

INFLUENCIA DEL EMULGENTE EN LAS CARACTERÍSTICAS DE MICROCÁPSULAS OBTENIDAS POR POLIMERIZACIÓN INTERFACIAL

Isabel Patricia Rivas Esteban, M^a Esther Gil Alegre y Ana Isabel Torres Suárez

Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

Introducción

Dentro de las diferentes técnicas de microencapsulación, la que a priori presenta mayores ventajas para la obtención de microcápsulas de insecticidas es la polimerización interfacial. Esta técnica da lugar a rendimientos de encapsulación muy elevados (de más del 90%) y origina microcápsulas con cubiertas no biodegradables, aumentando así la persistencia en el ambiente del insecticida, lo que evita la necesidad de aplicaciones repetidas; mientras que la toxicidad asociada al insecticida se encuentra sensiblemente disminuida al encontrarse éste confinado en el interior de una cubierta resistente al agua, a los jugos digestivos, etc., que impide su contacto directo con piel y mucosas así como su disolución en el agua. La eficacia del insecticida estaría garantizada al romper, los insectos con sus mandíbulas, las microcápsulas y quedar libre el tóxico (1).

En esta técnica, el polímero que constituye la cubierta de las microcápsulas se forma a partir de dos monómeros: un cloruro de ácido difuncional o un diisocianato y una diamina o un diol, localizados en fases separadas (una fase acuosa y una fase orgánica) y que reaccionan en la interfaz de ambas fases, en el momento de la microencapsulación. Normalmente el activo a encapsular se localiza en la fase orgánica. El polímero formado dependerá de la naturaleza de los monómeros utilizados (tabla 1). La reacción de polimerización cesa cuando todo el ácido ha reaccionado. Habitualmente se añade un álcali a

la fase externa de la emulsión para recoger las moléculas de clorhídrico que se van formando como consecuencia de la reacción de polimerización (2,3).

Tabla 1. Reactivos de la polimerización interfacial.

Monómero fase oleosa	Monómero fase acuosa	Polímero
Cloruro de diácido	Diamina	Poliamida
Cloruro de diácido	Poliol	Poliéster
Diisocianato	Diamina	Poliurea
diisocianato	Poliol	Poliuretano

La microencapsulación, por lo tanto, tiene lugar en dos fases:

- Emulsificación: se forma una emulsión O/A a partir de una fase oleosa que contiene la sustancia activa y el diácido o diisocianato disueltos en un disolvente orgánico, y una fase acuosa que contiene un emulsificante.
- Polimerización: se produce como consecuencia de la incorporación de la diamina o el diol a la emulsión. Estos difunden hacia la fase interna orgánica y en la interfaz reaccionan con el diácido o el diisocianato dando lugar a la estructura polimérica que precipita englobando las gotículas de la fase interna.

El objetivo de este trabajo es determinar la influencia del tipo y la concentración de emulgente en la formación de una emulsión estable, primera etapa para la microencapsulación eficaz del insecticida cipermetrina; y en las características de las microcápsulas formadas tras la reacción de polimerización.

Se desean obtener microcápsulas con un tamaño medio de 50 µm (fácilmente atomizadas con un equipo de fumigación convencional) y mayores de 20µm (para disminuir el riesgo de toxicidad por inhalación y el esparcimiento descontrolado por el viento durante la aplicación).

Materiales y Métodos

- Principio activo: Cipermetrina High-Cis, proporcionada por Novartis, Sanidad Animal.
- Monómeros reactivos formadores de cubierta, ambos obtenidos a través de Aldrich Chem, Co.
 - Toluen-2,4-diisocianato (TDI)
 - Dietilentriamina (DETA)
- Emulsificantes: Se utilizan Tween 80 y Span 20, fabricados por Merck, en mezclas en las proporciones adecuadas para conseguir emulsificantes de HLB=10, HLB=12 y HLB=15.
- Disolventes orgánicos: Ciclohexano y Ac eite de Parafina. Ambos con calidad para análisis.

1.- Elaboración de diagramas de fases ternarios:
 Se pretende determinar la concentración de emulsificante y el HLB mas adecuado para la formación de la emulsión oleo-acuosa necesaria en la elaboración de las microcápsulas de poliurea. Se realizarán diagramas de fases ternarios en los que se variará la concentración de emulsificante, fase oleosa y fase acuosa y se determinará la zona en la que la proporción de los tres componentes es adecuada para la obtención de una emulsión O/A estable.

La emulsión se lleva a cabo mediante agitación continua de la fase acuosa a la que se añadirá en primer lugar el emulsificante, y una vez disuelto éste, la fase oleosa.

Los tres elementos que constituyen el diagrama de fases son:

- Agua destilada como fase acuosa.
- Emulsificante: Se estudiarán tres tipos de emulsificantes, HLB=10, HLB=12 y HLB=15.
- Fase oleosa: Se utilizarán dos tipos de fase oleosa, una formada por una mezcla ciclohexano:parafina (1/1), y otra en la que se incluye en esta mezcla una cantidad

constante de monómero formador del cubierta TDI.

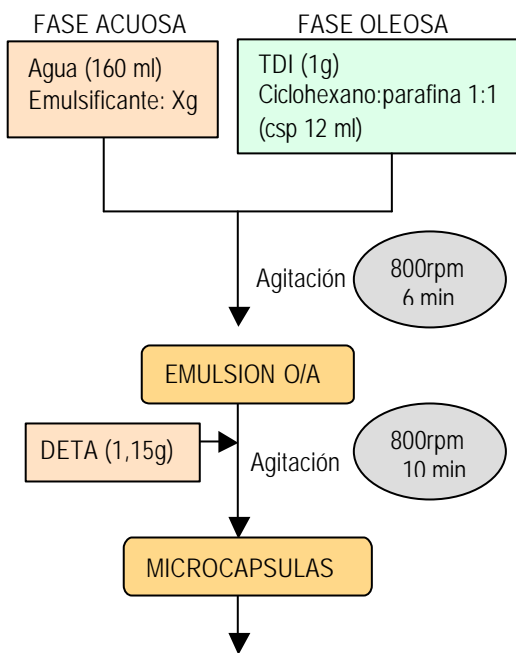
Tras la agitación el sistema formado se observa al microscopio y se determina el signo de la emulsión mediante el método de la gota y del colorante.

2.- Elaboración de microcápsulas:

Se pretende determinar la influencia del tipo y de la cantidad de emulsificante incluida en la formulación sobre las características de las microcápsulas obtenidas. Para ello se elaboran microcápsulas utilizando concentraciones de 0,5%; 1,0%; 1,5% y 2,0% de cada uno de los emulsificantes objetos del estudio (HLB=10, HLB=12 y HLB=15).

El protocolo de microencapsulación utilizado se describe en la figura 1 (4). En la fase de emulsificación se formará una emulsión oleo-acuosa (O/A) por agitación mecánica durante 6 minutos, a partir de una solución acuosa de emulsificante, y una fase oleosa formada por TDI disuelto en una mezcla de Ciclohexano/Parafina (1/1). En la fase de polimerización se añade DETA manteniendo la agitación mecánica durante 10 minutos.

Una vez obtenidas las microcápsulas, se recolectan por filtración, se lavan con agua y se caracterizan.



Aislamiento, lavado, caracterización

Figura 1. Protocolo de microencapsulación.

Una vez definido el tipo y la cantidad de emulsificante se elaboran microcápsulas cargadas, incorporando 1g de cipermetrina en la fase oleosa de la emulsión.

emulsión, con respecto a las emulsiones realizadas sin monómero formador de cubierta. En el estudio microscópico de las emulsiones se observa que se trata de emulsiones simples.

3.- Caracterización de las microcápsulas:

La caracterización de las microcápsulas se lleva a cabo mediante la observación de la morfología de las mismas por microscopía óptica, el estudio de la distribución de tamaños por Difracción de Rayo Láser, y la cuantificación del principio activo por HPLC (5).

Con los tres tipos de emulgentes y a las concentraciones estudiadas se obtuvieron microcápsulas que, observadas al microscopio, se presentaban aisladas, de forma esférica y superficie regular. En la figura 3 se refleja el tamaño medio de estas microcápsulas. No se detecta relación significativa entre el tamaño de las microcápsulas y la concentración de emulsificante, cuando se utilizan emulsificantes de HLB=10 y HLB=15. Sin embargo, con el emulsificante de HLB=12 se observa una relación lineal inversa entre la concentración de emulgentes y el tamaño de las microcápsulas obtenidas.

Resultados y Discusión

Los diagramas de fases ternarios (Figura 2) demuestran que se consiguen emulsiones estables de tipo O/A utilizando menores cantidades de emulsificante, cuando se utiliza la mezcla de emulgentes de HLB=12. Se observa además, una disminución en el área del diagrama correspondiente a formación de emulsiones estables al incluir el monómero formador de cubierta en la fase oleosa de la

A la vista de estos resultados se procede a la elaboración de microcápsulas con cipermetrina, utilizando la mezcla de emulsificantes de HLB=12 a una concentración del 2%.

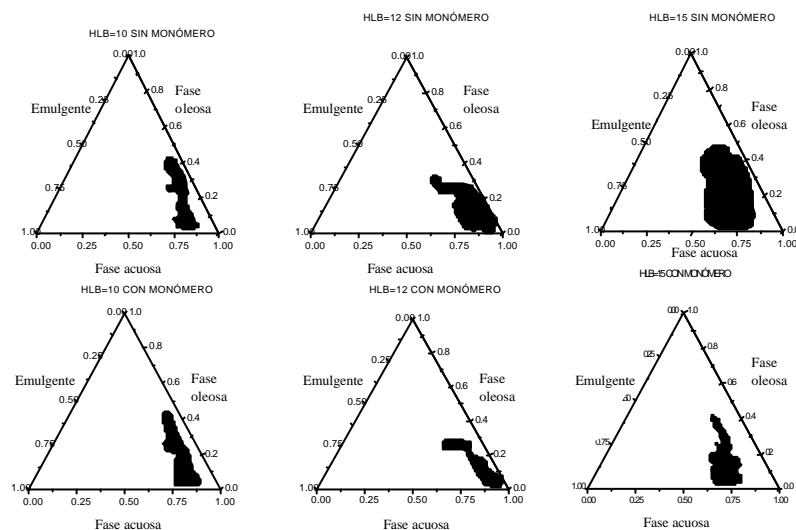


Figura 2. Diagramas de fases ternarios para la formación de emulsiones O/A.

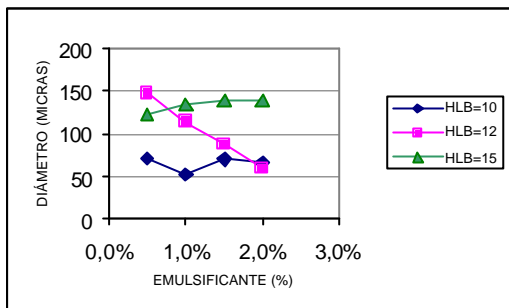


Figura 3. Variación del tamaño de partícula con relación al porcentaje de emulsificante utilizado.

Se obtienen microcápsulas con un tamaño medio de 55 μm y una desviación estándar de 34 μm . La carga en activo es de 8,11 mg%, y supone una eficacia del procedimiento de microencapsulación superior al 98%. En la fotografía de la figura 3 se pueden observar estas microcápsulas con el activo, de color amarillento, en su interior.



Figura 3. Microcápsulas de cipermetrina.

Bibliografía

1. Herbert B. Scher, *Controlled-Release Delivery Systems for Pesticides*, Marcel Dekker, Nueva York, 1999.
2. Herbert B. Scher, Marius Rodson and Kuo-Shin Lee, *Pesticide Science*, 54, 394, (1998).
3. A.M. Pensé, C. Vauthier, F. Puisieux and J.B. Benoit, *International Journal of Pharmaceutics*, 81, 111 (1992).
4. N. Yan, P. Ni and M. Zhang, *Journal of Microencapsulation*, 10, 375, (1993).
5. U.S. Environmental Protection Agency. Method 1660. The Determination of Pyrethroids in Municipal and Industrial Wastewater, Washington D.C.

Autor de Contacto:

Isabel Patricia Rivas Esteban

Galaaaa@farm.ucm.es

Universidad Complutense de Madrid.

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. 28040-Madrid.

Tfno: 913941735

Fax: 913941736