

INGOMAR WERNER DOERING\*\*

Testou-se o organofosforado Propetanóis (Inseticida Sandoz S/A) usando a técnica de coacervação interfacial, com o objetivo de reduzir a velocidade de liberação do princípio ativo em água (slow release) e aumentar a segurança no manuseio da formulação. O método consiste na interação de gelatina e goma arábica, baixando-se a temperatura de 50 para 25°C (pH 4,1) e uma reação de cross - linking com aldeído glutárico, obtendo-se concentração final 25-30% do produto formulado. Isolando-se frações de 40, 80 e 150 micra, determinou-se a liberação do ativo em água (pH 7) através de cromatografia a gás. Comparando-se com concentrado e emulsionável padrão, observou-se redução da taxa de liberação do ativo em água pelo fator 9 na fração de 40µm, 13 na fração de 80 µm e 17 na fração de 150 µm. Concluiu-se que o processo de coacervação interfacial possui várias aplicações como por exemplo, na área de tratamento de semente, entretanto, não se pode compará-lo com técnicas de microencapsulação modernas para pulverização agrícola, onde se emprega partículas entre 2-20 micra. Por outro lado, consegue-se redução da toxicidade tornando o manuseio mais seguro e evitando o contato direto do usuário com o princípio ativo.

## 1 INTRODUÇÃO

A microencapsulação de defensivos agrícolas é uma tecnologia relativamente nova e continua sendo um desafio para os pesquisadores. Os alvos principais são a liberação controlada

\*Trabalho apresentado no I Seminário Brasileiro de Agrotóxicos. Curitiba, 27 a 29 de novembro de 1990.

\*\*Gerente de Formulações da SANDOZ S/A.

do ativo, o prolongamento da atividade biológica, a redução da toxicidade, a diminuição da perda do ativo pela degradação prematura, a redução da dose de aplicação, o manuseio e a pulverização mais seguros, entre outros (4, 5, 8).

Um dos sistemas mais antigos, muito aplicado na farmacêutica é a coacervação interfacial ou complexa com gelatina e goma arábica. Sistemas mais modernos possuem maior seletividade e eficácia, entretanto, o processo torna-se viável devido ao baixo custo e simplicidade de operação. Uma das aplicações possíveis é no tratamento de sementes (ex.: algodão) onde fatores como a ação retardada, a redução da dose e a aderência física são de grande importância.

## 2 DEFINIÇÃO

A coacervação complexa é uma precipitação mútua de dois colóides com carga oposta em solução (22), como por exemplo a gelatina (GE) e a goma arábica (GA).

Em meio ácido a GE assume carga positiva interagindo com a GA que possui carga negativa. A coacervação deve ser efetuada acima de 38°C uma vez que a GE solidifica a temperatura ambiente. O pH ideal para a coacervação varia em função da qualidade e composição da GE. Frações da mesma qualidade isoladas pelo método de separação de gel fracionamento, mostraram faixas diferentes de coacervação ideal, as quais variaram de 3,4 - 5,5 (10, 11, 13).

Pode-se iniciar uma coacervação complexa de três maneiras:

### • Coacervação pela diluição

Prepara-se soluções poliméricas (1% cada) e adiciona-se lentamente água (50°C) até o início da reação. Esta, é completada diluindo-se a solução polimérica com mais água a 0°C (fa-  
tor (4-8)).

### • Coacervação pela variação do pH

Aumenta-se o pH acima do limite de coacervação (7 - 9), após a adição de água baixa-se lentamente o pH (4-5) para iniciar a reação.

• Coacervação pela refrigeração controlada com pH fixo  
Este foi o método escolhido neste trabalho pela simplicidade da reação. Usando-se soluções poliméricas de 1% cada e uma quantidade de água pré-determinada para diluir os polímeros para concentração final de 3,4%, consegue-se a coacervação pela refrigeração gradual de 50 para 25°C, dentro de 2,5 horas (9).

## 2.1 INFLUÊNCIAS NA COACERVAÇÃO

### 2.1.1 Ajuste do pH

O pH ideal para uma GE tipo A (GE ácida de origem suína) está na faixa de 4,1 - 5,0 (USP PAT 2'800'457/1953).

Levar o pH abaixo da faixa ideal da coacervação prejudica o processo. Neste trabalho a GE testada teve um campo ideal de coacervação de 3,8 - 4,1. Abaixo de pH 3,5 apareceram efeitos de encolhimento das cápsulas e a formação de cápsulas vazias com anéis. A estrutura também é modificada e a taxa de liberação do ativo aumenta muito.

### 2.1.2 Concentração das soluções (relação GE/GA)

Encontrou-se na literatura concentrações finais na faixa de 1 - 5% (1,2,3). Para a determinação da proporção da mistura e a concentração dos polímeros, realizou-se uma sequência de misturas diferentes estudando-se o comportamento da floculação e sua transmissão de luz. O resultado destas misturas mostrou que a proporção GE/GA deve ser de 1 : 1. Misturas não proporcionais resultam em separação de fase ou floculam sem coacervar, o que pode ser confirmado pelos exemplos abaixo e pela Figura 1.

#### • Exemplo 1

	Aspecto	Trans. de luz
a) 15 g GA em 30 ml água/38°C	sol. turva	80%
b) 20 g GE em 30 ml água/38°C	sol. visc. clara	65%

A + B após 2 h/25°C

separação de fase

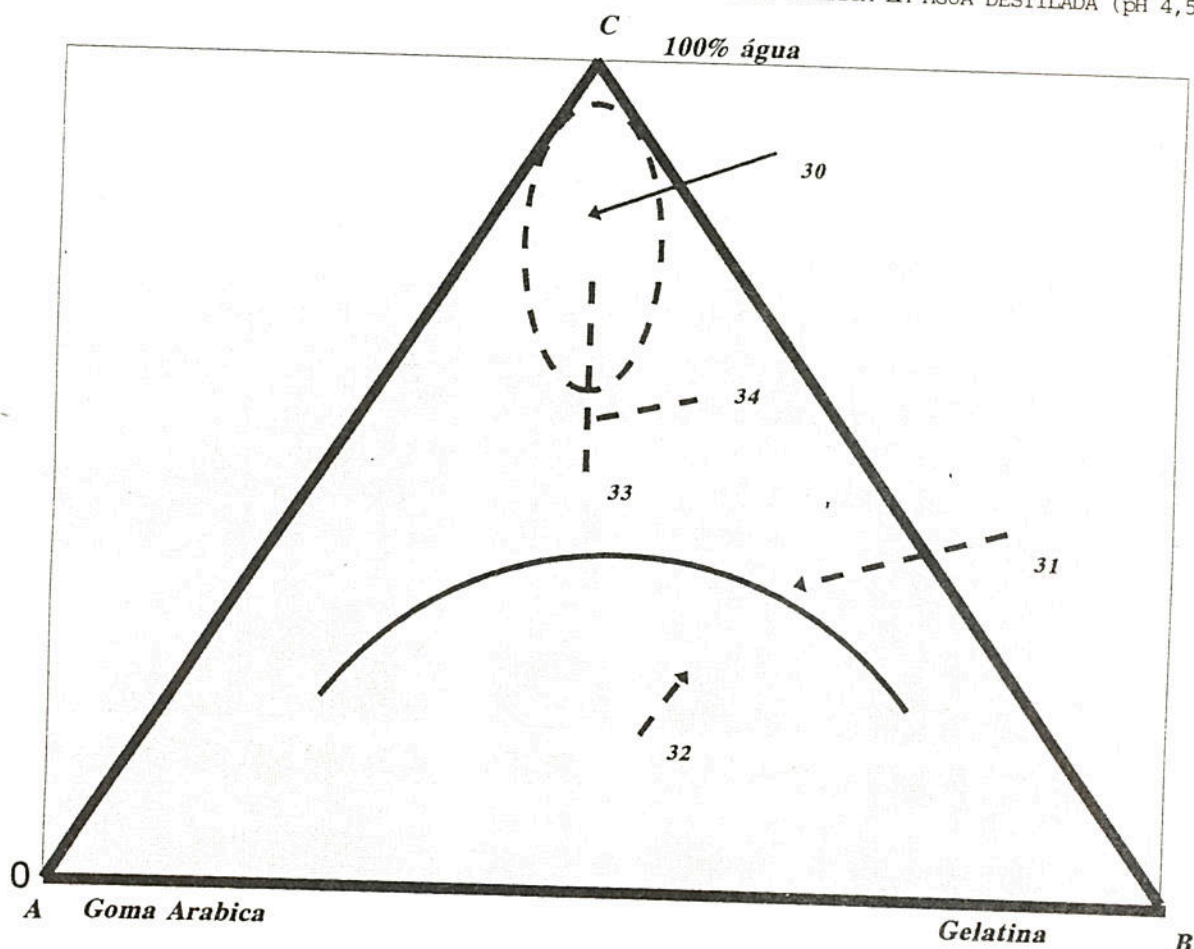
45%

#### • Exemplo 2

a) 5 g GE em 80 ml água/38°C	sol. turva	92%
b) 5 g GA em 80 ml água/38°C	sol. clara	88%
A + B após 2 h/25°C	coacervato geloso	89%



FIGURA 1 - COACERVAÇÃO INTERFACIAL COM SOLUÇÕES DE GELATINA E GOMA ARÁBICA EM ÁGUA DESTILADA (pH 4,5)



Desta maneira escolheu-se as concentrações dos polímeros, sendo 19,8 g de GE e GA em 160 ml de água diluídas para 800 ml de água no início da reação, o que equivale a concentração final de 3,4%.

#### 2.1.3 Qualidade da água

A literatura recomenda o uso de água destilada (7, 15). Na prática até 200 ppm de dureza nenhuma inibição foi constatada. O nível crítico é de 400 ppm, acima de 1000 ppm a reação é completamente inibida.

#### 2.1.4 Carga de ativo com quantidades de polímeros constante

Uma variação deste parâmetro influencia diretamente a espessura da parede das cápsulas e assim a taxa de liberação do ativo. Proporções sugeridas figuram entre 1:1 a 1:8. O presente processo trabalha com uma proporção de 1:5 (GE/ativo).

### 3 MATERIAIS

#### 3.1 GELATINA TIPO A (pele de porco, tratamento ácido)

Duas propriedades influenciam a reação: a estabilidade do gel (valor indicado em bloom) e o ponto isoeletrico sendo 7 - 9. A estabilidade escolhida foi de 280 blom. O ponto isoeletrico é o pH no qual a gelatina submetida a um campo elétrico, não se desloca mais. Possuindo grupos básicos (R-amino) e ácidos (R-carboxil), apresenta propriedades amfotéricas e conseqüentemente seu potencial varia em função do pH.

#### 3.2 GOMA ARÁBICA (qualidade técnica)

Extraída da acácia arábica e composta pelos ácidos arabinico e glucorônico, a molécula assume carga negativa.

#### 3.3 PROPETANTÓS R (Sandoz - Suíça)

- Classe: inseticida
- Fórmula bruta:  $C_{10}H_{20}NO_4PS$
- Grupo: organofosforado
- Peso molecular: 281,3

- Estado físico: líquido incolor
- Pureza: ca. 96%
- Ponto de ebulição: 87-89°C/5 x 10<sup>-3</sup> mmHg
- Solubilidade em água a 24°C: 110 mg/l

### 3.4 CONTEÚDO CAPSULAR E ESPESSURA DE PAREDE

O conteúdo capsular mais econômico está entre 70-90% p/p com espessura de parede entre 200 ± 0,1 micra (1, 17, 18). Calcula-se a espessura de parede a partir do diâmetro da cápsula, seu conteúdo e a densidade relativa (equação 1 e 2).

#### Equação 1

$$\frac{W_w}{W_n} = \frac{(r_2^3 - r_1^3) d_w}{r_1^3 d_n}$$

onde: W = peso (g)

d = densidade (g/ml)

w = parede (cm)

n = núcleo

r1 = raio interno

r2 = raio externo

Considerando que as densidades da parede e do núcleo (substância ativa) sejam idênticas, pode-se dizer que:

$$\frac{W_w}{W_n} = \frac{r_2^3 - r_1^3}{r_1^3} \quad \text{ou} \quad \frac{W_w}{W_n} + 1 = \frac{r_2^3}{r_1^3} \quad \text{resultando em:}$$

$$\left(\frac{W_w}{W_n} + 1\right)^{1/3} = \frac{r_2}{r_1} \quad \text{E:} \left(\frac{W_w}{W_n} + 1\right)^{1/3} - 1 = \frac{r_2 - r_1}{r_1} \quad \text{e finalmente}$$

#### Equação 2

$$(r_2 - r_1) = \left[ \left( \frac{W_w}{W_n} + 1 \right)^{1/3} - 1 \right] r_1$$

A equação 2 demonstra que, mantendo-se constante a porção do conteúdo capsular/espessura de parede ( $W_w / W_n$ ), a

espessura se torna função linear do núcleo ( $r_1$ ). Mantendo-se  $r_1$  constante, a espessura de parede resulta na raiz cúbica da porção  $W_w / W_n$ . Tendo em vista que a difusão do ativo pela parede depende do seu diâmetro, pode-se dizer que: a difusão pode ser reduzida com mais eficiência aumentando-se  $r_1$  (o núcleo), isto é, produzindo-se partículas maiores, em vez de diminuir a carga do ativo ou aumentar a quantidade de polímeros.

#### 3.4.1 Discussão da equação 2

A maior parte da literatura disponível sobre esta relação é de natureza teórica, sendo que apenas duas fontes oferecem dados práticos para discussão. LUN (6) estudando a relação com cápsulas secas e úmidas com diâmetros de 87, 140, 200, 300 e 375 µ, encontrou espessura na faixa de 4 - 10 micra independentemente do tamanho de partículas e concluiu que a parede possui diâmetro constante sobre uma granulometria de 87 - 375 micra. KONDO (10) investigando cápsulas de 335-480 micra chegou às mesmas conclusões.

Esta pesquisa confirma em parte as observações das duas fontes, trabalhando com uma carga interna de CE 85% (Figura 2, curva \*). Observou-se entretanto, que o depósito do microcápsulo formado na parede das cápsulas não é homogêneo (vide fotos em anexo).

Uma parte do desvio tem sua origem no fato da agitação não ter sido regular. Trata-se do efeito "spin", ou seja, rotação própria da cápsula, que é responsável pela formação das duas caudas opostas (também demonstrado nas fotos em anexo).

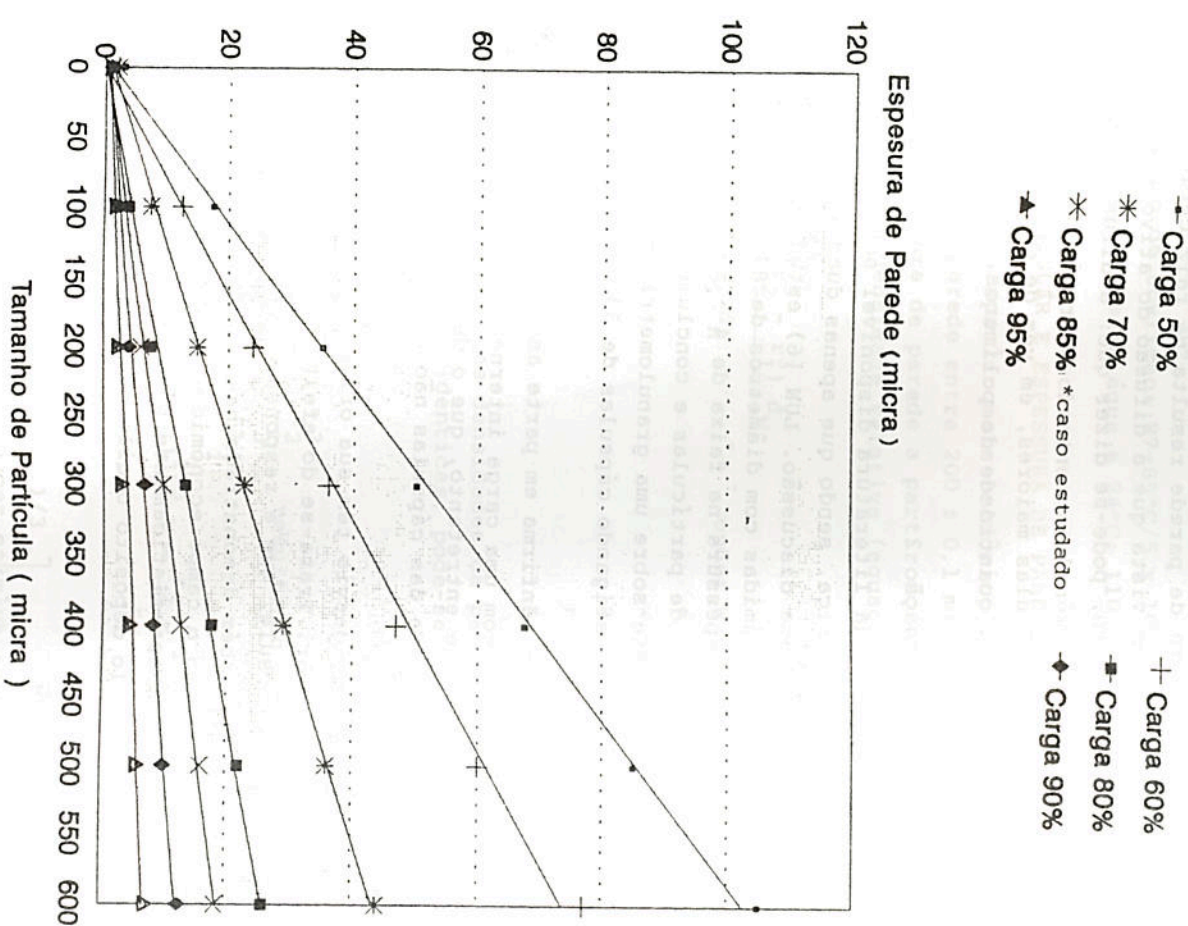
Considerando o campo econômico, pode-se dizer que a equação 2 é válida estatisticamente para cargas entre 70 e 99%, sendo limitada pelo depósito oscilante do microcápsulo.

### 3.5 CROSS-LINKING

O tratamento químico secundário tem como objetivo o endurecimento da cápsula, aumentando a resistência mecânica e reduzindo a solubilidade do polímero formado em água, e assim, diminuindo a taxa de liberação do ativo.



FIGURA 2 - ESPESSURA DE PAREDE VS TAMANHO DE PARTÍCULA VS CARGA



O material capsular em suspensão absorve certa quantidade de água expandindo a espessura da parede, processo este que acelera a difusão do ativo. O cross-linking consegue, dentro de certos limites (dados pela natureza dos polímeros), diminuir a difusão (14). São utilizados os seguintes compostos:

- não orgânicos: sais de cromo, alumínio e ferro (reação com o grupo carboxil da GE);
- orgânicos: formaldeído, glioxal, aldeído glutárico, epóxidos, carboxidimidos, triazinas, etc.

O composto escolhido para o processo foi o aldeído glutárico, cujo mecanismo de reação é o seguinte: via de regra, o grupo amino ( $R-NH_2$ ) dos aminoácidos básicos reage com o aldeído. Investigações específicas (16, 19, 20, 21) identificaram condensação secundária onde o grupo metilol ( $-CH_2OH$ ) se transforma em metileno ( $-CH_2-$ ). A reação é rápida e de pseudo-primeira ordem. Energia de ativação: 11 kcal/mol (achado: 13,5 kcal/mol). Velocidade da reação: 1  $sec^{-1}mol^{-1}$ .

THIES (12) descreve reação de GE/GA com aldeído glutárico, a temperatura de 4-28°C e duração de 3 - 5 semanas com um gasto de 0,3 - 1,6 mmol aldeído/g gelatina. Neste trabalho gastou-se 0,7 - 1,3 mmol aldeído/g GE.

#### 4 PROCESSO

Utilizou-se as seguintes soluções poliméricas:

- Solução 1 - em 160 ml de água a 50°C, solubilizou-se 19,8 g de gelatina, agitando-se até obter solução clara.
- Solução 2 - em 160 ml de água a 50°C, solubilizou-se 19,8 g de goma arábica, agitando-se até formar solução clara.

##### 4.1 ESCOLHA DO AGITADOR

Deve-se usar hélice tipo âncora e agitar sem causar efeitos especiais de agitação (turbulência, movimentos de esteira ou piau).



## 4.2 REAÇÃO

Colocou-se 80 ml de água destilada a 50°C num reator e adicionou-se as soluções 1 e 2 em dois minutos respectivamente, mantendo-se agitação de 150 rpm. Formou-se uma solução turva opalescente (microacervato). Adicionou-se em 20 minutos 100 g de Propetanfós técnico, criando um espectro de partículas entre 40 - 500  $\mu\text{m}$  (Figura 3). Ajustou-se o pH inicial (em torno de 4,8 - 5/50°C) com ácido acético 10% para 4,1/50°C, mantendo-se agitação de 100 rpm. Para iniciar a coacervação baixou-se a temperatura de 50°C para 25°C em 2,5 horas, usando-se um criostato programável. O depósito de microacervato em volta da fase oleosa, iniciou-se a partir de 45°C e a coacervação atingiu seu máximo em 38°C.

## 4.3 CROSS-LINKING

A temperatura foi diminuída para 10°C e 14 g de aldeído glutárico (como solução a 10%) foram adicionados em 20 minutos. Para completar a reação deixou-se agitar por mais 16-20 horas (durante a noite).

## 4.4 PREPARO DAS AMOSTRAS PARA ANÁLISE

### 4.4.1 Amostras para fins de formulação

Deixou-se decantar a massa capsular até se atingir com centração de 28-30% de Propetanfós. Retirou-se o sobrenadante e adicionou-se os ingredientes da formulação sob agitação, obtendo-se concentração final de 25% p/p ou 250 g/l.

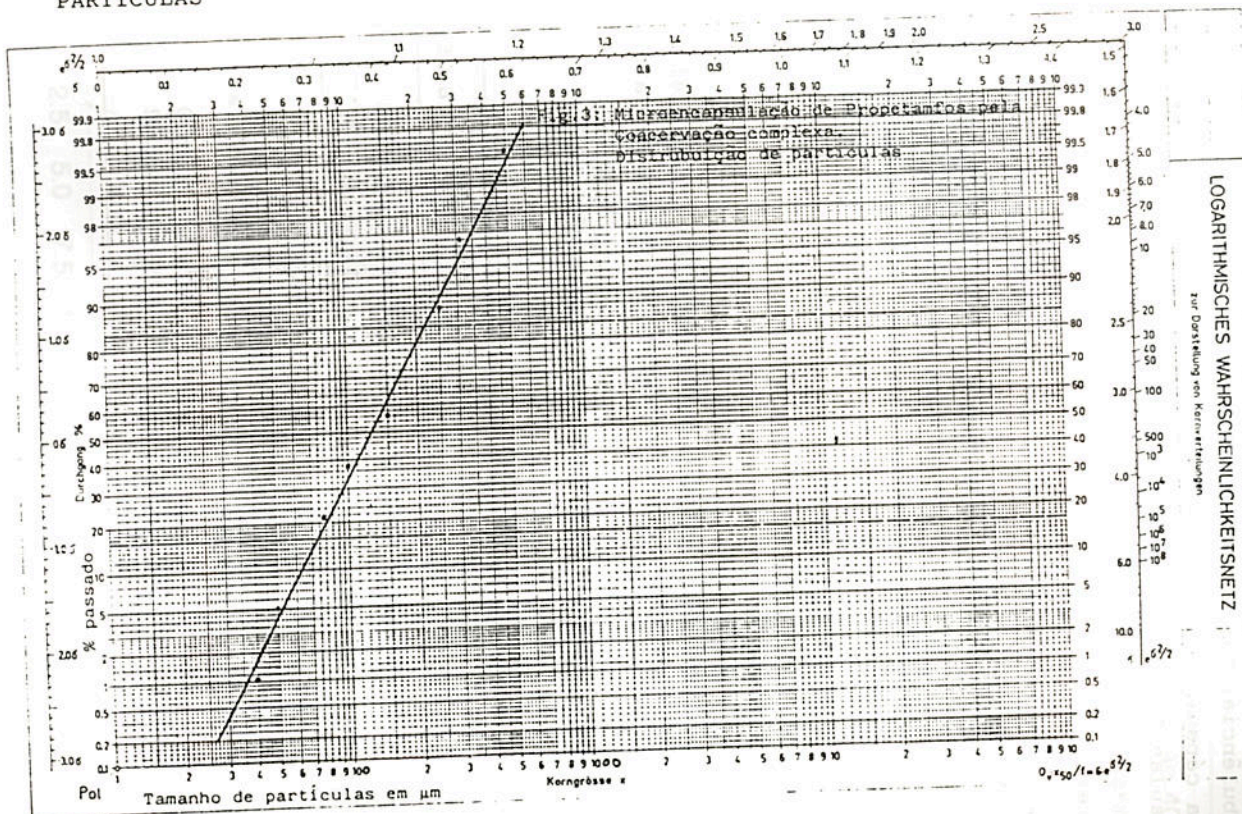
### 4.4.2 Fracionamento de cápsulas via úmida e seca

Após peneiração via úmida (peneira FA. Alpine, alemã) sob vibração leve por 15 minutos, isolou-se frações de 150, 80 e 40  $\mu\text{m}$  da seguinte forma:

Diâmetro malha da peneira	Cápsulas em suspensão	Cápsulas secas
I	160 - 170	150 $\mu\text{m}$
II	85 - 90	80 $\mu\text{m}^*$
III	42 - 46	40 $\mu\text{m}$

\*Peneira de 75  $\mu\text{m}$  com acúmulo de cápsulas de 80  $\mu\text{m}$ .

FIGURA 3 - MICROEMCAPSULAÇÃO DE PROPETANFOS PELA COACERVAÇÃO COMPLEXA - DISTRIBUIÇÃO DE PARTÍCULAS





As cápsulas secas foram obtidas via secagem da massa capsular, num jato de ar aquecido dentro duma câmara de turbulência. Para a determinação da espessura de parede abriu-se a cápsula mecanicamente com um escalpelo. A espessura das cápsulas foi determinada pelo método microslice, congelando-se a massa a -20°C, e medindo-se as espessuras num microscópio eletrónico.

#### 4.4.3 Determinação da taxa de liberação do ativo em repouso

- Condições - 1 g suspensão de cápsulas

500 g água destilada (pH 7,0 - tampão)

As cápsulas ficaram suspensas na água sem agitação e o princípio ativo acumulado foi determinado em função do tempo, via cromatografia com gás.

## 5 RESULTADOS

A taxa de liberação de Propetamfós (Figura 4) está demonstrada na Tabela 1 e a espessura de parede na Tabela 2.

TABELA 1 - TAXA DE LIBERAÇÃO DE PROPETAMFÓS COM E SEM CROSS-LINKING

E N S A I O S					CE 250 g/l	
T <sub>x</sub> %	COM	CROSS - LINKING	SEM	CROSS - LINKING	PADRÃO	
	I	II	III	I	II	III
10	1,5-2	0,5-1	0,2	0,5-1	0,5	-
25	7,5-10	4-6	3,5	7,5-8	3-4	1,5
50	24-28	18-20	13-14	18-20	12-14	4-5
60	30-40	24-26	20,21,5	25-27	14-17	8-10
90	55-70	47-60	39-45,5	34-37	28-30	18-22

T<sub>x</sub>% = x % ativo liberado durante N horas

I = 150 µm  
II = 80 µm  
III = 40 µm

FIGURA 4 - TAXA DE LIBERAÇÃO DO PRINCÍPIO ATIVO EM ÁGUA (20°C)

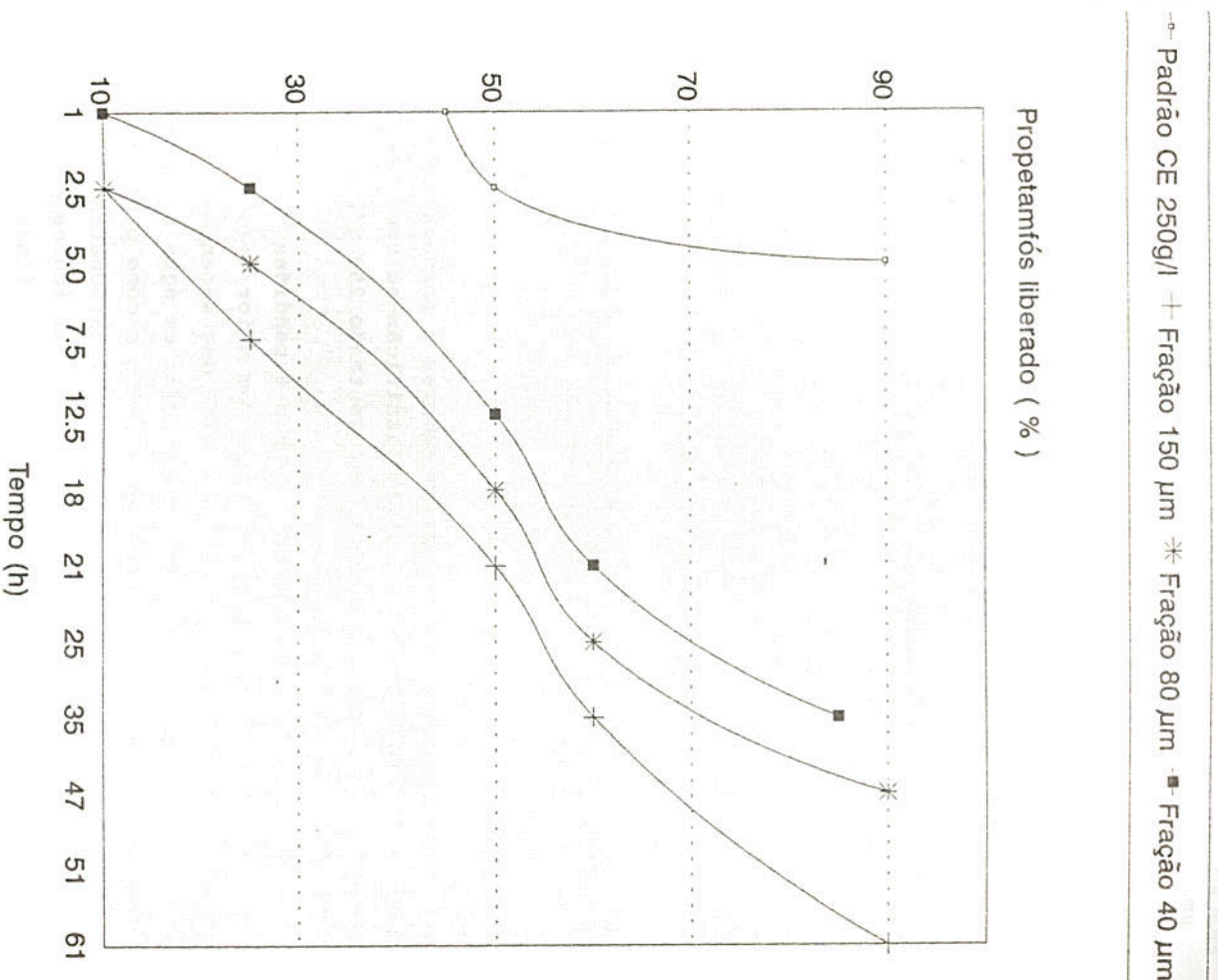


TABELA 2 - ESPESSURA DE PAREDE VS TAMANHO DE CÁPSULA\*

FRAÇÃO µm	ESPESSURA VIA SECA	EM µm VIA ÚMIDA	VALOR TEÓRICO EM µm VIA SECA
315 I II III	15 6-12 7,5	18 11-14 8-10	10
150 I II III	4,5 2,8 3,5	6 5 5	6
75 I (80) II III	2,5 2,8 3,2	3,5 2,5 4,0	2
40 I II III	1,9 2,1 2,1	-2,5 -2,5 2,8	2
500 I II III	6 15 9-12	8 17 15	16

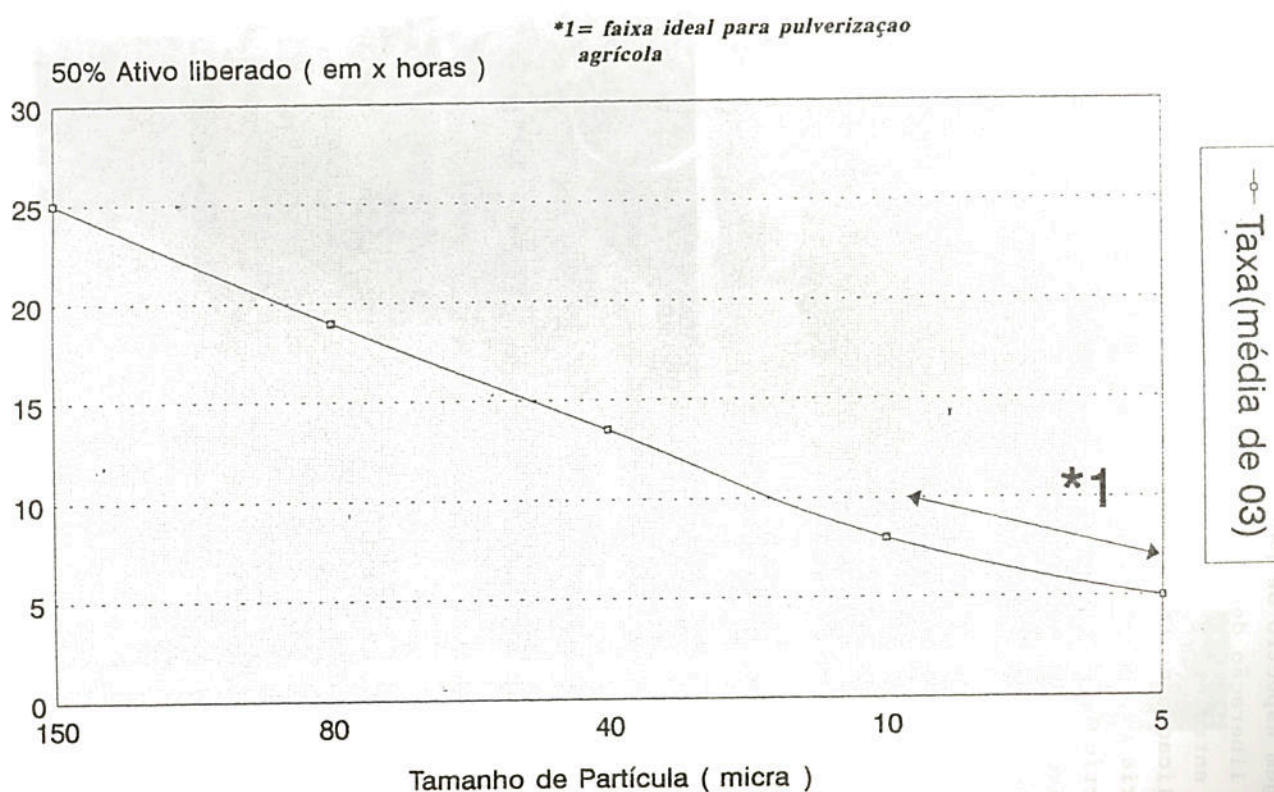
\* 3 repetições

## 6 DISCUSSÃO/CONCLUSÃO

O processo é relativamente simples e fornece valores reprodutíveis. As cápsulas obtidas classificam-se como suspensão capsulada (CS = capsule suspension) contendo 250 g/l de ingrediente ativo.

As cápsulas em suspensão quando expandidas e saturadas com água liberam o ingrediente ativo com maior velocidade. Uma vez secas nas folhas e/ou na superfície das sementes a taxa de liberação diminui. A liberação mais veloz em água é um ponto negativo em relação a processos mais modernos como o de matrizes de polímeros (poliuretano, poliamida, policarbonatos, etc). A taxa de liberação torna-se favorável com partículas acima de 40 micra, tendo seu valor aumentado quanto mais finas estas se apresentarem (Figura 5).

FIGURA 5 - TAXA DE LIBERAÇÃO DO ATIVO VS TAMANHO DE PARTÍCULA





Considerando que aplicações de pulverização e-  
xigem espectro de partículas menores que 40  $\mu\text{m}$ , e que, a taxa  
de liberação de 50% das partículas, na faixa de 10  $\mu\text{m}$  encontra-  
se entre 6,5 e 7,5 horas, não se justifica o investimento e a  
aplicação desta tecnologia de maneira ampla. Uma possibilidade  
seria o tratamento de sementes de algodão, que podem aceitar  
partículas maiores (desde que a aderência e a distribuição do  
ativo não sejam comprometidas), e onde se aplica altas doses de  
ativo (1 kg ou mais/saca de 30 kg).

#### ANEXO - FOTOS OBTIDAS POR MICROSCOPIA ELETRÔNICA

FOTO 1 - CÁPSULAS DEMONSTRATIVAS - FRAÇÃO ATÉ 900  $\mu\text{m}$

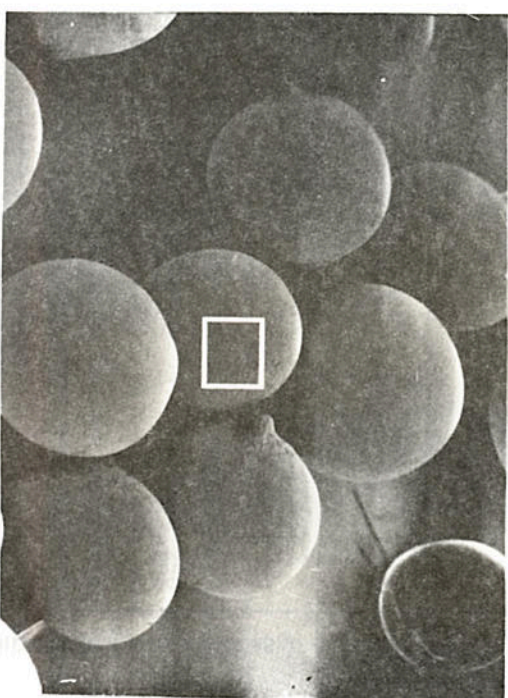


FOTO 2 - CÁPSULAS DEMONSTRATIVAS - FRAÇÃO 200 - 315  $\mu\text{m}$

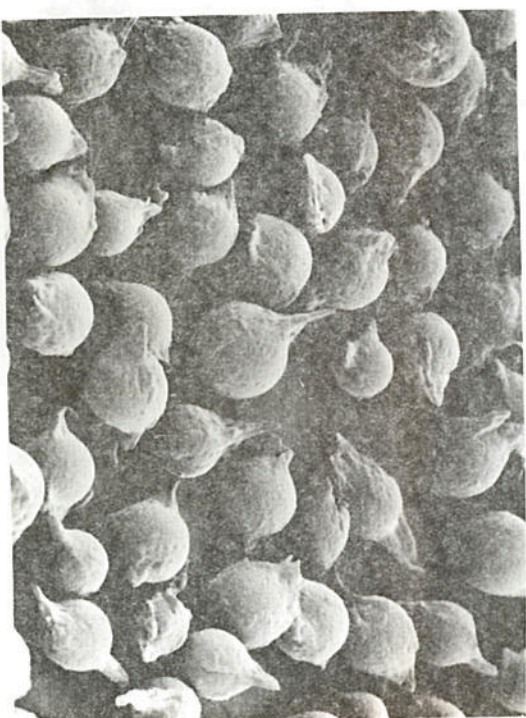


FOTO 3 - SUPERFÍCIE - FRAÇÃO 200 - 315  $\mu\text{m}$

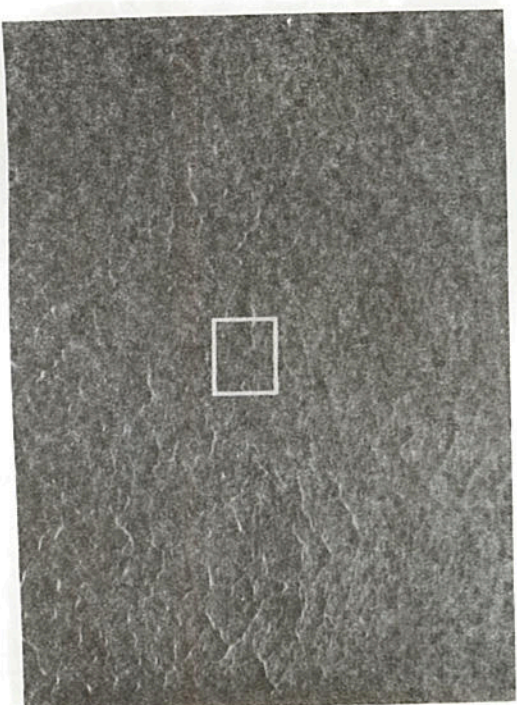




FOTO 4 - MICROESTRUTURA DA SUPERFÍCIE - FRAÇÃO 200 - 315  $\mu$ m



FOTO 5 - CÁPSULA VAZIA QUEBRADA - FRAÇÃO 500  $\mu$ m

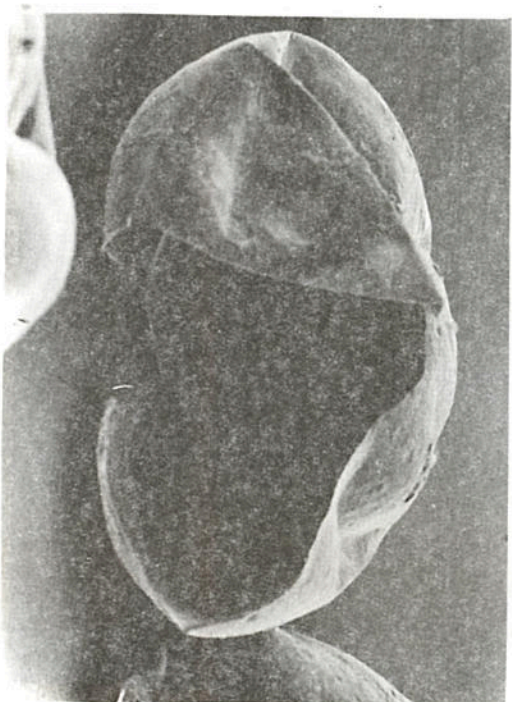
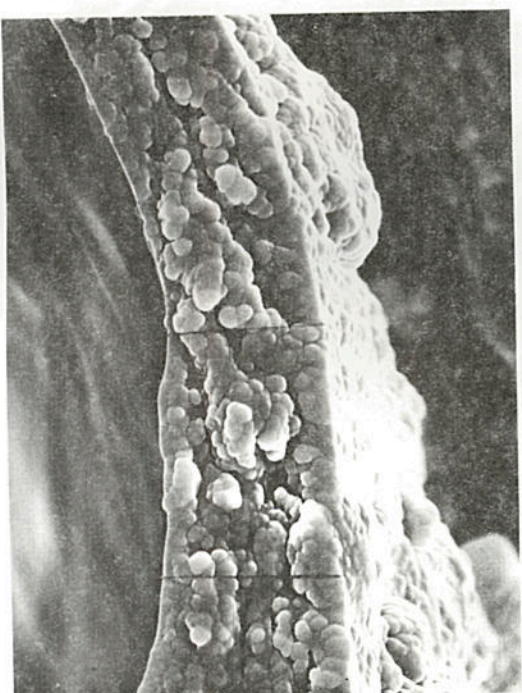


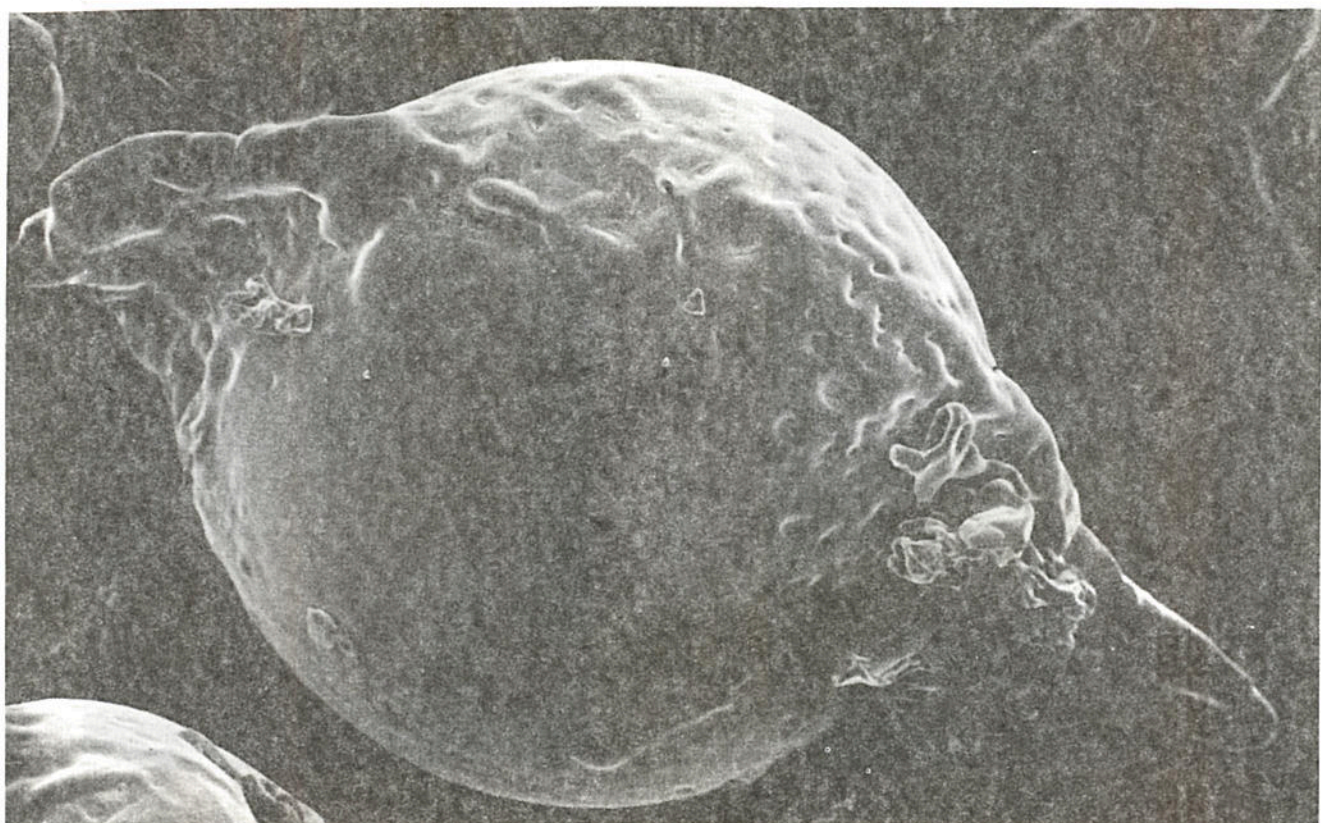
FOTO 6 - ESPESSURA DE PAREDE - FRAÇÃO 315  $\mu$ m



FOTO 7 - ESPESSURA DE PAREDE - FRAÇÃO 315  $\mu$ m







# Abstract

Interfacial coacervation technique in an aqueous environment was applied to encapsulate Propetamphos (OP-ester, insecticide, Sandoz) as a model substance. The objective was to reduce the release rate of the active in water and to study possible applications of this method for OP-esters, such as for seed treatment. The method was realized with 1% solutions of gelatine and gum arabic at 50°C and pH 4.1. Adding 100 g of the active while agitating, for coacervation to occur, the solution was allowed to cool down to 25°C and then to 10°C adding glutaric aldehyde for cross-linking. Slurry fractions of 40, 80 and 150  $\mu$ m were isolated and the release rate was determined in water (pH 7) by GC. Compared to a standard EC formulation a release reduction by a factor 9 for the 40  $\mu$ m fraction, 13 for the 80  $\mu$ m fraction and 17 for the 150  $\mu$ m fraction was observed. A relation between capsule loading and wall diameter as a function of capsule size was established. The technique is interesting and applicable other than for seed coating may be found. The process gives unsufficient results working with particle size below 40  $\mu$ m. At this range suitable for pulverization release rate increases rapidly and the process becomes ineffective. However toxicity may be reduced and the formulation can be regarded being safe an non-toxic for end users.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 01 ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL, v. 8, n. 16, p. 556-567, 1975.
- 02 CHEM. RUNDSCHAU, v. 26, n. 11, p. 19-21, 1973.
- 03 CHEMISTRY AND INDUSTRY, London, v. 6, p. 934-946, Oct. 1973.
- 04 JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY, v. 20, p. 528-538, 1928.
- 05 JOURNAL OF COLLOID AND INTERFACE SCIENCE, v. 24, p. 29-40, 1967.
- 06 JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES OF THE UNITED ARAB REPUBLIC, v. 62, n. 3, p. 452-455, 1973.
- 07 ENCYCLOPEDIA of chem. techn. 2. ed. v. 13 p. 436-456.
- 08 JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES OF THE UNITED ARAB REPUBLIC, v. 59, n. 10, p. 1367-1376, 1970.
- 09 VERFAHRENSTECHNIK, v. 6, n. 12, p. 409-414, 1972.
- 10 KONDO, T. Microencapsulation and properties. New York : New York Press.
- 11 CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, Tokyo, v. 27, n. 12, p. 3054-3060, 1979.
- 12 JOURNAL OF COLLOID AND INTERFACE SCIENCE, v. 44, n. 1, p. 133-141, 1973.

- 13 US PAT. SPECIFICATION 1, 483, 832, 1975.
- 14 ENZYKLOPAEDIE Ullmann. 4. ed. Band 12.
- 15 JOURNAL OF COLLOID AND INTERFACE SCIENCE, v. 17, n. 4, p. 673-680, 1968.
- 16 KOLLOID ZEITUNG, v. 43, p. 103, 1945.
- 17 ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS, v. 126, p. 16-26, 1968.
- 18 BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL ACTA, v. 168, p. 341-352, 1968.
- 19 HISTOCHEMICAL JOURNAL, v. 2, p. 137-150, 1970.
- 20 ACTA PHARMACEUTICA TECHNOLOGICA, v. 7, p. 189-192, 1979.
- 21 JOURNAL OF IRREPROD. RESULTS, v. 914, p. 227, 1957.
- 22 KOLLOID ZEITUNG, v. 50, p. 39, 1930.

Mig  
Par  
B.

I II

aumf  
tudc  
cunc  
\*Alu  
Pes