

Aproximación Metodológica para el Desarrollo de Formulaciones de Liberación Lenta de Herbicidas Usando Complejos Sepiolita-Surfactantes

/ MARÍA DEL CARMEN GALÁN-JIMÉNEZ (1) / EULALIA GÓMEZ-PANTOJA (1) / Yael GOLDA MISHAEL (2) / SHLOMO-NIR (2) / ESMERALDA MORILLO (1) / TOMÁS UNDABEYIA LÓPEZ (1)*

(1). Instituto de Recursos Naturales y Agrobiología de Sevilla IRNAS-CSIC. Reina Mercedes 10. Apdo. 1052. 41080 Sevilla. España.

(2). Faculty of Agricultural, Food and Environmental Quality Sciences, Hebrew University of Jerusalem, Rehovot 76100, Israel

INTRODUCCIÓN

Los minerales de arcilla se usan en numerosas aplicaciones industriales tales como soportes y plantillas en la producción de papel y plásticos; aislantes de calor en la industria de la construcción, pigmentos nacarados, agentes contra la corrosión en recubrimientos, agentes protectores contra UV y calor en pinturas, etc. En las últimas décadas se ha desarrollado un interés creciente por el uso de arcillas en tecnologías de vectores de principios activos a fin de conferir propiedades de liberación lenta, lo que es de particular interés en la industria farmacéutica y agroquímica.

En general, los minerales de arcilla se incorporan en productos de protección de cultivos como modificadores reológicos para aumentar la estabilidad de los productos, evitando sinéresis. Se ha reseñado anteriormente que la incorporación de ingredientes activos en micelas y vesículas formadas por surfactantes en solución que se adsorben en arcillas proveen un sistema de liberación lenta. La fracción del plaguicida encapsulado y el modelo de liberación dependen de las propiedades químicas tanto del surfactante como del plaguicida, del tipo de mineral usado y del rango de concentraciones usado.

En el presente trabajo, se ha demostrado la aplicabilidad de una aproximación metodológica para el diseño de formulaciones de liberación lenta basadas en complejos de surfactan-

tes con el mineral de arcilla sepiolita.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales.

La arcilla usada fue sepiolita (Pangel S9) suministrada por Tolsa S.A. Los herbicidas analíticos mesotrione (MS), flurtamone (FL) y metribuzina (MZ) se compraron a Sigma, y los surfactantes suministrados por Akzo Nobel: beroles B048 y B266; amina etoxilada Ethomeen T/15 (ET/15), y el polialquilglucósido AG6202. Sus concentraciones micelares críticas son: 0.16, 0.075, 0.041 y 37.83 mM para B048, B266, ET/15 y AG6202, respectivamente.

Métodos.

Estudios de solubilidad.

10 mL de soluciones de surfactantes de hasta 20 g/L se añadieron por duplicado a una suspensión de cada herbicida por encima de su límite de solubilidad. Se agitaron las suspensiones durante 1 semana tras la cual se dejaron sedimentar, se filtraron y se analizaron los herbicidas por HPLC.

Estudios de adsorción.

La adsorción de liposomas se llevó a cabo por duplicado en viales de vidrio mezclando 15 mL de soluciones de surfactantes de hasta 12 g/L con 24 mg de sepiolita. Tras 24 h de agitación se centrifugaron las suspensiones, y los sólidos se liofilizaron y se

determinó la concentración por análisis elemental de Carbono.

La adsorción de los surfactantes se modelizó usando la ecuación de Langmuir-Scatchard.

$$(L_0 - L)/L = (R_0 * K)/(1 + K * L)$$

donde L_0 y L denotan las concentraciones molares de surfactante total y libre, respectivamente, R_0 es la concentración molar de sitios de adsorción y K es el coeficiente de enlace.

Preparación de formulaciones de herbicidas.

Se prepararon las formulaciones herbicida-surfactante-arcilla disolviendo varias cantidades de los herbicidas en soluciones de surfactantes que se añadían posteriormente a sepiolita. Las concentraciones de herbicidas y surfactantes se determinaron de los diagramas de solubilidad y la correspondiente adsorción del surfactante en la arcilla a través de la ecuación de Langmuir. La cantidad de herbicida en las formulaciones se calculó mediante multiplicación de su cantidad en las micelas por la fracción de micelas adsorbidas.

Estudios de liberación en agua.

Se realizaron ensayos de liberación de herbicida de grado técnico y de las formulaciones preparadas usando un aparato de disolución automático, en el que 5 mg de ingrediente activo de cada formulación se añadieron a 1 L de agua a 25°C y agitado a 50 rpm. A

palabras clave: formulaciones, herbicidas, liberación lenta, sepiolita. **key words:** formulations, herbicides, slow release, sepiolite.

intervalos apropiados se tomaron alícuotas y se analizó el herbicida.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.
Solubilización de herbicidas.

En la *Figura 1* se observa que la solubilidad de MZ aumentaba de 6 a 12 mM con el incremento en la concentración de los 2 beroles de 0 a 20 g/L. La solubilidad de MS aumentaba enormemente en presencia de ET/15 de 1 a 25 mM al aumentar la concentración de ET/15 de 0 a 20 g/L. Esta gran solubilización era debido a interacciones electrostáticas: MS es un ácido relativamente débil ($pK_a=3.12$) permaneciendo aniónico en el equilibrio ($pH=5.4$) en los estudios de solubilización, mientras que las moléculas de ET/15 estaban positivamente cargadas ($pK_a=8.5$). Finalmente, la cantidad en solución de FL no era apenas significativa debido a su baja solubilidad. En general, el incremento en la solubi-

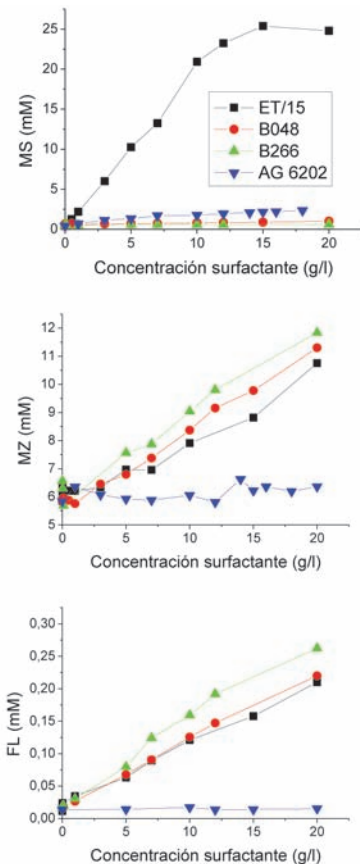


Fig. 1. Diagramas de solubilidad de herbicidas en presencia de surfactantes.

lización ocurría por incorporación de las moléculas de herbicidas en las micelas formadas en solución ya que no se observó ninguna solubilización para concentraciones de surfactante

por debajo de la cmc, con excepción de AG6202, que mostraba un aumento monótonico en la cantidad solubilizada de MS por debajo de su alta cmc.

Adsorción de surfactantes

La capacidad de adsorción de los surfactantes por el mineral de arcilla estaba afectada por el tipo de surfactante (*Fig. 2*). La mayor adsorción se obtuvo con ET/15, seguido por los beroles y por último AG6202. Una mayor carga de este último en la superficie de la sepiolita no era posible debido a que la adsorción estaba limitada por precipitación a mayores concentraciones de surfactante. De aquí que este surfactante se descartara para la preparación de las formulaciones debido a su baja adsorción en la arcilla y pobre eficacia solubilizante de los herbicidas. Las isothermas se ajustaron a la ecuación de Langmuir-Scatchard, en la que solo un parámetro de ajuste se usó, R_0 , que se fijó a la máxima cantidad adsorbida de surfactante en la arcilla. Los coeficientes de enlace obtenidos fueron $900 M^{-1}$ para B048, $680 M^{-1}$ para B266 y $950 M^{-1}$ para ET/15. El ajuste fue bueno tal como queda reflejado en los bajos valores de RMSE obtenidos: $0,027 mol kg^{-1}$ para B048, $0,084 mol kg^{-1}$ para B266 y $0,063 mol kg^{-1}$ para ET/15.

Las isothermas se ajustaron a la ecuación de Langmuir-Scatchard, en la que solo un parámetro de ajuste se usó, R_0 , que se fijó a la máxima cantidad adsorbida de surfactante en la arcilla. Los coeficientes de enlace obtenidos fueron $900 M^{-1}$ para B048, $680 M^{-1}$ para B266 y $950 M^{-1}$ para ET/15. El ajuste fue bueno tal como queda reflejado en los bajos valores de RMSE obtenidos: $0,027 mol kg^{-1}$ para B048, $0,084 mol kg^{-1}$ para B266 y $0,063 mol kg^{-1}$ para ET/15.

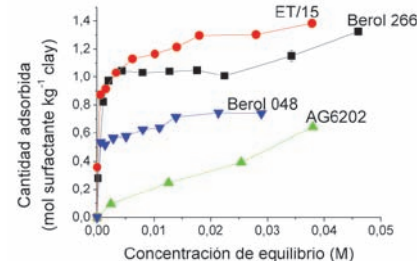


Fig. 2. Isothermas de adsorción de surfactantes en sepiolita.

ción de Langmuir-Scatchard, en la que solo un parámetro de ajuste se usó, R_0 , que se fijó a la máxima cantidad adsorbida de surfactante en la arcilla. Los coeficientes de enlace obtenidos fueron $900 M^{-1}$ para B048, $680 M^{-1}$ para B266 y $950 M^{-1}$ para ET/15. El ajuste fue bueno tal como queda reflejado en los bajos valores de RMSE obtenidos: $0,027 mol kg^{-1}$ para B048, $0,084 mol kg^{-1}$ para B266 y $0,063 mol kg^{-1}$ para ET/15.

Preparación de las formulaciones de liberación lenta de herbicidas.

El diseño de las formulaciones de liberación lenta requiere la optimización de dos procesos: (i) aumento de la solubilización de los herbicidas en las soluciones de surfactantes; y (ii) una alta adsorción de los surfactantes que están encapsulando las moléculas de herbicidas. La modelización de las isothermas de adsorción proveen un coeficiente de enlace K con el que poder determinar la cantidad adsorbida a otras relaciones arcilla/surfactante. En un segundo nivel, una vez

que la cantidad de surfactante que se adsorbe se ha determinado para relaciones particulares arcilla/surfactante, se determina la máxima cantidad de herbicida que puede adsorberse para la concentración de surfactante empleada de los diagramas de solubilidad, considerando que existe la misma relación de proporcionalidad entre el herbicida solubilizado (incluido en las micelas) y el surfactante en solución que con el surfactante particionado en la superficie de la arcilla. La *Tabla 1* muestra la validez de esta aproximación. No se pudieron obtener formulaciones de FL ya que los cálculos teóricos indicaron formulaciones con contenido de ingrediente activo (i.a.) menor del 1%.

Estudios de liberación en agua

Las formulaciones arcilla surfactante mostraban una menor liberación en agua que el producto técnico (*Fig. 3*). Su liberación puede ser modulada mediante la elección del surfactante. Esta aproximación puede ser usada para otros sistemas arcilla-surfactante para la encapsulación y liberación lenta de moléculas diana de particular interés tecnológico en aplicaciones farmacéuticas y agroquímicas.

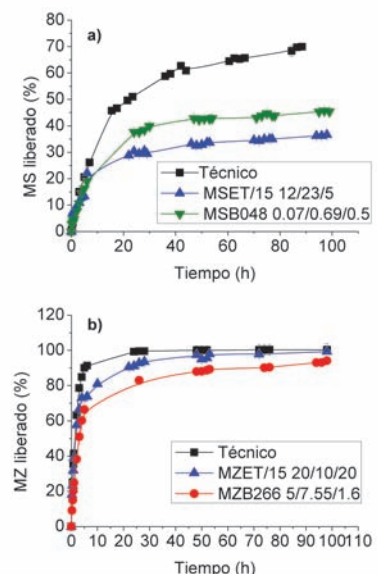


Fig. 3. Liberación en agua de formulaciones de MS (a) y MZ (b) frente a sus productos técnicos.

AGRADECIMIENTOS

Esta investigación recibió financiación a través de los proyectos PRI-PIBAR-2011-1393-y CTM2009-07425.

Notación	Surfactante	Concentración (g L ⁻¹)	Herbicida añadido (mM)	Arcilla añadida (g L ⁻¹)	Ingrediente activo calculado (p/p) (%)	Ingrediente activo experimental (p/p) (%)
			Mesotrione			
MSB048 0.07/ 0.69/ 0.5	B048	0.07	0.7	0.5	9.3	6.2
MSB266 1/0.5/1	B266	1.0	0.5	1	4.9	2.7
MSET15 12/23/5	ET/15	12	23	5	18.5	15.8
MSET15 12/23/15	ET/15	12	23	15	13.2	12.5
			Metribuzina			
MZB048 3/6.5/1.6	B04 8	3	6.5	1.6	2.4	2.8
MZB266 5/7.6/1.6	B266	5	7.6	1.6	3.2	4.6
MZET15 3/6.3/3	ET/15	3	6.3	3	2.3	3.3
MZET15 20/10/20	ET/15	20	10	20	1.8	4.5

Tabla 1. Formulaciones sepiolita-surfactantes.