

Microemulsões e Nanoemulsões: uma revisão de conceitos

Microemulsions and Nanoemulsions: concepts review

João Vitor Vicente-da-Silva^{1,2}; Millena de Sousa Afonso¹; Flávia Almada do Carmo¹; Beatriz Ferreira de Carvalho Patricio^{2*}

¹Laboratório de Tecnologia Industrial Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Departamento de Fármacos e Medicamentos, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

²Laboratório de Inovação Farmacêutica e Tecnológica, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Instituto Biomédico, Departamento de Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

***Autor correspondente:** Beatriz Ferreira de Carvalho Patricio (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2477-9798>).

E-mail: beatriz.patricio@unirio.br

Data de Submissão: 26/02/2026; Data do Aceite: 10/08/2026.

Citar: VICENTE-DA-SILVA, J.V.; AFONSO, M.S.; CARMO, F.A.; PATRICIO, B.F.C. Microemulsões e Nanoemulsões: uma revisão de conceitos.

Brazilian Journal of Health and Pharmacy, v. 8, e319, 2026.

RESUMO

A nanotecnologia tem desempenhado um papel central no desenvolvimento de sistemas inovadores para a veiculação de ativos, destacando-se as microemulsões (MEs) e nanoemulsões (NEs). Apesar de ambas serem dispersões coloidais constituídas por óleo, água e tensoativos, apresentam diferenças conceituais, estruturais e de estabilidade que impactam diretamente sua aplicação farmacêutica e cosmética. Esta revisão narrativa teve como objetivo discutir fundamentos, propriedades físico-químicas, métodos de preparação e potenciais aplicações de MEs e NEs. A busca bibliográfica foi realizada em bases indexadas (PubMed, Web of Science, Scopus e ScienceDirect), incluindo artigos originais, revisões e documentos regulatórios. Os resultados evidenciam que MEs caracterizam-se por elevada concentração de tensoativos/cotensoativos, formação espontânea, estabilidade termodinâmica e aparência translúcida, enquanto NEs são obtidas por métodos de alta ou baixa energia, demandam menores concentrações de tensoativos e apresentam apenas estabilidade cinética. As diferenças no tamanho de gotícula, na energia livre de formação e na resposta a condições externas (pH, temperatura e diluição) explicam a seleção de cada sistema para finalidades específicas. Ambas as plataformas têm sido exploradas para melhorar a solubilidade, biodisponibilidade e eficácia terapêutica de compostos bioativos, ampliando sua aplicabilidade em produtos farmacêuticos. Este tipo de trabalho na literatura nacional e em português é essencial para facilitar a compreensão dos conceitos referentes a esses dois sistemas, evitando assim erros na classificação e desenvolvimento dos nanomateriais.

Palavras-chave: Nanotecnologia; Nanoestruturas; Sistemas de Liberação de Medicamentos.

ABSTRACT

Nanotechnology has played a central role in the development of innovative delivery systems for active compounds, with particular emphasis on microemulsions (MEs) and nanoemulsions (NEs). Although both are colloidal dispersions composed of oil, water, and surfactants, they present conceptual, structural, and stability-related differences that directly affect their pharmaceutical and cosmetic applications. This narrative review aimed to discuss the fundamental aspects, physicochemical properties, preparation methods, and potential applications of MEs and NEs. A literature search was conducted in indexed

databases (PubMed, Web of Science, Scopus, and ScienceDirect), including original articles, review papers, and regulatory documents. The results indicate that MEs are characterized by high surfactant/co-surfactant concentrations, spontaneous formation, thermodynamic stability, and a translucent appearance, whereas NEs are obtained using high- or low-energy methods, require lower surfactant concentrations, and exhibit only kinetic stability. Differences in droplet size, free energy of formation, and responsiveness to external conditions (pH, temperature, and dilution) explain the selection of each system for specific purposes. Both platforms have been widely investigated to improve the solubility, bioavailability, and therapeutic efficacy of bioactive compounds, thereby expanding their applicability in pharmaceutical products. Studies of this nature, particularly in the national literature and published in Portuguese, are essential to facilitate a clearer understanding of the concepts underlying these two systems, thereby preventing misclassification and errors in the development of nanomaterials.

Keywords: Nanotechnology; Nanostructures; Drug Delivery Systems.

INTRODUÇÃO

Desde os anos 2010, com a expansão da nanotecnologia em diversos campos da Ciência, a utilização de ferramentas nanotecnologias pela indústria farmacêutica, os chamados nanossistemas, têm sido amplamente investigados como sistemas de entrega de ativos. Segundo a Iniciativa Nacional de Nanotecnologia dos Estados Unidos da América, citada por Roco, 2001, o campo da nanotecnologia é definido como o estudo de estruturas com tamanho entre 1-100 nm. Entretanto, diferentes agências de metrologia e regulação sanitária caracterizam os nanossistemas como sistemas coloidais particulados com tamanho variando de 1-1000 nm (Cui et al., 2021). Para além da discussão do tamanho de partícula ou gotícula, a Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial (BRASIL, 2011), define a nanotecnologia como “o estudo, a manipulação, a construção de materiais, substâncias, dispositivos, objetos que estão normalmente na escala nanométrica e que apresentam propriedades fortemente dependentes dessa escala de tamanho”.

A utilização desses materiais nanodimensionados propicia alterações das propriedades físico-químicas das substâncias de interesse e da sua interação com os sistemas biológicos (Raut; Doijad; Mohite, 2018). Em decorrência dessas novas propriedades, há um incremento na solubilidade de ativos, da proteção contra instabilidades físicas e químicas, do controle da

liberação do ativo do sistema, e redução da toxicidade e dos efeitos adversos (Zeb et al., 2018).

Dentre os nanossistemas mais utilizados nas indústrias de produtos farmacêuticos, estão as microemulsões (MEs) e nanoemulsões (NEs). Aqui serão discutidos aspectos relacionados aos tensoativos, às diferenças físico-químicas e de composição, à produção, às vantagens, às limitações e às aplicações das MEs e NEs.

Apesar do crescente número de publicações internacionais sobre MEs e NEs, ainda há escassez de revisões em português que abordem, de forma integrada, os fundamentos, métodos de obtenção, propriedades e aplicações desses sistemas. Considerando a crescente utilização dessas tecnologias, torna-se relevante disponibilizar uma revisão em língua portuguesa que facilite a disseminação do conhecimento e que contribua para a formação acadêmica e profissional de estudantes, pesquisadores e profissionais da área. Assim, este trabalho visa preencher essa lacuna por meio da compilação e da análise crítica da literatura disponível.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura sobre MEs e NEs, realizada com o objetivo de apresentar e discutir seus fundamentos conceituais, características estruturais e de produção dos nanossistemas.

A busca bibliográfica foi conduzida nas bases de dados

PubMed, Web of Science, Scopus e ScienceDirect, complementada por consultas no Google Scholar. Foram incluídos artigos originais, revisões, capítulos de livros e documentos oficiais de órgãos regulatórios que abordassem aspectos de definição, formação, caracterização físico-química, estabilidade e aplicações desses sistemas. Foram excluídas publicações sem texto completo disponível ou que não apresentassem relação direta com os objetivos da revisão.

A seleção final priorizou publicações de relevância histórica e científica para o entendimento dos conceitos, bem como artigos recentes (a partir de 2010) que discutem os avanços científicos e tecnológicos na área. As informações coletadas foram organizadas de forma descritiva e comparativa, destacando diferenças conceituais, parâmetros físico-químicos e aplicações potenciais das MEs e NEs.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A tecnologia de emulsões tem sido amplamente aplicada em diversas indústrias, entre elas a farmacêutica, cosmética, alimentícia e química há décadas. Os sistemas emulsionados são de grande destaque para a entrega de ativos, seja por via oral, tópica ou intravenosa, visto que a maioria dos fármacos existentes atualmente têm característica lipofílica, o que dificulta sua absorção e biodisponibilidade em outros sistemas de entrega, questão limitante que consegue ser vencida, ao menos em parte, pelas emulsões devido a sua afinidade intrínseca por água e lipídios (Jhawar; Gulia; Sharma, 2021). De forma geral, os sistemas emulsionados são definidos como dispersão de gotículas de um líquido em outro, ambos imiscíveis, estabilizados com o auxílio de substâncias emulsionantes, também chamadas de tensoativos.

Tensoativos

Tensoativos são substâncias indispensáveis para a formação de sistemas emulsionados (emulsão convencional, NE ou ME) e são amplamente utilizados pelas indústrias farmacêutica, química, petroquímica,

cosmética e alimentícia (Hong; Kim; Lee, 2018). Estima-se que, em 2018, a produção mundial de tensoativos foi de 500 mil toneladas, enquanto as vendas alcançaram 2,1 bilhões de dólares (Marhamati; Ranjbar; Rezaie, 2021).

Os tensoativos migram e se estabelecem na interface entre duas fases imiscíveis, reduzindo a tensão e a energia livre interfacial, o que promove a interação, aumenta a miscibilidade e a homogeneização das fases (Jhawar; Gulia; Sharma, 2021). Esta característica singular destas moléculas está atrelada à sua estrutura química (McClements; Jafari, 2018). Os tensoativos são moléculas anfífilas ou anfipáticas, ou seja, apresentam características hidrofílicas e hidrofóbicas ou lipofílicas. Os tensoativos são didaticamente representados como um sistema de “cauda-cabeça”, no qual o terminal lipofílico, usualmente um ácido graxo, é a “cauda” e a parte polar, hidrofílica, é a “cabeça” (Miller, 2016) (Figura 1).

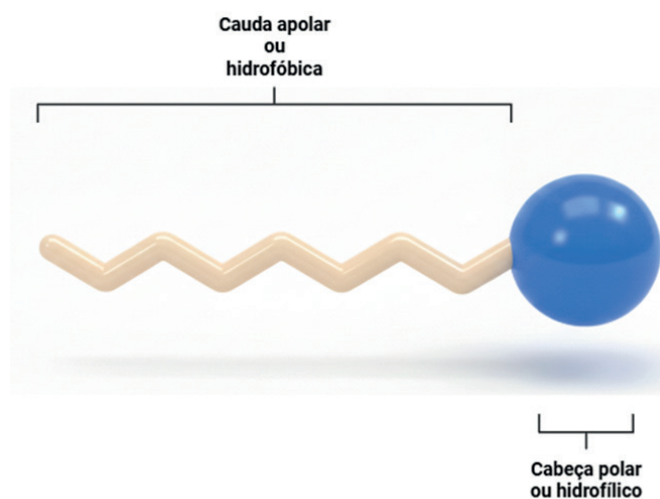


Figura 1- Representação geral de um tensoativo no modelo cauda-cabeça.

Estas moléculas podem ser classificadas, simplificada, de acordo com: i) a carga presente em sua estrutura quando num sistema aquoso e, ii) solubilidade e equilíbrio hidrófilo-lipófilo (Miller, 2016).

Classificação segundo a carga

Classicamente, os tensoativos podem ser classificados em quatro grandes grupos de acordo com a carga do grupo hidrofílico: i) aniônico; ii) catiônico; iii) não-iônico; e iv) anfotérico (Saxena; Mandal, 2022). Os tensoativos aniônicos possuem carga negativa em solução e apresentam pH neutro ou básico como pontos ótimos de atividade. Esta classe é sensível a meios de alta salinidade, pois as moléculas do tensoativo são queladas pelos íons, principalmente pelos divalentes (Ca^{2+} e Mg^{2+}), o que as inativa e leva à desestabilização da formulação (Yan et al., 2010). Entre os tensoativos aniônicos, podem-se citar, como exemplos, o lauril sulfato de sódio, o dodecil sulfato de sódio e o lauril éter sulfato de amônio (Gonçalves; Holmberg; Lindman, 2023).

Em relação aos tensoativos catiônicos, estes apresentam, em seu segmento polar, um cátion quando em solução aquosa. Possuem o pH ácido como ponto ótimo de sua atividade e são incompatíveis com os tensoativos aniônicos (Gonçalves; Holmberg; Lindman, 2023). O cloreto de benzalcônio e o cloreto de behentrimônio são exemplos desta classe. Como terceira classe, encontram-se os tensoativos não-iônicos. Quando dispersos em água, estas substâncias não apresentam carga, sendo amplamente compatíveis com os demais tipos de tensoativos (Miller, 2016). Os polissorbatos, os monooleatos de sorbitano e os alquilglicosídeos são os principais representantes deste grupo. Por fim, os tensoativos anfotéricos possuem cargas iônicas, positivas e negativas, quando em meio aquoso, com a carga preponderante modulada pelo pH da solução (Sarkar et al., 2021). A lecitina e as cocoamidopropilbetaínas são alguns dos representantes do grupo (Marhamati; Ranjbar; Rezaie, 2021).

Classificação segundo a solubilidade e equilíbrio hidrófilo-lipófilo (EHL)

Outra forma de categorização dos tensoativos é em função da sua solubilidade e do valor do equilíbrio

hidrófilo-lipófilo (EHL) (Hong; Kim; Lee, 2018). Como dito acima, o tensoativo é didaticamente apresentado num sistema de “cauda-cabeça”. Assim, pode-se verificar a hidro/lipofilicidade dessas substâncias pela proeminência do segmento hidrofílico em relação ao lipofílico e vice-versa. Este parâmetro é medido pelo valor numérico de EHL que avalia a solubilidade dos tensoativos, baseado num equilíbrio entre a “cabeça” e a “cauda”, além de predizer o tipo de emulsão que será formada: óleo em água (O/A) ou água em óleo (A/O) (Kunieda; Ishikawa, 1985). Este parâmetro pode ser calculado a partir do peso molecular percentual dos grupamentos hidrofílicos em relação aos lipofílicos, variando entre 0 e 20 (Pawignya et al., 2016; Saxena; Mandal, 2022).

Dito isso, quanto menor o valor de EHL, maior é a característica lipofílica do tensoativo e o inverso é verdadeiro, ou seja, valores mais elevados de EHL constituem tensoativos de característica hidrofílica (Pawignya et al., 2016). Portanto, tensoativos com valores de EHL entre 3 e 6 tendem a formar emulsões A/O, enquanto tensoativos com EHL variando entre 8 e 18 formam sistemas emulsionados O/A (Wang et al., 2023).

Este fenômeno pode ser explicado pela Regra de Bancroft, segundo a qual, quando uma emulsão é formada, o tensoativo tende a orientar o seu segmento mais saliente para a fase de maior afinidade, ou seja, de maior solubilidade (Marhamati; Ranjbar; Rezaie, 2021). Portanto, a determinação do EHL requerido na produção de uma emulsão, por exemplo, deve ser equivalente ao EHL da fase presente dentro da gotícula formada (fase dispersa, destacando as emulsões O/A, onde o óleo é esta fase) para conferir maior estabilidade ao sistema (Hong; Kim; Lee, 2018; Wang et al., 2023).

Cotensoativos

Os cotensoativos são moléculas também de característica anfílica e possuem afinidade tanto

pela fase oleosa, quanto pela aquosa (Lawrence; Rees, 2000). Auxiliam na redução da tensão interfacial (γ_i tende a 0), que é o ponto crítico da formação espontânea da ME e estabilidade termodinâmica (Kalaitzaki et al., 2013; Maciel et al., 2006). O cotensoativo atua como um promotor de fluidificação do filme interfacial formado pelo tensoativo (ou sua mistura), impedindo o aumento de viscosidade do sistema (Karasulu, 2008). Somada a essa questão, os cotensoativos são capazes de ajustar a curvatura do filme interfacial, permitindo uma maior interação entre as cadeias graxas dos tensoativos e a fase oleosa (Mori Cortés; Califano; Lorenzo, 2019; Song et al., 2021). Entre os principais cotensoativos utilizados na preparação de MEs estão os álcoois e os polióis, de massa molecular pequena ou média, com cadeia carbônica de 2 a 10 carbonos (Silva et al., 2015), por exemplo, etanol, propanol, isopropanol, butanol, pentanol, glicerina, propilenoglicol, polietilenoglicol (Lawrence; Rees, 2000; Mendonça et al., 2009). Segundo a literatura, a região ME aumenta com o aumento do comprimento da cadeia do álcool, enquanto o aumento no número de grupos hidroxila no cotensoativo, resulta em diminuição na região ME (Shakeel et al., 2010).

Microemulsões versus Nanoemulsões: diferenças conceituais

MEs são dispersões coloidais que se caracterizam por serem termodinamicamente estáveis, compostas por uma mistura de óleo, água, tensoativo (T) e cotensoativo (cT), com alta concentração do sistema T:cT ($T:cT_{mix}$), homogêneas, de baixa viscosidade, alta área interfacial, baixa tensão interfacial e de formação espontânea (Nastiti et al., 2017; Shinde; Modani; Singh, 2018). Esses sistemas foram inicialmente descobertos por Hoar e Schulman (1943), em que os autores titularam hexanol em emulsões leitosas e obtiveram um sistema transparente/translúcido.

Esses sistemas são considerados líquidos isotrópicos, ou seja, o índice de refração é constante independentemente da direção e do

ângulo de incidência da luz. Isso ocorre devido ao tamanho diminuto de suas gotículas, cerca de $\frac{1}{4}$ do comprimento de onda da luz; por isso, elas não espalham a luz incidente e são translúcidas (Damasceno et al., 2011).

As MEs podem ser do tipo O/A, quando a fase interna, dispersa ou descontínua, é formada por óleo, envolta por uma camada de tensoativos em um meio externo contínuo ou dispersante de água. De forma inversa, têm-se MEs A/O (Damasceno et al., 2011; Suhail et al., 2021). Em geral, MEs do tipo A/O são formadas com tensoativos com EHL de $\sim 3-6$, enquanto MEs O/A tendem a ser formadas com tensoativos com EHL de $\sim 8-18$ (Yan et al., 2023).

Existe ainda, um terceiro tipo de ME, conhecida como bicontínua, onde não há a formação de uma gotícula propriamente dita, mas de regiões maiores, similares a um sistema de conexões tubulares, que ficam dispersas no seio das fases (estrutura semelhante à esponja) (Callender et al., 2017). Este tipo de sistema pode ser visualizado em três situações distintas: i) quando há um aumento gradativo na proporção da fase interna; ii) entre a transição de MEs do tipo A/O para O/A ou vice-versa; iii) quando o volume das duas fases, aquosa e oleosa, está muito próximo (Shukla et al., 2018).

Historicamente, há uma confusão na literatura em relação à nomenclatura dos produtos desenvolvidos nos estudos, MEs e NEs (McClements, 2012). No entanto, estes sistemas apresentam características e diferenças que permitem caracterizá-los e diferenciá-los (Dhaval et al., 2021).

Entende-se que a principal causa da confusão entre os termos ME e NE está relacionada aos seus respectivos prefixos. Inicialmente, Schulman, Stoeckenius e Prince (1959) propuseram utilizar o prefixo “micro-” apenas como uma alusão ao tamanho “muito pequeno” das micelas formadas no seu trabalho, sem qualquer ligação com a escala métrica atualmente utilizada.

Entretanto, usualmente, quando é referido o prefixo “nano-”, entende-se 10^{-9} , enquanto o termo “micro-” denota 10^{-6} , ou seja, um material nanométrico é 1000x menor que um micrométrico (McClements, 2012).

Todavia, no caso destas dispersões coloidais, o inverso é verdadeiro, ou seja, as gotículas formadas nas MEs são menores do que as NEs. Este fato contraintuitivo pode ser explicado, em parte, pelo desenvolvimento histórico dos sistemas coloidais como ferramentas de pesquisa (McClements, 2012; Nastiti et al., 2017), assim, a troca de nomenclatura causaria muito transtorno na literatura. Em suma, na época da publicação do trabalho de Schulman, Stoeckenius e Prince (1959) não havia tecnologia analítica para aferir com precisão o tamanho real das gotículas formadas, portanto, os autores assumiram que elas seriam microscópicas. Anos mais tarde, com o avanço da tecnologia e o advento das nanotecnologias, o debate sobre a nomenclatura emergiu na literatura (Anton et al., 2010; Dhaval et al., 2021).

Alguns autores têm buscado nos últimos anos uma padronização para definir, com base no tamanho da gotícula, as MEs, as NEs e as emulsões clássicas, a saber: 10-100 nm; 100-500 nm e 1-100 μm de diâmetro, respectivamente (Gupta et al., 2016; Tartaro et al., 2020). Como discutido por Suhail et al., (2021), de forma interessante, o tamanho das partículas/gotículas dispersas no meio determina a aparência macroscópica dos sistemas a olho nu: “Se o diâmetro da partícula dispersa for $>1 \mu\text{m}$, a emulsão é branca leitosa; 1–0,1 μm , branco azulada; 0,1–0,05 μm , cinza, semitransparente; e $<0,05 \mu\text{m}$, transparente”.

Em relação à sua composição, ambos os sistemas são formados pelos mesmos componentes básicos (óleo, água, T, cT, este último sempre presente em MEs). A principal diferença está atrelada à proporção de cada um desses excipientes. Para o preparo de MEs, é necessária uma proporção mais elevada de T:cT_{mix} no óleo (15–30% m/m da fase oleosa) (Callender et

al., 2017), enquanto NEs podem ser formadas com concentrações de tensoativo tão baixas quanto 5% da formulação (Shakeel et al., 2010). Portanto, devido às similaridades entre os componentes, identificar se o sistema em questão é uma ME ou NE é uma tarefa difícil, sendo necessário conhecer a concentração de saturação do tensoativo e a quantidade total de óleo e tensoativo presentes (Dhaval et al., 2021).

Quanto à sua estabilidade, MEs são estáveis termodinamicamente, enquanto as NEs não o são, entretanto, são cineticamente estáveis devido ao pequeno tamanho de suas gotículas (Anton et al., 2010; Gupta et al., 2016). Para compreender esta diferença de estabilidade, é importante evidenciar que qualquer sistema tende a permanecer ou retornar, sob condições específicas, ao seu estado de menor energia livre (Pavoni et al., 2020). As MEs se formam espontaneamente e apresentam uma energia livre do sistema microemulsionado menor do que a energia livre das fases separadas. Já no caso das NEs, o sistema nanoemulsionado gerado possui uma energia livre mais alta, quando comparado aos componentes nas suas formas isoladas (McClements, 2012). Pode-se inferir, portanto, que as MEs não devem apresentar separação de fases quando mantidas nas condições de fabricação, enquanto, para as NEs, apesar de possuir maior estabilidade quando comparada às emulsões clássicas, invariavelmente haverá a quebra da formulação e a consequente separação de fases, mesmo que num processo vagaroso. Por conta disso, as NEs são frequentemente denominadas metaestáveis (Sonneville-Aubrun; Yukuyama; Pizzino, 2018). A teoria da metaestabilidade estuda estados da matéria que “não deveriam existir”, mas que ainda podem ser observados, ainda que por pouco tempo (Shlosman, 2006), o que é observado neste sistema. A Figura 2 apresenta a diferença de estabilidade entre MEs e NEs com base na energia livre.

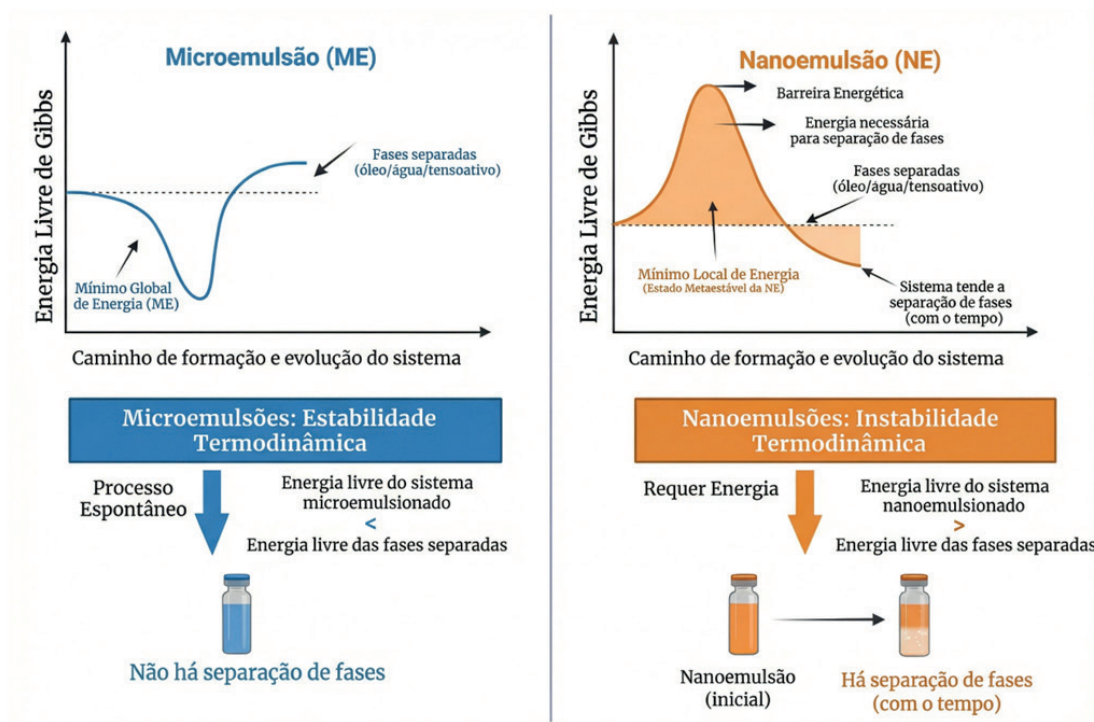


Figura 2 - Diferença de estabilidade entre MEs e NEs, com base na energia livre em relação aos estados de fases separadas.

Por outro lado, MEs são mais sensíveis a mudanças de temperatura, à diluição em água, ao pH e à osmolaridade (Anton et al., 2010; Nastiti et al., 2017), uma vez que a sua estabilidade termodinâmica só existe dentro de uma janela restrita de condições físico-químicas. Esses fatores influenciam diretamente a solubilidade do tensoativo e a curvatura interfacial do sistema, alterando o equilíbrio entre óleo, água e tensoativo e, consequentemente, deslocando o sistema para fora da região de ME no diagrama de fases (Tartaro et al., 2020).

Essas características fazem com que produzir uma ME não seja uma tarefa fácil, já que sua estabilidade depende do tipo de tensoativo escolhido (geralmente mais de um), da composição da fase oleosa, do uso de um cotensoativo (geralmente um álcool de cadeia curta ou um poliol), da salinidade da água e das condições de temperatura (Tartaro et al., 2020). É importante que essas condições sejam mantidas durante o armazenamento para garantir sua estabilidade

Classicamente, as MEs envolvem diferentes morfologias nanométricas e geometrias (micelar, tipo bastonete, lamelar e tipo esponja), que, em equilíbrio, formam uma, duas ou três fases (Anton et al., 2010). De acordo com Winsor (1948), citado por Callender e colaboradores (2017), a partir da visualização das fases geradas (Callender et al., 2017), as MEs podem ser classificadas em:

- Tipo I: sistema bifásico com um excesso de fase oleosa na parte superior e uma ME O/A na inferior;
- Tipo II: sistema bifásico com uma ME A/O na parte superior e um excesso de fase aquosa na inferior;
- Tipo III: sistema trifásico com um excesso de fase oleosa na parte superior, no meio uma ME bicontínua, e na inferior, um excesso de fase aquosa;
- Tipo IV: sistema monofásico, somente a ME.

A Figura 3 apresenta a classificação das fases de Winsor para as MEs.

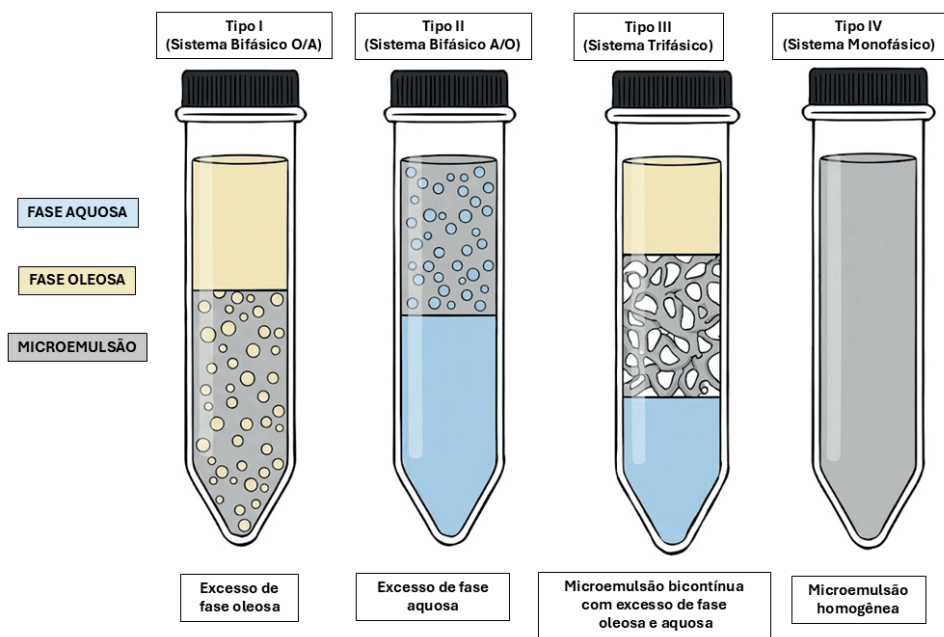


Figura 3 - Classificação das MEs segundo classificação de fases de Winsor: Tipo I, Tipo II, Tipo III e Tipo IV.

O Quadro 1 ilustra as diferenças entre MEs e NEs, resumindo de forma comparativa as principais propriedades físico-químicas entre ambos os sistemas, destacando os parâmetros que influenciam diretamente sua aplicação e viabilidade tecnológica.

Quadro 1 – Análise comparativa das MEs e NEs quanto às suas propriedades físico-química, estruturais e de produção.

CARACTERÍSTICAS	MICROEMULSÃO	NANOEMULSÃO
Descrição física	Dispersão coloidal	Dispersão coloidal
Tamanho de gotícula	10-100 nm	100-500 nm
Polidispersividade	Baixa (<10%)	Baixa (<10-20%)
Estabilidade termodinâmica	Estável	Instável (Metaestável)
Preparação	Baixa energia	Baixa/Alta energia
Proporção de tensoativo	Alta (>20%)	Moderada (5-10%)
Aparência física	Translúcida	Translúcida/opaca
Formato de gotícula	Esférica ou não-esférica	Esférica
Textura	Fluida	Fluida

Fonte: Adaptado de Callender et al., 2017; Gupta et al., 2016; Nastiti et al., 2017.

Com base nessas diferenças apresentadas no Quadro 1, torna-se essencial compreender os métodos empregados na formação e na produção das MEs e NEs, visto que suas características e propriedades finais dependem diretamente da técnica de produção escolhida.

Teorias de formação de microemulsões

Para a formação das MEs é necessário, inicialmente, que haja a mistura de dois líquidos imiscíveis. Num primeiro momento, há a dispersão de um líquido no seio do outro, entretanto, sem a adição de um sistema de T:cT, não ocorrerá a estabilização, com consequente separação de fases (Damasceno et al., 2011). Dito isso, algumas teorias buscam explicar a formação das MEs, são elas: i) teoria da solubilização; ii) teoria da tensão interfacial; iii) teoria termodinâmica (Roohinejad et al., 2018).

Teoria da solubilização

Esta primeira teoria explica apenas em parte a formação das MEs, sendo a mais simples das três. Nela defende-se que as MEs ocorrem pela simples formação de gotículas, que intumescem com a fase interna, na qual a água é solubilizada em gotículas reversas (A/O) e o óleo em gotículas normais (O/A) (Damasceno et al., 2011; Tenjarla, 1999).

Teoria da tensão interfacial ou do filme interfacial

Nesta teoria, o filme interfacial formado é considerado um filme duplo, apesar de ser uma monocamada, ou seja, com propriedades presentes tanto no lado da interface com a água quanto no óleo (Roohinejad et al., 2018) devido à característica anfífilica da molécula de tensoativo (Damasceno et al., 2011). Assim, a zona interfacial é considerada uma terceira fase, e propõe-se que o sistema microemulsionado só se forma devido às interações nesta interface, pois a tensão interfacial (γ) pré-existente entre água e óleo é reduzida a aproximadamente zero (McClements, 2012). Esse filme líquido de tensoativos apresenta certa flexibilidade, o que permite sua curvatura e, consequentemente,

o fechamento de uma fase no interior da outra, formando esferas. Isto explica o porquê de tensoativos com valores de EHL baixos tendem a formar ME A/O, enquanto os de EHL mais elevados formam ME O/A (Ghosh; Murthy, 2006).

Teoria da termodinâmica

Esta teoria lança mão de um modelo matemático para explicar a formação das MEs e, consequentemente, sua estabilidade termodinâmica (McClements, 2012). A equação que trata da formação ($\Delta G_{\text{formação}}$) de um sistema coloidal a partir de suas fases separadas consiste em dois termos: a energia livre interfacial (ΔG_i) e a entropia configuracional do sistema ($-T\Delta S_{\text{config}}$), de acordo com a Eq. 1.

$$\Delta G_{\text{formação}} = \Delta G_i - T\Delta S_{\text{config}} \quad (1) \text{ (McClements, 2012)}$$

Sabe-se que, a uma temperatura, pressão e potencial químico interfacial constantes, a energia livre interfacial (ΔG_i) é igual ao aumento da superfície de contato (área superficial, ΔA) multiplicado pela tensão interfacial entre óleo e água (γ), conforme descrito pela Eq. 2.

$$\Delta G_i = \gamma \Delta A \quad (2) \text{ (Damasceno et al., 2011)}$$

O ΔG_i é sempre positivo, pois há um aumento expressivo na ΔA devido à nanonização das gotículas, ou seja, aumento da área superficial da fase oleosa dispersa na aquosa, sendo, portanto, um termo que sempre se opõe à formação do sistema coloidal (Damasceno et al., 2011; Yan et al., 2023). Já a entropia configuracional ($-T\Delta S_{\text{config}}$) é um termo que favorece a formação da dispersão, pois a fase oleosa consegue se rearranjar de diferentes maneiras no sistema quando comparado ao estado não emulsionado, ou seja, há um aumento da desorganização do sistema (McClements, 2012).

No caso das MEs especificamente, elas são consideradas estáveis termodinamicamente, pois o $\Delta G_{\text{formação}}$ é negativo ($\Delta G < 0$), o que significa que a reação, nesse caso o sistema microemulsionado, se forma espontaneamente (Tenjarla, 1999). Esta característica de espontaneidade está associada a dois fatores principais. O primeiro deles é a alta concentração do sistema de T:cT (15–30% m/m da fase oleosa) (Callender et al., 2017), e o segundo é a presença do cT propriamente dito (Roohinejad et al., 2018).

Essas duas características levam a uma queda marcante da tensão interfacial (γ), tendendo a zero e, como observado na Eq. 2, o termo da área superficial (ΔA) é multiplicado pela γ , também tendendo a zero nesse caso (Shakeel et al., 2024; Tartaro et al., 2020). Consequentemente, o termo ΔG_i presente na Eq. 1 não apresenta valor significativo na subtração com o outro termo ($-T\Delta S_{\text{config}}$), levando a um valor de energia livre de formação negativo, por conseguinte um processo de formação espontânea (Damasceno et al., 2011). Foi provado a partir de considerações termodinâmicas que uma formação espontânea de MEs ocorre quando a tensão interfacial é da ordem de 10^{-4} a 10^{-5} dina.cm⁻¹ (Mehta et al., 2011).

Diagrama de Fases Pseudoternário

A variação na proporção da água, óleo e da T:cT_{mix} pode levar ao aparecimento de diversos tipos de sistemas. Para prever os diferentes formações que podem ser formados, lança-se mão da construção do diagrama ternário de fases, também chamado de diagrama de fases de Gibbs (Callender et al., 2017).

Trata-se de um triângulo equilátero onde os vértices (A, B e C) correspondem aos componentes puros – 0 a 100% – (água, óleo e tensoativo) da formulação (Shakeel et al., 2010). Os lados do triângulo, ao longo das arestas AB, AC e BC, indicam uma mistura de dois constituintes. À medida que há um afastamento de um vértice específico, a proporção deste componente diminui e a fração dos componentes

restantes aumenta, ou seja, enquanto a concentração de A tende a 0% na aresta AB, B tende a atingir a concentração de 100% no vértice oposto, por exemplo (Dhoot et al., 2018). É importante destacar que não existe uma convenção padronizada para a atribuição das fases oleosa, aquosa ou da mistura de tensoativos a vértices específicos (A, B ou C) em DFPT. Dessa forma, a posição de cada componente pode variar entre diferentes estudos, sendo definida de acordo com a estratégia de representação adotada pelos autores. Assim, a interpretação do diagrama deve ser realizada com base na identificação dos componentes em cada vértice, e não em uma atribuição pré-estabelecida de óleo, água ou tensoativo a uma posição específica.

Já o meio, parte interna do diagrama, representa possíveis estados de equilíbrio entre os três componentes em condições de temperatura e pressão constante (Jhawar; Gulia; Sharma, 2021). Este diagrama demonstra a influência das mudanças proporcionadas pela alteração das frações dos diferentes componentes no comportamento de fases do sistema (Moghimpour; Salimi; Leis, 2012).

No caso das MEs, o diagrama recebe o nome de DFPT, pois nesses sistemas há uma mistura de quatro ou mais, pois um dos vértices constitui-se de uma mistura binária como tensoativo/cotensoativo, água/fármaco ou óleo/fármaco (Shakeel et al., 2010). A construção do diagrama proporciona a delimitação de regiões em seu interior, indicando os respectivos sistemas formados, possibilitando a visualização da quantidade relativa dos componentes.

O diagrama de fases é usualmente produzido através do método de titulação de água, na qual a T:cT_{mix} é preparada numa proporção massa/massa (m/m) conhecida e então misturada a fase oleosa em diferentes taxas (9:1, 8:2, 7:3, 6:4, 5:5, 4:6, 3:7, 2:8 e 1:9 T:cT_{mix}:óleo m/m, por exemplo), com posterior adição de água destilada gota a gota (10 µL) ou adicionando uma porcentagem de água, em volume, conhecida

ao sistema no sistema sob agitação (Jhawar; Gulia; Sharma, 2021). Então, o sistema formado é observado e caracterizado de acordo com a sua transparência e/ou tamanho de gotícula e/ou estabilidade. Por fim, os pontos de diferentes proporções de componentes são plotados no DFPT e a área sob a curva gerada por eles é capaz de sinalizar as regiões de MEs existentes

(Callender et al., 2017). O DFPT é capaz de prever a natureza, probabilidade e o tipo de sistemas emulsionados gerados a partir da combinação de diferentes frações de água, óleo e $T:cT_{mix}$. A Figura 4 demonstra uma análise didática da leitura de um DFPT teórico.

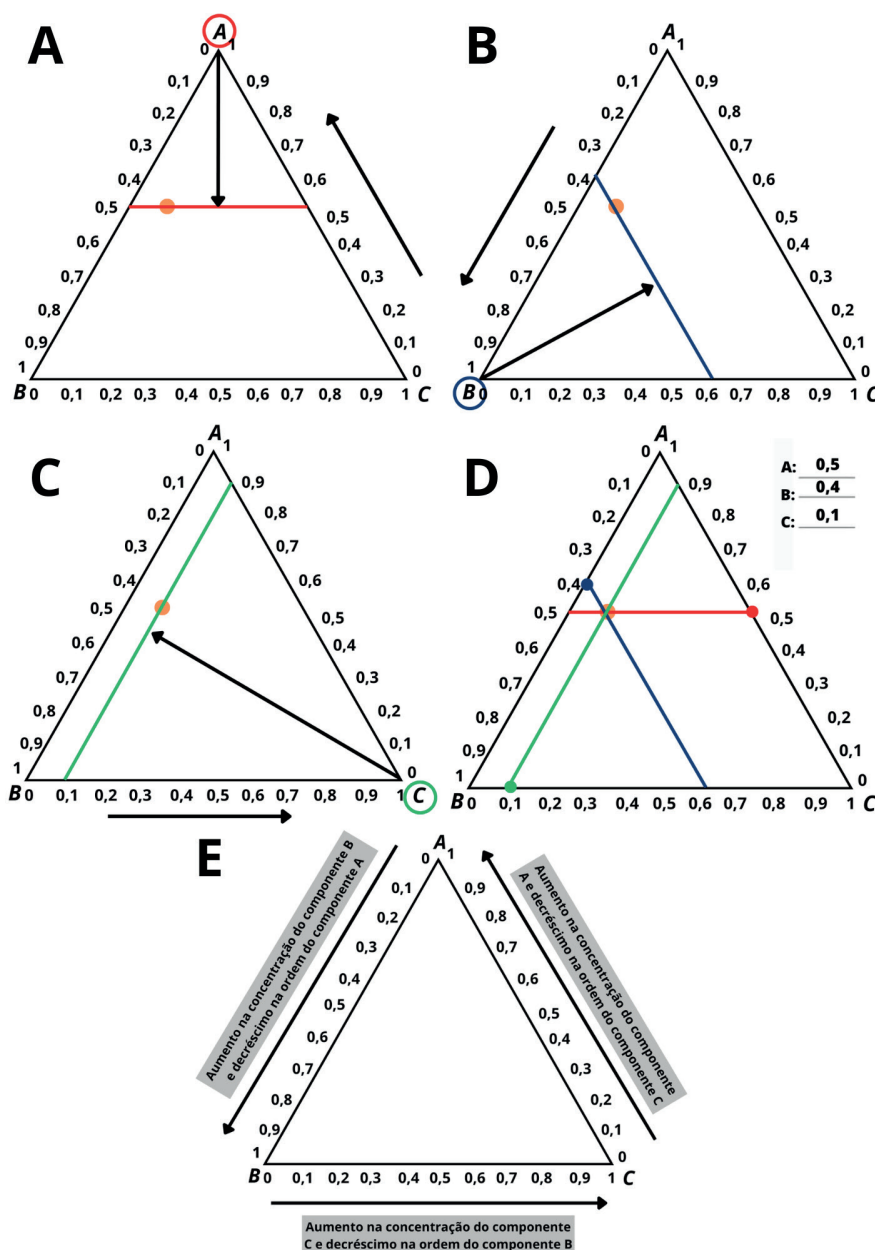


Figura 4 - Esquema de leitura do diagrama de fases ternário/pseudoternário: (A) Leitura da composição quantitativa do componente A (ex: óleo) no ponto indicado; (B) Leitura da composição quantitativa do componente B (ex: água) no ponto indicado; (C) Leitura da composição quantitativa do componente C (ex: $T:cT_{mix}$) no ponto indicado; (D) interseção das linhas representativas dos componentes A, B e C no ponto indicado e seus valores relativos; (E) Esquema para o entendimento e leitura geral dos DFPT.

Métodos de produção de Nanoemulsões

Produzir NEs envolve diversos métodos, cada um com suas particularidades, vantagens e desafios. Eles podem ser classificados em métodos de: i) alta energia ou ii) baixa energia (Masiero et al., 2024).

Métodos de Alta Energia

Esse método envolve o uso de dispositivos mecânicos, como energia ultrassônica (EU), homogeneização de alta pressão (HAP) ou cisalhamento. Eles são capazes de romper gotículas maiores em menores, consequentemente, dispersando uma fase em outra, superando a tensão interfacial entre elas (Masiero et al., 2024).

Entre essas técnicas, a EU é amplamente utilizada e oferece vantagens específicas, como preservação da eficácia terapêutica de compostos sensíveis e produção de tamanhos de gotículas mais uniformes. Essa uniformidade reduz a coalescência, resultando em sistemas estáveis capazes de manter os ativos dispersos e prontamente biodisponíveis (Sampieri-Morán et al., 2025). Entretanto, suas condições operacionais (tempo, intensidade, número de ciclos e frequência) podem gerar calor no processo, o que limita seu uso em materiais termolábeis (Inthamat; Siripatrawan, 2025). Embora a EU gere calor devido a formação e crescimento de microbolhas, o processo normalmente ocorre por períodos curtos e com controle de temperatura, resultando em menor degradação térmica da formulação quando comparado a outros métodos de alta energia. Além disso, seu escalonamento para produção industrial ainda apresenta desafios devido à dificuldade de manter uma distribuição homogênea da energia acústica e da cavitação em volumes maiores, o que pode comprometer a eficiência do processo e a reprodutibilidade das formulações (Kumar et al., 2019; Modarres-Gheisari et al., 2019).

A HAP, por sua vez, muito utilizada industrialmente devido ao curto tempo de processamento e boa

estabilidade, emprega equipamento mecânico capaz de quebrar e misturar as fases dispersas e contínuas. Esta técnica é considerada adequada para materiais termolábeis, originando gotículas finas. Nela, a pressão aplicada e o número de ciclos são fatores que afetam o tamanho e a distribuição das gotículas (Inthamat; Siripatrawan, 2025). Embora o EHL dos tensoativos permaneça importante para a estabilidade da formulação, a formação de NEs por HAP depende principalmente da intensidade da energia mecânica aplicada ao sistema. Dessa forma, o processo torna-se menos dependente do ajuste do EHL quando comparado aos métodos de baixa energia. Como resultado, podem ser obtidas NEs com distribuição uniforme do tamanho de gotículas e elevada estabilidade física (Mushtaq et al., 2023).

A produção de NEs por meio de homogeneizadores de rotor apresenta limitações devido à menor intensidade de energia de cisalhamento, quando comparada aos métodos anteriormente descritos (Da Silva et al., 2023). Dessa forma são necessários estudos adicionais para explorar esse método, definir sua eficácia e determinar se pode representar uma alternativa viável ou um método complementar às abordagens convencionais.

Métodos de Baixa Energia

Em contraste aos métodos de alta energia, os métodos de baixa energia utilizam a energia físico-química interna do sistema, em vez da energia mecânica do equipamento de dispersão externo, aproveitando o potencial químico dos componentes, produzindo baixas tensões interfaciais, dependendo, prioritariamente, dos tensoativos e da emulsificação espontânea (EE) para solubilizar compostos dentro de sua fase oleosa (Grijalvo; Rodriguez-Abreu, 2023). Não obstante, essas tecnologias são energeticamente mais eficientes, uma vez que demandam menor consumo de energia para formar as NEs, tornando-as mais vantajosas na produção industrial (Pathania et al., 2022).

Os métodos de baixa energia utilizados envolvem a EE, a temperatura de inversão de fase (TIF) ou a composição de inversão de fase (CIF), sendo o primeiro o mais empregado, uma vez que depende apenas da migração do tensoativo, ou seja, da sua transferência de uma fase para outra, em função das preferências de solubilidade (Davidov-Pardo; McClements, 2015). Durante esse processo, a redução transitória da tensão interfacial promove a formação espontânea de gotículas, justificando a nomenclatura “emulsificação espontânea” (Lefebvre et al., 2017). Entretanto, apesar da ausência de energia mecânica, os sistemas obtidos por esses métodos correspondem, em geral, a NEs cineticamente estáveis, e não a MEs termodinamicamente estáveis, uma vez que o estado formado representa um mínimo local de energia livre de Gibbs.

Já o método TIF baseia-se na habilidade dos tensoativos de alterar sua preferência por água ou óleo em função da variação térmica. Em baixas temperaturas o tensoativo apresenta caráter hidrofílico, mas se torna lipofílico com o aumento desse parâmetro. Este método promove uma mudança de uma NE O/A para NE A/O com o aumento da temperatura. As NEs formadas imediatamente são consideradas cineticamente estáveis, sendo o processo irreversível (Sugumar et al., 2016).

A CIF é semelhante ao método anterior, no entanto, dessa vez, o sistema é alterado pela modificação da composição, em vez da temperatura que se mantém constante. A formação das NEs não depende da migração espontânea de moléculas, como na EE, mas sim da alteração gradual da proporção entre água, óleo e tensoativo (Ren et al., 2021). A adição progressiva de água a uma solução contendo tensoativos e óleo promove a formação de gotículas de NE.

Aplicação de MEs e NEs na área farmacêutica

Além de suas vantagens físico-químicas, MEs e NEs já

demonstraram relevância prática no desenvolvimento de produtos farmacêuticos comercializados. A capacidade desses sistemas de solubilizar compostos lipofílicos, proteger substâncias ativas da degradação e favorecer sua absorção tem permitido transformar diversos candidatos promissores em produtos terapêuticos viáveis.

Um dos exemplos mais bem-sucedidos é o da NE de ciclosporina presente em formulações oftálmicas para o tratamento da doença do olho seco. Na administração oral, formulações contendo ciclosporina, como a ME pré-concentrada comercializada sob a marca Neoral[®], representam um marco na utilização dessas tecnologias, proporcionando absorção mais previsível e menor variabilidade interindividual em comparação às formulações convencionais (Khiev et al., 2021; Vicente-da-Silva et al., 2025).

As aplicações tópicas também merecem destaque. NEs vêm sendo exploradas para a administração cutânea de anti-inflamatórios, antifúngicos, antibióticos e agentes cicatrizantes, uma vez que o tamanho reduzido das gotículas favorece a distribuição uniforme do ativo sobre a superfície da pele e pode aumentar sua permeação nas camadas cutâneas (Vicente-da-Silva et al., 2025). Um outro exemplo é o Foscan[®], contendo a temoporfina, em gotículas nanométricas, pode favorecer sua distribuição tecidual, reduzir problemas associados à agregação molecular e aumentar a eficiência fotodinâmica (Primo et al., 2007). Produtos cosméticos contendo NEs já são amplamente comercializados, o que demonstra a viabilidade industrial dessa tecnologia (Deveci, 2025).

Dessa forma, a transição das MEs e NEs do ambiente acadêmico para produtos efetivamente comercializados demonstra o elevado potencial dessas tecnologias. O número crescente de formulações aprovadas e em desenvolvimento evidencia que esses sistemas constituem ferramentas consolidadas

para superar desafios relacionados à solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade de fármacos, contribuindo significativamente para a inovação farmacêutica.

CONCLUSÃO

Esta revisão permitiu reunir e discutir os principais conceitos, características e aplicações das MEs e NEs na área farmacêutica. Os sistemas apresentados possuem conceitos bem estabelecidos, em consonância com suas particularidades estruturais, e conferem excelente potencial como veículos para a incorporação e liberação controlada de ativos, ocasionando melhora na estabilidade e eficácia terapêutica das formulações. Ainda com as diferenças de estabilidade termodinâmica e métodos de preparo apresentados, ambos demonstram elevada relevância tecnológica. Dessa forma, o avanço científico contribui de maneira significativa para a inovação e o desenvolvimento de medicamentos e cosméticos mais eficientes e seguros.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO INSTITUCIONAL

Este trabalho foi financiado por bolsas da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES, Código 001), Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), processo SEI E-26/210.034/2024, E-26/200.210/2023 (Beatriz Ferreira de Carvalho Patricio) e E-26/201.323/2021 (Flávia Almada do Carmo), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Programa de Pós-Graduação em Biologia Molecular e Celular (UNIRIO), Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (UFRJ), Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) e Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não existe conflito de interesse.

DECLARAÇÃO DE USO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

As figuras 1, 2 e 3 foram geradas com o auxílio de ferramentas de inteligência artificial generativa com a ferramenta NanoBanana (<https://nanobananaai.ai>).

REFERÊNCIAS

- BRASIL, Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial. **Nanotecnologias: subsídios para a problemática dos riscos e regulação**. 2. ed. Brasília: Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial, 2011.
- CALLENDER, Shannon P. *et al.* **Microemulsion utility in pharmaceuticals: Implications for multi-drug delivery**. *International Journal of Pharmaceutics*, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517317303988?via%3Dihub>>
- CUI, Mingyue *et al.* Nanodelivery Systems for Topical Management of Skin Disorders. **Molecular Pharmaceutics**, v. 18, n. 2, p. 491–505, 1 fev. 2021.
- DA SILVA, Bruno Dutra *et al.* Easy-process nanoemulsions: Obtaining thymol nanodroplets with high shear speed systems. **Food Bioscience**, v. 55, p. 103048, 1 out. 2023.
- DAMASCENO, B. P. G. L. *et al.* Microemulsão: um promissor carreador para moléculas insolúveis. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 32, n. 1, 1 jan. 2011.
- DAVIDOV-PARDO, Gabriel; MCCLEMENTS, David Julian. Nutraceutical delivery systems: Resveratrol encapsulation in grape seed oil nanoemulsions formed by spontaneous emulsification. **Food Chemistry**, v. 167, p. 205–212, 15 jan. 2015.
- DEVECI, Enes. Nanoemulsions in cosmetics: Enhancing efficacy and stability. **Journal of Dermatologic Science and Cosmetic Technology**, v. 2, n. 3, p. 100107, 1 set. 2025.

DHAVAL, Mori *et al.* **Lipid-based emulsion drug delivery systems — a comprehensive review. Drug Delivery and Translational Research** 2021 12:7, 5 out. 2021. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s13346-021-01071-9>>

DHOOT, Abhishek Sunil *et al.* Phase diagrams for three component mixtures in pharmaceuticals and its applications. **Journal of Young Pharmacists**, v. 10, n. 2, p. 132–137, 1 abr. 2018.

GHOSH, P. K.; MURTHY, R. S. R. Microemulsions: a potential drug delivery system. **Current Drug Delivery**, v. 3, n. 2, p. 167–180, abr. 2006.

GONÇALVES, Rui A.; HOLMBERG, Krister; LINDMAN, Björn. Cationic surfactants: A review. **Journal of Molecular Liquids**, v. 375, n. 121335, 1 abr. 2023.

GRIJALVO, Santiago; RODRIGUEZ-ABREU, Carlos. Polymer nanoparticles from low-energy nanoemulsions for biomedical applications. **Beilstein Journal of Nanotechnology**, v. 14, p. 339–350, 1 jan. 2023.

GUPTA, Ankur *et al.* Nanoemulsions: formation, properties and applications. **Soft Matter**, v. 12, n. 11, p. 2826–2841, 21 mar. 2016.

HOAR, T. P.; SCHULMAN, J. H. Transparent Water-in-Oil Dispersions: the Oleopathic Hydro-Micelle. **Nature**, v. 152, n. 3847, p. 102–103, jul. 1943.

HONG, In Kwon; KIM, Su In; LEE, Seung Bum. Effects of HLB value on oil-in-water emulsions: Droplet size, rheological behavior, zeta-potential, and creaming index. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, v. 67, p. 123–131, 25 nov. 2018.

INTHAMAT, Patthare; SIRIPATRAWAN, Ubonrat. Influence of chitosan encapsulation on functionality and stability of astaxanthin nanoemulsion fabricated using high pressure homogenization. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 303, p. 140379, 1 abr. 2025.

JHAWAT, Vikas; GULIA, Monika; SHARMA, Anil Kumar. Chapter 15 - Pseudoternary phase diagrams used in emulsion preparation. In: SHARMA, Navneet *et al.* (Orgs.). **Chemoinformatics and Bioinformatics in the Pharmaceutical Sciences**. [S.l.]: Academic Press, 2021. p. 455–481.

KALAITZAKI, Argyro *et al.* Biocompatible nanodispersions as delivery systems of food additives: A structural study. **Food Research International**, v. 54, n. 2, p. 1448–1454, 1 dez. 2013.

KARASULU, H. Yesim. Microemulsions as novel drug carriers: the formation, stability, applications and toxicity. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 5, n. 1, p. 119–135, jan. 2008.

KHIEV, Dawin *et al.* Emerging Nano-Formulations and Nanomedicines Applications for Ocular Drug Delivery. **Nanomaterials**, v. 11, n. 1, p. 173, jan. 2021.

KUMAR, Manish *et al.* Techniques for Formulation of Nanoemulsion Drug Delivery System: A Review. **Preventive Nutrition and Food Science**, v. 24, n. 3, p. 225–234, set. 2019.

KUNIEDA, Hironobu; ISHIKAWA, Naota. Evaluation of the hydrophile-lipophile balance (HLB) of nonionic surfactants. II. Commercial-surfactant systems. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 107, n. 1, p. 122–128, 1 set. 1985.

LAWRENCE, M. Jayne; REES, Gareth D. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems. **Advanced Drug Delivery Reviews**, Emulsions for Drug Delivery. v. 45, n. 1, p. 89–121, 6 dez. 2000.

LEFEBVRE, G. *et al.* Spontaneous nano-emulsification: Process optimization and modeling for the prediction of the nanoemulsion's size and polydispersity. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 534, n. 1, p. 220–228, 20 dez. 2017.

MACIEL, M. a. M. *et al.* Obtenção de Nanoformulações do Tipo Microemulsão Objetivando a

Biodisponibilização de *Anacardium occidentale* e sua Eficiência como Agente Antioxidante. **Revista Fitos**, v. 2, n. 03, p. 82–88, 1 dez. 2006.

MARHAMATI, Masoumeh; RANJBAR, Golnaz; REZAIE, Mitra. Effects of emulsifiers on the physicochemical stability of Oil-in-water Nanoemulsions: A critical review. **Journal of Molecular Liquids**, v. 340, p. 117218, 15 out. 2021.

MASIERO, Jéssica Fagionato *et al.* Unveiling the optimal path: High-pressure homogenization and D-phase emulsification methods for borage oil nanoemulsion design. **Industrial Crops and Products**, v. 208, p. 117853, 1 fev. 2024.

MCCLEMENTS, David Julian. Nanoemulsions versus microemulsions: terminology, differences, and similarities. **Soft Matter**, v. 8, n. 6, p. 1719–1729, 18 jan. 2012.

MCCLEMENTS, David Julian; JAFARI, Seid Mahdi. Improving emulsion formation, stability and performance using mixed emulsifiers: A review. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 251, p. 55–79, 1 jan. 2018.

MEHTA, S. K. *et al.* Microemulsions: Thermodynamic and Dynamic Properties. In: **Thermodynamics**. [S.l.]: IntechOpen, 2011.

MENDONÇA, Carla R. B. *et al.* Role of the co-surfactant nature in soybean w/o microemulsions. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 337, n. 2, p. 579–585, 15 set. 2009.

MILLER, R. Emulsifiers: Types and Uses. In: CABALLERO, Benjamin; FINGLAS, Paul M.; TOLDRÁ, Fidel (Orgs.). **Encyclopedia of Food and Health**. Oxford: Academic Press, 2016. p. 498–502.

MODARRES-GHEISARI, Seyed Mohammad Mohsen *et al.* Ultrasonic nano-emulsification – A review. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 52, p. 88–105, 1 abr. 2019.

MOGHIMIPOUR, Eskandar; SALIMI, Anayatollah; LEIS, Fatemeh. Preparation and Evaluation of Tretinoin Microemulsion Based on Pseudo-Ternary Phase Diagram. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 2, n. 2, p. 141–147, dez. 2012.

MORI CORTÉS, Noelia; CALIFANO, Alicia N.; LORENZO, Gabriel. Physical and chemical stability under environmental stress of microemulsions formulated with fish oil. **Food Research International**, v. 119, p. 283–290, 1 maio 2019.

MUSHTAQ, Abeeda *et al.* Recent insights into Nanoemulsions: Their preparation, properties and applications. **Food Chemistry: X**, v. 18, p. 100684, 30 jun. 2023.

NASTITI, Christofori M. R. R. *et al.* Topical Nano and Microemulsions for Skin Delivery. **Pharmaceutics**, v. 9, n. 4, p. 37, 21 set. 2017.

PATHANIA, Ruhi *et al.* Low-energy assisted sodium alginate stabilized *Phyllanthus niruri* extract nanoemulsion: Characterization, *in vitro* antioxidant and antimicrobial application. **Biotechnology Reports**, v. 33, p. e00711, 1 mar. 2022.

PAVONI, Lucia *et al.* **An Overview of Micro- and Nanoemulsions as Vehicles for Essential Oils: Formulation, Preparation and Stability**. **Nanomaterials**, jan. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7023169/>>

PAWIGNYA, Harsa *et al.* Estimation hydrophilic-lipophilic balance number of surfactants. **AIP Conference Proceedings**, v. 1710, n. 1, p. 030055, 8 fev. 2016.

PRIMO, Fernando L. *et al.* Magnetic nanoemulsions as drug delivery system for Foscan®: Skin permeation and retention *in vitro* assays for topical application in photodynamic therapy (PDT) of skin cancer. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, Proceedings of the Sixth International Conference on the Scientific

and Clinical Applications of Magnetic Carriers. v. 311, n. 1, p. 354–357, 1 abr. 2007.

RAUT, Indrayani D.; DOIJAD, Rajendra C.; MOHITE, Shrinivas K. Solid lipid nanoparticles: a promising drug delivery system. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 9, n. 3, p. 862–871, 2018.

REN, Gaihuan *et al.* Preparation of polyoxypropylene surfactant-based nanoemulsions using phase inversion composition method and their application in oil recovery. **Journal of Molecular Liquids**, v. 342, p. 117469, 15 nov. 2021.

ROCO, M. C. From Vision to the Implementation of the U.S. National Nanotechnology Initiative. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 3, n. 1, p. 5–11, 1 fev. 2001.

ROOHINEJAD, Shahin *et al.* Microemulsions. *In: Emulsion-based Systems for Delivery of Food Active Compounds*. [S.l.]: John Wiley & Sons, Ltd, 2018. p. 231–262.

SAMPIERI-MORÁN, Jessica M. *et al.* Delivery of Magnolia bark extract in nanoemulsions formed by high and low energy methods improves the bioavailability of Honokiol and Magnolol. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 208, p. 114627, 1 mar. 2025.

SARKAR, Ratan *et al.* Properties and applications of amphoteric surfactant: A concise review. **Journal of Surfactants and Detergents**, v. 24, n. 5, p. 709–730, 2021.

SAXENA, Neha; MANDAL, Ajay. Surfactants and Their Types. *In: SAXENA, Neha; MANDAL, Ajay (Orgs.). Natural Surfactants: Application in Enhanced Oil Recovery*. Cham: Springer International Publishing, 2022. p. 3–10.

SCHULMAN, Jack H.; STOECKENIUS, Walter; PRINCE, Leon M. Mechanism of Formation and Structure of Micro Emulsions by Electron Microscopy. **The Journal**

of Physical Chemistry, v. 63, n. 10, p. 1677–1680, 1 out. 1959.

SHAKEEL, Faiyaz *et al.* **Transdermal and Topical Delivery of Anti-inflammatory Agents Using Nanoemulsion/Microemulsion: An Updated Review**. **Current Nanoscience**, 2010. Disponível em: <<https://www.eurekaselect.com/article/16347>>

SHAKEEL, Mariam *et al.* Maximizing oil recovery: Innovative chemical EOR solutions for residual oil mobilization in Kazakhstan's waterflooded sandstone oilfield. **Heliyon**, v. 10, n. 7, p. e28915, 28 mar. 2024.

SHINDE, Ujwala A.; MODANI, Sheela H.; SINGH, Kavita H. Design and Development of Repaglinide Microemulsion Gel for Transdermal Delivery. **AAPS PharmSciTech**, v. 19, n. 1, p. 315–325, jan. 2018.

SHLOSMAN, S. Metastable States. *In: FRANÇOISE, Jean-Pierre; NABER, Gregory L.; TSUN, Tsou Sheung (Orgs.). Encyclopedia of Mathematical Physics*. Oxford: Academic Press, 2006. p. 417–420.

SHUKLA, Tripti *et al.* Biomedical applications of microemulsion through dermal and transdermal route. **Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie**, v. 108, p. 1477–1494, dez. 2018.

SILVA, José Dilson F. da *et al.* MICROEMULSÕES: COMPONENTES, CARACTERÍSTICAS, POTENCIALIDADES EM QUÍMICA DE ALIMENTOS E OUTRAS APLICAÇÕES. **Química Nova**, v. 38, p. 1196–1206, 2015.

SONG, Qiufeng *et al.* **Preparation and physicochemical stability of tomato seed oil microemulsions**. **Journal of Food Science**, 2021. Disponível em: <<https://ift.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1750-3841.15961>>

SONNEVILLE-AUBRUN, Odile; YUKUYAMA, Megumi N.; PIZZINO, Aldo. Chapter 14 - Application of Nanoemulsions in Cosmetics. *In: JAFARI, Seid Mahdi; MCCLEMENTS, David Julian (Orgs.). Nanoemulsions*.

[S.I.]: Academic Press, 2018. p. 435–475.

SUGUMAR, Saranya *et al.* Chapter 9 - Essential Oil-Based Nanoemulsion Formation by Low- and High-Energy Methods and Their Application in Food Preservation against Food Spoilage Microorganisms. In: PREEDY, Victor R. (Org.). **Essential Oils in Food Preservation, Flavor and Safety**. San Diego: Academic Press, 2016. p. 93–100.

SUHAIL, Nida *et al.* **Microemulsions: Unique Properties, Pharmacological Applications, and Targeted Drug Delivery**. **Frontiers in Nanotechnology**, 12 nov. 2021. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnano.2021.754889/full>>

TARTARO, Giuseppe *et al.* Microemulsion Microstructure(s): A Tutorial Review. **Nanomaterials (Basel, Switzerland)**, v. 10, n. 9, p. 1657, 24 ago. 2020.

TENJARLA, S. Microemulsions: an overview and pharmaceutical applications. **Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 16, n. 5, p. 461–521, 1999.

VICENTE-DA-SILVA, João Vitor *et al.* Skin and Wound Healing: Conventional Dosage versus Nanobased Emulsions Forms. **ACS Omega**, v. 10, n. 13, p. 12837–12855, 8 abr. 2025.

WANG, Qiuxia *et al.* Study on the relationships between the oil HLB value and emulsion stabilization. **RSC Advances**, v. 13, n. 35, p. 24692–24698, 2023.

YAN, Guosen *et al.* Effect of emulsifier HLB on aerated emulsions: Stability, interfacial behavior, and aeration properties. **Journal of Food Engineering**, v. 351, p. 111505, 1 ago. 2023.

YAN, Hui *et al.* Effect of Ca²⁺ and Mg²⁺ Ions on Surfactant Solutions Investigated by Molecular Dynamics Simulation. **Langmuir**, v. 26, n. 13, p. 10448–10459, 6 jul. 2010.

ZEB, Alam *et al.* **Potential of nanoparticulate carriers for improved drug delivery via skin**. **Journal of Pharmaceutical Investigation** 2018 **49:5**, 2018. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s40005-018-00418-8>>