

## **ESTUDIO DE LA LIBERACION CONTROLADA DE PLAGUICIDAS INCORPORADOS EN HIDROGELES DE ACIDO ITACÓNICO**

**O. Rojas<sup>1</sup>, M. Moya<sup>1</sup>, M. Sibaja<sup>1</sup>, C. Ruepert<sup>2</sup>, J. Vega-Baudrit<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>) Laboratorio de Polímeros-POLIUNA, Universidad Nacional, Costa Rica

<sup>2</sup>) Instituto Regional en Estudios de Sustancia Tóxicas, Universidad Nacional, Costa Rica

<sup>3</sup>) Laboratorio de Adhesión y Adhesivos, Universidad de Alicante, España

### **RESUMEN**

Los hidrogeles presentan características estructurales de gran interés por sus aplicaciones en la medicina y en el campo de la agricultura. Este estudio presenta los resultados obtenidos en el estudio de la liberación controlada del plaguicida conocido como bromacil (5-bromo-3-sec-butil-6-metiluracil,  $C_9H_{13}BrN_2O_2$ , cc. herbicida 976, Hyvar X, Hyvarex, bromax, borea), en hidrogeles del ácido itacónico. Estos materiales fueron sintetizados a partir de la copolimerización del ácido itacónico y acrilamida en presencia de diferentes porcentajes de N,N-metilenbisacrilamida (MBA) como agente entrecruzante. La liberación controlada de este plaguicida se realizó en un medio acuoso, a pH neutro, a 23°C. El bromacil se liberó completamente a los 4 días, mostrando diferencias poco significativas entre los hidrogeles preparados con distintas cantidades de MBA (1, 2, 5 y 5%). Sin embargo, el material que contenía 10 % del agente entrecruzante mostró la mayor velocidad de liberación del plaguicida.

Asimismo, la liberación observada en la mayoría de los materiales estudiados, siguió el modelo cinético descrito por Stastna. Esto indica que el mecanismo de liberación del bromacil para las formulaciones con distinta concentración de MBA, está gobernada por difusión y la interacción entre el polímero y el bromacil.

Finalmente, los resultados en la caracterización mediante termogravimetría indican que la transformación del material fue completa y que no quedaron monómeros que pudieran producir

problemas de contaminación. Se observó además, que la presencia de bromacil disminuyó la estabilidad térmica de los hidrogeles.

## INTRODUCCIÓN

Los sistemas de dosificación controlada de principios activos, ya sean plaguicidas o fármacos, es una tecnología reciente y ha venido a revolucionar las aplicaciones tanto en el control de plagas como en las aplicaciones médicas. Sáez y colaboradores han realizado diversas investigaciones sobre la liberación controlada de medicamentos y los mecanismos de liberación involucrados durante este proceso [1-3].

Stephenson y colaboradores estudiaron este tipo de sistemas, y sus resultados han permitido cortar con un medio de dosificación en el lugar de acción, reproducible, efectivo y seguro. El desarrollo de esta tecnología se ha apoyado fundamentalmente en el comportamiento y propiedades de sistemas poliméricos naturales y sintéticos, los cuales son capaces de mantener una concentración óptima y un nivel adecuado de liberación del compuesto activo [4].

Algunos polímeros como la lignina, el alginato, el quitosano y los hidrogeles sintéticos han sido ampliamente utilizados para dosificar de forma controlada principios activos. En productos farmacéuticos se han utilizado los hidrogeles de alcohol polivinílico para liberar controladamente atenolol, heparina indometacina entre otros. Asimismo, otras formulaciones similares han sido utilizadas para la liberación controlada de plaguicidas [2, 5-8].

En el caso específico de los plaguicidas, su excesivo uso para el control de plagas en cultivos tales como la piña, el banano y el melón; así como las diferentes formas de aplicación ocasiona problemas de contaminación ambiental e incrementa el costo de producción de estos cultivos [9,10]. Estas consideraciones han motivado la búsqueda de nuevas metodologías y técnicas de aplicación más eficientes, con el fin de equiparar el

costo - beneficio en la utilización de los plaguicidas y disminuir el impacto en el ecosistema.

Una de estas técnicas es la aplicación de formulaciones que liberen de forma controlada el plaguicida directamente en las zonas de cultivo. En estos sistemas, el agente activo se encuentra contenido dentro de una estructura polimérica, la cual evita la dispersión descontrolada del plaguicida y mantiene la concentración del mismo dentro de los niveles de efectividad. Asimismo, decrecen las pérdidas del material durante su aplicación, se emplean cantidades menores del plaguicida y se reduce el número de aplicaciones [11-13].

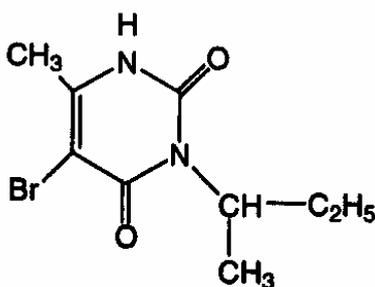
En el caso de los plaguicidas, los hidrogeles han sido usados con diferentes propósitos, los cuales dependen de sus características estructurales, físicas y mecánicas. Los métodos para la obtención de hidrogeles se basa en una reacción de copolimerización, la cual, se inicia mediante la generación de radicales intermediarios y un agente entrecruzante que produce la estructura tridimensional del polímero [14]. Diversos autores han trabajado en la búsqueda de un modelo teórico que explique el fenómeno del hinchamiento así como la difusión de solutos en hidrogeles [15].

En este trabajo se sintetizaron cuatro hidrogeles utilizando como precursores al ácido itacónico, acrilamida y N,N-metilenbisacrilamida como agente entrecruzante (MBA). El plaguicida incorporado a este sistema en estudio fue el bromacil. Este plaguicida es utilizado en Costa Rica con el objetivo de controlar malezas en cultivos de piña y en cítricos. Asimismo, se evaluó la cinética de liberación del bromacil en medio acuoso y se caracterizaron mediante termogravimetría (TGA).

## PARTE EXPERIMENTAL

**Reactivos:** Los reactivos utilizados para la síntesis fueron el ácido itacónico (Riedel de Haën, CAS 62698), acrilamida (Aldrich, CAS 76-06-01), N,N-metilenbisacrilamida

(Aldrich, CAS 14-607-2), persulfato de potasio (Aldrich, CAS 21-622-4) y sulfito ácido de sodio (Merck, CAS 6228). El bromacil fue purificado mediante recristalización en etanol 95%, luego se filtró y se secó a 65°C durante dos horas.



5-bromo-3-sec-butil-6-metiluracilo  
[5-bromo-6-metil-3-(1-metilpropil)uracilo]

Estructura química del bromacil.

**Formulación de los hidrogeles con bromacil:** Se sintetizaron cuatro hidrogeles conteniendo bromacil. Para la síntesis del hidrogel al 1% de MBA se disolvieron 0,24 g de ácido itacónico y 2,02 g de acrilamida en 5 mL de agua destilada, se adicionó 0,0226 g de MBA; 0,1 g de bromacil; 30 mg de persulfato de potasio y 20 mg de sulfito hidrogenado de sodio. La reacción se llevó a cabo en un recipiente plástico con salida lateral en atmósfera de nitrógeno, a una temperatura de 65°C durante 2 horas. Siguiendo el mismo procedimiento, se sintetizaron los hidrogeles correspondientes a 2,5% (0,0565 g MBA), 5% (0,113 g MBA) y 10 % (0,226 g MBA) de agente entrecruzante.

**Inmersión de los hidrogeles en agua:** los hidrogeles en forma cilíndrica (1,5 cm radio y 1 cm altura) conteniendo bromacil, se colocaron en recipientes con 300 mL de agua desionizada, a pH 7, a una temperatura de  $23 \pm 2^\circ\text{C}$  y sin agitación. Se tomaron muestras del agua contenida en dicho recipiente cada 2, 4, 8 y 24 horas, para su posterior análisis por HPLC. El volumen tomado fue remplazado por agua desionizada para mantener el volumen constante del sistema [16].

**Análisis cuantitativo de bromacil por HPLC:** se utilizó una Columna Ecocart C-18 125-3. Para la cuantificación de bromacil se utilizó un detector de UV con arreglo de diodos SPD-M10A Shimadzu, a una longitud de onda de 280 nm. Se utilizó un flujo volumétrico de 0,5 mL/min. Como eluyente se utilizó una solución 1:1 de metanol/agua, a una temperatura de 35°C [17].

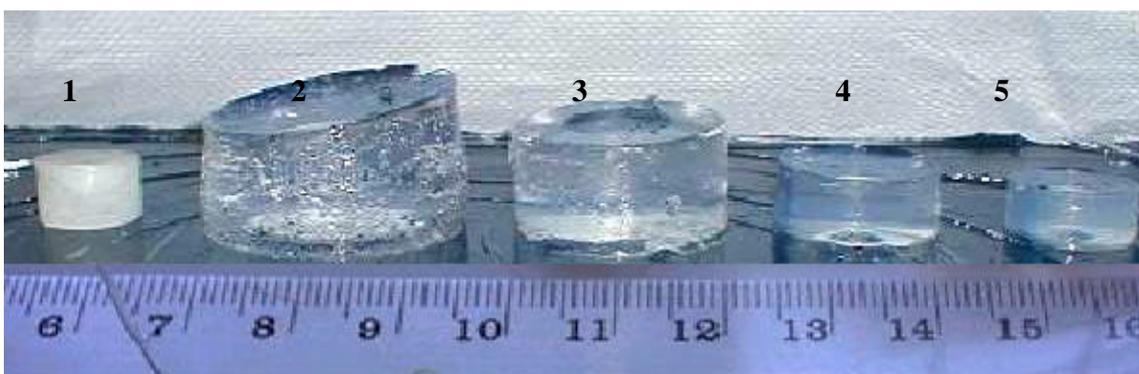
**Tratamiento de los datos del estudio de liberación:** los datos de la liberación fueron analizados usando el modelo  $M_t/M_z = Kt^n$ , donde  $M_t$  es la concentración del principio activo en el tiempo  $t$ ,  $M_z$  es la concentración del principio activo inicial,  $n$  es el orden de la liberación,  $t$  el tiempo y  $K$  la constante de velocidad. [5, 6, 18].

**Análisis termogravimétricos (TGA):** Para determinar la presencia de los monómeros y de bromacil en los hidrogeles sintetizados se utilizó un equipo de análisis termogravimétrico (TGA-6) Perkin Elmer. Se tomó de 10 a 20 mg de muestra, y se colocó en cápsulas de porcelana sin sellar. Las condiciones que se utilizaron durante el análisis de las muestras fueron las siguientes: flujo de nitrógeno 30 mL/minuto. La temperatura se varió en el intervalo de temperatura 50-650°C y se utilizó una velocidad de calentamiento de 20 grado/minuto.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los hidrogeles con bromacil se obtuvieron realizando la polimerización en un medio que contiene este plaguicida. De esta manera al formarse la red polimérica el principio activo queda incluido de manera uniforme en toda la estructura. Como se demostró por medio de HPLC, las condiciones de la reacción de polimerización no producen la destrucción del bromacil pues una vez liberado, su patrón de elusión resultó idéntico al de una muestra patrón.

El estudio de la liberación del bromacil se llevó a cabo introduciendo los hidrogeles dentro de recipientes con agua. La concentración del plaguicida en las formulaciones permaneció constante y sólo se varió la concentración de MBA para estudiar el efecto de este sobre la velocidad de liberación. En la Figura 1 se observan los resultados obtenidos luego del proceso de hinchamiento en hidrogeles que no contienen el bromacil. El hidrogel 1 corresponde a un material recién sintetizado. Los materiales 2 al 5 son hidrogeles donde se varía el grado de entrecruzamiento y que han absorbido agua hasta la saturación. Los materiales tienen una apariencia elástica al tacto, la cual tiende a disminuir a medida que el porcentaje de entrecruzante aumenta. Además se tornan transparentes, más suaves y frágiles al tacto a medida que absorben agua durante el hinchamiento, pero conservan su forma como es característico de los hidrogeles reticulados.



**Figura 1.** Hidrogeles de ácido itacónico hidratados con diferentes grados de agente entrecruzante: 1- $H_1\%$  (al terminar la reacción), 2- $H_1\%$ , 3- $H_{2,5\%}$ , 4- $H_{5\%}$ , 5- $H_{10\%}$ .

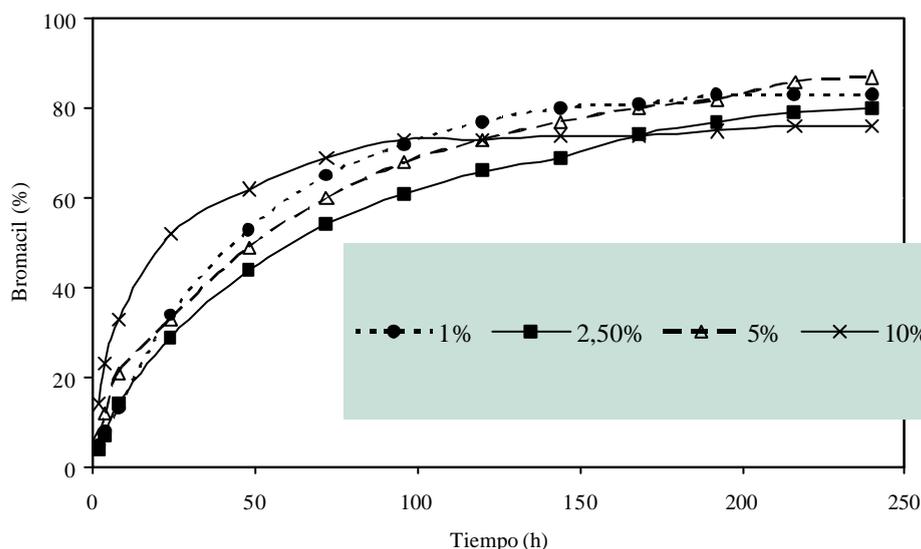
Las muestras de agua tomadas cada cierto tiempo del medio de liberación se analizaron por cromatografía líquida (HPLC). La liberación de bromacil de los hidrogeles del ácido itacónico se muestra en la Figura 2.

Se observa que al principio de la curva todos los hidrogeles presentan diferentes velocidades de liberación y un aumento acelerado de la cantidad de bromacil en agua.

Posteriormente la velocidad disminuye hasta alcanzar una concentración del principio activo constante.

Para el caso de los hidrogeles de 1% ( $H_{1\%B}$ ), 2,5% ( $H_{2,5\%B}$ ), 5% ( $H_{5\%B}$ ) la velocidad es muy semejante y la dispersión de los datos no permiten establecer diferencias significativas. Para el caso del hidrogel al 10% ( $H_{10\%B}$ ) se observa que la velocidad inicial de liberación del plaguicida es mayor, pues a las 25 horas se ha liberado un 55% en comparación de 33% para los demás casos. Además, se observó que los hidrogeles se hidrataron durante la liberación, lo cual produce grandes tensiones e incluso fracturas en los hidrogeles con mayor cantidad de MBA.

Como la cantidad de material liberado depende de la superficie a través de la cual debe pasar, cualquier aumento en esta afectará los resultados. Tal es el caso de hidrogel al 10%, donde se produjeron fracturas que posiblemente originaran una velocidad de liberación mayor. Este fenómeno también fue observado por Cotterill en la liberación de diurón desde lignina [5].



**Figura 2.** Porcentaje de bromacil liberado desde hidrogeles de ácido itacónico con diferentes porcentajes de entrecruzante.

Los cálculos de los parámetros cinéticos con base en el modelo citado por Stastna [17] se resumen en la Tabla 1. Según Stastna un orden n igual a cero corresponde a un mecanismo de liberación gobernado por difusión sin interacciones con el material liberado, mientras que valores mayores indica que el proceso se lleva a cabo por difusión e interacciones que tienen lugar entre el principio activo y las cadenas poliméricas.

**Tabla 1.** Determinación de las constantes de la liberación de bromacil en medio acuoso o estático usando el modelo  $M_t/M_z = k t^n$  (véase ecuación 1)

| Formulación        | n    | r     |
|--------------------|------|-------|
| H <sub>1%B</sub>   | 0,70 | 0,995 |
| H <sub>2,5%B</sub> | 0,70 | 0,988 |
| H <sub>5%B</sub>   | 0,55 | 0,990 |
| H <sub>10%B</sub>  | 0,41 | 0,968 |

De acuerdo a lo anterior, los valores de n se sitúan entre 0,41 y 0,71 lo cual indica que el proceso de liberación esta controlado por la difusión e interacción del bromacil con el hidrogel. Los resultados obtenidos muestran que efectivamente el hidrogel utilizado retarda la liberación del plaguicida pues no se libera instantáneamente en medio acuoso. Tal como se muestra en la Figura 2, el bromacil difunde completamente después de 100 h de inmersión (caso H<sub>0%B</sub>). Esto sugiere que los hidrogeles de ácido itacónico pueden ser usados como sistemas de liberación de bromacil en este intervalo de tiempo.

Finalmente, los hidrogeles fueron caracterizados mediante termogravimetría. En la Tabla 2 se presentan los resultados obtenidos para el hidrogel con un 5% de entrecruzante con y sin bromacil. Resultados similares se obtuvieron en los otros casos. Este material se seleccionó como ejemplo, debido a que representa el punto medio de la concentración de entrecruzante en los hidrogeles sintetizados.

**Tabla 2.** Análisis termogravimétrico del hidrogel con 5% de entrecruzante.

| Hidrogel         | Inicio del primer proceso de descomposición |                                | Inicio del segundo proceso de descomposición |                                |
|------------------|---|--------------------------------|--|--------------------------------|
|                  | Temperatura<br>$\pm 1$ (°C)                 | Pérdida de masa<br>$\pm 1$ (%) | Temperatura<br>$\pm 1$ (°C)                  | Pérdida de masa<br>$\pm 1$ (%) |
| H <sub>5%</sub>  | 217   | 15                             | 346  | 64                             |
| H <sub>5%B</sub> | 167   | 29                             | 383  | 50                             |

Se pueden observar dos procesos de descomposición. El primero se inicia a 217 °C en el caso del hidrogel sin bromacil y a 167 °C cuando contiene el plaguicida. La pérdida de masa de este primer proceso es de 15% para el H<sub>5%</sub> y de 29% para el H<sub>5%B</sub>. El segundo proceso de descomposición se inicia a 346 °C y 383°C, con una pérdida de masa de 64% y 50%, respectivamente. Es decir, la presencia del bromacil disminuye la resistencia a la descomposición en 50°C y afecta la masa que se pierde en cada proceso. Además hay que remarcar que el proceso total de descomposición ocurre en un amplio ámbito de temperatura lo que es consecuencia de la estructura compleja de estos materiales.

## CONCLUSIONES

La liberación de bromacil usando hidrogeles de ácido itacónico con diferentes porcentajes de entrecruzante en medio acuoso estático mostró velocidades de liberación similares para los hidrogeles 1% (H<sub>1%B</sub>) 2,5% (H<sub>2,5%B</sub>), 5% (H<sub>5%B</sub>) sintetizados, sin embargo, para el hidrogel 10% 1% (H<sub>10%B</sub>) la velocidad fue mayor que los anteriores. Esto se explica por el hecho de que este hidrogel se fragmentó durante el ensayo, el cual produjo un aumento en la superficie específica del material. De acuerdo el modelo cinético empleado el proceso esta controlado por difusión y la interacción entre la matriz polimérica y el bromacil. Sin embargo, la velocidad óptima de liberación solo puede ser conseguida mediante un estudio en suelo bajo condiciones de campo.

El análisis térmico (TGA) no mostró la presencia de monómero sin reaccionar lo que indica que la transformación fue completa y que no quedaron monómeros que pudieran producir problemas de contaminación. Se observó un comportamiento similar de los patrones de descomposición de los diversos hidrogeles sintetizados, la presencia de bromacil disminuyó la estabilidad térmica de los hidrogeles.

El uso de un sistema de liberación controlado como este, podría ser una técnica beneficiosa y segura, tanto para la manipulación y aplicación de plaguicidas, desde el punto de vista ecológico y económico.

## REFERENCIAS

1. Sáez, V., Hernández, E., Sanz, L., Revista Iberoamericana de Polímeros, **3**, 3, (2002).
2. Sáez, V., Hernández, E., Sanz, L., Revista Iberoamericana de Polímeros, **4**, 1, (2003).
3. Sáez, V., Hernández, E., Sanz, L., Revista Iberoamericana de Polímeros, **5**, 1, (2004).
4. Stephenson, R.A., Karsa, D.R ‘Chemical Aspects of Drugs Delivery Systems’. The Royal Society Chemistry. UK. 1996.
5. Cotterill V.J., Wilkins R.M., Journal of Agricultural Food Chemistry, **9**, 9, (1996)
6. Wilkins, R.M., Ferraz, A., Souza, J.A., Silva F.T., Journal of Agricultural and Food Chemistry, **45**, 3, (1997).
7. Ferraz, A., Souza, J.A., Silva T.F ‘Polymers from Agricultural Coproducts’. American Chemistry Society. Washintong, DC. 1994.
8. Novillo, J., Rico, M.I., Alvarez J.M., J. Agricultural Food Chemistry, **49**, 3, (2001).
9. Hilje, L., Castillo L., Thrupp L., Wesseling I ‘El Uso de los Plaguicidas en Costa Rica’. Universidad Estatal a Distancia, Costa Rica. 1987.
10. Manual de Plaguicidas, Guía para América Central. Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas (IRET), Universidad Nacional, Costa Rica. 1999.
11. Parejo, C., Ortiz, C., Serradilla, C., Vázquez, B., Gallardo, A., San Román, J., Revistas de Plásticos Modernos, 482, (1996).
12. Gerstl Z., Nasser A. and Mingelgrin U., J. Agricultural Food Chemistry, **46**, (1998).
13. Cotterill, V.J., Wilkins, R.M., J. Agricultural Food Chemistry, **9**, (1996).
14. Katime, I., Madoz, A., Velada, J.L., Revista Iberoamericana de Polímeros, **2**, 2 (1994).
15. Pinzón, N., Espinosa, A., Perilla, J., Hernández, E., Katime, I., Revista Iberoamericana de Polímeros, **3**, 2, (2002).
16. Fernández, M., Villafranca, M., Gonzáles E., Martines, F., Flores, F., J. Agricultural Food Chemistry, **48**, (2002).
17. Stastna, J., De Kee, D ‘Transport Properties in Polymer’. Technomic publishing, USA. 1995.