

**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS AVANZADOS
DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**

UNIDAD QUERETARO

**“DESARROLLO DE FORMULACIONES DE NANOPLAGUICIDAS
PARA USO AGRÍCOLA”**

Tesis que presenta

I.Q. Vianney Díaz Blancas

para obtener el Grado de

Maestra en Ciencias

en la Especialidad de

Materiales

Director de la Tesis/codirectores de la Tesis:

Dr. J. Gabriel Luna Bárcenas

Santiago de Querétaro, Qro.

Enero 2015

**CINVESTAV
IPN
ADQUISICION
LIBROS**

CLASIF.:	00-00241
ADQUIE.:	70-256-321
FECHA:	08-Septiembre-2015
PROCED.:	70-2015
	\$

ID: 223891 - 1001



AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el otorgamiento de la beca para realizar mis estudios de maestría.

Al Centro de Investigación y Estudios Avanzados (CINVESTAV, Unidad Querétaro) por la formación académica que recibí.

Al Dr. Gabriel Luna Bárcenas, por permitirme formar parte de su grupo de trabajo, por sus observaciones, sus consejos y por apoyarme a través del proyecto industrial de VELSIMEX, a quienes agradezco también la ayuda económica al término de la beca CONACYT.

A la Dra. Erika Padilla Ortega por ser guía, por su paciencia y por la infinidad de horas que pasó tratando de entender mis escritos, mejorando mis conceptos y escuchando mis dudas, por ayudarme a conservar el ánimo y entender muchas cosas, muchos detalles, por permitirme desarrollar un estilo y respetar mis ideas.

A Araceli Mauricio, quien conserva siempre el orden y las buenas prácticas de laboratorio. Por el espacio que me dio para desarrollar la parte experimental de la tesis y por sus múltiples consejos para mejorar mi formación, gracias Chely.

A Luz Ma. Reyna Avilés y al Dr. Juan Pérez, por permitirme usar equipos de caracterización de su laboratorio, por capacitarme en su uso y por los consejos y observaciones.

Al Dr. Gerónimo Arámbula, por dar autorización para poder usar equipo, espacio y reactivos en su laboratorio, en especial a Juan Veles y Verito por la paciencia, la instrucción y los consejos.

A Raquel Bortolini, Melissa Olvera y Eri que son un excelente equipo de trabajo y sobre todo maravillosas amigas, sin las cuales



este proyecto no habría podido desarrollarse tan detalladamente. Gracias por tantos momentos agradables, por su apoyo incondicional, por las risas y tan buenos recuerdos que me llevo del laboratorio 14 ¡las quiero mucho chicas!

A mis padres y hermanitas, que nunca escatiman recursos ni tiempo para apoyar la realización de mis sueños y proyectos, a ellos gracias desde siempre, desde lo más profundo de mi ser ¡los amo!

A mis amigos y compañeros de la maestría, con quienes viví esta etapa y quienes me ayudaron a entender y superar muchos retos, tanto intelectuales como personales. En especial por tanto apoyo y cariño les agradezco a Dav, Aime y Aura. Gracias muchachos, no tengo palabras para expresar tanto cariño y agradecimiento, son bendición en mi vida, gracias por ser.



ÍNDICE DE CONTENIDO GENERAL

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE TABLAS

RESUMEN

ABSTRACT

CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN 1

CAPÍTULO 2 MARCO TEÓRICO 3

2.1 Plaguicidas..... 3

2.2 Fungicidas..... 5

2.3 Tebuconazol..... 6

2.4 Residuos y aspectos ambientales del tebuconazol..... 8

2.5 Formulaciones..... 10

2.6 Emulsiones..... 13

2.7 Estabilidad de las Emulsiones..... 13

2.8 Surfactantes 17

2.9 Tipo de Emulsiones..... 24

2.10 Microemulsiones 26

2.11 Nanoemulsiones 26

2.12 Métodos de obtención de las Nanoemulsiones..... 27

2.13 Antecedentes bibliográficos de Nanoemulsiones en plaguicidas 31

CAPÍTULO 3 REACTIVOS Y EQUIPOS..... 35

3.1 Reactivos y Equipos..... 35



3.2 Fase oleosa.....	36
3.3 Sistema para la síntesis de las Microemulsiones.....	38
CAPÍTULO 4 METODOLOGÍA EXPERIMENTAL	39
4.1 Diagramas de fases	39
4.2 Preparación de las Nanoemulsiones.....	41
4.3 Determinación del tamaño de gota	45
4.4 Determinación de la tensión superficial.....	49
CAPÍTULO 5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	55
5.1 Concentración Micelar Crítica (CMC).....	55
5.2 Diagramas de fase	57
5.3 Nanoemulsiones	71
5.3.1 Sistemas con Tween 80.....	71
5.3.2 Sistemas con PluronicF127	83
5.3.3 Sistemas con AgniqueBL9754.....	88
5.3.4 Comparativo de los surfactantes Tween80, PluronicF127 y AgniqueBL9754	96
CAPÍTULO 6 CONCLUSIONES	99
REFERENCIAS	
ANEXO A	

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2.1 Acción del fungicida de contacto.....	6
Figura 2.2 Acción del fungicida sistémico.....	6
Figura 2.3 Estructura química del tebuconazol.....	7
Figura 2.4 Estructura química del Tbz y algunos derivados de su fotodegradación.	8
Figura 2.5 Fenómenos que afectan la estabilidad de las emulsiones	15
Figura 2.6 Materiales que generan estabilidad en una emulsión.....	17
Figura 2.7 Ejemplos de estructuras químicas de surfactantes.....	18
Figura 2.8 Identificación de la CMC en una solución.....	19
Figura 2.9 Configuraciones micelares típicas	19
Figura 2.10 Ejemplos de los tipos de surfactantes con base en su carga electrostática.....	22
Figura 2.11 Estructura química del Tween 80®	23
Figura 2.12 Estructura química del Pluronic F127®	24
Figura 2.13. Emulsiones simples de O/W y W/O	25
Figura 2.14. Equipos de homogeneización de alta presión	28
Figura 2.15 Método de temperatura de inversión de fases (PIT) para formar nanoemulsiones (NE's)	29
Figura 2.16 Método de Inversión de fases por composición (PIC)	30
Figura 3.1. Elaboración de la FO _{15,4}	37
Figura 3.2. Material y Equipo empleado para elaborar NE's.....	37
Figura 4.1 Puntos experimentales en el diagrama de fases.....	40
Figura 4.2 Composición de los experimentos para NE's.....	42
Figura 4.3 Elaboración de las ME's.....	43
Figura 4.4 Elaboración de las NE's.....	44
Figura 4.5 Equipo de DLS, Zeta Sizer Nano-S.....	45
Figura 4.6 Movimiento Browniano (a), radio hidrodinámico (b)	46
Figura 4.7 Curvas de correlación.....	47
Figura 4.8 Esquema del funcionamiento del equipo de DLS.....	47



Figura 4.9 Muestra de NE para DLS.....	47
Figura 4.10 Tensiómetro Sigma 703.....	49
Figura 4.11 Interfases entre dos fluidos a) Interfase plana y b) Interfase con curvatura.....	51
Figura 4.12. Anillo de Nouy para determinación de la γ	52
Figura 4.13 Esquema del equipo empleado para determinar la γ	53
Figura 5.1 CMC de los surfactantes no iónicos a) TW80 y b) F127. T=25°C...	56
Figura 5.2 CMC del surfactante aniónico AG54. T=25°C.....	57
Figura 5.3 Diagrama de fase del sistema FO1 _{5,4} //Tween80//FA, T=25°C.....	59
Figura 5.4 Diagrama de fase del sistema FO1//Tween80//FA, T=25°C.....	59
Figura 5.5 Diagrama de fases del sistema FO1 _{5,4} //F127//FA, T=25°C.....	61
Figura 5.6 Diagrama de fases del sistema FO1//F127//FA, T=25°C.....	61
Figura 5.7 Diagrama de fases del sistema FO1 _{5,4} //AG54//FA a 25°C.....	63
Figura 5.8 Diagrama de fases del sistema FO1//AG54//FA a 25°C.....	63
Figura 5.9 Diagrama de fases del sistema FO2 _{5,4} //TW80//FA, T=25°C.....	65
Figura 5.10 Diagrama de fases del sistema FO2//TW80//FA a T=25°C.....	65
Figura 5.11 Diagrama de fases del sistema FO2 _{5,4} //F127//FA a T=25°C.....	67
Figura 5.12 Diagrama de fases del sistema FO2//F127//FA a T=25°C.....	68
Figura 5.13 Diagrama de fases del sistema FO2 _{5,4} //AG54//FA a T=25°C.....	69
Figura 5.14 Diagrama de fases del sistema FO2//AG54//FA a T=25°C.....	69
Figura 5.15 Tamaño de gota en función de a)%FA y b)RO/S en el sistema FO1 _{5,4} //TW80//FA, T=25°C.....	72
Figura 5.16 Estructuras químicas e interacciones del sistema con FO1 y TW80.....	73
Figura 5.17 Micela correspondiente al sistema FO1 _{5,4} //TW80//FA.....	74
Figura 5.18 Tamaño de gota en función de a)%FA y b) RO/S, del sistema FO2 _{5,4} //TW80//FA, T=25°C.....	75
Figura 5.19 Micela del sistema FO2 _{5,4} //TW80//FA.....	76
Figura 5.20 Tamaño de gota en función del a)%FA y b)RO/S en el sistema FO2 ₂₅ //TW80//FA y los sistemas con 25%Tbz (E) en ME, T=25°C.....	78



Figura 5.21 Tensión superficial de los sistemas con surfactante Tween 80, T=25°C.	80
Figura 5.22 Cinéticas de evolución de estabilidad del tamaño de gota del sistema FO1 _{5,4} //TW80//FA, T=25°C. Para los experimentos #27 y #34.....	80
Figura 5.23 Cinéticas de evolución estabilidad del tamaño de gota del sistema FO2 _{5,4} //TW80//FA, T=25°C. Para los experimentos #41, #45 y #46.....	81
Figura 5.24 Formación de agregados en las NE's	82
Figura 5.25 Cinéticas de evolución de estabilidad del tamaño de gota del sistema FO2 ₂₅ //TW80//FA, experimento # 45 y cinética de la E6, T=25°C.	83
Figura 5.27 Micela del sistema FO1 _{5,4} //F127//FA	86
Figura 5.26 Tamaño de gota en función del a)%FA y b)RO/S en el sistema FO15.4//F127//FA, T=25°C.....	85
Figura 5.28 Tensión superficial de los sistemas con surfactante F127, T=25°C.	87
Figura 5.29 Cinéticas de evolución de estabilidad del sistema FO1 _{5,4} //F127//FA, T=25°C. Para los experimentos #27 y #34.	87
Figura 5.30 Tamaño de gota en función de a)%FA y b)RO/S en el sistema FO15.4//AG54//FA, T=25°C.....	89
Figura 5.31 Micelas de AG54.....	90
Figura 5.32 Tamaño de gota en función de a)%FA y b) RO/S, del sistema FO2 _{5,4} //AG54//FA, T=25°C.....	91
Figura 5.33 Tamaño de gota en función del a)%FA y b)RO/S en el sistema FO2 ₂₅ //AG54//FA y los sistemas con 25%Tbz (E) en ME, T=25°C.....	93
Figura 5.34 Tensión superficial de los sistemas con surfactante AG54, T=25°C.....	94
Figura 5.35 Cinéticas evolución de estabilidad del tamaño de gota del sistema FO1 _{5,4} //AG54//FA, T=25°C.....	95
Figura 5.36 Cinéticas de evolución de estabilidad del tamaño de gota del sistema FO2 _{5,4} //AG54//FA, FO225//AG54//FA, y E con FO2, T=25°C.....	95





ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 2.1. Formulaciones de los plaguicidas.....	10
Tabla 2.2 Características de las emulsiones y microemulsiones.....	25
Tabla 3.1. Información comercial de los reactivos y soluciones.	34
Tabla 3.2. Características de los instrumentos y equipo analítico.....	35
Tabla 3.3. Equipo de caracterización.....	36
Tabla 3.4. Composición de las Fases oleosas de estudio.	36
Tabla 4.1 Composición de los experimentos en los diagramas de fases.....	41
Tabla 4.2 Condiciones experimentales para las NE's.	42
Tabla 4.3 Sistemas para la formación de ME's precursoras.....	43
Tabla 4.4 ME's con 25% <i>m</i> de IA.....	44
Tabla 5.1 CMC de los surfactantes a T=25°C.....	55



RESUMEN

La nanotecnología se está convirtiendo en una pieza importante en el desarrollo económico, ya que ofrece el potencial de mejorar diversos productos, entre ellos los utilizados en el sector agrícola. Una alta demanda de productos alternativos en forma de nanoformulaciones para propósitos plaguicidas está siendo estudiada, esto debido al hecho de que los ingredientes activos (IA) tienen solubilidad limitada en el agua y por lo tanto requieren el uso de grandes cantidades de codisolventes orgánicos volátiles (COV) para su aplicación en el campo. En este trabajo, se preparan nanoemulsiones (NE's) de un fungicida insoluble en agua, dicho fungicida es el tebuconazol (Tbz). Se empleó un método denominado de bajo consumo de energía el cual aplica inversión de fase por composición (PIC).

Primero, una microemulsión (ME) fue preparada usando dos fases orgánicas distintas: parafina y acetona/glicerol. Además se usaron tres surfactantes comerciales (Tween 80, TW80 y Pluronic F127, F127; ambos surfactantes no iónicos y Agnique BL9754, AG54, que es una mezcla de surfactantes no iónicos y un aniónico) y agua en la formulación. Seguido, todas las fases orgánicas se mezclaron con una determinada composición y adición de agua, 3 mL/s, a 40°C, para preparar la ME. A continuación, la ME fue sometida a una gran dilución con agua para generar una NE aceite en agua (O / W); su tamaño medio de la gotita y distribución se determinaron mediante dispersión dinámica de luz (DLS). Se investigó la existencia de un óptimo en la relación fase orgánica/surfactante ($R_{O/S}$) y su influencia sobre la distribución del tamaño de gota y estabilidad. Las formulaciones para los sistemas de glicerol-acetona-Tbz//TW80 (o F127) // agua exhibieron tamaños de gota de 10 nm (en el caso T80) a 30 nm (en el sistema F127). Por el contrario, los sistemas parafina-Tbz // TW80 (o AG54)// agua exhibieron tamaños más grandes de gota: 150 nm (TW80) y 250 nm (AG54). Estos resultados sugieren que cuando $R_{O/S}$ aumenta, el tamaño de la gota media también aumenta de forma independiente del contenido de agua. Los estudios preliminares de cultivos de campo muestran que la eficacia de la AI se mantiene



en las nanoformulaciones cuando se compara con las emulsiones tradicionales. En resumen, se presenta un método de bajo consumo de energía y con potencialmente para ayudar a reducir la concentración de IA, manteniendo la eficacia del mismo.



ABSTRACT

Nanotechnology is becoming a driving force for economical development; it has recently offered the potential to improve several products used in agriculture. A high demand of alternative nanoformulations for plaguicide purposes is due to the fact that active ingredients (AI) of many conventional formulations have limited water solubility and thus require the use of large amounts of volatile organic cosolvents (VOCs) for their application in the field. In this work, nanoemulsions of a water insoluble fungicide (Tebuconazol, Tbz) were prepared. A low-energy and simple emulsification method, namely Phase Inversion Composition (PIC) was employed. First, emulsions were prepared by using two organics phases: paraffin and acetone-glycerol. Additionally, the use of commercial surfactants (Tween 80, TW80 and Pluronic F127, F127; both nonionic surfactants, and Agnique BL9754, an anionic surfactant) and water were employed in nanoformulations. Secondly, all organic phases were mixed at a fixed composition at 40°C with the addition of water @ 3mL/min to prepare a microemulsion (ME). Next, the ME was subjected to a large dilution into water to generate an Oil-in-Water (O/W) nanoemulsion; their mean droplet size and distribution were determined by dynamic light scattering (DLS). We have investigated the existence of an optimum organic phase-to-surfactant ratio ($R_{O/S}$) and its influence on the droplet size distribution and stability. An $R_{O/S}$ range was investigated for the system glycerol/acetone/Tbz-water/TW80 and the one containing F127 (10:1), and paraffin/Tbz-water/F127 (or TW80) system (12:1). Formulations for the glycerol/acetone/Tbz-water/TW80 (or F127) systems exhibited mean drop sizes from 10 nm (in the T80 case) to 30 nm (in the F127 system). Conversely, the paraffin-Tbz/water/TW80 (or AG54) systems exhibited larger mean droplet sizes: 150 nm (TW80) and 250 nm (AG54). These results suggest that when the $R_{O/S}$ increases, the mean drop size also increases independently of water content. Preliminary crop field studies show that the effectiveness of the AI is maintained in the nanoformulations when compared with the traditional emulsions. In summary, we report a potentially low-energy and



simple synthesis strategy to help reduce AI concentration while keeping the AI effectiveness.



CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN

La agricultura es una de las actividades primarias que ha desarrollado el hombre para transformar o explotar las riquezas naturales con la finalidad, inicialmente, de cubrir necesidades alimentarias. Debido al aumento de la demanda de materias primas y la entrada de nuevas aplicaciones como los biocombustibles, el sector agrícola es cada vez más competitivo (González y Castañeda, 2008), por lo que en los últimos años el estudio de tecnologías en ésta área ha ido en aumento. La Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OECD, por sus siglas en inglés y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) reportan que la producción agrícola mundial crecerá un 1.5 % al año de promedio durante la próxima década, en comparación con el crecimiento anual del 2.1 % entre 2003 y 2012; una reducida expansión de las tierras agrícolas, el alza de los costos de producción, la creciente escasez de recursos y el aumento de las presiones ambientales son los principales factores detrás de esta tendencia (OECD-FAO, 2013).

Una de las prácticas más comunes en la agricultura es el uso de plaguicidas. La función de los plaguicidas es la protección de los cultivos a diversas plagas, lo cual tiene como beneficio la obtención de mayores rendimientos. En México se han usado plaguicidas agrícolas desde fines del Siglo XIX, específicamente en el año 1948 se inició la aplicación intensiva de plaguicidas sintéticos como el Dicloro Difenil Tricloroetano (DDT) y posteriormente se usaron otros como los denominados organoclorados, organofosforados, carbamatos, entre otros (Albert, 2005). En muchas situaciones la rentabilidad y productividad de un cultivo sólo se puede alcanzar mediante el uso de plaguicidas (Yanggen et al., 2003), por ello el campo de investigación del desarrollo de nuevas formulaciones para la protección de plantas es muy activo.

Atendiendo la importancia del desarrollo de plaguicidas, se espera un incremento a nivel mundial en las formulaciones de éstos; potencias como China y otros países asiáticos ya han comenzado el reto implementando investigación en



rubros de nanotecnología (Ditta, 2012). El uso de nanoplaguicidas en la agricultura presenta las ventajas siguientes: reducción de costos, incremento de la eficiencia mediante la liberación controlada, evita la degradación prematura del ingrediente activo (IA) y ayuda a minimizar o en algunos casos a erradicar problemas debidos a la baja solubilidad en agua de los plaguicidas orgánicos, lo que complica su aplicación en medios acuosos. En México es necesario desarrollar tecnologías en formulaciones a nivel nano de plaguicidas que permitan entre otros objetivos disminuir las dosis de ingrediente activo (IA) en cultivos y con ello minimizar el impacto negativo al ambiente.

De los plaguicidas más empleados en el campo agrícola se encuentran los fungicidas, debido a que los hongos son de fácil propagación en una plantación y atacan cualquier parte de ésta. Además, los fungicidas pueden distribuirse a través de la lluvia cuando salpica las hojas con la tierra, o bien ser llevados por el viento de una planta a otra. El tebuconazol (Tbz) es un fungicida ampliamente usado, cuyo uso está autorizado en México a pesar de estar incluido en la lista internacional de plaguicidas altamente peligrosos que elabora la Red Internacional de Acción Pesticida (PANI, por sus siglas en inglés). En México el Tbz cuenta con más de once registros comerciales autorizados para ocho empresas; el riesgo de las formulaciones actuales de éste IA es que las formulaciones suelen ser más tóxicas que el Tbz por sí solo, ya que los elementos considerados inertes en la formulación son también dañinos al ambiente (Bejarano, 2014).

Por todo lo anterior, la presente tesis pretende desarrollar formulaciones, del tipo nanoemulsiones (NE), empleando como IA el Tbz. Se evaluará la aplicación de componentes inertes que funjan como vehículo para el IA y se estudiará el efecto de la relación Fase orgánica/Surfactante/Agua en el tamaño de gota del producto final.



CAPÍTULO 2 MARCO TEÓRICO

2.1 Plaguicidas

En la agricultura moderna el uso de plaguicidas ocupa un rol muy importante ya que en muchos casos la aplicación de estos agroquímicos es imprescindible, porque si no fuera así, se ha estimado que anualmente se pierde aproximadamente la tercera parte de las cosechas mundiales de alimentos por plagas (Luko et al., 1991). La finalidad principal de los plaguicidas es mejorar la rentabilidad y niveles de producción en el campo (Such et al., 2006). La FAO define un plaguicida como sustancia química o mezcla de sustancias que se usa para prevenir o controlar plantas o animales indeseables y en general organismos vivos que causan daños y pérdidas económicas considerables en los cultivos (Morell y Hernández, 2000). Otra forma de definirse a los plaguicidas es como aquellas sustancias destinadas a utilizarse como regulador del crecimiento de plagas, es decir, organismos tales como maleza, insectos, hongos, parásitos, virus y/o bacterias (Morel y Candela, 1998).

Los plaguicidas son sustancias que a pesar de ser necesarias para la producción, presentan una elevada toxicidad, ya que no sólo actúan en el organismo blanco sino también en otros seres vivos, incluyendo al ser humano y pueden llegar a afectar al medio ambiente. Es por esto que se deben identificar y conocer las ventajas y desventajas de éstos (Luko et al., 1991):

Ventajas

- Tienen efectos casi inmediatos sobre las plagas.
- La mayoría se pueden conseguir comercialmente.
- No se requieren equipos sofisticados, ni técnicas complejas para su aplicación.
- El productor decide el tiempo para la aplicación.

Desventajas

- Surgimiento de resistencia en nuevas plagas.



- Eliminación de polinizadores.
- Eliminación de enemigos naturales, es decir especies que también pueden combatir a las plagas (especies no blanco).
- Intoxicación del personal que lo aplica o que entran en contacto.
- Intoxicación de los consumidores de los productos del campo (por residuos de los químicos en los alimentos).
- Problemas comerciales, derivados de la calidad de los productos que se exportan en países con normatividades más exigentes y técnicas de detección más sensibles en cuanto al tipo de agroquímicos presentes como residuos.

Una forma general de clasificar a los plaguicidas es en tres grandes grupos de acuerdo al blanco, es decir a la plaga que tienen por objetivo, y a su vez se pueden subdividir según su estructura química (Botello et al., 2005 y Pauletti 1999):

El primero son los *Insecticidas* y *acaricidas* los cuales están destinados a combatir la existencia de insectos y ácaros tales como moscas, mosquitos y garrapatas. Dentro de este grupo de acuerdo a sus características químicas el tipo de plaguicidas más empleados son: organoclorados (DDT y lindano), organofosforados (Ésteres fosfóricos, ésteres tiofosfóricos, ámidas de ácido orto y piro fosfórico), organosulfurados (tetradifon y clorfenson) y carbamatos (carbaril, aldicarb y dimitan).

El segundo grupo son los *Herbicidas* los que tienen como blancos la maleza que invade los campos de cultivo. Según su naturaleza química se pueden encontrar dos grupos: inorgánicos (sulfamato amónico y boratos) y orgánicos (propanil, diuron, linuron, triazinas, triazoles y paraquat).

Los *Fungicidas* son el tercer grupo de plaguicidas y éstos impiden y/o eliminan el crecimiento de hongos y mohos que mellan el crecimiento de las plantas (Pauletti 1999). Se pueden encontrar del tipo organometálicos (maneb, mancozeb, pentaclorofenol, captán y captatol), organomercuriales, orgánicos (bensulide, tiabendazol, tebuconazol, cloranilo y tiofanato) e inorgánicos (caldo de bordelés, sulfato de cobre y mercurio).



2.2 Fungicidas

Los fungicidas son ampliamente usados en la industria agrícola, ya que éstos son aplicados en diversas etapas, desde la protección de semillas durante el almacenamiento, transporte y germinación, hasta la protección de las plantaciones y de las plantas que han de transportarse y/o comercializarse (Cojucaru y Villegas, 1993). Su función es impedir y/o eliminar el crecimiento de hongos y mohos que pudieran afectar el desarrollo de las plantas (Pauletti 1999).

Los fungicidas deben tener las características de baja fitotoxicidad, es decir que no afecten a los vegetales, plantas o semillas y ser fungitóxicos dentro de la espora fungosa antes de que ésta penetre la planta. Además, deben tener la capacidad de penetrar la espora y con ello alcanzar el sitio efectivo de acción, siempre manteniendo una buena adherencia a la planta y resistencia a las condiciones ambientales (Pauletti 1999). De acuerdo al modo de acción los fungicidas pueden clasificarse en dos grupos: fungicidas de contacto o no sistémicos y sistémicos (Bazán et al., 2002 y Pérez y Forbes, 2014).

El modo de acción de los fungicidas de *contacto* (ver Figura 2.1) es afectando el blanco en la estructura superficial de la planta, actuando en las fases de germinación y penetración del patógeno. La finalidad de esto es que una vez que el blanco ha ingresado a la estructura interna de la planta éste ya no ejerza ningún efecto sobre ella. Al emplear este tipo de fungicidas es importante mantener una capa apropiada del fungicida en el follaje, es decir garantizar su permanencia en las hojas de las plantas. Son comúnmente llamados como fungicidas protectores, preventivos, residuales o no sistémicos.

Como respuesta a las etapas posteriores a la penetración del hongo en la planta, se desarrollaron cerca del año 1970 los fungicidas *sistémicos* o curativos. Este tipo de fungicida penetra la planta y se moviliza translaminariamente, es decir del lado superior de la hoja al lado inferior (pero no de hoja a hoja), tipo también puede mobilizarse a toda la planta a través del follaje y/o las raíces. A diferencia de los fungicidas de contacto la aplicación de éstos no debe excederse 4 veces en una sola temporada, ya que al penetrar la planta presenta permanencia y



efectividad prolongada en el sistema vegetal. Generalmente son de mayor costo que los fungicidas de contacto y pueden provocar la resistencia de los patógenos al emplearse de manera inadecuada. En la Figura 2.2 se esquematiza el modo de acción de estos fungicidas.

Uno de los fungicidas sistémicos mayormente usados en el campo es el tebuconazol, cuya aplicación va desde plantas ornamentales, plantaciones de cebada, chile, jitomate, plátano, soya, trigo, entre otros, por lo que su valor comercial es de gran importancia.



Figura 2.1 Acción del fungicida de contacto.



Figura 2.2 Acción del fungicida sistémico.

2.3 Tebuconazol

El tebuconazol (Tbz) es un fungicida de uso agrícola de acción preventiva y curativa. Pertenece al grupo químico de los triazoles, su acción sistémica le permite ser absorbido a través de las hojas y raíces de las plantas y es de amplio espectro fungicida. El Tbz actúa como inhibidor de la síntesis de ergosterol, que es un componente lipídico de la membrana celular de los hongos y microorganismos, impidiendo la formación de las paredes celulares de los patógenos, lo que frena el



crecimiento del tubo germinativo, los haustorios y demás órganos de fijación (DROKASA.,2014 y Marrs y Ballantyne, 2004). También se puede usar como desinfectante de semillas, para este caso es bastante eficiente contra diversas formas de carbón y la roya de los cereales. Su empleo está registrado en 40 países para 53 cultivos (Bejarano, 2014). La formulación típica comercial de éste fungicida es emulsión aceite en agua con concentraciones del IA del 25% m/m.

Químicamente el Tbz es nombrado, siguiendo la IUPAC, (RS)-1-p-clorofenil-4,4-dimetil-3-(1H-1, 2, 4-triazol-1-ilmetil) pentan-3-ol, de fórmula química $C_{16}H_{22}ClN_3O$ y de estructura química según se muestra en la Figura 2.3 (Fernández y Togores, 2011, DROKASA, 2014 Marrs y Ballantyne, 2004, Singh et al., 2014).

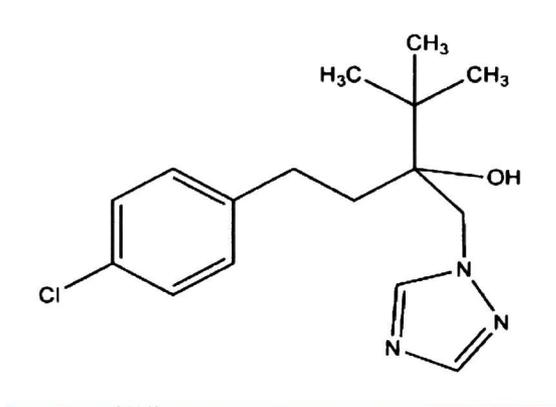


Figura 2.3 Estructura química del tebuconazol (Tbz).

Algunas de las características físicas del Tbz son (Fernández y Togores, 2011, DROKASA, 2014, Marrs y Ballantyne, 2004, Singh et al., 2014):

- Aspecto físico: cristales de color amarillo o blanco
- Peso molecular: 307.8 g/mol
- Densidad: 1.249 g/cm³ (a 20 °C)
- Punto de fusión: 105°C
- Solubilidad (mg/L a 25°C): en agua, 32; Cloruro de metileno, 200000; n-Hexano, 80; Tolueno, 57000; Octanol, 96000; acetona >200 000.
- Presión de vapor 1.7×10^{-3} mPa a 20 °C.



2.4 Residuos y aspectos ambientales del tebuconazol

El Tbz es un compuesto sensible a la luz solar, lo que representa un problema ambiental, ya que en caso de fotodegradación en medio acuoso, los productos de degradación son principalmente CO_2 , H_2O , HWG 2062 y un derivado butirato del Tbz (HWG 2443) y éstos dos últimos compuestos son altamente inestables y reactivos, considerados aún más tóxicos que el Tbz (estructuras mostradas en la Figura 2.4).

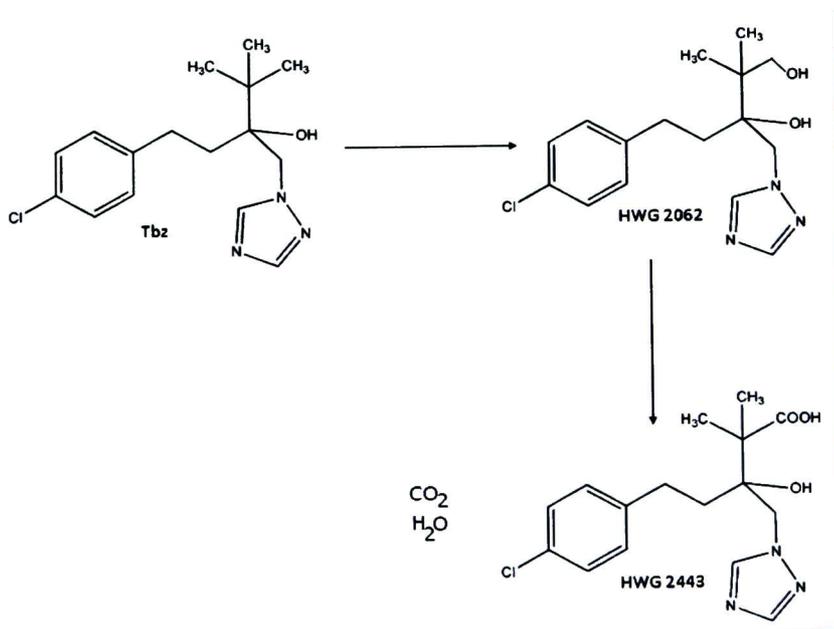


Figura 2.4 Estructura química del Tbz y algunos derivados de su fotodegradación.

En el suelo, o por asimilación en animales o plantas, se asocian diferentes productos tales como el 1, 2, 4, triazol, el derivado alcohólico tert-butilo del Tbz (HWG 2061), el conjugado glucurónico del HWG 2061 y el HWG2443 (Alonso, 2011 y Fernández y Togores, 2011). El Tbz presenta una vida media de 28 días en condiciones aeróbicas y en agua y desde 40 a 128 días en suelo (Bernal, 2009). Dependiendo de la movilidad que presenten los plaguicidas en suelos hacia aguas subterráneas, se pueden definir como lixiviable o no lixiviable. Para medir esta propiedad existen diferentes indicadores, uno de ellos es el índice de GUS



(Groundwater Ubiquity Score), el cual es función del tiempo de vida media y el coeficiente de absorción en aguas subterráneas y de la solubilidad en aguas superficiales. El valor del índice GUS para plaguicidas lixiviables es >2.8 y para los no lixiviables es $GUS < 1.8$ (Morell y Hernández, 2000).

El Tbz presenta un índice de GUS de 2.3, es decir, muestra un potencial de lixiviación hacia aguas subterráneas moderado. Además, la adsorción al suelo de este fungicida es moderada, ya que es persistente y cuenta con una constante de adsorción K_{oc} entre 803 y 1251 mL/g (Bernal, 2009).

Según estudios realizados en metabolismos de animales tales como cabras, ratas y pollos, se ha reportado la presencia de Tbz y sus derivados acumulados en hígado, grasa, músculos, huevos (en el caso de las gallinas ponedoras) y leche (en cabras) (FAO y OMS). Asimismo, en alimentos de consumo humano y animal como vegetales, frutos y plantas se ha detectado que éstos retienen al fungicida y sus productos derivados. De forma general, el Tbz es absorbido y metabolizado por las plantas y hay traslación del mismo y sus residuos a las frutas semillas y raíces (Fernández y Togores, 2011). En seres humanos se estima que la ingestión diaria admisible sin provocar efectos tóxicos, es 0-0.03mg/Kg, en otros mamíferos se han realizado estudios, reportándose un máximo de hasta 10mg/Kg como dosis letal media. El Tbz está autorizado para su empleo en México en concentraciones de hasta el 25% de IA en concentrados emulsionables, a pesar de que éste se encuentra en la lista de los plaguicidas altamente peligrosos reportada por la *Pesticide Action Network International*. En la actualidad no existe una norma ambiental que restrinja la aplicación de éstos, sin embargo, en algunos casos se limita la concentración de plaguicidas en el producto final y ésta varía de acuerdo al producto. Por ejemplo, en el caso del cultivo de manzanas la legislación de la Unión Europea establece un máximo de 1 mg/L de residuo de Tbz, mientras que la EPA (Environmental Protection Agency) establece en su código electrónico de regulación federal, un máximo permisible de 0.05 mg/L.



2.5 Formulaciones

Con la finalidad de minimizar riesgos en el transporte y aplicación de los plaguicidas, la industria agroquímica suele presentar éstos en formulaciones. De forma general, las formulaciones tienen como objetivo evitar la fototoxicidad, favorecer la aplicación, facilitar la penetración y la eficiencia del IA en el organismo blanco y hacerlos comercialmente más atractivos (Morel y Candela, 1998). Las formulaciones típicas de los plaguicidas se presentan en la Tabla 2.1 (Luko et al., 1991).

Tabla 2.1. Formulaciones de los plaguicidas

Tipo de formulación	Ejemplo	Observaciones
Sólidas		
Polvos	Azufre	Usualmente se espolvorea contra las arañuelas o el oidio.
Gránulos	Cebos tóxicos	Usados contra animales como roedores.
Gránulo dispersables	Herbicida: Atrazina	Permiten un buen manejo de los plaguicidas, al no permitir salpicaduras y los envases en los que suelen presentarse son de fácil desecho.
Polvos mojables	Insecticida: Alfacypermetrina	Forman una suspensión del IA en el agua, el cual va acompañado de sustancias inertes que están eléctricamente cargadas para quedar suspendidas en un medio acuoso al repelerse entre sí. También contienen adherentes para evitar que la formulación se escurra de las plantas.
Líquidas		
Polvos solubles	Insecticida: Acetamiprid	Se disuelven en el agua
Concentrados emulsionables	Fungicida: Tebuconazol	Permiten la formación de una emulsión al contacto con el agua



Tabla 2.1. (Continuación)

Tipo de formulación	Ejemplo	Observaciones
Soluciones concentradas	Insecticida: Lamda-cihalotrina	Se disuelven en un solvente el cual a su vez permite que se disuelva en otro solvente distinto. Generalmente se emplean en aplicaciones aéreas.
Microemulsión	Regulador del crecimiento: Trinexapac-etil	Gran cantidad de surfactante, menor cantidad de solvente que un concentrado emulsionable y los tamaños de gota son más pequeños.
Nanoemulsión	Insecticida: Lamda-cihalotrina	Emulsiones ultra-finas que apunta especialmente a superar las características de las emulsiones y microemulsiones.
Dispersión en aceite	Herbicida: Nicosulfurón	Suspensiones del IA en aceite; el aceite funciona como adyuvante y transporte del IA. Se usa especialmente para IA que son sensibles en medio acuosos.
Suspoemulsión	Herbicidas: Combinaciones de Atrazina-Metolachlor	Combinación de las características de una suspensión, el IA por la adición de agentes dispersantes y de las emulsiones en agua; tanto las gotas de la emulsión formada como los agentes dispersantes contribuyen a mantener el IA en suspensión en el medio
Gaseosas		
Pastillas, tabletas o pellets	Insecticida: Cipermetrina	Pueden ser solubles en agua, o usarse al provocar ignición en ellas o directamente la pastilla en trampas o suelo.
Gases licuados	Insecticida: Deltametrina	Dentro de un contenedor a P y T bajas temperaturas, que al entrar en contacto con el aire se forman nubes gaseosas.



Para considerar un producto como una adecuada formulación es importante que éste reúna las características siguientes (Menéndez, 2009):

- *En el envase:* IA garantizado, homogeneidad y estabilidad en el almacenamiento.
- *En el momento de su aplicación:* Buenas propiedades de suspensión, tamaño de partícula, humectabilidad, estabilidad y poder de emulsión, según sea el tipo de formulado.
- *Cuando se ha aplicado:* Adherencia y distribución de las partículas en los diferentes tipos de vegetales, resistencia al medio y dar los resultados esperados.

Cuando se busca mejorar una formulación se debe contemplar lo siguiente: hacer más fácil la aplicación del IA; disminuir la dosis necesaria de IA y con ello el IA residual y así disminuir el impacto ambiental e incrementar la seguridad del operario; y finalmente mejorar la eficiencia del IA.

Aprovechando el desarrollo de la nanotecnología en campos como el alimentario y el farmacéutico, se han implementado ya investigaciones dentro del concepto de una industria agroquímica más eficiente y que ofrezca fertilizantes y plaguicidas más potentes que las formulaciones típicas (Lugo et al., 2010), por lo que actualmente se está trabajando en el desarrollo de formulaciones a escala nanométrica, denominadas nanoplaguicidas.

La International Organization for Standardization (ISO) define a un nanomaterial como a aquel material con dimensiones externas o estructuras internas que están en el orden de nanómetros (10^{-9} m), con un máximo de 200 nm. Esta definición incluye a los líquidos y sus formulaciones, como micelas en una emulsión (norma ISO 14644-6:2007). Actualmente no existe una definición de nanoplaguicida que esté sujeta a regulaciones internacionales, sin embargo éste se puede definir como un nanomaterial que contiene IA de acción pesticida (Kah y Hofmann, 2014).

Actualmente se han desarrollado nanoplaguicidas en diversos tipos de formulaciones, algunas de ellas son: nanoemulsiones, que son suspensiones de tamaño de gota en el rango de 200-400nm, donde la gota contiene el IA, ya sea a base aceite o agua y nanocápsulas, las cuales contienen el IA y se abren bajo



determinadas condiciones, liberando de forma lenta y controlada el pesticida (Lugo et al., 2010).

2.6 Emulsiones

Una emulsión, es una dispersión formada por al menos dos líquidos inmiscibles, en la cual la estructura está estabilizada por un surfactante; es termodinámicamente inestable debido a que la energía libre de Gibbs es positiva, sin embargo los mecanismos cinéticos que implican la ruptura de la emulsión pueden ser tan lentos que se le considera metaestable (Hernández, 2004). Las emulsiones requieren ser estabilizadas cinéticamente mediante algún efecto que retarde o inhiba la coalescencia de las gotas. Varios factores afectan la estabilidad de una emulsión, entre los cuales se encuentran la formulación fisicoquímica, el tipo de surfactante, la composición y la distribución y tamaño promedio de gota. En estos sistemas, el tamaño de gota de la fase dispersa debe estar alrededor de los $10\mu\text{m}$, para con ello lograr que el sistema mantenga una buena estabilidad, aunque no se suelen tener tamaños de partícula uniformes, por lo que se presentan como una distribución de tamaño de gota y se caracterizan con un diámetro medio estadístico (Fernández, 2006).

Las emulsiones con gotas lo suficientemente grandes como para que el campo gravitatorio las sedimente se denominan, macroemulsiones o simplemente emulsiones, aunque su tamaño de gota pueda ser tan pequeño como 1 micra (Forgiarini et al., 2006).

2.7 Estabilidad de las emulsiones

La estabilidad de las emulsiones está ligada al modo de preparación de éstas y al agente emulsionante o surfactante que se emplee. Se dice que una emulsión es estable cuando conserva el tamaño de gota en un periodo considerable de



tiempo y no presenta separación de fases, bajo ciertas condiciones de temperatura (Fernández, 2006).

Existen tanto factores que favorecen la estabilidad de una emulsión, como aquellos que promueven su desestabilización. Aquellos fenómenos que desestabilizan una emulsión son (Riera et al., 2004; García y Molinero, 2014 y Forgiarini et al., 2006):

1. Sedimentación o formación de crema: se presenta por la sedimentación de las gotas por acción de la gravedad, es un proceso reversible ya que mediante agitación se vuelve a formar la emulsión inicial. Para disminuir la acción de este fenómeno se pueden recurrir al aumento de la viscosidad de la fase dispersante en la emulsión, disminuir el tamaño de la gota de la fase dispersa o la diferencia entre las densidades de ambos líquidos, debido a que ésta promueve la separación de las fases. El cremado ocurre cuando se presenta separación de fases y la fase dispersa migra a la parte superior, si sucede lo contrario es sedimentación (Figura 2.5a).

2. Floculación: se debe a la formación de agregados. Los agregados se presentan debido a una fuerte influencia de las fuerzas de atracción y repulsión entre las gotas de la fase, las cuales promueven que éstos se encuentren muy cerca entre sí, más no pierden su individualidad, resultando en una asociación de gotas. Se caracteriza por ser reversible, por esta razón en ocasiones se promueve la floculación en algunas formulaciones comerciales, ya que posteriormente se puede volver a formar la emulsión (2.5b).

3. Coalescencia: ésta implica el rompimiento de la película interfacial formada entre los dos líquidos inmiscibles y en consecuencia el colapso de la emulsión y la separación de fases, por lo tanto es irreversible. Puede iniciar éste fenómeno como floculación y al cabo de un tiempo, debido a la inadecuada formulación de la película interfacial, las gotas pierden su individualidad y terminan uniéndose y separando las fases (Figura 2.5c).

4. Inversión de fases: se puede presentar debido a la evaporación o volatilización de la fase dispersante, provocando una disminución



considerable de ésta y en consecuencia ocasionar una inversión de la emulsión, es decir, pasar de ser una emulsión o/w a w/o o viceversa. También se puede presentar por efecto de la temperatura, que trae como consecuencia el cambio de carácter del surfactante o emulsionante usado, el cambio es de hidrófilo a lipofílico, cambiando entonces el tipo de emulsión formulada. Además, es irreversible (Figura 2.5d).

5. Maduración de Ostwald: este fenómeno se presenta debido a la solubilidad de la fase dispersa en la fase continua de la emulsión. Cuando la presión del interior de la gota hacia su alrededor es mayor que la presión que ejerce la fase continua sobre ella, se provoca la transferencia de masa por difusión de la gota hacia el seno de la solución; el proceso no se detiene hasta terminar con la separación de fases, pero cada vez se va haciendo más lento, por lo tanto es irreversible. El fenómeno ha sido descrito por la teoría de Lifshitz-Slyozov-Wagner, la cual predice que el volumen de las gotas aumenta linealmente con el tiempo.

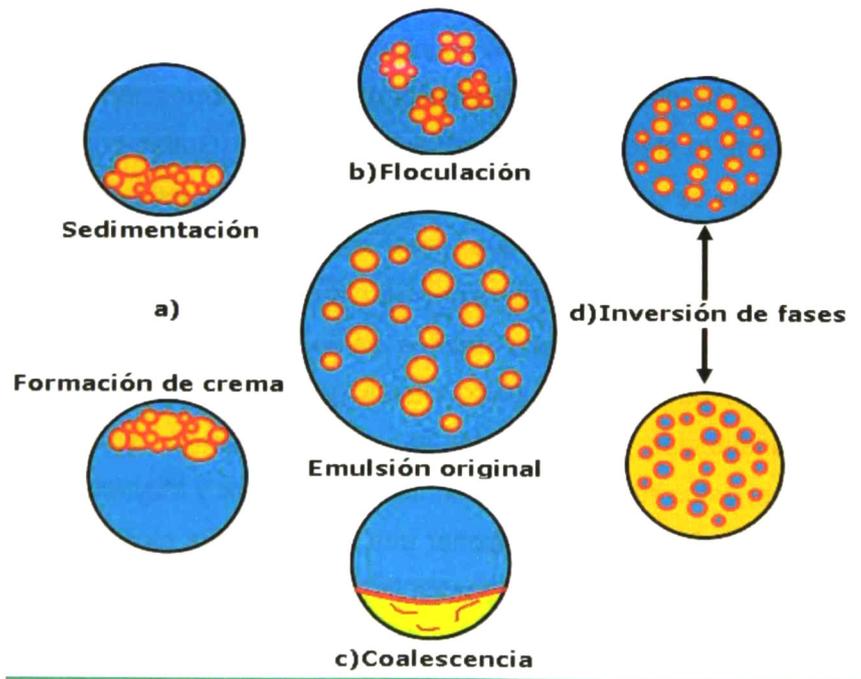


Figura 2.5 Fenómenos que afectan la estabilidad de las emulsiones.



Los fenómenos anteriormente descritos están influenciados por variables tales como (García y Molinero, 2014):

- **Tiempo:** interviene en fenómenos como la sedimentación y maduración de Ostwald.
- **Calor:** el aumento en la temperatura afecta parámetros como la viscosidad, la afinidad del surfactante en el medio, la energía de interacción de las gotas en el medio.
- **Electrolitos:** debido a que en las emulsiones es común que las partículas estén cargadas existiendo repulsión entre ellas, por lo que al añadir electrolitos puede desestabilizar dichas cargas o neutralizarlas mediante el cambio de la fuerza iónica.
- **Centrifugación:** provoca la separación con mayor facilidad de las fases mediante la acción de fuerzas mecánicas.

Los factores que favorecen el proceso de emulsión son la energía libre superficial y el grado de dispersión. Para lograr la formación de una emulsión es necesario que se produzca un incremento en la energía interfacial de las fases involucradas, que se acompaña con un incremento en la energía libre, cuanto más débil sea la tensión interfacial más sencilla resultará la formación del sistema, por ello es importante la elección del surfactante adecuado (Gutiérrez, 2000). El grado de dispersión que se genere en el seno de una emulsión está relacionado con la cantidad de energía que se aplique, entre más pequeñas sean las gotas en la emulsión, se favorece más la dispersión (García y Molinero, 2014).

Existen cuatro mecanismos primarios para estabilizar una emulsión, dichos mecanismos son basados en cuatro clases generales de materiales, que bajo ciertas circunstancias pueden actuar como agentes emulsionantes y/o estabilizadores; éstos se describen a continuación (Drew y Mayers, 1999).

Materiales iónicos: suelen imponer una ligera barrera electrostática entre las gotas de la emulsión y afectan muy poco la tensión interfacial; provocan una baja estabilidad de la emulsión por la presencia de iones adsorbidos y sales activas al interior de la gota (Figura 2.6a) (Drew y Mayers, 1999).



Sólidos coloidales: son partículas pequeñas que generan una barrera física entre las gotas (Figura 2.6b), de modo que previenen la coalescencia. No afectan directamente la tensión interfacial y el tamaño de la partícula coloidal es muy importante ya que interactuará con ambas fases, teniendo preferencia por la fase externa (Pérez et al., 2013).

Emulsionantes poliméricos (Figura 2.6c): presentan capacidad como emulgentes gracias a sus propiedades de superficie. Debido a sus tamaños su acción puede ser resultado de interacciones electrostáticas y/o estéricas; este tipo de emulsionantes suelen impactar de forma significativa en la viscosidad del sistema (Ismail et al, 2013 y Drew y Mayers, 1999).

Surfactantes (Figura 2.6d): ayudan a disminuir la tensión superficial y a dar estabilidad al sistema. El tipo y cantidad de surfactante a emplearse dependerá de las características de los líquidos a emplear y el tipo de emulsión que se requiera; estos agentes tienden a concentrarse en las superficies de las interfaces formando micelas en el seno de la solución (Gutiérrez et al., 2000).

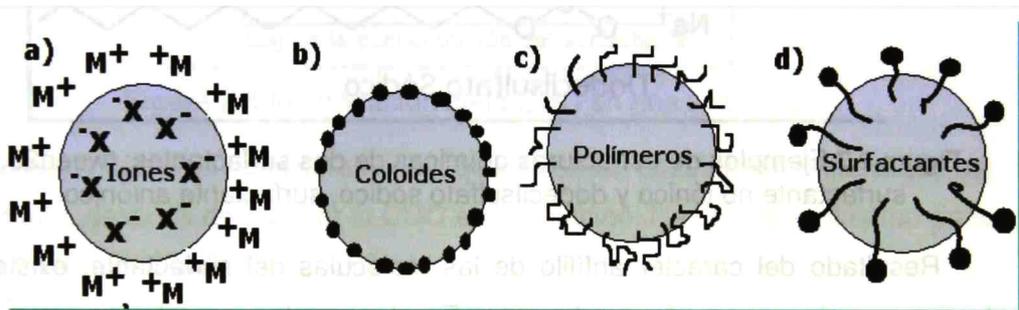


Figura 2.6 Materiales que generan estabilidad en una emulsión. a) Iones, b) Coloides, c) Polímeros y d) Surfactantes.

2.8 Surfactantes

Un surfactante es (Fuentes y De Román, 1980) una sustancia anfífilica la cual se adsorbe en la interfase agua/aceite en forma orientada disminuyendo la tensión interfacial entre estos dos líquidos. La parte apolar de los surfactantes está constituida, generalmente, por cadenas carbonadas lineales (usualmente en el



rango de C₈-C₁₈), en ocasiones asociados a anillos aromáticos (Farn, 2006). La parte polar en la estructura de estos compuestos la conforman grupos con carga eléctrica neta diferente a cero, tales como los radicales carboxilato (-COO-) y amonio primario (-NH₃⁺) o cadenas de condensación de polióxido de etileno [-O-(CH₂CH₂CH₂O)_n-H] entre otros (Hernández, 2004).

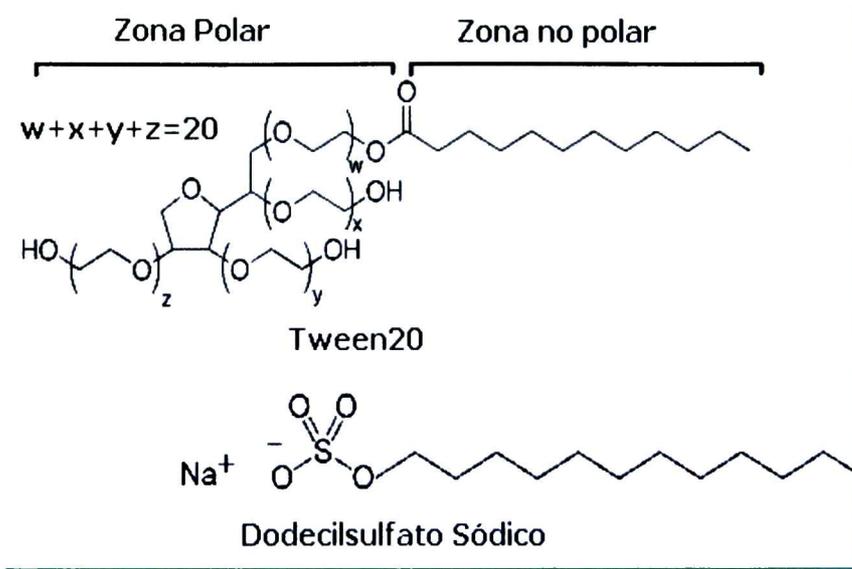


Figura 2.7 Ejemplos de estructuras químicas de dos surfactantes; tween20, surfactante no iónico y dodecilsulfato sódico, surfactante aniónico.

Resultado del carácter anfífilo de las moléculas del surfactante, existen los fenómenos de agregación y adsorción. En el seno de una solución acuosa, las moléculas del surfactante migrarán hacia la interfase agua/aire y agua/aceite con la finalidad de orientar su parte no polar hacia una superficie libre de agua, a éste fenómeno se le conoce como adsorción. Los agregados se forman debido a que las partes no polares de los surfactantes se orientan hacia el centro, buscando minimizar el contacto entre los grupos hidrófobos del surfactante y la fase acuosa y una vez que se encuentran ordenados se les denomina micelas (Farn, 2006).

Para la formación de micelas de forma espontánea, es necesario alcanzar una concentración mínima de surfactante en la mezcla, a esta concentración mínima de surfactante se le conoce como concentración micelar crítica (CMC)



(Hernández, 2004). La CMC se identifica al aumentar la concentración de surfactante en la solución (Figura 2.8), lo cual provocará la disminución de la tensión superficial, a partir de determinado valor en la concentración de surfactante la tensión superficial se estabilizará, lo cual es indicativo que el excedente de las moléculas anfífilas está migrando hacia el seno de la solución, y en consecuencia formando agregados, es en este punto donde se identifica la CMC (Jiménez et al., 2006).

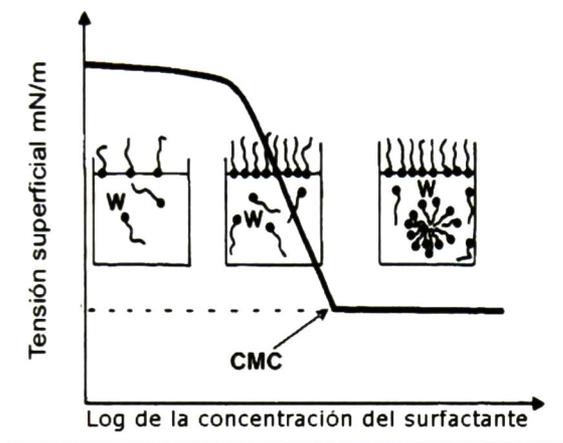


Figura 2.8 Identificación de la CMC en una solución.

Existen diferentes configuraciones que pueden adquirir las moléculas del surfactante, después de superar la CMC en la solución, las cuales se ilustran en la Figura 2.9 (Farn, 2006).

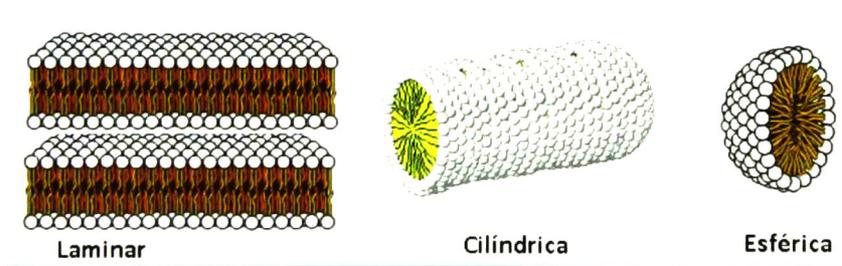


Figura 2.9 Configuraciones micelares típicas.



Según su naturaleza electroquímica los surfactantes se clasifican en iónicos y no iónicos (Farn, 2006; Salaguer, 2002; Sálaguer y Fernández, 2004; Márquez et al., 2006; García y Molinero, 2014; Labrada et al., 1996 y Genaro y Alonso, 2003).

- **Surfactantes iónicos**

Los iónicos son aquellos que se ionizan cuando se mezclan con el agua. Los hay de tres tipos, catiónicos, aniónicos y anfotéricos. En el mercado de los plaguicidas, son poco comunes, ya que pueden interaccionar con el producto que pretenden mejorar y alterar sus características químicas y compatibilidad, no obstante en otras industrias sus características son ampliamente aprovechadas (Labrada et al., 1996).

Los surfactantes **aniónicos**, se ionizan en un anión anfífilo y un catión que suele ser generalmente un amonio cuaternario o un metal alcalino. Alrededor del mundo por sus aplicaciones, los aniónicos ocupan un 55% del total de la producción de surfactantes, ya que son empleados para cuestiones de limpieza generalmente. Ejemplos de estos son éster sulfatos, como agentes espumantes, los sulfonatos, aplicados en detergentes en polvo, los carboxilatos, en jabones y otros espumantes como el lauril éster sulfato. En la Figura 2.10a se puede observar una representación de éstos.

Aquellos surfactantes que se disocian en un catión orgánico y un anión (generalmente haluros) se denominan **catiónicos** (ver Figura 2.10b). La fabricación de estos responde a fines muy específicos y se producen en menor escala que los demás surfactantes por sus altos costos; la gran mayoría son compuestos nitrogenados del tipo sal de amina grasa o de amonio cuaternario. Su empleo es por lo común como bactericidas, en aplicaciones sobre sustratos biológicos o anticorrosivos.

Los surfactantes **anfotéricos**, también denominados **Zwitteriónicos**, son moléculas que cuentan con grupos funcionales que presentan carga tanto positiva como negativa; dependiendo de la naturaleza de estos grupos, en algunos de ellos la carga es dependiente del pH y en otros no se afecta por la variación de éste exhibiendo ambas cargas, la representación de éstos se muestra en la Figura 2.10c. Son de muy baja producción comercial, al igual que los catiónicos, debido a



que sus aplicaciones son sumamente específicas y su producción es de costos elevados. Ejemplos de estos son los aminoácidos de cadena larga y la sulfobetaina.

- **Surfactantes no iónicos**

Los surfactantes no iónicos (figura 2.10d) están constituidos por una cadena hidrocarbonada lipofílica, con su respectivo alcohol, unida a una cadena que es hidrofílica compuesta de grupos oxietileno; entre mayor sea la cantidad de grupos oxietileno la afinidad con el agua incrementará. Generalmente son alcoholes o fenoles etoxilados, es decir derivados de polietoxileno (polietoxileno alquil fenoles, en específico) y polioxipropileno. Además, son moléculas muy estables, compatibles y atóxicas, no se ionizan y no reaccionan con los plaguicidas ni con las aguas duras, acrecentando las propiedades de la formulación del plaguicida sin alterar su composición química, generalmente se emplean en formulaciones de concentrados emulsionables debido a que son excelentes agentes dispersantes.

Una forma de clasificar a éste tipo de surfactantes es en función del predominio de grupos funcionales hidrofílicos o lipofílicos, a ésta característica se le denomina Balance Hidrofílico-Lipofílico (HLB por sus siglas en inglés).

El HLB es una escala que se puede usar sólo para los surfactantes del tipo no iónico, con la finalidad de predecir comportamientos específicos y usualmente va del valor 1 a 20. Un HLB de 1 indica que contiene una mayor cantidad de grupos lipofílicos en su estructura y en un valor de 20 mayoría de grupos hidrofílicos. Esta escala es de mucha ayuda para la formación de emulsiones W/O o O/W, las cuales son agua como fase discreta en aceite y aceite como fase discreta en agua, respectivamente, ya que, por ejemplo a mayor valor de HLB incrementa la afinidad del surfactante por el medio acuoso, tendiendo a formar emulsiones del tipo O/W. La importancia comercial de los surfactantes no iónicos es considerable, ya que su producción anual es alrededor del 40% de la producción total de surfactantes. Ejemplo de estos surfactantes son los de la serie Span[®] y Tween[®], que son ésteres de sorbitán no etoxilados y etoxilados, respectivamente; se obtienen por esterificación del sorbitán con ácidos como el oleico, esteárico, láurico y palmítico. La serie de los Tween o Span se identifica con números, por



ejemplo Tween 80, el primer dígito 8 denota el tipo de ácido graso usado en la esterificación, en este caso el 8 corresponde al oleico y el segundo dígito indica si es un derivado monosustituido (0) o trisustituido (5). Así, el Tween 80 indica que es monosustituido, finalmente denominado oleato de polietoxileno sorbitán.

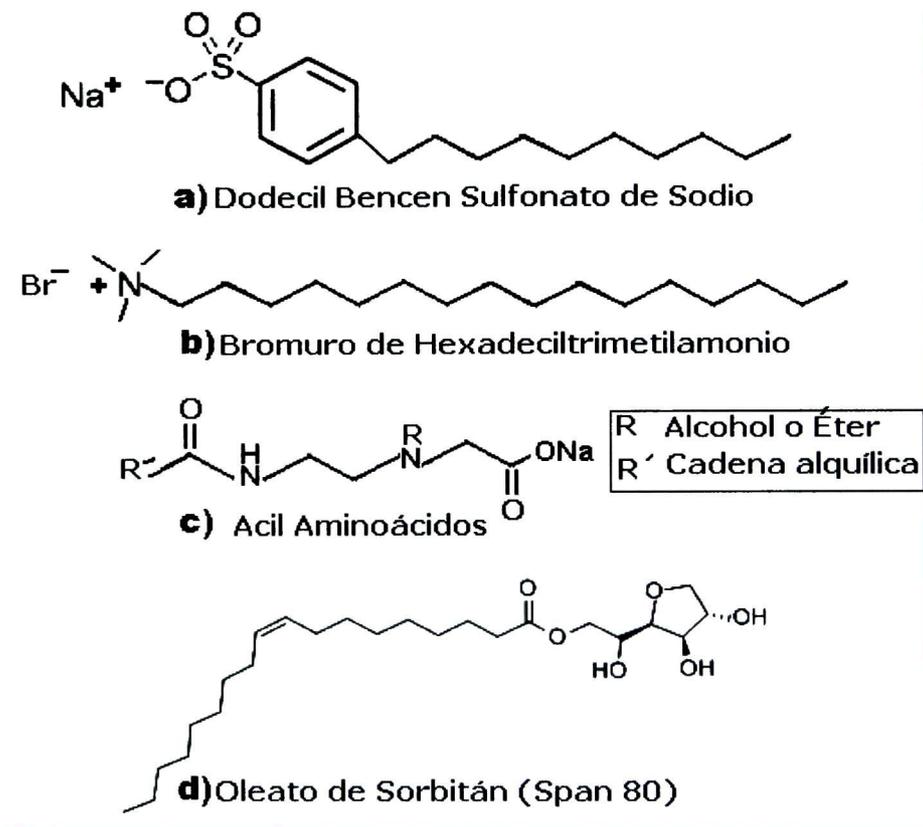


Figura 2.10 Ejemplos de los tipos de surfactantes con base en su carga electrostática.

En la presente tesis se estudió la aplicación de tres surfactantes de naturaleza distinta, dos no iónicos (Tween® 80 y Pluronic® F127) y un surfactante que es una mezcla de surfactantes iónicos y no iónicos (éste último fue un surfactante comercial denominado Agnique® BL9754).

Surfactante Tween® 80, es un surfactante no iónico, su estructura se muestra en la Figura 2.11 y presenta las siguientes características (Sigma Aldrich Company):



- Nombre: Monoleato de polietoxileno sorbitán
- HLB: 15
- CMC: 0.012mM, 0.0016% m/v
- Densidad: 1.06 g/mL a 25 °C
- Peso molecular: 1 310g/mol

Usos en bioquímica con aplicaciones como la solubilización de Proteínas, aislando núcleos de células en cultivo; como emulsionante y dispersante en medicamentos y alimentos, porque tiene poca o nula actividad; como agente antibacteriano.

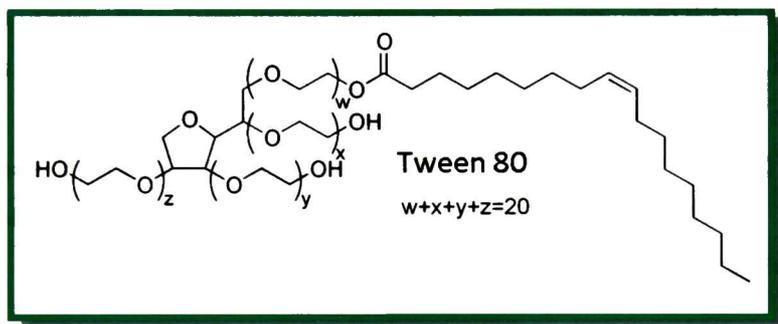


Figura 2.11 Estructura química del Tween 80®.

Pluronic F127, es un emulsionante del tipo polimérico y no iónico, es un copolímero de bloque, con las características siguientes (BASF Chemical Company; Lin y Alexandridis, 2002; Gao et al., 2011):

- Nombre: poli (óxido de etileno)-poli (óxido de propileno)-poli (óxido de etileno). Copolímero de bloque (PEO PPO PEO block copolymer)
- Su carácter hidrófilo está controlado por los bloques de poli (óxido de etileno)
- CMC: 0.26-.08%m, las micelas formadas pueden disociarse tras la dilución debido a su alta CMC.
- Densidad en volumen, aprox. 500 kg/m³
- Peso molecular: 12 600g/mol
- HLB 22



Usos: en la adsorción de partículas como latex y/o poliestireno, antiespumante, en tratamientos de aguas, en sistemas de administración de fármacos. Su estructura química se muestra en la Figura 2.12.

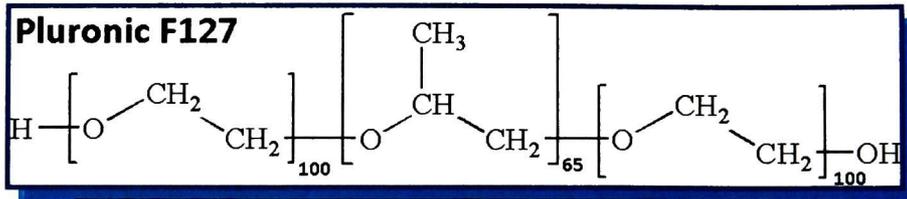


Figura 2.12 Estructura química del Pluronic F127®.

Agnique BL9754, es un surfactante compuesto por una mezcla de surfactantes no iónicos y un surfactante aniónico, pertenece a la serie de los agnique que son surfactantes basados en alquil poliglucósidos y surfactantes no iónicos, se pueden usar para aplicaciones en algunos herbicidas por su buena mojabilidad. Debido a que es un surfactante comercializados por BASF no se conoce su estructura química.

2.9 Tipo de emulsiones

La formación de una emulsión generalmente inicia con la formación de una fase discreta de ambas fases inmiscibles líquidas. La definición posterior de cual de éstas será la fase dispersa y cual la dispersante está sujeta a diferentes factores como la naturaleza de los líquidos y las interacciones entre estos y el surfactante (Fernández, 2006).

Durante el proceso de formación de la emulsión las gotas formadas por la que será la fase dispersante tienden a unirse, por medio de floculación y coalescencia, de forma relativamente rápida en comparación con el otro líquido. La fase que conformará la parte discreta en la emulsión, durante el proceso de formación de la misma, sus gotas tenderán a mantenerse o reducir su tamaño durante y/o después del proceso (Drew y Meyers, 1999).



Existen por la naturaleza de la fase discreta dos tipos de emulsiones principalmente, la de fase oleosa en fase acuosa O/W y las emulsiones agua en fase oleosa W/O (Figura 2.13) o también existen emulsiones múltiples, por ejemplo agua en fase oleosa y este a su vez en fase acuosa W/O/W (Hernández, 2004). En base a su tamaño de gota las emulsiones también se pueden clasificar de acuerdo a lo expuesto en la Tabla 2.2 (Fernández, 2006), donde es importante recalcar que las propiedades de los diferentes formulados dependen de la preparación y el tamaño de gota que exhiban.

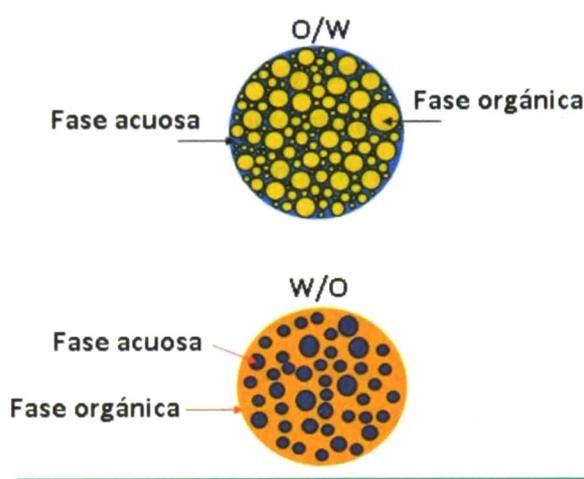


Figura 2.13. Emulsiones simples de O/W y W/O

Tabla 2.2 Características de las emulsiones y microemulsiones (Fernández, 2006)

Propiedades	Emulsiones		Microemulsiones
	Nanoemulsiones	Macroemulsiones	
Aspecto visual	Translúcidas	Opacas	Translúcidas
Diámetro típico	20-200nm	>1micra	10-100nm
Formación	Aporte de energía		Espontánea
Estabilidad	Cinética		Termodinámica
Concentración de surfactante	Baja		Alta



2.10 Microemulsiones

Una **Microemulsión (ME)** con estructura final del tipo “percolado” o de configuración bicontinua. Además, es un sistema termodinámicamente estable y no tiene interfase ni gotas (Forgiarini et al., 2006), por lo que posee propiedades intermedias entre las micelas que contienen aceites disueltos y las emulsiones. Siguiendo éstas características, queda evidenciado que el término “microemulsión” es erróneo debido a que no corresponde a un sistema de dos fases como las emulsiones. Las emulsiones son liófilas e inestables mientras que las ME están en el límite de los coloides liófilos y liófilos. Por otro lado, la estabilidad termodinámica se atribuye a que se forman espontáneamente al mezclar aceite, agua y surfactante, y no requieren aportes considerables de energía para su formación (Genaro y Alfonso, 2003). Las ME son transparentes o translúcidas, debido al “tamaño de gota” tan pequeño, que va de 10-100 nm pudiendo alcanzar hasta los 150nm (Nudelman, 2004), las viscosidades que presentan son muy bajas, generalmente parecidas a la del agua y desde un punto de vista macroscópico son homogéneas (García y Molinero, 2004).

2.11 Nanoemulsiones

Las Nanoemulsiones (NE's), son dispersiones de dos fases líquido-líquido con tamaño de gota inferior a 0.5 micras, han sido denominadas miniemulsiones, emulsiones ultra-finas, microemulsiones inestables o emulsiones sub-micrométricas (Anton et al., 2008; Lawrence y Warisnoicharoen, 2006). Estas denominaciones son legítimas pero no usadas frecuentemente, y la terminología más aceptada y comúnmente utilizada para describir a estas dispersiones de tamaño de gota pequeño es nanoemulsión. El tamaño de gota (fase discreta) de la emulsión debe ser tal que permita la estabilidad mecánica del sistema (Mason et al., 2006).



Cabe señalar que el prefijo *nano* es erróneo, pues el tamaño de gota de estos sistemas está en el rango entre 500 y 50 nm, que es mucho mayor que 1 nm. Sin embargo, el término “nano” es mucho más atractivo que el de “mini” y por ello ha prevalecido en la literatura tanto por motivos científicos como comerciales (Anton et al., 2008). Las nanoemulsiones exhiben las propiedades típicas de todas las emulsiones pero con algunos detalles específicos. Su tamaño de gota sub-micrométrico las hace transparentes o por lo menos translúcidas dependiendo de la distribución de tamaño de gota y del contenido de fase interna. Ya que la interacción con la luz es muy sensible al tamaño de gota es muy probable que se produzcan cambios en su aspecto según evolucione el tamaño de gota, es decir, se produzca alguna desestabilización (Forgiarini et al., 2006).

Generalmente las nanoemulsiones se obtienen a partir de la dilución de una microemulsión (Giessler-Blan et al., 2009). Las microemulsiones son termodinámicamente estables, mientras que las nanoemulsiones son metaestables con una estabilidad cinética alta (pueden ser estables por varios años).

Los mecanismos precisos de cómo se forman las nanoemulsiones y la morfología resultante no son obvios y sigue siendo un área de investigación muy activa. Las propiedades de nanoplaguicidas formulados por el método de nanoemulsión sugieren que éstas son más eficientes que las emulsiones convencionales (Anjali et al., 2010 y Yang et al., 2009).

Ventajas de las nanoemulsiones en el campo agrícola:

- Contienen menores concentraciones de surfactantes que las microemulsiones, entre un 5-10% w/w de surfactante (Gutierrez et al., 2008).
- Hidrólisis del IA menor (Song et al., 2009).
- Reducción de la volatilización del IA (Yang et al., 2009).
- El mojado y la dispersión se mejoran, por lo tanto se la penetración del IA es superior debido a una tensión interfacial menor de las gotas,



conferida dicha propiedad por su tamaño nanométrico (Tadros et al., 2004).

- Mayor estabilidad, que impacta en una mejor biodisponibilidad del IA, reduciendo así la concentración de IA.

2.12 Métodos de obtención de las nanoemulsiones

Las NE se pueden obtener básicamente a través de dos metodologías, de alta y baja energía. Los métodos de alta energía emplean recursos mecánicos, los más comunes incluyen elementos que producen cizalla en las fases, como homogeneizadores de alta presión como se muestra la Figura 2.14 y generadores de ultrasonido. Bajo el suministro de una gran cantidad de energía, de la cual se aprovecha alrededor del 1%, se logra la generación área superficial y la formación de la emulsión (Forgiarini et al., 2006; Hernández, 2004).

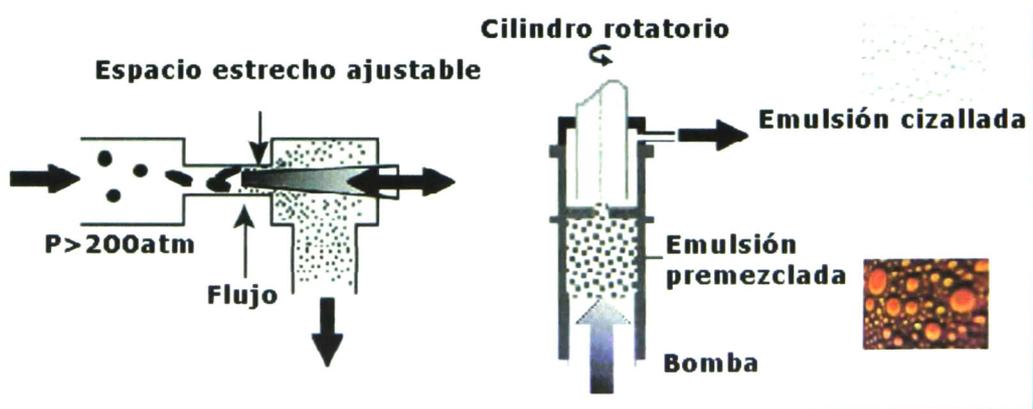


Figura 2.14. Equipos de homogeneización de alta presión.

Los métodos de baja energía o fisicoquímicos, toman ventaja del cambio de morfología de la emulsión mediante una inversión de fases, que provoca una reducción del tamaño de gota del sistema. Dicha inversión puede ser a causa de un cambio en la temperatura o en la composición del sistema (Fryd y Mason 2012).



En el caso del cambio de fases asistido por temperatura (PIT), el surfactante cambia de forma significativa su comportamiento al aumentar o disminuir la temperatura, para esto es más factible el uso de surfactantes no iónicos etoxilados. El primer paso en esta metodología es formar una emulsión a microescala, después llevar cerca de la temperatura de inversión de fases correspondiente y bajar rápidamente la temperatura. Lo anterior disminuye drásticamente la tensión superficial y en combinación con una agitación suave, se usa para disminuir el tamaño de gota, como se ilustra en la Figura 2.15 (Friberg et al., 2011). La desventaja de las NE's formadas a través del método PIT es que no son estables por largos periodos de tiempo ni en rangos amplios de temperatura (Fryd y Mason 2012).

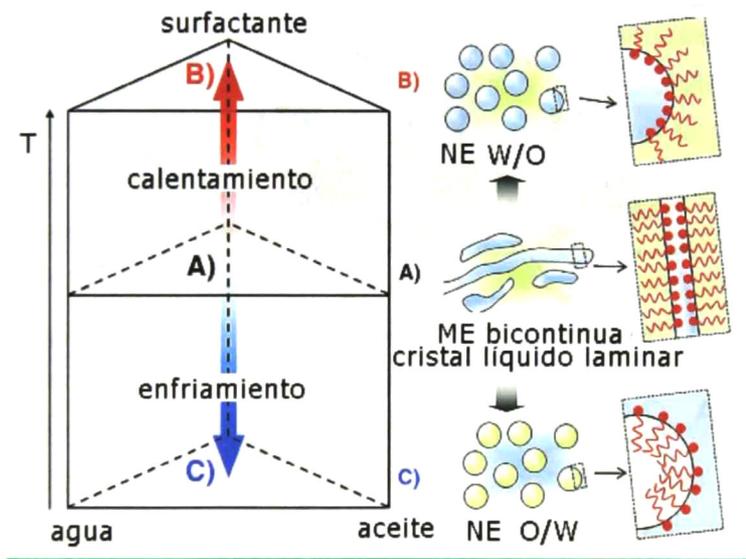


Figura 2.15 Método de temperatura de inversión de fases (PIT) para formar nanoemulsiones (NE's) (Solè et al., 2012)

Cuando se emplea la inversión de fases por un cambio drástico en la composición del sistema (PIC), se requiere trabajar inicialmente con la formación de una microemulsión bicontinua, la cual con una agitación suave y un flujo de agua, genera gotas de tamaño nanométrico dispersas en la fase continua, como se observa en la Figura 2.16 (Solè et al., 2012). Las ventajas de esta metodología,



además de ser un proceso de baja energía y no requerir variación en la temperatura, es la diversidad de rutas que se pueden generar través del cambio en las diferentes relaciones de los componentes. Las desventajas que puede presentar son que, en comparación con los procesos de alta energía, las mezclas de los componentes están en rangos específicos, además de estar limitada a ciertos tipos de surfactantes y se requiere buena solubilidad del aceite en la fase continua, aceites altamente polares, lo que hace más propenso al sistema a presentar maduración de Ostwald (Fryd y Mason 2012), aunque estudios plantean la floculación como principal mecanismo descomposición de la NE, cuando se emplean surfactantes no iónicos (Wang et al., 2009).

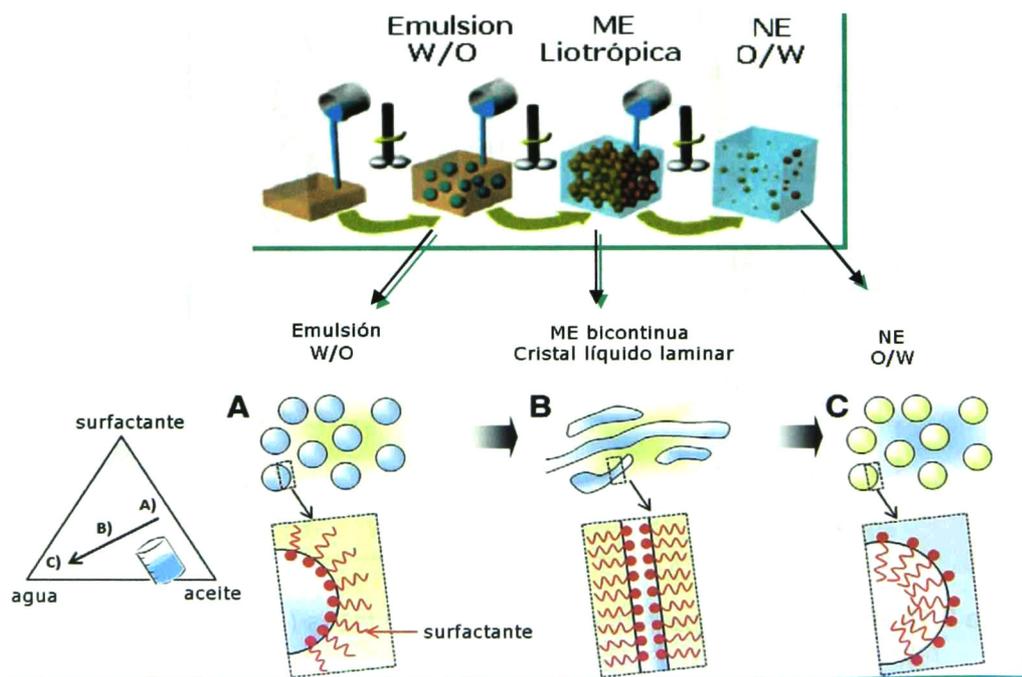


Figura 2.16 Método de Inversión de fases por composición (PIC)

(Solè et al., 2012; Fryd y Mason 2012)

Es interesante mencionar que también existe la elaboración de NE's sin empleo de surfactantes, sino a partir de la elaboración de una fase orgánica que



contiene un alcohol y un aceite que es miscible en el alcohol, pero no en la fase acuosa. El alcohol al ser parcialmente miscible en agua tiende a migrar hacia la fase acuosa, logrando la formación espontánea de pequeñas gotas, suelen ser ME's bastante estables que posteriormente pueden convertirse en NE's (Nazarzadeh et al., 2012).

2.13 Antecedentes bibliográficos de nanoemulsiones en plaguicidas

Diversos grupos de investigación han reportado la elaboración de nanoemulsiones a partir de métodos de baja energía. Giessler-Blank et al. (2010), describen dichos procesos para aplicaciones agrícolas. Los autores reportan el uso de surfactantes del tipo alcoholes grasos etoxilados, en fases oleosas como parafina y aceites líquidos minerales. Se estudió el desarrollo de NE's con permetrina y el tebuconazol como IA. Las concentraciones de los IA's fueron alrededor de 15%w/w en la ME precursora, la cual se llevó a dilución 1:20, 1:30 y 1:100, empleando agua. Se encontraron tamaños de gota entre 42nm (formulaciones de permetrina-parafina) hasta 170nm (formulaciones de Tbz-tetraetilenpentamina de ácidos grasos).

Wang et al. (2007), investigaron la formación de NE's conteniendo el insecticida beta-cipermetrina (en concentraciones de 12%w/w en la ME), en el sistema agua-poli (oxietileno)/surfactante no iónico- decanoato de metilo. Se elaboró primero una ME bicontinua, a partir de la cual se obtuvo la NE por efecto de una gran dilución, con concentración final de agua de 97.5%. Se evaluó la relación óptima fase oleosa/surfactante ($R_{O/S}$) y se comparó la NE obtenida con la comercial, la cual resultó ser menos estable. Los estudios revelaron que al aumento de $R_{O/S}$ se incrementó el tamaño de gota. Además, la concentración de agua en la ME afectó en el tamaño de gota, se observaron menores tamaños en el intervalo de 40-60%w/w de agua y $R_{O/S} = 1$ (30nm aprox.).

La síntesis de NE's mediante un método de baja energía utilizando surfactantes no iónicos y hexadecano como fase oleosa, ha sido investigada por



diferentes autores. Nazarzadeh et al. (2012) emplearon mezclas de surfactantes de tween20/span80 (HLB de 13). Con una relación inicial 30/70 (fase oleosa/surfactante), dicha mezcla se le adicionó agua con un flujo de 0.1mL/min para formar la NE con 14%w/w de surfactante. Se obtuvo una distribución bimodal del tamaño de gota (10 y 300nm) y se observó un crecimiento en el tamaño de gota, dominado en las primeras 20h, por maduración de Ostwald y coalescencia. Por otro lado, utilizando el surfactante Brij30 se encontró una influencia del parámetro $R_{O/S}$ en el tamaño de gota de la emulsión final, mientras que la agitación y la velocidad de adición de agua no mostraron efectos. A mayor temperatura de almacenamiento, el tamaño de gota incrementa, lo cual va asociado al fenómeno de coalescencia. La NE con menor tamaño de gota (alrededor de 60nm) se reportó a concentraciones de 5%hexadecano y 1.9%Brij30 a temperaturas menores de 25°C (Komaiko y McClements, 2014)

Bouchemal et al. (2004), obtuvo NE's por medio de una fase oleosa que involucraba además de un aceite y un surfactante lipofílico (Span80), un solvente miscible también en agua (acetona-etil acetato, 15/85v), el cual fue evaporado al final del proceso. La fase acuosa contenía un surfactante hidrofílico (tween80, 20 y pluronicF68). Se encontró que los tamaños de gota más pequeños (alrededor de 171nm) eran obtenidos del aceite más viscoso empleado, alfa-tocoferol con tween20 y span85 (relación 0.33/0.113m, aceite/surfactante). Se observó que el tamaño de gota incrementaba, cuando se evaporaba el solvente del sistema, probablemente debido a la aglomeración de las pequeñas gotas. Reportaron, comparando diferentes aceites, que el tamaño de gota incrementaba al disminuir la viscosidad, aunque no es un factor determinante.

Métodos de alta energía también han sido ampliamente estudiados, Sakulku et al. (2009), trabajaron con aceite de citronella como IA (20%w NE final), en glicerol para la formación de NE's con acción insecticida. Se empleó un método de alta energía, homogenización de alta presión. Se observó que al incrementar la cantidad de surfactante, el tamaño de gota decrecía (135nm-178nm aproximadamente). Lo anterior con concentraciones de glicerol con un máximo de 38.8%, a mayores cantidades de glicerol se observa la separación de fases o el



incremento en el tamaño de gota al incrementar la concentración de surfactante, sin embargo la formulación óptima se encontró con una concentración de glicerol de la NE final de 77.5%*m* y de surfactante de 2.5%*m*, pues la viscosidad del sistema también tiene un rol importante en la liberación del IA, la cual fue más lenta, además de mejorar la estabilidad con el tiempo.

De forma general los factores clave para la elaboración de NE's a partir de métodos de baja energía están relacionados con variables como la relación orgánico/surfactante ($R_{O/S}$), la concentración de agua en la ME precursora, los tipos de surfactantes y la temperatura a la cual se realizan los procesos.

Con base a los antecedentes se plantearon los siguientes objetivos específicos para lograr el objetivo general del trabajo.

Objetivos específicos:

1. Determinar la concentración micelar crítica, a temperatura de 25°C, de los surfactantes TW80, F127 y AG54.
2. Elaborar los diagramas de fase ternarios de los diferentes sistemas, empleando dos fases orgánicas distintas y tres diferentes surfactantes; a las temperaturas de 25 y 35°C.
3. Identificar a partir de los diagramas de fase la zona de obtención de microemulsiones del tipo bicontínuo o W/O.
4. Sintetizar las nanoemulsiones a partir de las microemulsiones seleccionadas, mediante el método de inversión de fases por cambio en la concentración de la fase acuosa en el sistema.
5. Evaluar el efecto sobre el tamaño de gota de las nanoemulsiones en función del parámetro $R_{O/S}$ y el porcentaje de fase acuosa, en la microemulsión precursora.
6. Estudiar el efecto en el tamaño de gota de la naturaleza del surfactante y de la fase orgánica.
7. Determinar la tensión superficial de las nanoemulsiones con diferentes concentraciones de surfactante y evaluar su relación con la estabilidad de los sistemas.





CAPÍTULO 3 REACTIVOS Y EQUIPOS

3.1 Reactivos y equipos

En la Tabla 3.1 se enlistan los reactivos y soluciones utilizadas en desarrollo de esta tesis. Además, en la Tabla 3.2 se describen los instrumentos y equipo analítico utilizados en esta tesis. Los equipos empleados para la caracterización de las nanoemulsiones desarrolladas se localizan en la Tabla 3.3.

Tabla 3.1. Información comercial de los reactivos y soluciones.

Reactivo	Fabricante
Glicerol	Sigma-Aldrich
Acetona	J. T. Baker
Agua desionizada	Química Meyer
PluronicF127	Sigma - Aldrich
AgniqueBL1754	BASF
Tween80	Sigma-Aldrich
Tebuconazol	Velsimex
Parafina	Sigma Aldrich

Tabla 3.2. Descripción de los instrumentos y equipo analítico

Nombre	Modelo	Empresa	Uso
Balanza analítica	APX200	Denver Instrument	Pesado de la masa adecuada en cada experimento
GVortex-2 Genie	G560	Scientific Industries, Inc	Mezclado



Tabla 3.2. (Continuación)

Nombre	Modelo	Empresa	Uso
Parrillas de calentamiento y agitación	C-MAG HS4	IKA	Mezclado mediante agitación magnética y calentamiento
Ultra Turrax	T18	IKA	Mezclado empleando alta energía, para mezclas con elevada viscosidad
Baño de agua	TE-D10	Tempette	Control de la temperatura de los sistemas en lote

Tabla 3.3. Equipo utilizado en la caracterización

Nombre	Modelo	Empresa	Uso
Zeta Sizer	Nano-S	Malvern	Determinación del tamaño de gota
Tensiómetro	703	Sigma	Determinación de la tensión superficial

3.2 Fase oleosa

Con la finalidad de evaluar el efecto de la naturaleza de la fase oleosa (FO), así como la cantidad de IA en el desarrollo de las nanoemulsiones, se utilizaron como base dos sustancias con diferente polaridad, así como dos proporciones de IA. La composición de las Fases oleosas se detalla en la Tabla 3.4.

El procedimiento para la preparación de las fases oleosas se describe a continuación. Para la FO1 (donde 1 hace referencia al sistema glicerol/acetona y 2 hará referencia al sistema con parafina) se pesó la cantidad necesaria de



glicerol/acetona, manteniendo una relación 58/42. Primero, el glicerol se vació en un vaso de precipitado y éste se colocó en una placa de agitación magnética a 600rpm y T= 40°C, esto para disminuir ligeramente la viscosidad del compuesto. Una vez alcanzada la temperatura se le adicionó la acetona al glicerol, para promover el mezclado de las sustancias y se selló el vaso de la mezcla para evitar fugas del solvente. Se dejó en contacto con agitación y temperatura por 24 h aproximadamente, tiempo suficiente para que la mezcla alcanzara el equilibrio y asegurar la homogeneidad.

Tabla 3.4. Composición de las Fases oleosas de estudio.

Fase oleosa	Tebuconazol, %m	Parafina, %m	Glicerol, %m	Acetona, %m
FO1	0	0	58	42
FO2	0	100	0	0
FO1_{5.4}	5.4	0	54.9	39.7
FO2_{5.4}	5.4	96.4	0	0
FO1₂₅	25	0	43.5	31.5
FO2₂₅	25	75	0	0

Cuando la fase oleosa contenía Tbz (FO1_{5.4} y FO1₂₅, los subíndices indican cantidad de Tbz en %w presente en la fase orgánica) el procedimiento fue similar, una vez pesado el glicerol, a éste se le agrego la masa correspondiente de Tbz, en agitación y temperatura, y finalmente se adiciona la acetona. Se selló el recipiente y se mantuvo en agitación de 600 rpm y T= 40°C por 24 h. En la Figura 3.1 se esquematiza el procedimiento de preparación de FO1_{5.4}.

En el caso de la FO2 se emplea directamente la parafina en los experimentos y para las FO2_{5.4} y FO2₂₅ se pesa con ayuda de la balanza analítica la masa de parafina correspondiente a cada fase y se lleva a la parrilla, con T= 40°C y agitación magnética de 600rpm, después se le adiciona lentamente la cantidad de Tbz indicada y se mantiene en agitación y temperatura, para asegurar una fase homogénea.

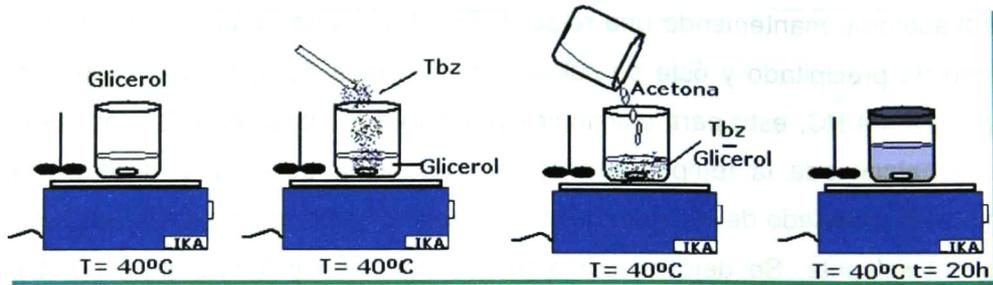


Figura 3.1. Elaboración de la FO1_{5,4}

3.3 Sistema para la síntesis de las microemulsiones

El sistema experimental para la síntesis de las formulaciones precursoras de las NE's se encuentra en la Figura 3.2 Inicialmente en un matraz Erlenmeyer (1) se vaciaron las proporciones adecuada, en cada caso, de fase oleosa y surfactante y se mantuvieron en agitación y calentamiento con ayuda de una parrilla de calentamiento y agitación magnética (2). La adición de agua al sistema, se realizó empleando una bureta para controlar el flujo (3). La bureta fue sujeta por medio de unas pinzas de tres dedos y un soporte universal (4).

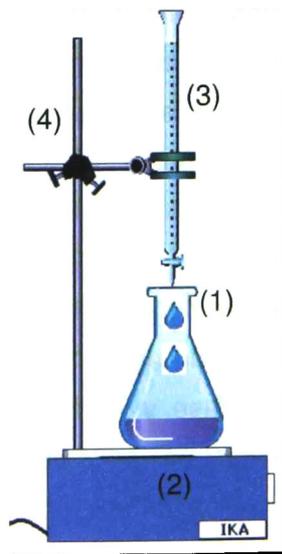


Figura 3.2. Material y Equipo empleado para elaborar NE's.



CAPÍTULO 4 METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

4.1 Diagramas de fase

El método utilizado en esta tesis para la síntesis de nanoemulsiones es el PIC (Phase inversion composition, por sus siglas en inglés) como se mencionó anteriormente, para el uso de este método es necesario trabajar inicialmente con una microemulsión bicontinua. Con la finalidad de localizar la composición del sistema ternario en que se forma la zona bicontinua, se generó el diagrama de fases de cada uno de los sistemas por investigar.

Para el desarrollo del diagrama de fases, se siguió la metodología que se describe a continuación. Primero, con ayuda de la balanza analítica, se pesó en un tubo Falcon, la masa de surfactante, FO y después la masa del agua (DI) según correspondiera. Una vez pesados los tres compuestos, los tubos Falcon se colocaron en un baño de agua a temperatura constante por 1h, tiempo suficiente para que la solución interna alcanzara la temperatura de estudio. Ya con la temperatura deseada, se agitó con el Vortex para mezclar los tres componentes hasta obtener una mezcla homogénea; en caso de tener viscosidades altas se empleó el Ultra Turrax. Después, se colocaron de nuevo en el baño de agua y se dejaron por 24h, tiempo requerido para alcanzar el equilibrio entre fases. Finalmente, se observó cada uno de los experimentos y se registró la cantidad de fases obtenidas y apariencia, así como la separación del IA en algunos casos. Así, en un diagrama triangular se identificaron los puntos experimentales y en función de la cantidad de fases observadas y de las proporciones, se trazaron zonas de predominio.

Con la finalidad de evaluar el efecto de la temperatura en el equilibrio de fases, se realizó el diagrama de fases a temperaturas de 25°C y 35°C. Se prepararon los experimentos como se mencionó anteriormente comenzando por colocarlos a una temperatura de 25°C, pasando las 24 hrs y una vez tomado los resultados, el mismo experimento se agitó una vez más con el Vortex a la misma



velocidad hasta a obtener una mezcla homogénea. Hecho esto se colocó por 24 hrs a la nueva temperatura, 35°C. Se dejó alcanzar un nuevo equilibrio y se identificaron las zonas.

El diagrama de fase se realizó de los sistemas ternarios compuestos por una fase orgánica//surfactante//fase acuosa, los cuales fueron: FO1//Tween80//Agua, FO1_{5,4}//Tween80//Agua, FO2//Tween80//Agua, FO2_{5,4}//Tween80//Agua, FO1//AG54//Agua, FO1_{5,4}//AG54//Agua, FO2//AG54//Agua, FO2_{5,4}//AG54//Agua, FO1//F127//Agua, FO1_{5,4}//F127//Agua, FO2//F127//Agua y FO2_{5,4}//F127//Agua. Todos los sistemas fueron realizados a 25° y 35°C.

En la Tabla 4.1 se encuentran las proporciones en que se prepararon cada uno de los experimentos y en la Figura 4.1 señala la localización de los experimentos, en el diagrama ternario.

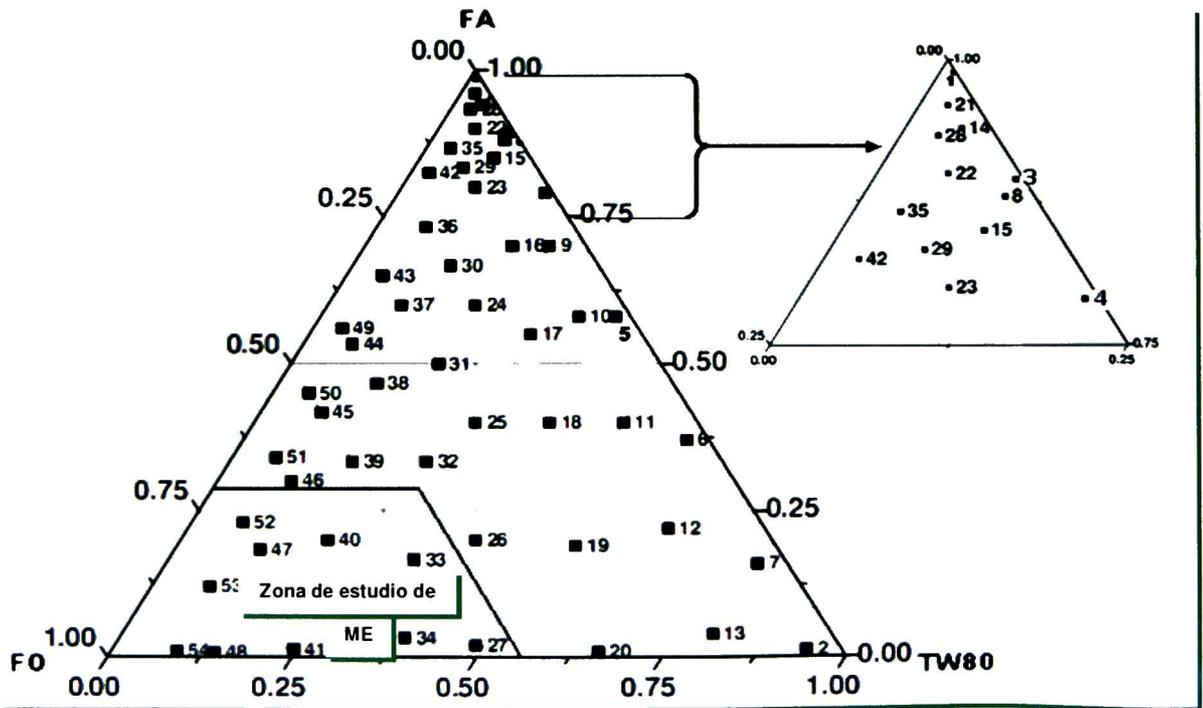


Figura 4.1 Puntos experimentales en el diagrama de fases



Tabla 4.1 Composición de los experimentos en los diagramas de fases

#	R _{o/s}	FO %m	S %m	FA %m
1	0.05	0.05	1	98.95
2	0.05	4.7	94	1.3
3	0.05	0.5	10	89.5
4	0.05	1	20	79
5	0.05	2	40	58
6	0.05	3	60	37
7	0.05	4	80	16
8	0.2	2	10	88
9	0.2	5	25	70
10	0.2	7	35	58
11	0.2	10	50	40
12	0.2	13	65	22
13	0.2	16	80	4
14	0.5	2	4	94
15	0.5	5	10	85
16	0.5	10	20	70
17	0.5	15	30	55
18	0.5	20	40	40
19	0.5	27	54	19
20	0.5	33	66	1
21	1	2	2	96
22	1	5	5	90
23	1	10	10	80
24	1	20	20	60
25	1	30	30	40
26	1	40	40	20
27	1	49	49	2
28	1.5	4	2.67	93.3
29	1.5	10	6.67	83.3
30	1.5	20	13.3	66.7
31	1.5	30	20	50
32	1.5	40	26.7	33.3
33	1.5	50	33.3	16.7
34	1.5	58	38.7	3.33
35	3	10	3.33	86.7
36	3	20	6.67	73.3
37	3	30	10	60
38	3	40	13.3	46.7
39	3	50	16.7	33.3
40	3	60	20	20
41	3	74	24.7	1.33
42	6	15	2.5	82.5
43	6	30	5	65
44	6	40	6.67	53.3
45	6	50	8.33	41.7
46	6	60	10	30
47	6	70	11.7	18.3
48	6	85	14.2	0.830
49	10	40	4	56
50	10	50	5	45
51	10	60	6	34
52	10	70	7	23
53	10	80	8	12
54	10	90	9	1

4.2 Preparación de las Nanoemulsiones

El método PIC para la síntesis de las NE's se lleva a cabo en dos etapas básicamente. La primera de ella es la obtención de la microemulsión denominada microemulsión precursora, y la segunda corresponde a una dilución lo suficientemente grande para así obtener las NE's.



Experimentalmente las microemulsiones precursoras de las NE's se elaboraron de la siguiente forma. Se diseñaron 12 experimentos con la composición indicada en la Tabla 4.2 en el equipo mostrado en la sección 3.3. En la Figura 4.2 se muestra la ubicación de estos en el diagrama. En la balanza analítica se pesó en un matraz Erlenmeyer, la masa de surfactante y FO correspondiente. Se colocó el matraz, sobre la parrilla de calentamiento y agitación magnética a $T = 40^{\circ}\text{C}$ y 500rpm durante 30min. Después, se le adicionó el agua con un flujo de 3mL/min. Al terminar de adicionar el agua, se retiró de la temperatura y se dejó con agitación constante durante 40 minutos. El proceso se ilustra en la Figura 4.3. Esta metodología se desarrolló para los sistemas de estudio que se señalan en la Tabla 4.3

Tabla 4.2 Condiciones experimentales para las NE's.

#	$R_{O/S}$	FO %m	S %m	FA %m
22	1	5	5.00	90.0
27	1	49	49.0	2.00
31	1.5	30	20.0	50.0
34	1.5	58	38.7	3.33
40	3	60	20.0	20.0 0
41	3	74	24.7	1.33
45	6	50	8.33	41.7
46	6	60	10.0	30.0
47	6	70	11.7	18.3
53	10	80	8.00	12.0
54	10	90	9.00	1.00

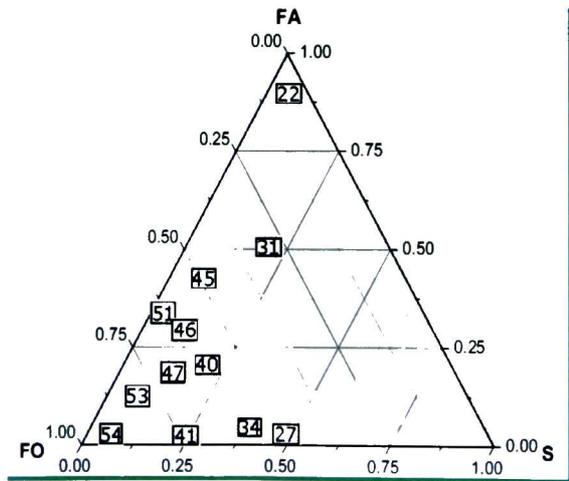


Figura 4.2 Composición de los experimentos para NE's



Tabla 4.3 Sistemas para la formación de ME´s precursoras

Basados en FO1	Basados en FO2
FO1//TW80//Agua	FO2//TW80//Agua
FO1//AG54//Agua	FO2//AG54//Agua
FO1//F127//Agua	FO2//F127//Agua
FO1 _{5,4} //TW80//Agua	FO2 _{5,4} //TW80//Agua
FO1 _{5,4} //AG54//Agua	FO2 _{5,4} //AG54//Agua
FO1 _{5,4} //F127//Agua	FO2 _{5,4} //F127//Agua
FO1 ₂₅ //TW80//Agua	FO2 ₂₅ //TW80//Agua
FO1 ₂₅ //AG54//Agua	FO2 ₂₅ //AG54//Agua

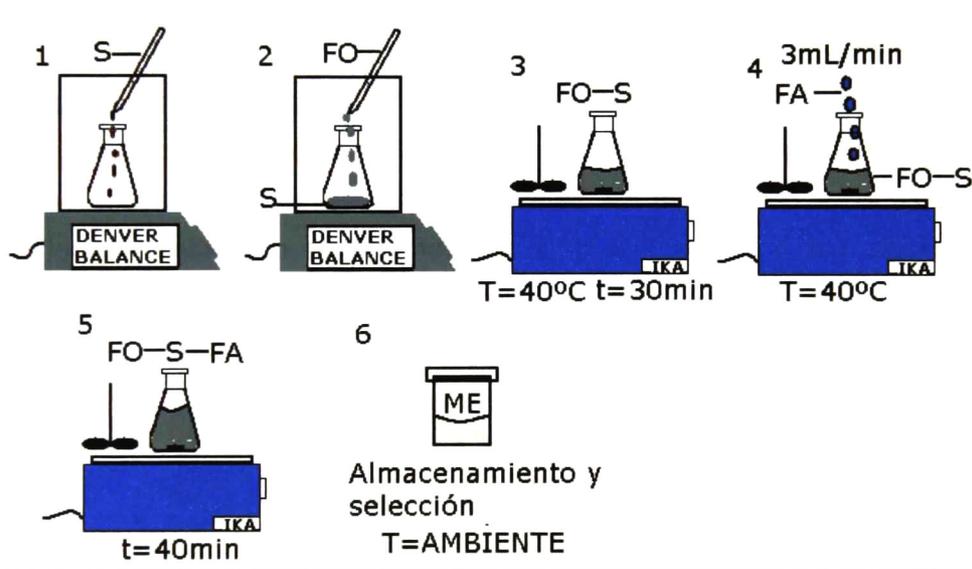


Figura 4.3 Elaboración de las ME´s

Una vez obtenidas las ME, a cada experimento se les aplicó una dilución con agua desionizada, para los sistemas con TW80 y AG54 se seleccionó un factor de dilución de 1:100 y para los sistemas con F127 fue de 1:200. Las diluciones fueron de la siguiente manera, se pesó la masa de la ME elegida en un tubo Falcon, después al mismo tubo se le adicionó la cantidad de agua correspondiente y se agitó con el Vortex por 1 minuto para obtener la NE correspondiente al experimento realizado. La metodología se ilustra en la Figura 4.4.

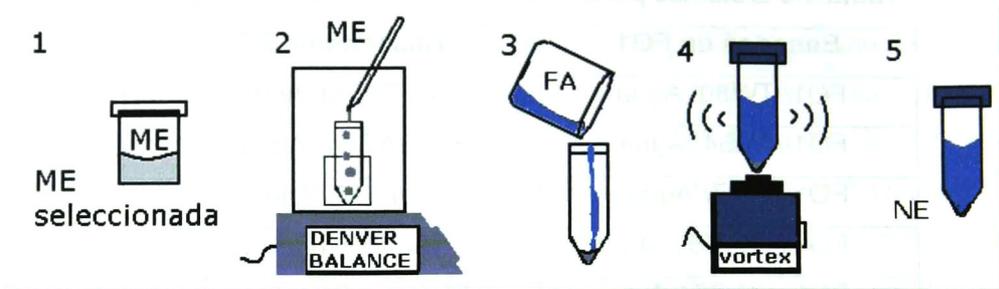


Figura 4.4 Elaboración de las NE's

En la metodología anteriormente descrita, en la FO correspondiente, ya se encuentra disuelto el principio activo; con la finalidad de ver el impacto de la solubilidad de éste en la fase se prepararon NE's con el mismo procedimiento, más sin haber preparado previamente la FO, es decir, todos los componentes fueron mezclados *in situ*. Este hecho sólo se evaluó para los experimentos con un 25% de principio activo en el producto final. Se trabajó con las FO1 y FO2, y las composiciones de acuerdo a la Tabla 4.4. El proceso para su elaboración es igual al descrito por la Figura 4.3, la única diferencia es el momento en el cual se agrega el Tbz, éste se adiciona después de agregar la FO correspondiente y previo al agua.

Tabla 4.4 ME's con 25% m de IA

Experimento	RO/S	S %m	FO %m	Tbz %m	FA %m
E1	1.3	42.30	30	25	2.7
E2	1.5	36.66	30	25	8.34
E3	2	27.50	30	25	17.5
E4	3	18.30	30	25	26.7
E5	6	91.17	30	25	35.83
E6	9	8.00	47	25	20
E7	7	10.00	45	25	20



Una vez preparadas las NE's éstas se caracterizaron por DLS, para determinar su tamaño de gota, y se determinó además su tensión superficial. No obstante, no todas las muestras fueron caracterizadas, se seleccionaron en base a su estabilidad, es decir, que no presentaran sedimentos después de su formación o en el transcurso de 8h. Finalmente de las NE's caracterizadas, se les realizaron mediciones por periodos de 8h, a intervalos de 1h, para observar su tamaño de gota en relación con el tiempo y evaluar si éstas no presentan floculación o aglomerados en el tiempo de estudio.

4.3 Determinación del tamaño de gota

La determinación del tamaño de gota se realizó empleando un equipo de dispersión de luz dinámica (DLS por sus siglas en inglés), denominado Zeta Sizer de la marca Malvern, Figura 4.5, el cual presenta un intervalo de mediación de 0.6 nm a 6.0 μm .



Figura 4.5 Equipo de DLS, Zeta Sizer Nano-S

El principio por el cual se basa el funcionamiento del DLS es la relación existente entre el movimiento Browniano de las partículas, (Figura 4.6a), y las fluctuaciones en la dispersión de luz que éstas provocan. La intensidad de luz dispersada, es conocida como dispersión de Rayleigh y se consigue al iluminar las partículas en el seno de una solución con un láser (Ping-Chang et al., 2014). La fluctuación en la intensidad de luz dispersada es monitoreada y ésta es una



mezcla de interferencias constructivas y destructivas, la cual puede relacionarse al tamaño de las gotas por medio de una función de auto-correlación dependiente del movimiento de las partículas (Brar y Verma, 2011). La relación entre tamaño de partícula y su velocidad debida al movimiento Browniano es definida en la ecuación de Stokes-Einstein, a partir de la cual se obtiene el radio hidrodinámico de la partícula, suponiéndola esférica (Malvern Instruments Ltd., 2008 y Crollly, 2014; Figura 4.6b). Es importante reconocer que en el movimiento Browniano las pequeñas partículas se mueven a mayor velocidad que las de tamaños superiores. Para ser aún más precisos, en la ecuación de Stokes-Eintein se considera el coeficiente de difusión, **D**, que es obtenido por los equipos de DLS, a partir de diferentes curvas de correlación en función del tiempo, de las cuales se calcula la distribución de tamaño (ver Figura 4.7) (Malvern Instruments Ltd., 2008).

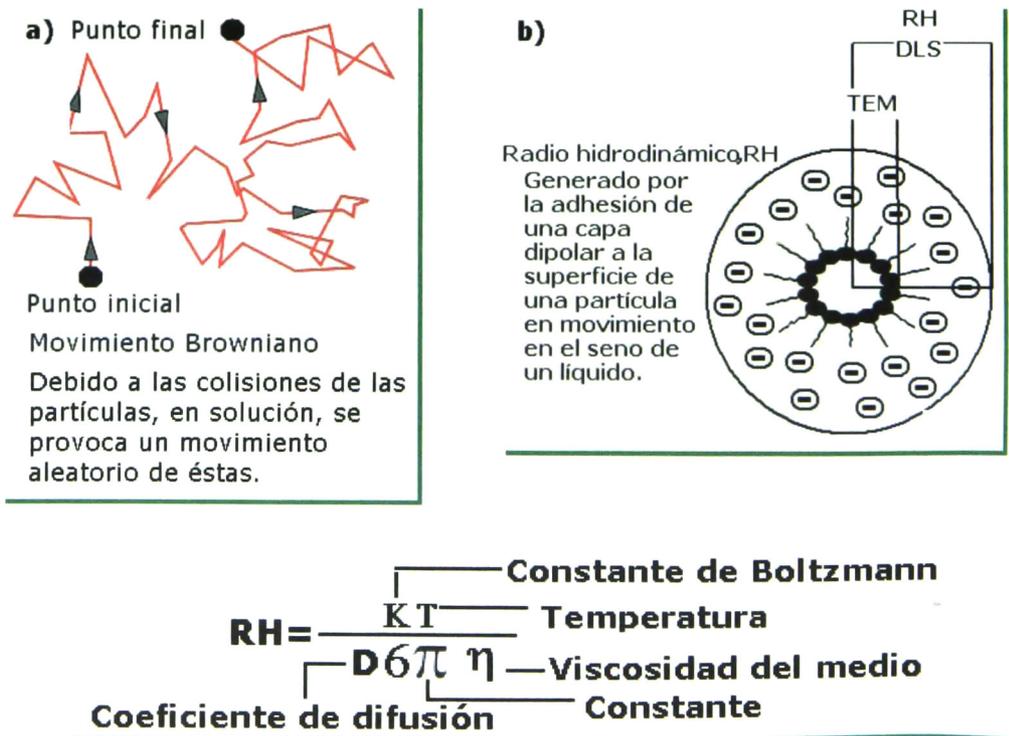


Figura 4.6 Movimiento Browniano (a), radio hidrodinámico (b) (Crollly, 2014)

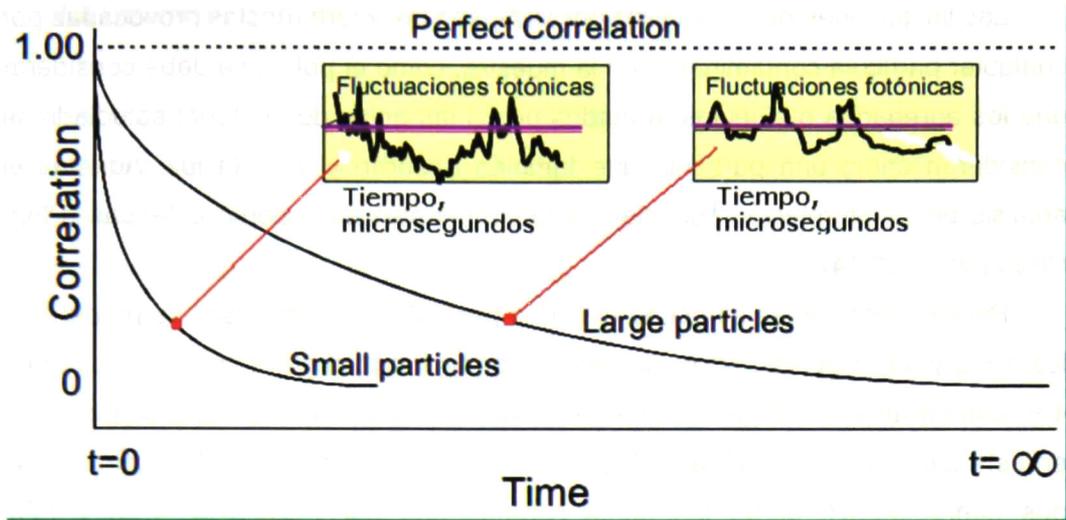


Figura 4.7 Curvas de correlación (Malvern Instruments Ltd., 2008).

La DLS es una de las técnicas más empleadas de dispersión de luz, ya que permite obtener la distribución de tamaños de pequeñas partículas en la escala de nanómetros de manera confiable (Patri et al., 2006). El equipo de DLS empleado funciona como se muestra la Figura 4.8; para el caso de la dispersión dinámica, a diferencia de la dispersión estática, no hay dependencia del ángulo, lo relevante es la intensidad de dispersión en función del tiempo.



Figura 4.8 Esquema del funcionamiento del equipo de DLS



Las limitaciones de los análisis por DLS, son las interferencias provocadas por cualquier partícula contaminante en la muestra, como el polvo; se debe considerar que los agregados o cúmulos formados por el las gotas del material estudiado se consideran como una partícula que también absorbe y difracta luz. Además el análisis en su correlación considera a todas las partículas como esféricas (Ping-Chang et al., 2014).

Para el caso de las muestras medidas para el trabajo de tesis, se prepararon las NE's y se colocaron en celdas estándar, de longitud de paso de 1cm, Figura 4.9. Los parámetros requeridos fueron la viscosidad del medio dispersante, 1 cP, en éste caso agua a 25°C; el índice de refracción (IR) del material, se emplearon dos diferentes IR, el de las gotas conformadas por FO1 (IR=1.433) y FO2 (IR=1.476) y el IA. Terminadas las mediciones de cada sistema se eligieron las muestras que presentaron mejor estabilidad durante la medición.

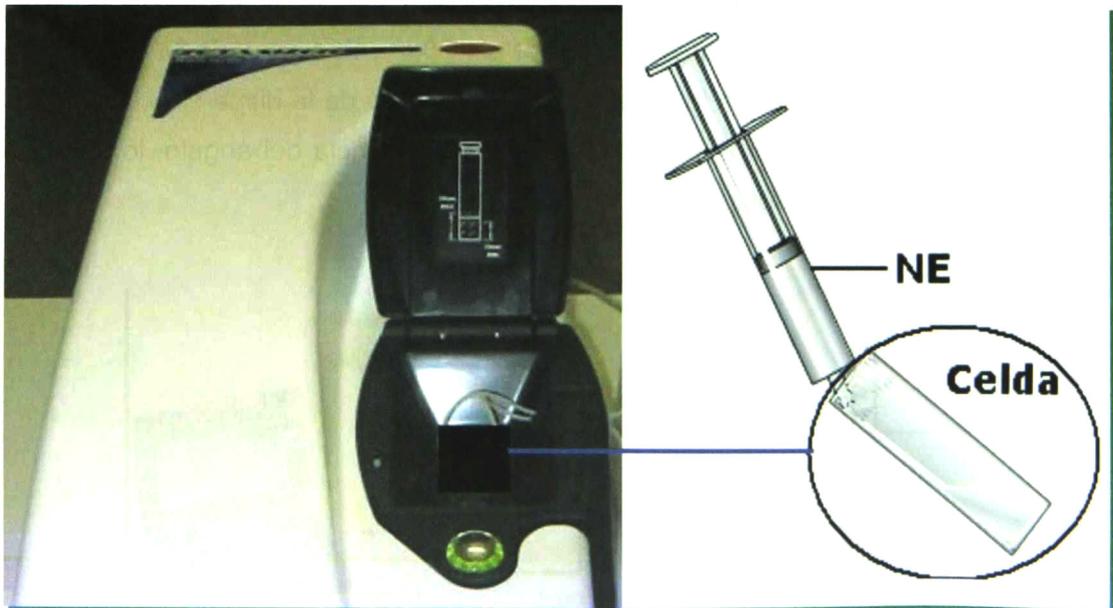


Figura 4.9 Muestra de NE para DLS



4.4 Determinación de la tensión superficial

La medición de la tensión superficial (γ) de las NE's, se realizó con un tensiómetro modelo 703 de la marca Sigma, éste se ilustra en la Figura 4.10. También se realizó la determinación de la γ para obtener la CMC de los tres surfactantes empleados en los sistemas, esto mediante la preparación de muestras con agua DI y los surfactantes TW80, F127 y AG54, a intervalos de concentración como sigue: de 0.004-7.64 mM, de 0.003-4 mM y 5-50000 mg/L, respectivamente. La CMC se encontró cuando la γ no varió al seguir aumentando la concentración del surfactante seleccionado. La determinación de la γ se realizó a $T = 25^{\circ}\text{C}$ y se empleó el método del Anillo de Nouy corregido. Inicialmente antes del uso del equipo se verificó su adecuado funcionamiento, mediante la medición de la γ de agua, la cual debía ser muy próxima o igual al valor reportado por la literatura.



Figura 4.10 Tensiómetro Sigma 7⁰³

La γ es un fenómeno que se genera en la superficie de contacto de dos fluidos inmiscibles, ya sea un líquido y un gas o dos líquidos. Se sabe que en el seno de los líquidos (o sólidos) coexisten fuerzas de naturaleza molecular de atracción y repulsión, las cuales están en equilibrio (Findlay, 1979), pero para el



caso de la superficie o interfase de contacto entre dos fluidos de diferente peso específico no existe ese equilibrio pues las fuerzas de cohesión han de ser mayores en el líquido de mayor peso específico, lo que provoca una tensión hacia abajo sobre las moléculas superficiales, generando la superficie de contacto. A dicha tensión se le denomina tensión superficial (Duarte y Niño, 2004) y se define como la fuerza que actúa paralela a la superficie y perpendicular a una línea de longitud de 1 m, en cualquier lugar de dicha superficie (Aulton, 2004).

La γ es la manifestación de la fuerza de cohesión en las moléculas de un líquido o sólido, por ello estos tienden a formar gotas o esferas, ya que son el estado de menor área superficial y minimizan la energía libre (Findlay, 1979). Las moléculas al exterior, es decir en la superficie del líquido al no estar rodeadas por otras moléculas iguales tienen un desequilibrio en las fuerzas lo que les induce una fuerza que las atrae hacia el seno del líquido, el esfuerzo resultante de estas fuerzas de contracción es lo que da origen a la tensión superficial, permitiendo además que la superficie sea estable. Dicha fuerza de atracción es normal a la superficie y será más baja en tanto sea más pequeña la superficie, cumpliendo el ser una energía mínima en una superficie mínima (Salager y Anton, 2005). La tendencia de un líquido es reducir su superficie, cualquier intento por aumentarla la realización de un trabajo (Aulton, 2004).

Cuando dos líquidos inmiscibles entran en contacto en un sistema, entonces las moléculas entre los dos líquidos estarán sometidas a fuerzas de magnitudes diferentes a las que están sometidas las moléculas en el seno de su respectivo líquido. Se tienen también interacciones del tipo van der Waals con las moléculas del otro líquido en la interfase, lo que provoca que la tensión a la interfase tenga un valor intermedio entre las tensiones superficiales de los líquidos. Analizando la Figura 4.11a) donde se presentan dos fluidos inmiscibles, α y β , con una interfase plana, el trabajo necesario para modificar el área viene dado por γdA , si además se considera el trabajo asociado a cualquier cambio de volumen o $-PdV$, donde P es la presión en cada fase, que es la misma para ambas en este caso; el trabajo total realizado en el sistema cerrado viene dado por la ecuación e1), teniendo entonces que se requiere un valor de trabajo positivo para aumentar el área.



También se puede observar, Figura 4.11b), un sistema difásico con un componente de un fluido α en el seno de un fluido β , aquí cuando la pared se desplaza, la burbuja del fluido sufre cambios en su morfología, el trabajo necesario entonces para modificar el área se expresa en la ecuación e2). Se definió la γ como el trabajo necesario para generar un centímetro cuadrado de superficie o la energía libre superficial por centímetro cuadrado de superficie, para el caso sencillo de la Figura 4.11a), las presiones de las fases son iguales, entonces sólo falta recordar que para un sistema multicomponente, el potencial químico de cada componente debe ser igual en cada fase y en la interfase. Entonces la variación de la energía en el sistema está dada por la ecuación e3), en la que γdA , es el trabajo reversible a P y T constantes, asociado con la variación de área. Para el caso de la Figura 4.11b), para las interfaces con curvatura la presión no es la misma en del seno de la burbuja al exterior que del exterior hacia la burbuja, por lo que se debe considerar ambas presiones.

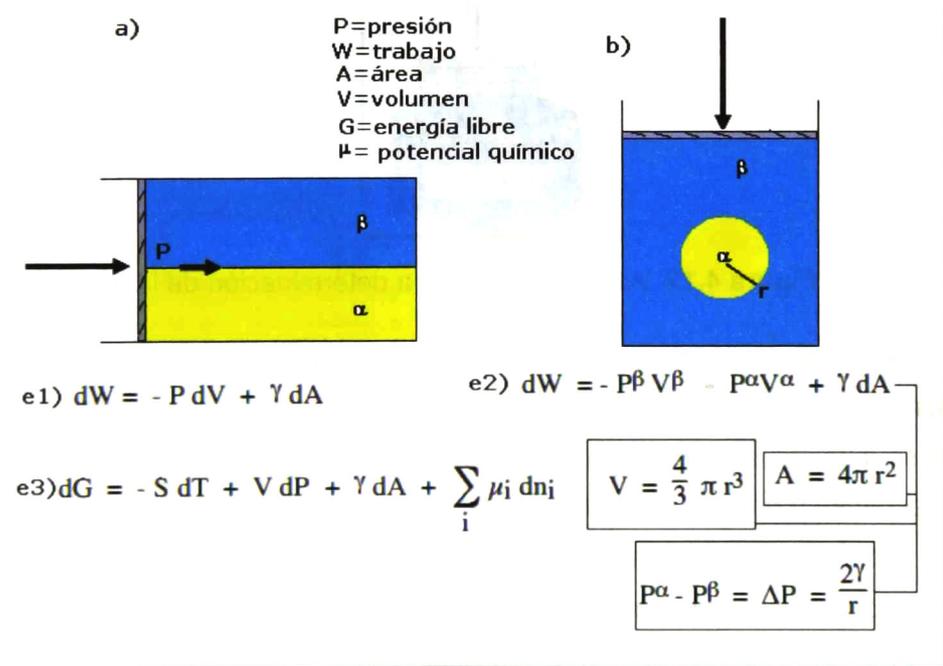


Figura 4.11 Interfases entre dos fluidos a) Interfase plana y b) Interfase con curvatura



La γ es simplemente una fuerza por unidad de longitud de una línea de contacto trifásico (Duarte y Niño, 2004; Salager y Anton, 2005) y como tal existen métodos sencillos para su determinación. El método empleado en el equipo Sigma 7⁰³ fue el del Anillo de Nouy, el cual consiste en determinar la fuerza necesaria (F) para separar un anillo de platino de una superficie de contacto, Figura 4.12; dicha fuerza necesaria para la separación, es igual a la γ por el perímetro del líquido separado, en un sistema ideal (Aulton, 2004). El anillo está suspendido de una balanza de torsión, mediante la cual se mide la fuerza, F .

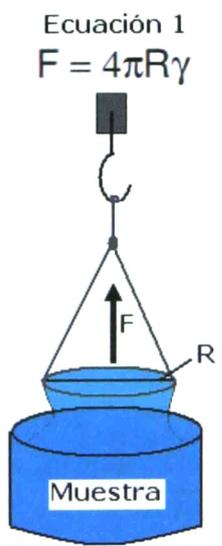


Figura 4.12. Anillo de Nouy para determinación de la γ

Se trabaja bajo el supuesto de que el líquido y la superficie del anillo de platino forman un ángulo de contacto igual a cero, de lo contrario la ecuación 1 que se muestra en la Figura 4.12 no tendrá validez. Además el anillo deberá estar perfectamente horizontal a la superficie; pero sucede que el líquido que se adhiere a la superficie del anillo ha de adoptar una forma compleja, por lo cual la γ que actúa no es necesariamente vertical, haciendo a la ecuación 1 totalmente errónea. Así que los equipos que emplean este tipo de método para determinar la γ emplean factores de corrección para obtener medidas más exactas.



Denominando finalmente al método como Anillo de Nouy corregido (Aulton, 2004 y Salager y Anton, 2005).

Las mediciones de γ se realizaron en el equipo que se ilustra en la Figura 4.13, de manera general para obtenerlas se siguió el procedimiento que se describe a continuación; observar la Figura 4.12 para los detalles en paréntesis:

- Encender el equipo (1) y colocar en modo Rc (2), el cual indica el método del anillo corregido, antes descrito.
- Colocar la muestra en el contenedor (3) y ajustar en modo Normal (N con 8)
- Sujetar el anillo al equipo (4)
- Girar la perilla hasta que el equipo muestre un valor de 0 mN/m.
- (A) Sumergir el anillo (4) en la muestra del contenedor (3), elevando el contenedor hacia él, por medio de la perilla marcada en (7).
- (8) Cambiar de Normal (N) a modo Peak (P)
- (B) Hacer descender el contenedor (3) empleando la perilla #7 para sacar el anillo de la solución.
- Durante el paso anterior verificar las mediciones marcadas (6), la más alta corresponde a la γ superficial de la muestra.

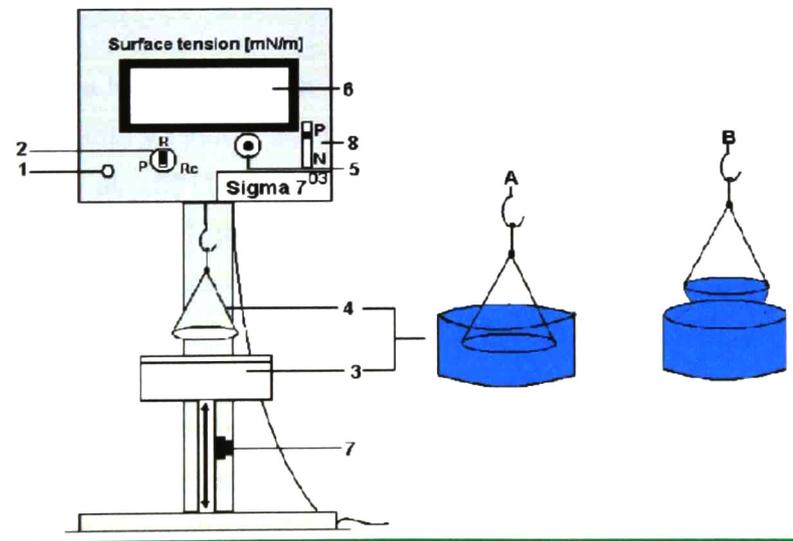


Figura 4.13 Esquema del equipo empleado para determinar la γ



CAPÍTULO 5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Concentración Micelar Crítica (CMC)

La CMC de los surfactantes se obtuvieron empleando mediciones de γ a diferentes concentraciones a una temperatura de 25°C. Los resultados de los valores de γ a concentraciones de surfactante en agua desionizada se muestran en las Figuras 5.1 y 5.2; en estas la CMC corresponde a la concentración donde la γ ya no cambia, aún cuando la concentración continúe incrementándose. En la Tabla 5.1 se muestran los resultados de CMC y su respectiva γ para los tres surfactantes.

Tabla 5.1 CMC de los surfactantes a T=25°C

Surfactante	CMC experimental	γ , mN/m
TW80	0.094 mM	47
F127	0.69 mM	41
AG54	165.9 mg/L	31.4

De acuerdo a lo reportado por la literatura, el TW80 cuenta con una CMC de 0.012 mM (Samanta y Ghosh, 2011), el F127 se encuentra en un intervalo 0.26 a 1 mM (Gao et al., 2011; Lin y Alexandridis, 2002 y Perry et al., 2011) a temperatura de 25°C. El amplio intervalo de CMC en el F127, es debido a los diferentes métodos que se emplean para su obtención, lo que va relacionado a la sensibilidad, no sólo del equipo, sino de de la técnica misma, así para el caso del F127 el método que reportó la CMC más alta fue el que empleó la tensión superficial, hasta diez veces mayor que el valor obtenido por el método que emplea dispersión de luz estática (Perry et al., 2011). El valor encontrado de CMC para el TW80, se encuentra casi 8 veces por encima de los valores reportados en la literatura este hecho se puede atribuir la técnica de determinación y al margen de error asociado al equipo, como se explico para el caso del F127.

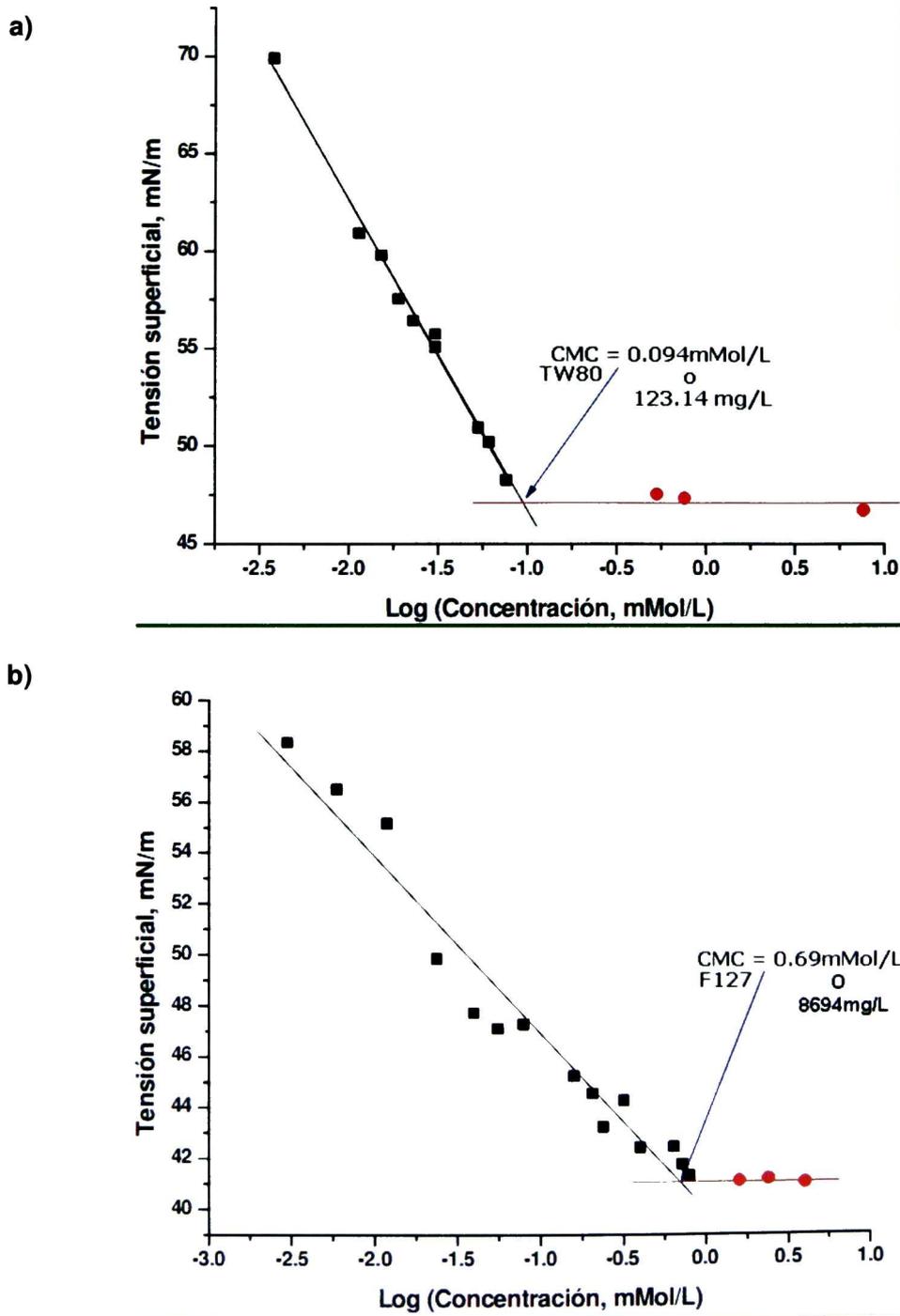


Figura 5.1 CMC de los surfactantes no iónicos, a) TW80 y b) F127. T=25°C

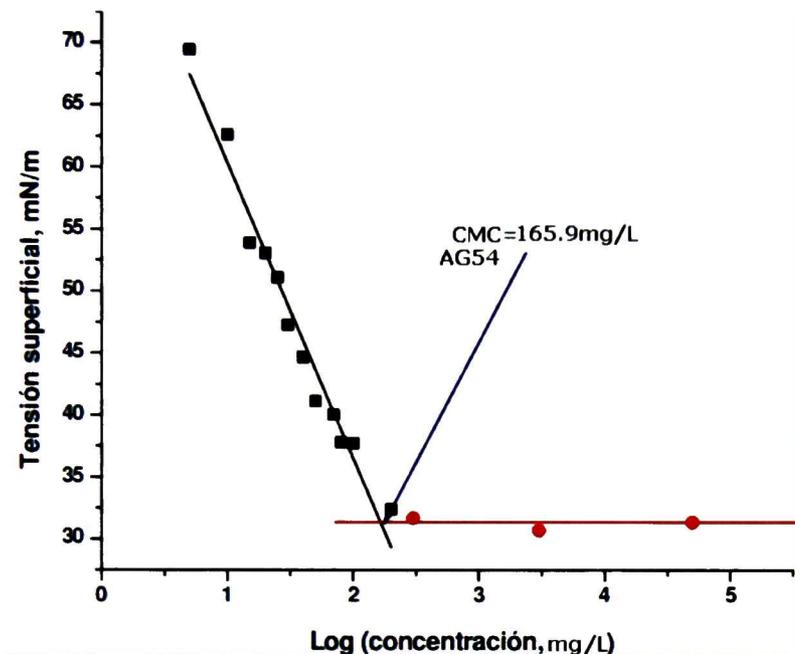


Figura 5.2 CMC del surfactante aniónico AG54. T=25°C

La CMC encontrada para el F127 se encuentra dentro del intervalo característico reportado para este tipo de surfactantes. El AG54 es un surfactante comercial, del cual no se encontró un valor de referencia de CMC, por lo que se dificulta su comparación. Sin embargo, el valor de CMC que se encontró es ligeramente mayor a la CMC del TW80. El AG54 es está compuesto por una mezcla de surfactantes aniónicos y no iónicos y la CMC será resultado de la contribución de ambos componentes. Así, se puede inferir que la formación de las micelas de este surfactante es similar al de la del TW80, requiriendo concentraciones equivalentes para lograrlo.

5.2 Diagramas de fase

Los diagramas de fase se realizaron con la finalidad de identificar la zona donde se obtiene la ME bicontinua, así como para observar el comportamiento de



las fases en equilibrio, en presencia y ausencia del Tbz, a las temperaturas de 25°C y 35°C.

En un diagrama de fase se pueden identificar tres zonas principalmente, la parte superior corresponde a los experimentos ricos en FA (O/W), la parte inferior izquierda en FO (W/O) y la parte inferior derecha en surfactante. En la Figura 5.3 se muestra el diagrama de fase del sistema FO_{15,4}//T W80//FA a T= 25°C, y en ella se identifican las zonas mencionadas. En la Figura se observa de manera general que en un amplio intervalo de proporción de los compuestos predominó una sola fase. No obstante, se encontraron zonas de dos fases, las cuales se localizaron a una composición en específico y en diferentes secciones del diagrama. Es importante mencionar, que aún cuando el sistema presentó una fase, se presentaron fenómenos de sedimentación del Tbz. Para explicar este fenómeno se debe recordar que la acetona es la responsable de solubilizar el Tbz y ésta a su vez presenta una elevada miscibilidad con la FA, por lo que la sedimentación del Tbz estará relacionada con las concentraciones de los componentes del sistema, ya que dependiendo de la cantidad de estos se pueden favorecer o desfavorecer las interacciones del tipo van der Waals presentes.

De esta manera, la selección de la zona de la ME, dado el predominio de una sola fase sin sedimentación en de los experimentos ricos en FO, se identificó en los intervalos de concentraciones correspondientes a 49-90%w de FO, 1-23%w de FA y 7-49%w de surfactante.

El diagrama para este sistema a T=35°C se encuentra en el anexo A, Figura A1 y permite apreciar que en el sistema FO_{15,4}//Tween80//FA el incremento de temperatura de 25 a 35°C no afectó de forma significativa la distribución de las fases encontrándose la misma distribución de éstas.

El diagrama de fase del sistema FO1//Tween80//FA se presenta en la Figura 5.4 y muestra que en la zona W/O se exhiben mayoritariamente 2 fases. El equilibrio entre fases está relacionado, principalmente, con los enlaces de hidrógeno que los componentes son capaces de formar, por lo que en este sistema, a bajas concentraciones de surfactante, no es posible favorecer el equilibrio y por ende formar una sola fase. El efecto de la temperatura en este

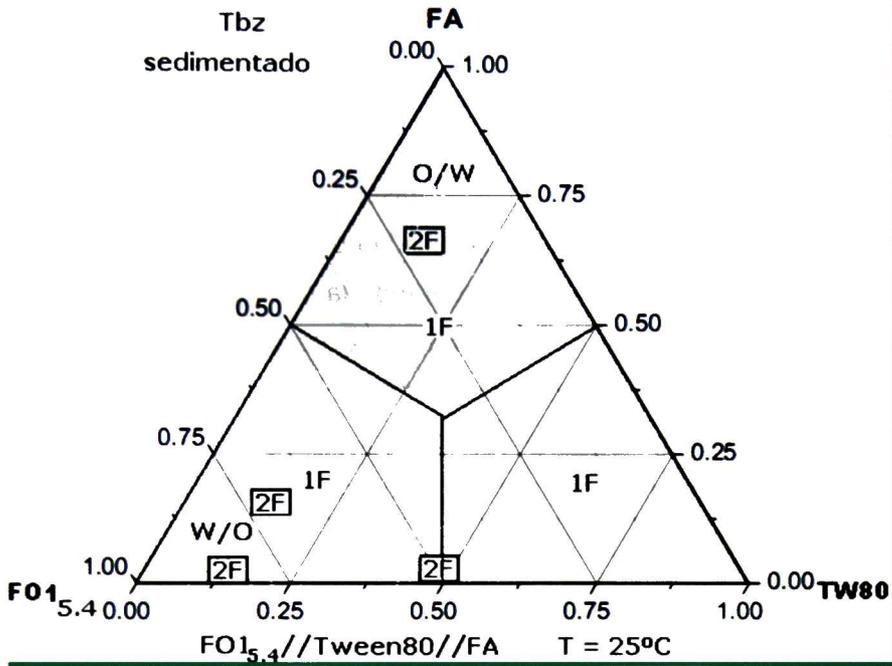


Figura 5.3 Diagrama de fase del sistema FO15.4//Tween80//FA, T=25°C

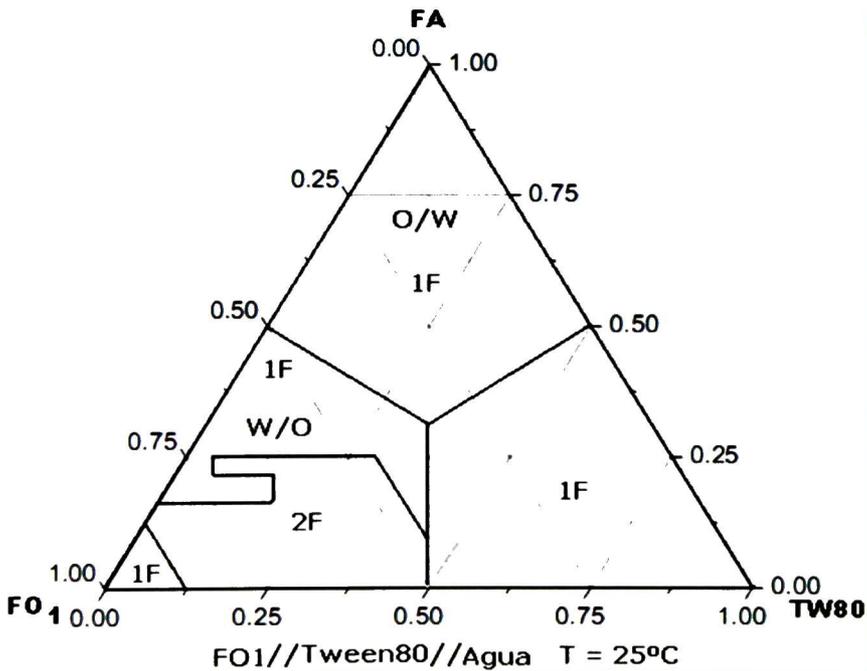


Figura 5.4 Diagrama de fase del sistema FO1//Tween80//FA, T=25°C



sistema, en un gradiente de 10°C , fue mínimo; en la Figura A2 se puede ver el diagrama de fase a $T=35^{\circ}\text{C}$.

Comparando los sistemas anteriormente discutidos, con y sin Tbz, se notó que éste último presentó un área mayor de dos fases en la zona W/O, denotando la influencia del Tbz en el equilibrio entre las fases; esto se puede deber a que para el caso del sistema sin Tbz exista la posibilidad que la acetona migre hacia la FA debida a la miscibilidad de ésta, incrementando la cantidad de grupos polares, de tal forma que la parte polar del surfactante no es suficiente para mantener el equilibrio entre las fases. Por otro lado, cuando el Tbz se encuentra en la FO éste evita que la acetona migre a la FA debido a que podría estar inhibiendo la parte polar de la acetona, favoreciendo así las interacciones del surfactante, logrando el equilibrio entre fases.

La Figura 5.5 corresponde al diagrama de fase del sistema $\text{FO}_{15,4}/\text{F127}/\text{FA}$, en ella se muestra a los experimentos en el equilibrio a $T=25^{\circ}\text{C}$; se puede observar el predominio de una fase en la zona W/O, y dos e incluso tres fases a concentraciones menores del surfactante en la misma. Todos los casos correspondientes a una fase se presentaron en forma de gel y/o mostraron viscosidad más elevada que la FA y FO por individual. Las características de la mezcla son consecuencia del tamaño de la molécula del surfactante, el cual es un copolímero y tiende a asociarse por medio de fuerzas de London y una elevada cantidad de enlaces de hidrógeno, confiriendo al sistema de un equilibrio interfacial; y en el caso de menores concentraciones, hay una tendencia de la mezcla a separar las fases. El sistema también se evaluó a $T=35^{\circ}\text{C}$, Figura A3, sin observarse efecto por la temperatura. De esta manera la zona que se identificó para la ME es la localizada en las relaciones de 49-90%w de FO, 1-23%w de FA y 7-49%w de surfactante, en la zona rica en FO.

El sistema $\text{FO1}/\text{F127}/\text{FA}$, cuyo diagrama de fase a $T=25^{\circ}\text{C}$ corresponde a la Figura 5.6, detalla la prevalencia de dos fases a bajas concentraciones de surfactante en la zona rica en FO. Los experimentos exhibieron la formación de gel y/o fases con alta viscosidad. En la Figura A.4 se presenta este sistema a $T=35^{\circ}\text{C}$, cabe mencionar que no se observaron efectos por la temperatura.

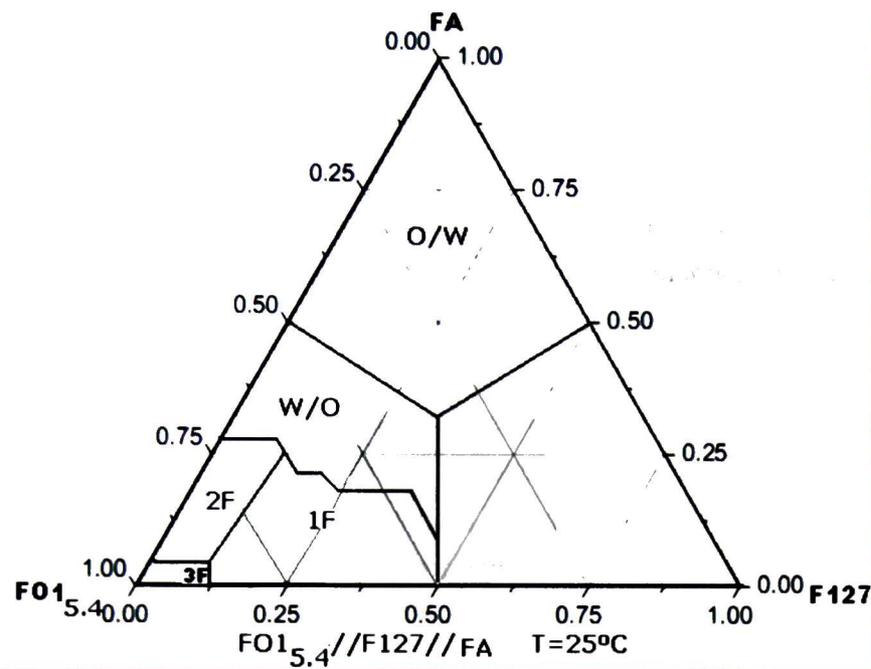


Figura 5.5 Diagrama de fases del sistema $FO_{15.4} // F127 // FA$, $T=25^{\circ}C$

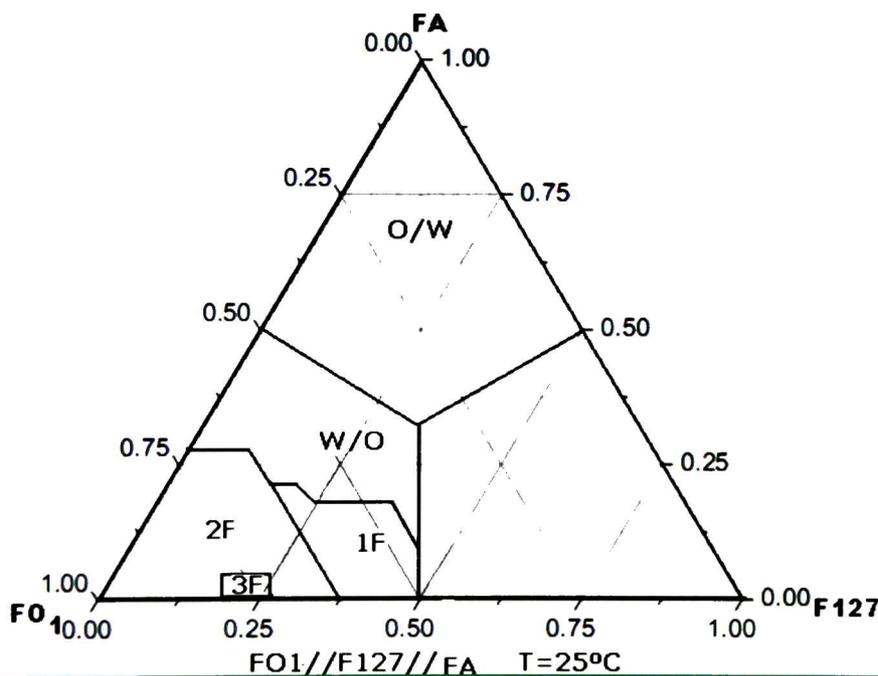


Figura 5.6 Diagrama de fases del sistema $FO_1 // F127 // FA$, $T=25^{\circ}C$



Comparando los sistemas FO_{15.4}//F127//FA y FO1//F127//FA, se observó que la presencia del Tbz favoreció la interacción de las fases y su equilibrio, aumentando el predominio de una fase en el sistema con Tbz, lo anterior se puede deber a lo discutido para el caso de los sistemas FO_{15.4}//TW80//FA y FO1//TW80//FA, donde el sistema con y sin Tbz tuvieron una tendencia similar, aún cuando las características químicas de los surfactantes son distintas, tales como la cantidad de grupos hidrófilos.

El sistema FO_{15.4}//AG54//FA a T=25°C está representado por la Figura 5.7, la cual nos muestra un predominio de dos fases en la sección W/O. Al igual que en los sistemas anteriores, el equilibrio de fases está relacionado con las fuerzas electrostáticas presentes y por las proporciones entre sus componentes, las cuales para este sistema no fueron capaces de mantener el equilibrio entre fases. El efecto en un gradiente de 10°C también fue estudiado y se anexa la Figura A.5, y se observa que no hay efecto por ésta en el sistema.

Se seleccionó la zona de ME que corresponde a las composiciones de 49-90%w de FO, 1-23%w de FA y 7-49%w de surfactante, en la sección W/O. A pesar de que se presentaron dos fases, se consideraron éstas proporciones con fines de comparación en la metodología de síntesis de las NE's entre los diferentes surfactantes.

En el caso del sistema FO1//AG54//FA, Figura 5.8, se aprecia un comportamiento de dos fases a concentraciones en el intervalo de 50-90%w de la FO, y una sola fase en el resto del diagrama. Las composiciones a las cuales el sistema logra un equilibrio interfacial son con concentraciones menores 49%w de FO, que posiblemente facilitan la efectividad del surfactante y con ello se consiga la homogeneidad de la mezcla. Para este caso el diagrama del sistema a T=35°C, Figura A.6, no mostró efecto por la temperatura en un gradiente de 10°C.

En el sistema con y sin Tbz no se encontró diferencia en la distribución de las fases en la zona W/O, por lo cual se puede inferir que el Tbz no interfiere de manera significativa en la conformación de la mezcla final y la interacción entre fases.

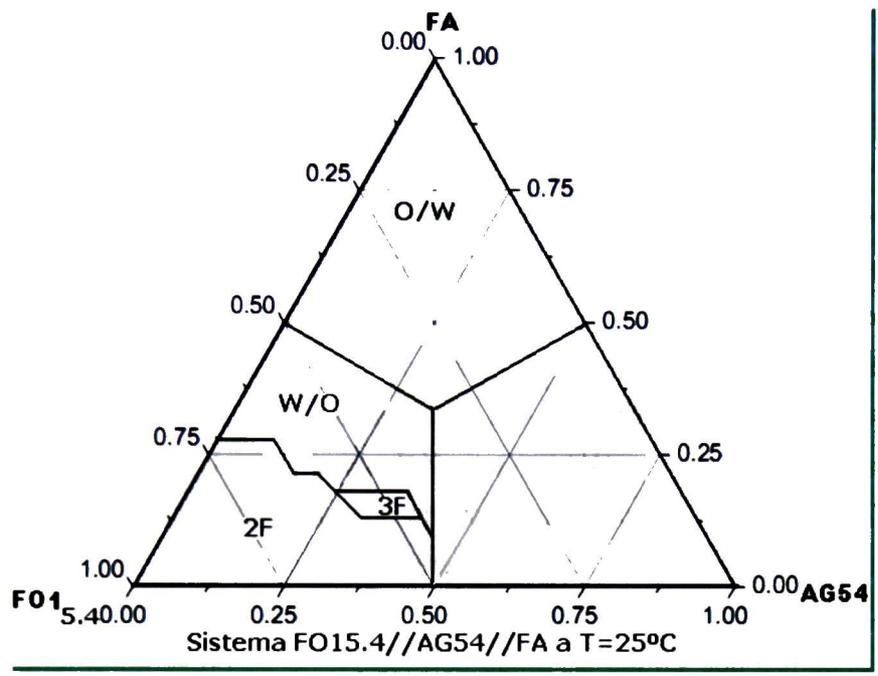


Figura 5.7 Diagrama de fases del sistema FO15.4//AG54//FA a 25°C

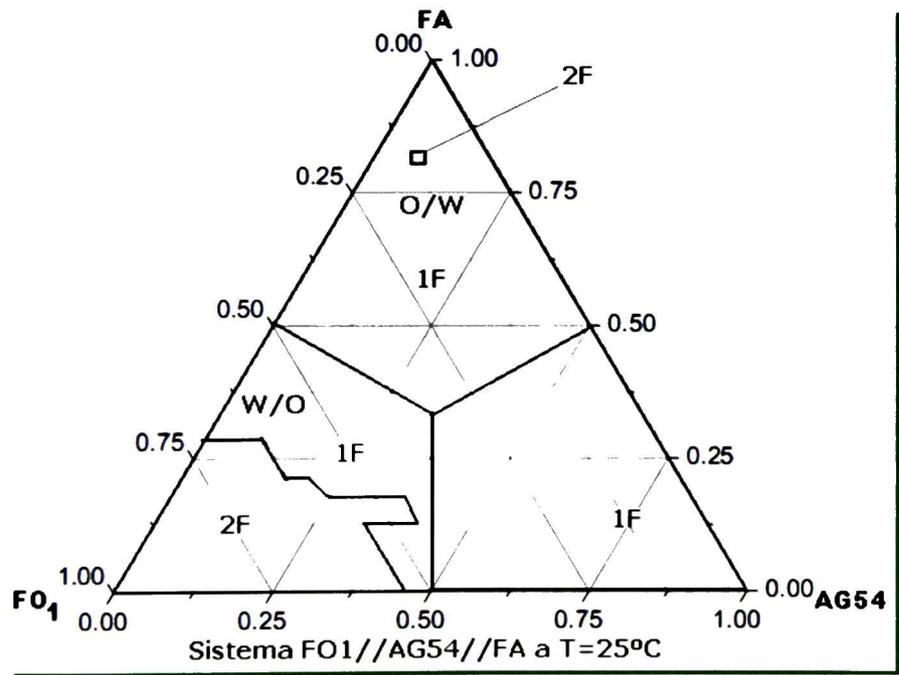


Figura 5.8 Diagrama de fases del sistema FO1//AG54//FA a 25°C



Comparando los sistemas obtenidos para la FO_{1,5,4} con los tres surfactantes, se encontró para el TW80 y el F127, que el equilibrio interfacial logrado es consecuencia de las proporciones de los componentes y a su vez de las fuerzas de van der Waals que se generan. Las fuerzas intermoleculares generadas por los surfactantes son debido su naturaleza no iónica y enlaces de hidrógeno con la FA.

Además, se observó que el Tbz favorece el equilibrio entre fases, lo cual no ocurre con el sistema con AG54 donde no se presenta influencia por éste. En los sistemas con AG54 ricos en FO no se logró el equilibrio interfacial, lo que va relacionado con la naturaleza del surfactante, que al ser una mezcla de componentes anfífilos no iónicos y aniónicos, genera los efectos clásicos de atracción y repulsión entre cargas para interactuar y con ello se requiere un aporte energético mayor para mantener el equilibrio entre fases y no provocar la separación de éstas a consecuencia de las repulsiones electrostáticas.

Se encontró que en los sistemas con AG54, no se presentó el fenómeno de sedimentación del Tbz, esto como consecuencia de las fuerzas iónicas presentes, caso contrario a los sistemas con TW80 y F127 que sí mostraron sedimentación, en menor medida el F127 debido al tamaño de la molécula del surfactante y la gran cantidad de grupos presentes en su estructura.

La Figura 5.9 corresponde al diagrama de fase para el sistema FO_{2,5,4}//TW80//FA a T=25°C; en él se observa el predominio de dos fases en la mayoría del diagrama, en la zona con mayor porcentaje en FO se identificaron 3 fases y en la rica en surfactante 1 fase. Por otro lado, se presentó el fenómeno de sedimentación en el intervalo de concentraciones de 3-25%w de TW80 y 98.00-0.10 de FO. Las interacciones que se presentan entre los diferentes componentes del sistema son en su mayoría del tipo de London y enlaces de hidrógeno, y éstas se favorecen al aumentar la concentración de surfactante (mayores al 25%w); por lo que el sistema logra un equilibrio y estabilidad beneficiando la formación de una fase. Más aún, sin la concentración adecuada de TW80 el Tbz sedimenta, debido a que se pueden presentar impedimentos estéricos entre las fases, promoviendo una disminución en la solubilidad y por tal, la sedimentación de éste.

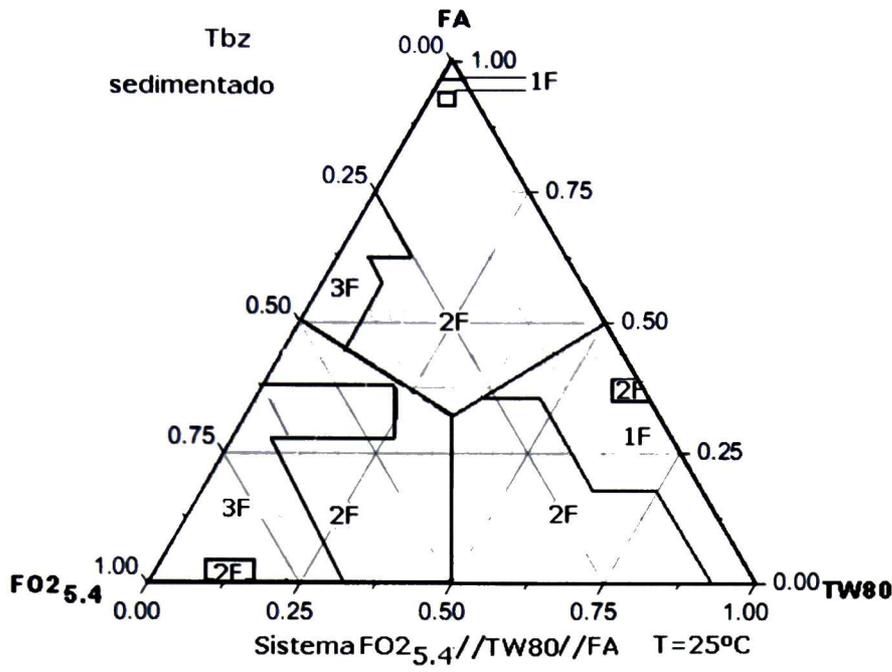


Figura 5.9 Diagrama de fases del sistema FO_{25.4}//TW80//FA, T=25°C

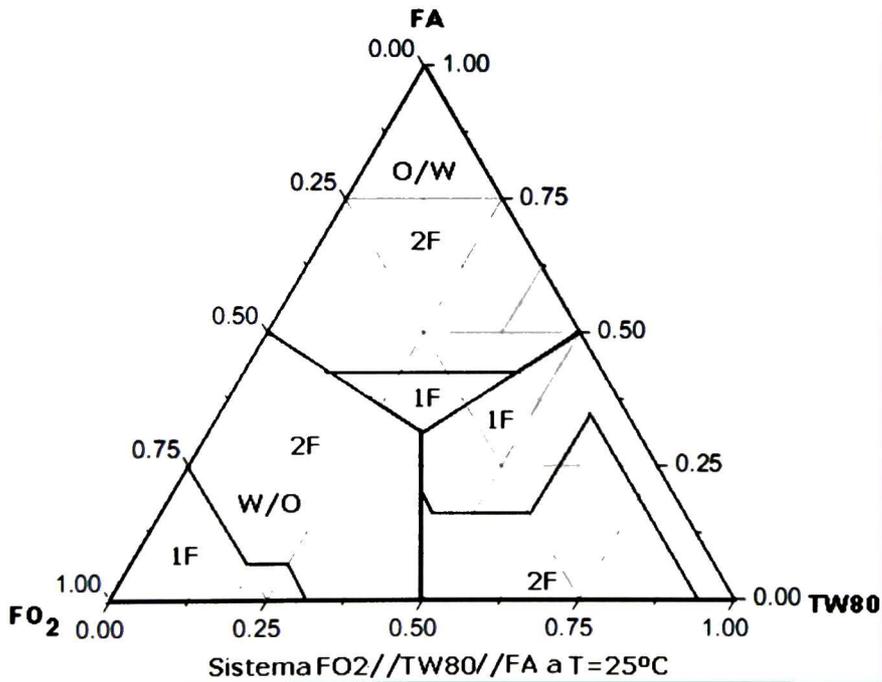


Figura 5.10 Diagrama de fases del sistema FO₂//TW80//FA a T=25°C



Se eligió la zona que corresponde a las composiciones de 49-90%w de FO, 1-23%w de FA y 7-49%w de surfactante, para evaluar el método de síntesis de las NE's, aún cuando no se observó la obtención de la ME. Se realizó el mismo sistema a $T=35^{\circ}\text{C}$ (Figura A.7), y no se encontró efecto de la temperatura en el sistema en un gradiente de 10°C .

Se realizó el diagrama de fase para el sistema FO2//TW80//FA a $T=25^{\circ}\text{C}$ y se muestra en la Figura 5.10; y se encuentra que en una gran cantidad de proporciones, el sistema se conforma por dos fases y áreas con una fase en las zonas con elevada proporción de FO y surfactante. El sistema con Tbz exhibe menor área donde se logró un equilibrio interfacial, lo que comprueba la influencia del mismo en la conformación del sistema. En el caso donde no está presente el Tbz, aún a bajas concentraciones de TW80 se logró el equilibrio entre fases, lo cual no ocurrió a estas mismas concentraciones de los componentes y con el Tbz, permitiendo inferir que debido a que el Tbz aumenta la cantidad de grupos no polares que tienen que interaccionar con el surfactante, éste no es suficiente para lograr el equilibrio.

También se realizó el diagrama de fase del sistema FO2//TW80//FA a $T=35^{\circ}\text{C}$, Figura A.8, y no se registraron cambios significativos en el sistema.

La Figura 5.11 representa el diagrama de fase del sistema FO_{25,4}//F127//FA a $T=25^{\circ}\text{C}$, muestra en la zona W/O 2 fases y 1 fase, ésta última se presenta a concentraciones del surfactante mayores al 15%w. También, se presentó el fenómeno de sedimentación del Tbz a ciertas proporciones de la zona rica en FO. Al igual que los sistemas anteriores, en este caso la influencia en la concentración del surfactante es clara, ya que a concentraciones mayores se favorece el equilibrio de fases y no presenta sedimentación del Tbz. La zona de ME seleccionada, corresponde a los intervalos de las composiciones de 49-90%w de FO, 1-23%w de FA y 7-49%w de surfactante. En la Figura A.9 se muestra este sistema a $T=35^{\circ}\text{C}$ y en ella no se observan cambios a causa de este incremento en la temperatura.

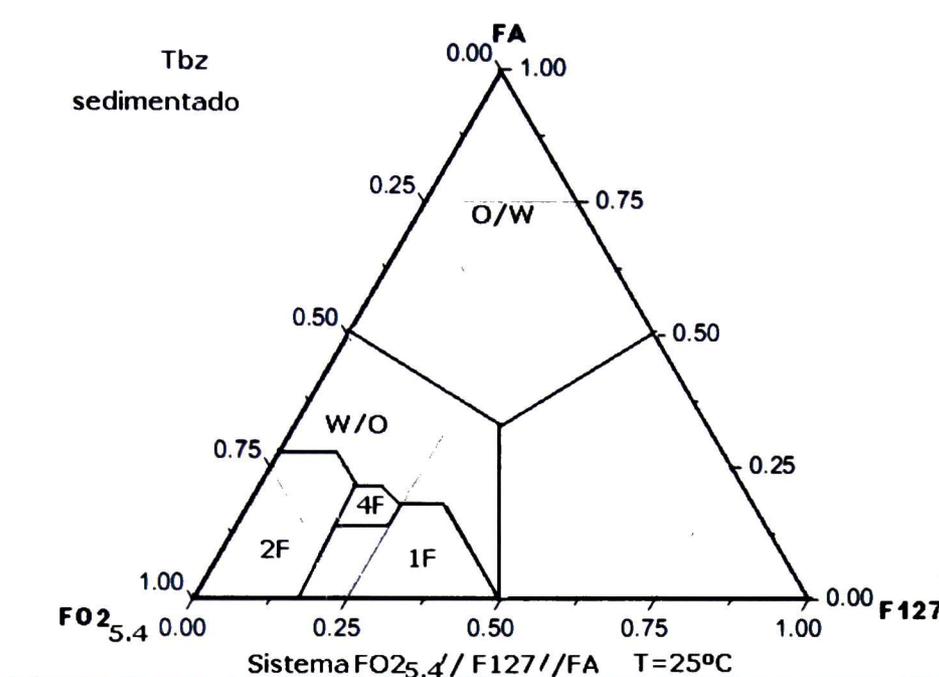


Figura 5.11 Diagrama de fases del sistema FO_{25.4}//F127//FA a T=25°C

En el caso del sistema FO₂//F127//FA, Figura 5.12, se aprecia un comportamiento predominante de dos fases en la zona W/O, indicando así que las proporciones entre sus componentes, y por ende sus interacciones, no fueron capaces de mantener el equilibrio entre fases. Se muestra en la Figura A.10, el mismo sistema a T=35°C, no se observan cambios por este gradiente de 10°C.

Comparando los sistemas con y sin Tbz para el caso del F127 con la FO₂, se puede notar que la presencia del Tbz aumentó el área correspondiente a una fase en la región W/O. Este hecho se puede atribuir a que las interacciones entre la parafina y el F127 son más débiles, del tipo London, que las interacciones entre el F127-[Tbz-parafina], es decir, la presencia del Tbz permite que exista interacciones más fuerte entre la fase oleosa y el F127, como enlaces de hidrogeno. La Figura 5.13 corresponde al sistema FO_{25.4}//AG54//FA a T=25°C, y se localizan 3, 2 y 1 fases en la zona W/O. A porcentajes mayores al 50%w de FO y menores del 14%w de surfactante, el sistema muestra equilibrio interfacial. Esto



es consecuencia de las interacciones que se presentan, que son además de las fuerzas de van der Waals las fuerzas generadas por las cargas de los aniones del AG54. Además, en la figura se encuentra que al incremento de la concentración de surfactante, se desfavorece el equilibrio, y esto se puede deber al incremento en las fuerzas de repulsión entre los componentes.

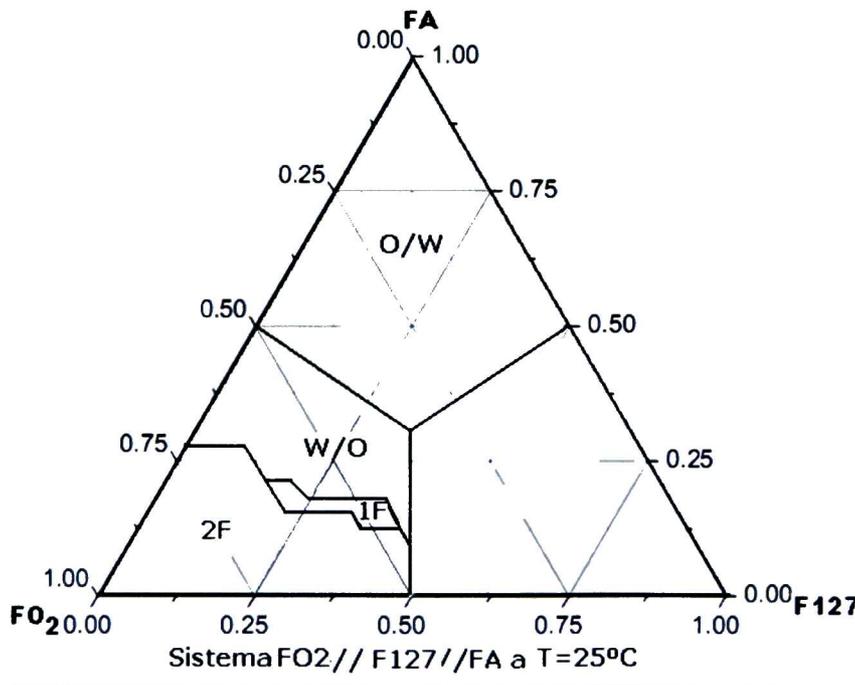


Figura 5.12 Diagrama de fases del sistema FO2//F127//FA a T=25°C

La Figura A.11 muestra el diagrama de fase para este sistema a T=35°C, no es evidente ningún cambio a causa del incremento en la temperatura del sistema. La zona de ME que se seleccionó comprende los intervalos de composiciones entre 49-90%w de FO, 1-23%w de FA y 7-49%w de surfactante. La Figura 5.14 corresponde al diagrama de fase FO2//AG54//FA a T=25°C, se muestra un comportamiento de dos fases principalmente, y a mayores concentraciones de FO, superiores al 70%w, se presenta un área de una fase.

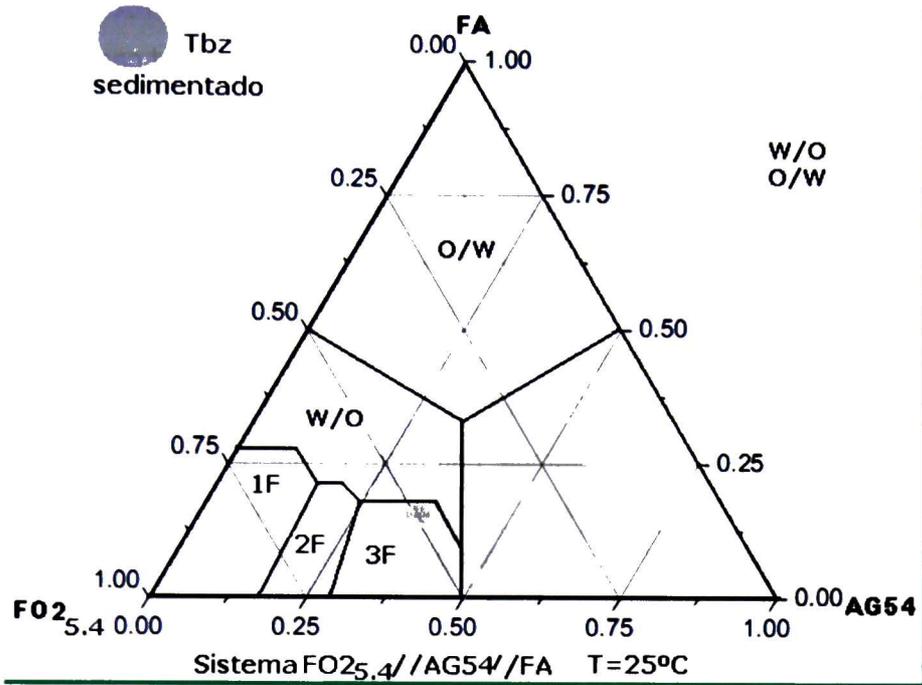


Figura 5.13 Diagrama de fases del sistema FO₂_{5.4}//AG54//FA a T=25°C

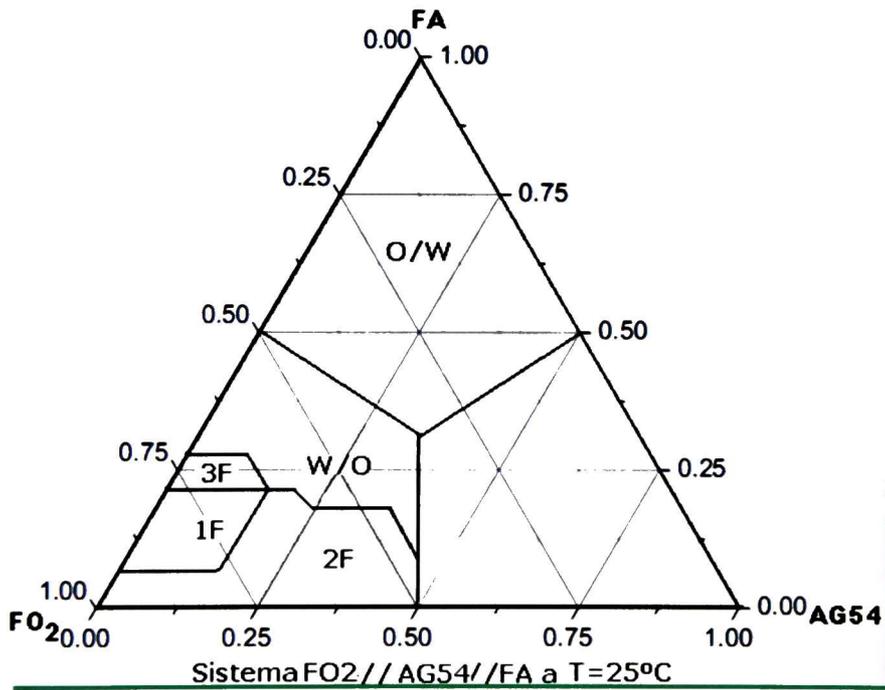


Figura 5.14 Diagrama de fases del sistema FO₂//AG54//FA a T=25°C



Comparando los sistemas FO_{2,4}//AG54//FA y FO₂//AG54//FA a T=25°C, se puede observar la presencia de un mayor número de fases en el caso del sistema con Tbz; no obstante, la zona de una fase es mayor en éste último. Este hecho permite inferir, que de forma similar que con el F127, las diferentes interacciones que se pueden presentar con la parafina y los grupos químicos presentes en la estructura del AG54, son débiles y repulsivas; no obstante, con la presencia del Tbz, aún cuando las fuerzas de repulsión continúan presentes, éstas no son tan significativas como las interacciones de puente de hidrogeno entre el surfactante y la parafina con el Tbz, por lo que el equilibrio entre fases se logra.

Los resultados de los sistemas estudiados con parafina, revelan que la naturaleza del surfactante juega un rol muy importante, ya que en función de la naturaleza iónica, cantidad de grupos químicos disponibles y tamaño molecular, se logró o no el equilibrio entre fases.

El TW80 y F127 son no iónicos, por lo que se notó que el incremento en la concentración de estos, favorece la interacción interfacial; además el F127 al ser una molécula con mayor cantidad de grupos químicos evita que ocurra la sedimentación del Tbz. Por otro lado, el AG54 se comportó de forma contraria, ya que al disminuir éste se favorece el equilibrio entre fases, debido a que se existe una fuerte aportación de las fuerzas electrostáticas de repulsión y desfavorecen la estabilidad del sistema, no obstante se inhibe la sedimentación del Tbz.

Comparando las dos fases orgánicas empleadas, FO_{1,4} y FO_{2,4}, se encontró que los sistemas que emplean FO_{2,4} presentan bajo equilibrio interfacial, lo anterior se debe, no solo a la naturaleza del surfactante, sino a la naturaleza de la fase orgánica. La FO_{2,4} se asocia por medio de fuerzas de van der Waals y en ella en Tbz tiene menor solubilidad, en comparación con la FO_{1,4}, la cual también puede interactuar por medio de grupos polares presentes en sus compuestos, favoreciendo el equilibrio interfacial de los sistemas.



5.3 Nanoemulsiones

Las Nanoemulsiones se realizaron a partir de la selección de doce experimentos provenientes del diagrama de fase de cada sistema, bajo las especificaciones descritas en la sección 4.2. La obtención de las NE's fue a través de un método de baja energía, éste inicia con la formación de una ME bicontinua y su posterior dilución con FA en exceso. Las diluciones se realizaron con la relación en peso de 1:100, [masa de ME]:[masa de FA], esto en el caso de los sistemas con surfactante TW80 y AG54 y para los que contienen F127 fue de 1:200. El factor de dilución se seleccionó debido a que previamente se investigó el efecto por la dilución de las ME en el tamaño de gota y no se observó influencia en un intervalo de dilución de 1:100-1:500 para todos los sistemas (resultados no mostrados). Con la finalidad de caracterizar e identificar la formación y estabilidad de las NE's, se realizaron mediciones de tamaño de gota y tensión superficial de éstas.

5.3.1 Sistemas con Tween 80

La Figura 5.15a) muestra el tamaño de gota en función del %FA para el sistema FO1_{5,4}//TW80//FA y en ella se señala, con líneas grises, el error asociado al equipo (± 2 nm). Se encontró que con el incremento de %FA, de 1 a 90%w, el tamaño de gota se mantiene en alrededor de 9nm, por lo que se infiere que no existe dependencia del sistema con la concentración de FA; sin embargo, no se puede descartar la influencia del parámetro $R_{O/S}$, por lo que éste fue evaluado y se presenta en la Figura 5.15b), donde se observa que el tamaño de gota no varía significativamente en el intervalo de $R_{O/S}$ de 1 a 10, por lo tanto el tamaño de gota tampoco presenta dependencia con este parámetro.

El tamaño de gota está relacionado con la estructura de las micelas generadas y de las interacciones que se presentan entre sus componentes. Para este caso de estudio, las interacciones responsables de la formación de dichas estructuras

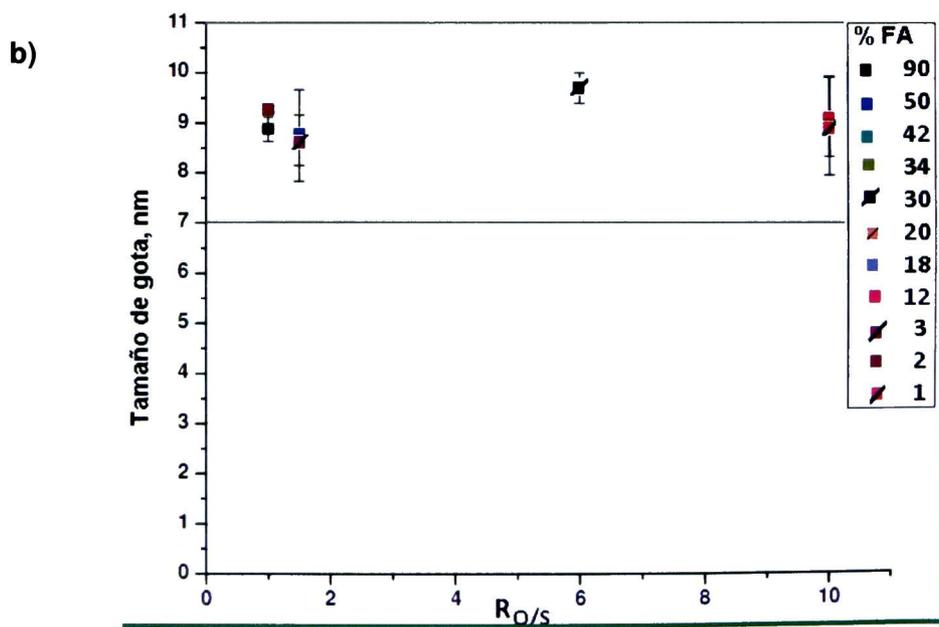
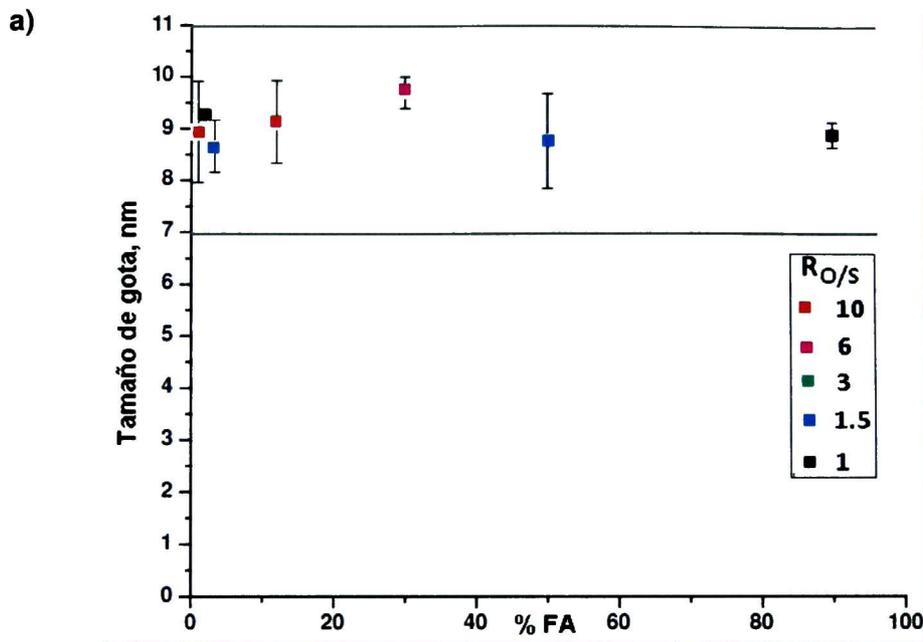


Figura 5.15 Tamaño de gota en función de a)%FA y b) $R_{O/S}$ en el sistema FO_{15.4}/TW80//FA, T=25°C



se enlistan en la Figura 5.16. Las interacciones se deben a las partes polares y no polares de los distintos grupos que conforman el sistema, es decir, debido a la presencia de fuerzas de London y enlaces de hidrógeno, respectivamente.

También se pueden presentar las fuerzas de Keesom entre los dipolos ya existentes en la mezcla. En la Figura 5.17 se presenta de forma ideal la formación de una micela esférica del sistema; la formación espontánea de micelas en el sistema se logra a valores superiores de la CMC del surfactante. Para los experimentos que se muestran en la Figura 5.15 el valor más bajo de concentración del surfactante en la NE es de 0.3816 mMol/L, superior al valor correspondiente a la CMC del TW80, que es de 0.094 mMol/L, por lo que se espera una formación micelar espontánea en los experimentos sintetizados con surfactante TW80.

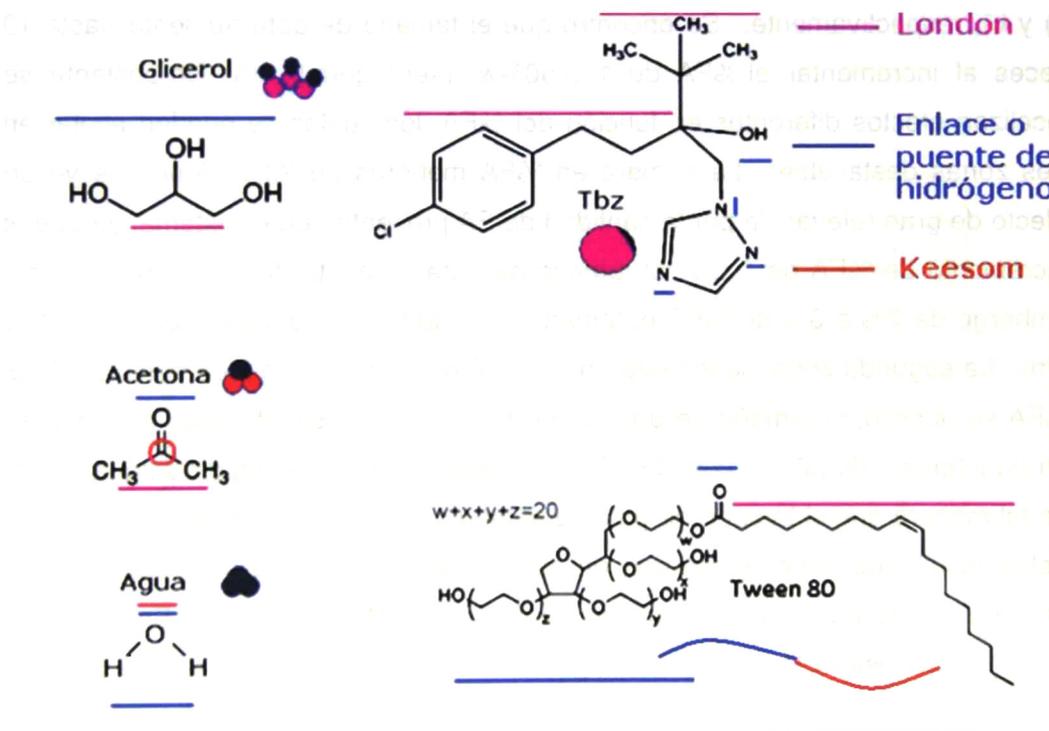


Figura 5.16 Estructuras químicas e interacciones del sistema con FO1 y TW80

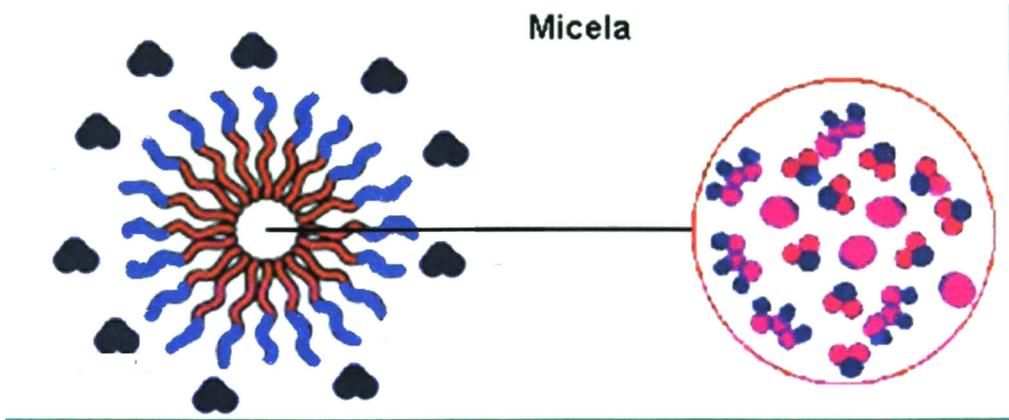


Figura 5.17 Micela correspondiente al sistema FO1_{5.4}//TW80//FA

La dependencia del %FA y $R_{O/S}$ en el tamaño de gota del sistema FO2_{5.4}//TW80//FA se evaluó también y los resultados se ilustran en la Figura 5.18 a) y b), respectivamente. Se encontró que el tamaño de gota aumenta hasta 10 veces al incrementar el %FA de 1 a 90%w (ver Figura 5.18a). No obstante, se localizan efectos diferentes en función del %FA, los cuales se pueden acotar en tres zonas destacables. La primera en %FA menores de 20%, donde se ve un efecto de gran relevancia por la cantidad de FA presenten en el sistema, ya que al incremento de %FA de 1 a 2, el tamaño de gota aumentó de 200 a 300 nm; sin embargo de 2% a 3% de %FA el tamaño se redujo hasta 3 veces (de 300 a 100 nm). La segunda zona, se localiza en un %FA de 20 a 50%, donde aún cuando el %FA se duplicó, el tamaño de gota varía de forma poco significativa. Finalmente, en un intervalo de 50 a 90%w de FA, el incremento de la cantidad de agua afectó de tal manera que el tamaño de gota se aumento casi 4 veces, de 400 a 1350 nm. Estos resultados, demuestran que en este sistema existe una gran dependencia del tamaño de gota con la cantidad de FA en la ME precursora. En la Figura 5.18b) se muestran los tamaños de gota en función de $R_{O/S}$, en ella se denotan dos zonas, la primera en el intervalo de $R_{O/S}$ de 1-2 donde se observa que el tamaño de gota disminuye, hasta un mínimo de 100nm desde un valor de 1350nm, esto al aumento de $R_{O/S}$; en la segunda zona de 3 a 6 el tamaño de gota fue mayor al incrementar $R_{O/S}$, de 200nm a un valor cercano a 300nm.

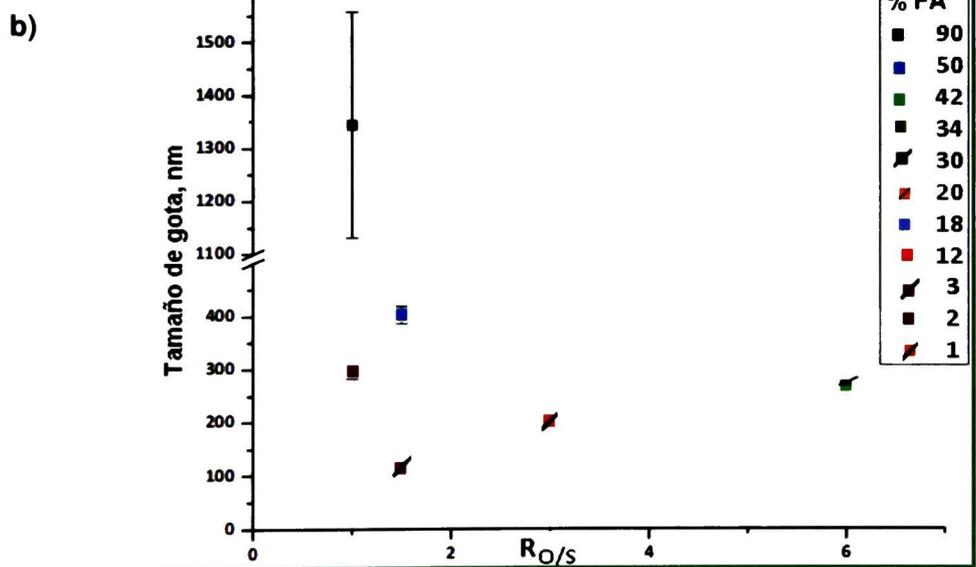
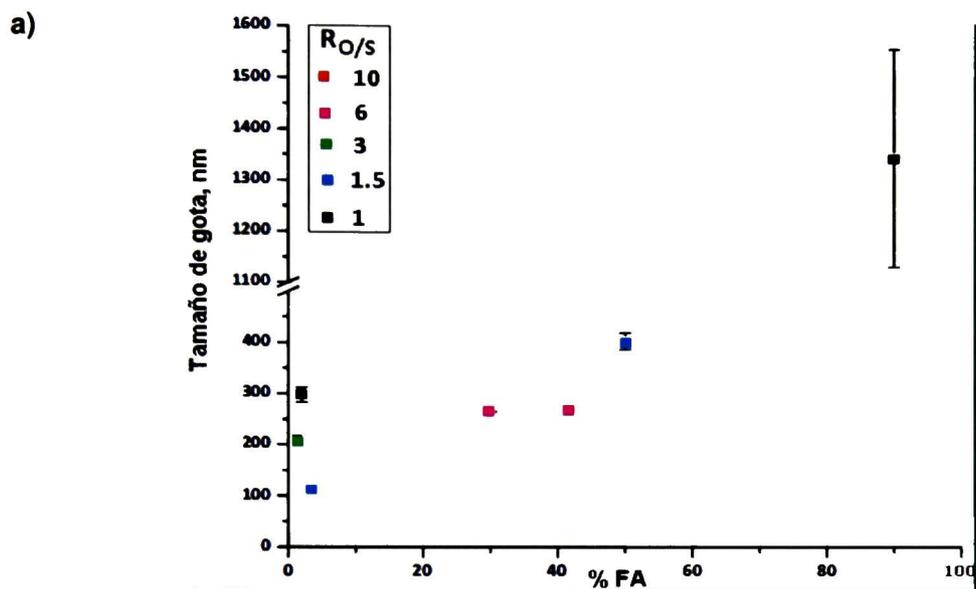


Figura 5.18 Tamaño de gota en función de a)%FA y b) $R_{O/S}$, del sistema $FO_{2.4}/TW80//FA$, $T=25^{\circ}C$



En la primera zona del diagrama se exhibe una mayor influencia en la variación del tamaño de gota al cambiar el valor del parámetro estudiado. Además se denota en la influencia en conjunto del parámetro $R_{O/S}$ y el %FA, ya que a mismos valores de $R_{O/S}$ se observan diferentes tamaños de gota; con $R_{O/S}$ igual a 1 el tamaño de gota del experimento varía de 300 a 1400nm, con %FA de 2% y 90%, respectivamente; a valor de $R_{O/S}$ igual a 1.5, los experimentos mostraron tamaños de gota de 100 y 400nm con %FA de 3% y 50%, respectivamente, y finalmente para el caso de la $R_{O/S}$ igual a 6, el tamaño de gota no presentó variación significativa, aunque el gradiente de %FA era menor entre estos experimentos, alrededor de 10%. Se puede inferir con lo anterior que el sistema tiene dependencia tanto del %FA como de $R_{O/S}$ en conjunto, logrando un tamaño de gota cercano a los 100nm bajo las condiciones de $R_{O/S}$ igual a 1.5 y FA 3%.

Las micelas del sistema FO_{2,5,4}//TW80//FA, Figura 5.19, se forman por la interacción por medio de puentes de hidrógeno del extremo hidrófilo del TW80 con la FA y las interacciones de la FO₂ y el TW80 son del tipo fuerzas de London. Cabe mencionar que debido al tamaño y estructura de la parafina y el Tbz, se presentan impedimentos estéricos que desfavorecen la solubilidad del Tbz en la FO₂, favoreciendo el fenómeno de floculación y la formación de agregados que provocan tamaños de gota del orden de micras o superiores al intervalo nanométrico, alrededor de 300nm. Además, los fenómenos anteriores promueven la sedimentación en los experimentos.

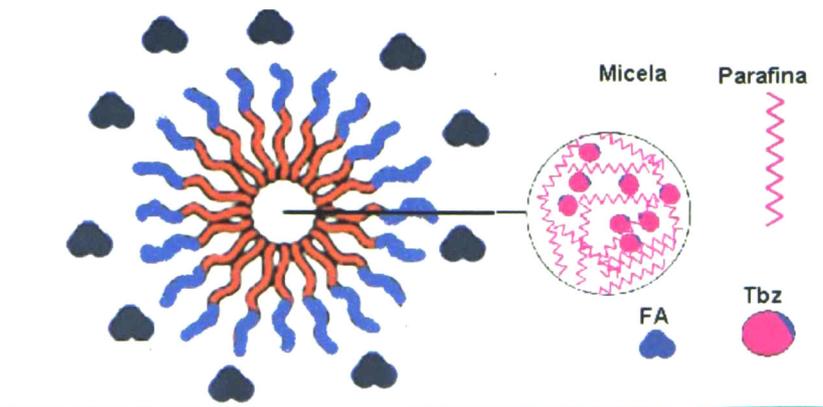


Figura 5.19 Micela del sistema FO_{2,5,4}//TW80//FA



Los resultados encontrados en los sistemas con FO2, con 25%w de Tbz en la FO y aquellas donde el Tbz representa el 25%w total del sistema (E) se presentan en la Figura 5.20; no se presentan éstos mismos sistemas para el caso de la FO1 ya que al sintetizar la ME correspondiente, éstas presentaron separación de fases y/o al formar las respectivas NE's se dio el fenómeno de sedimentación del Tbz, por lo cual se descartaron para su estudio y potencial aplicación en campo.

La Figura 5.20a) muestra el tamaño de gota de las NE's del sistema FO₂₅//TW80//FA y del sistema con 25%Tbz (E) en la ME precursora. En el caso de los experimentos del sistema FO₂₅//TW80//FA se obtuvieron tamaños de gota en un intervalo de 200 a 420 nm y se observa que a concentraciones de %FA de 1 a 20%w el tamaño de gota se reduce al incrementar la cantidad de agua en el sistema y a concentraciones mayores al 20%w de FA el tamaño de gota permanece casi invariable alrededor de 200nm. En las muestras E se observó una tendencia similar, con la diferencia que se alcanzaron tamaños de gota mucho mayores, cercanos a 900 nm; no obstante, también se encontraron tamaños de gotas cercanos a 200 nm con un contenido de FA de 20%w.

En la Figura 5.20b) se presenta el tamaño de gota en función de $R_{O/S}$. La Figura muestra que el sistema FO₂₅//TW80//FA a valores $R_{O/S}$ de 1 y 1.5 el tamaño de gota es de 350 y 200 nm, respectivamente, y a partir de $R_{O/S}$ de 3 a 10, las gotas permanece en un tamaño aproximadamente de 200nm, indicando así que el sistema se afecta por ésta relación a valores cercanos a entre 1 y 2 y una vez que éste se incrementa no afecta de forma significativa al sistema.

Los resultados para el sistema E demuestran que tiene un comportamiento similar, alcanzando un mínimo en 200nm con un valor de $R_{O/S}$ de 9. De forma general, ambos sistemas exhiben comportamientos no esperados en cuanto al valor de $R_{O/S}$, de acuerdo con la literatura a valores pequeños de dicho parámetro se suelen encontrar tamaños de gota mucho menores, sin embargo no se obtiene el material con altos grados de concentración el Tbz, el cual pudiera estar modificando el comportamiento del sistema respecto de este parámetro.

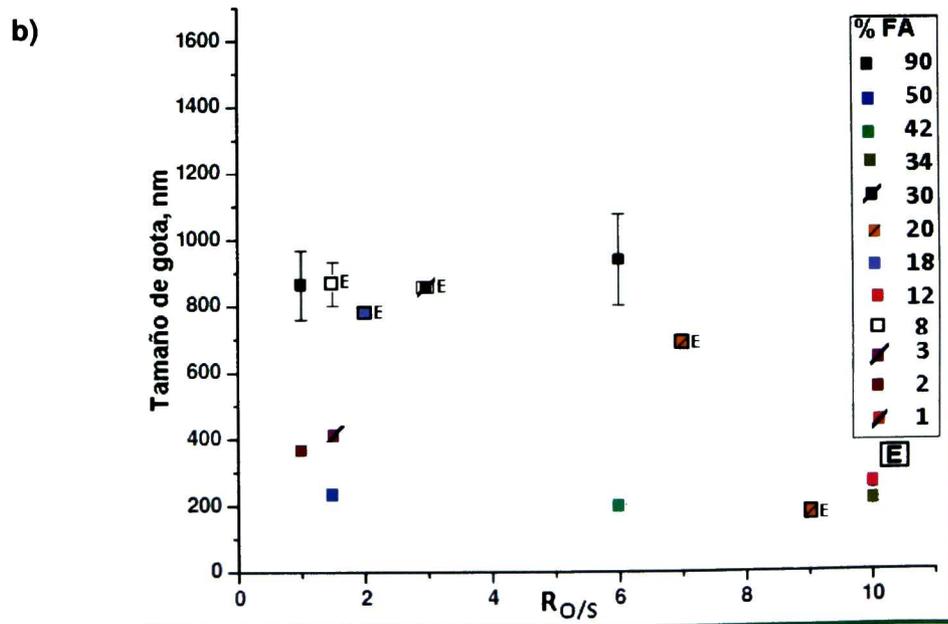
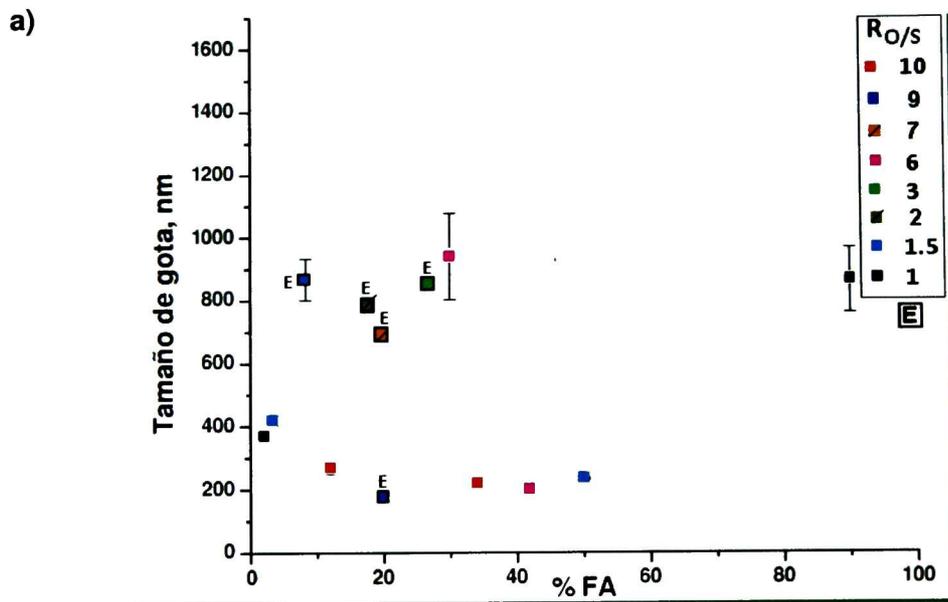


Figura 5.20 Tamaño de gota en función del a) %FA y b) $R_{0/s}$ en el sistema FO₂₅//TW80//FA y los sistemas con 25%Tbz (E) en ME, T=25°C



Una vez obtenidos los tamaños de gota de los sistemas investigados se obtuvo la tensión superficial (γ), con la finalidad de evaluar si se logra disminuir ésta y por ende intuir una buena mojabilidad del sistema en las aplicaciones futuras. Para entender esto es importante relacionarla a su vez, con la CMC del surfactante empleado.

La Figura 5.21 muestra los resultados de la γ para los diferentes sistemas desarrollados con el TW80, en ella se indica con una línea semicontinua el valor de γ en el cual se obtuvo la CMC del TW80. Se observa que para todos los sistemas obtenidos la γ se mantuvo alrededor de ese valor (47 mN/m); el agua presentó una $\gamma = 72.8$ mN/m, en general la la tensión superficial de la mezcla se logró hasta en un 50% menor que la del agua. Este hecho se puede atribuir a que en los sistemas anteriores se trabajó con concentraciones de TW80 por encima de la CMC y así se favorece la capacidad del sistema de formación espontánea de micelas y estabilidad de las mismas.

Finalmente, se obtuvieron las cinéticas de evolución de estabilidad de los experimentos, cuyas ME que no presentaron separación de fases o cualquier otro fenómeno que afectara su estabilidad, además se buscó que al momento de elaborar las NE's correspondientes, no se presentara el fenómeno de sedimentación del Tbz, en un intervalo de tiempo de 6 horas. Se seleccionó este tiempo por la aplicación en los campos de cultivo de las formulaciones, las cuales deben mantenerse estables por al menos una jornada de trabajo, para permitir que sean uniformes y confiables al momento de su aplicación, sin importar que éstas se hayan preparado horas atrás.

La Figura 5.22 muestra las cinéticas de estabilidad del tamaño de gota de los experimentos seleccionados del sistema FO_{15,4}//TW80//FA a T=25°C. Con líneas grises se coloca el intervalo de error referente al equipo de medición (± 2 nm), además se incluye la tabla de composición de las ME's que se emplearon para obtener las respectivas NE's. Ambos experimentos no presentaron sedimentación del Tbz durante el lapso de tiempo de 6h. En la figura se demuestra que de acuerdo con las mediciones de tamaño de gota éste no varió, comprobando la estabilidad de las NE's en el periodo de tiempo estudiado.

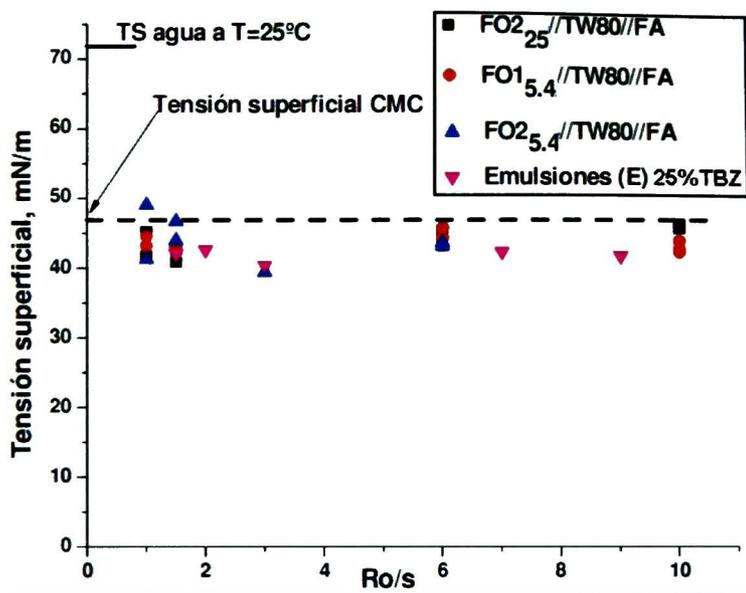


Figura 5.21 Tensión superficial de los sistemas con surfactante Tween 80, T=25°C.

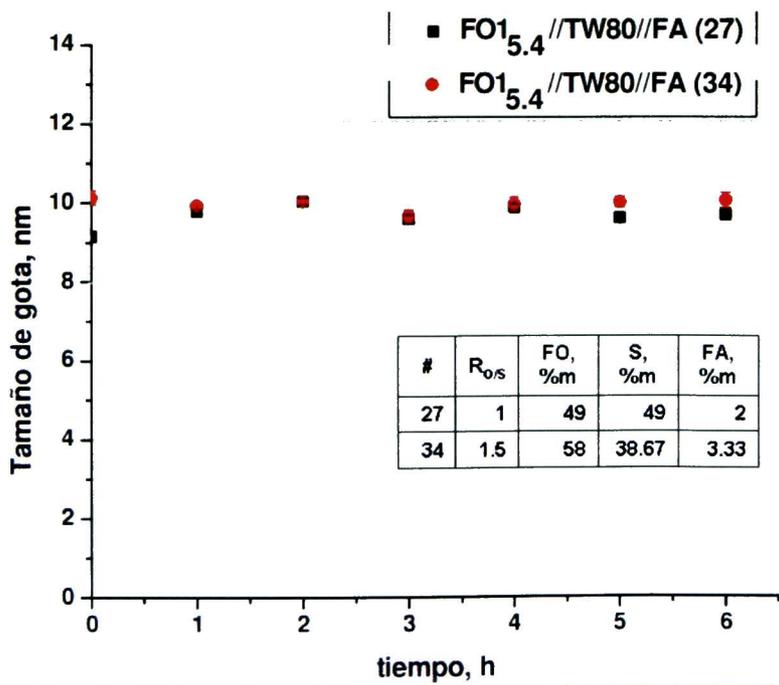


Figura 5.22 Cinéticas de evolución de estabilidad del tamaño de gota del sistema FO1_{5.4}//TW80//FA, T=25°C. Para los experimentos #27 y #34.



Las cinéticas de evolución de estabilidad de las NE's seleccionadas para el sistema FO_{2,4}//TW80//FA a T=25°C se representan en la Figura 5.23. Se nota que el tamaño de gota se mantiene las últimas cuatro horas alrededor de 275 nm, esto para todos los experimentos. En el caso de los experimentos #45 y #41 hay mayor inestabilidad, ya que se aprecia que en la primera y segunda hora, respectivamente, aumenta considerablemente el tamaño de gota, alcanzando tamaños alrededor de los 480nm y 380nm para #41 y #45, respectivamente, después mantienen tamaños alrededor de los 275nm. Lo anterior se puede deber a que en las primeras horas se pueden estar formando agregados en las NE's, por eso se ve un incremento en el tamaño de gota; después estos descienden manteniendo en la parte superior y media (área donde se lleva a cabo la medición) las gotas que no formaron agregados, o los agregados de menor tamaño, de los cuales su valor medio es reportado por el equipo de medición. El proceso descrito se ilustra en la Figura 5.24.

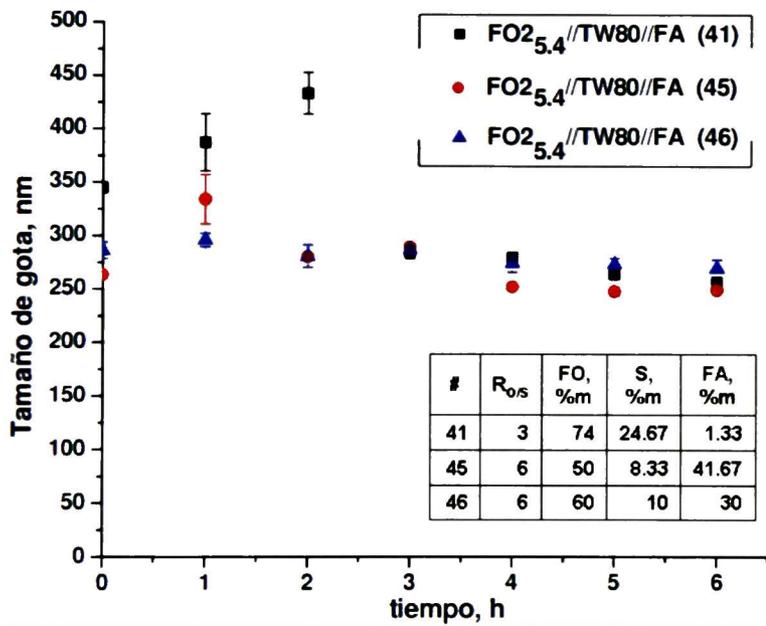


Figura 5.23 Cinéticas de evolución de estabilidad del tamaño de gota del sistema FO_{2,4}//TW80//FA, T=25°C. Para los experimentos #41, #45 y #46.

En la Figura 5.24 se muestra en primera instancia la NE recién formada, después ésta forma agregados con el paso del tiempo y finalmente, estos



sedimentan o flocculan, dejando en el seno de la solución los agregados o gotas de menor tamaño que lograron mantener el equilibrio cinético en el sistema.

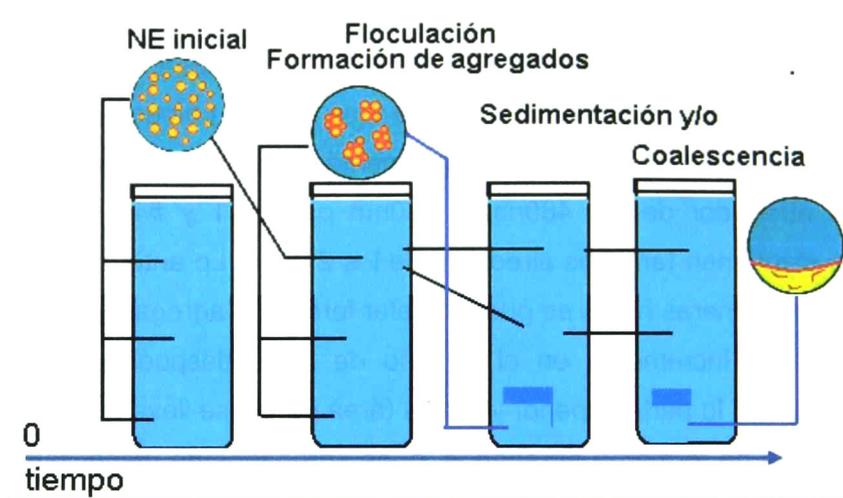


Figura 5.24 Formación de agregados en las NE's

La Figura 5.25 presenta las gráficas que corresponden a las cinéticas de evolución de estabilidad del tamaño de gota de los experimentos seleccionados para el caso de las ME's con FO con un 25% de Tbz y los experimentos denominados E. En la Figura se reporta que el tamaño de gota disminuye de 170 a 150 nm, aproximadamente, en 6 h; más aún, éstos solo se mantuvieron estables por las primeras 2 h. Esto sugiere que los sistemas presentaron fenómenos de floculación y posteriormente sedimentación y/o coalescencia.

Así, comparando los sistemas sintetizados empleando TW80, se lograron tamaños de gota alrededor de 10nm con el sistema FO1_{5,4}//TW80//FA, además las cinéticas éste resultaron ser las más estables durante el tiempo de estudio, 6h. Con los sistemas donde se empleó FO2 los tamaños de gota resultaron ser superiores a los de la FO1, siendo para el caso de los experimentos seleccionados hasta 30 veces superior el tamaño de gota de la FO2 respecto de la FO1. La diferencia en tamaños de gota entre los sistemas, es consecuencia en primera instancia del tamaño de las moléculas presentes en las FO's, para el caso de la FO2 presenta un tamaño mayor la molécula de parafina, en comparación con las moléculas de glicerol y acetona presentes en FO1, además de las interacciones



que pueda tener el Tbz en cada fase, siendo la FO1 donde presenta mayor solubilidad. También es importante señalar el impacto que tuvo tener mayor concentración de Tbz en las fases orgánicas; mayores concentraciones de Tbz en las FO's favorecieron la presencia de fenómenos como sedimentación y/o floculación en los sistemas, afectando su estabilidad.

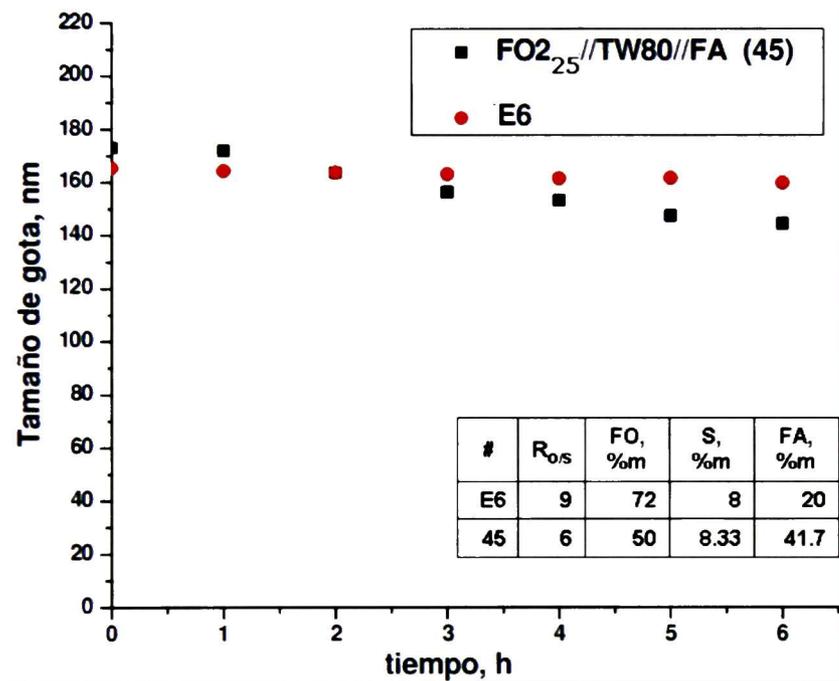


Figura 5.25 Cinéticas de evolución de estabilidad del tamaño de gota del sistema FO₂₅//TW80//FA, experimento # 45 y cinética de la E6, T=25°C.

5.3.2 Sistemas con PluronicF127

La Figura 5.26a) muestra el tamaño de gota de las NE's en función del %FA, de las ME's que las preceden; con el sistema FO_{1,4}//F127//FA se obtuvieron tamaños de gota en el intervalo de 25 a 340 nm. Se observa una influencia de la concentración de la FA en los experimentos en un intervalo de 2 a 30%w, al



incrementar dicha concentración el tamaño de gota aumenta hasta un máximo de 340 nm. Con concentraciones de FA superiores al 30%w no se observa influencia por la variación de ésta, manteniéndose el tamaño de gota alrededor de los 340 nm. Se muestra también que la reproducibilidad en las mediciones (a consecuencia de la poca estabilidad) de los experimentos con porcentajes de FA altos se desfavorece (arriba de un 30 %w de FA).

Se presenta en la Figura 5.26b) el gráfico correspondiente al tamaño de gota en función de $R_{O/S}$, en él se observa que al aumentar dicho parámetro se incrementa el tamaño de gota, lo anterior solamente en los experimentos en los cuales el contenido de FA era menor al 30%, para el resto no se exhibe influencia de este parámetro en la conformación del tamaño de los agregados micelares.

Para tener una formación espontánea de micelas es necesario superar la CMC del surfactante, en este caso del F127 (CMC experimental = 0.69 mM). Los experimentos con los que se logró un tamaño de gota bajo (25 nm) cuentan con valores de $R_{O/S}$ entre 1 y 1.5 y tienen concentraciones de agua alrededor del 2%w, es decir, cuentan hasta con un 49%w de surfactante en la ME precursora. Este porcentaje de F127 representa una concentración en la NE correspondiente de 0.1944 mM, aún cuando esta concentración es tres veces menor a la CMC del F127, se exhibió la formación de gotas en la escala nanométrica. Por otro lado, a valores altos de la concentración de FA, superior a 30%w, independiente del valor de $R_{O/S}$, los experimentos mostraron gran inestabilidad, lo que resultó en una elevada desviación (± 30 nm) de los experimentos con 30%w FA o superiores. La inestabilidad está asociada a no mantener el equilibrio mediante la formación de micelas en el sistema.

Las interacciones que intervienen son del tipo fuerzas de London y enlaces de hidrógeno, análogo a las presentadas en la Figura 5.16, con la diferencia de que el surfactante F127, cuenta con un número superior de grupos disponibles para la formación de enlaces de hidrógeno en los extremos de la cadena polimérica y al centro cuenta con un mayor número de grupos metilo para las interacciones con la parte no polar del sistema. La Figura 5.27 muestra una imagen de una micela del sistema F127.



La tensión superficial de los experimentos del sistema FO1_{5.4}//F127//FA, a T=25°C, fue determinada y se presenta en la Figura 5.28, donde se reporta que los experimentos están cercanos a la γ relacionada con la CMC del F127, lo cual indicaría que están próximos a la formación de micelas de forma espontánea.

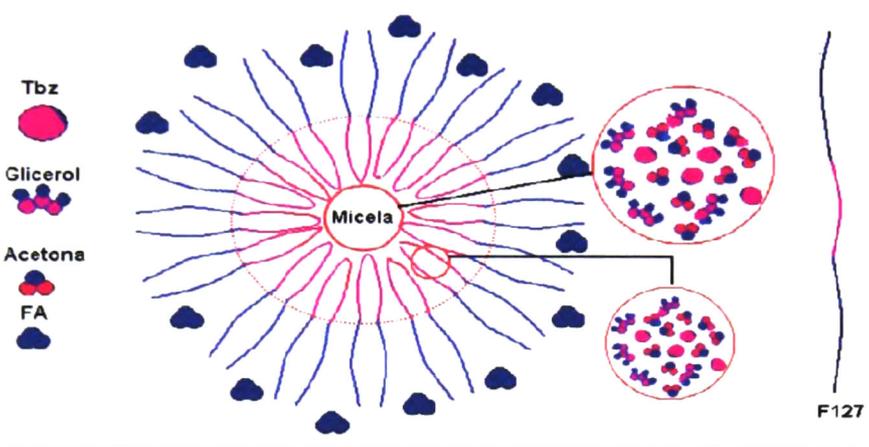


Figura 5.27 Micela del sistema FO1_{5.4}//F127//FA

Los experimentos con concentración más elevada de F127 contienen 49%w de éste en la ME, lo que indica una concentración final del F127 en la NE de 0.1944 mM. Identificando el valor de 0.1944 mM en la Figura 5.1b) se encuentra que le corresponde un valor de $\gamma = 45$ mN/m, pero experimentalmente el valor obtenido para dicha NE fue alrededor de 43 mN/m; se encontró que todos los experimentos del F127 exhibían una γ entre 43-44 mN/m, las cuales están por debajo de la γ relacionada a sus concentraciones de F127 en la Figura 5.1 b), infiriendo de este hecho que la disminución en la γ de los sistemas es a consecuencia no solo del F127, sino de al menos un componente más que coadyuva a la disminución de la γ .

El componente que también reduce γ del sistema puede ser la acetona, que tiene una γ de 23.7 mN/m a T=20°C (Castellan, 1987) y que en conjunto con el surfactante puede estar impactando en la γ final del sistema.

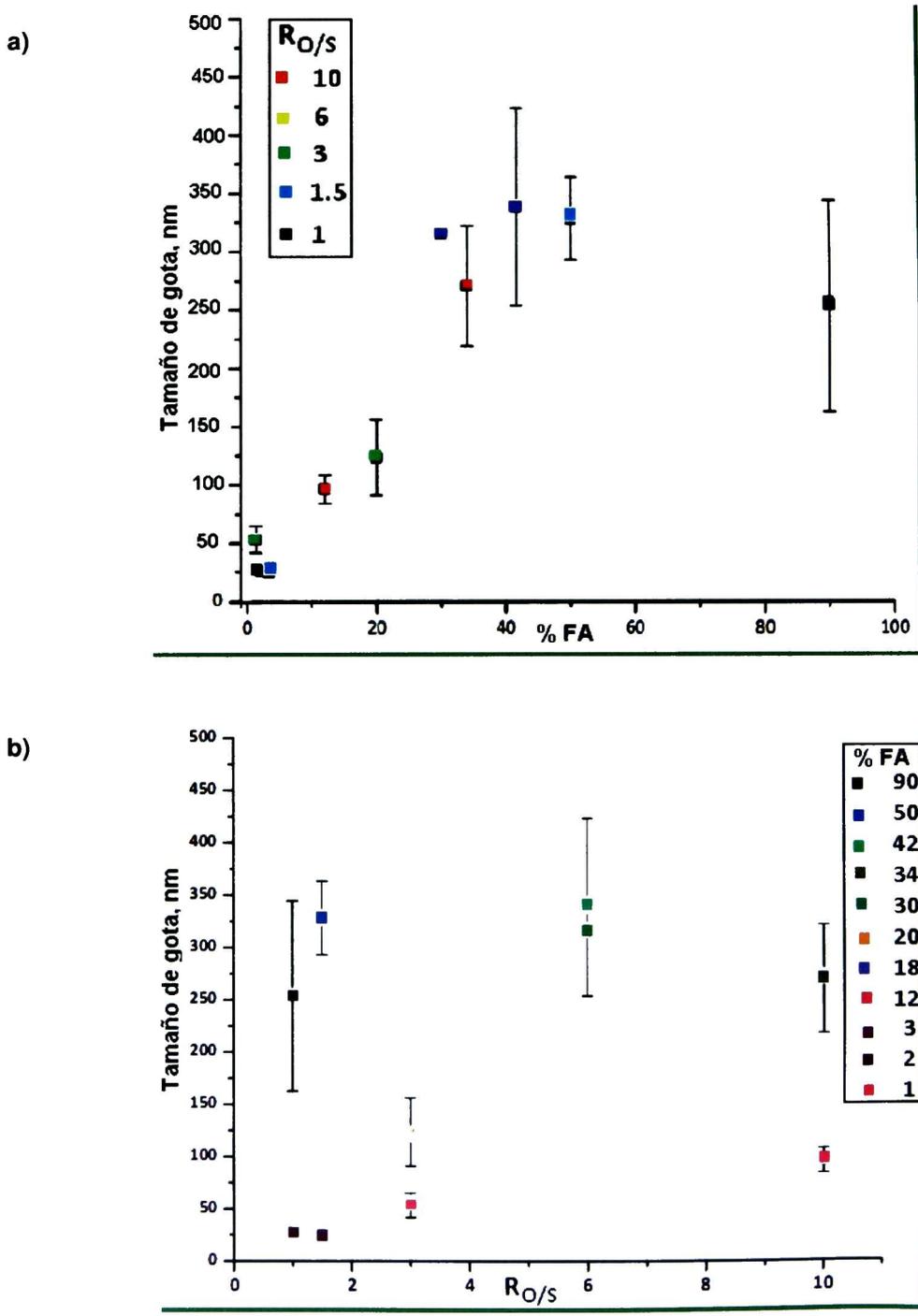


Figura 5.26 Tamaño de gota en función del a)%FA y b) $R_{O/S}$ en el sistema FO_{15,4}//F127//FA, T=25°C

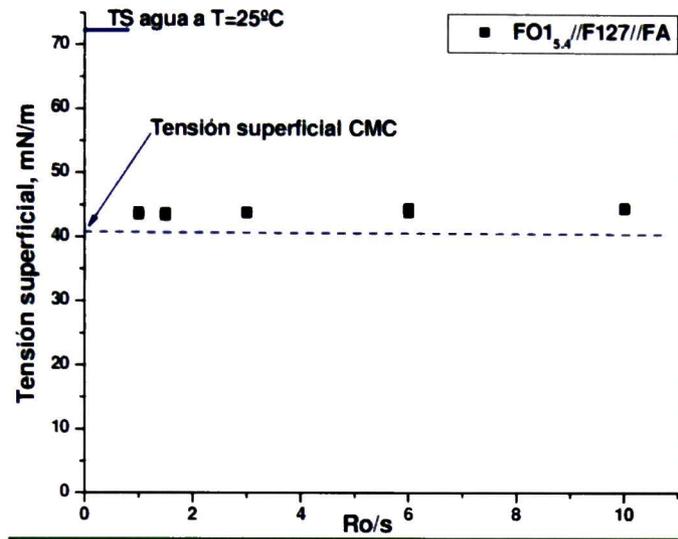


Figura 5.28 Tensión superficial de los sistemas con surfactante F127, T=25°C.

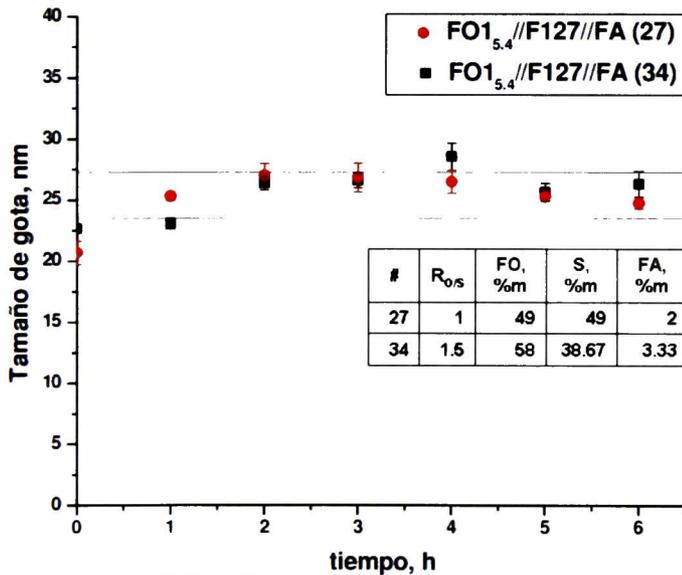


Figura 5.29 Cinéticas de evolución de estabilidad del sistema FO_{1.5,4}//F127//FA, T=25°C. Para los experimentos #27 y #34.



Finalmente se presentan, en la Figura 5.29, las cinéticas de evolución de estabilidad de los experimentos seleccionados del sistema FO_{1.5,4}//F127//FA. Se encontró para ambos experimentos un crecimiento en el tamaño de gota poco significativo, en un intervalo de 20 a 25 nm; el valor máximo de tamaño de gota es alcanzado y permanece alrededor de 25nm a partir de la segunda hora. El crecimiento aparente del tamaño de gota en las primeras dos horas puede estar relacionado con el inicio en la formación de la estructura micelar en el seno de la solución, la cual requiere cierto periodo de tiempo para alcanzar una estabilidad y lograr la conformación final de la NE's.

5.3.3 Sistemas con AgniqueBL9754

La Figura 5.30 a) corresponde al sistema FO_{1.5,4}//AG54//FA a T=25°C y muestra el tamaño de gota en función de la concentración de agua presente en la ME y en él se observa una marcada influencia de la FA a porcentajes menores al 20%w de ésta. El efecto del porcentaje de FA demuestra que al incrementar del 1% al 10% el tamaño de gota se eleva de 150 a 250 nm. No obstante, con tan sólo aumentar del 10 al 12% éste casi se duplicó (de 250 a 488 nm). Por otro lado, a partir de porcentajes mayores al 20% hasta el 90% de FA no se encuentra un efecto significativo, ya que el tamaño de gota se mantiene aproximadamente en 250 nm. La FA (alrededor de 1%) asociada a los tamaños de gota más bajos se puede relacionar con la formación de una ME del tipo bicontínua o W/O, la cual favorece la formación de tamaños de gota en escala nanométrica una vez aplicada la dilución.

Es importante señalar que a una concentración de 1% de FA también se encontraron tamaños de gota de alrededor de 250 nm, indicando la existencia de una variable más, asociada al tamaño de gota, por lo cual se realizó el gráfico de éste en función de $R_{O/S}$. Se observa en la Figura 5.30b) de forma general que no hay una tendencia definida de la dependencia del tamaño de gota con el parámetro $R_{O/S}$. Sin embargo, se puede destacar que a mismos valores de $R_{O/S}$ el

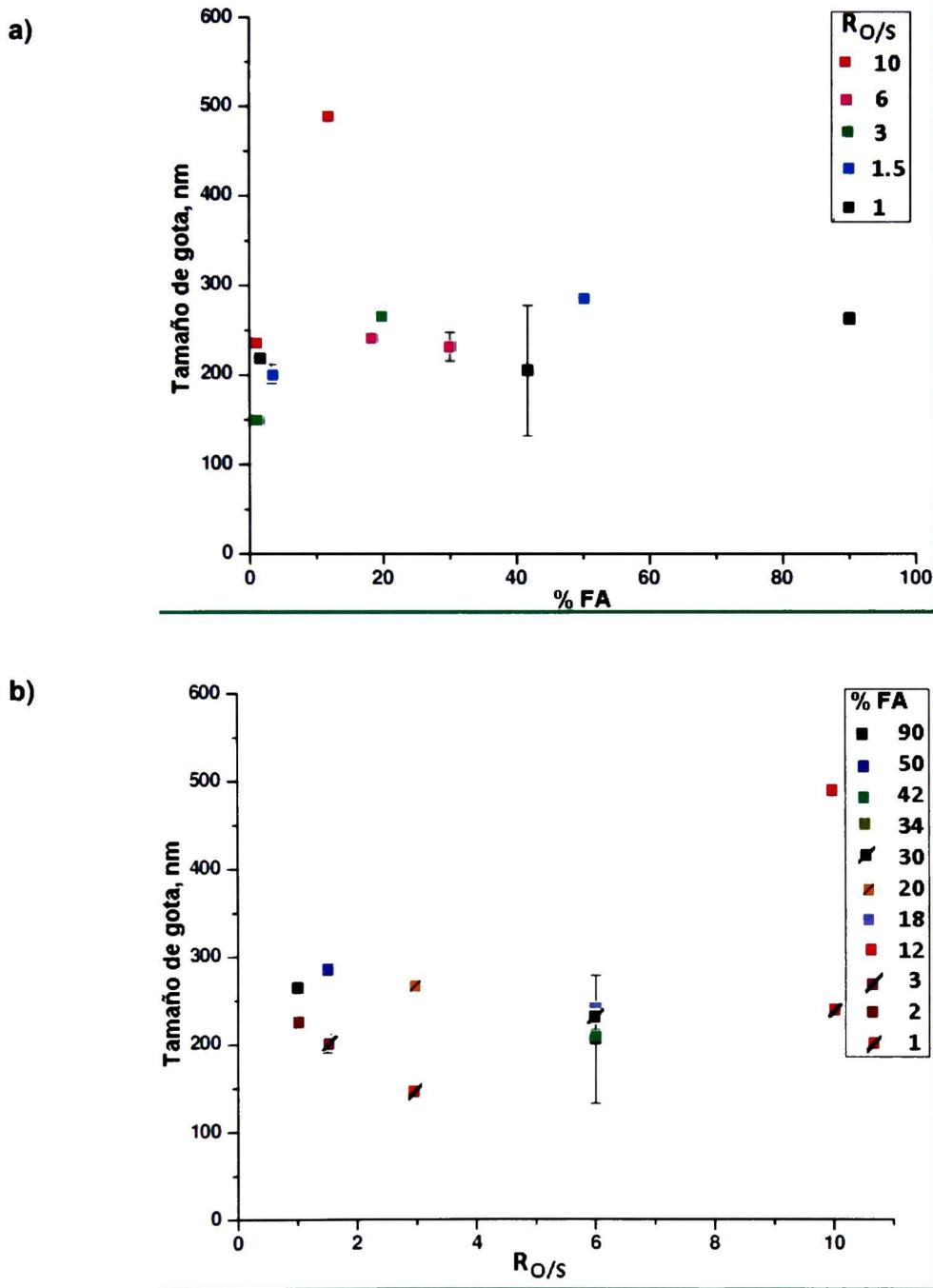


Figura 5.30 Tamaño de gota en función de a)%FA y b)R_{0/s} en el sistema FO_{15,4}//AG54//FA, T=25°C

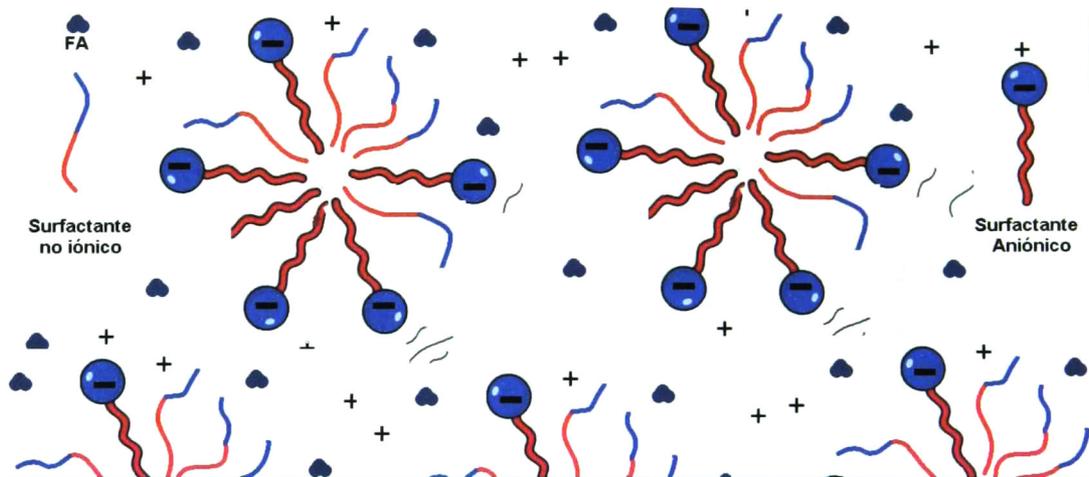


Figura 5.31 Micelas de AG54

sistema presenta diferentes tamaños de gota, por ejemplo, a $R_{O/S}$ igual a 1 el tamaño de gota fue de 225 nm y 264 nm con 2%w y 90%w de FA, respectivamente y a $R_{O/S}$ igual a 10 el tamaño de gota fue de 236 nm y 488 nm con 2%w y 90%w de FA respectivamente. Este hecho infiere que el incremento de $R_{O/S}$ y el %FA en el sistema el tamaño de gota aumenta, más aún, entre más grande es el valor de $R_{O/S}$, el incremento en el %FA afecta en mayor proporción al tamaño de gota.

SANGRÍA La conformación de la estructura micelar de AG54 está relacionada con las interacciones ya mencionadas para el caso de los surfactantes no iónicos; además, contribuyen las interacciones generadas por el componente aniónico en este surfactante, teniendo entonces cargas negativas que ejercen fuerzas repulsivas entre las micelas ya conformadas, como se ilustra en la Figura 5.31.

El estudio del sistema $FO_{2.5,4}/AG54/FA$ demostró que se obtienen tamaños de gota alrededor de 300 y 1800 nm. Este sistema presentó una tendencia a incrementar el tamaño de gota al aumentar el porcentaje de FA, no obstante, el máximo tamaño de gota no se obtiene la concentración más alta de FA (90%w), éste se logró a un 50%w. Más aún, a 30% y 90%w el tamaño de gota fue similar (700 nm) (ver Figura 5.32 a). La variación de $R_{O/S}$ no exhibe ninguna tendencia en este sistema (Figura 5.32 b) a diferencia de FA que sí manifiesta influencia.

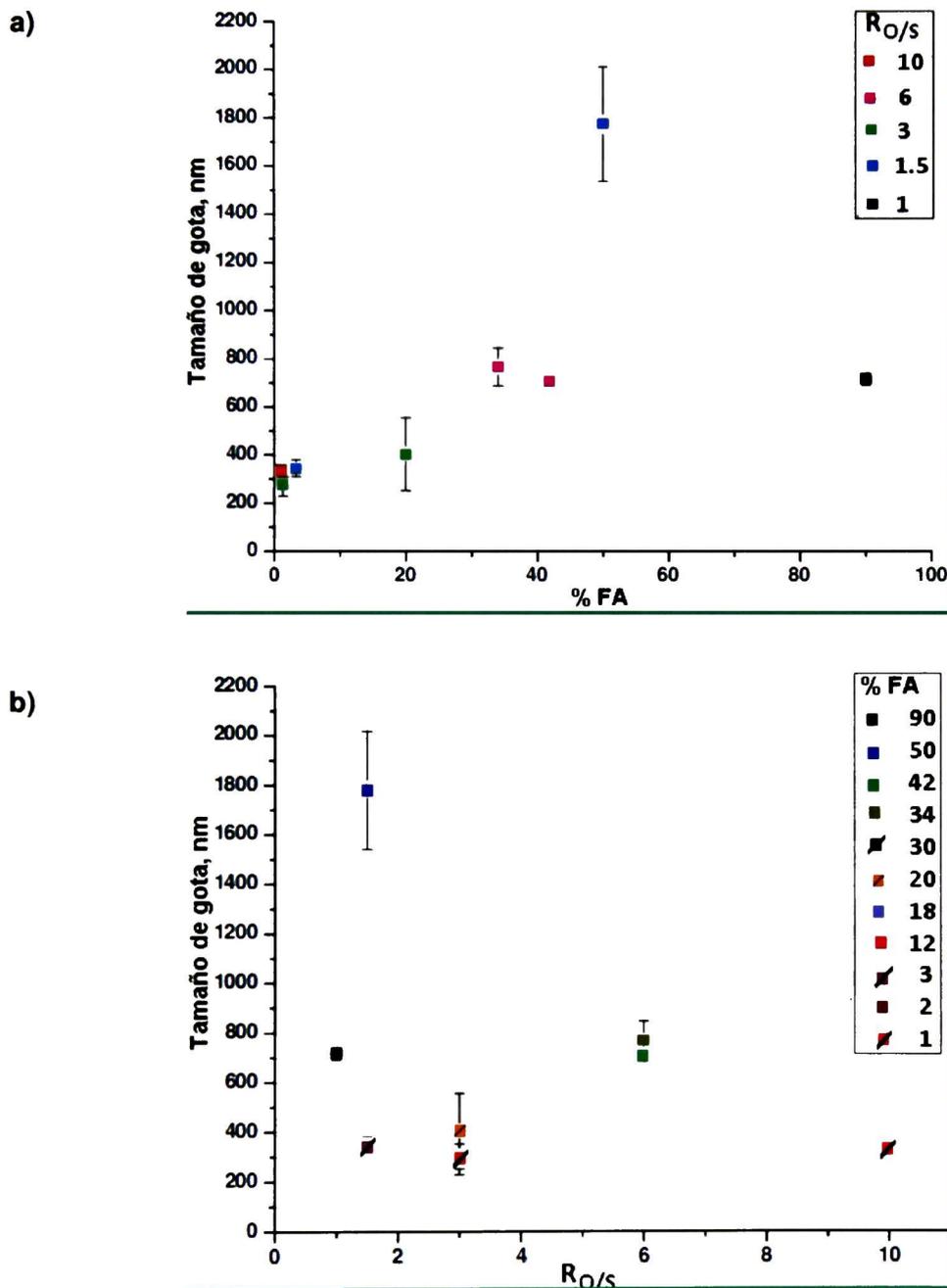


Figura 5.32 Tamaño de gota en función de a) %FA y b) R_{0/s}, del sistema FO_{2.5,4}//AG54//FA, T=25°C



Lo anterior puede estar relacionado con la interacción de las gotas en la fase acuosa, las cuales al contar con mayor concentración FA se ven desfavorecidas en las sus fuerzas de repulsión en el seno de la solución, generando inestabilidad y floculando, teniendo en consecuencia tamaños mayores de gota.

En la Figura 5.33b) para los sistemas FO₂₅//AG54//FA y E se encuentra a valores alrededor de 1 de R_{O/S} un conjunto de experimentos que presentan el valor más bajo de tamaño de gota (200 nm), dichos experimentos cuentan con concentraciones altas de surfactante, alrededor 50%w, lo cual les permite mantener bajos tamaños de gota, ya que cuentan con cargas que permiten a las micelas formadas, a través de la repulsión entre ellas, no formar agregados o flocular con facilidad.

La tensión superficial correspondiente a los cuatro sistemas analizados se localiza en la Figura 5.34 En la Figura se reporta que los datos experimentales de los diferentes sistemas de estudio, presentaron valores de tensión superficial cercanos a 31 mN/m, sin tener un cambio o efecto significativo por el incremento de la concentración de surfactante y por ende de la disminución de R_{O/S}.

Además, este valor de tensión superficial corresponde al valor de la CMC (CMC = 165.9 mg/L), indicando la presencia de las micelas en la solución. Este hecho también favorece la formación espontánea de las micelas en las NE's.

La Figura 5.35 muestra la cinética de estabilidad del tamaño de gota para el experimento seleccionado del sistema FO_{15,4}//AG54//FA, se encontró que el tamaño de gota se mantuvo alrededor de 225 nm, sin embargo existe una desviación de las mediciones de ± 30 nm aproximadamente para cada tiempo. La inestabilidad se puede atribuir a la naturaleza del surfactante, ya que éste presenta interacciones de atracción / repulsión generadas entre la parte polar del surfactante y las cargas que se pueden estar presentando constantemente en el seno de la solución, generando una gran movilidad entre sus moléculas. Aún cuando se presenta un tamaño de gota promedio similar durante 6 h, éste surfactante denota una gran inestabilidad. Los experimentos seleccionados para el caso de los sistemas con FO₂ corresponden a los reportados en la Figura 5.35; las cinéticas de evolución de estabilidad del tamaño de gota del sistema

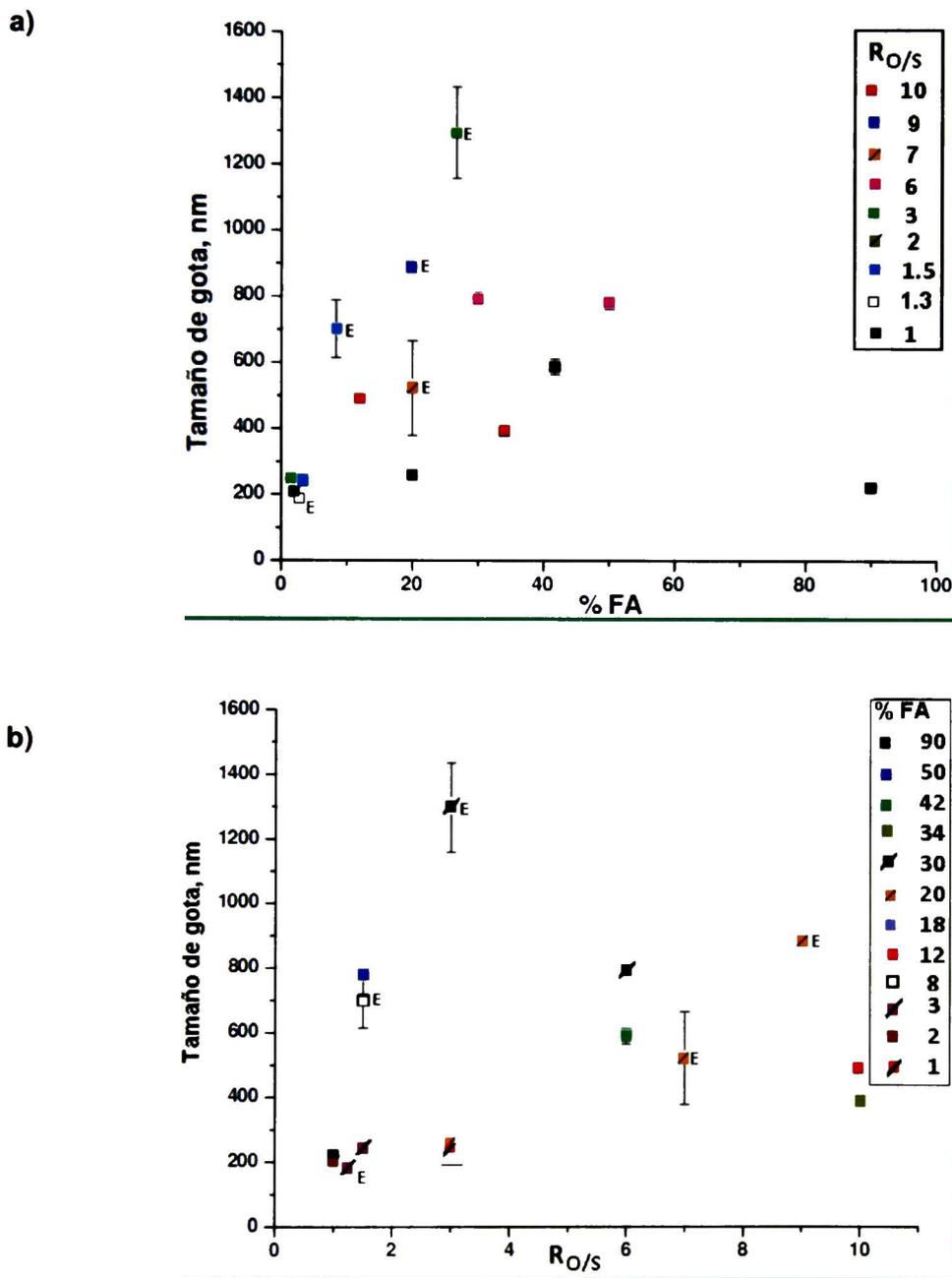


Figura 5.33 Tamaño de gota en función del a)%FA y b)R_{O/S} en el sistema FO₂₅//AG54//FA y los sistemas con 25%Tbz (E) en ME, T=25°C



FO_{2,5,4}//AG54//FA corresponden al experimento # 34, cuyas características son las que se anexan en la tabla unida al gráfico, se encontró que el experimento logró mantener el tamaño de gota promedio de 270nm, la variación que tuvo entre mediciones tuvo un máximo alrededor de 280nm, que pueden ser provocadas por las interacciones de las cargas en la NE's.

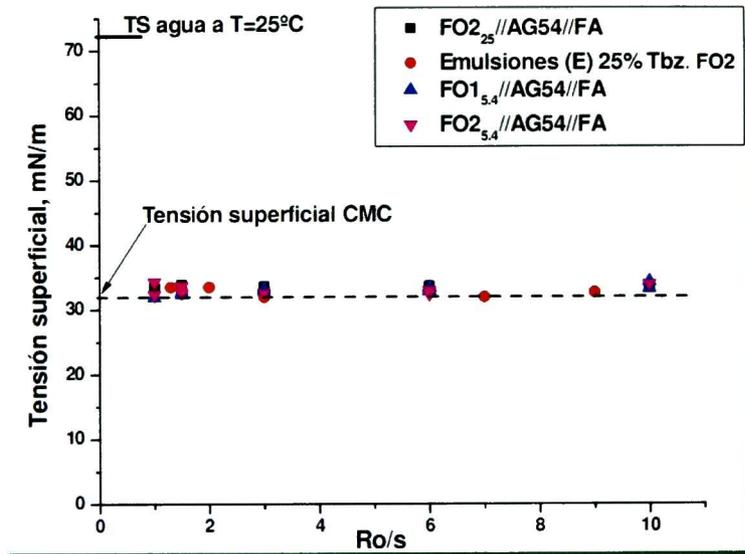


Figura 5.34 Tensión superficial de los sistemas con surfactante AG54, T=25°C

Finalmente la Figura 5.36, también presenta la cinética de evolución de estabilidad del tamaño de gota del experimento E1 que fue seleccionado del sistema E con FO2. Para este caso se muestran tamaños de gota alrededor de 180 nm a las cero, una, dos y seis horas de la medición; en el lapso comprendido de tres a cinco horas la NE mostró un incremento en el tamaño de gota de alrededor de 30 nm, lo cual se puede deber a la formación de agregados, dichos agregados no alcanzaron el suficiente tamaño, y en consecuencia peso, para sedimentar, por lo cual volvieron a dispersarse, disminuyendo nuevamente el tamaño de gota a las seis horas de la medición.

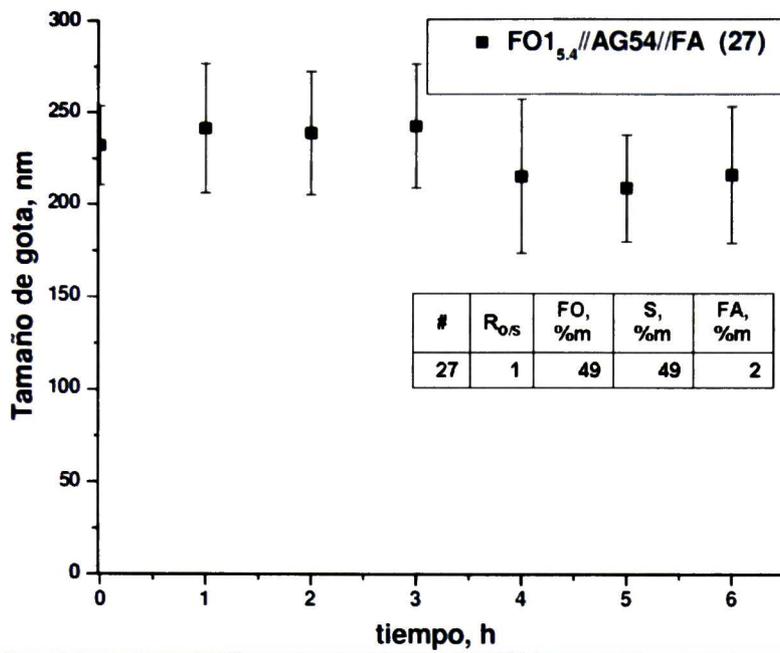


Figura 5.35 Cinéticas de evolución de estabilidad del tamaño de gota del sistema FO1_{5.4}//AG54//FA, T=25°C

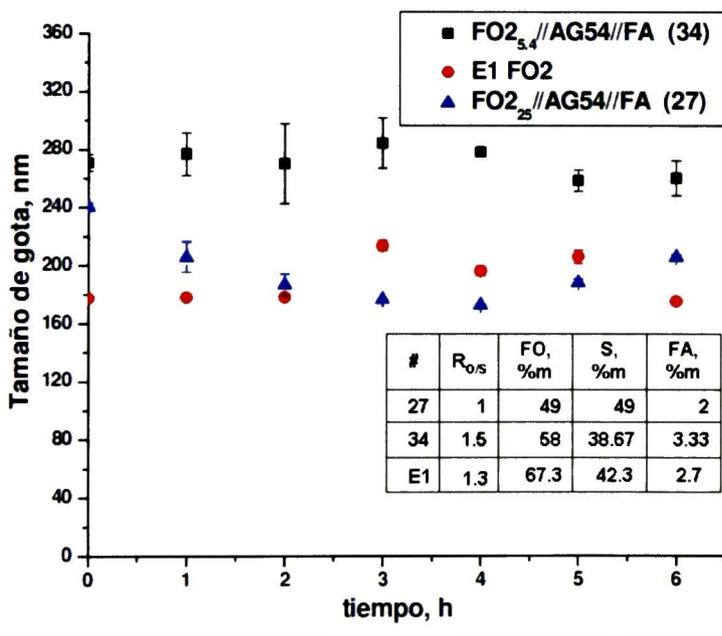


Figura 5.36 Cinéticas de evolución de estabilidad del tamaño de gota del sistema FO2_{5.4}//AG54//FA, FO2₂₅//AG54//FA, y E con FO2, T=25°C.



De forma general para los sistemas conformados por el AG54 se observaron tamaños de gota fuera de la escala nanométrica; la síntesis de los sistemas FO1₂₅//AG54//FA, y E con FO1 no se reportó en mediciones debido a que las NE's generadas presentaban sedimentación del Tbz al momento de su formación y/o las ME precursoras mostraron separación de fases y con ello baja estabilidad en el almacenamiento.

Todos los sistemas, reportados, presentaron influencia de la concentración de FA en diferentes intervalos. Y se presentaron efectos de la FA y RO/S en el tamaño de gota. De los experimentos seleccionados el que mostró un comportamiento con mayor estabilidad en el tamaño de gota, a través del tiempo fue el obtenido con 25% de Tbz en la ME y cuya cantidad de surfactante está alrededor del 40%w. El resto de los experimentos seleccionados exhibió tamaños arriba de los 200 nm, además para el caso del experimento #27 del sistema FO2₂₅//AG54//FA se encontraron variaciones en el tamaño de gota significativas, las cuales eran indicativo de una probable sedimentación en el sistema, lo cual desfavorece su efectividad de la formulación en la aplicación en el campo.

5.3.4 Comparativo de los surfactantes Tween80, Pluronic F127 y Agnique BL9754

Las NE's reportadas mostraron que para los sistemas sintetizados con los surfactantes no iónicos, a diferencia de los aniónicos, se encontraron tamaños de gota menores y mayor estabilidad en el transcurso del tiempo y almacenamiento.

Los experimentos con TW80 y FO1_{5,4} lograron un tamaño de gota de alrededor de 10 nm y una excelente estabilidad en las cinéticas de evolución de tamaño de gota; el uso de F127 y FO1_{5,4} mostró buena estabilidad en el tamaño de gota, alrededor de 25 nm y presentó una desviación de ± 5 nm en los experimentos seleccionados para las cinéticas de evolución de estabilidad. La diferencia en los tamaños de gota entre los sistemas con F127 y TW80 podría estar relacionada con los tamaños de las moléculas de dichos surfactantes, en el



F127 con peso molecular de 12600 g/mol, las micelas que constituye con las diferentes FO's se espera sean de mayor tamaño en comparación con las formadas con el TW80, molécula con un peso molecular aproximadamente diez veces menor. Lo anterior también se puede analizar considerando el valor de la CMC de ambos surfactantes, la cual corresponde a 0.094 mM y 0.69 mM para el TW80 y F127, respectivamente, el valor de una CMC mayor indica que es necesario un número superior de moléculas para lograr una formación espontánea de micelas, lo cual impacta también en un mayor tamaño de la estructura micelar final.

Se encontró que los sistemas con mayor tamaño de gota y a su vez mayor inestabilidad en el tiempo, corresponden a los obtenidos con AG54. Para estos sistemas se encontraron tamaños de gota alrededor de 250 nm; las cinéticas de evolución de estabilidad de tamaño de gota exhibieron desviaciones altas en las mediciones, de hasta ± 30 nm; más aún, presentaron a concentraciones altas de Tbz (25%w) fenómenos de sedimentación. Las altas desviaciones presentes en el sistema y los tamaños de gota mayores, en comparación con los surfactantes de tipo no iónico, se deben a la presencia de cargas en el sistema AG54, las cuales ejercen constantes fuerzas de atracción y/o repulsión entre las micelas del sistema, generando inestabilidad en las mediciones de tamaño de gota y un mayor tamaño de las micelas, al impedir que las moléculas del surfactante se encuentren muy próximas unas a otras, ya que las cargas provocan repulsión, generando micelas con mayor tamaño en comparación con los surfactantes no iónicos.

Es interesante señalar que para el caso de los sistemas con FO_{15,4} y los surfactantes F127 y AG54 los tamaños de gota con concentraciones de FA superiores al 30%w son similares, y se encuentran en un intervalo de 200 a 300 nm. El F127 no cuenta con una carga aniónica asociada a su molécula, más si cuenta con una estructura molecular de mucho mayor tamaño que consigue el mismo efecto en el tamaño de las micelas.





CAPÍTULO 6 CONCLUSIONES

Se logró la formulación de nanoemulsiones de tebuconazol como principio activo, con tamaños de gota alrededor de 9nm para el sistema FO_{15.4}//TW80//FA, con concentraciones de fase oleosa en las microemulsiones precursoras de hasta el 74%w. Las cinéticas evolución de estabilidad mostraron que a valores de $R_{O/S}$ de 1 y 1.5, el tamaño de gota se mantiene constante durante 6 h; tales sistemas contienen altas cantidades de FO_{5.4}, 49% y 58%w, respectivamente.

La CMC de los surfactantes se determinó a partir de la medición de la tensión superficial, obteniéndose valores de 0.094 mM, 0.69 mM y 165.9 mg/L, para el TW80, F127 y AG54, respectivamente.

Los diagramas de fase revelaron que el equilibrio entre las fases tiene una fuerte dependencia con la naturaleza del surfactante.

De acuerdo a lo reportado por los diagramas de fase, se eligió la zona rica en fase orgánica para el estudio en la generación de una ME del tipo bicontinua o W/O; tal zona se identificó en los intervalos de concentraciones de 49-90%w de fase orgánica, 1-23%w de fase acuosa y 7-49%w de surfactante.

Los sistemas con TW80 y 25% de tebuconazol en la fase orgánica o en la microemulsión, son dependientes de la concentración de fase acuosa; así, en el intervalo de 1 a 20% de ésta y $R_{O/S}$ de 1 a 2, el tamaño de gota cambió de 100 a 300 nm y hasta 1350 nm con $R_{O/S}$ de 1 y 90%w de fase acuosa.

Las nanoemulsiones con 5.4% de tebuconazol y F127 presentan tamaños de gota alrededor de 25 nm, con valores de $R_{O/S}$ de 1 y 1.5 y fase orgánica de 49%w y 58%w, respectivamente. El sistema presenta una tendencia al crecimiento de gota en función del incremento en el porcentaje de fase acuosa en el intervalo de 1 a 30%w y mayor viscosidad, en comparación a la viscosidad de los elementos presentes en su formulación.

Los sistemas con AG54 presentaron inestabilidad y el tamaño de gota osciló entre 230 nm y 1300 nm, sin mostrar tendencia con las variaciones de los parámetros estudiados.



Los sistemas desarrollados con TW80 y AG54 contienen una concentración de surfactante superior a la CMC. Las mediciones de γ de éstos resultaron en valores que concuerdan con el valor de la γ en la CMC experimental, 47 mN/m y 31.4 mN/m, respectivamente. Para el caso del F127 no se alcanzó la CMC, no obstante la γ de los experimentos sintetizados se mostró cercana (43 mN/m) a la correspondiente a la CMC (41 mN/m).

Características como las dimensiones de la molécula y la cantidad de grupos hidrófilos e hidrófobos del surfactante, así como el tipo de interacciones presentes en la conformación de las micelas, afectan el tamaño de gota. Por ejemplo, la cantidad de grupos hidrófilos presente en el F127 es mucho mayor en comparación con el TW80 (ambos no iónicos) generando tamaños de gota mayores para el caso del F127.

Debido a que la parafina presenta impedimentos estéricos que reducen su interacción con el tebuconazol, los sistemas con ésta desarrollaron tamaños de gota hasta 30 veces mayores y con mayor inestabilidad que los compuestos por glicerol/acetona.



REFERENCIAS

1. Albert, L. (2005). Panorama de los plaguicidas en México. 7° Congreso de Actualización en Toxicología Clínica (pág. 17). Tepic, Nayarit: Servicios de Salud de Nayarit y Comisión Federal de Protección contra Riesgos Sanitarios.
2. Anjali, C. H., Sudheer Khan, S., Margulis-Goshen, K., Magdassi, S., Mukherjee, A., & Chandrasekaran, N. (2010). Formulation of water-dispersible nanopermethrin for larvicidal applications. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 73, 1932-1936.
3. Anton, N., Benoit, J. P., Saulnier, P. (2008). Design and production of nanoparticles formulated from nano-emulsion templates - A review. *Journal of Controlled Release*, 185 – 199.
4. Bazán, M., Castillo, R., Fonseca, C., Langnaoui, A., León, J. C., León, W. (2002). *Guías para facilitar el desarrollo de escuelas de campo para agricultores*. Perú. CIP-CARE
5. Botello, A.V., Rendón von, O., Gold-Bouchot, G., Agraz-Hernández, C. (2005). *Golfo de México, contaminación e impacto ambiental: comportamientos y tendencias*. Universidad Autónoma de Campeche-Universidad Nacional Autónoma de México. SEMARNAT.
6. Cojucaru, A., Villegas, A. (1993). *Manejo seguro de plaguicidas: manual para técnicos y aplicadores*. Colombia. Centro internacional de agricultura tropical.
7. Ditta, A. (2012). How helpful is nanotechnology in agriculture. *Advances in natural sciences: nanoscience and nanotechnology*, (3) 1-10.
8. Drew, M. (1999). *Surfaces, interfaces and colloids: principles and applications*. Estados Unidos de Norte América. Wiley-Vch.
9. Farn, R. J. (2006) *Chemistry and technology of surfactants*. India. Blackwell-Publishing.
10. Fernández F. S. (2006). *Soberanía alimentaria*. Barcelona. Icaria- Atrazyt.



11. Fernández, A. A. (2006). *Preparación, caracterización y estabilidad de emulsiones y microemulsiones O/W*. España. Departamento de Química, Universidad de Granada.
12. Fernández, C., Togores, J. (2011). *Tratado de viticultura*. España. Mundi-Prensa.
13. Forgiarini, A., Marquez, L., Salager, J.-L. (2006). *Nanoemulsiones*. Mérida-Venezuela: Universidad de los Andes y Escuela de Ingeniería Química de Mérida.
14. Fuentes, P. C., de Román, A. L. (1980). *Los surfactantes: clases, propiedades y uso con herbicidas*. Colombia. Centro internacional de agricultura tropical-CIAT.
15. García, G. M., Molinero, L. M. (2014). *Formulación magistral*. España. Paraninfo.
16. Gennaro, A. R. (2003). *Remington farmacia*. Uruguay. Editorial médica-Panamericana.
17. Giessler-Blank, S., Scheuermann, R., Venzmer, J. (2009). *Patente # US 2010/OO41629 A1*. Estados Unidos de Norteamérica.
18. Gutiérrez, J. B. (2000). *Ciencia bromatológica: principios generales de los alimentos*. España. Díaz de Santos.
19. Gutierrez, J. M., Gonzalez, C., Maestro, A., Sole, I., Pey, C. M., Nolla, J. (2008). Nano-emulsions: New applications and optimization of their preparation . . *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 13, 245 – 251.
20. Hernández, M. C. (2004). *Formación de nanoemulsiones O/W, mediante el cambio en la composición-formulación por dilución con agua de sistemas próximos a la formulación óptima*. Mérida. Universidad de los Andes.
21. Hilje, K. L., Araya F. C., Scorza, R. F., Viquez, M. (1991). *Plagas y enfermedades forestales en América Central: Manual de consulta*. Costa Rica. CATIE.
22. Ismail, A. R., Dzolkifli, O., Ool, T. L., Salmiah, A. (2013). *Formulaciones de plaguicidas a base de oleoquímicos derivados de los aceites de palma y palmiste*. PALMAS 20(3). 65-71.



23. Jiménez, M. C., Soto, J., Villaescusa, L. A. (2006). *Química física para ingenieros químicos*. España. Universidad Politécnica de Valencia.
24. Kah, M., Hofmann, T. (2014). *Nanopesticide research: Current trends and future priorities*. *Environ. Int.* 63, 224–235.
25. Labrada, R., Caseley, J. C., Parker, C. (1996). *Manejo de malezas para países en desarrollo*. Roma. FAO.
26. Lin, Y., Alexandridis, P. (2002). *Temperature-dependent of pluronic F127 block copolymers onto carbon black particles dispersed in aqueous media*. *J. Phys. Chem. B.* 106. 10834-10844.
27. Marrs, T., Ballentyne, B. (2004). *Pesticide toxicology and international regulation*. Inglaterra. Wiley.
28. Menéndez, D. F. (2009). *Higiene industrial: manual para la formación del especialista*. España. Lex-Nova.
29. Morel, I., & Candela, L. (1998). *Plaguicidas. Aspectos ambientales, analíticos y toxicológicos*. Universitat Jaume.
30. Morell I., Hernández F. (2000). *El agua en Castellón: un reto para el siglo XXI*. Universitat Jaume-Athenea.
31. Nudelman, N. (2004). *Química sustentable*. Argentina. Universidad Nacional del Litoral.
32. OECD-FAO. (06 de Junio de 2013). *OECD-FAO Agricultural Outlook*. Expect slower global agricultural production growth. Recuperado el 10 de Julio de 2013, de <http://www.oecd.org/site/oecd-faoagriculturaloutlook/oecd-fao-expect-slower-global-agricultural-production-growth.htm>
33. Pauletti, M. (1999). *Manual en el manejo de precaución de plaguicidas*. Uruguay. IICA.
34. Pérez, M. B., Farías, C. L., Pérez, A. N. (2013). *Síntesis de nanocompuestos poliméricos por medio de polimerización en emulsión Pickering*. *Rev. Iber. De Polímeros.* 14(1). 127-136.
35. Riera, B. J., Salcedo R. C., López, A. P. (2004). *Química y bioquímica de los alimentos*. España. Universidad de Barcelona.



36. Song, S. L., Liu, X. H., Jiang, J. H., Qian, Y. H., Zhang, N., Wu, Q. H. (2009). Stability of triazophos in self-nanoemulsifying pesticide delivery system. *Colloids and Surfaces a-Physicochemical and Engineering Aspects*, 350, 57-62.
37. Yang, F. L., Li, X. G., Zhu, F. . (2009). Structural Characterization of Nanoparticles Loaded with Garlic Essential Oil and Their Insecticidal Activity against *Tribolium castaneum* (Herbst) (Coleoptera: Tenebrionidae). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57, 10156-10162.
38. Yanggen, D., Crissman, C., Espinosa, P. (2003). *Plaguicidas. Impactos en producción, salud y medio ambiente*. Ecuador: Abya-Yala.
39. Tadros, T., Izquierdo, R., Esquena, J., Solans, C. (2004). Formation and stability of nano-emulsions. *Advances in Colloid and Interface Science*, 108, 303 – 318.
40. Mason, T. G., Wilking, J. N., Meleson, K., Chang, C. B., Graves, S. M. (2006). Nanoemulsions: formation, structure, and physical properties. *Journal of Physics-Condensed Matter*, 18, R635 – R666.
41. Fryd, M. M., Mason, T. G. (2012). Advanced nanoemulsions. *Annu. Rev. Phys. Chem.* 63, 493–518. 4
42. Friberg, S. E., Corkery, R. W., Blute, I. (2011). Phase Inversion Temperature (PIT) Emulsification Process. *J. Chem. Eng. Data* 56, 4282–4290.
43. Solè, I., Solans, C., Maestro, a, González, C., Gutiérrez, J. M. (2012). Study of nano-emulsion formation by dilution of microemulsions. *J. Colloid Interface Sci.* 376, 133–9.
44. Nazarzadeh, E., Anthony pillai, T., Sajjadi, S. (2013). On the growth mechanisms of nanoemulsions. *J. Colloid Interface Sci.* 397, 154–162
45. Wang, L. J., Li, X. F., Zhang, G. Y., Dong, J. F., Eastoe, J. (2007). *Oil-in-water nanoemulsions for pesticide formulations*. *Journal of Colloid and Interface Science*, 13, 230 – 235.
46. Lawrence, M. J., Warisnoicharoen, W. (2006). *Recent advances in microemulsions as drug delivery vehicles*. In “ *Nanoparticles as Drug carriers* ”. London, UK . V. P. Torchilin.



-
47. Komaiko, J., McClements, D. J. (2014). *Optimization of isothermal low-energy nanoemulsion formation: Hydrocarbon oil, non-ionic surfactant, and water systems*. *J. Colloid Interface Sci.* 425, 59–66.
 48. Bouchemal, K., Briançon, S., Perrier, E., Fessi, H. (2004). Nano-emulsion formulation using spontaneous emulsification: solvent, oil and surfactant optimisation. *Int. Journal of pharmaceuticals*. 280, 241–251.
 49. Sakulku, U., Nuchuchua, O., Uawongyart, N., Puttipipatkachorn, S. (2009). *Characterization and mosquito repellent activity of citronella oil nanoemulsion*. *Int. Journal of pharmaceuticals*. 372, 105–111.
 50. Perry, C., Sabir, S., Livingston, J. Milligan, R., Chen, Q., Maskiewicz, V., Boskovic, S. (2011). *Fluorescence of commercial Pluronic F127 samples: Temperature-dependent micellization*. *J. Colloid Interface Sci.* 354, 662–669.
-



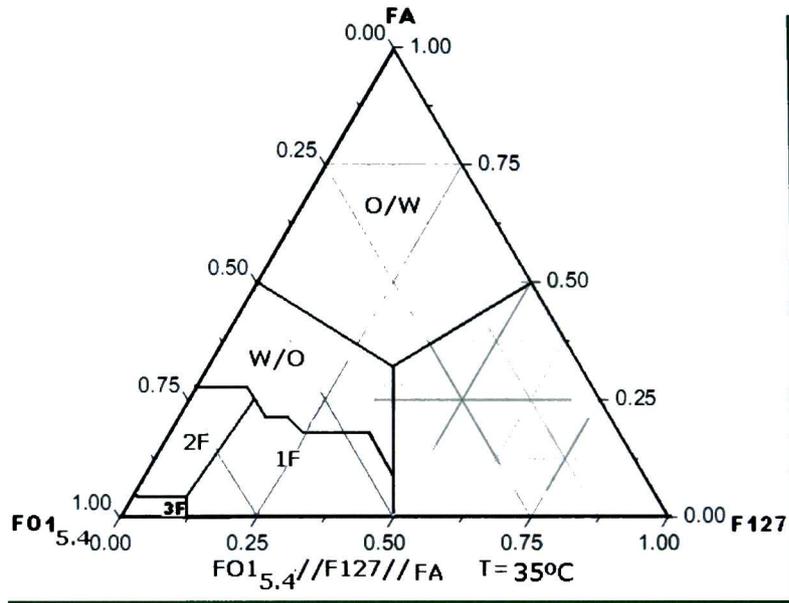


Figura A.3 Diagrama de fases del sistema FO_{15.4}//F127//FA, T=25°C

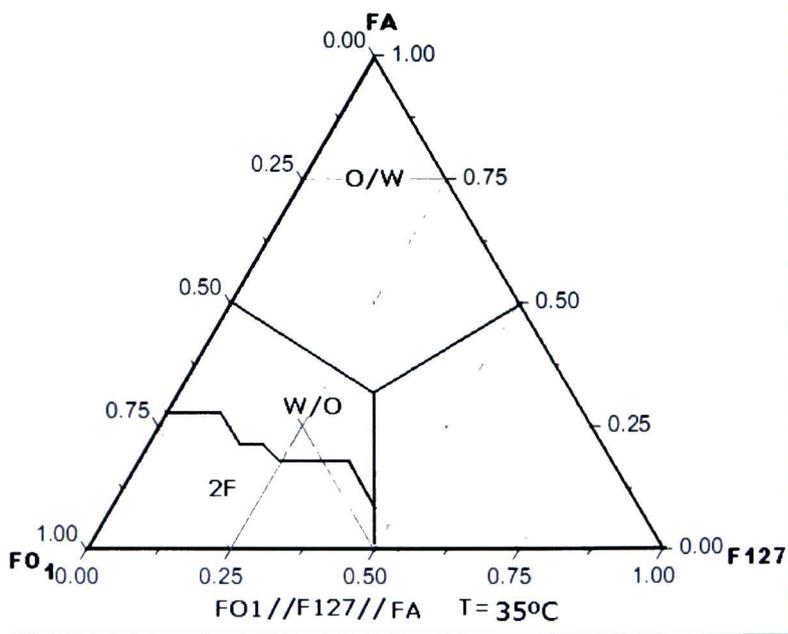


Figura A.4 Diagrama de fases del sistema FO₁//F127//FA, T=35°C

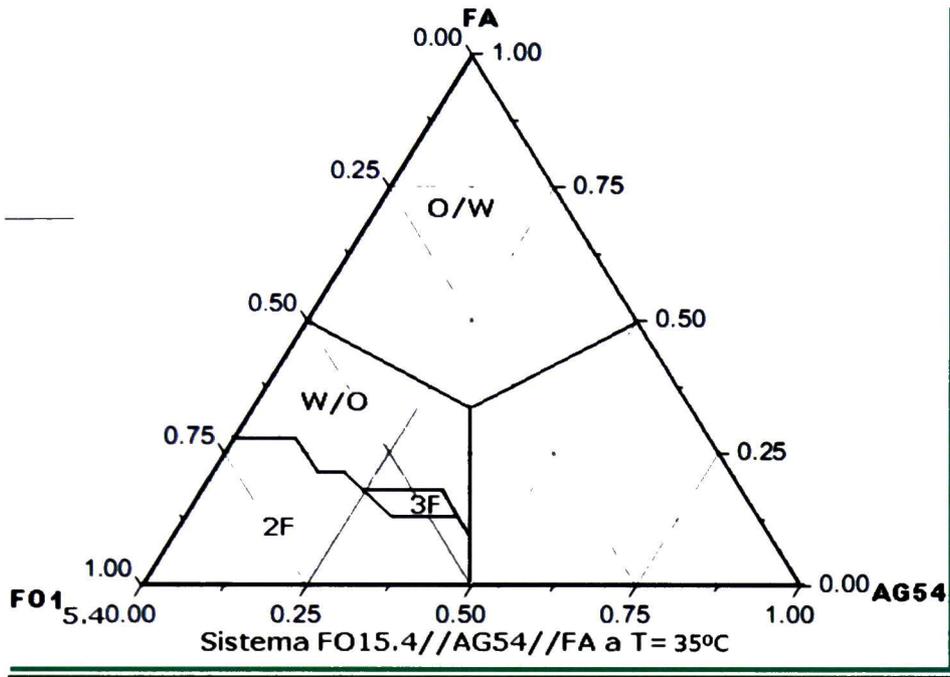


Figura A.5 Diagrama de fases del sistema FO1_{5,4}//AG54//FA a 35°C

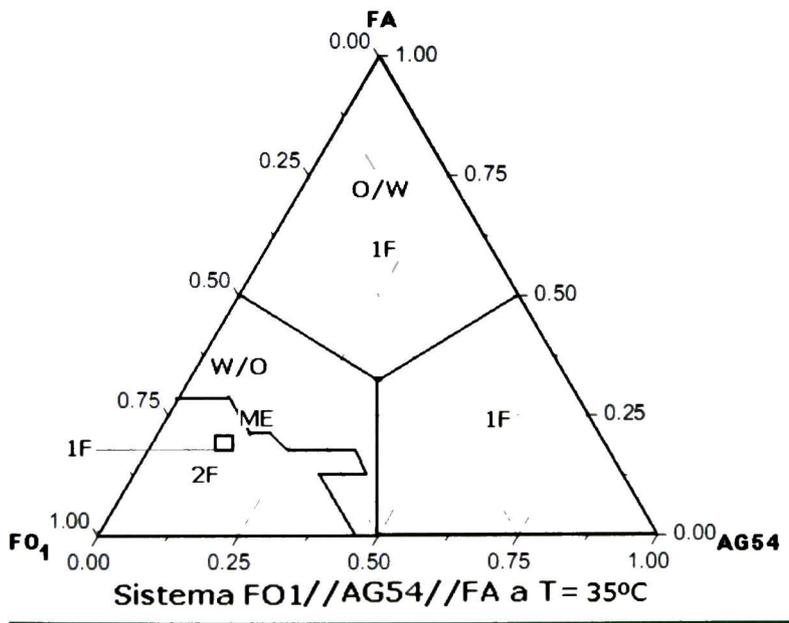


Figura A.6 Diagrama de fases del sistema FO1//AG54//FA a 35°C

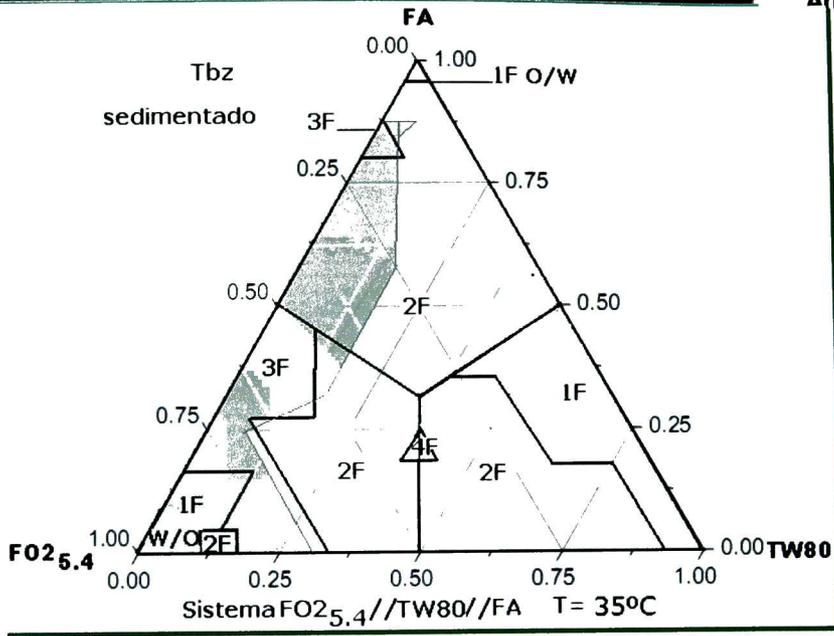


Figura A.7 Diagrama de fases del sistema $FO_{25.4} // TW_{80} // FA$, $T = 35^{\circ}C$

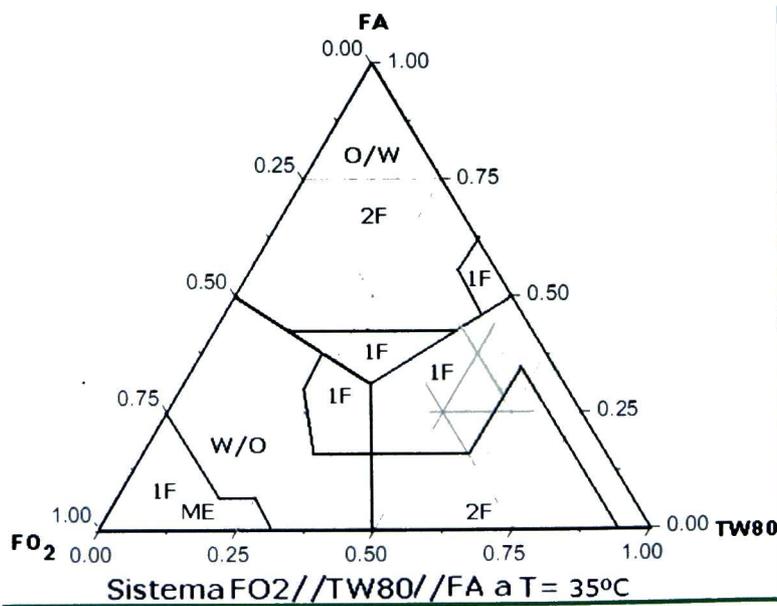


Figura A.8 Diagrama de fases del sistema $FO_2 // TW_{80} // FA$ a $T = 35^{\circ}C$

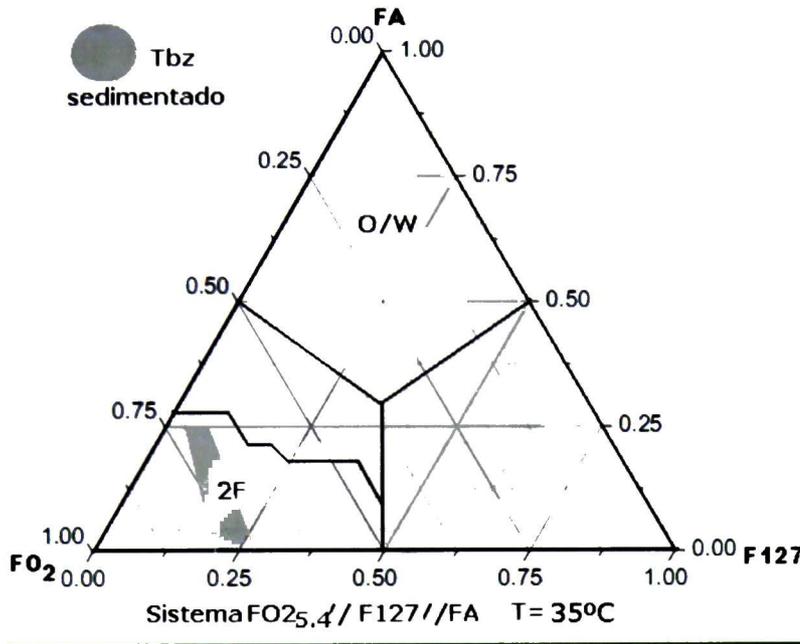


Figura A.9 Diagrama de fases del sistema FO_{2.5,4}//F127//FA a T=35°C

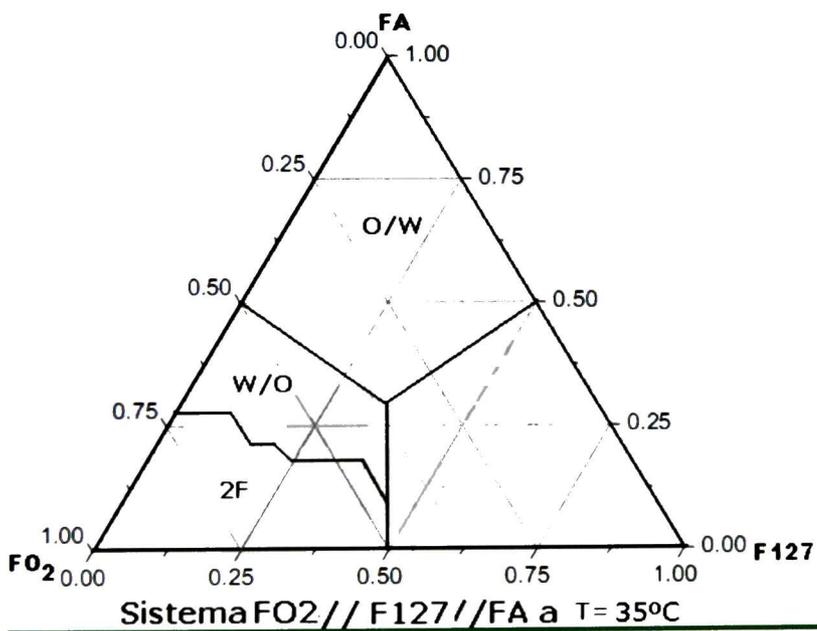


Figura A.10 Diagrama de fases del sistema FO₂//F127//FA a T=35°C

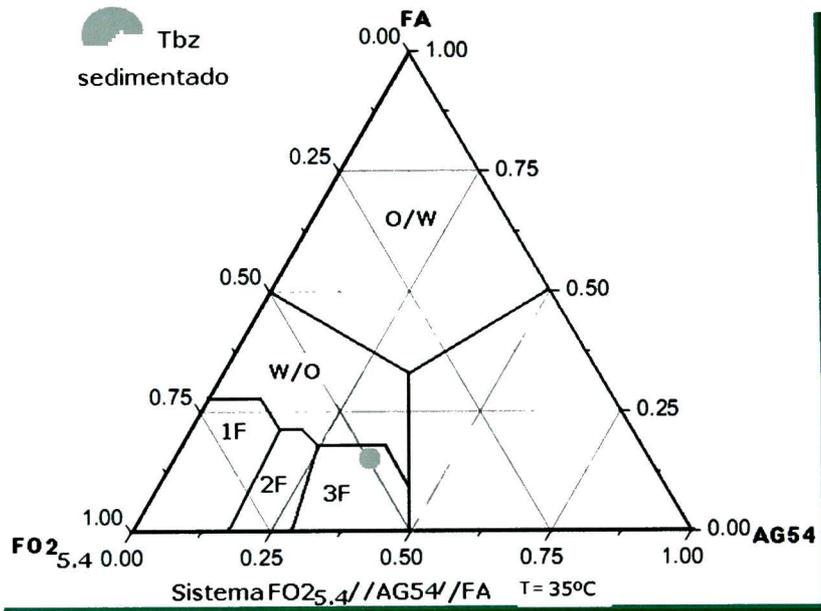


Figura A.11 Diagrama de fases del sistema FO_{25.4}//AG54//FA a T=35°C

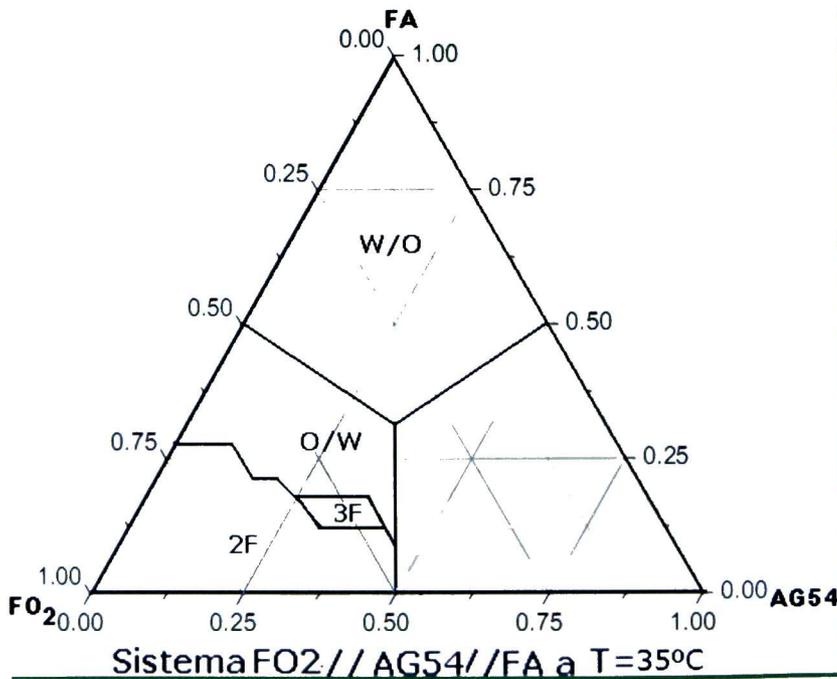


Figura A.12 Diagrama de fases del sistema FO₂//AG54//FA a T=35°C

EL JURADO DESIGNADO POR LA UNIDAD QUERÉTARO DEL CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL, APROBÓ LA TESIS DE MAESTRÍA DE LA C. VIANNEY DÍAZ BLANCAS TITULADA: "DESARROLLO DE FORMULACIONES DE NANOPLAGUICIDAS PARA USO AGRÍCOLA", FIRMAN AL CALCE DE COMÚN ACUERDO LOS INTEGRANTES DE DICHO JURADO, EN LA CIUDAD DE QUERÉTARO, QRO., A LOS


DR. J. GABRIEL LUNA BÁRCENAS


DR. JUAN FRANCISCO PÉREZ ROBLES


DR. GERÓNIMO ARÁMBULA VILLA



CINVESTAV - IPN
Biblioteca Central



SSIT0012917