

Estado del arte sobre el escalamiento de nanoemulsiones: aspectos fisicoquímicos y de ingeniería del proceso.

State of the art on scaling of nanoemulsions: physicochemical aspects and process engineering.

Martínez, Verónica; Pereira-Rojas, Juan; Martínez, Lesbia; Pereira, Juan *

Laboratorio de Petróleo, Hidrocarburos y Derivados. Facultad Experimental de Ciencias y Tecnología. Universidad de Carabobo (UC). Valencia, Venezuela.

[*jcpereir@uc.edu.ve](mailto:jcpereir@uc.edu.ve)

Resumen

Las nanoemulsiones se definen como emulsiones de reducido tamaño de gota (20-200) nm. Son sistemas de no equilibrio y termodinámicamente inestables, sin embargo gracias a su tamaño de gota pueden permanecer estables por un tiempo mayor a las emulsiones convencionales. Es precisamente su estabilidad cinética lo que ha incrementado el interés en estos sistemas debido a sus potenciales aplicaciones en muchas áreas de la industria. También su gran área interfacial y su capacidad de fluir a través de diversos materiales han resultado de gran interés. Para lograr su implementación industrial las variables de proceso deben replicar las condiciones de laboratorio donde se desarrollan inicialmente. El escalamiento es clave para el desarrollo comercial de productos y actualmente representa un desafío alcanzar reproducir las condiciones de laboratorio a escala industrial. El siguiente estado del arte muestra los aspectos fisicoquímicos y de ingeniería que permiten el acceso a la industria.

Palabras clave: nanoemulsiones, tamaño de gota, estabilidad cinética, industria, escalamiento.

Abstract

Nanoemulsions are define as emulsions of reduced droplet size (20-200) nm. They are non equilibrium and thermodynamically unstable systems, however thanks to their droplet size they can remain stable for a longer time than conventional emulsions. It's precisely their kinetic stability that has increased the interest in these systems due to their potential applications in many areas of the industry. Several authors have experimented with the process variables that allow replicating the laboratory conditions where nanoemulsions are initially developed. Scaling is key to commercial product development and is currently challenging to replicate laboratory conditions on an industrial scale. The following state of the art shows the physicochemical and engineering aspects that allow access to the industry.

Keywords: nanoemulsions, droplet size, kinetic stability, industry, scaling.

1 Introducción

Diariamente se desarrollan nuevas formulaciones a nivel de laboratorio, las cuales una vez preparadas y probadas llega el momento de llevarlas a la industria. Este no se hace de manera directa y requiere de pasos intermedios para lograr reproducir las condiciones de laboratorio en donde se realizaron. Examinar los parámetros fisicoquímicos y de ingeniería de procesos ha representado un desafío actualmente para llevar estas fórmulas a escala industrial.

En las nanoemulsiones (NEs), producir bajos tamaño de gota es el reto para lograr una mayor eficiencia y estabilidad cinética preservando la calidad del producto. Su preparación varía en función del área donde se emplee, hallándose métodos de alta y baja energía, y diversos equipos para su desarrollo.

Gracias a su pequeño tamaño de gota, estos sistemas han encontrado ser útiles en una amplia gama de áreas en la industria, como la farmacia, cosmética, alimentaria, entre otros. Actualmente el potencial de los nanomateriales en la industria es valioso y su campo de aplicaciones es abundante. De hecho, este mercado fue evaluado en 14,741.6 millones de dólares en el año 2015 y se espera que llegue a los 55,016 millones en el 2022. Ha crecido en diferentes tipos de industrias como lo son las de pinturas, adhesivos, cuidado personal, electrónica, etc (Yashwant 2016).

2 Nanoemulsiones

2.1 Concepto

Las NEs son emulsiones con diámetro de escala nanométrica, generalmente en un rango de tamaño de 20 y 200 nm (Solans y col., 2005, Forgiarini y col., 2001, Gutiérrez y col., 2008). Usualmente, ellas pueden permanecer estables por un largo tiempo, generalmente mayor al de una macroemulsión convencional, precisamente debido a su pequeño tamaño de gota y polidispersidad (Solé y col., 2010). Este pequeño tamaño de gota también le confieren ventaja contra la sedimentación y tienen un aspecto ópticamente transparente (Solans y col., 2012).

2.2 NEs a baja energía

Los métodos de inversión de fase hacen uso de la energía química liberada durante el proceso de emulsión como consecuencia del cambio de curvatura de las moléculas de surfactante, de negativo a positivo (obteniendo NEs del tipo O/W) o de positivo a negativo (obteniendo NEs del tipo W/O) (Solé y col., 2012). Este cambio espontáneo en la curvatura del surfactante puede lograrse variando la composición manteniendo la temperatura constante (método de composición de inversión de fase, PIC) (Solans y col.,

2001, Fernández y col., 2004, Liu y col., 2006, Sonneville-Aubrun y col., 2008, Heunemann y col., 2011, Hessien y col., 2011, Roger y col., 2010) o variando la temperatura manteniendo la composición constante (método de temperatura de inversión de fase, PIT) (Izquierdo y col., 2002, Morales y col., 2003, Izquierdo y col., 2004, Izquierdo y col., 2005, Morales y col., 2006). Estudios relacionados con estos métodos de baja energía han mostrado que es clave la presencia en el proceso de emulsión, de cristales líquidos lamelares y/o microemulsiones bicontinuas (Solans y col., 2001, Fernández y col., 2004, Liu y col., 2006, Sonneville-Aubrun y col., 2008, Heunemann y col., 2011, Hessien y col., 2011, Roger y col., 2010, Izquierdo y col., 2002, Morales y col., 2003, Izquierdo y col., 2004, Izquierdo y col., 2005, Morales y col., 2006)

Un método común para la preparación de NEs del tipo O/W por autoemulsión es diluir en agua la microemulsión O/W (Taylor y col., 1994, Taylor 1998, Pons y col., 2003, Solé y col., 2006). Las gotas de la NE se obtienen porque la microemulsión ya no es termodinámicamente estable tras la dilución, ya que la concentración del surfactantes no es lo suficientemente alta como para mantener la baja tensión interfacial requerida para la estabilidad termodinámica. Por dilución con agua, el cosurfactante se difunde de la interfase a la fase acuosa. La microemulsión deja de ser termodinámicamente estable y se obtiene la NE (Taylor y col., 1994, Taylor 1998).

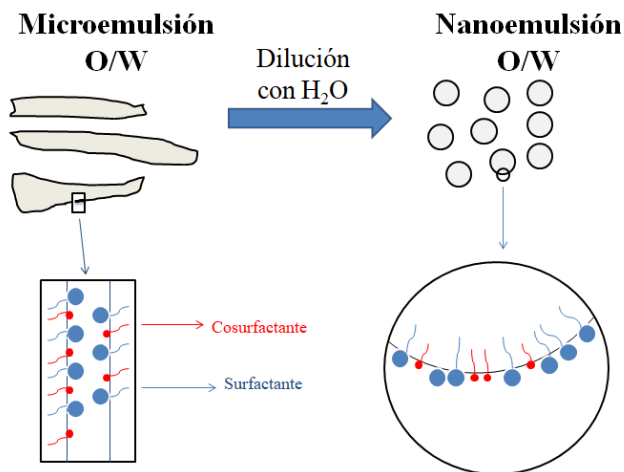


Fig. 1. Fenómeno de autoemulsión por dilución con agua. Representación esquemática del mecanismo de autoemulsión mediante dilución de una microemulsión O/W.

2.3 Estabilidad cinética de las NEs

En una NE la energía libre de la dispersión coloidal es mayor que la energía libre de las fases separadas, por lo que es termodinámicamente inestable (McClements, 2012).

La desestabilización de las emulsiones ocurre debido a la tendencia espontánea entre las fases dispersante y dispersa de minimizar su área interfacial. Para que una emulsión sea estable electrostática y estéricamente, debe controlarse la doble capa eléctrica y el grosor de la capa superficial de la gota de aceite, la cual está constituida por el surfactante no iónico (Capek I, 2004). Es decir, la estabilidad de la emulsión dependerá de la razón entre el grosor de la capa de surfactante adsorbido en la superficie de la gota y el grosor de la doble capa eléctrica alrededor de la gota. Las NEs pueden alcanzar una estabilidad cinética tal que puede aproximarse a una estabilidad termodinámica, este principio es muy útil para aplicaciones como el transporte de compuestos activos. (Espitia y col., 2019).

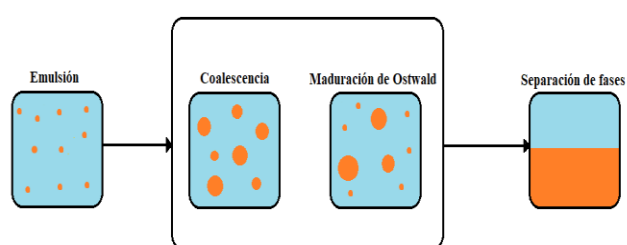


Fig. 2. Representación esquemática de los mecanismos de desestabilización de las NEs. Esquema adaptado de la referencia (Martínez, 2014)

Se considera que uno de los principales mecanismos de desestabilización de las NEs puede ser la coalescencia. Sin embargo, los procesos de desestabilización, debidos a la transferencia de masa, tal como la maduración de Ostwald, siempre ocurrirán en tanto exista una curvatura entre las interfases (Izquierdo y col, 2002). Por otro lado, también influyen en este mecanismo, la curvatura de las gotas y la composición de las mismas (Koroleva y col., 2018).

La coalescencia corresponde a la ruptura de la película delgada que se forma entre gotas adyacentes, lo cual permite que dos gotas se transformen en una. La capa delgada que se forma cuando dos gotas están en contacto es un ensamblaje molecular metaestable y su tiempo de vida es un factor determinante para señalar el tiempo de vida de la NE. La siguiente ecuación establece el cambio del tamaño de gota con el tiempo en el proceso de coalescencia (Deminiere y col., 1998).

$$\frac{1}{r^2} = \frac{1}{r_0^2} - \frac{8\pi}{3} vt \quad (1)$$

Donde: r es el radio promedio de las gotas después de un tiempo t , r_0 es el radio promedio en el tiempo $t=0$, y v es la frecuencia de ruptura por unidad de la superficie de la película.

La maduración de Ostwald surge de la diferencia de solubilidad entre gotas grandes y pequeñas debido a las diferencias de presiones de Laplace. La teoría Lifshitz-Slezov-Wagner (LSW) predice la linealidad del radio promedio elevado a 3 en el tiempo. La velocidad de maduración de Ostwald, ω viene dada por el gradiente de esta función lineal: (Taylor, 2009)

$$\omega = dr^3/dt = 8/9 \left[\frac{(C_\infty \gamma V_m D)}{\rho RT} \right] \quad (2)$$

Donde D es la difusión de la fase continua, ρ es la densidad del aceite, C_∞ es la solubilidad de la fase bulk (la solubilidad de una gota de aceite de tamaño infinito), V_m es el volumen molar del aceite, R es la constante de los gases, y T es la temperatura absoluta.

3 Escalamiento laboratorio – industria

El escalamiento es un proceso mediante el cual se desarrollan normas y criterios para llevar una operación menor a mayor o viceversa. Cualquier producto que vemos en la industria proviene de un escalamiento y siempre debe tenerse en cuenta al momento del desarrollo experimental en el laboratorio.

Para la aplicación de las NEs se requieren de estudios de optimización para lograr mejores propiedades. Esta optimización se requiere para las variables de formulación y preparación, (por ejemplo la cantidad de mezcla o adición) para obtener las características deseadas. Esta dependencia de las características de las NEs de las variables de preparación es una consecuencia directa de que son sistemas termodinámicamente inestables (Gutiérrez y col., 2008). Una escala hasta un mayor nivel de producción es necesaria para aplicaciones industriales. Un estudio de escalamiento preciso permite predecir las propiedades de un sistema a diferentes escalas.

La empresa Delphi Scientific LLC (especializada en el área farmacéutica) ha desarrollado una metodología para la producción de NEs a gran escala que abarca problemas claves como la alta demanda de energía, falta de repetición y altos costos. Esto incluye los siguientes pasos: identificar los parámetros claves que afectan la formación de una nanoemulsión, el desarrollo de métodos para controlar y escalar dichos parámetros. Por último el desarrollo de equipos adecuados para una producción a gran escala (Panagiotou y col., 2019).

3.1 Laboratorio – planta piloto – industria

De estudios a escala de laboratorio se ha concluido que una vez que se definen las variables de composición, las condiciones de mezclados son decisivas en las propiedades finales de la NE. Tomando esto en cuenta se decide fijar la variable de composición en todas las escalas con el fin de

estudiar la variable de interés (como puede ser el proceso de mezclado por ejemplo) (Solé y col., 2010, Lee y col., 2019, Shegokar y col., 2010, Solé y col. 2006). Para estudios de escalamiento es común utilizar variables adimensionales que permitan obtener ecuaciones independientes de la escala. También se intenta mantener una razón lineal entre escalas con el fin de determinar si existe alguna correspondencia, de este modo se ha estimado que las propiedades del producto final se pueden ver definidas por los parámetros que se describen a continuación.

3.1.1 Tiempo de adición

Pequeñas medidas de adición se traducen en tiempos de adición largos, un largo tiempo de adición favorece el equilibrio y la estabilidad cinética del sistema (Solé y col., 2010, Solé y col. 2006). La velocidad de adición debe asegurar la formación de una NE homogénea. Si la velocidad de adición es demasiado rápida, se pueden formar grandes agregados viscosos, que son difíciles de romper en pequeñas gotas (Saffarionpour 2019).

3.1.2 Geometría del recipiente

La geometría del recipiente empleado para el proceso de mezclado influye en la estabilidad cinética (Solans y col., 2012, Solé y col., 2010). La incorporación total de las fases es crucial en la formación de NEs, por lo que en vasos de fondo cilíndrico o cuadrado existen, las denominadas "zonas muertas". Aquí la agitación prácticamente no ocurre, lo cual favorece mecanismos de desestabilización, como la coalescencia, que aumentan el tamaño de gota final de la NE. En vasos de fondo redondo se evita las zonas muertas y se promueve un mezclado uniforme, incluso independiente del tiempo de adición.

Los resultados del efecto de la variación de estos parámetros fueron reportados en función del número de Reynolds, sin embargo no se asegura que exista una correspondencia entre el número de Reynolds como tal y los resultados a escala (Mitri y col., 2012, Solé y col., 2010). Otro parámetro relevante es el uso del equipo ultrasonido, como se verá en el siguiente apartado.

3.2.3 Influencia del tipo de surfactante y la concentración:

Algunos estudios reportan la aplicación de métodos de alta energía para la encapsulación de ingredientes donde se discute la influencia del cambio en la concentración de surfactantes en el tamaño de las gotas formadas (Arancibia y col., 2017, Asmawati y col., 2014, Ghosh y col., 2013, Joung y col., 2016, Kwan y col., 2018, Qian y col., 2011, Sedaghat y col., 2018, Silva y col., 2019, Yildirim y col., 2017). De acuerdo con estos estudios, el incremento en la concentración de surfactantes mostró influencia en la reducción del tamaño de gota debido a la adsorción del

surfactante sobre la superficie de las gotas disminuyendo la tensión superficial en la NE. Por otro lado, métodos de baja energía tienen la capacidad de producir NEs con un menor tamaño de gota en comparación con los métodos de alta energía, pero su limitante es la selección apropiada del surfactante. Combinaciones de surfactantes lipofílicos e hidrofílicos pueden ser usados para mejorar la eficiencia en la preparación de NEs y reducir la cantidad de surfactante requerido (Saffarionpour 2019).

Por otro lado, cabe mencionar a los surfactantes poliméricos, pues estos tienen muchas ventajas de desempeño en relación a los surfactantes monoméricos y se utilizan cada vez más para garantizar la estabilidad de las formulaciones. Los surfactantes poliméricos proporcionan una excelente estabilidad de partículas por medio de la estabilización estérica. Las fuerzas de repulsión de las cadenas de polímeros tienen una mayor capacidad de evitar la coalescencia y aglomeración de partículas que las de monómeros. A pesar de que ellos no son propiamente agentes emulsionantes, los polisacáridos se consideran como estabilizantes, puesto que mejoran la estabilidad de sistemas que contienen agua y aceite. Sin embargo, varias investigaciones (Lips y col. 1991, Holmberg y col. 2002, Dickinson y col. 1989) han llegado a la conclusión de que tienen propiedades emulsionantes debido a que son moléculas anfifílicas con afinidad polar/apolar. Esta característica es especialmente importante en polisacáridos complejos, en cuya estructura aparece un grupo hidrofílico formado por los azúcares; y, la parte lipofílica conformada por las cadenas de proteínas (Celis, 2018).

3.2.4 Influencia del tipo de aceite

Se ha estudiado la influencia del tipo de aceite en métodos de alta energía (Joung y col., 2016, Sedaghat y col., 2018). La mayoría de los estudios resaltan la aplicación de triacilgliceroles de cadena media como el tipo de aceite apropiado para la formación de nanogotas por métodos de alta energía. En comparación, tamaños de gotas más grandes se pueden producir usando triacilgliceroles de cadena larga tales como aceites de pescado, minerales, canola o aceite de oliva. Estos tienen una viscosidad más alta y pueden resultar con baja eficiencia para la preparación de gotas pequeñas durante el proceso de homogenización (Wooster y col., 2008).

3.2.5 Influencia de las condiciones de proceso:

Al aumentar la presión de homogenización o el tiempo de procesamiento, se suministra una mayor fuerza de corte sobre las partículas y hay más oportunidad para el surfactante de adsorberse sobre la superficie de las gotas, para la formación de gotas más pequeñas (Saffarionpour 2019). Entre las presiones de homogeneización probadas, se pudo observar que el tamaño de partícula se reduce cuando

la presión de homogeneización se incrementa a aproximadamente 150 MPa, y al aumentar aún más la presión de homogeneización. De igual manera hay un aumento en el tamaño de partícula debido al sobreprocesamiento y recuperación de las gotas. Esto se debe a la presencia de turbulencia y efectos de cavitación, que están presentes dentro del homogeneizador (Jafari y col., 2018).

3.2.6 Influencia del mezclado y tipo de agitador

La dinámica del sistema y el tamaño de gota formado están influenciado por el tipo de agitador utilizado. Las clases de agitadores frecuentemente aplicados en flujos turbulentos y condiciones de transición se clasifican en flujo axial (p. ej, hélice naval), flujo radial (p. ej, turbina de hoja plana, turbina disco), flujo de corte (p. ej, disco Cowles), alta viscosidad (p. ej, pala de anclaje) y *up/down* (p. ej, disco o plato).

En los estudios realizados por Borrin et al., se investigó la influencia de diferentes velocidades de agitación (300 y 500 rpm) junto con los diversos tipos de impulsores (disco Cowles, hélice naval y pala de anclaje) en el tamaño de las gotas producidas. Para el disco Cowles, se ensayó a una velocidad de agitación inferior a 500 rpm y velocidad de flujo acuosa superior a 4 mL / min, hubo separación de fases, formación de espumas y adherencia del tensioactivo al impulsor. A mayor velocidad de agitación (500 rpm) y menor velocidad de flujo acuoso (4 mL / min), se observó una homogeneización incompleta sin mejorar el problema de la adherencia del tensioactivo a la cuchilla. El diámetro medio de gota producido en esta condición fue de aproximadamente 215 nm. En comparación, se logró un tamaño de gota más grande (aproximadamente 258 nm) usando una hélice naval como impulsor a velocidades de agitación más bajas (300 rpm) y velocidades de flujo acuosas más altas (12 mL / min). La homogeneización completa, sin adhesión del tensioactivo al impulsor, solo se logró utilizando un impulsor de cuchilla de anclaje a una velocidad de agitación de 300 rpm y una velocidad de flujo acuosa de 12 mL/min produciendo un diámetro de gota más pequeño, aproximadamente 213 nm..

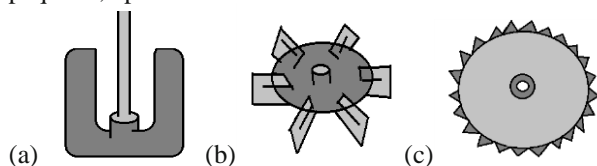


Fig. 3. (a) Agitador de pala de anclaje (b) Turbina de hoja plana (c) Disco Cowles.

4 Influencia del ultrasonido

Para la fabricación de NEs a nivel industrial es común que esté involucrado un ultrasonido. El uso de un ultrasonido de baja frecuencia para la formación de emulsiones está bien

establecido para escala de laboratorio (Richards 1929, Abismail y col., 1999).

La emulsión ultrasónica se cree que ocurre a través de dos mecanismos. Primero, la aplicación de un campo acústico produce ondas interfaciales, las cuales se vuelven inestables, resultando en la erupción de la fase de aceite en el medio acuoso en forma de gotas (Li y col., 1978a). Segundo, la aplicación de un ultrasonido de baja frecuencia causa cavitación acústica (formación y colapso de microburbujas por la presión de la ola de sonido). Cada burbuja colapsa, lo cual causa altos niveles de turbulencia. Estas microimplosiones turbulentas actúan como un método efectivo para romper las gotas de aceite disperso en gotas de tamaño sub-micro (Li y col., 1978b).

Diversos estudios han comparado la emulsión ultrasónica con la dispersión de estator-rotor, encontrando que el ultrasonido es superior en términos de tamaño de gota y eficiencia energética (Maa y col., 1999, Abismail y col., 1999, Tadros y col., 2004). La microfluidización ha sido encontrada más eficiente que el ultrasonido, pero menos práctica con respecto al costo de producción y contaminación de equipos (Abismail y col., 1999).

Un mayor reto para la introducción de la tecnología ultrasónica es el diseño efectivo de un equipo que reciba flujo continuo. En particular, es esencial que en tales dispositivos, todos los elementos del fluido experimenten niveles similares intensidad de potencia ultrasónica. Deben desarrollarse mejores equipos para eliminar efectos que traen como consecuencias tamaños de gotas mayores (Kentish y col., 2008).

5 Equipos

Los procesos de alta energía son los más adecuados para una gama más alta de formulaciones, como el caso de las NEs que pueden ser generadas usando dispositivos mecánicos con fuerzas disruptivas intensas que rompen las fases de aceite y agua (Yukuyama y col., 2016). La homogeneización de alta presión (HPH) (Schultz y col., 2004) necesita de una gran cantidad de energía (una presión alrededor de 200 MPa). Desafortunadamente solamente el 0,1% de la energía es usada para la emulsión, mientras que el 99% remanente se disipa como calor (Tadros y col., 2004). Estos procesos pueden generar NEs con muy pequeños tamaños de gotas, pero usualmente amplias distribuciones de tamaño son obtenidas con sonicación y se necesitan varios ciclos con HPH para obtener gotas monodispersas. Recientemente han sido desarrollados otros procesos que requieren menos energía como la membrana de emulsificación que fue introducido en 1992 (Nakashima y col., 1992, Charcosset 2012, Vladisavljević 2015). Las ventajas son que al ser un método baja energía no hay un aumento de energía durante la emulsión y baja velocidad de corte que da mejor estabilidad. Adicionalmente

la membrana permite un buen control de los tamaños de gotas, el cual depende de los tamaños de poros que tenga la membrana (Laouini y col., 2012, Nakashima y col., 2000). Otras propiedades de la membrana pueden influir (morfología de los poros, arreglo espacial, humectabilidad, etc), al igual que los parámetros de formulación. La presión mínima de la transmembrana por llevar la fase dispersa a través de los poros es conocida como presión capilar P_{cap} y está representada para este sistema por la ecuación de Young-Laplace:

$$P_{cap} = \frac{4 \cdot \gamma_{wo} \cdot \cos\theta}{d_p} \quad (3)$$

Donde γ_{wo} es la tensión interfacial entre la fase dispersa y continua, d_p es diámetro del poro y θ es el ángulo de contacto. Una membrana hidrofílica tiene un ángulo mayor de 90° y es usada para la preparación de emulsiones del tipo O/W. Si es menor de 90° es una membrana hidrofóbica y se usa para preparar emulsiones del tipo W/O (Jafari y col., 2018).

Algunos estudios reportan la producción a gran escala de nanocoloides por membranas, como por ejemplo para la producción de liposomas (Sebaaly y col., 2015, Charcosset y col., 2015).

Haciendo uso de tecnología escalable con un fuerte potencial industrial en áreas donde un controlado y definido tamaño de gota sea importante, se puede conseguir la producción de nanopartículas y nanocápsulas para el transporte de medicamentos, haciendo uso de membranas (Lee y col., 2013).

La técnica con el microfluidizador, consiste en un equipo que fuerza al material alimentado a través de una cámara de acción que contiene microcanales, que están bajo la influencia de una bomba de alta presión de desplazamiento (3,45–344,74) MPa, resultando en gotas muy pequeñas. Una gran ventaja de este método altamente escalable es que no hay contaminación del material alimentado (Singh y col., 2017). Una emulsión gruesa debe pasarse varias veces por el microfluidizador para obtenerse el tamaño y dispersión deseados. La energía de impacto generada por la colisión de las gotas se disipa en forma de calor y se requiere de un enfriador. Para este equipo puede ser útil el uso del número de Webber (número adimensional), ya que analiza el modelo de fluido y correlaciona la eficiencia de la homogenización con la relación de viscosidad de la fase dispersa y continua. Esto puede ser un buen comienzo para medir la eficiencia general del proceso (Aguilera y col., 1999).

El uso de métodos de alta energía requiere del uso de algunos equipos mencionados anteriormente y la inversión capital para estos es muy alta. En estos casos los métodos

de baja energía tienen una ventaja, ya que aunque requieren más cantidad de surfactantes para producir las nanoemulsiones, el costo económico de su aplicación sería mucho menor (Singha y col., 2016).

Deben vigilarse bien las diversas magnitudes a controlar cuando se hacen uso de estos equipos ya que un excesivo uso de energía podría perjudicar el tamaño de gota y los componentes que conforman la NE.

6 NEs en la industria

6.1 Alimentos

La preferencia de los consumidores por sustancias naturales en las formulaciones para alimentos ha aumentado, pero esto sigue representando un reto en la industria alimenticia. En este punto, las NEs son una herramienta potencial para desarrollar sistemas de liberación de ingredientes lipofílicos, que tienen una fácil incorporación en las comidas (Fani y col., 2017). El atrapamiento de componentes de origen natural con NEs puede mejorar su estabilidad y rendimiento funcional, incluso bajo condiciones gastrointestinales (Fani y col., 2016, Arranz y col., 2016, Fu y col., 2016). Particularmente las NEs O/W son consideradas como sistemas altamente estables adecuados para el transporte de aroma, sabor, vitaminas, antioxidantes, preservantes, etc (Salvia-Trujillo y col., 2017, Sekar y col., 2016). Su aplicación ha sido desarrollada más para productos alimenticios líquidos pero ha crecido para alimentos empacados. Contienen ingredientes activos que pueden ser aplicados para recubrimientos comestibles, siendo una estrategia prometedora garantizar calidad, seguridad y funcionalidad en alimentos sólidos (Fani y col., 2017). También son aplicados surfactantes no iónicos ya que son menos tóxicos e irritantes, tienen más estabilidad ante rangos más amplios de pH y presencia de electrolitos (Aulton y col., 2013, Jafari y col., 2018).

Las NEs han sido usadas para prolongar el tiempo de vida de los alimentos durante su almacenamiento. Se ha logrado prolongar por 7 días la duración de hojas de rúcula en almacenamiento frío, usando recubrimiento comestible con nanoemulsiones preparadas con aceite de limón combinado con surfactantes hidrofílicos y lipofílicos (Sessa y col., 2015). La misma aplicación es usada para evitar el crecimiento de la *Escherichia Coli* en granos verdes, usando nanoemulsiones con soluciones de quitosano (Severino y col., 2015).

Pueden ser aprovechadas para la encapsulación de hierro en productos alimenticios para dar un aspecto apetecible a los consumidores. Normalmente el hierro forma soluciones marrones, algo que no agrada al consumidor. La tecnología de la NE provee una manera de colocar una capa de arroz con el hierro, de tal manera que este es transparente a simple vista. (Pray y col., 2009).

Otra interesante aplicación es su empleo para reducir las grasas en los helados (Silva y col., 2012) y cabe destacar el uso de NEs del tipo O/W para lograr un descongelamiento uniforme en los microondas para alimentos congelados (Möller y col., 2009).

6.2 Farmacia

Las NEs lípidas son complejas, cinéticamente estables en dispersiones O/W y se homogenizan con la ayuda de un emulsificante. Por vía intravenosa son una fuente importante de ácidos grasos para pacientes pediátricos y adultos, esto cuando por vía oral es imposible o desventajosa de suministrar. Su tamaño y estabilidad son importantes (Driscoll 2009). Son ampliamente utilizadas como portadores de medicinas, ya que fácilmente se les pueden incorporar componentes lipofílicos. También son biodegradables y se pueden producir a gran escala. Pueden ser administradas por vía ocular, nasal, oral, tópica, incluso por aerolización para los pulmones (Tamilvanan 2009).

Tienen algunas desventajas en este campo como la capacidad de solubilizarse con sustancias que tengan alto punto de ebullición. También los componentes que las conformen deben ser no tóxicas para el uso humano. Esto es una gran limitante, ya que sí se preparan por métodos de baja energía se requieren altas concentraciones de surfactante y esto origina una biomembrana de fluidización, que no descarta su uso interno en tratamientos (Singh y col., 2017).

Las NEs son ideales para el transporte de medicamentos lipofílicos como antibióticos, hormonas esteroides, etc. Protegen los componentes activos del medicamento de enzimas hidrolíticas y pH fuertes. NEs atrapadas en una estructura de organogel han sido desarrolladas para aumentar la biodisponibilidad oral de la curcumina (Yu y col., 2012).

Su aplicación por vía intravenosa es usada para medicamentos con poca biodisponibilidad o índices terapéuticos estrechos. El cloroambucil es un agente anticancerígeno lipofílico que se administra como nanoemulsión para tratamientos de carcinomas de seno y ovarios (Ganta y col., 2010). NEs lípidas del tipo O/W de diclofenac han sido estudiadas para el tratamiento de la artritis (se obtuvieron tamaños de gota de 200 nm y fueron preparadas por un homogenizador y ultrasonido de alta presión) (Ramreddy y col., 2012).

6.3 Cosméticos

Los agentes antioxidantes han sido usados en numerosas formulaciones de cosméticos, pero pueden causar problemas en esos productos (Kusumawati y col., 2013). Son usualmente degradados cuando se someten a ciertas

condiciones de agitación, temperatura, pH, luz y oxidación (Casanova y col., 2016).

El principal reto que tienen las NEs en esta aérea es su inestabilidad termodinámica, que puede causar la degradación de los agentes oxidantes encapsulados y afectar la calidad de los productos cosméticos (Tran y col., 2019).

Algunos de los métodos que pueden ofrecer ventajas y pueden proporcionar la estabilidad a las NEs son la membrana de emulsificación (mencionada anteriormente) y la emulsificación microfluídica. Este último ofrece muchas ventajas como la posibilidad de encapsular múltiples y diferentes agentes oxidantes, un buen control en el número y tamaño de gotas (Chu y col., 2007, Sun y col., 2007).

Ciertas proteínas provenientes de los granos de soja, leche de coco, caseína, suero, etc, representan una estrategia prometedora para la mejora de la estabilidad de las NEs en aplicaciones cosméticas porque en comparación con polímeros sintetizados y otros surfactantes, tienen baja toxicidad y son más biocompatibles (Lad y col., 2012, He y col., 2011, Chen y col., 2006). Está demostrado que esas proteínas pueden sustituir a los emulsionantes y estabilizantes convencionales para las NEs en diferentes áreas biocompatibles (Lad y col., 2012). Adicionalmente, las proteínas naturales pueden conjugarse con polifenoles para nuevos emulsificantes con una fuerte actividad antioxidante biocompatibles (Spizzirri y col., 2009), lo cual es acertado para los productos cosméticos. Fue encontrado que la conjugación biopolímero-polifenol puede contribuir a una mejor protección de la NE que los biopolímeros solos (Lad y col., 2012, Yi y col., 2015).

6.4 Otros

Una técnica convencional en la remediación de suelos contaminados con hidrocarburos es la eliminación de contaminantes empleando soluciones surfactantes. Sin embargo, el principal inconveniente de esta técnica es la formación de emulsiones, las cuales colapsan formando dos fases inmiscibles. De esta forma, el gran tamaño de las gotas obstruye los poros del suelo dificultando la remoción del contaminante (Schramm, 2000). Ante esta problemática, el uso de NEs surge como una buena alternativa para el tratamiento de suelos contaminados con hidrocarburos, comprobándose que las nanoemulsiones presentan altas eficiencias de remoción alcanzado una eficiencia de remoción del 96 % (Oliveira y col., 2006, Oliveira y col., 2012).

Los pesticidas son una de las opciones más favorables para proteger a las plantas y cultivos de plagas de insectos. Pero estos pesticidas contienen químicos que afectan tanto al medio ambiente como a la salud de las personas (Kumar y col., 2019).

Las nanoformulaciones de pesticidas o nanopesticidas ofrecen una gran variedad de beneficios (como el aumento

de la efectividad y durabilidad, buena dispersión y humectabilidad, habilidad para biodegradarse en la tierra y medio ambiente, nada de toxicidad) y tienen una baja cantidad de ingredientes activos con las propiedades de los pesticidas convencionales. Pueden usarse efectivamente para proteger cultivos de plagas de insectos (Kah y col., 2014, Chauhan y col., 2017). Los rápidos desarrollos en las investigaciones en nanopesticidas han motivado a los investigadores a trabajar en ellos por lo poco dañino que resultan al medio ambiente sin sacrificar su eficacia (Kookana y col., 2014, Prasad y col., 2017).

7 Nano-industria

En años recientes, las simulaciones moleculares dinámicas (MD) de materiales han crecido significativamente. Este aumento se refleja en la necesidad de entender los procesos microscópicos físicos y químicos, los cuales son fundamentales para mejorar el rendimiento de materiales, como por ejemplo los de construcción (Lau y col., 2018).

Algunos materiales diseñados a nanoescala todavía no son de fácil acceso y sus técnicas de producción no han sido desarrolladas por completo. La mayoría del esfuerzo en estas investigaciones van dirigidas hacia el estudio de las propiedades del material y las aplicaciones que podría tener (Luttge 2016).

Las llamadas técnicas de nanolitografía han sido usadas en aparatos electrónicos que incluyen interferencia de láser, haces de electrones, inmersión ultra violeta profunda, etc. La nanoimpresión actualmente se usa a escala industrial para la creación de estampados en sistemas de almacenamiento (Luttge 2016).

Hoy en día, los dispositivos producidos artificialmente pueden interactuar con el cuerpo humano llegando a reemplazar la pérdida de habilidades, y se han vuelto totalmente aceptables en la sociedad. Algunos ejemplos son las extremidades artificiales, válvulas artificiales para el corazón, también están los electrodos que interactúan con el cerebro y sistema nervioso, un ejemplo de esto son los implantes de retina. La perspectiva de la nanotecnología y nano-industria ganan una particular importancia para la medicina y biología. Así como los ingenieros biomédicos, hay especialistas en otras áreas que se benefician de los desarrollos en nano-escala, como la industria de la microelectrónica (polímeros electrónicos, transistores de moléculas y tecnología cuántica) (Luttge 2016).

Owen Biosciences es una compañía biotecnológica ubicada en Los Ángeles, Estados Unidos, que desarrolla productos para el cuidado personal y de la piel mediante el uso de ingredientes bioactivos. Destacan el uso de NEs del tipo O/W, ya que ofrecen una entrega rápida de ingredientes

bioactivos solubles en aceite. Se adicionan en geles acuosos o emulsiones estándares para mejorar la solubilización de ingredientes lipofílicos. De igual modo, desarrollan bioemulsiones que son similares a las NEs pero usan emulsificantes naturales (Owen Biosciences 2015).

8 Consideraciones finales

El futuro apunta la realización y desarrollo de diversos estudios de NEs para ampliar aun más su aplicación industrial, ya que han demostrado ser una tecnología de gran utilidad y beneficio. En el área de alimentos muestran que pueden ayudar a preservar los alimentos por más tiempo, en la medicina son usadas para combatir enfermedades de gran impacto como el cáncer y mediante su encapsulación son aplicables para el área de cosméticos. Su expansión en estas principales áreas de importancia comercial han llevado a tomar más cuidado al momento de su formulación, inclusive a cambiar métodos de alta energía por de baja energía. La aplicación de materias primas para su formación, que son de baja toxicidad y de apto consumo humano le dan puntos a su favor. El hecho de que puedan lograr replicarse de laboratorio a industria sin afectar sus propiedades o variables formulación, hacen que aseguren un puesto como la herramienta principal para mejoras en la industria.

9 Conclusiones

El creciente interés de las NEs radica en su gran potencial en una amplia gama de áreas de la industria. Su reducido tamaño de partícula le confiere ventaja contra la sedimentación, siendo sus principales mecanismos de desestabilización la coalescencia y la maduración de Ostwald. En su desarrollo a escala industrial, una vez establecidas las variables de composición, las condiciones de proceso determinan las propiedades del producto final, entre los parámetros que influyen se cuentan el tiempo de adición, la geometría del vaso, concentración y tipo de surfactante, tipo de agitador, entre otros. Otro parámetro de especial relevancia es el uso del equipo ultrasonido, encontrándose que el ultrasonido es superior en términos de tamaño de gota y eficiencia energética. En contraste, el uso del microfluidizador posee las ventajas de ser más eficiente que el ultrasonido y que no ocurre la contaminación del material alimentado, pero resulta menos conveniente con respecto al costo de producción y contaminación de equipos. Se determinó que el uso de equipos en la formación de nanoemulsiones debe ser controlado, pues un empleo excesivo de energía puede perjudicar el tamaño de gota y los componentes del sistema. La concentración de surfactantes es otro aspecto que debe moderarse, sobretodo en la industria de alimentos, donde un exceso de surfactante puede resultar tóxico e irritante si se usan sobre ciertos niveles.

Referencias

- Abismail B, Canselier J, Wilhelm A, Delmas H, Gourdon C, 1999, Emulsification by ultrasound: drop size distribution and stability, *Ultrasonics Sonochemistry*, Vol. 6, 75–83.
- Aguilera J.M, Stanley D.W, 1999, *Microstructural Principles of Food Processing and Engineering*, Springer Science & Business Media, US.
- Arancibia C, Riquelme N, Zuniga R, Matiacevich S, 2017, Comparing the effectiveness of natural and synthetic emulsifiers on oxidative and physical stability of avocado oil-based nanoemulsions, *Innov Food Sci Emerg*, Vol. 44, 159–166.
- Arranz E, Corredig M, Guri A, Jaime L, Mendiola JA, Reglero G, Santoyo S, Bokesch H, Kenney S, Boyd MR, 2016, Designing food delivery systems: challenges related to the in vitro methods employed to determine the fate of bioactives in the gut, *Food Funct*, Vol. 7, 3319–3336.
- Asmawati M, Mustapha W, Yusop S, Maskat M, Shamsuddin A, 2014, Characteristics of cinnamaldehyde nanoemulsion prepared using APV high pressure homogenizer and ultra turrax, *AIP Publishing LLC*, Vol. 1614, 244–250.
- Aulton ME, Taylor KMG, 2013, *Aulton's pharmaceuticals, the design and manufacture of medicines*, Elsevier Health Sciences, UK.
- Borrin TR, Georges EL, Moraes ICF, Pinho SC, 2016, Curcumin-Loaded Nanoemulsions Produced By the Emulsion Inversion Point (EIP) Method: An Evaluation of Process Parameters and Physico-Chemical Stability, *Journal of Food Engineering*, Vol. 169, 1-9.
- Capek I, 2004, Degradation of kinetically-stable o/w emulsions. *Advances in Colloid and Interface Science*, Vol. 107, Nº. 2-3, 125-155.
- Casanova F, Santos L, 2016, Encapsulation of cosmetic active ingredients for topical application – A Review, *J. Microencapsul*, Vol. 33, Nº1, 1–17.
- Celis, M.T, *Emulsiones, Surfactantes Y Polímeros Algunas De Sus Implicaciones Para La Ciencia, La Tecnología Y La Vida*, 2018, Discurso publicado por la Academia de Mérida. <https://blogacademiademerida.org.ve/emulsiones-surfactantes-y-polimeros-algunas-de-sus-implicaciones-para-la-ciencia-la-tecnologia-y-la-vida/>. Revisado el 28 de Junio de 2020.
- Charcosset C, 2012, *Membrane Processes in Biotechnology and Pharmaceuticals*, Elsevier Inc, India.
- Charcosset C, Juban A, Valour J, Urbaniak S, Fessi H, 2015, Preparation of liposomes at large scale using the ethanol injection method: effect of scale-up and injection devices, *Chem. Eng. Res. Des.*, Vol. 94, 508–515.
- Chauhan N, Dilbaghi N, Gopal M, Kumar R, Kim K.H, Kumar S, 2017, Development of chitosan nanocapsules for the controlled release of hexaconazole, *Int. J. Biol. Macromol*, Vol. 97, 616–624.
- Chen L, Remondetto G.E, Subirade M, 2006, Food protein-based materials as nutraceutical delivery systems, *Trends Food Sci. Technol*, Vol. 17, Nº5, 272–283.
- Chu L, Utada A.S, Shah R.K, Kim J.W, Weitz D.A, 2007, Controllable monodisperse multiple emulsions, *Angew. Chem. Int. Ed*, Vol. 46, 8970–8974.
- Dickinson E, Elverson D.J, Murray B.S, 1989, On the film-forming and emulsion-stabilizing properties of gum arabic: dilution and flocculation aspects, *Food Hydrocolloids*, Vol. 3, Nº. 2, 101–114.
- Deminiere B, Colin A, Calderon FL, Bibette J, 1998, Chapter 8: Lifetime and Destruction of Concentrated Emulsions Undergoing Coalescence, *Royal Chemistry Society*, Cambridge, 261-291.
- Driscoll D.F, 2009, Lipid injectable emulsions: pharmacopeial and safety issues, *Pharm. Res.*, Vol. 23, Nº9, 1959–1969.
- Espitia PJ, Fuenmayor CA, Otoni CG, 2019, Nanoemulsions: Synthesis, Characterization, and Application in Bio-Based Active Food Packaging, *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, Vol. 18, Nº 1, 264-285.
- Fani A, Fortuny R, Belloso O, 2017, Nanoemulsions as edible coatings, *Current Opinion in Food Science*, Vol. 15, 43–49.
- Fani A, Fortuny R, Belloso O, 2016, Nanostructured emulsions and nanolaminates for delivery of active ingredients: Improving food safety and functionality, *Trends in Food Science & Technology*, Vol. 60, 12–22.
- Fernández P, Valérie A, Rieger J, Kühnle A, 2004, Nanoemulsion formation by emulsion phase inversion, *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, Vol. 251, 56–58.
- Forgiarini A, Esquena J, Gonzalez C, Solans C, 2001, Formation of nano-emulsions by low-energy emulsification methods at constant temperature, *Langmuir*, Vol. 17, Nº7, 2076–2083.
- Fu Y, Sarkar P, Bhunia AK, Yao Y, 2016, Delivery systems of antimicrobial compounds to food *Trends in Food Science & Technology*, Vol. 57, 165–177.
- Ganta S, Sharma P, Paxton J.W, Baguley B.C, Garg S, 2010, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of chlorambucil delivered in long-circulating nanoemulsion, *J. Drug Target*, Vol. 18, Nº2, 125–133.
- Ghosh V, Saranya S, Mukherjee A, Chandrasekaran N, 2013, Cinnamon oil nanoemulsion formulation by ultrasonic emulsification: investigation of its bactericidal activity, *Journal of Nanoscience Nanotechnology*, Vol. 13, 114–122.
- Gutiérrez J, González C, Maestro A, Sole I, Pey C, Nolla J, 2008, Nano-emulsions: New applications and optimization of their preparation, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci*, Vol. 13, Nº4, 245–251.
- He W, Tan Y, Tian Z, Chen L, Hu F, Wu W, 2011, Food protein-stabilized nanoemulsions as potential delivery systems for poorly water-soluble drugs: preparation, in vitro

- characterization, and pharmacokinetics in rats, *Int. J. Nanomed*, Vol. 6, 521–533.
- Hessien M, Singh N, Kim C, Prouzet E, 2011, Stability and Tunability of O/W Nanoemulsions Prepared by Phase Inversion Composition, *Langmuir*, Vol. 27, 2299–23007.
- Heunemann P, Prévost S, Grillo I, Michelina C, Meyer J, Gradzielski M, 2011, Formation and structure of slightly anionically charged nanoemulsions obtained by the phase inversion concentration (PIC) method, *Soft Matter*, Vol. 7, 5697–5710.
- Holmberg K, Jhonsson B, Kronberg B, Lindman B, 2002, *Surfactants and Polymers in Aqueous Solution*. John Wiley & Sons, Ltd. Chap. 12 Surface Active Polymers, 261–276.
- Izquierdo P, Esquena J, Tadros Th.F, Dederen C, Feng J, Garcia M.J, Azemar N, Solans C, 2004, Phase Behavior and Nano-emulsion Formation by the Phase Inversion Temperature Method, *Langmuir*, Vol. 20, N°16, 6594–6598.
- Izquierdo P, Esquena J, Tadros Th.F, Dederen C, Garcia M.J, Azemar N, Solans C, 2002, Formation and Stability of Nano-Emulsions Prepared Using the Phase Inversion Temperature Method, *Langmuir*, Vol. 18, N°1, 26–30.
- Izquierdo P, Feng J, Esquena J, Tadros Th.F, Dederen C, Garcia M.J, Azemar N, Solans C, 2005, The influence of surfactant mixing ratio on nano-emulsion formation by the pit method, *J. Colloid Interf. Sci*, Vol. 285, N°1, 388–394.
- Jafari SM, McClements DJ, 2018, *Nanoemulsions: formulation, applications, and characterization*, Elsevier Inc, India.
- Joung HJ, Choi MJ, Kim JT, Park SH, Park HJ, Shin GH, 2016, Development of food-grade curcumin nanoemulsion and its potential application to food beverage system: antioxidant property and in vitro digestion, *Journal of Food Science*, Vol. 81, N°3, 745–753.
- Kah M, Hofmann T, 2014, Nanopesticide research: current trends and future priorities, *Environ. Int*, Vol. 63, 224–235.
- Kentish S, Wooster T.J, Ashokkumar M, Balachandran S, Mawson R, Simons L, 2007, The use of ultrasonics for nanoemulsion preparation, *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, Vol. 9, 170–175.
- Kookana R.S, Boxall A.B, Reeves P.T, Ashauer R, Beulke S, Chaudhry Q, Cornelis G, Fernandes T.F, Gan J, Kah M, Lynch I, Ranville J, Sinclair C, Spurgeon D, Tiede K, Van den Brink P.J, 2014, Nanopesticides: guiding principles for regulatory evaluation of environmental risks, *J. Agric. Food Chem*, Vol. 62, N°19, 4227–4240.
- Komaiko J, McClements DJ, 2014, Optimization of isothermal low-energy nanoemulsion formation: hydrocarbon oil, non-ionic surfactant, and water systems, *Journal of Colloid and Interface Science*, Vol. 425, 59–66.
- Koroleva M, Nagovitsina T, Yurtov E, 2018, Nanoemulsions stabilized by non-ionic surfactants: stability and degradation mechanisms. *Physical Chemistry Chemical Physics*, Vol. 20, No. 15, 10369–10377.
- Kumar S, Nehra M, Dilbaghia N, Marrazza G, Hassan A.A, Kim K.H, 2019, Nano-based smart pesticide formulations: Emerging opportunities for agriculture, *Journal of Controlled Release*, Vol. 294, 131–153.
- Kusumawati I, Indrayanto G, 2013, Natural antioxidants in cosmetics, *Studies in Natural Products Chemistry*, Elsevier Inc, India.
- Kwan A, Davidov-Padro G, 2018, Controlled release of flavor oil nanoemulsions encapsulated in filled soluble hydrogels, *Food Chem*, Vol. 250, 46–53.
- Lad V.N, Murthy Z.V.P, 2012, Enhancing the stability of oil-in-water emulsions emulsified by coconut milk protein with the application of acoustic cavitation, *Ind. Eng. Chem. Res*, Vol. 51, 4222–4229.
- Laouini A, Fessi H, Charcosset C, 2012, Membrane emulsification: a promising alternative for vitamin E encapsulation within nano-emulsion, *J. Memb. Sci*, Vol. 423–424, 85–96.
- Lau D, Jian W, Yu Z, Hui D, 2018, Nano-engineering of construction materials using molecular dynamics simulations: Prospects and challenges, *Composites Part B*, Vol. 143, 282–291.
- Lee K, Mattia D, 2013, Manufacturing of Nanoemulsions Using Nanoporous Anodized Alumina Membranes: Experimental Investigation and Process Modeling, *I&EC Research*, Vol. 52, 14866–14874.
- Lee SB, Garcia C, Hong SJ, Shin GH, Kim JT, 2019, Production of turmeric extract-loaded nanoemulsions at the laboratory-scale and pilot-scale: Comparison of processing conditions and properties, *J Food Eng*, Vol. 261, 125–132.
- Li M, Fogler H, 1978, Acoustic emulsification. Part 1. The instability of the oil-water interface to form the initial droplets, *Journal of Fluid Mechanics*, Vol. 88, N°3, 499–511.
- Li M, Fogler H, 1978, Acoustic emulsification. Part 2. The instability of the oil-water interface to form the initial droplets, *Journal of Fluid Mechanics*, Vol. 88, N°3, 513–528.
- Lips A, Campbell I.J, Pelan, E.G, 1991, *Aggregation Mechanisms in Food Colloids and the Role of Biopolymers*, Food Polymers, Gels and Colloids, E. Dickinson (Ed.), London: Royal Society of Chemistry, Paston Press, Vol. 1, 1–21.
- Liu W, Sun D, Li C, Liu Q, Xu J, 2006, Formation and stability of paraffin oil-in-water nano-emulsions prepared by the emulsion inversion point method, *Journal of Colloid and Interface Science*, Vol. 303, 557–563.
- Luttge R, 2016, *Nano- and Microfabrication for Industrial and Biomedical Applications*, Elsevier Inc, US.
- Maa Y, Hsu, C, 1999, Performance of sonication and microfluidization for liquid-liquid emulsification, *Pharmaceutical Development and Technology*, Vol. 4, N°3, 233–240.
- Martínez M, 2014, Formación y caracterización de emulsiones altamente concentradas de betún en agua, Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona, España.

- McClements D, 2009, Chapter 4: Biopolymers in Food Emulsions, *Modern Biopolymer Science*, Elsevier, 129-166.
- McClements D, 2012, Nanoemulsions versus microemulsions: Terminology, differences, and similarities, *Soft Matter*. Vol. 8, No. 6, 1719-1729.
- McClements D, 2015, Food emulsions, principles, practices and techniques, Tercera Edn. Taylor & Francis Group LLC, Boca Raton.
- Mitri K, Vauthier C, Huang N, Menas A, Lefebvre C, Anselmi C, Stambouli M, Rosilio V, Vachon J, Bouchemal K, 2012, Scale-up of Nanoemulsion Produced by Emulsification and Solvent Diffusion, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 101, N°11, 4240-4247.
- Möller M, Eberle U, Hermann A, Moch K., Stratmann B, 2009, Nanotechnology in the food sector, TA-SWISS, Zürich.
- Morales D, Gutiérrez J, García M.J, Solans C, 2003, A Study of the Relation between Bicontinuous Microemulsions and Oil/Water Nano-emulsion Formation, *Langmuir*, Vol. 19, N°18, 7196-7200.
- Morales D, Solans C, Gutiérrez J, García M.J, Olsson U, 2006, Oil/Water Droplet Formation by Temperature Change in the Water/C₁₆E₆/Mineral Oil System, *Langmuir*, Vol. 22, 3014-3020.
- Nakashima T, Shimizu M, Kukizaki M, 2000, Particle control of emulsion by membrane emulsification and its applications, *Adv. Drug Deliv*, Vol. 45, 47-56.
- Nakashima T, Shimizu M, Kukizaki M, 1992, Membrane emulsification by microporous glass, *Key Eng. Mater*, Vol. 61-62, 513-516.
- Oliveira MCK, Gonzalez G, 2006, Composição para remediação de solos e resíduos sólidos contaminados por hidrocarbonetos de alto peso molecular, Patent PI0605007-7.
- Oliveira PF, Spinelli LS, Mansur CRE, 2012, The Application of Nanoemulsions with Different Orange Oil Concentrations to Remediate Crude Oil-Contaminated Soil, *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, Vol. 12. No. 5, 4081-4087.
- Owen Biosciences Inc, 2015, Owen Biosciences, <https://owenbiosci.com/products.html>, Revisado el 25 de Abril de 2020.
- Panagiotou T, Fisher R, 2019, Production of Nanoemulsions at Relevant Industrial Rates: Innovate Scale Up Strategies, *TechConnect Briefs*, Vol. 2019, 111-114.
- Pey CM, Maestro A, Sole I, Gonzalez C, Solans C, Gutierrez JM, 2006, Optimization of nano-emulsions prepared by low-energy emulsification methods at constant temperature using a factorial design study, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, Vol. 288, 144-150.
- Pons R, Carrera I, Caelles J, Rouch J, Panizza P, 2003, Formation and properties of miniemulsions formed by microemulsions dilution, *Adv. Colloid Interf. Sci*, Vol. 106, 129-146.
- Prasad R, Bhattacharyya A, Nguyen Q.D, 2017, Nanotechnology in sustainable agriculture: Recent developments, challenges and perspectives, *Front. Microbiol*, Vol. 8, 1014.
- Pray L, Yaktine A, 2009, Nanotechnology in Food Products, National Academy of Sciences, US.
- Qian C, McClements DJ, 2011, Formation of nanoemulsions stabilized by model food-grade emulsifiers using high-pressure homogenization: factors affecting particle size, *Food Hydrocolloid*, Vol. 25, N°5, 1000-1008.
- Ramreddy S, Kandadi P, Veerabrahma K, 2012, Formulation and pharmacokinetics of diclofenac lipid nanoemulsions for parenteral application, *PDA J. Pharm. Sci. Technol*, Vol. 66, N°1, 28-37.
- Richards, W, 1929, The chemical effects of high frequency sound waves I. A study of emulsifying action. *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 51, 1724-1729.
- Roger K, Cabane B, Olsson U, 2010, Emulsification through Surfactant Hydration: The PIC Process Revisited, *Langmuir*, Vol. 27, N°2, 604-611.
- Saffarionpour S, 2019, Preparation of Food Flavor Nanoemulsions by High and Low-Energy Emulsification Approaches, *Food Engineering Reviews*, Vol. 11, N°4, 259-289.
- Salvia-Trujillo L, Soliva-Fortuny RC, Rojas-Graü MA, McClements DJ, Martín-Belloso O, 2017, Edible Nanoemulsions as Carriers of Active Ingredients: A Review, *Annual Review of Food Science and Technology*, Vol. 8, 439-466.
- Santana RC, Perrechil FA, Cunha RL (2013) High- and low energy emulsifications for food applications: a focus on process parameters, *Food Engineering Reviews*, Vol. 5, No. 2, 107-122.
- Schramm LL, 2000, *Surfactants: Fundamentals and Applications in the Petroleum Industry*, Cambridge University Press, Cambridge, 461-540.
- Schultz S, Wagner G, Urban K, Ulrich J, 2004, High-pressure homogenization as a process for emulsion formation, *Chem. Eng. Technol*, Vol. 27, N°4, 361-368.
- Sebaaly C, Greige-Gerges H, Agusti G, Fessi H, Charcosset C, 2015, Large-scale preparation of clove essential oil and eugenol-loaded liposomes using a membrane contactor and a pilot plant, *J. Liposome Res*, Vol. 26, N°2, 126-138.
- Sedaghat Doost A, Dewettinck K, Devlieghere F, Van der Meeren P, 2018, Influence of non-ionic emulsifier type on the stability of cinnamaldehyde nanoemulsions: a comparison of polysorbate 80 and hydrophobically modified inulin, *Food Chem*, Vol. 258, 237-244.
- Sekar G, Sugumar S, Kumar RSS, Shiny PJ, Mukherjee A, Chandrasekaran N, 2016, Active Compounds Encapsulated Nanoemulsion Systems and Their Application: A Review, *Journal of Bionanoscience*, Vol. 10, 435-443.
- Sessa M, Ferrari G, Donsi F, 2015, Novel edible coating containing essential oil nanoemulsions to prolong the shelf life of vegetable products, *Chemical Engineering Transactions*, Vol. 43, 55-60.

- Severino R, Ferrari G, Vu KD, Donsi F, Salmieri S, Lacroix M, 2015, Antimicrobial effects of modified chitosan based coating containing nanoemulsion of essential oils, modified atmosphere packaging and gamma irradiation against *Escherichia coli* O157:H7 and *Salmonella Typhimurium* on green beans, *Food Control*, Vol. 50, 215–222.
- Shegokar R, Singh K, Müller R, 2010, Production & stability of stavudine solid lipid nanoparticles-From lab to industrial scale, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 416, 461–470.
- Silva HD, Beldíková E, Poejo J, Abrunhosa L, Serra AT, Duarte CMM, Brányik T, Cerqueira MA, Pinheiro AC, Vicente AA, 2019, Evaluating the effect of chitosan layer on bioaccessibility and cellular uptake of curcumin nanoemulsions, *J Food Eng*, Vol. 243, 89–100.
- Silva H.D, Cerqueira M.A, Vicente A.A, 2012, Nanoemulsions for food applications: development and characterization, *Food Bioprocess. Technol*, Vol. 5, N°3, 854–867.
- Singh Y, Meher J.G, Raval K, Khan F.A, Chaurasia M, Jain NK, Chourasia M.K, 2017, Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery, *Journal of Controlled Release*, Vol. 252, 28–49.
- Singha S, Bhattacharya B, Basu S, 2016, *Process Technology of Nanoemulsions in Food Processing*, Elsevier Inc, India.
- Solans C, Izquierdo P, Nolla J, Azemar N, Garcia-Celma M, 2005, Nano-emulsions, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci*, Vol. 10, N°3, 102–110.
- Solans C, Solé I, 2012, Nano-emulsions: Formation by low-energy methods, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci*, Vol. 17, 246–254.
- Sole I, Maestro A, González C, Solans C, Gutiérrez J.M, 2006, Optimization of Nano-emulsion Preparation by Low-Energy Methods in an Ionic Surfactant System, *Langmuir*, Vol. 22, N°20, 8326–8332.
- Solé I, Solans C, Maestro A, González C, Gutiérrez J, 2012, Study of nano-emulsion formation by dilution of microemulsions, *Journal of Colloid and Interface Science*, Vol. 376, 133–139.
- Solé I, Pey C, Maestro A, González C, Porras M, Solans C, Gutiérrez J, 2010, Nano-emulsions prepared by the phase inversion composition method: Preparation variables and scale up, *Journal of Colloid and Interface Science*, Vol. 340, 417–423.
- Sonneville-Aubrun O, Babayan D, Bordeaux D, Lindner P, Rata G, Cabane B, 2008, Phase transition pathways for the production of 100 nmoil-in-water emulsions, *Physical Chemistry Chemical Physics*, Vol. 11, N°1, 101–110.
- Spizzirri U.G, Iemma F, Puoci F, Cirillo G, Curcio M, Parisi O.I, Picci N, 2009, Synthesis of antioxidant polymers by grafting of gallic acid and catechin on gelatin, *Biomacromolecules*, Vol. 10, 1923–1930.
- Sun B.J, Shum H.C, Holtze C, Weitz D.A, 2010, Microfluidic melt emulsification forencapsulation and release of actives, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, Vol. 2, N°12, 3411–3416.
- Tadros, T, Izquierdo P, Esquena J, Solans C, 2004, Formation and stability of nano-emulsions, *Advances in Colloid and Interface Science*, Vol. 108–109, 303–318.
- Tamilvanan S, 2009, Formulation of multifunctional oil-in-water nanosized emulsions for active and passive targeting of drugs to otherwise inaccessible internalorgans of the human body, *Int. J. Pharm*, Vol. 381, N°1, 62–76.
- Taylor P, 1998, Ostwald ripening in emulsions, *Adv. Colloid Interf. Sci*, Vol. 75, 107–163.
- Taylor P, Ottewill R.H, 1994, The formation and ageing rates of oil-in-water miniemulsions, *Colloids Surf. A*, Vol. 88, 303–316.
- Tran V.V, Nguyen T.B, Moon J.Y, Lee Y.C, 2019, Core-shell materials, lipid particles and nanoemulsions, for delivery of active anti-oxidants in cosmetics applications: challenges and development strategies, *Chemical Engineering Journal*, Vol. 368, 88–114.
- Vladislavljević G.Y, 2015, Structured microparticles with tailored properties produced by membrane emulsification, *Adv. Colloid Interface Sci*, Vol. 225, 53–87.
- Wooster TJ, GoldingM, Sanguansri P, 2008, Impact of oil type on nanoemulsion formation and Ostwald ripening stability, *Langmuir*, Vol. 24, N°22, 12758–12765.
- Yashwant S, 2016, *Nanomaterials Market Overview*, <https://www.alliedmarketresearch.com/nano-materials-market>, Revisado el 20 de abril de 2020.
- Yi J, Zhang Y, Liang R, Zhong F, Ma J, 2015, Beta-carotene chemical stability in nanoemulsions was improved by stabilized with beta-lactoglobulin–catechin conjugates through free radical method, *J. Agric. Food Chem*, Vol. 63, 297–303.
- Yildirim ST, 2015, Formulation, characterization and antimicrobial effect of cinnamon oil nanoemulsions, Master's Thesis, Middle East Technical University.
- Yildirim ST, Oztop MH, Soyer Y, 2017, Cinnamon oil nanoemulsions by spontaneous emulsification: formulation, characterization and antimicrobial activity, *LWT- Food Sci Technol*, Vol. 84, 122–128.
- Yu H, Huang Q, 2012, Improving the oral bioavailability of curcumin using novel organogel-based nanoemulsions, *J. Agric. Food Chem*, Vol. 60, N°21, 5373–5379.
- Yukuyama M.N, Ghisleni D.D.M, Pinto T.J.A, Bou-Chacra N.A, 2016, Nanoemulsion: process selection and application in cosmetics – a review, *Int. J. Cosmet. Sci*, Vol. 38, N°1, 13–24.

Recibido: 03 de febrero de 2020

Aceptado: 10 de julio de 2020

Pereira, Juan: *Dr. en Ciencias Aplicadas. Director del Laboratorio de Petróleo, Hidrocarburos y Derivados (PHD). Profesor Titular Universidad de Carabobo (Carabobo–Venezuela) y consultor industrial en fenómenos interfaciales.*

Martínez, Veronica: *Estudiante de Lic. en Química. Pasante en el Laboratorio de Petróleo, Hidrocarburos y Derivados (PHD). Universidad de Carabobo (Carabobo-Venezuela). Correo electrónico: martinezv553@gmail.com.*

Pereira Rojas, Juan: *Estudiante de Ing. en Química. Tesista en el Laboratorio de Petróleo, Hidrocarburos y Derivados (PHD). Universidad de Carabobo (Carabobo-Venezuela). Correo electrónico: pereirajuan899@gmail.com.*

Martínez, Lesbia: *Investigadora del Laboratorio de Petróleo, Hidrocarburos y Derivados (PHD). Universidad de Carabobo. Áreas de trabajo: síntesis y caracterización de materiales. (Carabobo-Venezuela). Correo electrónico: Ltloly@gmail.com.*

