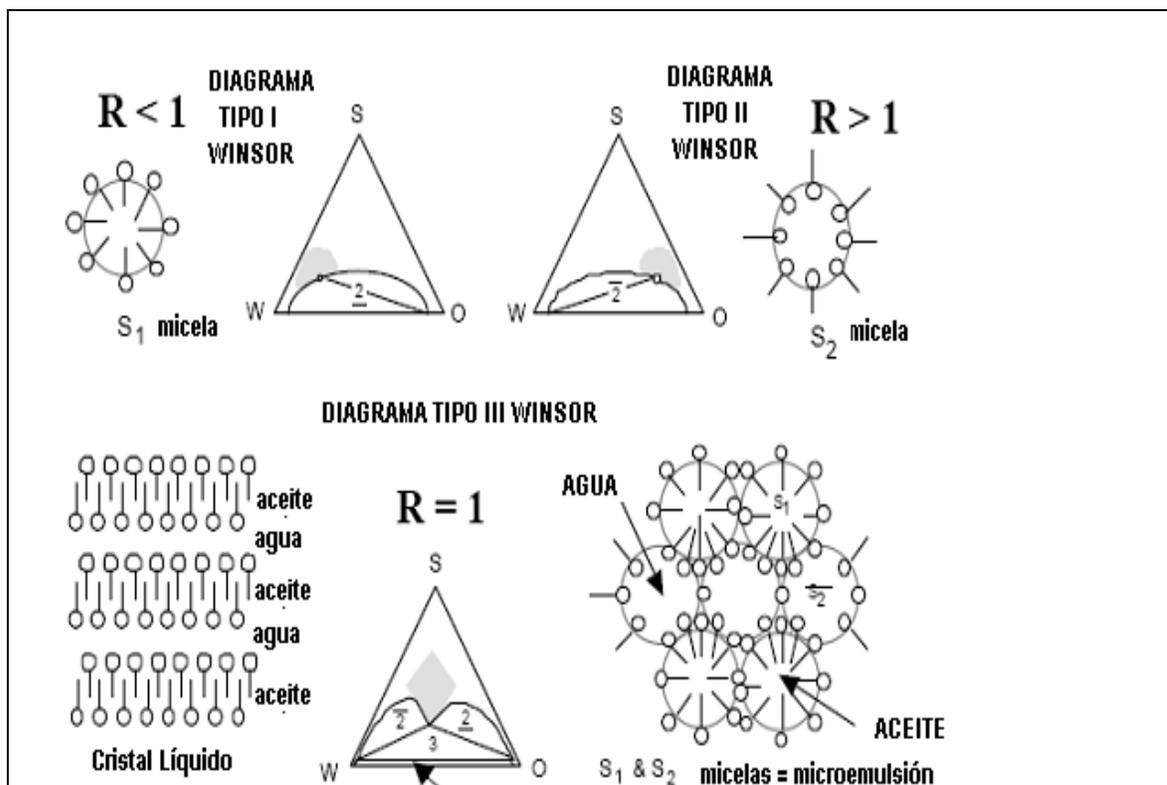


Figura 3.4 Comportamiento de fase de los sistemas tensoactivo-agua-aceite relacionado con el valor de R de Winsor.

La zona trifásica está rodeada de tres zonas difásicas. Los lóbulos superiores son semejantes a las zonas difásicas de los diagramas de tipo I y II, pero a mayor altura en el diagrama, es decir con un mayor contenido de tensoactivo, donde las micelas pueden ser más numerosas y más hinchadas. Se dice que se produce una mayor solubilización.

Debajo de la zona trifásica, se produce una zona difásica ya que, a las condiciones límite cuando la concentración de tensoactivo tiende a cero esta presente la mezcla OW (agua-aceite), que es difásica. La línea de reparto que limita la zona trifásica por debajo, corresponde



a una concentración del orden de la concentración micelar crítica (CMC) para los tensoactivos iónicos, la cuál es aproximadamente horizontal. No es el caso para los tensoactivos aniónicos que a menudo no presentan una evidente CMC en medios no-acuosos.

El concepto de Winsor fue un precursor en la caracterización de este tipo de sistemas, ya que evidencio que el estado del sistema al equilibrio no depende de una variable de formulación en particular, sino de las características físico-químicas de todas las variables de formulación. Sin embargo Winsor no pudo calcular los valores de las interacciones, lo cuál aún hoy en día resulta difícil la posibilidad de modelaje molecular del estado líquido en toda su complejidad.

3.5.- CER (Energía cohesiva de radio)^[67-75]

En un intento de combinar el fundamento teórico del R de Winsor y el valor de HLB, Beerbower y Hill^[74] en 1971, propusieron el CER, "Cohesive Energy Ratio" por sus siglas en inglés, el cual estima las interacciones intermoleculares en las interfases mediante los parámetros de solubilidad.

El valor de la cohesión molecular en el estado líquido, δ^2 , se puede medir experimentalmente de acuerdo a lo reportado por Barton^[75] en 1983.y se calcula mediante la ecuación (12).

$$\delta^2 = \frac{\Delta H_{vap}}{V_L} \quad (12)$$

La fuerza de adhesión entre los dos tipos de sustancias se puede calcular de acuerdo a la relación de London, expresada en la ecuación (13).

$$\delta_{AA}^2 = \frac{\Delta H_{Avap}}{V_{AL}} \quad \text{Y} \quad \delta_{BB}^2 = \frac{\Delta H_{Bvap}}{V_{BL}} \quad (13)$$

Entonces $\delta_{AB}^2 = \delta_{AB} = \delta_{AB}$

Desafortunadamente el cálculo de la energía de adhesión en el lado acuoso de la interface no es fácil, sobre todo por la falta de datos experimentales para el grupo hidrofílico de algunos de los tensoactivos.Sin embargo, el intento fracasó porque el sistema surfactante-agua-aceite contiene dos sustancias, que son completamente incompatibles entre sí, agua y aceite. Por lo que, la teoría de las soluciones regulares no basta para cuantificar la no-idealidad que resulta de un sistema mixto, aún con la presencia de un tensoactivo. En consecuencia se abandonó este modelo, porque aunque fue excelente desde el punto de vista conceptual, no fue más preciso que el HLB desde el punto de vista práctico.



3.6.- Teoría micelar

McBain ^[76] señalaba, que la química coloidal teórica del siglo pasado consistía en un formalismo más bien ingenuo, y las propiedades de los coloides se describían sin claridad. Fue entonces que introdujo el concepto revolucionario de electrólitos coloidales.

Inicialmente, para presentar la hipótesis de la microemulsión en una forma sencilla, supuso que estos fenómenos tienen lugar como resultado de la formación espontánea de partículas de dimensiones coloidales en el más estricto sentido termodinámico.

Las partículas coloidales estables tienen una estructura auto-organizada en la que los grupos polares están expuestos al agua, mientras que los grupos hidrofóbicos están en contacto. Esto minimiza la energía interfacial, y deja el número máximo de moléculas de agua en mutuo contacto. Tal estructura se ha llamado micela.

En general, las clases de coloides asociados pueden estar divididos dentro de los siguientes subgrupos: micelas, vesículas, microemulsiones y membranas de doble capa. Cada subgrupo juega un papel importante en los aspectos de los coloides y la ciencia de superficie, estos son estructuras básicas que nos ayudan a entender los principios de la interacción de las moléculas, incluyendo los sistemas biológicos, medicina, alimentos, farmacia y cosméticos.

3.6.1.- Solubilidad de los tensoactivos

Termodinámicamente, la formación de micelas favorece el aumento de la solubilidad. La concentración del tensoactivo puede aumentar o disminuir levemente al aumentar la temperatura (a una temperatura fija), pero la forma de las micelas presentes, predomina sobre una concentración micelar crítica CMC. Figura 3.5

3.6.2.- Estructura de las micelas ^[77-79]

La existencia de micelas fue constada por McBain y posteriormente por Hartley. Este último, fue el primero en proponer la estructura de los agregados micelares que servirían de base para posteriores estudios. ^[77]

Al estudiar la variación de las propiedades fisicoquímicas (coligativas) de las disoluciones del tensoactivo respecto a la concentración, se observó un intervalo de concentraciones en el cual propiedades tales como presión osmótica, conductividad específica a frecuencias elevadas, conductividad equivalente, detergencia, densidad, tensión superficial, tensión interfacial, etc., presentaban una notable variación creciente o decreciente, tal como se muestra en la Figura 3.6.

Puesto que estas soluciones son ideales en comportamiento a bajas concentraciones y, puesto que el cambio de comportamiento parece ser bastante abrupto, es obvio que la formación de micelas debe tener lugar a una concentración específica. Como consecuencia natural de esto, todas las divergencias de las diferentes propiedades del caso ideal tendrían lugar a la misma concentración para una sustancia dada.

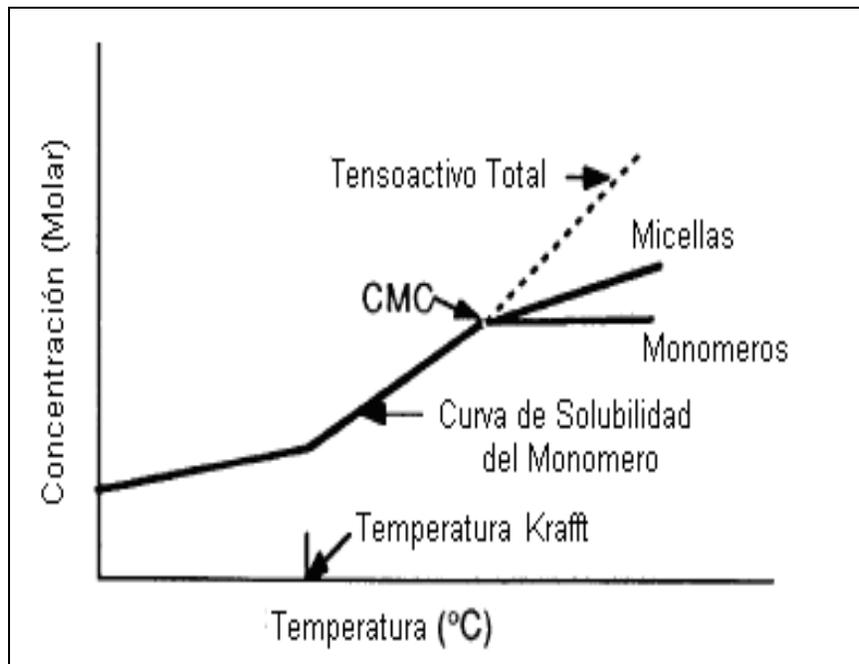


Figura 3.5.- Relación temperatura v.s. solubilidad para tensoactivos iónicos, ilustrando características importantes, como temperatura de Krafft, la curva de solubilidad del monómero y la concentración de monómero de tensoactivo límite a la concentración micelar crítica

El siguiente modelo termodinámico ilustra, como en una solución de moléculas tensoactivas en las que han empezado a formarse los agregados existe un equilibrio entre formas asociadas y no asociadas.



Donde, S, representa el tipo iónico unitario o molecular y n, el número de estos iones o moléculas asociadas a una micela. Sí [S] representa aquella parte del soluto en forma de moléculas individuales, [S_n] la concentración de micelas (puesto que n[S_n] representa el número de moléculas unitarias asociadas a las micelas); entonces el equilibrio constante está dado por:

$$K = [S_n] / [S]^n \quad (15)$$

La concentración de micelas por esta razón está dada por:

$$[S_n] = [S]^n / K \quad (16)$$

Grindley y Bury ^[78] señalaron que sí, [S] era mucho más pequeño que K^{-1/n}, entonces el lado derecho de la ecuación (16) será para n grande, muy pequeño, esto es, la cantidad de soluto en forma de micelas será, despreciable.



Solamente cuando $[S]$ es cercana a $K^{-1/n}$, la concentración micelar tiene importancia y, cuando $[S]$ excede a $K^{-1/n}$, $[S_n]$ aumenta rápidamente con la concentración total de soluto dada por:

$$[S] + n [S_n]. \quad (17)$$

En efecto, está demostrado que la concentración de micelas aumenta muy rápidamente a una concentración total o igual a $n^{-1} \sqrt[n]{1/Kn}$.

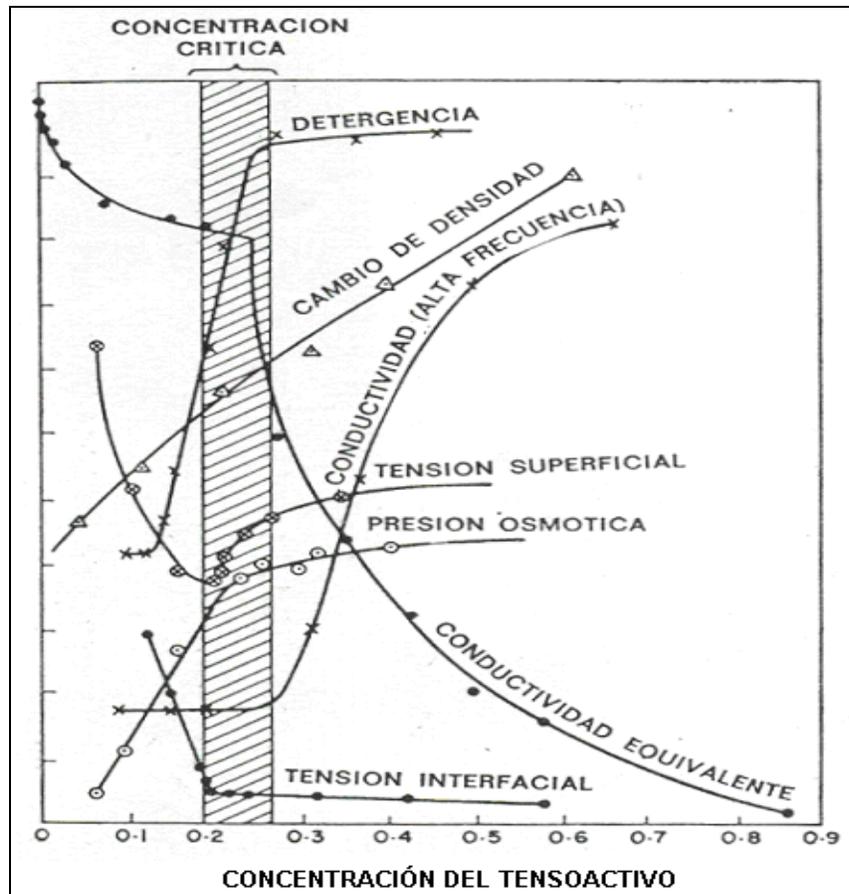


Figura 3.6.- Variación de algunas propiedades fisicoquímicas (coligativas) de las disoluciones de tensoactivos con la concentración. Se notará que las diferentes propiedades atraviesan un cambio más o menos discontinuo dentro de una estrecha gama de concentraciones.

Davies y Bury ^[79] han designado la concentración de tensoactivo en la que hay cambio repentino de las propiedades de la solución como la concentración micelar crítica CMC y habrá la formación de micelas. (Figura 3.6). Y en cuanto mayor sea el valor de n , mas brusco sería el cambio en la inclinación de la gráfica de la propiedad considerándolo como función de la concentración.



Para n infinito la ruptura será un verdadero discontinuo, semejante al observado en un cambio completo de fase del soluto. De acuerdo a Hartley, la inserción de valores razonables en la ecuación (16), lleva a la conclusión que, n , oscila entre 50 y 100.

3.6.3.- Concentración Micelar Crítica (CMC) y forma de las micelas

La IUPAC (Unión Internacional de química Pura y Aplicada) define la concentración micelar crítica (CMC) como el pequeño margen de concentraciones de todo tensoactivo en disolución, que por debajo de ésta virtualmente no existen micelas y, por encima, se encuentra en forma micelar.

Considerando que las micelas no presentan en general actividad superficial, la CMC se ha definido también como la concentración de tensoactivo de equilibrio donde termina la química superficial y empieza la química coloidal.

La CMC es un valor característico de cada tensoactivo, y un parámetro importante al seleccionar un determinado producto para una aplicación específica. Para la obtención del valor de la CMC de un tensoactivo en disolución acuosa, es posible recurrir a la determinación de los valores de aquellas propiedades fisicoquímicas que sufren una variación brusca al llegar a los valores de la CMC.

Las más utilizadas son:

- a) Medidas de conductividad eléctrica.
- b) Medidas de tensión superficial.
- c) Medidas de algunas propiedades ópticas y espectroscópicas tales como medidas de dispersión de la luz (*light scattering*).

Desde que McBain y Salmon introdujeron el concepto de micela ^[80], se propuso para este tipo de agregados una forma esférica y otra laminar. Hacia 1976, una teoría de la estructura micelar, basada en la geometría de la forma de las micelas y el espacio ocupado por los grupos hidrofílicos e hidrofóbicos de los tensoactivos fue desarrollada por Israelachvili y col, Mitchell y Ninham ^[81-82]. Figura 3.7

Por ejemplo en medios acuosos, tensoactivos con grupos hidrofílicos voluminosos poco empacados con largas cadenas hidrofóbicas tienden a formar micelas esféricas, mientras que para tensoactivos con grupos hidrofóbicos voluminosos y cortos con grupos hidrofílicos pequeños y bien empacados tienden a formar micelas laminares o cilíndricas. A concentraciones ligeramente superiores a CMC, se considera que la forma de las micelas será esférica ^[83]; cambios en la temperatura, concentración del tensoactivo, presencia de aditivos en la solución afectan la forma, tamaño, número de agregación y estabilidad de la micela, la cual depende en todo momento de interacciones hidrófobas e hidrófilas entre moléculas del tensoactivo.



La estructura de la micela puede variar de esfera a varilla o tipo disco a forma de micelas láminares cuando la disolución de tensoactivo se encuentra en concentraciones que sobrepasan la CMC, ya que las moléculas de agua ocupan la región entre las paredes paralelas de tensoactivos. De igual manera, las micelas se pueden organizar en estructuras cilíndricas largas empaquetadas una a lado de la otra a altas concentraciones de tensoactivo; éstas estructuras se les conoce como mesoformas liotrópicas o fases de cristales líquidos.

La estructura y estabilidad de las micelas influye significativamente en las propiedades dinámicas del sistema. ^[83-85] (Figura 3.8 A, B)

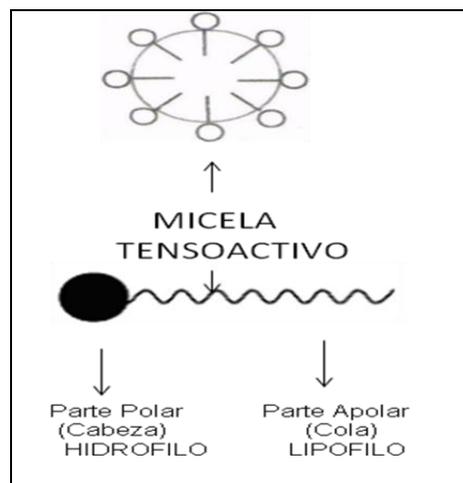


Figura 3.7 Micela

Las micelas son agregados de moléculas con tamaño de 50 a 10 Angstroms que se consideran como colóides liofílicos (que tienen afinidad por el solvente).

En ciertos casos las micelas pueden solubilizar una sustancia extraña en su interior (sustancia hidrófoba en las micelas normales, sustancia polar en las micelas inversas); y por lo tanto, su tamaño puede aumentar considerablemente.

Ciertos tensoactivos de origen natural, tales como los fosfolípidos tienden a formar estructuras bidimensionales de tipo membrana bicapa.

Las Figuras 3.9 A y 3.9 B, muestran la forma como las moléculas de fosfolípidos de tipo lecitina, una de las principales aplicaciones de este tipo de estructura es la formación de membranas (bicapas) bidimensionales que se cierran sobre si mismas para producir “vesículas ó liposomas” ^[86], que son vesículas con varias capas. Las membranas celulares contienen además proteínas.



3.-Fundamentos Teóricos de Formulación de Sistemas Dispersos con aplicación en Microemulsiones

Recientemente se ha desarrollado ampliamente esta tecnología permitiendo diseñar liposoma a la medida de las necesidades y se ha aplicado en el desarrollo de los sistemas de transporte de medicamentos y en el aumento de la efectividad de ciertos cosméticos.

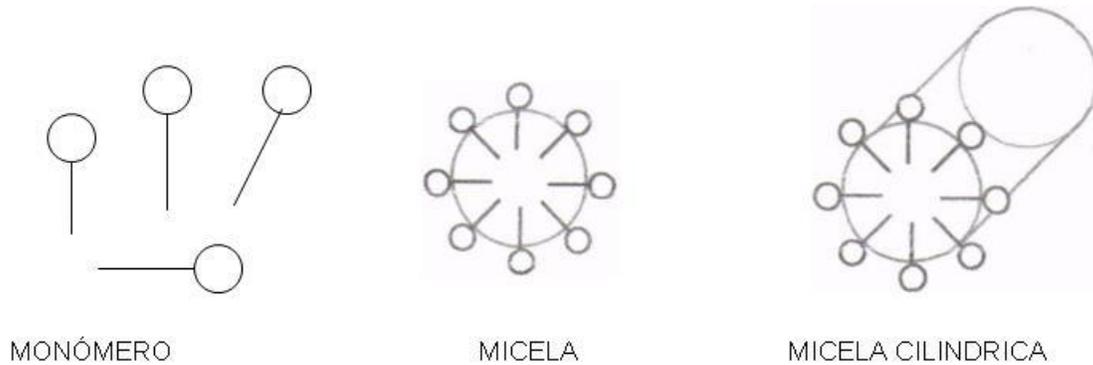


Figura 3.8 A Micelas de diversas estructuras producidas por la asociación de tensoactivos

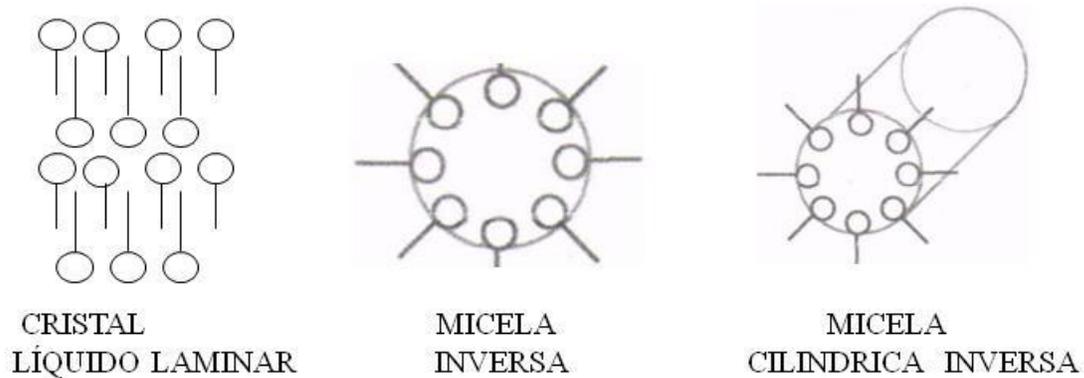


Figura 3.8 B Micelas de diversas estructuras producidas por la asociación de tensoactivos

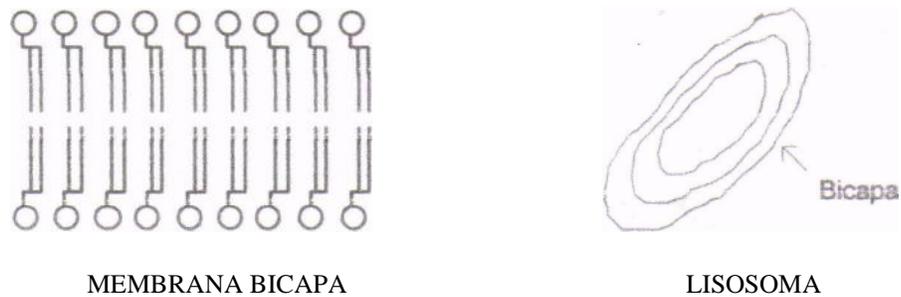
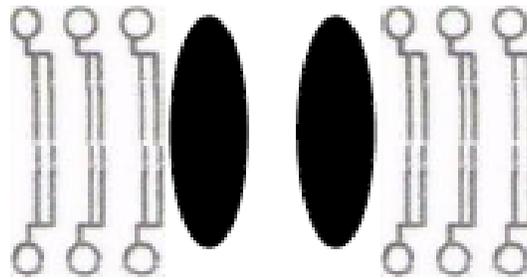


Figura 3.9 A Asociación bidimensional de fosfolípidos para formar membranas, microcápsulas y liposomas.



PROTEINA (MEMBRANA CELULAR NATURAL)

Figura 3.9 B Asociación bidimensional de fosfolípidos para formar membranas, microcápsulas y liposomas.

3.7.- Tensión superficial y tensión interfacial ^[26, 28]

Imaginemos una pequeña armadura rectangular de alambre ABCD con un lado móvil (Figura 3.10). Si la longitud AB (o CD) es l , y la longitud AD (o BC) es d , el área superficial de una película de líquido contenida en la armadura sería $2ld$ (puesto que hay dos lados de película). Si el lado móvil CD se mueve a una distancia Δd a una nueva posición C'D' por medio de una fuerza F , el trabajo realizado en el líquido esta representado por la relación (18):

$$W = F \Delta d \quad (18)$$

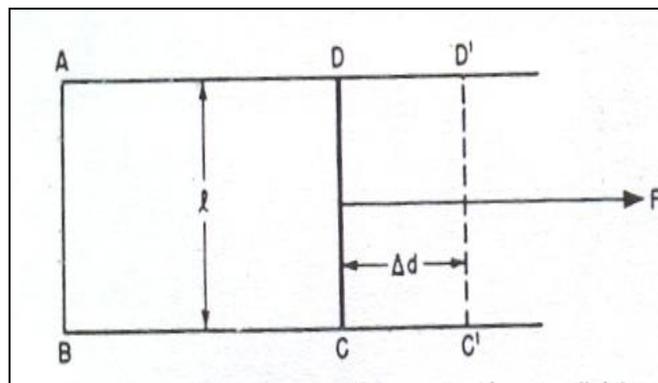


Figura 3.10 Definición física de tensión superficial

La fuerza F es equilibrada por una fuerza en sentido contrario que actúa a lo largo de la longitud CD. Si γ , se define como la fuerza en dinas por centímetro que actúa a lo largo de esta longitud, entonces la fuerza que se opone a la expansión de la película es $2\gamma l$, y la relación (18) se transforma a la ecuación (19).

$$W = 2\gamma L \Delta d = \gamma \Delta S \quad (19)$$



Donde $\Delta S = 2l\Delta D$ y es el incremento de superficie, quedando como la ecuación (20);

$$\gamma = W/\Delta S \quad (20)$$

En otras palabras, γ puede definirse como el trabajo necesario a temperatura y presión constante para modificar 1 cm^2 de superficie de la interfase. Esta es la definición física de tensión superficial; y tiene unidades de energía en el sistema internacional de $\text{J/m}^2 = \text{N/m}$.

También se puede definir a la tensión superficial como una fuerza que actúa a lo largo de 1 cm de longitud de superficie; las unidades de dinas por centímetro también son apropiadas.

La tensión superficial en la mayor parte de los líquidos disminuye al elevar la temperatura; Además a medida que la temperatura del líquido se acerca a la crítica la fuerza de cohesión entre las moléculas se aproximan a cero.

Puede esperarse por lo tanto, que la tensión superficial fuese mínima a la temperatura crítica. En un líquido las moléculas están lo suficientemente cerca para que el efecto de la fuerza e atracción sea considerable. Ciertamente las fuerzas de atracción son lo suficientemente grandes para conservar todas las moléculas excepto un pequeño número de ellas, que tienden a convertirse a un estado de vapor. Por otra parte, las moléculas de la zona superficial al no estar completamente rodeadas por otras moléculas (líquidas), están sujetas a una atracción desequilibrada y tienen el efecto claro de una fuerza de atracción dirigida hacia el interior, normal a la superficie (Figura 3.11). Cuanto más pequeña es la superficie tanto más baja es ésta fuerza neta. Así, una superficie mínima lleva a una energía más baja, y decimos que la superficie de un líquido tiene tendencia a contraerse.

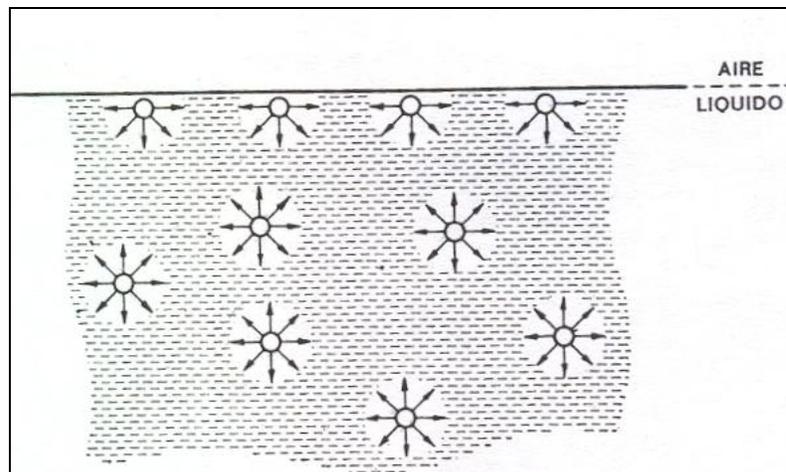


Figura 3.11 Las fuerzas actúan sobre las moléculas en la superficie y en el interior de un líquido.



El fenómeno de Tensión Interfacial se debe a las fuerzas intermoleculares que actúan en la región interfacial entre las dos fases líquidas inmiscibles presentes en una emulsión y/o microemulsión. Por lo que, se debe esperar que el valor de la tensión interfacial se encuentre entre las tensiones individuales superficiales de los líquidos. Figura 3.12.

Dentro de este contexto, una de las contribuciones importantes hechas por Schulman, fue la reducción de tensión interfacial de 3 a 4 órdenes de magnitud que es un requerimiento para la estabilidad de éstos sistemas. La formación espontánea y estabilidad termodinámica de las microemulsiones es atribuida a la disminución de la tensión interfacial entre agua y aceite por el efecto de adición de un alcohol como cotensoactivo, dando valores negativos de la tensión interfacial. A pesar que durante algún tiempo esta idea tomó mucha importancia, en la actualidad se ha comprobado que la estabilidad y formación de las microemulsiones es debida a otros muchos factores.

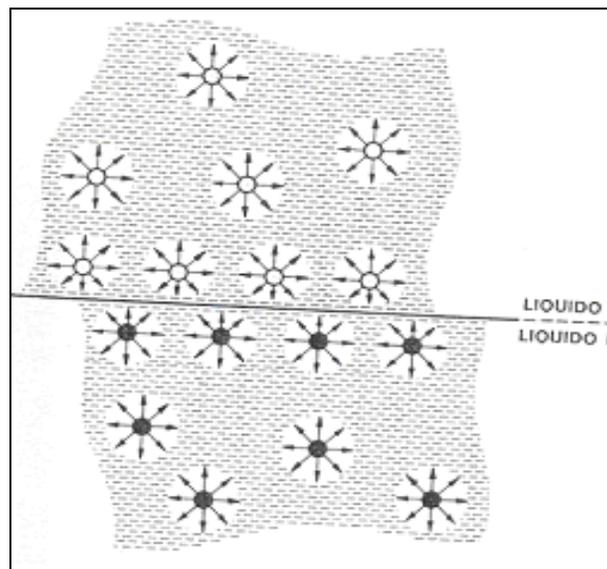


Figura 3.12 Las fuerzas actúan sobre las moléculas en la interfase y en el interior de un par de líquidos.

3.8.- Tensión interfacial negativa ^[26]

El concepto de tensión interfacial negativa se basó en la ecuación termodinámica de la interfase aceite en agua (21):

$$\alpha = \gamma (\text{aceite en agua}) - \pi \quad (21)$$

Donde:

α = Tensión Interfacial Total

γ (aceite en agua) = Tensión Interfacial aceite en agua sin tensoactivos.

π = Presión de extensiones en dos dimensiones de los tensoactivos.



De acuerdo a la ecuación (21), si π se hace más grande que γ (aceite en agua) como resultado de la absorción de jabón y alcohol en la interfase y la penetración de la misma por moléculas de la fase oleosa, entonces la energía dA (dA = variación del área), estaría disponible para incrementar el área interfacial total. Esto fue considerado como la condición para la formación de una microemulsión. En cambio cuando, π (aceite en agua) $>$ π , únicamente se podría formar una macroemulsión.

En vista de esto, la existencia temporal de $\pi > \gamma$ (aceite en agua) sería la fuerza directora, la cual reduciría el tamaño de la gota de la fase dispersa hasta que ya no exista más energía disponible para incrementar el área interfacial; dando como resultado gotas de diámetro muy pequeño, mientras que, cuando γ (aceite en agua) $>$ π el diámetro de las gotas es del orden de 1 μm , su apariencia es blanca lechosa y se alcanza el equilibrio al separarse en dos fases; en estos sistemas el área interfacial puede incrementarse temporalmente con energía en forma de trabajo mecánico (agitación u homogenización), pero no son capaces por sí mismos de cambiar los valores de π ó γ (aceite en agua).

El entendimiento de las bases para la estabilidad termodinámica de las microemulsiones fue mejorado considerablemente con el desarrollo de diferentes teorías termodinámicas. Ruckenstein y Chi ^[27] consideraron que la energía libre de formación de las microemulsiones consiste de tres contribuciones:

- 1.- Energía libre interfacial
- 2.- Energía de interacción entre las gotas
- 3.- Entropía de dispersión

El análisis de los factores termodinámicos mostró que la contribución de la interacción de energía entre las gotas fue insignificante y que la energía libre de formación puede ser cero ó negativa y el valor de la tensión interfacial es muy pequeño, aunque no necesariamente negativa. Concluyendo, que las microemulsiones son termodinámicamente estables porque la tensión interfacial entre el aceite y el agua es bastante baja para ser compensada por la entropía de dispersión.

Los tensoactivos con propiedades HLB bien balanceadas tienen la habilidad de reducir la tensión interfacial, obteniendo los valores requeridos para la formación de la microemulsión.

3.9.- Adhesión y cohesión ^[87]

Con el fin de saber la relación existente entre tensiones superficiales e interfaciales, se introducen los conceptos de adhesión y cohesión, los cuales determinan las fuerzas atractivas de Van der Waals que existen entre las fases acuosa y oleosa de un sistema disperso como la emulsión y/o microemulsión.

Se define el trabajo de adhesión como una representación de las fuerzas de atracción que existen entre las moléculas de diferente naturaleza y el trabajo de cohesión como las fuerzas



atractivas que existen entre las moléculas de la misma naturaleza. Relaciones (22) y (23), Figura 3.13

$$W_{adh} = \gamma_{aire-aceite} + \gamma_{aire-agua} - \gamma_{aceite-agua} \dots \dots \dots (22)$$

$$W_{coh} = 2\gamma_{aire-líquido} \dots \dots \dots (23)$$

El coeficiente de extensión, S, es la diferencia entre el trabajo de adhesión y el trabajo de cohesión. Por lo tanto sí, $W_{adh} > W_{coh}$, entonces $S > 0$; un líquido se extenderá sobre la superficie de otro lo que ocasionara una mayor estabilidad para un sistema formado por dos líquidos inmiscibles en un proceso de emulsificación.

Sí $W_{adh} < W_{coh}$ entonces $S < 0$; no habrá extensión sobre la superficie del líquido, por lo tanto la estabilidad de la emulsión estará afectada desde el inicio de la fabricación. Relación (24)

$$S = W_{adh} - W_{coh} \dots \dots \dots (24)$$

3.10.- Tensión superficial en las soluciones ^[87]

No es sorprendente que la presencia de un tensoactivo tuviese un efecto sobre la tensión superficial. Por ejemplo, la Figura 3.13, muestra el efecto en la tensión superficial del agua por la adición de los miembros más bajos de la serie de ácidos grasos homólogos en función de la concentración. En todos los casos se observa una disminución de la tensión superficial, pero el efecto depende en gran medida del peso molecular. De acuerdo con la regla de Traube, según la cual, las concentraciones para una disminución similar de la tensión superficial en soluciones diluidas decrece a un tercio por cada -CH₂ adicional de una serie homologa ácidos grasos. ^[13]

La disminución brusca de la tensión superficial, por la adición de cierto tipo de tensoactivo, es debida al hecho de que el tensoactivo se encuentra en la superficie.

3.11.- Movimiento browniano, viscosidad y tamaño de partícula ^[87, 88]

Las propiedades de una microemulsión frecuentemente dependen en gran parte de su composición y de su modo de preparación que afectaran a la estabilidad del sistema.

El tamaño de partícula se ha relacionado con el modo de preparación y la viscosidad de la microemulsión.

Aunque el término microemulsión induce similitud con el de emulsión, existen importantes diferencias entre ambas dispersiones coloidales, no sólo en cuanto a su aspecto y propiedades sino también, en el diámetro medio de las partículas (Tabla 3.5).



La diferencia fundamental entre las emulsiones y las microemulsiones es la inestabilidad termodinámica de las emulsiones que puede conllevar a una separación de fases.

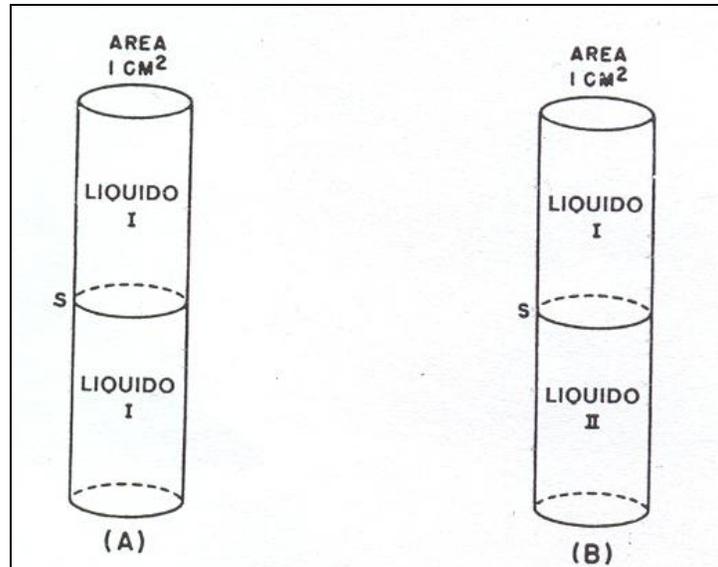


Figura 3.13 (A) Cuando un cilindro de un líquido puro se separa, se requiere un trabajo igual al trabajo de cohesión W_c . (B) Cuando los cilindros de dos líquidos diferentes se separan en su interfase mutua, se requiere un trabajo igual al trabajo de adhesión

Otra diferencia importante es la relativa a su apariencia y su formación, mientras que las emulsiones son sistemas dispersos turbios que necesitan un aporte de energía mecánica para su formación, ya que no son termodinámicamente estables, las microemulsiones son claras o translúcidas y se forman espontáneamente al poner en contacto los componentes.

Tabla 3.5: Tamaño de partícula en la apariencia de una Microemulsión

Aspecto de la Dispersión	Ejemplo de dispersión	Diámetro medio de las partículas		
		10^{-6} m (μ)	10^{-9} m (nm)	10^{-10} m (Å)
Visible por el ojo	Suspensión arcillosa	500	500 000	-
Límite de visibilidad	Mezcla de almidón	100	100 000	-
Opaco lechoso	Emulsión	10	10 000	-
Lechoso muy blanco	Emulsión homogénea	1	1 000	-
Lechoso azulado	Límite de la emulsión	0.1	100	10 000
Transparente azulado	Microemulsión	0.5	50	500
Opalescente	Microemulsión	0.01	10	100
Transparente	Solución micelar	0.002 - 0.006	2 - 6	20 - 60



En relación con el tamaño de partícula de las microemulsiones hay que mencionar algo sobre el movimiento Browniano.

Cuando se observan al microscopio, las partículas que forman suspensiones finas se van con un movimiento en zig-zag continuo al azar. Esto se conoce como movimiento Browniano, porque fue el botánico Brown quién primeramente observó este efecto en 1828.

Se sabe actualmente que el movimiento es producido por el bombardeo real a las partículas por las moléculas del medio en suspensión ya que aumenta la probabilidad de colisiones entre partículas; resultando en el fenómeno de coagulación. La velocidad de las partículas incrementa cuando el tamaño de la partícula disminuye. Un incremento en la viscosidad del medio, el cual puede ser modificado con la adición de sustancias como glicerina o un agente similar, disminuye y llega a detener el movimiento Browniano. Por lo que, éste fenómeno ciertamente tiene un efecto negativo en la estabilidad de gotitas pequeñas de microemulsión.

La viscosidad es la propiedad que caracteriza la resistencia de un fluido a desplazarse. Desde el punto de vista teórico, las medidas de viscosidad, unidas con la teoría hidrodinámica, son capaces de dar suficiente información acerca de la estructura de las microemulsiones y son con frecuencia una guía para su estabilidad.

La difusión de las partículas está directamente relacionada con el movimiento Browniano y éste último se ve afectado por la viscosidad por lo que, el coeficiente de difusión obtenido de la Ley de Fick puede ser utilizado para obtener el radio de la partícula, así como el peso molecular. Ecuación (25).

$$D = \frac{kT}{6\pi\eta r} \quad (25)$$

Donde:

D = coeficiente de difusión,

k = constante de Boltzman,

T = temperatura absoluta,

η = viscosidad del medio de dispersión,

r = radio de la partícula esférica (gota).

Existen cuatro tipos de flujo que un fluido puede presentar. Éstos son Flujo Newtoniano, Flujo plástico, Flujo Pseudo plástico y Flujo dilatante.

El Flujo Newtoniano es el más común, y es el que se refiere a las soluciones cuya viscosidad no cambia al ser agitadas (permanece constante). Es decir la viscosidad se hace independiente tanto de la fuerza de agitación que se aplica como de la velocidad de agitación que se alcance.

El Flujo plástico, es el que tienen las soluciones que necesitan un cierto grado de fuerza para empezar a aumentar la velocidad de agitación. En otras palabras esa fuerza se necesita para superar la resistencia que opone el líquido a fluir mediante su viscosidad.

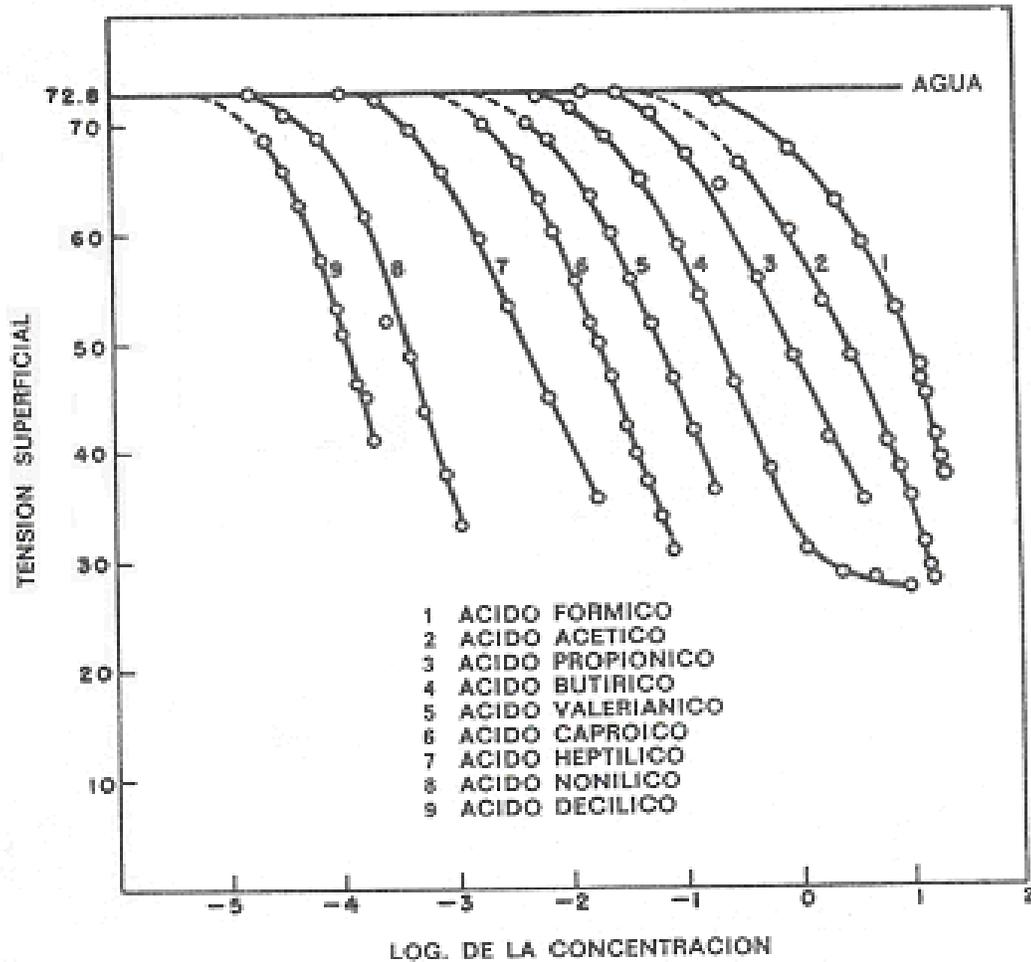


Figura 3.14 Disminución de la tensión superficial del agua, como función de la concentración, para la serie homóloga de ácidos grasos más bajos.

El fluido pseudo plástico, es aquel que tienen las soluciones que para lograr agitarlas se debe ejercer una fuerza, pero a medida que pasa el tiempo de agitación con esa fuerza, la viscosidad se hace más pequeña por lo que la fuerza aplicada empieza a tender hacia un valor constante. Dicho de otra forma, el líquido se comporta en términos de su viscosidad haciendo que su agitación, eventual se haga más fácil.

Por último, el flujo dilatante es el contrario del pseudo plástico. La agitación al principio es muy rápida y no se necesita mucha fuerza pero al pasar el tiempo, la viscosidad aumenta de tal manera que se requiere de mayor fuerza para mantener la agitación.

La viscosidad ó más correctamente, el coeficiente de viscosidad (η), se define como la fuerza de cizalladura (F/A), ejercida sobre un área cuando existe un gradiente de velocidad por unidad normal al área, (dv/dr); Ecuación (26).



$$\frac{F'}{A} = \eta \frac{dv}{dr} \quad (26)$$

En sistemas no Newtonianos, la viscosidad es una función de la proporción de la fuerza. Sherman^[14], ha relacionado algunos factores que pueden afectar las propiedades reológicas de una microemulsión, como son:

- Viscosidad
- Naturaleza del tensoactivo
- Distribución del tamaño de partícula



CAPÍTULO IV

Técnicas para la determinación de estructura de las microemulsiones

La elucidación de la estructura interna de las microemulsiones es compleja y variada. Las técnicas experimentales divulgadas para ser utilizadas en la caracterización de la microestructura de las microemulsiones incluyen a la Conductividad Eléctrica, Viscosidad, Difusión de Rayos X de Bajo Ángulo (SAXS), Resonancia Magnética Nuclear (NMR), la técnica DLS (Dynamic Light Scattering) o PCS (Photon Correlation Spectroscopy), Difusión de Neutrones de Bajo Ángulo (SANS), Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM), Tiempo de Resolución de Fluorescencia Amortiguada (TRFQ). Otros métodos utilizados son la conductancia, interferometría ultrasónica, absorción ultrasónica, permeabilidad dieléctrica, conductividad térmica, espectroscopia infrarroja, colorimetría^[89-99]. Cada técnica proporciona diversa información útil y complementaria en la determinación del tipo y estructura de la microemulsión.

Para ciertos modelos estructurales de microemulsiones, algunos autores hacen ciertas acepciones; como Lagues y col.^[100] que consideran al aceite y al agua como glóbulos con una difícil y aguda relación entre ellos. Según Shinoda^[101] las capas de agua, tensoactivo e hidrocarburo forman estructuras de láminas. Tamlon y Prager^[102] proponen un arreglo aleatorio de hidrofóbicos e hidrofílicos. De acuerdo con Scriven^[103], hay una estructura interna compleja de tres dimensiones. Friberg^[89] y col. proponen una estructura con variedad de curvaturas. Para Lidman^[104], las microemulsiones tienen bien definidas las interfaces como en los cristales líquidos laminares o micelas.

Las microemulsiones típicas contienen una polidispersión de agregados con diversos tamaños y formas; debido a que son sistemas dinámicos y cambian muy rápidamente, y la interfase hidrofílica-hidrofóbica se mantiene con bajo orden. Sistemas con concentraciones altas de tensoactivo generan estructuras globulares o tubulares.^[13, 89, 105-106] Figuras 4.1 y 4.2

En general, las microemulsiones se pueden separar en tres tipos: agua/aceite (W/O), bicontinuas, y aceite/agua (O/W); en contraste con la facilidad de preparación, la caracterización de microemulsiones es más complicada y requiere de una combinación de varias técnicas.

Entender la relación entre la microestructura y la composición de la microemulsión es importante para la preparación de formulaciones de uso farmacéutico y alimenticio; como pueden ser composiciones farmacéuticas para la liberación controlada de principios activos, formular antígenos de sustancias hidrofílicas e hidrofóbicas, entre otros.

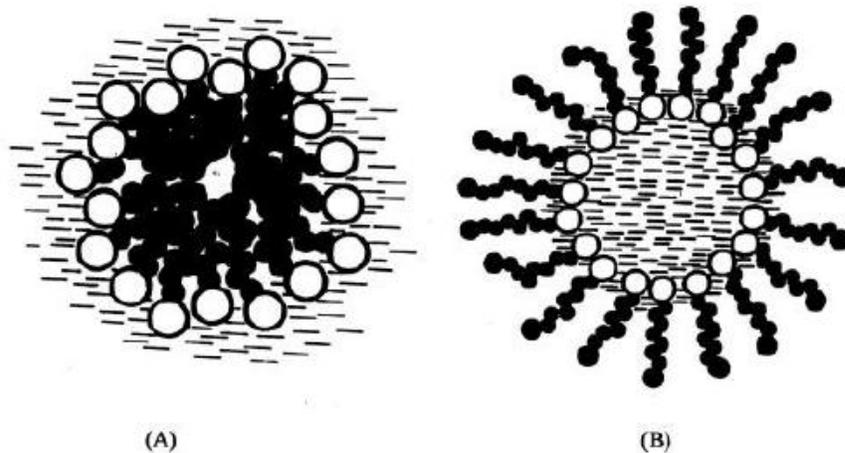


Figura 4.1.- (A) Micela normal en este caso los tensoactivos (las cadenas de hidrocarburo negras), señalan hacia la parte interior rodeada por las partes polares (círculos blancos), (B) Micela inversa en este caso las cadenas de hidrocarburos están externas mientras los grupos polares son concentrados en el centro

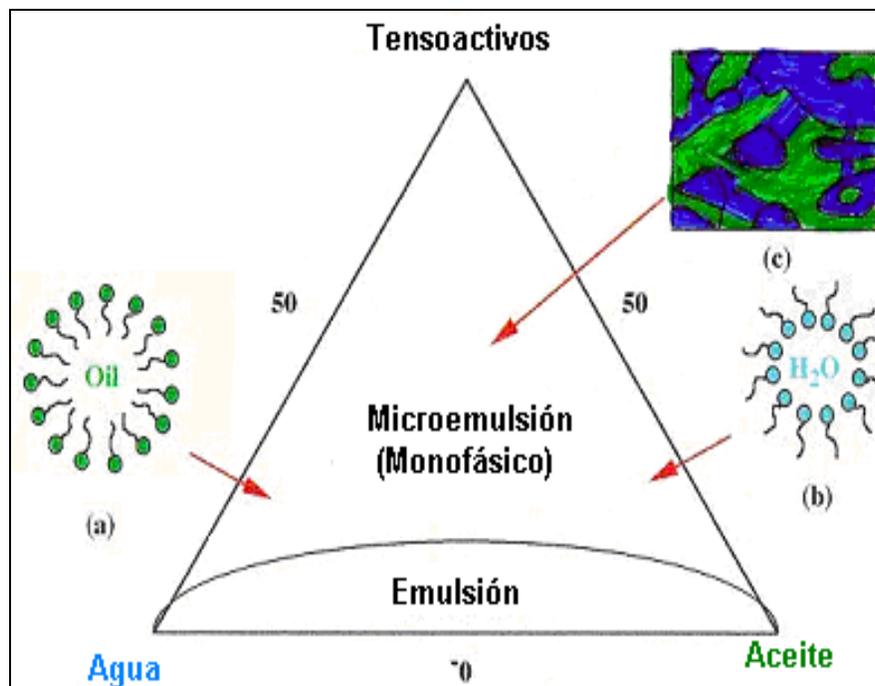


Figura 4.2.- Diagrama de fases de posibles estructuras internas:
(a) Microemulsión aceite/agua (b) Microemulsión agua/eceite (c) Dispersión bicontinua



4.1. – Difusión de Rayos X de Bajo Ángulo (SAXS) y Difusión de Neutrones de Bajo Ángulo (SANS)

En las técnicas de barrido de ondas a cierto ángulo, en todos los puntos de interferencia de una muestra con cada onda se produce un punto en un patrón de interferencia, el cual es transformado en una imagen de todas las correlaciones generadas y como resultado despliega información de la estructura de la muestra.

Para micelas y microemulsiones el poder usar radiaciones de neutrones y rayos X a bajo ángulo (longitudes de onda menores a 1.0 nm) permiten obtener información de tamaño de partícula y correlaciones estructurales. ^[107-117]

Las técnicas son sensibles a la diferencia de densidad del electrón, los equipos consisten de una fuente (q), un sostenedor de la muestra (p) y un detector (d). En la Figura 4.3, el ángulo pequeño que dispersa la desviación de la viga dispersada del plano horizontal se llama la altura m . La distancia entre la punta de prueba y el detector, la altura m de la viga dispersada y el ángulo de la dispersión que resulta, caracterizan la geometría de la dispersión. Figura 4.4.

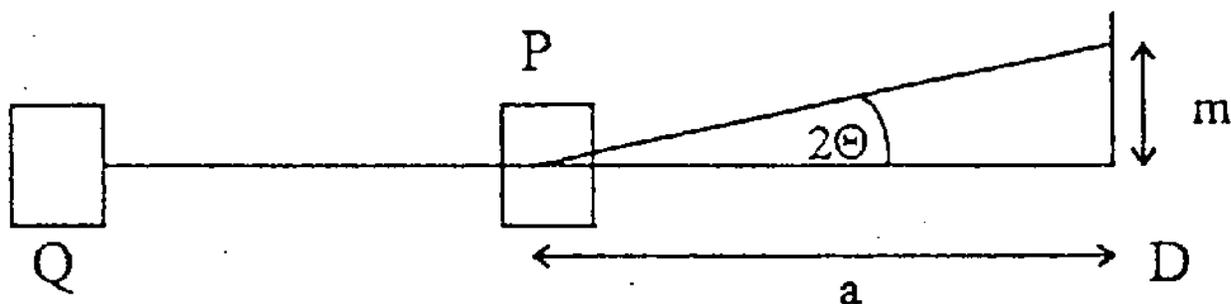


Figura 4.3.- Componentes de un equipo de difusión de Rayos X y Neutrones de bajo ángulo

4.2. - DLS (Dynamic Light Scattering)

La técnica DLS (Dynamic Light Scattering), también conocida como PCS (Photon Correlation Spectroscopy) y QELS (Quasi-elastic Light Scattering), proporciona muchas ventajas en el análisis del tamaño de partícula.

DLS, es una técnica no invasiva que mide la distribución de tamaño de las partículas presentes en periodos muy cortos de tiempo. Cuando un haz de luz como, el laser, interacciona con partículas coloidales con movimiento Browniano, la intensidad de la función de correlación



aporta información respecto al coeficiente de difusión translacional de las gotitas de las microemulsiones, que son de tamaño coloidal para dispersiones concentradas y por lo tanto, del radio hidrodinámico de las partículas de acuerdo con la ecuación de Stokes-Einstein.

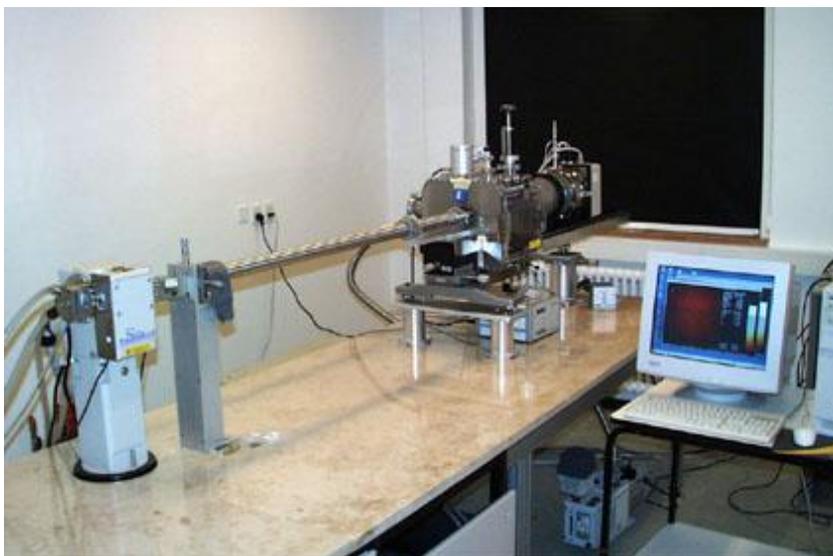


Figura 4.4.- Cámara fotográfica del flujo SAXS en el departamento de Química en la Universidad de Aarhus.

El método DLS ha estado ganando potencial importancia en análisis del tamaño de partícula y la relación con las características físicas de microemulsiones y dispersiones coloidales en general. ^[118-121]

Diversos autores se han apoyado en DLS para la caracterización de las microemulsiones encontrando buenas correlaciones con los datos obtenidos con otras técnicas como SANS, tal es el caso de Zulauf y Eike^[13], Clarke y Nicholson^[122]; quienes realizaron mediciones en DLS de microemulsiones a base de Agua-AOT-Isooctano y Alcanos, encontrando valores de los radios hidrodinámicos similares a los reportados por la técnica SANS. Ésta técnica ha permitido realizar estudios del efecto de la adición y su efecto en el tamaño de gota. Así como el efecto del largo de la cadena del alcano utilizado. Shah y col. ^[123], encontraron que hay un incremento en el tamaño de la gota al incrementar el largo de la cadena del alcano.

El efecto de las interacciones de las gotas al cambiar la composición de los componentes de la microemulsión y el cambio estructural consecuente ha sido evidenciado por algunos autores con el uso de la técnica DLS. Lalane y col. ^[124] reportaron la presencia de gotas esféricas rígidas con débil interacción por el sistema Agua-AOT-CCl₄ en un amplio intervalo de



fracciones de volumen. Otros autores ha evidenciado con mediciones con DLS que hay incremento en las interacciones atractivas de la gotas cuando hay un incremento en el tamaño de gota, cuando se reduce el largo de la cadena hidrocarbonato del cosurfactante (alcohol); con cambios en la fase oleosa, hay decremento en la salinidad del sistema. Por otro lado, hay reportes de que el tamaño de las micelas (gotas) incrementa con el incremento en la proporción de la mezcla Agua-Tensoactivo y el peso molecular del aceite; mientras que, para proporciones bajas de agua/tensoactivo y un alto peso molecular del aceite, se induce una fuerte atracción entre las micelas (gotas), llevando a un incremento en el tamaño. [125-128]

Dado que la sensibilidad es un indicio de la cantidad de agregados y la capacidad de determinar múltiples tamaños de partícula, el DLS es ideal para la obtención del peso macromolecular, necesitando baja concentración de muestra y volumen, semejante a la investigación en alimentos estables, fármacos, formulación de tensoactivos y muestras de proteínas para prueba de cristalización.

Las partículas y macromoléculas en solución y/o dispersión sufren el movimiento Browniano, producido por las colisiones entre las partículas y las moléculas del medio dispersante. Como consecuencia de este movimiento de la partícula, la luz esparcida por la partícula fluctuará con el tiempo. En DLS, las fluctuaciones son medidas en intervalos de tiempo muy cortos produciendo una curva de correlación de la cual se puede obtener el valor para el coeficiente de difusión de la partícula, y como consecuencia se obtiene el tamaño de la partícula. En contraste con las técnicas de separación, donde las partículas son separadas y contadas, en la técnica DLS, la información de los tamaños de partícula se agrupan y despliegan en una sola curva gaussiana de distribución del tamaño de partícula.

4.2.1 Light Scattering^[129]

El barrido de la luz (light scattering) es consecuencia de la interacción de la luz con el campo eléctrico de la partícula ó molécula pequeña. Esta interacción induce un dipolo en el campo eléctrico de la partícula, que oscilará con la misma frecuencia que la luz incidente e inherente al dipolo de oscilación, es la aceleración de la carga; la cual libera la energía en forma de luz dispersa.

Para partículas dispersas en un líquido como: suspensiones, emulsiones, microemulsiones; iluminadas por una fuente de luz monocromática como lo es, un laser. La intensidad de la dispersión de luz medida por el detector localizado en un punto fijo, va a depender de la relativa posición de las partículas dentro del volumen disperso. El volumen disperso es definido por el cruce de la sección de la fuente de luz y el detector óptico. La posición depende de la intensidad de barrido de luz que resulta de la construcción o destrucción de la interferencia de la luz dispersada.

Sí la partícula se encuentra estática o congelada en el espacio, con el tiempo esperaríamos observar una intensidad de barrido constante. Pero en la práctica las partículas difunden de acuerdo al movimiento Browniano por lo que la intensidad de barrido fluctúa y se le conoce como intensidad dinámica. Figura 4.5.



4.2.2 Tamaño de partícula promedio.^[129]

En la dispersión de luz dinámica, toda la información referente al movimiento de difusión de la partícula en un medio es incluida dentro de la curva de correlación. Para muestras monodispersas, que comprenden un solo grupo de tamaño de partícula, la curva de correlación se presenta en una sola forma exponencial de acuerdo a la expresión (27); donde B es la línea base, A es la amplitud y D es el coeficiente de difusión.

$$\int I(t)I(t + \tau)dt = B + A e^{-2q^2D\tau} \quad (27)$$

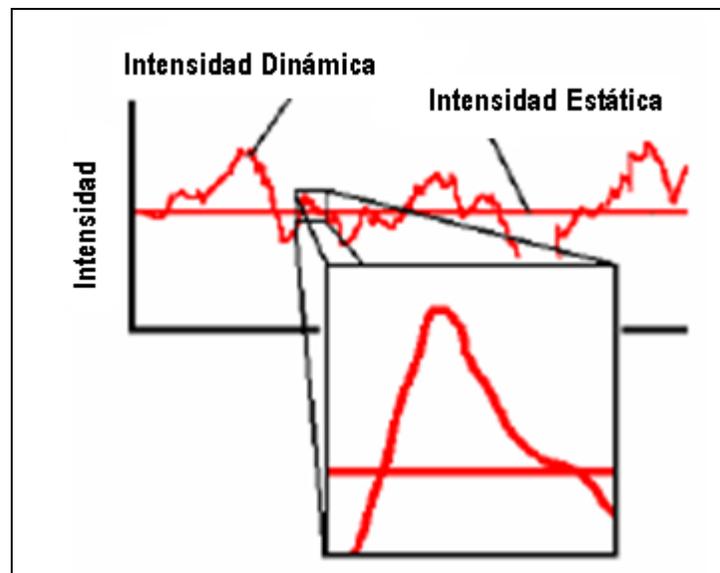


Figura 4.5.- Monitoreo de la Intensidad de Luz, mostrando la débil

El vector de dispersión(q), es definido por la expresión (28), donde (\tilde{n}) es el índice de refracción del solvente, λ_0 , es la longitud de onda del láser al vacío, y θ , es el ángulo de dispersión.

$$q = \frac{4\pi\tilde{n}}{\lambda_0} \sin\left(\frac{\theta}{2}\right) \quad (28)$$

El radio hidrodinámico se define como el radio de una esfera sólida que difunde a la misma proporción como la partícula bajo examen. El radio hidrodinámico es calculado usando el coeficiente de difusión de la partícula y la ecuación de Stokes-Einstein (29), donde k es la constante de Boltzmann; la temperatura, T , y la viscosidad del medio dispersante, η .



$$R_H = \frac{kT}{6\pi\eta D} \quad (29)$$

El tamaño hidrodinámico obtenido usando este método, es un valor medio, ponderado por la partícula que esparce la intensidad de luz. En función de la intensidad, el tamaño de la partícula se define como Z o intensidad promedio.

4.3.-TEM (Microscopía Electrónica de Transmisión) ^[130]

Esta técnica se basa en la inspección del material a escala microscópica, por lo que es especialmente adecuada para el estudio de la microestructura de microemulsiones y para realizar un seguimiento directo de la evolución microscópica del material. Figura 4.6

Las técnicas de microscopía se basan en estimular zonas muy pequeñas del material obteniendo, a partir de la respuesta de éste, información a escala microscópica.

La estimulación se puede realizar por luz y lo que se mide es la imagen de la luz dispersada por cada uno de los átomos.

También se puede realizar mediante un haz de electrones que de nuevo serán dispersados por los átomos del material, formando la imagen mediante lentes magnéticas. En este caso se podrán conseguir mayores resoluciones ya que la longitud de onda asociada a los electrones es menor que la longitud de onda de la luz.

La técnica ha sido potencialmente utilizada en la determinación de la microestructura de una microemulsión bajo condiciones variadas de composición y de concentración de la fase dispersa. ^[131-133]

4.4. - Técnica NMR (Resonancia Magnética Nuclear). ^[130]

La resonancia magnética nuclear (NMR) está basada en las propiedades del spin molecular. Todos los núcleos que contienen números impares de nucleones y algunos que contienen números pares de nucleones tienen un momento magnético intrínseco. Los núcleos de uso más frecuente son hidrógeno-1 y carbono-13; aunque ciertos isótopos de muchos otros núcleos de los elementos pueden también ser observados. La espectroscopia NMR es una de las técnicas principalmente usadas para obtener información y comprobación de la estructura de una molécula. Esta técnica puede proporcionar información detallada de la estructura tridimensional exacta de moléculas biológicas en solución.

La técnica NMR, es un método de gran alcance para el estudio de los tensoactivos y la autoagregación de éstos en solución. Esta técnica ha sido aplicada para la determinación de características micelares, como: Concentración Micelar Crítica (CMC), número de agregación, tamaño, estructura de la solución, solubilidad al equilibrio. La estructura de



micelas reversas y microemulsiones pueden ser determinadas por la obtención del coeficiente de difusión de cada uno de los componentes.

La ventaja de la técnica, es debido a que dos o tres características de las fases pueden ser monitoreadas con un dominio monofásico en una escala micrométrica.



Figura 4.6.-Equipo de microscopia electrónica de transmisión (TEM)

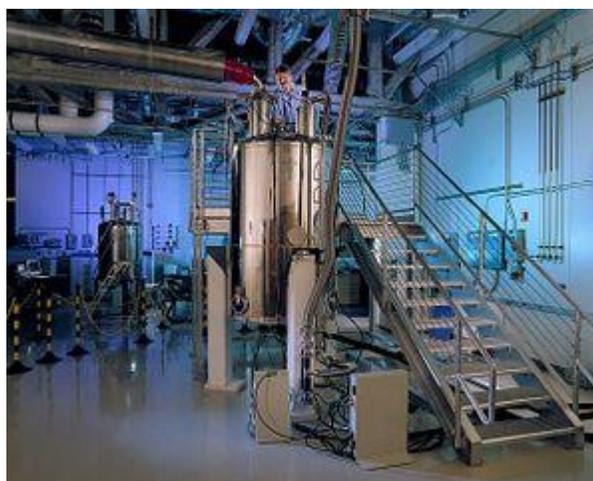


Figura 4.7.- Equipo NMR magnético



El uso de técnicas NMR de alta resolución usando ^1H , ^2H y ^{13}C han permitido investigar interacciones intermoleculares y arreglos estructurales de tensoactivos no iónicos y aniónicos adicionados a microemulsiones.

Guering^[135] determino por NMR, cambios en la estructura de la microemulsión, dependiente de los coeficientes de difusión de los componentes del sistema Agua-SDS/Butanol-Tolueno. Fig. 4.8

Martino y Kaler^[136] lograron elucidar la estructura bicontinua de microemulsiones constituidas por glicol, glicerol y propilenglicol. Las formulaciones diluidas en aceite mostraron microestructuras. La existencia de agregados esféricos en microemulsiones concentradas de bromuro de estiren-dodecil trimetilamonio/salmuera también fueron reportados^[137].

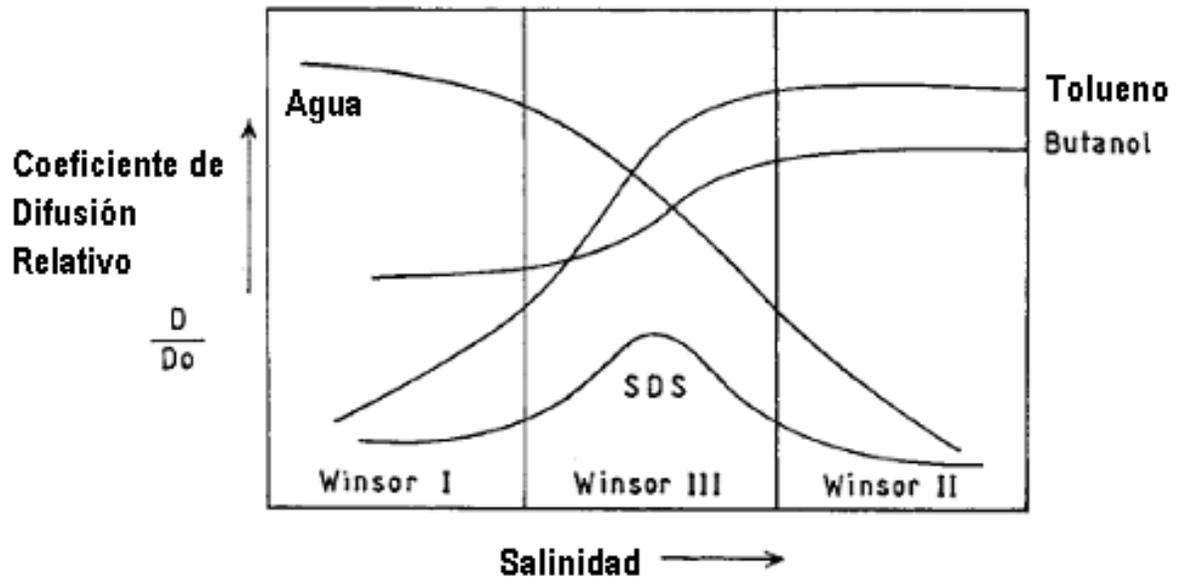


Figura 4.8.- Características de auto difusión en una microemulsión compuesta de Agua (NaCl)-SDS-n-butanol-Tolueno; (escala arbitraria)^[133].

4.5.- Potencial Zeta^[87,138]

Es una medida de la estabilidad de una partícula e indica el potencial que se requiere para penetrar la capa de iones circundante en la partícula para desestabilizarla. Por lo tanto, el potencial zeta es la potencia electrostática que existe entre la separación de las capas que rodean a la partícula.



4.5.1.- La interacción de coloides^[87,138]

Los coloides están en todas partes y la medición del potencial zeta puede ser utilizado para su conocimiento y control. Por su tamaño microscópico, las fuerzas de unión en la superficie del coloide y el líquido son las que determinan su comportamiento.

Uno de los mayores efectos de la superficie son los fenómenos electroquinéticos. Cada coloide contiene una carga eléctrica que suele ser de naturaleza negativa, aunque también puede ser positiva.

Estas cargas producen fuerzas de repulsión electrostática entre los coloides vecinos. Sí la carga es suficientemente elevada los coloides permanecen discretos, dispersos y en suspensión; reduciendo o eliminando estas cargas se obtiene el efecto opuesto y los coloides se aglomeran y sedimentan fuera de la suspensión.

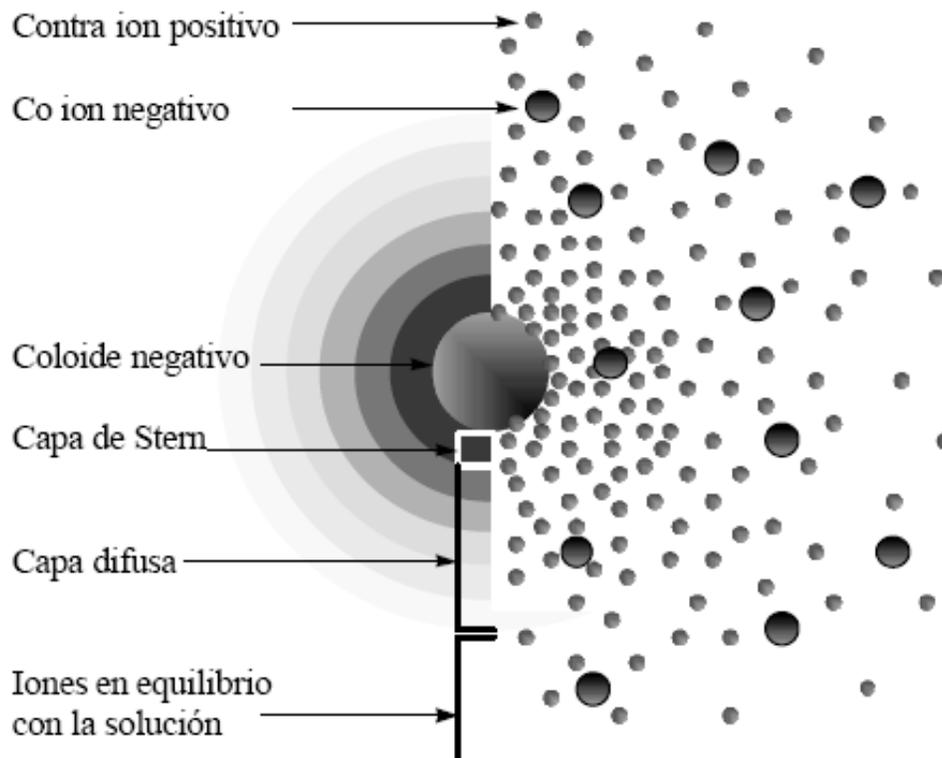


Figura 4.9.- La capa difusa puede ser visualizada como una atmósfera cargada rodeando al coloide.

La vista izquierda de la Figura 4.9, muestra el cambio en la densidad de carga alrededor del coloide. La vista de la derecha muestra la distribución de iones positivos y negativos alrededor del coloide cargado.



Veamos primero el efecto del coloide sobre el ión positivo (llamado contra-ión) en la solución. Inicialmente, la atracción del coloide negativo hace que algunos iones positivos formen una rígida capa adyacente alrededor de la superficie del coloide; esta capa de contra-iones es conocida como la *capa de Stern*.

4.5.2.- Modelo de la doble capa^[87,138]

Se usa el modelo de la doble capa para visualizar la atmósfera iónica en la proximidad del coloide cargado y para explicar como actúan las fuerzas eléctricas de repulsión. Es posible entender este modelo como una consecuencia de etapas que ocurren alrededor de un coloide negativo; Sí, los iones que neutralizan sus cargas son repentinamente sacados.

Otros iones positivos adicionales son todavía atraídos por el coloide negativo, pero éstos son ahora rechazados por la capa de Stern, así como, por otros iones positivos que intentan acercarse al coloide. Este equilibrio dinámico resulta en la formación de una capa difusa de contra-iones. Los contra-iones tienen una alta concentración cerca de la superficie, la cual disminuye gradualmente con la distancia, hasta que se logra un equilibrio con la concentración de los contra-iones en el seno de la disolución.

En forma similar, aunque opuesta, en la capa difusa hay un déficit de iones negativos, llamados *co-iones* que tienen la misma carga que el coloide. Su concentración se incrementa gradualmente al alejarse del coloide, mientras que las fuerzas repulsivas del coloide son compensadas por los iones positivos, hasta alcanzar nuevamente el equilibrio.

La capa difusa puede ser visualizada como una atmósfera cargada rodeando al coloide. A cualquier distancia de la superficie, la densidad de carga es igual a la diferencia de concentración entre iones positivos y negativos. La densidad de carga es mucho mayor cerca del coloide y gradualmente disminuye a cero cuando las concentraciones de iones positivos y negativos se asemejan.

Los contra-iones de la capa de Stern y de la capa difusa son los que juntos se llaman la *doble capa*. El espesor de esta doble capa depende del tipo y concentración de los iones de la solución. La variación de la densidad de iones en la capa difusa se muestra en las Figura 4.10 y 4.11.

La Figura 4.10, muestra la variación en la concentración de iones positivos y negativos con la distancia de un coloide negativo; la Figura 4.11, muestra el efecto neto, éste es, la diferencia en la densidad de carga positiva y negativa.

El coloide negativo y su atmósfera cargada positivamente producen un potencial eléctrico relativo a la solución. Este tiene su valor máximo en la superficie y disminuye gradualmente con la distancia, aproximándose a cero fuera de la capa difusa. La caída del potencial y la distancia desde el coloide, es un indicador de la fuerza repulsiva entre los coloides en función de la distancia a las cuales estas fuerzas entran en juego.

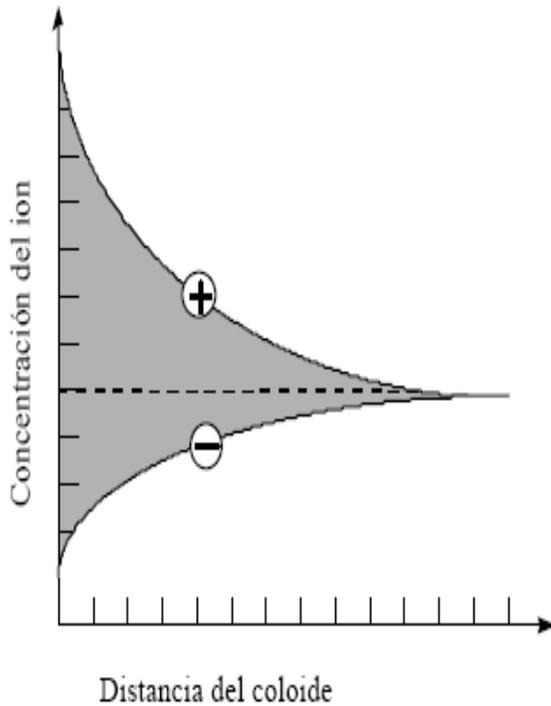


Figura 4.10.- Variación en la concentración de iones

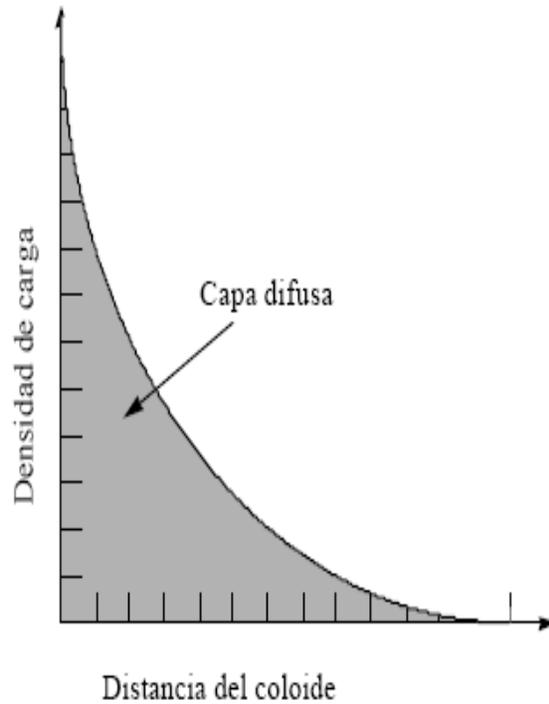


Figura 4.11.- Variación en la densidad de carga

El potencial donde se unen la capa difusa y la de Stern, es conocido como el *potencial zeta*, el cual es importante por que, puede ser medido de una manera muy simple, mientras que la carga de la superficie y su potencial no pueden medirse.

El potencial zeta puede ser una manera efectiva de controlar el comportamiento del coloide puesto que indica cambios en el potencial de la superficie y en las fuerzas de repulsión entre los coloides.

La relación entre el potencial zeta y el potencial de superficie depende del nivel de iones en la solución. Así, en el agua, la doble capa hace que el potencial zeta sea una buena aproximación del potencial de superficie, Figura 4.12.

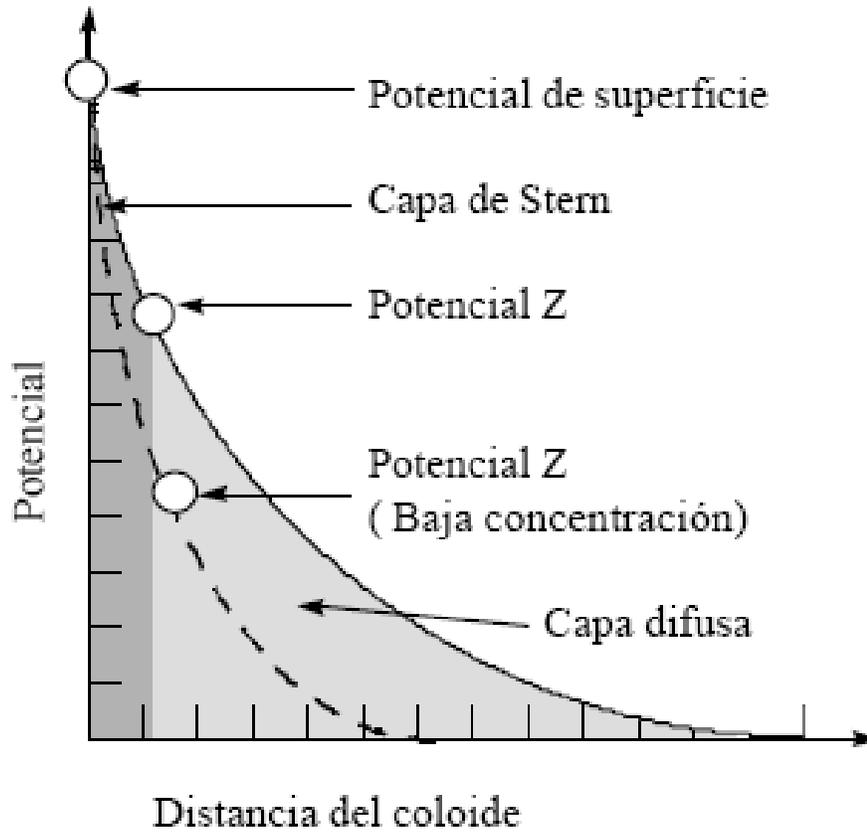


Figura 4.12.- Potencial Z y superficial.



CAPITULO V

Teoría de Percolación en microemulsiones

5.1.- Teoría de Percolación^[139-142]

La teoría de percolación toma su nombre de los problemas que se presentan en un proceso de flujo a través de medios porosos, pero difiere de la difusión esencialmente en que, la precolación implica el movimiento de partículas, moléculas por permeación a través de un medio por caminos o poros relativamente permeables, sin importar que éstos sean esponjosos, desviados o pequeño. Mientras que la difusión se debe al movimiento de las moléculas en el medio y que permean por caminos que pueden ser transitorios en una escala molecular, debido a un gradiente en el potencial químico y/o en la concentración de un analito.

La teoría de percolación se ha investigado a fondo y se ha aplicado ampliamente en la explicación del movimiento del aceite en estructuras subterráneas, así como, para la conductividad eléctrica de mezclas de conductores y de no conductores

La percolación requiere de una fracción mínima de volumen abierto estadísticamente definido, el cual es distribuido en concentraciones y dimensiones suficientes para permitir el transporte deseado. La difusión no tiene estas limitaciones.

Las características sobresalientes de la percolación, pueden ser ilustradas en una red en dos dimensiones con algunos sitios ocupados aleatoriamente, como se muestra en la Figura 5.1(a); donde los sitios en blanco son los sitios desocupados y los sitios en negro son los ocupados.

Para fines ilustrativos esta red bidimensional puede estar constituida por una fase oleosa (ocupando los sitios en blanco) y cierta fracción en volumen de una solución acuosa con tensoactivo (ocupando los sitios negros), Figura 5.1 (b); aquí la interacción de la fase oleosa con la fase acuosa está limitada y se observa separación de fases, dado que no hay suficientes puntos de unión entre los sitios ocupados, limitando la continuidad de éstos sitios (sitios grises, representan uniones faltantes). Estos grupos de sitios vecinos ocupados por un mismo tipo de elemento constituyen lo que se denomina, un “*cluster finito*”. Se consideran sitios vecinos aquellos que tienen un lado en común, pero no aquellos que están en contacto solamente por una esquina.

A medida que incrementa la fracción volumen de la solución acuosa y por lo tanto, la concentración de tensoactivo, logran ocuparse los sitios que limitaban la continuidad de sitios vecinos; observando una sola fase homogénea constituida por fase oleosa, acuosa y tensoactivo, lo cual constituye lo que se denomina un “*cluster infinito o percolante*” que se caracteriza porque se extiende de izquierda a derecha y de arriba abajo en la red bidimensional; Figura 5.1 (c y d).

La fracción volumen acumulada de solución acuosa adicionada que dio lugar al cluster infinito; corresponde a lo que se denomina “*umbral de percolación*”, el cual se define, como la concentración de un componente que presenta la máxima probabilidad de presentar por primera vez un *cluster infinito* de dicho componente.



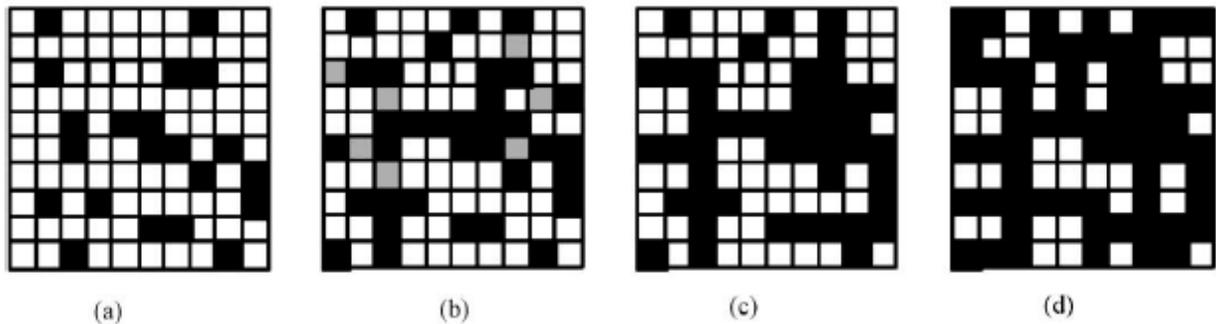


Figura 5.1 Ilustración a dos dimensiones para el concepto de percolación: Áreas negras, sitios ocupados; Áreas grises en (b) sitios desocupados antes de generarse el cluster infinito

La teoría de percolación fue inicialmente aplicada para describir la conductividad efectiva de materiales compuestos. Sí, nos imaginamos un material integrado por sitios que conducen, como son, partículas de cobre, y sitios que no conducen; como partículas de material aislante; es fácil ver que cuando un voltaje es aplicado a través de tales materiales la corriente de flujo sólo es entre los sitios ocupados por las partículas de cobre. Allí existe una fracción de volumen límite para conducir, es decir, el umbral de conductividad; por debajo del cual el material actúa como un aislador, y por encima actúa como un conductor.

5.2.- Conductividad en las microemulsiones

La medición de la conductividad eléctrica ha sido usada para evaluar la formación de microemulsiones y sondear los cambios estructurales que ocurren en el sistema. La conductividad iónica en microemulsiones agua en aceite (w/o), aceite en agua (o/w) o microemulsiones bicontinuas, puede ser dramáticamente diferente. Figura 5.2.

La conductancia iónica de las microemulsiones aceite en agua es muy similar a la de un medio acuoso; en microemulsiones agua en aceite es muy baja, y significativamente alta en microemulsiones bicontinuas. El contenido de agua, y la temperatura son factores que determinan las magnitudes de la conductividad; afectando el fenómeno de percolación. El comportamiento de la conductividad en las microemulsiones bicontinuas es muy evidente durante la percolación.^[143]

Rodenas y colaboradores^[144-145], estudiaron los sistemas ternarios constituidos por agua-bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB)-alcohol bencílico o polipropilenglicol, y otros alcoholes; Estos autores, observaron que pueden producir soluciones isotrópicas de baja viscosidad a lo largo del eje de la fase acuosa hacia el extremo de la fase oleosa en el diagrama ternario, nombrada fase-L. Esta fase-L, exhibe distintas estructuras, viscosidad y conductividad. Donde el sistema con una concentración constante de CTAB presenta un incremento en la conductancia y, pasa a través de un máximo con el incremento de la concentración del alcohol bencílico y, los cambios máximos se alcanzan a altas concentraciones de alcohol. El incremento y disminución de la conductividad se ha atribuido al



aumento de la ionización de CTAB por incorporación del alcohol en la micela y la formación de una mezcla de micelas reversas. El cambio en la forma de los agregados se atribuye a las propiedades de transporte.

La baja conductividad en microemulsiones agua/aceite a un bajo volumen de fracción de agua o en un estado muy por debajo del umbral de percolación, se debe a la migración de gotas cargadas dando una carga neta final, de acuerdo al modelo de fluctuaciones propuesto por H.F. Eicke. La conductancia del sistema como una función del contenido de agua a diferentes proporciones en masa de aceite/tensoactivo muestra un máximo bien definido en la curva de percolación, cambiando cuando el contenido de agua es mayor con un incremento en la proporción de aceite/tensoactivo.^[146-149]

Por otro lado, Chittofrati y colaboradores^[150], evaluó el cambio de la conductividad en función del contenido de agua a una proporción constante de tensoactivo; encontrando que la curva registra una fuerte subida y ha cierto volumen de agua adicionada hay una marcada tendencia a descender. Para Chittofrati el aumento de la conductividad observada no se debe al modelo de fluctuaciones para la precolación. Éste autor indica que el comportamiento en la conductividad de estos sistemas se debe a que cuando se adiciona el agua, ésta solvata las cabezas polares y, el incremento en la conductancia es el resultado del incremento en la disociación de los contraiones de los grupos polares. Al máximo de conductancia, la formación de la gota de agua inicia y la adición continua de agua, produce micelas reversas donde los iones conductores se confinan en el interior. Este mecanismo ha sido monitoreado por dispersión de luz y se han evaluado parámetros como conductancia molar y iónica a dilución infinita, fracción de agua en la gota, para descifrar el mecanismo de conductancia en las microemulsiones.

Ajith y colaboradores.^[151] han reportado cambios en la conductancia de microemulsiones compuestas de agua-brij35-*n*-propanol-alcano y agua-docecil sulfato de sodio (SDS)-*n*-propanol-ciclohexano con presencia de electrolitos como el NaCl, por efecto de cambios en la temperatura; presentando dificultades para los iones para brincar de gota a gota con el incremento de temperatura disminuyendo la conductancia a bajas relaciones de agua/tensoactivo: cotensoactivo (W_o); en cambio a altas W_o y altas temperaturas la formación de clusters presentan un incremento en la conductancia después de un inicial descenso.

El estudio de sistemas constituidos por agua-SDS-mezclas de alcoholes-ciclohexano, fueron estudiados por Ajith, John y Rakshit^[152,153]; quienes observaron que la presencia de mezclas binarias de alcoholes de cadena corta como cotensoactivos en estos sistemas favorecen un comportamiento percolativo. Por el contrario para sistemas de microemulsión compuestos por salmuera (disolución con alta concentración de electrolitos)-Brij 35-*n*-propanol- *n*-heptano o nonano y, agua-CTAB-*n*-propanol-ciclohexano, no presentaron comportamiento percolativo.





Por otro lado, autores como Seedher, Manik y Li ^[154-156], estudiaron el comportamiento percolativo y su influencia en la estructura y conductividad de microemulsiones compuestas por mezclas de tensoactivos de diversos tipos. Estudiaron sistemas constituidos por mezclas de AOT/Triton 100 y bromuro de actilpiridinio (CPB)/Triton 100 y observaron que el umbral de percolación en función de una fracción volumen de agua adicionada está determinado por la proporción de la mezcla cuando el heptano es la fase oleosa, observando un incremento cuando incrementa la proporción del componente iónico.

Eicke y Meier^[157] han estudiado el transporte de carga interfacial en microemulsiones w/o con mezclas de tensoactivos como: AOT+ penta-etileno monododecileter) y *n*-octano y, observaron un inusual comportamiento en la conductividad, produciendo un patrón de percolación en el monitoreo de conductancia vs temperatura; debido a la doble capa difusa en la interfase agua/aceite de la gota, que ha sido comprimida lo suficiente para reducir la movilidad y la conductividad de la superficie.

5.3.- Conductividad y Percolación: Ley de Escalamiento.

El fenómeno de percolación es en general, dirigido por la Ley de Escalamiento^[143], propuesta por Lagues^[158]. La conductividad a lo largo de una línea de dilución del aceite puede ser cuantificada en términos de la teoría de percolación.

La Percolación es identificada por un aumento agudo de la conductividad que típicamente ocurre en un valor crítico (Φ_d^c) de la fracción de volumen de la fase dispersada ($\Phi_s + \Phi_w = \Phi_d$ a temperatura constante) o a una temperatura crítica (T_c , en constante Φ_d).

A la conductividad la separan dos leyes de escalamiento asintóticas con dos exponentes diferentes por debajo y por encima del umbral de percolación; ecuaciones 30 y 31. Esta ley, solo es valida cerca del umbral de percolación. Las figuras 5.2 y 5.3, muestran las zonas de la curva consideradas para evaluación de los exponentes críticos *s* y *t* respectivamente.^[159]

$$\sigma = (\Phi_d^c - \Phi_d)^{-s} \text{ a } \Phi_d < \Phi_d^c \text{ (debajo del umbral de percolación)} \quad (30)$$

$$\sigma = (\Phi_d - \Phi_d^c)^t \text{ a } \Phi_d > \Phi_d^c \text{ (encima del umbral de percolación)} \quad (31)$$

El exponente crítico *t* generalmente está entre el intervalo de 1.5 y 2, mientras que el exponente *s* depende del régimen de percolación. Un valor de $s < 1$ (alrededor 0.6) indica un régimen de "percolación estática", que es relacionado con la trayectoria conectada del agua en el sistema (microemulsiones bicontinuas).

Un valor de $s > 1$ (intervalo de 1.2-1.6) indica un régimen de "percolación dinámica", que es relacionado con la formación de canales transitorios de agua, debido a la combinación de gotitas durante colisiones. La interpretación de estas interacciones en términos de percolación estática o dinámica es estrictamente dependiente de la escala de tiempo de observación.^[160-162]

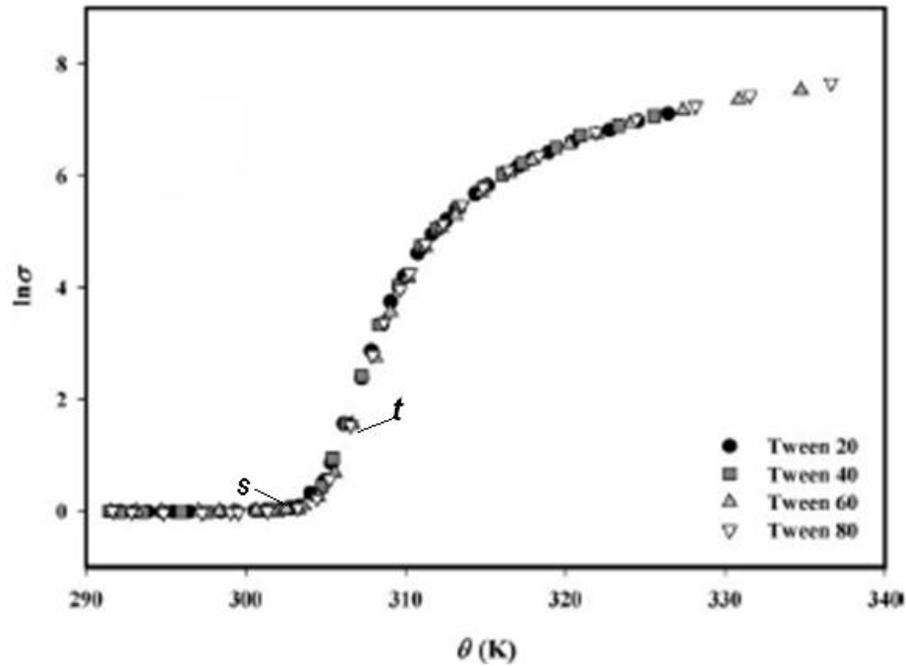


Figura 5.2 Gráfica típica de Percolación de una microemulsión. Ln conductividad v.s. temperatura para el sistema agua/AOT/isooctano en presencia de 20mM de diferentes tensoactivos no.iónicos. (Tween 20, 40,60 y 80).

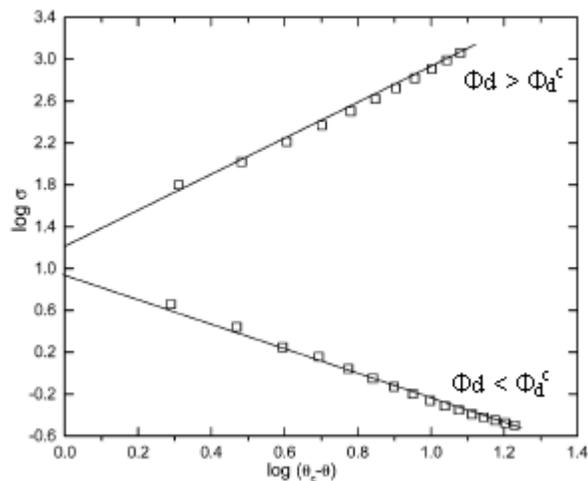


Figura 5.3.- $\log \sigma$ v.s. $\log (\Phi_c - \Phi)$, para obtener los valores de los exponentes críticos s y t , de la ley deescalamiento.

Desde un punto de vista teórico, se han propuesto dos acercamientos para el mecanismo que conduce a la percolación: uno, en el cual el modelo de la percolación estática atribuye el fenómeno a la estructura bicontinua de aceite y agua; y la otra en la cual, el modelo de la percolación dinámica considera las interacciones atractivas entre las gotas de agua y la formación de clusters debido al



movimiento de Browniano. La diferencia entre la percolación estática y dinámica es reflejada en términos de la desviación en el valor del exponente s y t , de los valores predichos.

Según la teoría estática, los valores de los exponentes críticos en la región por encima y por debajo del umbral de percolación deberían ser $t=1.6$ y $s=0.7$. Sin embargo, la naturaleza dinámica hace al exponente más alto que aquellos predichos para el caso estático. ^[158, 162-163]

5.4.- Mecanismo de percolación en microemulsiones

Se ha considerado que para la transferencia de cargas entre las gotas de la fase interna de una microemulsión, éstas necesitan estar cerca y la longitud de cadena hidrocarbonada del tensoactivo es un factor importante que rige el proceso.

La longitud del tensoactivo y la fracción volumen de la fase dispersa, determinan el valor del umbral crítico de la fracción volumen de la fase dispersa (Φ_c).

Para una longitud de cadena cero y sin interacción atractiva inter-partículas, el empaquetamiento aleatorio como esferas propone un valor de $\Phi_c=0.65$. Para esferas que se traslapan, con un volumen de cadena amplio el valor propuesto de $\Phi_c=0.35$. Cuando hay interacciones fuertemente atractivas el valor del umbral decrece radicalmente; se proponen valores para Φ_c que van de 0.1 a 0.65. Lo extenso de éste efecto, ocurre en puntos críticos cercanos a la zona donde las fluctuaciones de concentración son máximas; pero para cuando la longitud de la cadena es amplia, las interacciones fuertes incrementan Φ_c , resultando en empaquetamientos aleatorios muy cerrados, modificando la estructura del sistema. ^[143, 164]

En lo que concierne a la transferencia de cargas, hay dos corrientes de estudio para éste fenómeno (Figura 5.4). Una de ellas, está a favor de la transferencia de carga por el salto de monómeros de tensoactivo de una gota a otra. Y en la otra, están a favor del mecanismo de fusión de gotas y la consecuente transferencia de iones ^[165-170].

Para Feldman y col. ^[171], la conductividad y polarización dieléctrica por debajo del umbral de percolación surge del movimiento de los contraiones a través de los canales de agua, y no como resultado del salto de iones. Por arriba del umbral de percolación, éste mecanismo propuesto sigue dominando el comportamiento del sistema; Mukhopadyay y col. ^[172], se manifiesta a favor del modelo de fusión transitoria.

La evaluación de sistemas de microemulsión por DLS reportan la tendencia a conservar la estructura de las gotas más allá del umbral de percolación y casi sin cambio en la forma y tamaño de las gotas.

La formación del estado bicontinuo en los sistemas, por asociación de gotas acelera la presencia del punto crítico de percolación. ^[164-166, 168, 172-176]

Los agregados formados en un sistema micelar reverso poseen tres sitios de solubilización: la continua apolar, la interfase micelar, y la intramicelar con interior acuoso. Así, una microemulsión puede proporcionar un ambiente simultáneo para compuestos hidrofílicos como para compuestos lipofílicos de acuerdo con su naturaleza fisicoquímica.



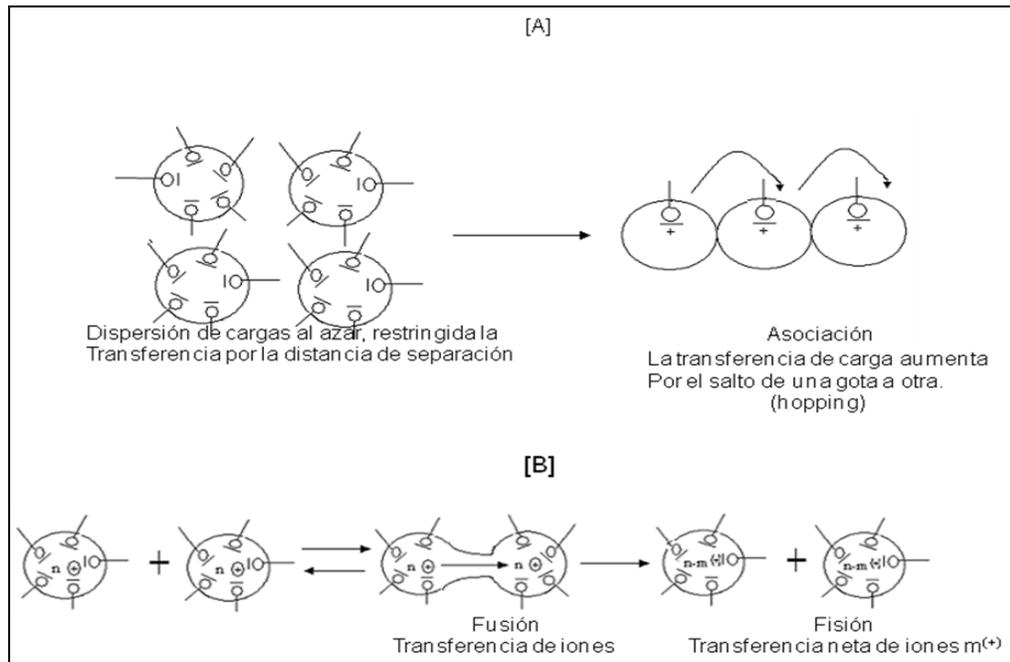


Figura 5.4: [A] Mecanismo salto de una gota a otra. Salto de iones en la dirección indicada por el enrollamiento de las cabezas (solo se muestra los iones de un tensoactivo para evitar un dibujo más complejo).
[B] Transporte de iones por Fusión y Fisión. $n^{(+)}$ Cationes en las gotas. $m^{(+)}$ cationes están implicados en el proceso de transferencia.

De las diferentes propiedades físicas de las microemulsiones w/o (agua en aceite), el fenómeno intrigante de la conductividad en la percolación es asombroso, donde ocurre un incremento multiplicado en 100-1000 veces en la conductividad a cualquier temperatura, θ , ó fracción de volumen, Φ , en función de la composición del sistema.

Los datos de conductividad en función de la temperatura, han sido tratados para estimar la energía de activación de clusters, ΔE_p , y la energía de percolación, que incluye la derivación a la energía libre (ΔG°_{cl}), Entalpía (ΔH°_{cl}), y la Entropía (ΔS°_{cl}), valores asociados con los clusters. La asociación de las gotas se ha basado en el modelo de pseudofases de formación de agregados micelares^[177]. Al aumentar la temperatura aumenta la frecuencia de las fluctuaciones, y un incremento de la conductividad es observado, para algunos sistemas. Figura 5.2.

Moulik y col. ^[177-179] propusieron recientemente la ecuación sigmoideal Boltzman (SBE) para determinar el umbral característico de sistemas de microemulsión. Para describir la conductividad percolativa con cambios de temperatura, proponen la ecuación equivalente (32):

$$\text{Log } \sigma = \text{log } \sigma_f = \left[1 + \left(\frac{\text{log } \sigma_i - \text{log } \sigma_f}{\text{log } \sigma_f} \right) \left\{ \frac{1 + \exp(\theta - \theta_c)}{\Delta\theta} \right\}^{-1} \right] \quad (32)$$



Donde i y f ; indican los estados de percolación inicial y final respectivamente, y $\Delta\theta$ es el intervalo de medición de la temperatura.

5.5.- Efectos de aditivos en el fenómeno de percolación en microemulsiones.

El efecto de los aditivos (alcanoles, éteres corona y ésteres) en la microemulsiones ha sido investigada por diversos autores, como Mukhopadhyay^[172], quien estudio el sistema agua/AOT/decano, donde los aditivos dan flexibilidad en la interfase del tensoactivo.

Garcia-Río y col. ^[180] han analizado el efecto de los éteres corona para complejar y solubilizar el ión Na^+ en la interfase de microemulsiones isooctano/ AOT /agua.

Dogra y Rakshit ^[181] estudiaron el efecto del NaCl en el comportamiento de fase y umbral de percolación para el sistema agua/SDS+Myrj 45/ciclohexano en presencia de diferentes alcoholes.

Meier^[182-183], ha investigado la asimilación de polióxidos de etileno en el sistema micelar compuesto por agua/AOT/isooctano y su efecto en el módulo elástico, K , y la modificación en la curvatura.

La presencia del fenómeno de percolación revela que el tamaño del cluster, las interacciones atractivas, y el tipo de intercambio de material entre las gotitas aumenta por la colisión. Las gotas de agua están en contacto cercano durante la percolación y dos efectos principales estan presentes; la formación de canales y bloqueos. Estos efectos gobiernan el papel que los aditivos juegan al alterar el nivel del umbral de percolación.

Moulik^[178-179], propuso una ecuación lineal (33), adecuada para estimar la eficacia de los aditivos en el proceso de percolación.

$$\theta_c^a = \theta_c^o \pm S_k C \quad (33)$$

Donde: θ_c^o y θ_c^a es la temperatura de percolación con y sin aditivos, respectivamente; S_k , es la pendiente de la recta indicando la eficiencia de los aditivos al asistir ó limitar la percolación y, C , es la concentración experimental de los aditivos.

La figura 5.5, ilustra el efecto en la temperatura de percolación por la presencia de diferentes aditivos organocalcogenos, como el dipiridil (Py), dipiridildiselenuro (Py_2Se_2), difenildiselenuro (Ph_2Se_2), en microemulsiones w/o con AOT, estudiadas por Metha y Basin^[177].

En la figura 5.6 , las pendientes negativas fueron para Py, y las positivas para Py_2Se_2 y Ph_2Se_2 , de lo cual se concluye que los aditivos que producen pendientes positivas son asistentes de la percolación y los aditivos que generan pendientes negativas se les considera retardadores de la percolación. En términos de S_k , la eficiencia va en orden de $\text{Py} > \text{Py}_2\text{Se}_2 \geq \text{Ph}_2\text{Se}_2$.



La propuesta de los modelos de “fusión y fisión” y, la influencia de las sales biliares y compuestos aromáticos, se muestran en la Figura 5.7, que muestra el mecanismo de los aditivos que favorecen más el fenómeno de percolación. Los diversos autores se apoyan del cambio de cargas de las intergotas portadas por la fusión transitoria seguidas por el mecanismo de fusión.^[143]

La presencia de un aceite aromático, como Trifluorometil benceno (FTOL) y Metilbenceno (TOL) causan un cambio significativo en el comportamiento de las microemulsiones, con respecto a los aceites del tipo n-alcános. Dodecil dimetil amonio de bromuro (DDAB), se hace bastante soluble en este tipo de aceites aromáticos y genera estructuras de auto asociación mucho más pequeñas.^[19-20]

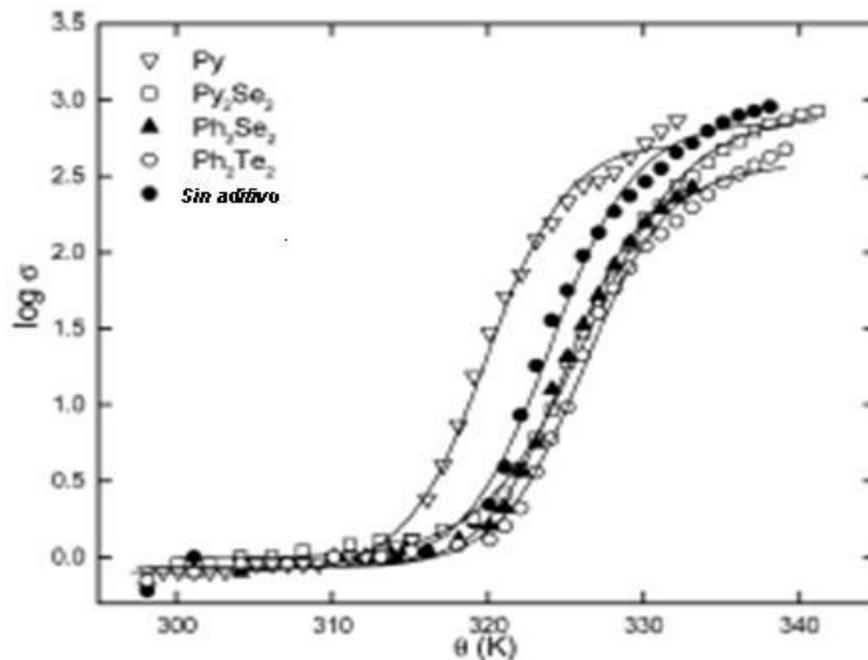


Figura 5.5 Variación de la conductancia específica con la temperatura a una concentración 30mM de aditivos a w=22.5 y [AOT]= 0.415 M, para comparar el efecto en σ_c (la línea continua muestra la aplicación del modelo SBE).

La doble cadena de tensoactivos catiónicos como el Dodecildimetilamonio de bromuro (DDAB) fácilmente forma microemulsiones agua en aceite (w/o) con n-alcános (C_nH_{2n+2} , $6 \leq n \leq 14$). Para este tensoactivo, una curvatura interfacial negativa o cercana a cero, es generalmente favorecida como consecuencia de la penetración del aceite, que incrementa el parámetro de empaquetamiento ($v/a_o l$). Las características microestructurales de estas microemulsiones han sido extensamente investigadas usando una gran variedad de técnicas.^[20, 184-186]

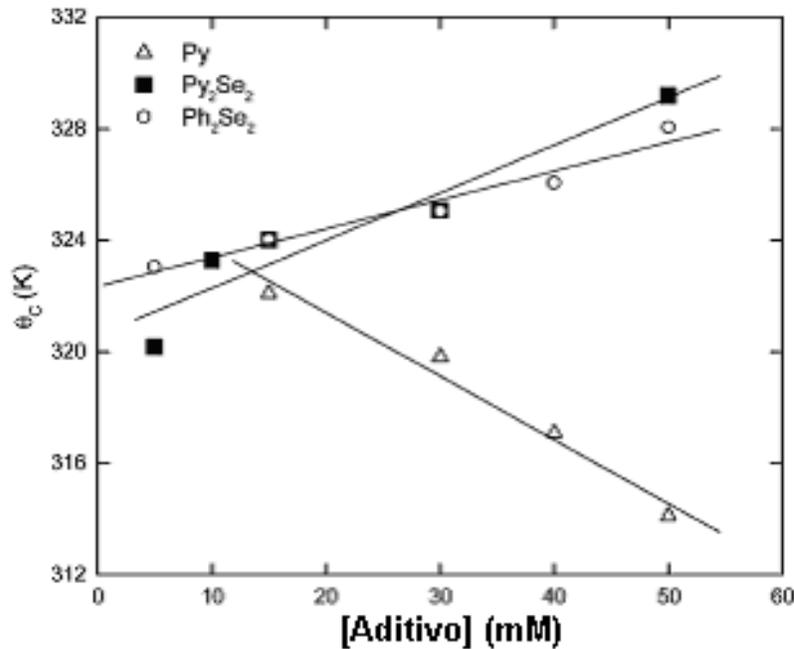


Figura 5.6. Variación de la conductividad específica con temperatura a varias concentraciones de diferentes aditivos. (A) Py₂Se₂; (B) Ph₂Se₂; (C) Py

En general, para el caso del ciclohexano y n -alcanos con $n=6-12$, a lo largo de una línea de dilución de agua, la estructura es bicontinua, a proporciones molares bajas de agua/tensioactivo (w/s), y se acerca a una estructura de gotita cerrada con proporciones molares altas de agua/tensioactivo (w/s). De igual manera, a lo largo de una línea de dilución del aceite, se observa una red continua de agua en la proximidad del eje binario del tensioactivo/agua, y se comienza a romper con el incremento en el contenido de aceite. Para estos sistemas, solo con cantidades muy grandes de aceite se tienen gotitas esféricas (w/o).^[20,187-189]

Por otro lado, la influencia de un polímero en el fenómeno de percolación depende de la interacción polímero-tensioactivo. Nazario y col.^[190], estudiaron la temperatura de percolación del sistema agua-AOT-isooctano en presencia de alcoholes lineales y polioxietilen alquil-eteres. En presencia de alcoholes, se observó un cambio en la precolación a altas temperaturas. La presencia de polioxietilen alquil-eteres han mostrado un efecto opositor a la percolación y se cree que éste efecto es debido a un decremento en la fluidez del a capa interfacial.

Cuando el fenómeno de percolación se retrasa en un sistema de microemulsión agua en aceite, debido a la presencia de electrolitos como: sales, HCl, NaOH, Cloruro de Guanidino, se puede observar la disminución en la viscosidad del sistema y la capacidad de solubilización del agua.^[191]

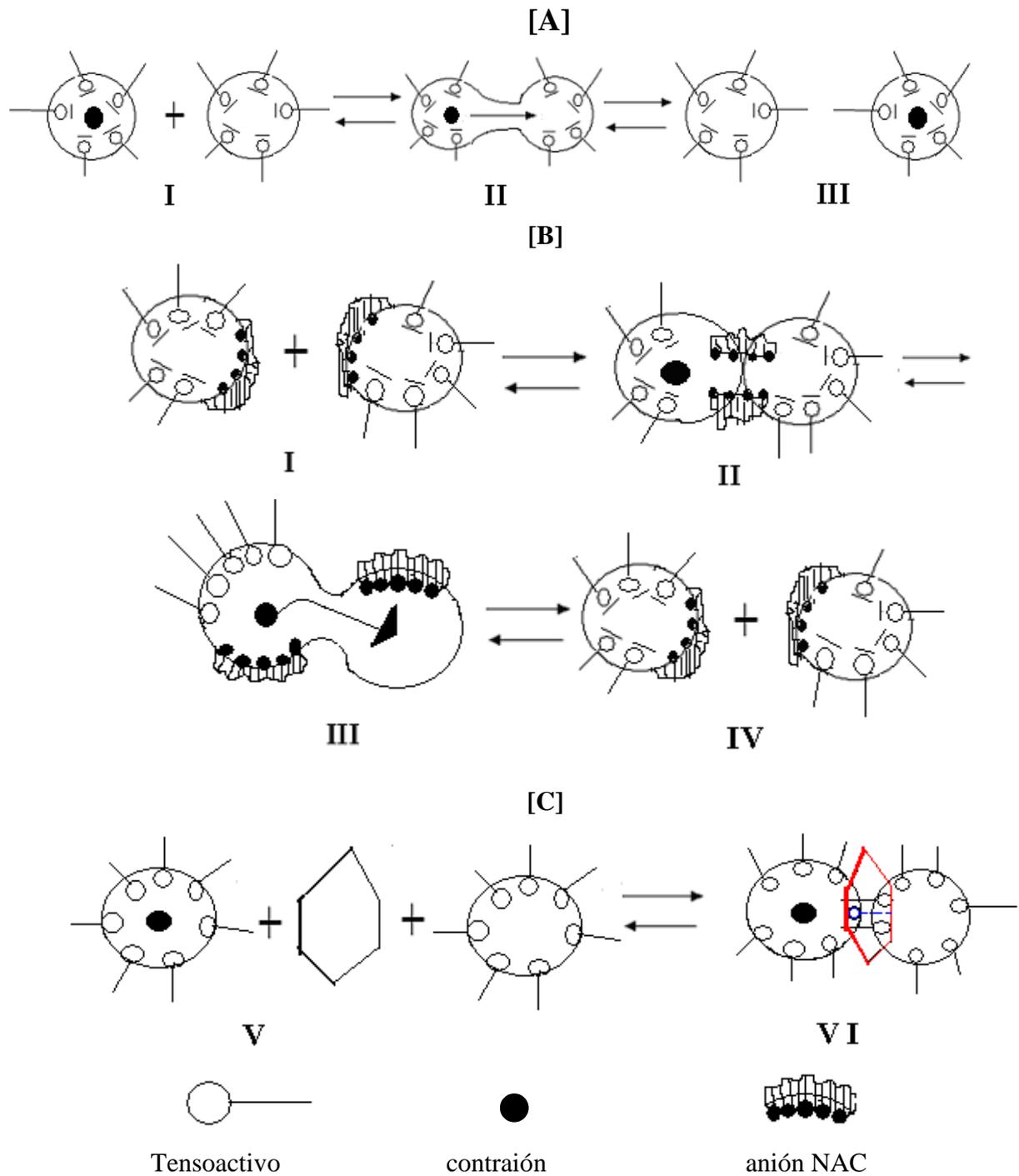


Figura 5.7 Dinámica en eventos de percolación: procesos de fusión y fisión para transferencia de masas. (A) Sin aditivo; (B) en la presencia de sales de bilis (NAC); favorece la transferencia de masas o percolación; y (C) en la presencia de compuestos aromáticos, que no favorece la transferencia de masas o percolación.



Los aditivos como la urea, tiourea, formamidas y etilenglicol, se ha observado que favorecen el fenómeno de percolación eléctrica hasta en bajas temperaturas con concentraciones moderadas de aditivos. Este fenómeno se ha asociado a la unión de los aditivos a la capa interfacial, lo cual reduce la curvatura superficial de la gota y ayuda en la promoción atractiva de la intergota. La solubilidad preferencial de la urea en la región interfacial, disminuye su rigidez, generando consecuentemente interacciones atractivas sin la formación de fases bicontinuas.^[192-193]

5.6.- Presión inducida por la conductividad en la percolación en microemulsiones.

La conductancia en el volumen de percolación, a un nivel constante de proporción tensoactivo-aceite, el tamaño de la gota incrementa con la adición de agua debido al proceso de difusión, resultado de la asociación y fusión, creando canales más anchos por la eficiente transferencia de cargas.

Un sistema percolativo eficiente, muestra un incremento rápido en la conductancia dentro de un estrecho intervalo de Φ . Un comportamiento similar se observa para la viscosidad en un sistema percolativo. Esta tendencia a la asociación de las gotitas, es lo que da inicio al proceso de percolación causando cambios en las propiedades físicas, como: la conductividad, viscosidad y permitividad eléctrica.^[143]

A una composición constante de gotas, la percolación dinámica es motivada por el incremento en el movimiento de la gota que conduce a la fusión, si la densidad de la gota, es la apropiada.

Así, para una composición constante y con energización térmica a presión constante, $P=1$ bar, se crean oportunidades para asociación de las gotas.

De igual manera, el proceso puede ser iniciado por cambios en la presión a una composición y temperatura constante. La densidad requerida de la gota, para un umbral de percolación por presión podrá ser diferente, generalmente menor; a la requerida para el umbral de percolación por temperatura.^[143]

El efecto de la presión, se evidencia en microemulsiones bicontinuas formadas con bromuro de dodecildimetilamonio (DDAB)-agua- propano supercrítico. A presiones entre 80-400 bar, hay un evidente comportamiento “antipercolación”, es decir, la conductancia decrece hasta en tres ordenes de magnitud, y los canales interconectados en la microemulsión bicontinua se colapsan en gotas dispersas.^[194]

Se han reportado casos en donde aún con modificaciones comparables en temperatura y presión; la atracción de las gotas aumenta sin que ello afecte la dimensión de la gota.

Mediciones por SANS en la dimensión de partículas en función de la presión para sistemas compuestos por agua-AOT-aceite han revelado la presencia de una fuerte interacción inter-partícula produciendo agregados, prácticamente sin cambios en el tamaño de partícula^[195-198]

5.7.- Termodinámica del cluster de gota; Asociación de modelos

Es generalmente aceptado que el umbral de percolación eléctrica corresponde a la formación de la primera estructura abierta de un cluster infinito, seguido de una red de gotas.





Las gotas de la microemulsión presentes por encima del umbral de percolación, son de una fase diferente con propiedades físicas distintas, de las gotitas no percolantes. Esto es comparable con el modelo de pseudofase micelar, donde estas entidades, imitan las micelas de tensoactivo.

El fenómeno de formación de clusters, basado en el modelo de pseudofase, también llamado modelo de asociación, puede ser relacionado con la fluctuación reversible de partículas de coloide estéricamente estabilizadas; donde se espera un equilibrio de formación de cluster \leftrightarrow rompimiento de cluster, al ser un sistema dinámico. [143, 177,199-201]

Moulik y Alexadris^[20,143, 178-179, 199, 202] han propuesto que, la dilución de una microemulsión percolante, disminuye la conductividad rápidamente hasta que se disocian los clusters infinitos hasta una gota individual, como sucede por debajo de ϕ_c . El fenómeno corresponde al proceso de desmicelización, que se presenta cuando la concentración del tensoactivo es disminuida por debajo de la concentración micelar crítica (cmc). Estos autores, han utilizado este proceso para estimar los parámetros termodinámicos de la formación de los clusters a partir de las gotas presentes en una microemulsión

La energía libre estándar, para la transferencia de 1mol de gota de una solución diluida al infinito del cluster percolativo, ΔG_{cl}° , se calcula de la expresión (34):

$$\Delta G_{cl}^\circ = R\phi \ln X_d \quad (34)$$

Donde, X_d , es la fracción molar de las gotas correspondiente al umbral de precolación.

La aplicación de la ecuación de Gibbs-Helmholtz permite el cálculo de la entalpía estándar de formación del cluster, ΔH_{cl}° , resultando la ecuación (35).

$$\Delta H_{cl}^\circ = \frac{\partial(\Delta G_{cl}^\circ / \phi_c)}{\partial(1/\phi_c)} \quad (35)$$

Finalmente la entropía estándar para la formación del cluster por mol de gota, ΔS_{cl}° , es obtenida por la expresión (36).

$$\Delta S_{cl}^\circ = \frac{\Delta H_{cl}^\circ - \Delta G_{cl}^\circ}{\phi_c} \quad (36)$$

Para estimar ΔH_{cl}° , se genera una gráfica con los valores de ΔG_{cl}° en función del inverso de la temperatura de percolación, donde la pendiente representa el valor de la entalpía de formación del cluster. (Figura 5.8)

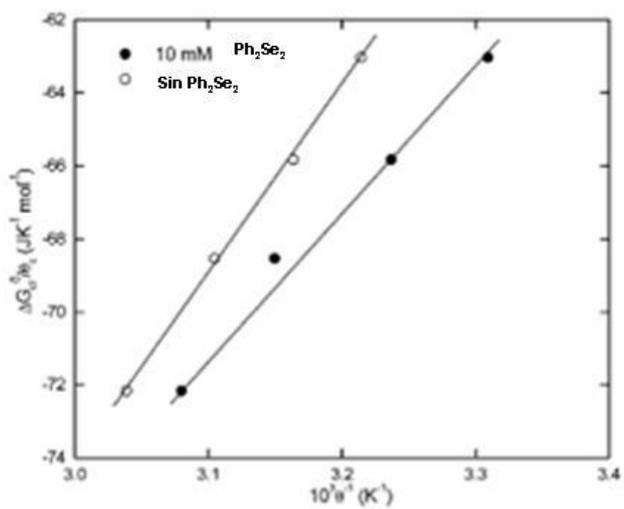


Figura 5.8 $\Delta G_{Cl}^{\circ}/\phi_C$ como una función de ϕ^{-1} para evaluar ΔH_{Cl}° , para la formación del cluster en microemulsiones w/o con AOT. En presencia y ausencia de $[Ph_2Se_2]= 10$ mM con $\omega= 22$ ^[20]



CAPÍTULO VI

Aplicación de las microemulsiones en el campo farmacéutico

Las microemulsiones han despertado un gran interés por el potencial que representan para generar sistemas de liberación de fármacos por su alta capacidad de solubilización y la posibilidad de favorecer por su composición la biodisponibilidad de los activos *in vivo*, al servir como vehículos portadores y transportadores de principios activos a través de membranas de la piel, de los órganos, de las células.^[203]

La absorción de principios activos contenidos en una microemulsión está determinado por diferentes factores de formulación y proceso, que más allá de limitar su aplicación son la puerta a una vasta área de aplicación, estos factores principalmente son:

- -El tamaño de partícula
- Coeficiente de partición del principio activo en las dos fases inmiscibles.
- Presencia del principio activo en la interfase.
- Componentes de la formulación cuya función es promover la absorción.
- La solubilidad de l principio activo en los componentes de la microemulsión.

Desde que el primer sistema del microemulsión fue descrito por Schulman y Hoar en 1943^[3] un número extenso de artículos se han publicado en este campo. Y en la últimas dos décadas, la aplicación y desarrollo de sistemas de liberación de fármacos a partir de microemulsiones se ha extendido y se cuenta con un sinnúmero de documentos de divulgación científica y patentes relacionados al tema.

El propósito de éste capítulo es dar una visión general de las diferentes aplicaciones de las microemulsiones en el campo farmacéutico.

6.1.- Sistemas autoemulsificables (SEDDS y SMEDDS) de liberación de fármacos.

Recientemente se ha generalizado el uso de los Sistemas Autoemulsificables de Liberación de Fármacos, denominados SEDDS por sus siglas en inglés (self-emulsifying drug delivery systems), para mejorar la disolución y absorción de principios activos lipofílicos.

Los SEDDS son soluciones isotrópicas claras y transparentes formadas por mezclas de aceites y tensoactivos no iónicos en ausencia de agua que representan un vehículo eficiente para la administración *in vivo* de emulsiones

Existe una modificación de los SEDDS, denominada, Sistemas Automicroemulsificables de Liberación de Fármacos SMEDDS (self-microemulsifying drug delivery systems), que no son microemulsiones propiamente dichas, pero sí se pueden considerar sistemas muy próximos.

Los SMEDDS incluyen generalmente una mezcla de tensoactivo, aceite y fármaco que cuando se introduce en el organismo se dispersa rápidamente en forma de gotas de aproximadamente el mismo rango de tamaño que aquellas observadas en las microemulsiones.

Se espera que estos sistemas, tengan un comportamiento "in vivo" semejante al de las microemulsiones aceite en agua (o/w).^[203-206]



En ocasiones se han identificado las microemulsiones con las soluciones micelares. Sin embargo, las microemulsiones se diferencian de las soluciones micelares por su mayor capacidad de solubilización y su mayor estabilidad termodinámica, con un mínimo aumento en el tamaño de gota.

En las Tablas 6.1 y 6.2 se describen las características físicas de distintos sistemas de liberación de fármacos, así como sus ventajas y desventajas.

Tabla 6.1.- Características físicas de distintos sistemas de liberación de fármacos.

Características	Micelas	Microemulsiones	Emulsiones	Liposomas
Obtención espontánea	SI	SI	NO	NO
Estabilidad Termodinámica	SI	SI	NO	NO
Turbidez	Transparente	Transparente	Turbio	Turbio
Tamaño de partícula	< 0.01 micras	< 0.1 micras	0.5-5 micras	0.025-25 micras
Uso de cotensoactivo	NO	SI	NO	NO
Concentración de tensoactivo	< 5 %	> 10 %	1-20 %	0.5-20 %
Concentración de la fase dispersa	< 1 %	< 1-30 %	1-30 %	1-30 %

Tabla 6.2.- Ventajas y desventajas de distintos sistemas de liberación de fármacos.

Sistemas de liberación de fármacos	Ventajas	Desventajas
Micelas	Baja viscosidad, pequeño tamaño de gota, fácil preparación y ,muy estables	Baja solubilización y toxicidad potencial de los tensoactivos.
Microemulsiones	Alta solubilidad de fármacos, pequeño tamaño de gota, fácil de preparación y muy estables.	Porcentaje elevado de tesoactivos, toxicidad potencial de los tensoactivos y la solubilidad de fármacos está influenciada por condiciones ambientales.
Emulsiones	Pequeña cantidad de tensoactivo y alta solubilidad del fármaco.	Alta viscosidad, inestabilidad y tamaño de gota grande.
Liposomas	Formados por lecitina y colesterol, presentes en el organismo	Alta viscosidad, dificultad de preparación, a menudo se degradan tras ser administrados.
Nanopartículas	Estabilidad muy alta y degradación lenta en el organismo por lo que se usan en vacunas.	Solubilidad limitada de fármacos, dificultad de preparación, dificultad de preparación, dificultad para controlar el tamaño de gota.

6.2.- Componentes de las microemulsiones de uso farmacéutico

La correcta formulación de microemulsiones para uso farmacéutico o cosmético exige una selección adecuada de sus componentes, en cuanto a sus características Organolépticas (aceptables según la vía de administración a la que estén destinadas las formulaciones), propiedades físico-químicas (pH, viscosidad, punto de fusión, estabilidad química, naturaleza iónica, etc.) y propiedades biológicas (ausencia de toxicidad y de poder sensibilizante o irritante). [9, 207]



Los componentes de las microemulsiones farmacéuticas pueden agruparse en cinco categorías:

- Componentes Hidrófilos: Agua, propilenglicol, soluciones salinas, polietilenglicol, entre otros.
- Componentes hidrófobos: Aceites vegetales, ésteres de ácidos grasos, aceites minerales, triglicéridos, entre otros
- Tensoactivos: De naturaleza no iónica o iónica (catiónicos, aniónicos o anfóteros), poliméricos, fluorados.
- Cotensoactivos: Alcoholes, glicoles, derivados de propilenglicol, derivados de poliglicerol, etc.
- Aditivos: electrolitos, ciclodextrinas, derivados poliméricos, compuestos aromáticos.

Uno de los mayores problemas encontrados en la preparación de microemulsiones ha sido la elección del tensoactivo y/o cotensoactivo que estabilice el sistema. Muchos grupos de investigación^[208-210], emplean en la preparación de microemulsiones a las aminas o alcoholes tóxicos de cadena corta tales como butanol y butilamina, y esto es debido a que la mayoría de los tensoactivos no forman microemulsiones sin la presencia de cotensoactivos.

Además, del problema de toxicidad que pueden representar, la presencia de cotensoactivos en la microemulsión afecta la estabilidad de las mismas, ya que en general, las microemulsiones se rompen cuando se diluyen. Esto sucede porque el cotensoactivo generalmente se reparte en las tres fases de la microemulsión (región interfacial y la fase acuosa y oleosa). Así que tras una dilución, parte del cotensoactivo pasa de la región interfacial a la fase continua para restablecer el equilibrio y por lo tanto se destruye la integridad de la microemulsión.

Otro serio problema desde el punto de vista de la formulación es que la mayoría de los trabajos de investigación han realizado hasta ahora estudios de formación de microemulsiones usando aceites aromáticos y alifáticos tales como hexano y benceno, los cuales no son apropiados para formulaciones farmacéuticas.^[143-202]

Recientemente y debido al gran interés que presentan estos sistemas como potenciales vehículos de liberación de fármacos; por lo que, un gran número de autores como Trotta, Shinoda, Aboofazeli, por mencionar algunos, han publicado trabajos en los que usan tensoactivos iónicos menos tóxicos como el tensoactivo biocompatible, Lecitina.^[9, 203, 211-216]

El uso de tensoactivos no iónicos tales como los ésteres de n-alkilpolioxietilenos, son particularmente atractivos porque es posible formar microemulsiones sin la necesidad de un cotensoactivo. Además su uso se ha incrementado considerablemente debido a su baja irritabilidad y su elevada estabilidad química. También, es posible crear microemulsiones acuo-oleosas en un limitado rango de concentraciones con Lecitina; sin embargo, se requiere la presencia de un cotensoactivo con el fin de producir microemulsiones en un área mayor.

Algunos investigadores como Ktistis G., para tratar de evitar el uso de alcoholes o aminas tóxicas como cotensoactivos, han recurrido al uso de alcoholes polihídricos aceptados farmacéuticamente, tales como, Sorbitol^[203, 217]. Aunque, estos compuestos se consideran cotensoactivos, no realizan su función en la capa interfacial, sino que actúan disminuyendo el balance hidrófilo-lipófilo del tensoactivo, mediante la reducción de la solubilidad de los grupos polares de la fase acuosa^[13, 14].



Otro tipo de tensoactivos empleados en la formulación de microemulsiones para uso farmacéutico son los tensoactivos formados por un azúcar y los tensoactivos fluorinados. Estos tensoactivos tienen un gran número de aplicaciones farmacéuticas debido a su baja toxicidad, a su biocompatibilidad y a su excelente biodegradabilidad, además ofrecen una alternativa muy atractiva al uso de tensoactivos etilenoxilados no iónicos, debido a la menor influencia por la temperatura. Un ejemplo de este tipo de tensoactivos son los ésteres de sacarosa cuyas propiedades lipofílicas e hidrofílicas pueden ser reguladas por la variación de la longitud de cadena de los ácidos grasos que lo componen. [203,218-219]

Los tensoactivos fluorinados se caracterizan por presentar uniones intramoleculares muy fuertes y por el contrario, interacciones intermoleculares muy débiles; poseen excepcionales características térmicas, químicas e inercia biológica, baja tensión superficial, alta fluidez, poca solubilidad en agua y alta capacidad de disolución de gases. Por todas estas características, estos compuestos son candidatos excepcionales para producir sustitutos de la sangre y otros fluidos biocompatibles [203,220-228]

Para uso farmacéutico, los tensoactivos no iónicos o *zwitterónicos* son una buena elección, porque son considerados como los menos tóxicos, los menos afectados por el pH, o por la presencia de sales. [203,229-230]

En la Tabla 6.3, aparecen reflejadas algunas consideraciones necesarias cuando se formulan microemulsiones.

Las investigaciones realizadas en los últimos años han permitido desarrollar formulaciones adecuadas para la administración de fármacos, principalmente por vía tópica (acción local y acción sistémica), por vía oral y por vía parenteral (Tabla 6.4).

También en el ámbito cosmético las microemulsiones han despertado un gran interés para el desarrollo de nuevas formulaciones.

Tabla 6.3.- Algunos problemas que pueden derivarse del uso de determinados componentes en la formulación de microemulsiones.

Componentes	Posibles consecuencias
Aceites polares	Pueden impedir la formación de microemulsiones.
Aceites de bajo peso molecular	Pueden alterar la solubilización del fármaco en la región interfacial.
Cotensoactivos	Las microemulsiones que los contienen pueden no ser diluibles.
Tensoactivos de cadena alquílica larga	Pueden no formar microemulsiones en un intervalo de temperatura apropiado.
Fármacos con propiedades tensoactivas	Pueden alterar el área de existencia y causar cambios de fase tras su liberación.
Presencia de electrolitos, tampones u otros aditivos	Pueden afectar a la estabilidad y alterar el área de formación de las microemulsiones.

6.3.- Productos farmacéuticos a base de microemulsiones.

Los líquidos cristalinos, micelas y los sistemas formando emulsiones se utilizan extensamente en preparaciones farmacéuticas. La limitada capacidad de solubilidad de las micelas y la inestabilidad de las emulsiones han representado una desventaja.



La fácil formación, la notable estabilidad independiente del ambiente, su excelente capacidad de solubilidad; Ha favorecido a las microemulsiones para ser una mejor propuesta para formulación sobre otros sistemas.

La fase dispersada, lipofílica o hidrofílica (tipo aceite/agua ó agua/aceite) puede actuar como un depósito potencial de fármacos lipofílicos ó hidrofílicos, que pueden ser divididos entre la fase continua ó dispersa. Ambos tipos de fármacos se pueden administrar juntos en la misma preparación.

Tabla 6.4.- Principales principios activos formulados en microemulsiones

Principio activo	Vía de administración	Tipo de microemulsión	Referencia
α -Tocoferilacetato	Transdérmica	O/A y A/O	Rangarajan, M. et al. 2001
.Prostaglandina E	Transdérmica	O/A	Ho, H. et al. 1998
8-Metoxalen y Fucomarinas	Transdérmica	O/A y A/O	Baroli, B. et al. 2000
Bupranolol y Timolol	Transdérmica	O/A y A/O	Kemken, J. et al. 1991
Diclofenaco	Transdérmica	O/A	Kriwet, K. 1995
Difenhidramina clorhidrato	Transdérmica	A/O	Schmalfuß, U. et al. 1997
Doxorrubicina	Transdérmica	O/A y A/O	Gasco, M. R. et al. 1988
Felodipino	Transdérmica	O/A	Trotta, M. et al 1997
Hematoporfirina	Transdérmica	A/O	Trotta, M. et al 1994
Hidrocortisona	Transdérmica	O/A y A/O	Lehmann, L. et al. 2001
Lidocaina y prilocaina	Transdérmica	O/A y A/O	Kreilgaard, M. 2001
Metotrexato	Transdérmica	O/A y A/O	Álvarez-Figueroa M. J. 2001
Nortriptilina clorhidrato	Transdérmica	O/A	Moreno, M. et al. 2000
Piroxicam	Transdérmica	O/A y A/O	Dalmora, M. E. et al. 2001
Prednisona	Transdérmica	O/A	Gasco, M. R. et al. 1988
Propranolol	Transdérmica	O/A	Ktistis, G. et al. 1998
Testosterona y Progesterona	Transdérmica	O/A	Malcolmson, C. et al. 1993
Tetracaina	Transdérmica	O/A	García, M. J. 1998
Tetracaina clorhidrato	Transdérmica	A/O	Changez, M. et al. 2000
Bifenil dimetil dicarboxilato	Oral	O/A	Kim, C. K. et al. 2001
Calcitonina y el péptido RGD	Oral	A/O	Constantinides, P. P. et al. 1995

A/O = agua en aceite, O/A = aceite en agua.

**Tabla 6.4.-** (Continuación) Principales principios activos formulados en microemulsiones

Principio Activo	Vía de administración	Tipo de microemulsión	Referencia
Ciclosporina A	Oral	O/A	Holt, D. W. et al. 1994
Diazepam	Oral	O/A	Trotta, M. et al. 1990
Flurbiprofeno	Oral	SMEDDS	Park, K. M. et al. 1999
Halofantrine	Oral	SMEDDS	Khoo, S. M. et al. 1998
Hormona del crecimiento	Oral	A/O	Cho, Y. W. 1992
Idebenona	Oral	SMEDDS	Kim H. J. et al. 2000
Indometacina	Oral	SMEDDS	Farah, N. et al. 1994
Insulina	Oral	O/A	Gasco, M. R. et al. 1992
Insulina	Oral	O/A	Ho, H. et al. 1996
Levobunolol	Oral	O/A	Gallarate, M. et al. 1993
Péptidos	Oral	A/O	Owen, A. J. et al. 1992
Vasopresina	Oral	A/O	Ritschel W. A. 1993
Anfotericina B	i.v.	O/A	Moreno, M. et al. 2001
Felodipino	i.v.	O/A	von Corswant, C. V. et al. 1998
Flurbiprofen	i.v.	O/A	Park, K. M. et al. 1999
Indometacina	i.v.	O/A	Trotta M. 1999
Testosterona propionato	i.v.	O/A	Malcolmson, C. et al. 1997
Pilocarpina	Ocular	O/A	Hasse, A. et al. 1997
Timolol	Ocular	O/A	Gasco, M. R. et al. 1989
Retinol	Ocular	O/A	Radomska, A. et al. 2000
Clonixinato de lisina	i.m.	A/O	Pineros, I. 2000
Bromo-metoxi-zidovudina	Vaginal	A/O	D'Cruz O. J. et al. 2001
Fármacos polares	Nasal	O/A	Sommerville, M. L. et al. 2000
Vacunas	Nasal	O/A	O'Hagan, D. T. 1998

A/O = agua en aceite, O/A = aceite en agua.

Se sabe que la eficacia y los efectos colaterales de algunos fármacos, se limita por tener una pobre solubilidad acuosa.

Las formulaciones de microemulsiones con bajas viscosidades que usan tensoactivos compatibles con las proteínas, se pueden utilizar como soluciones parenterales, porque son miscibles con sangre en cualquier concentración y las proteínas no son desnaturalizadas; En contraste con las emulsiones, las microemulsiones causan mínimas reacciones inmunes.^[203]



Las formulaciones en microemulsión también se pueden emplear para fármacos que son poco solubles en agua; Un adecuado ejemplo de la funcionalidad de las microemulsiones es el extracto de Centella Asiática (TECA), que es poco soluble en agua, contiene tres componentes principales: asiaticoside, ácido asiático y ácido madecásico. Estos tres componentes son eficaces en el tratamiento de la escleroderma sistémica, mal formaciones queloides.

La forma de administración del TECA es por inyección intramuscular y causa un dolor severo al paciente, debido a la precipitación del fármaco en el sitio de la inyección. Para mejorar la solubilidad de TECA y para reducir el dolor después de la inyección, se estudiaron sistemas micelares formados por una mezcla de tensoactivos; 10% (tween 20 y tween 85) y de buffer de fosfatos (PBS) del 90%, a pH 7.0; en estos sistemas micelares se observaron cambios significativos en los tamaños de gota y solubilidad. El contenido de estas formulaciones micelares durante su almacenaje, fue estable por lo menos 60 días. Las presiones osmóticas eran notablemente más bajas que las de la solución inicial (Figura 6.2).^[231]

Todos estos resultados mostraron que las formulaciones micelares de TECA preparadas con el tween 20 y el tween 85 mejoran la solubilidad de TECA y disminuyeron el dolor después de la inyección, posiblemente debido a la disminución de la presión osmótica.

Tabla 6.5 A: Composición de TECA y las formulaciones micelares

Formulación	I	II	III
TECA (mg/ml)	10	10	10
Tween 20	6 %	8 %	10 %
Tween 85	4 %	2 %	-
PBS (PH 7.0)	90 %	90 %	90 %

Tabla 6.5 B.- Solubilidad de TECA y tamaño de la gota de las formulaciones micelares, compuestas del 10% de una mezcla de tensoactivos (Tween 20 HLB=16.7, Tween 85 HLB=11.0) y 90% de PBS (pH=7.0).

Tween 20/Tween 85	Solubilidad (mg/ml)	Tamaño de la gota (nm)
PBS (pH 7.0)	0.7	-----
0:10	4.8 ± 0.2	251.6 ± 42.3
2:8	5.9 ± 0.1	235.8 ± 30.7
4:6	9.8 ± 0.1	216.5 ± 4.0
6:4	14.2 ± 0.1	41.5 ± 0.9
8:2	16.1 ± 0.1	45.8 ± 3.0
10:0	18.1 ± 0.2	79.4 ± 7.6

Los datos se expresan: medida ± DS (n=4)

La habilidad para incrementar la solubilidad acuosa puede ayudar a mejorar la eficacia terapéutica de un fármaco y permitir una reducción de la dosis total necesaria, minimizando dolor y los efectos tóxicos colaterales y económicos.

Una interesante aplicación de las microemulsiones aceite en agua (o/w), en la industria farmacéutica es el empleo de fluorocarbonos fuertemente hidrófilos (como los aceites) para producir substitutos de plasma en la sangre.

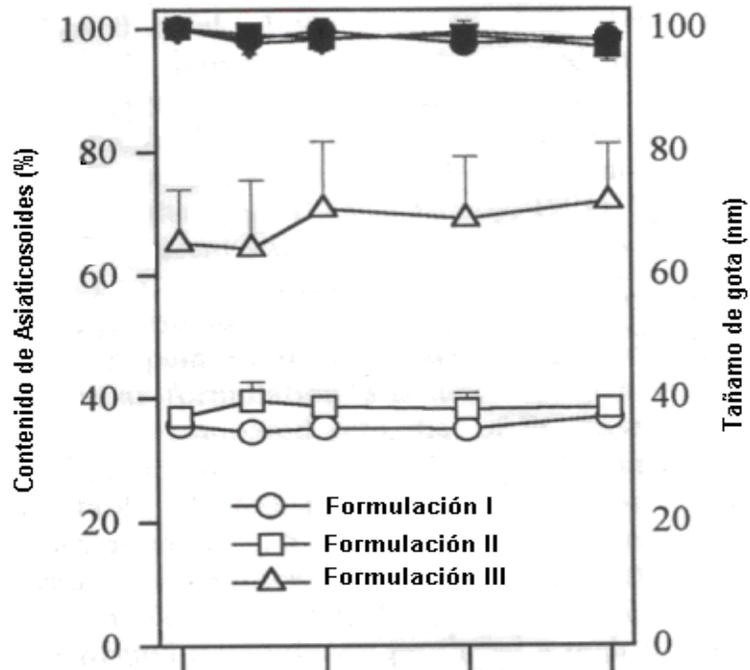


Figura 6.1: Contenido de Asiaticosoides (figuras negras) y tamaño de la gota de micela de varias formulaciones micelares durante el almacenamiento (figuras blancas). Los datos se expresan en la media \pm DS (n=3).^[231]

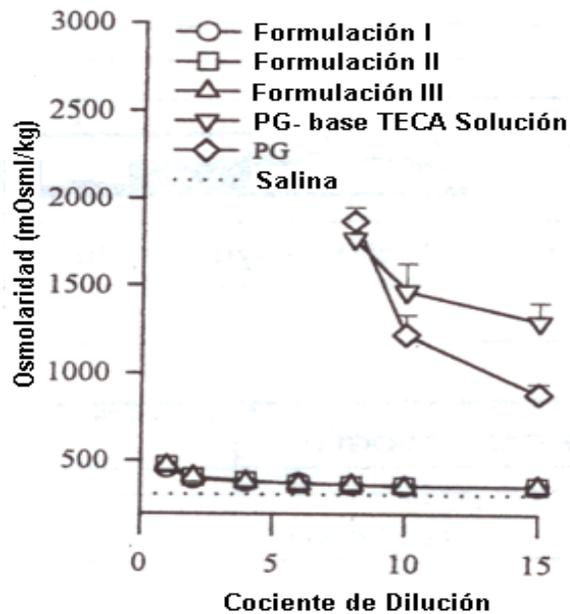


Figura 6.2: Osmolaridad de varias formulaciones micelares y la solución base TECA Vs Cociente de Dilución. Los datos se expresan: medida \pm DS (n=3)^[231]



Los componentes que se utilizarán deben tener un potencial alérgico bajo, buena compatibilidad fisiológica y alta biocompatibilidad. Los requisitos de biocompatibilidad de los anfifilos son satisfechos con las lecitinas y los tensoactivos no iónicos. [220,223-224]

Las microemulsiones prometen sistemas de liberación de fármacos de manera sostenida o controlada para la administración percutánea, peritoneal, tópica, transdermal, ocular y parenteral. [203]

La absorción mejorada de los fármacos, la modulación en su liberación cinética del fármaco y la toxicidad disminuida, son varias ventajas en el proceso. García Celma [203,232-233] ha estudiado a las microemulsiones como sistemas de liberación de fármacos para agentes antineoplásticos / agentes antitumorales (doxorubicina, idarubicina, derivados de tetrabenzamida), fármacos péptidos (ciclosporina, insulina, vasopresina), simpaticolíticos (bupranolol, timolol, levobunolol, propanolol), anestésicos locales (lidocaina, benzocaina, tetracaina, heptacaina), esteroides (testosterona, propionato de testosterona, enantato de testosterona, progesterona, acetato de medroxyprogesterona), ansiolíticos (benzodiazepinas), fármacos antibióticos (clootrimazol, ciclopirox olamina, nitrato de econazol, hidrocloreto de tetraciclina), vitaminas (menadiona, ácido ascórbico), fármacos antiinflamatorios (butibufen, indometacina), y productos dermatológicos (tirocina, ácido azelaico, octi-dimetil PABA, 2-etil hexil *p*-metoxi cinnamato).

6.3.1.- Administración oral de microemulsiones.

La interacción de fármacos con estructuras organizadas como las micelas y las microemulsiones (ME) es un tema importante en el campo farmacéutico.

Estos sistemas pueden permitir la incorporación, así como, modificar la estabilidad y biodisponibilidad de los compuestos hidrofílicos o lipofílicos; al ser preparaciones claras y termodinámicamente estables, cuya capacidad de incorporación de sustancias dependerá de su estructura interna, y se han descrito en la literatura como sistemas de depósito, permitiendo la liberación lenta del fármaco y proporcionando un efecto prolongado que evita altas concentraciones en sangre. [234]

El uso de microemulsiones aceite en agua (o/w), para la liberación oral de principios activos se ha centrado en la liberación de péptidos lipofílicos, particularmente de Ciclosporina. Autores como Ritschel, W. A. Constantinides, P. P., Mueller E. A. [235-240], han investigado el uso de microemulsiones para favorecer la estabilidad y mejorar la absorción y la biodisponibilidad de péptidos como la Insulina, Vasopresina, Ciclosporina y proteínas desde el tracto gastrointestinal, por vía peritoneal, intraluminal y rectal. En la actualidad existe una formulación de Ciclosporina (Sandimmune Neoral) desarrollada recientemente por Sandoz [241]

En un estudio sistemático, Ritschel [235] publicó la absorción gastrointestinal de Ciclosporina utilizando sistemas de microemulsiones aceite en agua (o/w). Esta nueva formulación es una microemulsión aceite en agua (o/w) similar a los SEDDS (self-emulsifying drug delivery systems) que contienen Ciclosporina, tensoactivo, cotensoactivo hidrofílico y una mezcla de solventes hidrofílicos y lipofílicos.



Se preparó una formulación para la liberación de ciclosporina en forma de microemulsión aceite en agua (o/w) que contenía Cremophor EL® como tensoactivo, Transcutol® como cotensoactivo y Captex 355® como la fase oleosa. En el 2002, estas formulaciones en microemulsiones fueron aceptadas para su uso y, se diseñó un estudio para evaluar la seguridad y eficacia del cambio de ciclosporina en microemulsión. La formulación en microemulsión presentó ventajas incluyendo disminución en el costo.

Se han estudiado también nuevas formulaciones de SMEDDS conteniendo flurbiprofeno. Estas formulaciones estaban constituidas por etiloleato, etanol y fosfolípidos y presentaron diferencias ventajosas frente a las formulaciones ya comercializadas en forma de soluciones^[242]. Así mismo, en otro estudio realizado se prepararon microemulsiones aceite en agua (o/w) de indometacina constituidas por lecitina, isolecitina y etanol.^[217]

Las microemulsiones agua en aceite (w/o) han sido racionalmente utilizadas para servir de barreras físicas y metabólicas a moléculas solubles en agua, particularmente los péptidos y proteínas.

La formulación de microemulsiones agua en aceite (w/o) para ser usadas como SEDDS o SMEDDS se ha investigado usando tensoactivos tanto de bajo como de alto HLB, generalmente ésteres de sorbitan y Tween 80.^[234]

Recientes publicaciones describen microemulsiones autoemulsificables (SMEDDS), utilizadas para la liberación de péptidos ya que no requieren elevadas temperaturas para su preparación. Ritschel^[236] y colaboradores formularon vasopresina en microemulsiones agua en aceite (w/o), y se vio que aumentaba su absorción en el intestino delgado mucho más que si se formula en una solución acuosa.

También se han utilizado las microemulsiones agua en aceite (w/o) para incorporar Calcitonina, utilizando glicéridos de cadena media, los cuales mejoran la estabilidad de las proteínas a temperatura ambiente y mejoran significativamente la absorción oral y rectal de Calcitonina.

Constantinides, P.P. y colaboradores^[237], elaboraron una microemulsión estable, libre de alcoholes, con glicéridos de cadena media (Capmul MCM). Incorporaron principios activos relativamente solubles en agua, como Calcitonina que tenían diferentes características físico-químicas. Evidenciaron que no se producían daños titulares macroscópicos durante 4-6 horas después de administrarse las microemulsiones con una dosis de 3,3 ml/kg de peso. Se vio que las actividades farmacológicas de los principios activos no se vieron comprometidas en ningún momento.

Los mismos autores en un trabajo posterior, demostraron que las microemulsiones agua en aceite (w/o) de diferente composición y tamaño de partícula pueden mejorar la absorción del péptido en ratas desde un 0,5% a partir de una solución salina a más de un 29% en la microemulsión. El incremento en la absorción fue dependiente de la composición lipídica de la microemulsión, aunque no existe una correlación directa entre el tamaño de partícula y el aumento de la biodisponibilidad.^[243-244]



6.3.2.- Administración tópica (absorción percutánea) de microemulsiones.

Puesto que las microemulsiones aceite en agua (o/w) pueden incorporar sustancias lipofílicas, pueden ser utilizadas para facilitar la administración de fármacos insolubles en agua. Varios autores han descrito el uso de microemulsiones para el uso tópico transdermal en sistemas terapéuticos especialmente cuando está formulado con concentraciones equilibradas de tensoactivos/alcohol y aceites de uso farmacéutico.^[245-246]

En investigaciones paralelas, los investigadores han observado mejoras en los perfiles de liberación en microemulsiones agua en aceite (o/w). Sin embargo, las proporciones de penetración no han sido las adecuadas para que estas formulaciones sean usadas. La composición de las microemulsiones estaba basada en ácido oléico o Gelucire 44/14 como fase oleosa, y como tensoactivos una mezcla de Labrasol (C₈ y C₁₀ gliceridos poliglicolisados) y Plurol Oléico CC 497 como tensoactivo.

Muchos grupos de investigación han reportado el uso de sustancias como el colesterol, Tween 20, Taurodeoxicolato, Isopropilmiristato (IPM) entre otros como tensoactivos en microemulsiones aceite en agua para favorecer la penetración de la piel por modificación en la organización de lípidos del extracto corneo. Por ejemplo; hay reportes para el transporte transdermal de indometacina, diclofenaco, tocoferol y lidocaína a partir de microemulsiones constituidas por Lecitina/IPP (peroxidicarboato de isopropilo)/dodecano/Agua.

Se ha evidenciado que el IPP y en general las microemulsiones alteran la organización lipídica del extracto corneo de la piel por estudios tras la aplicación de un organogel con IPP de espectroscopia de infrarrojo (FTIR) y calorimetría (DSC); y se ha podido comprobar que favorecen la penetración cutánea facilitando el transporte de diversos fármacos como lidocaína, tocoferol, entre otros.^[247-249-251]

Muchos de los estudios que se han publicado sobre las microemulsiones se basan en su aplicación en el campo dermatológico, debido a la amplia variedad de excipientes potenciales. Se utilizan los tensoactivos menos irritantes y se formulan a las menores concentraciones. Un factor adicional a considerar es la seguridad de la formulación, porque concentraciones elevadas de tensoactivos (1-25%), cotensoactivos, o cosolventes (5-10%), promueven la penetración a través de la piel de otros componentes, no sólo terapéuticos sino también irritantes y carcinogénicos. También la viscosidad de la microemulsión y el volumen de la fase dispersa son factores a tener en cuenta a la hora de formular microemulsiones para la administración transdérmica de fármacos.^[252]

Recientemente los investigadores se han apoyado de estrategias adicionales para la formulación de microemulsiones aceite en agua (o/w), como lo es, el generar complejos de inclusión del principio activo de interés con ciclodextrinas para su posterior incorporación en la microemulsión.

Por ejemplo, Oliviera y Dalmora^[253] desarrollaron formulaciones tópicas de Piroxicam en microemulsiones las cuales sirven como reservorio para complejos de inclusión de peroxicam/ β -ciclodextrina (Tabla 6.6 y 6.7). Tales sistemas, fueron evaluados en perfiles de liberación y el efecto antiinflamatorio del sistema con los complejos de inclusión a lo largo del tiempo.

Las ciclodextrinas (β -CD) son oligosacaridos cíclicos, con una cavidad hidrofóbica que permita la formación de un complejo de inclusión con las moléculas lipofílicas, modificando las



características fisicoquímicas de los fármacos. Los complejos moleculares con ciclodextrinas se han utilizado para aumentar la solubilidad acuosa de los fármacos anti-inflamatorios no-esteroidales, y también para mejorar el efecto terapéutico aumentando el índice de la absorción del complejo.

Los resultados del ensayo de liberación *in vitro*, muestran que el piroxicam libre, es liberado muy rápidamente de la formulación de buffer F1 (Tabla 6.7, Figura 6.3). La formación del complejo de inclusión de piroxicam/ β -CD modifica la curva del perfil de disolución produciendo una pequeña disminución en la liberación. (F2, Figura 6.3). El perfil de disolución corresponde a la saturación del tipo de curva, característico de este proceso.^[253]

Tabla 6.6: Formulación de la microemulsión (ME)^[253]

Componentes	Composición %
HTAB	30.05
Alcohol Etilico	30.05
Isopropilmirato	6.6
Buffer de fosfatos pH 5.5	33.30

Tabla 6.7: Formulaciones (F) para ensayos *in vitro* e *in vivo* (w/w)^[253]

Componentes	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
Piroxicam	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
β -CD	-	0.50	-	0.50	-	0.50	-	0.50
ME c.b.p.	-	-	100	100	-	-	100	100
Buffer Fosfatos pH 5.5 c.b.p.	100	100	-	-	100	100	-	-
Carbopol 940	-	-	-	-	3.00	3.00	3.0	3.0

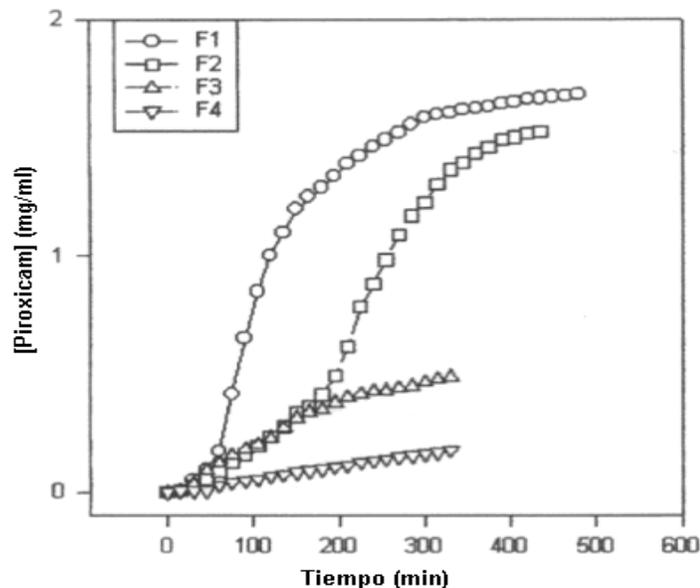


Figura 6.3 Perfiles de liberación *in Vitro* de Piroxicam a través de Membrana de Acetato de Celulosa a 37°C en Buffer de fosfatos pH 5.5. Piroxicam (F1); Complejo Piroxicam/ β -CD (F2), Piroxicam en ME (F3); Complejo Piroxicam/ β -CD en ME (F4).



La incorporación de piroxicam en microemulsión produce una disminución en la liberación del piroxicam en la fase interna de la microemulsión (F3, Figura 6.3); y en el perfil de liberación cuando esta presente el complejo de inclusión de piroxicam/ β -CD en la microemulsión, es aún más evidente el retardo en la liberación de piroxicam (F4, Figura 6.3).

De manera complementaria Oliviera y Dalmora ^[253], incorporaron al sistema de microemulsión un modificador de la viscosidad, como lo es el Carbopol 940 el cual genera sistemas de gel, y tuvieron como resultado una disminución en el perfil de liberación del piroxicam en la fase interna de la microemulsión.

La incorporación de Piroxicam en el sistema que contenía el complejo de inclusión y en la microemulsión, muestran una liberación mucho más lenta que la encontrada en ausencia del modificador de viscosidad (F6, F8, Figura 6.4). La retención del piroxicam fue aproximadamente 10 veces en relación al control y con una liberación constante y regular en un largo intervalo de tiempo, comparada con la del control (F5, Figura 6.4).

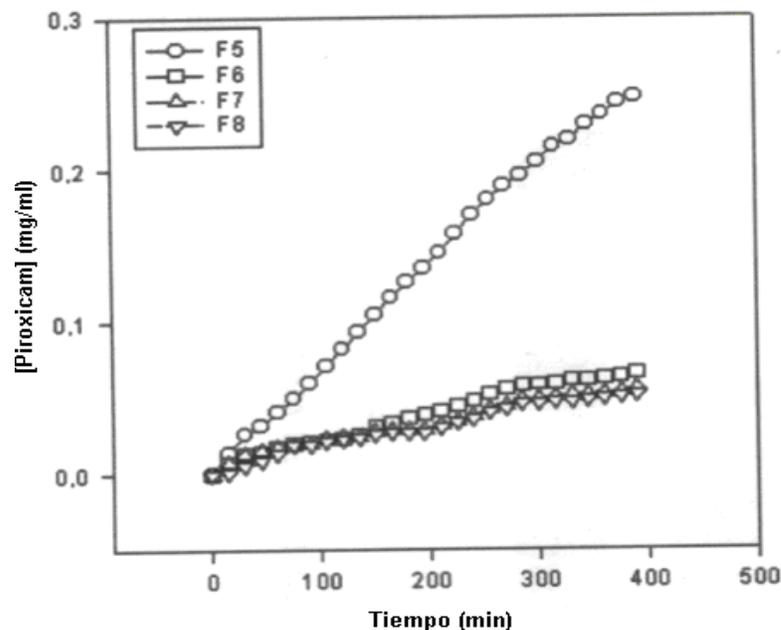


Figura 6.4: Perfiles de liberación in Vitro de Piroxicam con presencia de Carbopol 940 a través de Membrana de Acetato de Celulosa a 37 °C. Piroxicam en Buffer de fosfatos pH 5.5(F5); Complejo Piroxicam/ β -CD en Buffer de fosfatos pH 5.5 (F6), Piroxicam en ME (F7); Complejo Piroxicam/ β -CD en ME (F8). ^[253]

Una aplicación muy interesante de las microemulsiones son los organogeles constituidos por microemulsiones de gelatina (MBGs) que contienen canales acuosos que permiten el paso de sustancias hidrofílicas mediante la iontoforesis. Los MBGs se preparan con una gran variedad de tensoactivos y aceites como IPM y Tween 80 (Figura 6.5). ^[255]

Murdan, S desarrollo organogeles de monoestearato de sorbitan para el transporte transdérmico de ciertos fármacos y antígenos ^[256-258]



Una ventaja terapéutica de la administración transdérmica de fármacos en forma de microemulsiones, es el poder facilitar el paso a través de la piel de fármacos de difícil penetración percutánea, como son los fármacos hidrofílicos, por ejemplo el clorhidrato de difenidramina. Esta microemulsión contiene Tween 80 y Span 20 junto con isopropilmiristato (IPM). También se incluyó en la formulación colesterol y se vio que favorecía la penetración del fármaco y ácido oleico que no ejercía ningún efecto.

El uso de microemulsiones en sistemas de liberación ayuda en la eficacia del fármaco, permitiendo la reducción de la dosis total por modificación del regimen de dosificación y de manera colateral disminuir o desaparecer los efectos secundarios.

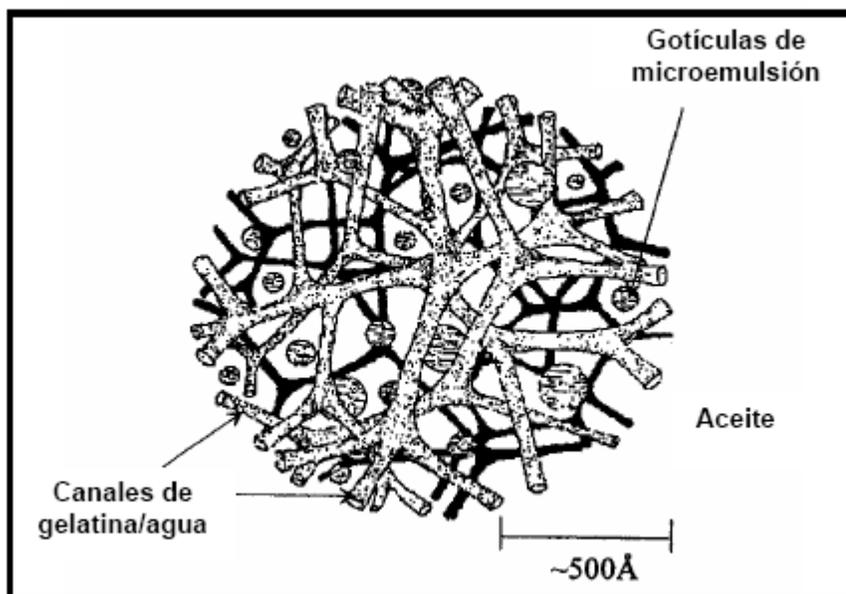


Figura 6.5.- Estructura de un MBG propuesta por Atkinson ^[255].

6.3.3.- Administración ocular de microemulsiones.

Los fármacos dirigidos para el tratamiento de enfermedades de los ojos son esencialmente liberados tópicamente.

Las microemulsiones aceite en agua han sido estudiadas para la administración ocular dado que los fármacos son pocos solubles y estos sistemas han demostrado que pueden incrementar la absorción y prolongar el tiempo de liberación.

Gasco y col. ^[259,260,262], desarrollaron y caracterizaron microemulsiones con fármacos que eran poco solubles, y que se usan en terapias oculares; tales como, Atropina, Timolol, Cloranfenicol e Indometacina.

Los tres fármacos fueron solubilizados en concentraciones relevantes (0.5%) en las microemulsiones, y observaron una baja irritación, con un elevado y prolongado tiempo de liberación. En la Tabla 6.8 A, 6.8 B y en las Figuras 6.6 A y B, se muestran ejemplos de formulaciones de microemulsión para aplicación ocular y su preparación. ^[261]

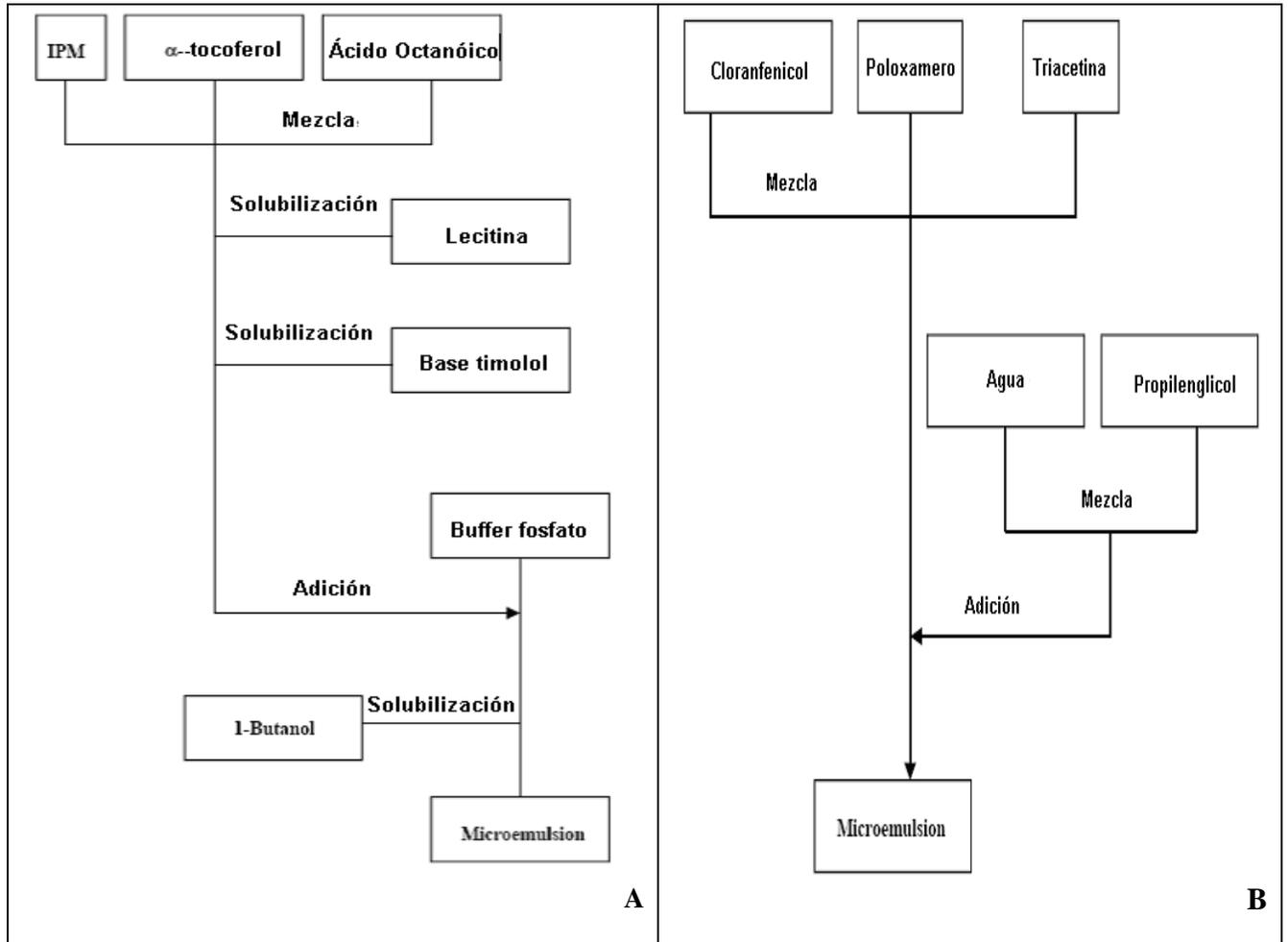


Figura 6.6 A: Diagrama para la preparación de gotas para los ojos en microemulsiones conteniendo Timolol, B: Diagrama para la preparación de gotas para los ojos en microemulsiones conteniendo Clorfenicol.

Siebenbrodt y Keipert, han desarrollado formulaciones oftálmicas con gran potencial en microemulsión las cuales contienen triacetina, aceite de castor, propilenglicol y poloxámeros como estabilizadores, a tales composiciones se incorporó como fármacos Indometacina, Diclofenaco y Clorfenicol y se hicieron evaluaciones de permeación *in vitro*.^[261]

Keipert y Schulz en 1994 desarrollaron microemulsiones con Pilocarpina, las cuales fueron estabilizadas con sucrosa y ésteres de ácidos grasos como tensoactivos.^[259]

Gasco y Trota en 1993 desarrollaron un sistema de microemulsión aceite en agua (o/w) de aplicación ocular a incorporando β -levobunol.^[263]

**Tabla 6.8 A.-** Ejemplo de microemulsiones gotas ojos ^[262]

Componente	Cantidad (% w/w)	Función
Base Timolol	2.60	Fármaco
Lecitina de huevo	28.70	Tensoactivo
Isopropilmiristato (IPM)	11.70	Fase interna
Ácido Octanóico	4.70	Ión agente de apareamiento
I-Butanol	14.90	Cotensoactivo
α -Tocoferol	0.01	Agente antioxidante
Buffer de fosfato isotónico (pH=7.4)	c.b.p. 100	Fase externa

Tabla 6.8 B.- Ejemplo de microemulsiones gotas ojos ^[261]

Componente	Cantidad (% w/w)	Función
Cloranfenicol	0.5	Fármaco
Triacetina	20.0	Fase orgánica (fase interna)
Simperonico [®] L64	15.0	Tensoactivo
Propilenglicol	40.0	Cotensoactivo
Agua	24.5	Fase acuosa (fase externa)

6.4- Generación de micro y nanopartículas a partir de microemulsiones. ^[264-265]

Una variedad grande de partículas que tienen diversos usos tecnológicos, como productos químicos, fotoquímicos, catálisis, materiales magnéticos, materiales de la pintura, superconductores, semiconductores, vehículos para fármacos, portadores de biomoléculas, dispositivos moleculares ultramodernos, entre otros, pueden ser preparados a partir de microemulsiones (acuosas y no acuosas).

Existen diferentes tipos de micro y nanopartículas las cuales están constituidas por matrices poliméricas de naturaleza sintética y lo que llamamos biopolímeros.

Hay un especial interés en las nanopartículas generadas a partir de microemulsiones con lípidos sólidos de bajo punto de fusión, y éstas reciben diferentes nombres como, Nanopartículas Sólidas Lipídicas (SLN), Portadores Nanoestructurales Lipídicos (NLC) y Fármacos y Lípidos Conjugados (LDC). (Figuras 6.7-6.10)

SLN, NLC y LDC son partículas con una matriz sólida del lípido con un diámetro promedio en el orden de nanómetros. Además del lípido y del fármaco, las dispersiones de las partículas contienen tensoactivos como estabilizadores. Todos los excipientes son sustancias GRAS o tienen un grado GRAS aceptado; es decir, son sustancias cuyo uso ha sido reconocido como seguro por los expertos y no requieren cumplir con regulaciones FDA. Por lo tanto, una amplia variedad de este tipo de sustancias se puede utilizar para propósitos de formulación.



Las características principales de SLN, son la excelente estabilidad física, la protección e incorporación de fármacos de degradación, el controlar la liberación del fármaco que puede ser rápida o sostenida, dependiendo del modelo de incorporación, la buena tolerabilidad y la posibilidad de generar sistemas tipo vector, es decir dirigidos al sitio blanco, lo cual los hace buenos candidatos para una administración parenteral, además de las otra vías de administración.

Dentro de las desventajas potenciales podemos mencionar la baja capacidad de contenido de fármaco debido a que, éste está situado entre las cadenas del ácido graso, las capas del lípido y también en las imperfecciones cristalinas, por lo tanto una matriz del lípido altamente enrejado no puede acomodar grandes cantidades del fármaco, la expulsión del fármaco después de la transición polimórfica durante almacenaje y relativamente el alto contenido de agua de las dispersiones (70-99.9%) son algunas desventajas que se han observado.

Kizling ^[266] reportó un método único para controlar la cinética de formación y el crecimiento de la partícula variando las características fisicoquímicas del sistema del microemulsión. Cinco aspectos deben ser tomados en la consideración para la síntesis de la partícula en microemulsiones:

- el comportamiento de la fase,
- la solubilidad,
- la concentración media de la especie que reacciona en los dominios acuosos,
- las interacciones intramicelares,
- el cociente de agua/tensoactivo y estructura
- las características de solubilización del agua y el comportamiento dinámico de la microemulsión.

El número promedio de los iones por gotita puede ser calculado, determinando el tamaño de la gota en un sistema de microemulsión, y la distribución sigue la ley de Poisson.

Las interacciones dentro de una gota pueden también influenciar en el tamaño de partícula y dos factores se han encontrado responsables de este fenómeno; En primer lugar, la actividad de un ión se puede cambiar perceptiblemente en la gota con respecto a una fase acuosa pura, y en segundo lugar, el proceso de la reacción se puede influenciar perceptiblemente por la localización de una especie, en la interface. Este efecto puede ser muy específico para diversos iones.

Autores como Gasco, Müller entre otros, han desarrollado extensas investigaciones en el desarrollo de nanopartículas generadas a partir de microemulsiones

El grupo de Gasco ^[267-70] ha desarrollado y optimizado un método para la preparación de SLN vía microemulsión, el cual ha sido adaptado y modificado por diferentes laboratorios, el cual consiste en preparar una microemulsión caliente por agitación mecánica, a 60-70°C; 10°C por arriba del punto de fusión del lípido; la cuál se compone generalmente de 10% del lípido sólido fundido, 15% de tensoactivo, y 10% de cotensoactivo. Esta microemulsión caliente es después dispersada bajo agitación en un exceso de agua fría en una proporción 1:50. Finalmente el exceso de agua es eliminada por ultrafiltración o liofilización, para recuperar las micro y nanopartículas.



La composición y cuidados en el desarrollo de éste método influye en la estructura de las micro y nanopartículas generadas. (Tabla 6.9 y 6.10)

Müller R.H y col. ^[271-275] han desarrollado una extensa investigación en la generación de sistemas particulados a partir de microemulsiones siguiendo el sistema de Gasco con diversos fármacos de interés. (Tabla 6.9 y 6.10)

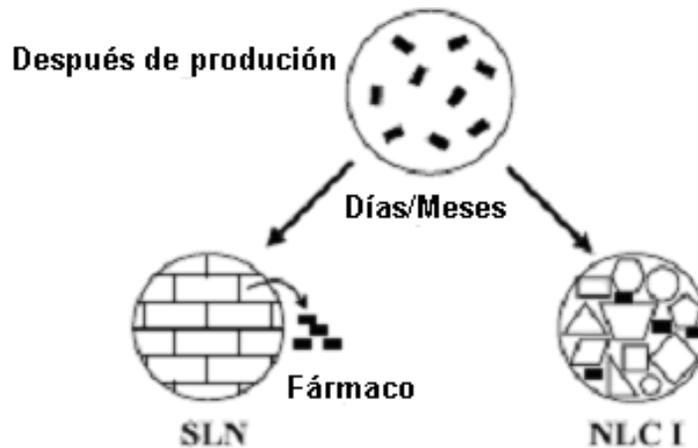


Figura 6.7.- Proceso de cristalización durante el almacenaje para perfeccionar el cristal en SLN (izquierda) y la estructura restante NLC I sin cambios con las imperfecciones (derecha)

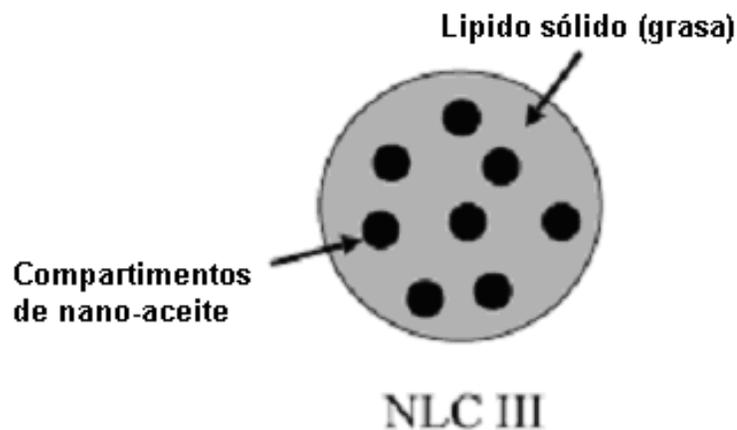


Figura 6.8.- Estructura teórica propuesta de múltiples tipos NLC (aceite en sólido, lípido en aceite, O/F/W).



Tabla 6.9.- Lípidos y tensoactivos usados en la preparación de nanopartículas lípidos sólidos.

Lípidos	Tensoactivos / Cotensoactivos
Triglicéridos	Lecitina de Sorbitan (Lipoid® S 75, Lipoid® S 100)
Tricaprin	Lecitina de huevo (Lipoid® E 80)
Trilaurin	Fosfatidilcolina
Trimirisin	(Epikuron® 170, Epikuron® 200)
Tripalmitin	Poloxamero 188
Tristearin	Poloxamero 182
Hidrogenato coco-gliceridos (Softisan® 1429)	Poloxamero 407
Tipos de grasas saturada	Poloxamina 908
Witepsol® W 35	Tiloxapol
Witepsol® H 35	Polisorbato 20
Witepsol® H 42	Polisorbato 60
Witepsol® E85	Polisorbato 80
Monoestearato de Glicerol (Imwitor® 900)	Glicolato de sodio
Behenato de Glicerol (Compritol® 888 ATO)	Sal de ácido tauro cólico de sodio
Palmitostearato de Glicerol (Precirol® ATO 5)	Butanol
Palmitato Cetil	Ácido butírico
Ácido Esteárico	
Ácido Palmitito	
Ácido Decanoico	
Ácido Behenico	
Acidan N12	

Tabla 6.10.- Ejemplos de fármacos relevantes para la incorporación de aplicaciones parenterales en SLN.

Fármaco	
AZT-P y derivados	[D-Trp-6] LHTH
Camptotecina	Magnetato
Propionato de Clobetasol	Mifepristona
Cortisona	Paclitaxel
Cromoglicato de sodio	Pilacarpina
Ciclosporina A	Piribedil
Diacepam	Prednisolona
Diminaceniadiacetato	Progesterona
Doxorubicina	Ácido retinoico
Etomidato	Tetracaina
35'Dioctanol 5 fluoro 2'dioxiridina	Timopentina
Hidrocortisona	Tobramicina
Idarubicina	

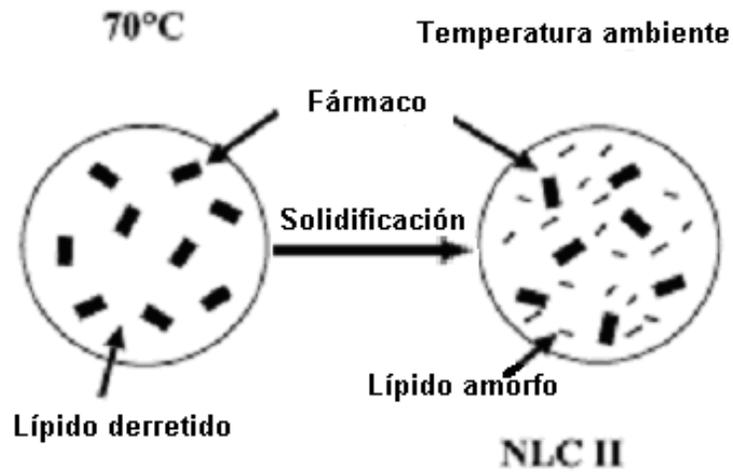


Figura 6.9.- Estructuras Tipo II de NLC- Lípidos solidificados pero en estado amorfo.

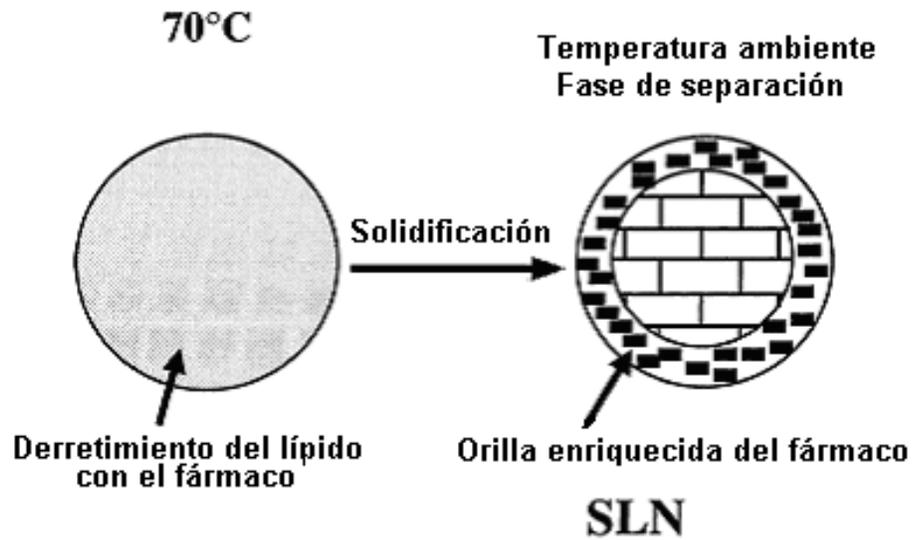


Figura 6.10.- Proceso de separación de la fase al refrescarse durante la producción de SLN que conduce a una orilla de fármaco-enriquecida.



CAPÍTULO VII

Microemulsiones en la industria alimenticia y cosmética

Aunque las microemulsiones han recibido poca atención dentro de la literatura científica de Alimentos; éstas han demostrado tener más ventajas que las emulsiones como vehículos por la presencia de las fases aceite y agua, la baja viscosidad, la estabilidad termodinámica y apariencia. La posibilidad de producir microemulsiones y de usarlas como herramientas en la producción del alimento es un reto actual, sin embargo, es un campo descuidado en la tecnología alimenticia.^[276]

En la industria cosmética y de productos alimenticios, hay una gran demanda de formulaciones ambientalmente más aceptables. El preparar microemulsiones usando los aceites vegetales o los ésteres del ácido graso son una buena opción.

El uso de microemulsiones como medios de reacción, evita el problema de la insolubilidad como ocurre con frecuencia con los triglicéridos y otros sustratos lipofílicos, utilizados en el campo de los alimentos. Ciertos alimentos contienen microemulsiones naturales, como estado funcional de los lípidos, por lo tanto, se han utilizado en la preparación de alimentos.

El equilibrio natural de las microemulsiones, les permite seguir siendo estables y sin verse afectadas por ciertos mecanismos que afectan la estabilidad de los sistemas dispersos como son: creaming, floculación y coalescencia, que afectan tan fuertemente la estabilidad de las emulsiones.

Finalmente la estabilidad característica de las microemulsiones puede ser una ayuda benéfica durante la fabricación y almacenamiento de los alimentos, al proporcionar sistemas reproducibles y mejor caracterizados, con una estabilidad indefinida y desestabilizarlos si uno así lo desea. Generando una importante área de aplicación en la Industria Alimentaria.

Las microemulsiones han llamado la atención para ser usadas en otras nuevas aplicaciones, por ejemplo como componentes de solubilización y técnicas de extracción; así como, por las diferentes posibilidades de incorporar diversos ingredientes en los alimentos, por ejemplo: saborizantes, conservadores, vitaminas, entre otros.

7.1.- Solubilización de saborizantes, aromatizantes, colorantes, vitaminas.

La excelente capacidad de solubilización, la eficacia enriquecida para la reacción de las microemulsiones y las técnicas de la extracción, tienen potencial consideración en el área de la tecnología alimenticia.^[277]





Una de las aplicaciones más obvias de las microemulsiones en los alimentos, es la fácil adición de los ingredientes. La naturaleza hidrofóbica de los saborizantes y aromatizantes, los ha convertido en excelentes candidatos para ser incorporados a través de microemulsiones.

El pequeño tamaño de las gotas en las microemulsiones, proporcionan un excelente contacto entre los lípidos y las fases acuosas, y representan una particular ventaja al solubilizar los conservadores.

Las vitaminas liposolubles como la vitamina E, la vitamina K, los β -carotenos, las cuales han sido solubilizadas en medios acuosos utilizando las microemulsiones. Estas vitaminas son frecuentemente más estables cuando son solubilizadas dentro de una microemulsión, las cuales van a permanecer estables durante el tiempo de vida de anaquel del producto. [277]

Los colorantes naturales como la Cúrcuma, de amplio uso en los alimentos para colorear y condimentar; presentan el problema de que carecen de estabilidad.

El Cúrcuma es soluble y necesita la adición de gomas, estabilizadores o de emulsionantes (tensoactivos) para lograr su miscibilidad en agua. Es importante que estos ingredientes sean compatibles en el sistema del alimento para el cual se está requiriendo el color. [278]

Algunas propuestas de formulación han alcanzado a disolver Cúrcuma del 4 al 10% en una mezcla de solventes con grado alimenticio y tensoactivos como: polisorbato 80 y tween 20.

Se ha estudiado la solubilidad del Cúrcuma usando tensoactivos como el Tween 20 y dentro de los resultados obtenidos, fue evidente la alta solubilidad en las microemulsiones con Tween20, en comparación con la lecitina o monolecitina en microemulsiones. Esto indica que el Tween20 tiene una alta capacidad de solubilizar el Cúrcuma, esto debido a su estructura que contiene polioxietileno con alta capacidad para solubilizar las macromoléculas. (Tabla 7.2)

Dickinson en la década de los 80's [279-280], revisó información acerca de microemulsiones aceite en agua y agua en aceite, formadas usando materiales con grado alimenticio, mezclas complejas de alimentos en forma de cristal líquido, geles y, las posibilidades de incorporar estos ingredientes como: sabor, conservadores y vitaminas en las microemulsiones; así como, las reacciones realizadas en medios de microemulsión.

7.1.1.- Efectos en la toxicidad

La habilidad de las microemulsiones para incrementar la solubilidad acuosa y/o oleosa de las sustancias, puede ayudar a disminuir los efectos tóxicos colaterales.

Los tensoactivos iónicos y cationicos de bajo peso molecular de series homólogas son altamente tóxicos, al ser absorbidos dentro de los tejidos. Existen tensoactivos de baja toxicidad como el Tween 20 y 80, llamados también Ésteres de Sorbitan, que al polimerizarse dan lugar a cadenas polietoxiladas, nombrados así por el tamaño de su cadena hidrocarbonada y polietoxilada.





En la industria química, las microemulsiones constituyen una nueva familia de formulaciones para plaguicidas que se emplean en sanidad vegetal (herbicidas) y en sanidad animal (insecticidas), en las que se prescinde total o parcialmente del uso de disolventes contaminantes utilizándose en su reemplazo, agua.

En productos alimenticios, la fase oleosa (el aceite) es un triglicérido, mientras que en otras microemulsiones el aceite es un hidrocarburo, a menudo un aceite mineral. Cuando no hay tensoactivos, el triglicérido no es capaz de ser separado, formando un dominio de aceite en un sistema anfifilo (aceite)-agua, de la misma manera como los aceites minerales. En cambio, cuando la composición es un sistema aceite-agua-tensoactivo permiten a las microemulsiones formarse; aún cuando el aceite es un triglicérido.

Los tensoactivos en los alimentos como: fosfatidocolina (lecitina), AOT y el monoestearato de sorbitan / monolaurato (Tweens) y etanol (como cotensoactivo) han sido estudiados extensamente con respeto a la formación de microemulsiones aceite/agua y agua/aceite.^[31]

Ya que los alcoholes de cadena corta (generalmente usados como cotensoactivos) tienden a tener perfiles de toxicidad/irritación inaceptables, su empleo en productos alimenticios es muy limitado. En el caso del etanol como su consecuencia por ingesta es conocida., El empleo del etanol es completamente aceptable para productos alimenticios; en pequeñas cantidades (5 %).^[281-283] (Tabla 7.2)

Tabla 7.1 Clasificación química de tensoactivos utilizados en los alimentos y limites permitidos (US FDA 21 CFR) *.

Clases en general	Ejemplo	ADI Valores** Peso cuerpo/día
Gliceridos parcial	Mono y diglicéridos	No limitado
	Esteres de ácido láctico de monoglicéridos	No limitado
	Esteres de ácido acético de monoglicéridos	No limitado
	Esteres de ácido ítrico de monoglicéridos	No limitado
	Esteres de ácido tartarico diacetil de monoglicéridos	50
	Esteres de ácido succinico de Monoglicéridos	3 % por peso de acortamiento 5 % por peso harina
	Esteres de ácidos grasos de propilenglicol y Esteres de ácidos grasos de Poliols	25
	Esteres de ácidos grasos de poliglicerol	25
	Esteres de ácidos grasos de sacarosa	10
	Esteres de sorbitan	25
	Polisorbatos	25
	Lecitina	No limitada
Fosfatidas		
Fosforilados		
Glicéridos parciales	Fosfatidas fraccionadas	No limitada
Miscelaneos	Sales de ácidos grasos (Na, K)	

CFR* Código de Regulación Federal ** Dosis tomada aceptada (ADI) por el hombre.





Larsson^[284] se ha enfocado en los sistemas con lípidos comestibles que forman microemulsiones y sus características. Su más reciente investigación ha mostrado que las microemulsiones con Cera de Carnauba forman mejores capas protectoras en las frutas cítricas que la goma laca, la resina de madera, polioxietileno oxidado o mezclas de estas sustancias con la Cera de Carnauba. Las capas protectoras reducen al mínimo la pérdida de peso, así como, la oxidación interna. La fruta cubierta con las microemulsiones de Cera de Carnauba mantiene un mejor aspecto que otras capas después del lavado y la sequedad.

Tabla 7.2.- Consideraciones de seguridad de alcoholes de cadena corta

Alcohol	Dosis LD50 en ratón (mg/kg) *	Irritación en ojos	Irritación en piel
2-Butanol (menos irritación de 4 isómeros)	6480	Moderado	Umbral de Con. 7.8 %
Hexanol	720	Severo	Suave
Octanol	1790	Moderado	Umbral de Con. 12 %
Decanol	472	Severo	Severo

* Dosis LD50 oral para ratón; Dosis LD50 oral para humanos 0.5-5 mg/kg.

El Aceite de Soja en las microemulsiones, se protege cuando está contenido dentro de una fase oleosa, con la adición de monoglicéridos (monoglicéridos de aceite de girasol). Con aceites de pescado, también ha sido usado el mismo método basado en las microemulsiones con Glicerol, con el fin de alcanzar un efecto antioxidante protector. Existen otros emulsionadores de alimentos como el propileno glicol que tienen el mismo efecto antioxidante.

El efecto de añadir varios lípidos y el propileno glicol monooleico (emulsionador común de alimentos), en sistemas de agua se ha conducido para demostrar la utilidad de las microemulsiones en los alimentos.

7.2.- Microemulsiones de uso cosmético.

Las microemulsiones, son empleadas en multitud de productos cosméticos como brillantinas, productos antisolares, productos para el maquillaje, perfumes gelificados para el baño, soluciones de vitaminas, ceramidas, escencias, presentados como lociones, entre otros.

Gracias a que las microemulsiones contienen tensoactivos en su composición, su uso en la superficie de la piel produce generalmente un aumento en la permeabilidad de la membrana y facilita el transporte transdérmico, controlando la liberación y la biodisponibilidad de los componentes de los cosméticos. Por lo que se debe ser muy cuidadoso en la elección de los tensoactivos para evitar posibles reacciones de intolerancia o toxicidad localizada.





Una de las principales aplicaciones de las microemulsiones es la solubilización de fragancias y saborizantes en aceites.

Chiu and Yang^[285], reportó que al solubilizar la vitamina E en soluciones acuosas con tensoactivos no iónicos, y éteres de polietilenglicol; la microemulsión formada hace que la vitamina E, incremente su resistencia a la oxidación por el aire.

Parra^[286], reportó que las microemulsiones sirven como vehículo para reactivos nucleofílicos en la formulación de cosméticos. Este autor evaluó las modificaciones de la reactividad química en el tratamiento del cabello humano con agentes reductivos (NaHSO_3) o agentes oxidantes (H_2O_2) en el sistema de microemulsiones.

El tratamiento del cabello humano con NaHSO_3 , en un sistema de microemulsión como vehículo, favorece el ataque reductor del reactivo. En la oxidación del cabello humano con H_2O_2 , el orden de reactividad es el siguiente:

Medio acuoso < solución micelar < microemulsion

La reactividad empieza a aumentar cuando el contenido de agua disminuye y el contenido de hidrocarburos aumenta.

La principal función de la piel es proveer una barrera en el transporte acuoso y de materiales nocivos dentro del cuerpo. La habilidad de una sustancia en penetrar la piel depende en general de la composición del vehículo.

Cuando un fármaco o cosmético se aplican en la piel, las etapas que controlan la cinética de la permeabilidad cutánea son: primero, la liberación del material activo desde el vehículo, y segundo, su penetración dentro de la piel.

El tamaño de las moléculas y su lipofilidad son los factores principales en el proceso de penetración. Las moléculas atraviesan las membranas mediante difusión pasiva o transporte activo. El transporte a través de la piel tiene lugar primero por difusión pasiva, el cual sigue la ley de Fick, que establece que la velocidad de difusión por la membrana es proporcional a la diferencia en actividad del activo a ambos lados de la membrana.

Las tecnologías de transporte incluyen sistemas lipídicos, nanopartículas, microcápsulas, polímeros y películas. Estas tecnologías se incorporan en vehículos tales como cremas, líquidos, geles y apósitos. Sin embargo, solo unas pocas tecnologías del área farmacéutica se han extendido a la industria cosmética.

Las nanopartículas y microcápsulas pueden transportar activos tales como tocoferol, vitamina E, retinol, palmitato retinílico, palmitato ascorbílico, fosfato ascorbílico y magnesio, fosfato ascorbílico y sodio, ácido láctico, ácido glicólico, cafeína y aceites esenciales.





Por otro lado, en el área cosmética se ha puesto especial interés en una modalidad de microemulsiones denominadas, nanoemulsiones; que son emulsiones verdaderas con gotas en la fase dispersa, una fase continua, y un área superficial que es mucho más pequeña que una microemulsión, son sistemas de transferencia eficiente para ingredientes activos. Estas nanoemulsiones tienen gotas de tamaño submicrométrico, que resultan en una interacción sustancia-luz muy débil, son transparentes o translúcidas con un color azulado.

Las gotas pequeñas de gran área superficial permiten el transporte eficiente en la piel ya que también la cubren y penetran rápidamente la piel áspera.

El término “nanoemulsión” es realmente no adecuado y genera controversia; ya que, el tamaño de gota es mucho más grande que 1 nm, aproximadamente 50-500 nm (típicamente 100-200 nm). Esto es mucho más pequeño que el rango usual (1-100 μm) para la macroemulsiones más comunes.

Las gotas de nanoemulsiones son tan pequeñas que la gravedad no juega un papel importante, y no precipitarán, a menos que el tamaño de gota aumente debido a coalescencia por “maduración de Ostwald.” Esto se debe a la diferencia en solubilidad entre las gotas pequeñas y grandes.

Cuando las moléculas de la fase oleosa entran al centro de la micela, los agregados se hinchan para producir un objeto esférico cuyo tamaño puede alcanzar más de 100 nm. Esto puede resultar en una nanoemulsión o una microemulsión dependiendo de algunos factores tales como la fisicoquímica del sistema y la cantidad de tensoactivo en la formulación. Cuando hay presente una gran cantidad de tensoactivo, las micelas hinchadas son numerosas y se tocan unas a otras. Cuando la formulación es adecuada, es posible generar una estructura de micremulsión bicontinua.

En muchos usos cosméticos tales como productos del cuidado de la piel, las microemulsiones se utilizan extensamente con agua como la fase continua. Se cree que la formulación de la microemulsión causará una respuesta más rápida en la piel. ^[287-288]

El costo, seguridad, puesto que, los tensoactivos son irritantes a la piel, cuando son usados en altas concentraciones. Así, la selección apropiada de los ingredientes, es decir, tensoactivos, cotensoactivos, aceites son factores dominantes en la formulación de microemulsiones para uso cosmético.

Existen muchos reportes de microemulsiones como productos para el cuidado de la piel. En estas formulaciones, el alquilsulfato de sodio, el tetraetilen-glycol monododecil éter, la lecitina, el dodecil oligoglucósido, el alquil dimetil amino óxido, el propanol, el hexadecano, el isopropilmiristato, han sido usados como cotensoactivos, cotensoactivos y aceites respectivamente. Microemulsiones como productos para el cuidado del cabello se han desarrollado con composiciones que constan de poliorganosiloxanos amino funcionales, los





cuales son tensoactivos no-iónicos, en conjunto con un ácido o una sal metálica. Otras formulaciones estan enfocadas a la solubilización de fragancias.^[289,210]

Tokuoka y otros autores ^[289,290], han estudiado emulsiones ultrafinas a base de aceite de silicona, éstos sistemas consisten de agua, tensoactivo y perfumes sintéticos, como d-limoneno, bencil acetato, linalol, eugenol y α hexacinamaldehído; y esclarecieron la influencia de la estructura de la fragancia en las diferentes fases de los sistemas agua/tensoactivo no-iónico, el coeficiente de distribución entre las micelas y fase continua del sistema, la partición entre los componentes volátiles de la fragancia y los componentes disueltos de la fragancia. Sobre todo estudiaron el equilibrio de fases en sistemas a base de agua, lecitina, aceite de soja y vainillina. Algunos autores han estudiado, sistemas de microemulsiones cosméticas (transparentes y translúcidas) con aceites de silicón, producidos por la polimerización *in situ*, desde la microemulsión.

Las condiciones de preparación de estos sistemas es un factor importante, sobretodo por el uso de fragancias cuyos componentes generalmente son volátiles. La variación de la presión de vapor de la fragancia con el tiempo es un factor esencial tanto para el consumidor como para el fabricante, pues éste hecho es determinante para la aceptación del producto y se justifique la derrama económica en su desarrollo. Algunos sistemas que han mostrado buenos resultados son: agua/AOT/ciclohexano, agua/Brij 30/alcohol, agua/Brij 30/linalol.^[291]

Existen patentes registradas.^[292], con formulaciones obtenidas por el método de dispersión de productos para el cuidado de la piel, los cuales son productos cosméticos que usan también tensoactivos iónicos.

Korhonen y col.^[293-294], evaluarón los cambios en las propiedades reológicas de cuatro formulaciones de crema o/w las cuales difieren en la combinación de tensoactivos usados. Los tensoactivos utilizados fueron derivados de soja, polietilenglicol 10 y 25 esteroles de soja y derivados de sorbitol, monooleato y trioleato de sorbitan. Estos investigadores monitorearon las propiedades reológicas estáticas y dinámicas de las cremas durante 28 días de almacenamiento en tres diferentes condiciones (frío, temperatura ambiente, y condiciones aceleradas). Además midieron distribución de tamaño de partícula y conductividad de las formulaciones. (Tabla 7.3 y 7.4)

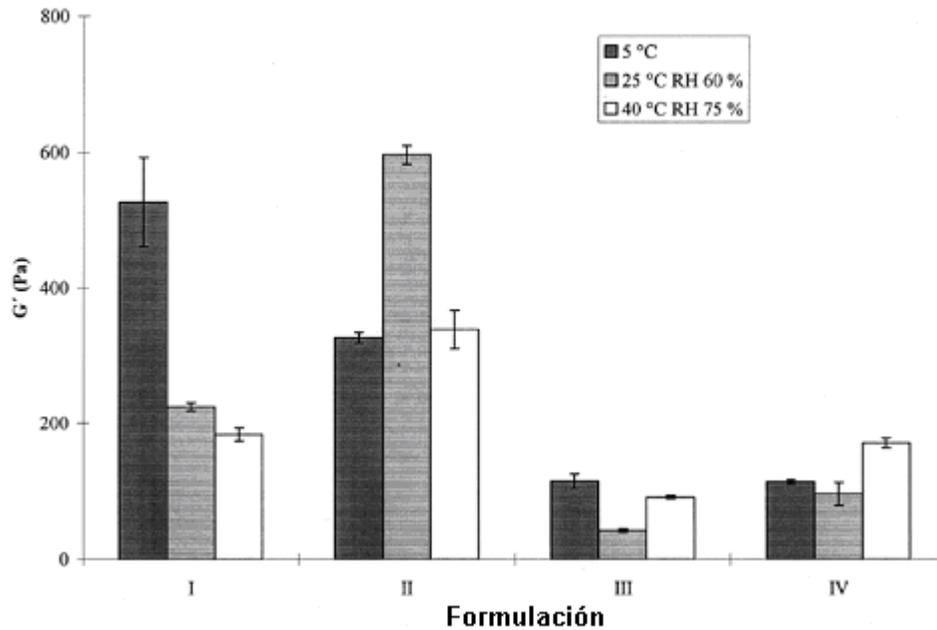
Como resultados, encontrarón que la calidad de la consistencia de las formulaciones de crema que contenian polietilenglicol 10 soja esteroles, durante el almacenamiento decrecía. No obstante, éstas formulaciones presentaban el mas consistente comportamiento lineal viscoelástico. (Figura 7.1)

Con respecto a la conductividad encontrarón que en cuanto comienza a incrementarse la conductividad y cuánto más pequeña es la subida, cuanto más estable fue la crema. Los cambios más pequeños de conductividad durante el almacenaje fueron observados dentro de la crema que contenía el monooleato de sorbitan (formulaciones I y III). (Tabla 7.4)



**Tabla 7.3.-** Concentraciones (%) de tensoactivos individuales en las formulaciones y valores de HLB de las combinaciones de tensoactivos.

Tensoactivo	Formulación			
	I	II	III	IV
Propilenglicol 10 Soya esterol	12	12		
Propilenglicol 25 Soya esterol			12	12
Monooelato de sorbitan	8		8	
Trioleato de sorbitan		8		8
Valor de HLB de la combinación	9.2	8.2	12.3	11.4

**Figura 7.1.-** Valores de los Modulos de Almacenaje (G') después de 28 días de almacenaje, en tres diferentes condiciones de almacenaje. En todas las formulaciones $n=6$ **Tabla 7.4.-** Valores de conductividad (μS) como función del tiempo y condiciones de almacenaje.

Tiempo de almacenaje y condición	Formulación			
	I	II	III	IV
Muestra 0	12.3	19.3	36.9	30.7
14 días, 25 °C, RH 60 %	13.7	28.3	38.6	36.9
28 días, 25 °C, RH 60 %	13.9	28.5	38.4	37.3
28 días, 5 °C	11.0	44.9	42.8	35.6
28 días, 40 °C, RH 75 %	20.1	43.6	28.1	30.9

En el punto de medición de la muestra 0 de la formulación III, $n=3$,



Conclusiones

- Ciertos sistemas agua – aceite – tensoactivo – cotensoactivo, forman microemulsiones al equilibrio.
- Contrariamente a las macroemulsiones, las microemulsiones son sistemas monofásicos, termodinámicamente estables, generalmente transparentes o translúcidos, de baja viscosidad, que contiene microdominios deformables de agua y de aceite separadas por una película delgada y fluctuante de tensoactivo.
- Las microemulsiones en la actualidad tienen muchas aplicaciones industriales, sus propiedades principales son:
 - Existencia de tensiones interfaciales ultrabajas.
 - Alto poder solubilizante para compuestos hidrofílicos y lipofílicos.
 - Presencia de microdominios acuosos y oleosos.
- El conocimiento de la estructura interna de la microemulsión permite que su aplicación sea más óptima, de ahí la importancia de conocer las técnicas instrumentales adecuadas para ello.
- La aplicación de la teoría de percolación permite conocer la estructura interna de la microemulsión de manera sencilla y específica a partir de la medición de la conductividad en función de la composición del sistema.
- Debido a sus propiedades únicas, como tensión interfacial baja, estabilidad termodinámica, mejora en la velocidad de reacciones químicas en medios heterogéneos y la capacidad de solubilizar otros líquidos inmiscibles, las aplicaciones y los usos de microemulsiones ha sido numerosas y han aumentado los rendimientos de los procesos en las que han sido utilizadas en la industria farmacéutica, alimenticia, cosmética, entre otras.





Bibliografía

- 1.- Becher Paul, Emulsiones Teoría y Práctica, Capítulo 1, 2da Edición, Editorial Blume, Madrid, España, 1972.
- 2.- Salager Jean Louis, en Francoise Nielloud y Gilberte Marti-Mestres, Pharmaceutical Emulsions and Suspensions, Capítulo 3, Vol. 105, Serie Drugs and the Pharmaceutical Sciences.
3. – Hoar T.P., Shulman J.H., Nature (London), 152(1943), 103.
- 4.- Shinoda K., Friberg S., Adv. Colloid Interface Sci., 4(1975), 281
5. - Danielsson I. and Lindman B., Colloids Surf., 3(1981), 391.
6. - Prince L. M., Microemulsions: Theory and Practice, Ed. Academic Press, 1977.
7. - Prince L. M., J. Colloid Interface Sci., 52(1975), 182
8. - Shah D.O., 48th Nat. Colloid Symposium, Austin Texas, 1974.
9. - Attwood David en Jörg Kreuter (Ed.), Colloidal Drug Delivery Systems, Ed. Marcel Dekker, Inc., 1994,
10. - Scriven L.E. en Mittal K.L. (Ed.), Micellization, solubilization and Microemulsions, Plenum Press, New York, 2(1977) p 877
11. - Friberg S., Lapczynska I., Gillberg G., J. Colloid Interf. Sci. 56(1976)19
- 12.- Lindman B., Kamenka N. , Brun B., Nilson P. G. Nilson en: Roobb I.D. (Ed), Microemulsions, Plenum Press, New York, 1982
- 13.- Zulauf M., Eicke H.F., J. Phys. Chem. 83(1979) 480
14. - Eicke H.F., J. Pure Appl. Chem. 52(1980) 1349
- 15.- Zana R., Lang J. en Flender E.J. , Mittal K.L. (Eds.), Solution Chemistry of Surfactants, Plenum Press, New York, 1984.
- 16.- Borkovec M., Eicke H.F., Hammerich H., Dasgupta B., J. Phys. Chem. 92(1988) 206
17. - Moulik, S. P., De, G. C., Panda, A. K., Bhowmik, B. B. and Das, A. R., *Langmuir*, 15(1999), 8361.
18. - Kahlweit, M.; Busse, G.; Faulhaber, B. Preparing microemulsions with alkyl monoglucosides and the role of *n*-alkanols. *Langmuir*, 11 (1995), 3382-3387.



19. – Samseth J., Chen S. H., Lister J.D., Huang J.S., J. Appl. Crystallogr. (1988), 21, 835-839.
- 20.- Olla Mauricio and Monduzzi Maura, Langmuir (2000), 16, 6141-6147.
- 21.-Frontell K., Hernqvist L., Larsson K., Sjoblom J., J. Colloid Interf. Sci. 93 (1983) 453.
22. – Luisi P. L., Scartazzini R., Haering G., Schurtenbarger P., Colloid Polym. Sci. 268 (1990) 356.
23. – Shioi A., Harada M., Matsunoto K., J. Phys. Chem. 95 (1991) 7495
24. – Kern F., Zana R., Candau S. J., Langmuir 7 (1991) 1344.
25. – Kahlweit M., Stre R. y, Schomaker R., in: Knoche W., Schomarker R. (Eds.), Reactions in Compartmentalized Liquids, Springer Verlag, New York, 1989, p. 1.
- 26.- Leung Roger con “Microemulsion: formation, structure, properties and novel applications”, en Surfactant in Chemical/Process Engineering, Surfactant Science Series, Vol 28, Marcel Dekker, New York ,1988, p 324-26.
27. – Koper G. J. M., Sager W. F. C., J. Smeets, D. Bedeaux, J. Phys. Chem. 99 (1995) 13291.
- 28.- Becher P., "Emulsiones: Teoría y Práctica", Editorial Blume, Madrid (1972). Traducción de la Segunda Edición Americana. Capítulo.2, 6.
- 29.-Schawrtz A.M., Perry J.W., y Berch J., "Surface Active Agents and Detergents Volume II" R. Krieger Pub. Co., New York (1977). Reimpresión de la Edición de Interscience del año 1958 con algunos complementos.
- 30.-Michael S. Showell, Handbook of Detergents, Surfactant Science Series, Vol. 128, New York, 2005.
- 31.- Salager Jean Louis, El Mundo de los Surfactantes; Modulo de Enseñanza en Fenómenos Interfaciales, Universidad de los Andes, Venezuela, 1992.
- 32.- Rieger M.M., en Rieger M.M., Rhein L.D., Surfactant in Cosmetics, 2nd Edition, Surfactant Sciences Series, Vol. 68., 1997, cap. 1
- 33.- Cross John, “Anionic Surfactants”, M. Dekker, New York 1997
- 34.- Helmut W. Stache, Anionic Surfactants: Organic Chemistry, Surfactant Science Series, Vol. 56, Marcel Dekker, 1996.



- 35.- Gloxhuber Christian, Küstker Klaus, "Anionic Surfactants: Biochemistry, Toxicology, Dermatology", Surfactant Science Series, Vol. 43, Marcel Dekker, New York, 1992.
- 36.- Jungerman E., "Cationic Surfactants", Marcel Dekker, New York (1970)
- 37.- Rubingh D. N., Holland P. M., "Cationic Surfactants: Physical Chemistry", Surfactant Science Series, Vol. 37 Marcel Dekker, New York, 1991
- 38.- Cross J., Singer J. E., "Cationic Surfactants: Analytical and Biological Evaluation, Surfactant Science Series, Vol. 53, Marcel Dekker, New York, 1994
- 39.- Schick M. J., "Nonionic Surfactants", Surfactant Science Series, Vol. 23, Marcel Dekker, New York, 1967.
- 40.- Vaughn Nace M., "Nonionic Surfactants: Polyoxyalkylene Block Copolymers", Surfactant Science Series, Vol. 60, Marcel Dekker, New York, 1996.
- 41.- Balzer D, Lüders H., "Nonionic Surfactants: Alkyl Polyglucosides", Surfactant Science Series, Vol. 91, Marcel Dekker, New York, 2000. 38.- Hubbard A. T., Encyclopedia of Surface and Colloid Science, CRC, Press, Vol. 1, 2002
- 42.- Tharwat F. Tadros, Applied Surfactants: Principles and Applications, Wiley VCH, 2006, Cap. 1
- 43.- Myron Hill R. "Silicone Surfactants", Surfactant Science Series, Vol. 86, Marcel Dekker, New York, 1999
- 44.- Kissa E., "Fluorinated Surfactants", Surfactant Science Series, Vol. 50, Marcel Dekker, New York, 1994
- 45.- Kissa E., "Fluorinated Surfactants and Repellents", Surfactant Science Series, Vol. 97, Marcel Dekker, New York, 2001
- 46.- Krister Holmberg, "Novel Surfactants: Preparation, Applications, and Biodegradability", Surfactant Science Series, Vol. 74, Marcel Dekker, New York, 1998, p. 528.
- 47.- Kumar, P. and Mittal, K. L., *Handbook of Microemulsions: Science and Technology*, Marcel Dekker, New York, 1999.
- 48.- Esumi Kunio, Ueno Minoru, "Structure-Performance Relationships in Surfactants", Surfactant Science Series, Vol. 112, Marcel Dekker, New York, 2003, p. 442
- 49.- George Volkov Alexander, "Liquid Interfaces in Chemical, Biological, and Pharmaceutical Applications", Surfactant Science Series, Vol. 95, Marcel Dekker, New York, 2001, p. 243.



- 50.- Kumar, P. and Mittal, K. L. (eds), *Handbook of Microemulsion Science and Technology*, Marcel Dekker Inc., New York, 1999; Malmsten, M., pp. 755–771; Guo, R. and Zhu, X., pp. 483–497; Osseo-Asare, K., pp. 549–603; Candau, F., pp. 679–712; Bunton, C. A. and Romsted, L. S., pp. 457–482.
51. - Moulik, S. P. and Paul, B. K., *Adv. Colloid Interface Sci.*, (1998), **78**, 99 and references therein.
52. - Friberg, S. E. and Bothorel, P. (eds), *Microemulsions: Structure and Dynamics*, CRC Press, Boca Raton, 1987.
- 53.- Abdelhamid Elaissari, "Colloidal Polymers: Synthesis and Characterization", Surfactant Science Series, Vol. 115, Marcel Dekker, New York, 2003, p.. 146-7,161.
- 54.- Gillian M Eccleston, "Microemulsions" en Swarbrick James, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Vol 9, p. 396.
- 55.- Tanford Charles, "The hydrofobic effect formation of micelles and biological membranes", 2nd Edition, Wiley Interscience, New York, 1980
- 56.- Israelachvili Jacob N., "Intermolecular and Surfaces Forces, whit applications to colloidal and Biological Systems", Academic Press, New York, 1985
- 57.- Clayton W, *The theory of Emulsion and Their Thecnical Treatment*, 4th ed, The Blakiston Co., New York, 1943, p. 1
- 58- Griffin W.C., *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 1, 311(1949)
- 59.- Griffin W.C., *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 5, 249(1954)
- 60.- Davies, J. T. *Proc. Intern., Congr. Surface Activity*, 2nd, London, 1957, 1,426.
- 61.-Shinoda K, Friberg S, *Emulsions and Solubilization*, Wiley Interscience Publication, USA, 1986,p. 6-9.
- 62.-Shinoda K., y Arai H., The correlation between PIT in emulsion and cloud point in solution of nonionic emulsifier, *J. Phys. Chem.*, 68, 3485 (1964)
- 63.-Shinoda K., y Kunieda H., Phase properties of emulsions: PIT and HLB, in *Encyclopedia of Emulsion Technology*, P. Becher ed., Vol 1, Cap. 5. M. Dekker, New York (1985)
- 64.- Graciaa A., Lachaise J., Sayous J. G., Grenier P., Yiv S., Schechter R. S., y Wade W.H., The partitioning of complex surfactant mixtures between oil/water/microemulsion phases at high surfactant concentration, *J. Colloid Interface Sci.*, 93, (1983), 474.



- 65.- Winsor P. A. Trans. Faraday Soc., 43, (1943), 376,382,387,390,451,455,459 - 463.
- 66.- Winsor P. A. Solvent Properties of Amphiphilic Compounds, Butterworth, London, (1954).
- 67.-Salager J.L., Morgan J., Schechter R.S., Wade W. H., yd Vasquez E., Optimum formulation of surfactant-oil-water systems for minimum tension and phase behavior, *Soc. Petrol. Eng. J.*, 19, 107 (1979).
- 68.-Salager J.L., Fisico-química de los sistemas surfactante-agua-aceite: aplicaciones a la recuperación del petróleo, *Rev. Instit. Mex. Petrol.*, 11, 59 (1979)
- 69.-Salager J.L., Phase behavior of amphiphile-oil-water systems related to the butterfly catastrophe, *J. Colloid Interface Sci.*, 105, 21 (1985)
- 70.-Salager J.L., Phase transformation and Emulsion Inversion on the Basis of Catastrophe Theory, in *Encyclopedia of Emulsion Technology*, P. Becher Ed., vol. 3, Chap. 3, M. Dekker, (1988).
- 71.-Salager J.L., The fundamental basis for the action of a chemical dehydrant. Influence of the physical and chemical formulation on the stability of an emulsion., *Intern. Chem. Engineering*, 30 (1) 103 (1990)
- 72.-Salager J. L., Microemulsions, en *Handbook of Detergents - Part A*, G. Broze Ed., Surfactant Science Series N° 82, M. Dekker, New York, pp 253-302 (1999)
- 73.-Salager J. L., & Antón R. E., Ionic Microemulsions, en *Handbook of Microemulsions Science and Technology*, P. Kumar & K. Mittal Eds., Cap. 8. p. 247-280, Surfactant Science Series, M. Dekker, New York (1999)
- 74.-Beerbower A, Hill M, en MacCutcheon's, Detergents and emulsifiers, Allure Publishing, Glen Rock, IL, 1971, p. 223.
- 75.- Barton A.F., Handbook of solubility parameters and other parameters, CRC Press, 1983
- 76.- McBain, J.W. in Alexander J. (Ed), "Colloid Chemistry", 5, pp 102-103, New York, Reinhold Publishing Corp., 1944.
77. - Hartley, G. S., Aqueous solutions of paraffin-chain salts, A study in micelle formation, Paris (1936).
- 78.- Grindley, J. and Bury, C. R., J. Chem. Soc. (1929), 679.
79. – Davies D. G. and Bury, C. R., J. Chem. Soc. (1930), 2263.
- 80.- McBain, J. W., and Salmon, C. S., *J. Amer. Chem. Soc.* 42, 426 (1920).



- 81.-Israelachvili, J. N., Mitchell, D. J., and Ninham, B. W., *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1* 72, 1525 (1976).
82. Mitchell, D. J., and Ninham, B.W., *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2* 77, 601(1981).
- 83.- Laughlin, R. G., “The Aqueous Phase Behavior of Surfactants.” Academic Press, New York, 1994.
- 84.-Miller, C. A., and Neogi, P., “Interfacial Phenomena, Equilibrium and Dynamic Effects,” Surfactant Science Series, Vol. 17. Dekker, New York, 1985.
85. Ekwall, P., in “Chemistry, Physics and Applications of Surface Active Substances” (J. Th. G. Overbeek, Ed.). Gordon & Breach, New York, 1967.
- 86.- Alexander Patist, James R. Kanicky, Pavan K. Shukla, and Dinesh O. Shahy; *Journal of Colloid and Interface Science* 245, 1–15 (2002).
- 87.-Alfred Martin, *Physical Pharmacy*, 4ta edición, Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, London, 1993, p 368-369, 387-388, 400-401.
88. – F. Kern, R. Zana, S. J. Candau, *Langmuir* 7 (1991) 1344.
- 89 .- S. Friberg, I. Lapczynska, G. Gillberg, *J. Colloid Interf. Sci.* 56, (1976).19.
- 90 .- L.E. Scriven, *Nature* 263 (1976)123.
- 91 .- M. Cazabat, D. Langevin, *J. Chem. Phys.* 74(1981)3148.
- 92.- S. Brunetti, D. Roux, A.M. Bellocq, G. Fourche, P. Bothorel, *J. Phys. Chem.* 87(1983)1029.
- 93.- D. Roux, A.M. Bellocq, P. Botherol, in: K.L. Mittal, B. Lindman_Eds., *Surfactants in Solution*, Plenum Press, New York, 3, 1984, 1843.
- 94.- A.A. Calje, W.G.M. Agterof, A. Virj, in: K.L. Mittal _Ed., *Micellization, solubilization and Microemulsion*, Plenum Press, New York, 2, 1978, 779.
- 95.- D. Chatenay, W. Urbach, A.M. Cazabat, D. Langevin, *Phys. Rev. Lett.* 54(1985)2253.
- 96.- L. Auvray, J.P. Cotton, R. Ober, C. Taupin, *J. Phys.* 45 (1984), 913.
- 97.- R. Zana, J. Lang, in: S.E. Friberg, P. Botherol_Eds., *Microemulsions* CRC Press, Florida, 1987.
- 98.- J. Fang, R. Venable, *J. Colloid Interf. Sci.* 116(1987), 269.



- 99.- Bisal S.R., Bhattacharya P.K., Moulik S.P., J. Phys. Chem. 94_1990.350; J. Phys. Chem. 94(1990) 4212.
- 100.- Lagues M., Ober R, Taupin C., J. Phys. Lett. 39(1978)487.
- 101.- Saito H., Shinoda K., J. Colloid Interf. Sci. 32(1970)647; Shinoda K., Saito H., J. Colloid Interf. Sci. 26(1968)70.
- 102.- Tamlon Y., PrageS. r, J. Chem. Phys. 69_1978.517.
- 103.- Scriven L.E., in: Mittal K.L. _Ed., Micellization, Solubilization and Microemulsions, Plenum Press, New York, 2_1977.877.
- 104.- Lindman B., Kamenka N., Brun B., Nilsson P.G., in: I.D. Robb_Ed., Microemulsions, Plenum Press, New York, 1982.
- 105.- Zana R., Lang J., in: Fendler E.J., MittaK.L. Eds, Solution Chemistry of Surfactants, Plenum Press, New York, 1984.
- 106.- Borkove c M., Eicke H.F., Hammerich H., Dasgupta B., J. Phys. Chem. 92(1988).206.
- 107.- Kotlarchyk M., Huang J.S., Chen S.H., J. Phys. Chem. 80_1982.3273; J. Phys. Chem. 89 (1985), 4382.
- 108.- Muto S., Meguro K., Bull. Chem. Soc. Jpn. 46(1973)1316.
- 109.- Bedwell B., Gulari E., J. Colloid Interf. Sci. 102(1984)88.
- 110.- Kotlarchyk M., Chen S.H., Huang J.S., Kim M.W., Phys. Rev. Lett. 53(1985).941.
- 111.- James N., Kaler E., Langmuir 2(1986)184.
- 112.- Berk N., Phys. Rev. Lett. 58 (1987) 2718.
- 113.- Berk N.F., Phys. Rev. 44 (1991)5069.
- 114.- Chen S.H., Chang S.L., Strey R, Prog. Colloid Polym. Sci. 81(1990).30.
- 115.- Chen S.H., Chang S.L., Strey R., J. Appl. Crystallogr. 24(1991)721.
- 116.- Trevino S.F., R. Jonbran, N. Parris, N.F. Berk, Langmuir 10(1994).2547.
- 117.- Eastoe J., Langmuir 8(1992)1503.



- 118.- Chen S.H., Huang J.S., Phys. Rev. Lett. 55(1985)1888.
- 119.- Dynamic Light Scattering, R. Pecora, Ed., Plenum, New York, 1985.
- 120.- Clarke J.H.R., Brown D., J. Phys. Chem. 92(1988)2881.
- 121.- Candau S.J., in: R. Zana_Ed., Surfactant Solutions: New Methods on Investigation, Surfactant Science Series, Marcel Decker, New York, 22(1987).
- 122.- Clarke J.H.R., J.P. Nicholson, in: K.L. Mittal, B. Lindman_Eds., Surfactants in Solution Plenum, New York, 3(1984).
- 123.- Shah D.O., Hou M.J., Kim M., J. Colloid Interf. Sci. 123(1988)398.
- 124.- Lalanne J.R., B. Poulligny, E. Seln, J. Phys. Chem. 87(1983)696.
- 125.- Bollocq A.M., Honorat P., Roux D., J. Phys. 46(1985)743.
126. Dorshow, F. de Buzzaccarini, C.A. Bunton, D.F. Nicoli, Phys. Rev. Lett. 47(1981)1336.
- 127.- Sorensen C.M., Chem. Phys. Lett. 177 (1985)606.
- 128- Sanguineti A., Chittofrati A., Lenti D., Visca M., J. Colloid Interf. Sci. 155 (1993).402.
- 129.- Dynamic Light Scattering; Basic Theory & Practical Application, Zetasizer Nano Application Note , Malvern Instruments.
- 130- Moulik S.P., B. Paul K., Adv. Colloid Interface Sci. 78(1998), 99-105.
- 131.- Biais J., Mereier M., P. Bothorel, B. Clin, P. Lalanne, B. Lemanceau, J. Microsc.121, (1981), 169.
- 132.- Hildebrand E.A., McKinnon I.R., MacFarlane D.R., J. Phys. Chem. 96 (1986)2784.
- 133.-. Gulik-Krzywicki T., Larsson K., Chem. Phys. Lipids 35 (1984) 127.
- 134.- Santhanalakshmi J., Parameshwari A., Ind. J. Chem. 31A, (1992) 630.
- 135.- Guering P., Lindman B., Langmuir 7, (1985)464.
- 136.- Martino A., Kaler E.W., Langmuir 11,(1995) 779.
- 137.- Full A.P., Kaler E.W., Langmuir 10,(1994), 2929.



- 138.- Zeta-Meter Inc., Potencial Zeta: Un Curso Completo en 5 Minutos, p 1-11
- 139.- Stauffer, D, Introduction to percolation theory, London, Taylor and Francis, 1985.
- 140.- Xu Tongwen, Yang Weihua, He Binglin, Chemical Engineering Science 56 (2001), 5343-5350.
- 141.- Ho Bum Park, Seong Yong Ha, Young Moo Lee, Journal of Membrane Science 177 (2000), 143-152.
- 142.- Melgoza L. M., Caraballo I., Sandoval H., Rabasco A. M., “Aplicación de la teoría de percolación en la tecnología Farmacéutica”, Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 30(1999), 25-31.
- 143.- Moulik S.P., Paul B.K., Structure, dynamics and transport properties of Microemulsions, Adv. Colloid Interface Sci. 78(1998)99-195
- 144.- Montalvo G., Valiente M., Rodenas E., J. Colloid Interf. Sci. 172(1995)495.
- 145.- I. Molinero, M.L. Sierra, E. Rodenas, J. Colloid Interf. Sci. 1998(1997)239.
- 146.- H.F. Eicke, H. Borkovec, B. Dasgupta, J. Phys. Chem. 93(1989)314.
- 147.- Jada A., Lang J., Candau S.J., Zana R., Colloids Surfs. 38(1984).251.
- 148.- Hall D.G., J. Phys. Chem. 90(1990)429.
- 149.- Kallay N., Chittofrati A., J. Phys. Chem. 94(1990)4755.
- 150.- Chittofrati A., Sanguineti A., Visca M., Kallay N., Colloids Surfs. A 63(1993)219.
- 151.- Ajith S., John A.C., Rakshit A.K., J. Pure Appl. Chem. 66(1994)509.
- 152.- Ajith S., Rakshit A.K., J. Surf. Technol., 8(1992)365.
- 153.- John A.C., Rakshit A.K., Colloids Surfs. A 95(1995)201.
- 154.- Seedhar N., Manik M., J. Surf. Sci. Technol. 9(1993)81.
- 155.- Li X., Zhao G., J. Disp. Sci, Technol. 17(1996)111.
- 156.- . Li X, Lin E, Zhao G., Xiao T., J. Colloid Interf. Sci._and references therein.184 (1996) 20.
- 157.- Eicke H.F., Meier W., Biophys. Chem., 58(1996) 29.



- 158.- Laguës, M., and Sauterey, C., *J. Phys. Chem.* 84, 3503 (1980) .
- 159.-Andrew T. J. van Bommel and Rama M. Palepu, The Dynamics and Energetics of Percolation of Water/AOT/Isooctane Microemulsions upon the Addition of Tween Nonionic Surfactants, *Journal of Dispersion Science and Technology*, 27:357–363, 2006
- 160.- deGennes, P. G. *J. Phys. (Paris)* (1980) 41, C13.
- 161.- deGennes, P. G.; Taupin, C. *J. Phys. Chem.* (1982), 86, 2294.
- 162.- Grest, G.; Webman, I.; Safran, S.; Bug, A. *Phys. Rev. A: At., Mol., Opt. Phys.* 1986, 33, 2842.
- 163.- Mehta, S. K.; Bala, K. *Phys. Rev. E* (1995), 51, 5732.
- 164.- Safran S.A., Turkevich L.A., *Phys. Rev. Lett.* 50(1985)1930.
- 165.- Grest G.S., Webman I., Safran S.A., A.L.R. Bug, *Phys. Rev.* A33(1986)2842.
- 166.- Haung J.S., Safran S.A., Kim M.W., Grest G.S., Kotlarchyk M., Quirke N, *Phys. Rev. Lett.* 53 (1984) 593.
- 167.- Hilfiker R., Eicke H.F., Geiger S., Furler G., *J. Colloid Interf. Sci.* 105(1985)378.
- 168.- Peyrelasse J., Moha-Quchane M., Boned C., *Phys. Rev. A* 38(1988)904.
- 169.- Dutkiewicz E., Robinson B.H., *J. Electroanal. Chem.* 251,(1988)11.
- 170.- Jada A., Lang J., R., Zana J. *Phys. Chem.*, 94 (1990)381.
- 171.- Feldman Y., Kozlovich N., Nir I., et al., *J. Phys. Chem.* 100(1996)3745.
- 172.- Mukhopadhyay L., Bhattacharya P.K., Moulik S.P., *Colloids Surf.* 50 (1990) 295.
- 173.- Chatenay D., Urbach W., Cazabat A.M., Langevin D., *Phys. Rev. Lett.* 54(1985)2253.
- 174.- Kotlarchyk M., Chen S.H., Huang J.S., Kim, M.W., *Phys. Rev. Lett.* 53(1985) 941.
- 175.- Kotlarchyk M., Chen S.H., Huang J.S., Kim, M.W., *Phys. Rev. A* 29(1984) 2054.
- 176.- Safran S.A., Webman I., Grest G.S., *Phys. Rev. A* 32(1985) 506.
- 177.- Metha S.K., Sharma Shweta, and Basin K.K, *J. Phys. Chem. B.* , (2005), 109, 9751-9759.
- 178.- Hait S.K., Sanyal A., Moulik S.P., *J. Phys. Chem. B.* (2002), 106, 12642.



- 179.- Hait S.K., Moulik S.P., Palepu R, Langmuir (2002), 18, 2471.
- 180.- Dasilva-Carvalho J., García-Rio L., Gómez-Díaz D., Mejuto J.C., Rodríguez Dafonte P., Langmuir, (2003) 19, 5975.
- 181.- Dogra A., Rakshit A. K., J. Phys. Chem. B, (2004) 108, 10053.
- 182.- Meier W, Langmuir, 12, (1996) 1188.
- 183.- Meier W, Langmuir, 12, (1996) 6341.
- 184.- Ninham, B. W.; Chen, S. J.; Evans, D. F. *J. Phys. Chem.* (1984), 88, 5855.
- 185.- Hyde, S.; Andersson, S.; Larsson, K.; Blum, Z.; Landh, T.; Lidin, S.; Ninham, B. W. In *The Language of Shape*; Elsevier: New York, 1997; Chapters 1-5.
- 186.- Chen, S. J.; Evans, D. F.; Ninham, B. W.; Mitchell, D. J.; Blum, F. D.; Pickup, S. *J. Phys. Chem.* (1986) 90, 842.
- 187.- Knackstedt, M. A.; Ninham, B. W. *Phys. Rev. E: Stat. Phys., Plasmas, Fluids, Relat. Interdiscip. Top.* (1994) 50, 2839 and reference therein.
- 188.- Knackstedt, M. A.; Ninham, B. W.; Monduzzi, M. *Phys. Rev. Lett.* (1995), 75, 653.
- 189.- Skurtveit, R.; Olsson, U. *J. Phys. Chem.* (1992) 96, 8640.
- 190 – Nazario L.M.M., Hatton T.A., Crespo J.P.S.G., Langmuir 12(1996) 6326.
- 191.- Garcia-Rio L., Leis J.R., Mejunto J.C., Pena M.E., Langmuir 10(1994) 1676.
- 192.- Amaral C.L.C., Rosangela I., Politi M.J., Langmuir (and references therein). 12 (1996) 4638.
- 193.- Florenzo F.H., Politi M.J., Brazilian J. Med. Biol. Res. 30(1997) 179.
- 194.- Tingey J.M., Fulton J.L., Matison D.W., Smith R.D., J. Phys. Chem. 95(1991) 1145.
- 195.- Eastoe J., Robinson B.H., Steytler D.C., Thron-lesson D., Adv. Colloid Interf. Sci. 36(1991) 1.
- 196.- Kaler E.W., Billman J.F., Fulton J.L., Smith R.D., J. Phys. Chem. 95(1991) 458.
- 197.- Eastoe J., Young W.K., Robinson B.H., Steytler D.C., J. Chem. Soc. Faraday Trans. 86(1990) 2883.
- 198.- Smith R.D., Blitz J.P., Fulton J.L., ACS Symp. Ser. 406, Super Critical Fluid Sci. Technol., 165 (1989).



- 199.- Alexandridis, P.; Holzwarth, J. F.; Hatton, T. A. *J. Phys. Chem.* (1995), 99, 8222.
- 200.- Napper, D. H. *Polymeric Stabilization of Colloidal Dispersions*; Academic: London, 1983.
- 201.- Piirma, I. *Polymeric Surfactants*; Surfactant Science Series; Marcel Dekker: New York, 1992; Vol. 42.
- 202.- Ray, S.; Bisal, S. R.; Moulik, S. P. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* (1993), 89, 3277.
- 203.- Spornath A., Aserin A., *Advances in Colloid and Interface Science*, 128–130 (2006) 47–64
- 204.- Kang BK, Lee JS, Chon SK, Jeong SY, Yuk SH, Khang G, Lee HB, Cho SH., *Int J Pharm* (2004);274:65.
205. - Attwood, D., Florence, A.T., 1983. Emulsions. In: Attwood, D., Florence, A.T. (Eds.), *Surfactant Systems, their Chemistry, Pharmacy and Biology*. Chapman and Hall Ltd, London, pp. 469–566.
206. - Aboofazeli, R.; Lawrence, M.J. Investigations into the formation and characterization of phospholipid microemulsions. II. Pseudo-ternary phase diagrams of systems containing water- lecithin-isopropyl myristate and alcohol: influence of purity of lecithin. *Int. J. Pharm.*, 106 (1994) 51-61.
207. - Aboofazeli, R.; Lawrence, C.B.; Wicks, S.R.; Lawrence, M.J. Investigations into the formation and characterization of phospholipid microemulsions. III. Pseudo-ternary phase diagrams of systems containing water-lecithin-isopropylmyristate and either an alkanolic acid, amine, alkanediol, polyethylene glycol alkyl ether or alcohol as cosurfactant. *International Journal of Pharmaceutics*, 111 (1994) 63-72.
208. - Aboofazeli, R.; Patel, N.; Thomas, M.; Lawrence M. J., Investigations into the formation and characterization of phospholipid microemulsions. IV. Pseudo-ternary phase diagrams of systems containing water-lecithin-alcohol and oil; the influence of oil. *Int. J. Pharm.* 125 (1995), 107-116.
- 209.-Shinoda, K.; Araki, M.; Sadaghiani, A.; Khan, A.; Lindman, B. Lecithin based microemulsions; phase behavior and microstructure. *J. Phys. Chem.* 95 (1991) 989-993.
210. - Shinoda, K.; Shibata, Y.; Lindman, B., Interfacial tensions for lecithin micremulsions including the effect of surfactant and polymer addition. *Langmuir*, 9 (1993), 1254-1257.
- 211.-K. Shinoda, M. Araki, A. Sadaghiani, A. Khan, B. Lindman, Lecithin-based microemulsions: phase behaviour and micro-structure, *J. Phys. Chem.* 95 (1991) 989–993.
- 212.-R. Aboofazeli, M.J. Lawrence, Investigations into the formation and characterization of phospholipid microemulsions: I Pseudo-ternary phase diagrams of systems containing water-lecithin-alcohol-isopropyl myristate, *Int. J. Pharm.* 93 (1993) 161–175.



- 213.- Trotta M., Cavalli R., Ugazio E., Gasco M.R., Phase behaviour of microemulsion systems containing lecithin and lysolecithin as surfactants, *Int. J. Pharm.* 143 (1996) 67–73.
- 214.- Trotta M., Pattarino F., Grosa G., Formation of lecithin-based microemulsions containing *n*-alkanol phospho- cholines, *Int. J. Pharm.* 174 (1998) 253–259.
- 215.- Trotta M., Influence of phase transformation on Indomethacin release from microemulsions, *J. Control. Rel.* 60 (1999) 399–405.
- 216.- Trotta M., vM., Pattarino F., Carlotti M.E., Investigation of the phase behaviour of systems containing lecithin and 2-acyl lysolecithin derivatives, *Int. J. Pharm.* 190 (1999) 83–89.
- 217.- Ktistis G., Effect of polysorbate 80 and sorbitol concentration on in vitro release of indomethacin from microemulsions, *J. Disp. Sci. Technol.* 18 (1997) 49–61.
- 218.- Garti N., Clement V., Leser M., Aserin A., Fanun M., Sucrose ester microemulsions, *J. Molec. Liq.* 80 (1999) 253–296.
- 219.- Garti N., Aserin A., Fanun M., Non-ionic sucrose ester microemulsions for food applications. Part 1. Water solubilisation, *Colloids Surfaces A: Physicochem. Eng.[Aspects]* 164 (2000) 27–38.
- 220.- Santaella C., Frezard F., Vierling P., Riess J.G., Extended in vivo blood circulation time of fluorinated vesicles, *FEBS, Lett.* 336 (1993) 481–484.
- 221.- Gustafsson J., Ljusberg-Wahren H., Almgren M., Larsson K., Cubic lipid–water phase dispersed into submicron particles, *Langmuir* 12 (1996) 4611–4613.
- 222.- LoNostro P., Choi S.M, Ku C.Y., Chen S.H., Fluorinated microemulsions: a study of phase behaviour and structure, *J. Phys. Chem. B* 103 (1999) 5347–5352.
- 223.- Krafft M.P., Riess J.G., Highly fluorinated amphiphiles and colloidal systems, and their applications in the biomedical field. A contribution, *Biochimie* 80 (1998) 489–514.
- 224.- J.G. Riess, M.P. Krafft, Advanced fluorocarbon-based systems for oxygen and drug delivery, and diagnosis, *Artificial Cells Blood Substitutes and Immobilisation Biotechnology* 25 (1997) 43–52.
- 225.- Cecutti C., Novelli A., Rico I., Lattes A., A new formulation for blood substitutes, *J. Dispersion Sci. Technol.* 11 (1990) 115–123.
- 226.- Holmes J.D., Steytler D.C., Rees G.D., Robinson B.H., Bioconversions in a water-in-CO microemulsions, *Langmuir* 14 (1998) 6371–6376.



- 227.- J.G. Riess, Fluorinated vesicles, *J. Drug Target.* 2 (1994) release 455–468.
- 228.- J.G. Riess, Introducing a new element — fluorine — into the liposomal membrane, *J. Liposome Res.* 5 (1995) 413–430.
- 229.-D. Attwood, C. Mallon, G. Ktistis, C.J. Taylor, A study on factors influencing the droplet size in nonionic oil-in-water microemulsions, *Int. J. Pharm.* 88 (1992) 417–422.
- 230.- D. Attwood, L.R.J. Currie, P.H. Elworthy, Studies of solubilized micellar solutions. I. Phase studies and particle size analysis of solutions with noionic surfactants, *J. Colloid Interface Sci.* 46 (1974) 249–256.
- 231.-Chong-Kook Kim, Yong-Yeon Hwang, Jung Yun Chang, Han-Gon Choi, Soo-Jeong Lim and Mi-Kyung Lee, Development of a novel dosage form for intramuscular injection of titrated extract of *Centella asiatica* in a mixed micellar system., *Int. J. Pharm.* 220 (2001) 141-147
- 232.- M.J. Garcia-Celma, N. Azemar, M.A. Pes, C. Solans, Solubilisation of antifungal drugs in water/POE(20) sorbitan monooleate/ oil systems, *Int. J. Pharm.* 105 (1994) 77–81.
- 233.- M.J. Garcia-Celma, Solubilisation of drugs in microemulsions, *Indust. Appl. Microemulsions* 66 (1997) 123–145.
- 234.-Ajit S. Narang , David Delmarre, Danchen Gaoc, Review Stable drug encapsulation in micelles and microemulsions *International Journal of Pharmaceutics* 345 (2007) 9–25
- 235.--Ritschel, W.A., Microemulsion technology in the reformulation of cyclosporine: The reason behind the pharmacokinetic properties of Neoral, *Clinical Transplantation* Volume 10, Issue 4, (1996), Pages 364-373
- 236.- W.A. Ritschel, Microemulsions for improved peptide sorption from the gastrointestinal tract, *Meth. Find Exp. Clin. Pharmacol.* 13 (1991) 205–220.
- 237.-P. P. Constantinides. Lipid microemulsions for improving drug dissolution and oral absorption: Physical and biopharmaceutical aspects. *Pharm. Res.* 12:1561–1572 (1995).
- 238.- J. M. Kovarik, E. A. Mueller, J. B. Van Bree, W. Tetzloff, and K. Kutz. Reduced inter- and intraindividual variability in cyclosporine pharmacokinetics from a microemulsion formulation. *J. Pharm. Sci.* 83:444–446 (1994).
- 239.-. C. K. Kim, E. J. Lee, M. K. Lee, J. K. Park, H. J. Shin, H. G. Choi, S. W. Lee, S. J. Lim, Z. G. Gao, and I. S. Kim. Bioequivalence of cyclosporin A hard capsules. *J. Applied Pharmacol.* 6:296–302(1998).



- 240.- Z. G. Gao, H. G. Choi, H. J. Shin, K. M. Park, S. J. Lim, K. J. Hwang, and C. K. Kim. Physicochemical characterization and evaluation of a microemulsion system for oral delivery of cyclosporin. *A. Int. J. Pharm.* 161:75–86 (1998).
- 241.- Holt, D.W., Mueller, E.A., Kovarik, J.M. The pharmacokinetics of Sandimmun Neoral: A new oral formulation of cyclosporine (1994) Cyclosporine, the Ten-year Experience, pp. 2935-2939
- 242.- K.M. Park, M.K. Lee, K.J. Hwang, C.K. Kim, Phospholipid-based microemulsions of flurbiprofen by the spontaneous emulsification process, *Int. J. Pharm.* 183 (1999) 145–154.
- 243.- P.P. Constantinides, J.P. Scalart, Formulation and physical characterisation of water-in-oil microemulsions containing long versus medium chain length glycerides, *Int. J. Pharm.* 158 (1997) 57–68.
- 244.- P.P. Constantinides, J.-P. Scalart, S. Lancaster, J. Marcello, G. Marks, H. Ellens, P.L. Smith, Formulation and intestinal absorption of water-in-oil micro-emulsions incorporating medium-chain glycerides, *Pharm. Res.* 11 (1994) 1385–1390.
- 245.- M.B. Delgado-Charro, G. Iglesias-Vilas, J. Blanco-Mendez, M.A. López-Quintela, M.A.J.-P. Marty, R.H. Guy, Delivery of a hydrophilic solute through the skin from novel microemulsion systems, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 43 (1997) 37–42.
- 246.- H.O. Ho, M.C. Huang, L.C. Chen, A. Hsia, K.T. Chen, B.W. Spur, P.Y.K. Wong, M.T. Sheu, The percutaneous delivery of prostaglandin E and its alkyl esters by microemulsions, *Chin. Pharm. J.* 50 (1998) 257–266.
- 247.- F. Dreher, P. Walde, P. Walther, E. Wehrli, Interaction of a lecithin microemulsion gel with human stratum corneum and its effect on transdermal transport, *J. Control. Rel.* 45. (1997) 131–140.
- 248.- U. Schmalfuß, R. Neubert, W. Wohlrab, Modification of drug penetration into human skin using microemulsions, *J. Control. Rel.* 46 (1997) 279–285.
- 249.- M. Trotta, S. Morel, M.R. Gasco, Effect of oil phase composition on the skin permeation of felodipine from (o/w) . microemulsions, *Pharmazie* 52 (1997) 50–53.
- 250.- Kreilgaard, M. *Adv. Drug Del. Rev.*, 54 (1), (2002) 77-98.
- 251.- Rubiana Mara Mainardes, Maria Cristina Cocenza Urban, Priscila Oliveira Cinto, Najeh Maissar Khalil, Marco Vinícius Chaud, Raul Cesar Evangelista³ and Maria Palmira Daflon Gremiã, Colloidal Carriers for Ophthalmic Drug Delivery, *Current Drug Targets*, 2005, 6, 363-371 363



- 252.- M. Trotta, M.R. Gasco, F. Pattarino, Diffusion of steroid hormones from o/w microemulsions: influence of the cosurfactant, *Acta Pharm. Technol.* 36 (1990) 226–231.
- 253.- M.E. Dalmora , S.L. Dalmora , A.G. Oliveira, Inclusion complex of piroxicam with cyclodextrin and incorporation in cationic microemulsion. In vitro drug release and in vivo topical anti-inflammatory effect, *International Journal of Pharmaceutics* 222 (2001) 45–55
- 254.-S. Kantaria, G.D. Rees, M.J. Lawrence, Gelatin-stabilised microemulsion-based organogels: rheology and application in iontophoretic transdermal drug delivery, *J. Control. Rel.* 60 (1999) 355–365.
- 255.-P.J. Atkinson, B.H. Robinson, A.M. Howe, R.K. Heenan, Structure and stability of microemulsion-based organogels, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* 87 (1991) 3389–3397.
- 256.-S. Murdan, B. van den Bergh, G. Gregoriadis, A.T. Florence, Water-in-sorbitan monostearate organogels (water-in-oil gels), *J. Pharm. Sci.* 88 (1999) 615–619.
- 257.-S. Murdan, G. Gregoriadis, A.T. Florence, Novel sorbitan monostearate organogels, *J. Pharm. Sci.* 88 (1999) 608–614.
- 258.-S. Murdan, G. Gregoriadis, A.T. Florence, Non-ionic surfactant based organogels incorporating niosomes, *S.T.P. Pharma Sci.* 6 (1996) 44–48.
- 259.- S. Keipert, G. Schulz, Microemulsions with sucrose fatty lecithin ester surfactants. Part 1. In-vitro characterisation, *Pharmazie* 49 (1994) 195–197.
- 260.-I. Siebenbrodt. S. Keipert, Versuche zur Entwicklung und Charakterisierung ophthalmologisch verwendbarer tensidhaltiger Mehrkomponentensysteme, *Pharmazie*, 46 (1991) 435-438.
- 261.- I. Siebenbrodt, S. Keipert, Poloxamer-systems as potential ophthalmics II. Microemulsions, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 39 (1993) 25–30.
- 262.-Gasco, M.R., Gallarate, M., Trotta, M., Bauchiero, L., Gremmo, E., Chiappero, O., 1989. Microemulsions as topical delivery vehicles: ocular administration of timolol. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 7, 433–439.
- 263.- M. Gallarate, M.R. Gasco, M. Trotta, P. Chetoni, M.F. Saettone, Preparation and evaluation in vitro of solutions and o/w microemulsions containing levobunolol as ion pair, *Int. J. Pharm.* 100 (1993) 219–225.
- 264.-R.H. Müller, K. Mäder, S Gohla, Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery – a review of the state of the art (Review article), *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 50 (2000) 161-177.





- 265.-S.A. Wissing, O. Kayser, R.H. Müller, Solid lipid nanoparticles for parenteral drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews* 56 (2004) 1257– 1272
- 266.- Kizling, J., Boutonnet, M., Stenius, P., Touroude, R. and Maire, G., in *Electrochemistry in Colloids and Dispersions* (eds Mackay, R.A. and Texter, J.), VCH Publ, Mew York, 1992, p. 33
- 267.- M.R. Gasco, Method for producing solid lipid microspheres having a narrow size distribution, US Patent No. 5250236 (1993).
- 268.- R. Cavalli, E. Marengo, L. Rodriguez, M.R. Gasco, Effects of some experimental factors on the production process of solid lipid nanoparticles, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 43 (2) (1996) 110– 115.
- 269.-M.R. Gasco, Solid lipid nanospheres from warm microemulsions, *Pharm. Technol. Eur.* 9 (11) (1997) 52– 58.
- 270.- R. Cavalli, O. Caputo, E. Marengo, F. Pattarino, M.R. Gasco, The effect of the components of microemulsions on both size and crystalline structure of solid lipid nanoparticles (SLN) containing a series of model molecules, *Pharmazie* 53 (1998) 392– 396.
- 271.-R.H. Müller, S. Maassen, H. Weyhers, W. Mehnert, Phagocytic uptake and cytotoxicity of solid lipid nanoparticles (SLN) sterically stabilized with poloxamine 908 and poloxamer 407, *J. Drug Target.* 4 (1996) 161–170.
- 272.-N. Schöler, E. Zimmermann, U. Katzfey, H. Hahn, R.H. Müller, O. Liesenfeld, Effect of solid lipid nanoparticles (SLN) on cytokine production and the viability of murine peritoneal macrophages, *J. Microencapsul.* 17 (2000) 639–650.
- 273.-R.H. Müller, S. Maassen, H. Weyhers, W. Mehnert, Phagocytic uptake and cytotoxicity of solid lipid nanoparticles (SLN) sterically stabilized with poloxamine 908 and poloxamer 407, *J. Drug Target.* 4 (1996) 161–170.
- 274.-A. Lippacher, R.H. Müller, K. Maeder, Preparation of semisolid drug carriers for topical application based on solid lipid nanoparticles, *Int. J. Pharm.* 214 (2001) 9 –12.
- 275.-A. Lippacher, R.H. Müller, K. Maeder, Semisolid SLN dispersions for topical application: influence of formulation and production parameters on microstructure, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 53 (2) (2002) 155– 160.
276. - Becher, P., Food Emulsions., In: „Microemulsions and Emulsions in Food“, El-Nokaly, M. and Cornell, D., Eds. ACS Symposium Series No.448, American Chemical Society, Washington, DC, (1991).



- 277.- Larsson K., and Osborne D. W., Pesheck C.V. and Chipman R.J., in *Microemulsions And Emulsions in Foods* (eds El-Nokaly, M. and Cornell, D.), Am. Chem. Soc. Washington DC, 1991, p 44-50 and 62-79.
278. - Lauro, G. Interview with a color expert. *Food Technol.* **52** (1998), 76.
279. - Dickinson, E., *Food Emulsions and Foams. Royal Society of Chemistry.*, London (1987).
280. - Dickinson, E.; Stainsby, G. *Advances in food emulsions and foams*, Elsevier Applied Sci., London and New York, (1988).
281. - Food Advisory Committee, FdAC/REO/4, HMSO, London (1987).
282. - Food Advisory Committee, FdAC/REP/4, London (1987).
283. - Francis, F. J., Safety of food colorants. pp. 112-130. In: *Natural Food Colorants*, second edition. Edited by Hendry, G. A. F. and Houghton, J. D., (1996).
284. - Larsson, K., *J. Disp. Sci. Technol.*, **1** (1980), 267.
- 285.- Chiu Y.C. and Yang W.L. , *Colloids surf.* 63(1992)311.
- 286.- Parra J.L., García Domínguez J.J., Comelles J, Sanchez C., Solans C., Balaguer F. *Int. J Soc. Cosmet. Sci.* 7(1985)127.
- 287.- Prapaporn Boonme, Applications of microemulsions in cosmetics, *Journal of Cosmetic Dermatology*, Volume 6 Issue 4 Page 223-228, December 2007
- 288.- Gallarate M., Carlotti M. E., Trotta M., Grande A. E. ,Talarico C., Photostability of naturally occurring whitening agents in cosmetic microemulsions, *Journal of Cosmetic Science*, 2004,vol.55,n2,pp.139-148.
- 288.-Bidyut K. Paul and Satya P. Moulik, Uses and applications of microemulsions, Special Section: Soft Condensed Matter, *Current Science*, Vol. 80, no. 8, 25 april 2001
- 289.- Tokuoka, Y., Uchiyama, H., Abe, M. and Christian, S. D., *Langmuir*, 1995, 11, 725.
- 290.-M. Gasperlin *et al.*: Formulation of silicone polyether surfactant-based microemulsions, *Acta Pharm.* **52** (2002) 101–111.
- 291.- Labows, J. N., Brahms, J. C. and Cagan, R. H., in *Surfactants in Cosmetics* (eds Rhein, L. and Rieger, M.), *Surfactant Sci. Sr.*, Marcel Dekker, New York, 1997, 68, p. 605; Friberg, S. E., *Int. J. Cosmetic Sci.*, (1997), 19, 75.



292.- Base Europea de Patentes; <http://ie.espacenet.com>

293.- Korhonen Mirka, Hellen Leena, Hirvone Jounin and Yliruusi Jouko, Rheological properties of creams with four different surfactant combinations - effect of storage time and conditions , International Journal of Pharmaceutics, Volume 221, Issues 1-2, 19 June (2001), Pages 187-196

294.- Korhonen Mirka, Lehtonen Johanna, Hellen Leena, Hirvone Jounin and Yliruusi Jouko, Rheological properties of of three component creams containing sorbitan monoesters as surfactants, International Journal of Pharmaceutics, Volume 247, Issues z1-2, 24 October (2002), Pages 103-114

