

**APORTACIONES DE LA CONDUCTIMETRIA
AL ESTUDIO DE LA FORMACION Y
ESTABILIDAD DE EMULSIONES O/A
OBTENIDAS POR INVERSION DE FASE**

**Memoria que, para optar al
Grado de Doctor en Farmacia,
presenta
Coloma Barba i Rocabert**

7. RESUMEN Y CONCLUSIONES

La pluralidad de factores que intervienen en el proceso de formación y estabilización de las emulsiones no permiten, al menos hasta el momento, determinar mediante cálculos teóricos las características óptimas de estabilidad del producto elaborado. La presente Memoria pretende aportar algunos elementos de juicio que pueden ser útiles en esta parcela ineludible del estudio experimental de las emulsiones dirigido en este sentido.

En la Memoria se ha efectuado un estudio de las gráficas conductimétricas que se producen en continuo durante dicho proceso en emulsiones de tipo O/A de parafina líquida en agua de baja conductividad, elaboradas por inversión de fase en caliente.

Para ello se han diferenciado las dos etapas características de esta elaboración:

- Adición de la fase acuosa al concentrado emulsionable constituido por la mezcla emulgente + aceite, a una temperatura elevada, previamente elegida por el operador (en la Memoria: etapa de vertido o de dilución del concentrado emulsionable, en caliente)
- Enfriamiento del producto obtenido en la etapa anterior (etapa de enfriamiento)

En el primer caso se obtienen las gráficas de conductancia / dilución del concentrado emulsionable, a temperatura constante (τ), y en el segundo, las gráficas de conductancia / temperatura decreciente, del producto obtenido en la etapa anterior.¹

En ambos casos se ha razonado la correlación entre los perfiles de las gráficas y las variaciones de estructura del producto estudiado, así como las características de las emulsiones O/A obtenidas en las condiciones de la experiencia.

¹ Para estos fines se ha utilizado el utillaje que se describe detalladamente en los apartados 5.1 y 5.2

Etapa de dilución del concentrado emulsionable

En esta etapa se pueden obtener emulsiones fluidas finamente divididas y de estabilidad aceptable. Estas dos características están íntimamente correlacionadas con la aptitud del emulgente para formar, a una temperatura previamente establecida, mesofases laminares agua/emulgente (E + A) equilibrados con la película monomolecular del emulgente adsorbida en la interfase agua/aceite (A/O). Los parámetros conductimétricos t_1 y t_M permiten establecer, en el diagrama ternario agua (A), aceite (O), emulgente (E) la región de emulsiones en la zona de equilibrio de estos sistemas, y su relación con la estabilidad del producto, de acuerdo con la estructura de la mesofase laminar, desde la mesofase condensada en que se produce la inversión de fases, que da lugar a la emulsión naciente, hasta mesofase expandida, en la que se constituye la emulsión primaria de máxima estabilidad.

En esta etapa, las emulsiones elaboradas en el HLB requerido para el emulgente en el sistema, se caracterizan por los parámetros conductimétricos t_1 y t_M mínimos a la temperatura de la experiencia y son las más estables frente a la coalescencia para el emulgente utilizado, en función de su concentración en la mesofase laminar, que constituye la fase continua acuosa (E/A) en equilibrio con la fase oleosa (E/O) de la emulsión primaria.

Esta emulsión, estabilizada frente a la coalescencia, puede diluirse con el resto del agua de la formulación, que da lugar a un isótropo acuoso que puede considerarse como "agua libre" de la fase continua acuosa en la emulsión fluida diluida.

En este sistema se mantienen prácticamente las características de resistencia a la coalescencia debida a la acción protectora de la mesofase laminar expandida, altamente viscoelástica, pero el fenómeno de cremado (separación densitaria de la emulsión primaria y del "agua libre") se produce con cierta rapidez.

Etapa de enfriamiento

La gráfica conductancia / temperatura decreciente que se obtiene durante esta etapa de enfriamiento del producto obtenido en la etapa anterior, es útil cuando interesa averiguar la temperatura a que se produce la inversión de fases en emulsiones que no se forman en la etapa de dilución en caliente. En este caso, la gráfica conductancia / temperatura decreciente se caracteriza por los parámetros τ_1 , que corresponde al inicio de la transición lenta A/O \rightarrow O/A, y τ_M , temperatura en que culmina dicha transición dando lugar a un sistema emulsionado más o menos estable.

Siguiendo en el supuesto anterior (emulsiones que no se forman durante la etapa de vertido en caliente) el estudio de las gráficas conductimétricas de enfriamiento tiene especial interés en emulsiones espesadas mediante la asociación de exceso de un anfifilo lipófilo no iónico [en nuestra Memoria, alcohol cetosteárilico, (ACE)] con el emulgente básico (formador) de la emulsión. La gráfica conductimétrica se caracteriza por los parámetros τ_1 y τ_M que corresponden a una transición lenta A/O \rightarrow O/A. El valor τ_M suele coincidir con el inicio de la gelificación de la fase continua acuosa ("agua libre") que se produce en esta etapa de enfriamiento. La estabilización de la emulsión se debe al espesamiento del isotropo acuoso, que se opone al cremado de la emulsión diluida. De esta manera se introduce en la formulación un factor importante de estabilidad pero que sólo actúa dentro de límites de temperatura que conviene conocer.

En emulsiones espesadas con ACE, que se forman durante el proceso de dilución del concentrado emulsionable, en caliente, el parámetro τ_0 indica la temperatura de estructuración de la fase acuosa, caracterizada por un incremento acusado de la viscosidad del producto.

El valor práctico de estos parámetros se ha comprobado en emulsiones de parafina líquida elaboradas con emulgentes no iónicos (mezcla de anfifilos de este tipo) solos o asociados con tensioactivos iónicos, [laurilsulfato sódico (LSS)] y adicionados de cantidades crecientes de ACE.

Sobre la base de las especulaciones teóricas y de los trabajos experimentales que constituyen el fundamento de la presente Memoria, hemos seleccionado las conclusiones que se exponen a continuación:

CONCLUSIONES

Emulsiones fluidas diluidas: gráfica conductancia / dilución

1. Los parámetros conductimétricos t_1 y t_M de la gráfica conductancia / dilución a temperatura constante (τ) permiten localizar en el diagrama ternario de equilibrio de fases los puntos de equilibrio I_τ y E_τ que dan lugar, respectivamente a la transición A/O \rightarrow O/A (mesofase laminar condensada: inversión de fase: emulsión naciente) y de saturación acuosa de la mesofase (mesofase laminar expandida de alta viscoelasticidad: máxima estabilidad de la emulsión primaria). (Ver 3.3 y 4.1)

2. En el HLB requerido, a τ , el valor t_1 es mínimo y se identifica con el EIP (τ) mínimo del sistema emulsionado en que la mesofase laminar pluriestratificada presenta la máxima concentración molecular posible de emulgente que da lugar a la transición A/O \rightarrow O/A, sobre la línea de dilución de la fase E + O en el diagrama de fases. En el caso de emulgentes no iónicos la relación E/A vale la unidad y la transición se produce de acuerdo con la ecuación $(E/O)/(E/A) = A/O = E/O$ (el coeficiente de reparto del emulgente entre A y O: $A/O = E/O$). (Ver 4.2 y 4.2.2)

3. En el HLB requerido a τ , el parámetro t_M detecta la máxima conductancia del sistema emulsionado para una relación A/O inferior y próxima a la unidad, punto de equilibrio A/O \approx O/A (E_τ en el diagrama de fases), correspondiente a la mesofase laminar expandida, cuando el valor del coeficiente de reparto se hace igual a la unidad [(E/O)/(E/A) = A/O (= C.R. = 1)]. Adiciones posteriores de agua no son absorbidas por la mesofase y se incorporan al sistema como agua de dilución o "agua libre" (isótropo acuoso).

A partir de t_M la gráfica de conductancia / dilución presenta una inflexión negativa por dilución iónica progresiva en el exceso de agua de baja conductividad. (Ver 3.3.6.1 y 4.3)

4. Cuando el HLB del emulgente es inferior al HLB requerido a τ , su hidrofilia es menor que en el HLB requerido, por lo que necesita mayor cantidad de agua para constituir la mesofase laminar. En consecuencia, los puntos de transición I_τ y E_τ se desplazan hacia la izquierda sobre la línea de dilución de la fase oleosa E + O, en la misma relación que t_1 y t_M . Ello supone una menor concentración molecular de emulgente en la mesofase laminar pluriestratificada y por lo tanto, menor resistencia frente a la coalescencia. (Ver 3.3.6.1 y 4.2)

Si el punto I_τ se desplaza hasta la situación teórica de E_τ ($\tau = T_{HLB}$) y no se produce en consecuencia t_M , la densidad molecular de la mesofase es mínima e igual a la concentración de emulgente en la fase oleosa (E/A = E/O): no existe por lo tanto posibilidad de inversión de fases a partir de este punto. (Ver 4.2.2. y 4.3)

5. Los parámetros conductimétricos t_1 y t_M permiten seleccionar los emulgentes apropiados para la elaboración de emulsiones O/A a una temperatura predeterminada τ (Ver 4.2), establecer el HLB requerido por el emulgente a esta temperatura (Ver 4.2.2. y 4.3) y la concentración más adecuada del emulgente en la formulación. (Ver 4.2.1 y 4.3.1)

6. La asociación de pequeñas proporciones de tensioactivos iónicos (LSS) a emulgentes no iónicos influye favorablemente en la hidrofilia de estos últimos. Entre límites porcentuales estrictos se reducen de manera apreciable los valores de t_1 y t_M y se incrementa sustancialmente la estabilidad térmica de la emulsión, pero un exceso de tensioactivo iónico es inadecuado, por excesiva elevación de la hidrofilia, que impide un reparto equitativo del emulgente entre las fases acuosa y oleosa (Ver 6.1)

Gráficas conductancia/temperatura decreciente

7. Si la temperatura de elaboración (τ) es superior a la T_{HLB} del emulgente, el valor de t_1 es elevado y no se produce t_M ; incluso puede no producirse t_1 ni t_M (gráfica conductimétrica plana: conductividad muy baja o nula) (Ver 6.1.2)

En estos casos se puede acudir a la gráfica conductancia/ temperatura decreciente de la mezcla de componentes obtenidos en τ , que en ocasiones pone de manifiesto una transición A/O \rightarrow O/A entre dos límites de temperatura decrecientes, τ_1 y τ_M , coincidiendo esta última con la estructura de la emulsión en la mesofase expandida. (Ver 6.1.2) De todas maneras si ello interesa deberá estudiarse la gráfica conductividad / dilución a τ_M , si se desea establecer más estrictamente el HLB requerido del emulgente a esta temperatura.

Emulsiones Espesadas

8. En emulsiones espesadas por asociación del emulgente básico con exceso de anfífilos lipófilos (por ejemplo ACE) conviene establecer las gráficas de las etapas de dilución en caliente y de enfriamiento, con objeto de obtener la emulsión fluida a τ en el HLB requerido

(máxima dispersión y resistencia a la coalescencia) y conocer el parámetro conductimétrico que señala en la gráfica conductancia / temperatura decreciente, la temperatura de estructuración de la fase "agua libre" del sistema obtenido en caliente, a la cual se presenta una brusca inflexión de la conductancia (τ_0) debida a un incremento acusado de la viscosidad del producto. (Ver 2.3.3 y 3.3.6.2)

9. En emulsiones elaboradas con emulgentes no iónicos y espesadas con ACE, cuando la emulsión se ha formado en la etapa de dilución de la mezcla E + O (proceso de vertido a τ) el ACE no antagoniza el HLB requerido. La emulsión estabilizada en caliente presenta una gráfica de entriamiento progresivamente descendente, con una inflexión de estructuración (incremento de viscosidad) a una temperatura determinada, τ_0 . (Ver 6.2.2.2)

10. En emulsiones elaboradas con emulgentes no iónicos cuya hidrofilia ha sido corregida por adición de pequeñas cantidades de LSS, la adición del ACE antagoniza el efecto del tensiactivo iónico, lo que se refleja en el incremento de los valores de τ_1 y τ_M , pero se mantiene el hecho de que, entre límites estrictos de LSS (mayores que en ausencia de ACE) la estabilidad sigue siendo superior que sin LSS (Ver 6.2.3)

11. En emulsiones adicionadas de ACE y elaboradas con emulgentes iónicos o no iónicos a una temperatura superior al T_{HLB} del emulgente complejo, no se produce τ_M durante la etapa de dilución del concentrado (E + O), análogamente a lo señalado en la Conclusión 7

En estos casos la inversión se produce en la etapa de enfriamiento. En τ_1 se inicia la transición A/O \rightarrow O/A y la conductancia se incrementa. A partir del máximo, en τ_M , se produce un descenso ostensible de conductancia que caracteriza el sistema multifásico originado por la estructuración de la fase dispersante, que se inicia en τ_M (Ver 6.2.1.1 y 6.2.2.3)

12. La estabilidad de estas emulsiones suele ser elevada a temperaturas inferiores a la de estructuración (aproximadamente en τ_M), por encima de la cual se destruye la estructura de la fase continua, favoreciéndose la coalescencia, puesto que a temperaturas superiores solo es eficaz la protección que proporciona la mesofase laminar pluriestratificada, en este caso deficiente por no haberse formado durante el proceso de vertido en caliente. (Ver 6.2.1.1)

13. En la elaboración de emulsiones con LSS y ACE, cuando la mezcla emulgente es excesivamente hidrófila se aprecia transición A/O \rightarrow O/A con valores bajos de t_1 , pero no se forma t_M en el proceso de vertido debido a la incapacidad de la mezcla emulgente para estabilizar la emulsión O/A a τ

La estabilidad de la emulsión se debe a la formación del gel estructurado en la fase acuosa, a una temperatura τ_g , con lo que se produce un aumento brusco de su viscosidad, a partir de dicha temperatura que impide el cremado de las gotículas de la fase grasa. Por ello, la estabilidad de la emulsión es muy deficiente a temperaturas superiores a τ_g . (Ver 6.2.1.2)

14. La adición de fluidificantes no iónicos de alto HLB a emulsiones estructuradas, elaboradas con asociación de LSS + ACE, modifica la hidrofilia del producto a alta temperatura. En determinada concentración pueden inducir a una inversión en caliente con formación de emulsiones finas y homogéneas que en ocasiones pueden ser de mayor fluidez y estabilidad aceptable. (Ver 6.2.4)

15. El estudio de las gráficas conductimétricas obtenidas durante la etapa de dilución de la mezcla E + O con agua (proceso de vertido) y durante la etapa de enfriamiento subsiguiente del producto obtenido (proceso de enfriamiento) pueden ser de utilidad en los estudios experimentales relacionados con la predicción de estabilidad y, convenientemente desarrollados, para estudios encaminados a optimizar la formulación de emulsiones de tipo O/A.

BIBLIOGRAFIA

1. Gopel E. S. R.
Principle of emulsions formation
en "Emulsion Science"
P. Sherman Ed. *Academic Press*. New York. pgs. 1-75 (1968)
2. Gopel E. S. R.
Hydrodynamic aspects of the formation of emulsions
en "Rheology of emulsions"
P. Sherman Ed. *Mc. Millan Comp.* New York. (1963)
3. Schulman J. H. and Cockbain E. G.
molecular interactions at oil/water interface. I. Molecular
complex formation and the stability of oil in water emulsions
Trans. Faraday Soc. 36, 651-661 (1940)
4. Clayton W.
en "Theory of Emulsions" 4th. ed.
The Blackiston Co. Philadelphia. pg. 127 (1943)
5. Griffin W. C.
Classification of surface-active agents by HLB
J. Soc. Cosmet. Chemist; 1, 311-325 (1949)

6. Griffin W.C.
Calculations of HLB values on non ionic surfactants
J. Soc. Cosmet. Chem.; 5, 249-256 (1954)

7. Shinoda K. and Arai H.
The correlation between phase inversion temperature in emulsion and cloud point in solution of non ionic emulsifier.
J. Colloid Interface Sci; 68, 3485-3490 (1964)

8. Marszall L.
Study on the required HLB of oil-in-water emulsions by a simple phase inversion titration.
Cosmet. & Toilet.; 90, 37-39 (1975)

9. Marszall L
Emulsion Inversion Point as an accelerated method for evaluating required HLB.
Cosmet. & Toilet.; 92, 32-42 (1977)

10. Vid: Burt B. W.
An approach to emulsion formulation.
J. Soc. Cosmet. Chem.; 16, 465-475 (1965)

11. Lachamp F. et Villa R. M.
Contribution à l'étude des émulsions (I).
Parf. Cosmet. Sav.; 10, (9), 372-382 (1967)

12. Swarbrick J.
Phase equilibria diagrams: an approach to the formation of solubilized and emulsified systems.
J. Soc. Cosmet. Chem.; 19, 187-200 (1968)

13. Lachamp F. et Villa R. M.
Contribution à l'étude des émulsions (II).
Parf. Cosmet. Sav.; 12, (5), 239-251 (1969)

14. Mandell L., Fontell K. and Ekwall P.
The system water-sodium caprylate-decanol (I). Different phase-regions.
Acta Polyt. Scand.; 1, 1 (1968)
15. Friberg S., Mandell L. and Larsson M.
Mesomorphous phases a factor of importance for the properties of emulsions.
J. Colloid Interface Sci.; 29, 155-156 (1969)
16. K ummerer H.
Some comments on the papers "Similar Solutions for the incompressible laminar boundary layer with pressure gradient in micropolar fluids" and "Nonsimilar incompressible laminar boundary-layer flows in micropolar fluids" by G. Nath.
Rheol. Acta.; 15, 584 (1976)
17. Bourgoin D. and Shankland W.
Rheology of the Lecithin-water system in its lamellar phase.
Rheol. Acta.; 19, (2) 226 (1980)
18. Orecchioni A. M., Couirraze G., Grossiord J. L., Seiller M. and Puisieux F.
Viscoelastic properties of paracrystalline phases appearing in water-surface agent-oil diagrams.
Int. J. Cosmet. Sci.; 6 (3), 131-143 (1984)
19. Barry B. W.
Structure and rheology of emulsions stabilised by mixed emulsifiers.
Rheol. Acta ; 10, 96-105 (1971)
20. Barry B. W. and Saunders G. M.
The Self-Bodying Action of Alkyltrimethylammonium Bromides/Cetostearyl Alcohol Mixed Emulsifiers; Influence of Quaternary Chain Length.
J. Colloid Interface Sci.; 35, 689-705 (1971)

21. Eccleston G. M.
The microstructure of semisolid creams.
Pharm. Int.; 1, 63-70 (1986)
22. Friedel G.
Les états mésomorphes de la matière
Ann. Phys XVIII, IX Série, 237-483 (1922)
23. Winsor P. A.
Solubilisation with amphiphilic compounds.
Chem. and Industry ; 1, 632-644 (1960)
24. Winsor P. A.
Binary and multicomponents solutions of amphiphilic compounds.
Solubilisation and the formation structure, and theoretical
significance of liquid crystalline solutions.
Chem. Rev.; 68, 1-40, (1968)
25. Larsson K.
Lipid multilayers
en: "Surface and colloid science" Vol 6
E. Matijevic. Ed. *John Wiley & Sons*. pgs 264-285. London (1973) ,
26. Hartley G. S.
Organized structures in soaps solutions.
Nature; 163, 767-768 (1949)
27. Ekwall P., Mandell L. and Fontel K.
Solubilization in micelles and mesophases and the transition from
normal to reversed structures.
Mol. Cryst. Liq. Cryst.; 6, 157-213 (1969)
28. Ekwall P. and Mandell L.
Minimum water content of a number of reversed micellar and
mesomorphous structures.
Acta Chem. Scand.; 22, 699-702 (1968)

29. Fontel K., Mandell L. and Ekwall P.
Some isotropic mesophases in systems containing amphiphilic compounds.
Acta Chem. Scand.; 22, 3209-3223 (1968)
30. Mc. Bain J. W. and Burnett A. J.
The effect of an electrolyte on solutions of pure soap phase rule equilibria in the system sodium laurate-dichloride water.
J. Chem. Soc.; 121, 1320-1333 (1922)
31. Ross S. and Mc. Bain J. W.
Diffraction of X-rays aqueous solutions of hexanol amine oleate
J. Amer. Chem. Soc.; 68, 296-299 (1946)
32. Mc. Bain J. W. and Hoffman O. A.
Lamellar and other micelles and solubilization by soaps and detergents.
J. Phys. Coll. Chem.; 53, 39-55 (1949)
33. Krog N.
Structures of emulsifier water mesophases related to emulsion stability.
Fette, Seifen, Anstrichmittel; 77, 267-271 (1975)
34. Larsson K.
The structure of mesomorphic phases and micelles in aqueous glycerides systems.
J. Phys. Chem. Neue Folge; 56, 173-198 (1967)
35. Marsden S. S. and Mc. Bain J. W.
Oriented X-ray diffraction patterns produced by hydrous liquid crystals.
J. Chem. Phys.; 16, 633 (1948)
36. Mustacchi H.
Structure des phases liquides cristallines de quelques systèmes binaires savon-eau.
Thèse Sciences Physiques, Strasbourg (1958)

37. Mc. Bain J. W. and Marsden S. S.
The structural types of aqueous systems of surface-active substances and their X-ray diffraction characteristics.
Acta Cryst.; 1, 270-272 (1948)
38. Lomer T. R.
The unit-cell dimensions of potassium soaps.
Acta Cryst.; 5, 11-14 (1952)
39. Luzzati W., Mustacchi H., Skoulios A. et Husson F.
La structure des colloïdes d'association (I). Les phases liquides cristallines des systèmes amphiphile-eau.
Acta Cryst.; 13, 660-667 (1960)
40. Husson F., Mustacchi H. et Luzzati W.
La structure des colloïdes d'association (II). Description des phases liquides cristallines de plusieurs systèmes amphiphile + eau: amphiphiles anioniques, cationiques, non ioniques.
Acta Cryst.; 13, 668-677 (1960)
41. Spegt P. E., Skoulios A. E. et Luzzati W.
La structure des colloïdes d'association (V). Description des phases mésomorphes d'un système savon-eau-hydrocarbure.
Acta Cryst.; 14, 886-872 (1961)
42. Handjani-Villa R. M. et Rondat B.
en "Agents de surface & Emulsions" (I). Coll. GALENICA. Vol 5.1
Puisieux F. et Seiller M., Ed. *Technique et Documentation*.
Lavoisier, Paris. pg. 206 (1983)
43. Tréguier J. P., Lo I., Seiller M. et Puisieux F.
Emulsions et diagrammes eau/surfactif/huile. Etude d'un système eau/Brij 92 et 96/huile de vaseline. Influence de l'hydrophilie du surfactif.
Pharm. Acta Helv.; 50, 421-431 (1975)

44. Bancroft W. D.
Theory of emulsification (V).
J. Phys. Chem.; 17, 501-519 (1913)
45. Bancroft W. D.
Theory of emulsification (VI).
J. Phys. Chem.; 19, 275-309 (1915)
46. Wilder D., Bancroft W. D. and Tucker C. W.
Gibbs on emulsification.
J. Phys. Chem.; 31, 1681-1692 (1927)
47. Harkins W. D., Brown F. E. and Davies E. CH.
Surface tension (V). Structure of the surface of liquids, and solubility as related to the work done by the attraction of two liquids surfaces as they approach each other.
J. Amer. Chem. Soc.; 39, 354-364 (1917)
48. Harkins W. D., Davies E. CH. and Clark G.
Surface tension (VI). Orientation of molecules in the surface of liquids. Energy relations at surfaces, solubility adsorption, emulsification, molecular association, and the effect of acids and bases on interfacial tension.
J. Amer. Chem. Soc.; 39, 541-596 (1917)
49. Friberg S. and Larsson K.
en "Advances in Liquid Crystals" Vol. 2
G. M. Brown Ed. *Academic Press*. London pgs. 173-197 (1976)
50. Boyde J., Parkinson C. and Sherman P.
Factors affectin emulsion stability and the HLB concept.
J. Colloid Interface Sci.; 41, 359-370 (1972)
51. Orecchioni A., Puisieux F. et Seiller M.
Notions de HLB et de HLB critique.
en "Agents de surface & Emulsions" (I). Coll. GALENICA. Vol 5.1
Puisieux F. et Seiller M., Ed. *Technique et Documentation*.
Lavoisier. Paris. pgs. 180-189. 1983.

52. Shinoda K and Sagitani H.
Emulsifier selection in water/oil type emulsions by the hydrophile-lipophile balance-temperature system.
J. Colloid Interface Sci.; 64 (1), 68-71 (1978)
53. Marszall L.
Cloud point and emulsion inversion point in the presence of additives.
J. Colloid Interface Sci.; 59(2), 376-377 (1977)
54. Benson F. R., Griffin W. C. and Truax H. M.
Statistical approach to common variables in emulsion preparation.
J. Cosmet. Chemists; 13, 437-448 (1962)
55. Griffin W. C., Ranaut H. J. and Adams A. D.
Further studies on emulsions systems.
Amer. Perfumer. Cosmet.; 81, 31-42 (1966)
56. Seiller M., Legras T., Puisieux F. et Le Hir A.
Les émulsions fluides (I). Etude des caractères d'une émulsion d'huile de vaseline au "HLB critique".
Ann. Pharm. Franç.; 25, 723-731 (1967)
57. Lo I., Legras T., Seiller M., Choix M. et Puisieux F.
Les émulsions fluides (IV). Détermination du "HLB critique" de différentes phases huileuses.
Ann. Pharm. Franç.; 30, 211-222 (1972)
58. Seiller M., Legras T., Puisieux F. et Le Hir A.
Les émulsions fluides (III). Influence de la nature chimique des émulsionnants sur le "HLB critique" d'une huile de vaseline.
Ann. Pharm. Franç.; 28, 425-436 (1970)
59. Seiller M., Arguillière C., David P., Puisieux F. et Le Hir A.
Les émulsions fluides (II). Détermination du "HLB critique" d'une huile de vaseline. Influence de la concentration.
Ann. Pharm. Franç.; 26, 557-564 (1968)

60. Seiller M., Legras T., Lo I., Treguier J. P. et Puisieux F.
Influence du mode de fabrication sur le HLB critique d'une huile de vaseline et sur les caractères des émulsions obtenues aux différents HLB.
Pharm. Acta Helvet.; 47, 516-536 (1972)
61. Shinoda K. and Saito H.
The effect of temperature on the phase equilibria and the types of dispersion system composed of water-cyclohexano and non ionic surfactants.
J. Colloid. Interface Sci.; 26, 70-74 (1968)
62. Shinoda K.
The correlation between the dissolution state of non ionic surfactant and the type of dispersion stabilized with the surfactant.
J. Colloid Interface Sci.; 24, 4-9 (1967)
63. Shinoda K. and Takeda H.
The effect of added salts in water on the hydrophilic-lipophilic balance of non ionic surfactants: The effect of added salts on the Phase Inversion Temperature of emulsions.
J. Colloid Interface Sci.; 32, 642-646 (1970)
64. Shinoda K. and Saito H.
The stability of O/W type emulsions as function of temperature and the HLB of emulsifiers. The emulsification by PIT method.
J. Colloid Interface Sci.; 30, 258-263 (1969)
65. Parkinson C. and Sherman P.
Phase Inversion Temperature as an accelerated method for evaluating emulsion stability.
J. Colloid Interface Sci.; 41, 328-330 (1972)
66. Enever R. P.
Correlation of Phase Inversion Temperature with kinetics of globule coalescence for emulsions established by polyoxyethylene alkyl ether.
J. Pharm. Sci.; 65, 517-520 (1976).

67. Shinoda K., Yoneyama T. and Tsutsumi H.
Evaluation of emulsifier blending.
J. Dispersion Sci. Technol.; 1 (1), 1-12 (1979)
68. Shaito H. and Shinoda K.
The solubilization of hydrocarbons in aqueous solutions of non ionic surfactants.
J. Colloid Interface Sci.; 24, 10-15 (1967)
69. Shinoda K. and Okawa T.
The solubilization of water in non aqueous solutions of non ionic surfactants.
J. Colloid Interface Sci.; 24, 56-60 (1967)
70. Marszall L.
Emulsion Inversion Point and required HLB of oil in water emulsions.
Cosmet. & Toilet.; 91, 21-28 (1976)
71. Marszall L.
Emulsion Inversion Point and properties of the oil phase.
J. Colloid Interface Sci.; 107, 572-573 (1985)
72. Marszall L.
Evidence for the enhanced emulsion stability in the presence of ionic surfactant-long chain alcohol mixtures through Emulsion Inversion Point.
J. Colloid Interface Sci.; 112, 296-297 (1986)
73. Marszall L.
The effective hydrophile-lipophile balance of non ionic surfactants.
Yukagaku; 32, 135-144 (1983)
74. Friberg S., Mandell L. and Fontell K.
Mesomorphic phases on systems of water-non ionic emulsifier hydrocarbon.
Acta Chem. Scand.; 23, 1055-1057 (1969)

75. Friberg S. and Mandell L.
Phase equilibria and their influence on the properties of emulsions.
J. Am. Oil Chem. Soc.; 47, 149-152 (1970)
76. Hallstrom B. and Friberg S.
Rheological properties of the liquid crystalline phase of monacrylin and water and the effect of solubilized tricaprylin.
Acta Pharm. Suec.; 1, 691-696 (1970)
77. Friberg S. and Wilton I.
Liquid crystals - the formula for emulsions.
Am. Perf. Cosm.; 85, 27-30 (1970)
78. Sagitani H.
Making homogeneous and fine droplet O/W. Emulsions using non ionic surfactants.
J. Am. Oil Chem. Soc.; 6, 738-743 (1981)
79. Friberg S. and Mandell L.
Influence of phases equilibria on properties of emulsions.
J. Pharm. Sci.; 59, 1001-1004 (1970)
80. Friberg S.
Liquid crystalline phases in emulsions.
J. Colloid Interface Sci.; 37, 291-295 (1971)
81. Friberg S.
en "Foods Emulsions"
S. Friberg Ed. *Marcel Dekker Inc. New York*. pgs. 1-37 (1976)
82. Lachamp F. et Villa R. M.
Texture des phases paracrystallines rencontrées dans les diagrammes d'équilibre: agents de surface, lipides, eau.
Rev. Franç. Corps Gras; 87-111 (1969)
83. Rydhag L. and Wilton J.
The Function of Phospholipids of Soybean lecithin in Emulsions.
J. Am. Oil Chem. Soc.; 58, 830-837 (1981)

84. Eccleston G. M.
Application of emulsion stability theories to mobile and semisolid O/W emulsions.
Cosmet. & Toilet.; 101, 73-92 (1986)
85. Tardine A., Luzzati V. and Reman F. C.
Structure and polymorphism on the hydrocarbon chains of lipids: A study of lecithin-water phases.
J. Mol. Biol.; 75, (4), 711-733 (1973)
86. Ceron F., Maten L., Rigny P. and Azerad R.
Chain Motions in Lipid-Water and Protein-Lipid-Water Phases : A Spin-label and X-ray Diffraction Study.
J. Mol. Biol.; 85, 279-300 (1974)
87. Quin P. L. and Chapman D.
The Dynamics of membrane structure.
Crit. Rev. Biochem.; 9, 1-117 (1980)
88. Eccleston G. M.
Materials used in Pharmaceutical Formulation
en "Critical Reports on Applied Chemistry". Vol 6.
A.T. Florence Ed. *Blackwell Scientific Publications*. London.
pgs. 124-156 (1984)
89. Junginger H. E.
Colloidal structure of creams.
Pharm. Weekbl. Sci. Ed.; 6, (4), 141-149 (1984)
90. Barry B. W.
Percutaneous Absorption en "Dermatological Formulation".
Marcel Dekker Inc. New York. pgs. 296-407 (1983)
91. Eccleston G. M.
Influence of long chain alcohols (or acids) and surfactants on the stabilities and consistences of cosmetic lotions and creams.
Cosmet. & Toilet.; 92, 21-28 (1977)

92. Patel H. K., Rowe R. C., Stewart R. F. and Mc. Mahon J.
A systematic microscopical examination of gels and emulsions containing cetrimide and cetostearyl alcohol.
Int. J. Pharm.; 25, 13-25 (1985)
93. London J. D., Patel H. K. and Rowe R. C.
A preliminary examination of the structure of gels and emulsions containing cetostearyl alcohol and cetrimide using Laser Raman Spectroscopy.
Int. J. Pharm.; 25, 179-190 (1985)
94. Eccleston G. M.
The influence of fatty alcohols on the structure and stability of creams prepared with polyethylene glycol-1000 monostearate/fatty alcohols.
Int. J. Cosmet. Sci.; 4, (4), 133-141 (1982)
95. Vringer T., Joosten J. G. H. and Junginger H.
Characterization of gel structure in a non ionic ointment by small angle X-ray diffraction.
Colloid Polym. Sci.; 262, 56-60 (1984)
96. Junginger H. E., Akkermans AA. MD and Heering W.
The ratio of interlamellarly fixed water to bulk water in O/W creams.
J. Soc. Cosmet. Chem.; 35 (1), 45-57 (1984)
97. Lin T. J. and Lambrechts J. C.
Effect of initial surfactant location on emulsion phase inversion.
J. Soc. Cosmet. Chem.; 20, 185-198 (1969)
98. Lin T. J. and Lambrechts J. C.
Migration of surfactants in a two phase system.
J. Soc. Cosmet. Chem.; 20, 627-638 (1969)

99. Lin T. J., Kuriara H. and Ohta H.
Effects of phase inversion and surfactant location on the formation of O/W emulsions.
J. Soc. Cosmet. Chem.; 26, 121-139 (1975)
100. Lin T.J., Kuriara H. and Ohta H..
Effect of Surfactant Migration on the Stability of Emulsions.
J. Soc. Cosmet. Chem.; 24, 797-814 (1973)
101. Krog N. and Lauridsen N.
en "Food emulsions"
S. Friberg Ed. *Marcel Dekker Inc. New York*. pgs. 67-139 (1976)
102. Winsor P.
en "Solvent properties of Amphiphilic compounds"
Butterworth Sci. Publ. London. (1954)
103. Depra t re P., David P., Puisieux F. et Seiller M.
1^{er} Congr s International de Technologie Pharmaceutique. Paris.
pgs 1-14 (1977)
104. Shinoda K. and Arai H.
The Effect of Phase Volume on the Phase Inversion Temperature of Emulsions Stabilized with Nonionic Surfactants (Note)
J. Colloid Interface Sci.; 25, 429-431 (1967)
105. Shinoda K. and Kunieda H.
en "Encyclopedia of Emulsion Technology". Vol I. Cap. 5
P. Becher Ed. *Marcel Dekker Inc. New York*. (1983)
106. Kunieda H. and Shinoda K.
Evaluation of the Hydrophile Lipophile Balance (HLB) of non ionic surfactants (1).
J. Colloid Interface Sci.; 107, 107-121 (1985)
107. Czetsch-Lidenwald H. Von
Emulsionstestmethoden bei semisoliden Emulsionen.
Seifen-Ole Fette Wachs; 89, 9-10 (1963)

108. Nowak G. A.
Methoden zur Prüfung der Typen und der Stabilität von Emulsionen.
Seifen-Öle Fette Wachs; 92, 65-67 (1966)
109. Holzner G.
Das elektrische Leitfähigkeitsverhalten von Kosmetischen
Emulsionen und seine praktische Auswertung.
Seifen-Öle Fette Wachs; 92, 399-408 (1966)
110. Roehl E. L.
Untersuchungen und Prüfung ihrer Gleichmäßigkeit und Betrieb.
Seifen-Öle Fette Wachs; 98, 568-576 (1972)
111. Quack J. M., Rerig A. und Skrypzak W.
Stabilitätsprüfung Kosmetischer Emulsionen.
Parf. Kosmet.; 56, 309-323 (1975)
112. Mrukot M. und Schmidt M.
Bestimmung der Emulsionstabilität mit Hilfe der elektrischen
Leitfähigkeit.
Parf. Kosmet.; 57, 337-343 (1976)
113. Sagan J.
Contrôle et conditionnement des émulsions.
en "Agents de surface & Emulsions" (I). Coll. GALENICA. Vol 5.1
Ed. Technique et Documentation.
Lavoisier, Paris. pgs. 439-440 (1983)
114. Roussos J.
Formulation des émulsions.
en "Agents de surface & Emulsions" (I). Coll. GALENICA. Vol 5.1
Ed. Technique et Documentation.
Lavoisier, Paris. pgs. 407-421 (1983)
115. Traisnel M. et col.
Essais de vieillissement artificiel des formes pâteuses.
Rev. Sci. Techn. Pharm.; 4, 659-667 (1975)

116. Brandau R. und Bold K-W
Die kontinuierliche Messung der elektrischen Leitfähigkeit als mögliche Inprozess-Kontrolle bei der Herstellung von Emulsionen.
Pharm. Ind.; 38, 379-380 (1976)
117. Brandau R. und Bold K-W
Beeinflussung der Emulsionsbildung durch kinetische Energie
Acta Pharm. Techn.; 27, Suppl.7, 5-16 (1979)
118. Brandau R. und Bold K-W
Scaling up und Optimierung flüssiger und halbfester Arzneiformen
Acta Pharm. Techn.; 27, (2) 77-84 (1981)
119. Del Pozo Carrascosa A. y Del Pozo A.
Aplicación de la conductimetría al estudio de la formación y estabilidad de emulsiones fluidas O/A preparadas con emulgentes no iónicos.
C. I. F.; 1, (2^a ép), 309-314 (1982)
120. Del Pozo Carrascosa A.
Aplicación de la conductimetría al estudio de emulsiones. Parámetros conductimétricos en emulsiones fluidas O/A, elaboradas con emulgentes no iónicos.
Tesis Doctoral en Farmacia.
Facultad de Farmacia de Barcelona (1984)
121. Del Pozo Carrascosa A. y Del Pozo A.
Gráfica conductimétrica del proceso de formación de emulsiones fluidas O/A de parafina líquida, elaboradas con emulgentes no ionógenos. (I). Parámetros conductimétricos y HLB requerido.
C. I. F.; 4, (2^a ép), 141-148 (1985)
122. Del Pozo Carrascosa A. y Del Pozo A.
Gráfica conductimétrica del proceso de formación de emulsiones fluidas O/A de parafina líquida, elaboradas con emulgentes no ionógenos. (II). Interpretación de la gráfica de conductividad.
C. I. F.; 4, (2^a ép), 212-217 (1985)

123. Del Pozo Carrascosa A. y Del Pozo A.
Aplicación de la conductimetría al estudio de la formación y estabilidad de emulsiones fluidas O/A. (III). Influencia de diversos factores tecnológicos sobre los parámetros conductimétricos.
C. I. F.; 4, (2^a ép), 212-217 (1985)
124. Mitsui T., Machida Y, and Harusawa F.
Application of the phase-inversion-temperature method to the emulsification of cosmetics.
Amer. Cosmet. Perfum.; 87 (12), 33-36 (1972)
125. Kunieda H. and Iragashi K.
Phase behaviour of mixed surfactant/water/oil systems.
Yukagaku; 31 (11), 949-952 (1982)
126. Del Pozo A. y Suñe Arbussà J. M^a
Extensibilidad en pomadas (I).
Definición y determinación.
Galénica Acta VII; 7-26 (1955)