

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Instituto de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

**Obtenção e caracterização de formulações de
liberação controlada de atrazina e avaliação dos
perfis de liberação**

Mauro Mozael Hirsch

Dissertação para obtenção do título de Mestre em Química

Porto Alegre, maio de 2011.

A presente dissertação foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre março de 2009 e abril de 2011, no Instituto de Química e na Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação da Professora Doutora Deborah Pinheiro Dick. A dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Química pela seguinte banca examinadora:

Comissão Examinadora:

Profa. Dra. Adriana Raffin Pohlmann

Prof. Dr. João Henrique Zimnoch dos Santos

Profa. Dra. Renata Platchek Raffin

Profa. Dr. Deborah Pinheiro Dick
Orientador

Mauro Mozael Hirsch
Mestrando

Agradecimentos

À Professora Deborah Pinheiro Dick pela orientação, confiança, dedicação e amizade durante os anos de Iniciação Científica e Mestrado;

Aos Professores João Henrique Zimnoch dos Santos, Adriana Raffin Pohlmann, Sílvia Stanisçuaski Guterres e Ranata Platchek Raffin pelas importantes colaborações no decorrer deste trabalho, no exame de qualificação e na defesa da dissertação;

Ao Professor Paulo Brenner pela realização das análises elementares;

Ao aluno Allan dos Santos Polidoro pela realização das análises de DSC;

Ao Professor Roberto de Souza por possibilitar as análises de TGA em equipamento sob sua coordenação;

Ao professor Cláudio Radtke pelas análises e pelo auxílio na interpretação dos dados de XPS;

À técnica Fabiana Grosser pela realização das análises de infravermelho;

Aos professores Maria do Carmo Peralba e Aloir Merlo por possibilitar as análises de cromatográficas em equipamento sob sua coordenação;

Ao técnico Mauro Dartora pela realização das análises cromatográficas;

Aos integrantes do Laboratório 405 da Faculdade de Farmácia Manuel Ortiz, Letícia Colomé e Gabriela Garrastazu pelo auxílio nas secagens no spray dryer;

Aos alunos Noé Fonseca, Mariana Bianchin e Julia Scherer Santos pela realização das análises por difratometria de laser;

Às alunas de Iniciação Científica Lízia Brack e Mariana Kanaan pelo auxílio nos trabalhos em laboratório;

Aos amigos e colegas de laboratório K-104b pelas horas de convívio, pela amizade e por toda ajuda prestada;

Ao CNPq pela bolsa de mestrado;

A todos os amigos e colegas por todo apoio e momentos de descontração durante o período do mestrado;

À minha mãe, meus irmãos e todos meus familiares pelo apoio incondicional e carinho em todos os momentos.

Sumário Geral

Agradecimentos	II
Sumário Geral	III
Sumário de Figuras.....	V
Sumário de Tabelas	VII
Resumo.....	IX
Abstract	X
1. Introdução.....	1
2.Revisão Bibliográfica	3
2.1 Uso de herbicidas	3
2.2 Atrazina	4
2.3 Formulações de pesticidas.....	5
2.4 Método sol-gel e matrizes de sílica.....	7
2.5 Derivados de celulose e método de secagem por aspersão	9
3. Parte Experimental	12
3.1. Obtenção das formulações	12
3.1.1.Síntese das formulações sólidas em matriz inorgânica	12
3.1.2.Preparação das formulações sólidas em matriz orgânica.....	13
3.2 Análise elementar, cálculo do teor, eficiência de encapsulação e rendimento das formulações	14
3.3 Cromatografia Gasosa com Detector de Espectrometria de Massas.....	15
3.4 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier.	15
3.5 Espectroscopia Fotoelétrica de Raios-X.....	16
3.6 Análise Termogravimétrica.....	16
3.7 Calorimetria Diferencial de Varredura	16
3.8 Microscopia Eletrônica de Varredura	17
3.9 Difractometria de Laser.....	17
3.10 Testes de liberação de atrazina em meio aquoso.....	17
4. Resultados e Discussão	19

4.1 Formulações sólidas em matriz inorgânica.....	19
4.2 Formulações sólidas em matriz orgânica	39
5. Conclusões.....	50
6.Referências Bibliográficas	51
7.Apêndices	60

Sumário de Figuras

Figura 1: Estrutura molecular da ATZ.	4
Figura 2: Estrutura química da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), onde R = -H, -CH ₃ ou CH ₂ CH(OH)CH ₃)	10
Figura 3: Cromatograma da amostra de ATZ extraída da formulação A2E10-16 (a) e o espectro de massas do sinal cromatográfico referente à ATZ (b)..Erro! Indicador não definido.	
Figura 4: Termogramas de TGA do produto técnico (a), de um xerogel puro (b), e de formulações de ATZ em matriz inorgânica com proporção ATZ:TEOS 1:16 (c) e 1:8 (d).....	12
Figura 5: Espectro de infravermelho da ATZ grau técnico.....	24
Figura 6: Espectros de infravermelho das formulações de ATZ em matriz inorgânica: A2E5 (a), A2E10 (b), A4E5 (c) e A4E10 (d).....	25
Figura 7: Espectros de XPS do produto técnico (a) e das formulações em matriz de sílica A2E10-16 e A4E5-8 (b).	26
Figura 8: Micrografias de MEV do produto técnico (a) e do produto comercial (b) e os espectros de EDS dos pontos indicados	27
Figura 9: Micrografias de MEV das formulações em matriz inorgânica sem ATZ (a-d), e com as proporções ATZ:TEOS 1:16 (e-h) e 1:8 (i-l)	28
Figura 10: Micrografia de MEV da formulação A2E5-8 (a) e espectros de EDS do ponto 1 (b) e do ponto 2 (c) indicados.....	29
Figura 11: Termogramas de DSC do produto técnico e das formulações de ATZ em matriz inorgânica: A2E5 (a), A2E10 (b), A4E5 (c) e A4E10 (d).....	32
Figura 12: Proporção de ATZ liberada em função do tempo da ATZ técnica e comercial das formulações com proporção ATZ:TEOS 1:16.....	34
Figura 13: Proporção de ATZ liberada em função do tempo da ATZ técnica e comercial das formulações com proporção ATZ:TEOS 1:8.	35
Figura 14: Cromatograma da amostra de ATZ extraída da formulação MP-1/2 (a) e espectros de massas do sinal cromatográfico referente à ATZ (b).....	39
Figura 15: Espectros de infravermelho do produto técnico e das formulações de ATZ em matriz orgânica	40

Figura 16: Micrografias de MEV das formulações branco, secas a partir de uma solução de HPMC 0,50% (a-c), e das formulações de ATZ com as proporções ATZ:HPMC 1:2 (d-f) e 1:1 (g-i).....	41
Figura 17: Micrografia de MEV da formulação MP-1/2 (a) e espectros de EDS do ponto 1 (b) e do ponto 2 (c) indicados.....	42
Figura 18: Termogramas de TGA do produto técnico (a), d HPMC puro (b), e de formulações de ATZ em matriz orgânica com proporção ATZ:HPMC de 1:2 (c) e 1:1 (d)....	44
Figura 19: Termogramas de DSC do produto técnico e das formulações de ATZ em matriz orgânica	46
Figura 20: Proporção de ATZ liberada em função do tempo dos produtos técnico e comercial e das formulações com proporção ATZ:HPMC 1:2 e 1:1	47

Sumário de Tabelas

Tabela 1: Quantidades adicionadas dos reagentes na síntese das formulações sólidas de ATZ pelo método sol-gel.....	13
Tabela 2: Modelos matemáticos de cinética de liberação de ATZ nas formulações, do produto comercial e do produto técnico.	18
Tabela 3: Teores de C, N e de ATZ nas formulações em matriz inorgânica, do produto comercial e do produto técnico e eficiência de encapsulação de ATZ nas formulações.....	19
Tabela 4: Massa final das formulações, quantidade teórica de SiO ₂ e de TEOS e rendimento molar das sínteses.....	20
Tabela 5: Perda de massa das formulações em matriz inorgânica determinadas por análise termogravimétrica em temperatura inferior a 105°C e em temperaturas entre 105 e 275°C ...	23
Tabela 6: Diâmetro volumétrico médio (d _{4,3}) e distribuição de tamanho de partícula (SPAN) do produto técnico e das formulações sólidas em matriz inorgânica	31
Tabela 7: Temperaturas e variação de entalpia de fusão de ATZ nas formulações sólidas em matriz inorgânica	33
Tabela 8: Constante cinética (a), expoente de liberação (n) e coeficientes de correlação (r) do modelo de Korsmeyer-Peppas para a liberação de ATZ das formulações em matriz inorgânica e dos produtos comercial e técnico	36
Tabela 9: Coeficientes angulares dos modelos de cinética de ordem zero para a liberação de ATZ das formulações em matriz inorgânica, nos intervalos de 0 a 600 minutos (b ₁) e de 1440 a 1800 minutos (b ₂) e seus correspondentes coeficientes de correlação (r)	37
Tabela 10: Teores de C, N e ATZ nas formulações em matriz orgânica e eficiência de encapsulação	38
Tabela 11: Rendimento das formulações em matriz orgânica.....	39
Tabela 12: Diâmetro volumétrico médio (d _{4,3}) e distribuição de tamanho de partícula (SPAN) do produto técnico e das formulações sólidas em matriz orgânica	43
Tabela 13: Perdas de massa do produto técnico e das formulações de ATZ em matriz orgânica.	45
Tabela 14: Temperaturas e variação de entalpia de fusão de ATZ nas formulações sólidas em matriz orgânica.	46

Tabela 15: Constante cinética (a), expoente de liberação (n) e coeficientes de correlação (r) para a liberação de ATZ das formulações em matriz orgânica, segundo o modelo de Korsmeyer-Peppas.....**48**

Tabela 16: Coeficientes angulares dos modelos lineares de liberação de ATZ das formulações em matriz orgânica, nos intervalos de 0 a 600 minutos (b_1) e de 1440 a 1800 minutos (b_2)**49**

Resumo

A aplicação de atrazina (ATZ) associada a sistemas poliméricos pode representar uma alternativa para diminuir o impacto ambiental decorrente de sua aplicação e aumentar sua eficiência agrônômica. Visando avaliar a viabilidade da utilização futura destes sistemas associados em solos, foram preparadas formulações em dois diferentes tipos de matriz polimérica. As formulações em matriz inorgânica foram sintetizadas pelo método sol-gel. As formulações em matriz orgânica foram obtidas por solubilização com posterior secagem por aspersão. Foram avaliadas as características físico-químicas e os perfis de liberação de ATZ a partir das formulações. As formulações em matriz inorgânica apresentaram eficiências de encapsulação de ATZ entre 93 a 109 % e rendimento molar entre 97 e 107 %. As formulações em matriz orgânica apresentaram eficiências de encapsulação e rendimentos inferiores a 25 %, devido a perdas de herbicida durante o processo. A análise cromatográfica da ATZ extraída das formulações confirmou a presença de ATZ. O teor de umidade das formulações diminuiu com o aumento do teor de ATZ nas mesmas, o que pode estar relacionado com a baixa afinidade entre este herbicida e a água. O herbicida não apresentou ligação química com as matrizes testadas, porém a inserção do herbicida em matriz de sílica causou uma alteração na densidade eletrônica na molécula de ATZ. O número de cristais de ATZ livre e o diâmetro médio das partículas aumentam com a proporção água:TEOS e diminuíram com a proporção etanol:TEOS nas formulações em matriz inorgânica. A temperatura e a entalpia de fusão de ATZ aumentaram com a quantidade de ATZ nas formulações devido à ocorrência de maior número de cristais de ATZ. A cinética de liberação de ATZ nas formulações seguiu o modelo de Korsmeyer-Peppas e indicou a ocorrência simultânea de difusão e de erosão no processo. Entre as formulações preparadas, aquelas com maior teor de ATZ parecem ser as mais adequadas para emprego no campo devido a sua taxa de liberação mais lenta.

Abstract

The application of atrazine (ATZ) associated to polymeric systems may represent an alternative to reduce the environmental impact caused by the widespread application of this herbicide and simultaneously to increase the agronomic efficiency. Aiming the use of these particulated systems in soils, formulations were prepared by two different types of polymeric matrix. The formulations in inorganic matrix were prepared by the sol gel method, while formulations in organic matrix were obtained by spray drying. The physico-chemical characteristics were evaluated and the release profiles of ATZ were measured. The inorganic matrix formulations presented encapsulation efficiency between 93 and 109 % and molar yield between 97 and 107 %. The organic matrix formulations presented encapsulation efficiency and yield less than 25 %, due to the loss of herbicide during the process. The presence of ATZ in the formulations was confirmed by chromatographic analysis. The water content of the formulations decreased with the increase of ATZ content, and that can be attributed to the low affinity between the herbicide and water. No chemical interaction between the herbicide and the matrix was observed. Nevertheless, the insertion of the herbicide in silica matrix caused an alteration in the electronic density of ATZ. The number of ATZ free crystals and the mean diameter of the particles increased with the increase of the water:TEOS proportion and decreased with the ethanol:TEOS proportion in the inorganic matrix formulations. The temperature and the melting enthalpy of ATZ increased with the ATZ content in the formulations due to the greater amount of isolated ATZ crystals. The release kinetics of ATZ from the formulations followed the Korsmeyer-Peppas model, and indicated that both diffusion and erosion acted on the release process. Among the formulations, those with the greater content of ATZ seemed to be the most adequate due to their slower release rate.

1. INTRODUÇÃO

Devido ao fato de as plantas constituírem a fonte primária de alimento no mundo, nas últimas quatro décadas houve uma crescente busca pelo aumento da produtividade agrícola em virtude do crescimento demográfico. Esse aumento tem sido alcançado devido à mecanização agrícola e ao intensivo uso de fertilizantes e pesticidas. Os benefícios obtidos por meio dessas técnicas de manejo agrícola são incontestáveis. No entanto, o intenso uso de pesticidas tem acarretado problemas ambientais e de saúde pública. Nesse sentido, o desenvolvimento de novas formulações de pesticidas que sejam simultaneamente efetivas e seguras para os trabalhadores e o ambiente torna-se importante.

Formulações de liberação controlada de pesticidas têm sido objeto de pesquisas nas últimas décadas. A técnica de microencapsulação, utilizada em diversos setores da indústria, consiste num processo onde pequenas partículas de um ingrediente ativo são revestidas por um filme contínuo de material polimérico, resultando em micropartículas com propriedades diversas. A microencapsulação de pesticidas torna o produto mais eficaz, pois minimiza as perdas do agrotóxico por degradação, evaporação e lixiviação, além de diminuir sua retenção pela matriz do solo. Desta forma, pode ocorrer um aumento da eficiência do ingrediente ativo por unidade de área de aplicação e, eventualmente, um período de ação mais prolongado, em comparação ao produto na forma convencional. A utilização de pesticidas encapsulados também pode reduzir o risco de intoxicação por parte do usuário, pois a exposição ao agrotóxico é minimizada durante o seu manuseio.

O objetivo geral deste trabalho foi determinar condições de obtenção de formulações de liberação controlada de atrazina (ATZ) que apresentem simultaneamente uma elevada dispersão do herbicida, elevado rendimento de síntese e eficiência no controle da liberação do herbicida em meio aquoso. Para tal, foram preparadas e caracterizadas uma série de formulações de ATZ por dois diferentes métodos de síntese e de secagem, utilizando-se duas diferentes matrizes, uma de natureza orgânica e outra de natureza inorgânica.

Os objetivos específicos deste trabalho foram:

- Testar dois diferentes tipos de matriz, uma de natureza orgânica e outra inorgânica, como sistemas de liberação controlada de ATZ;
- Investigar a influência da quantidade de água, etanol e atrazina (ATZ) nas propriedades físicas e químicas das formulações em matriz inorgânica e nos perfis de liberação de ATZ em meio aquoso;
- Avaliar as características físico-químicas das formulações obtidas, empregando-se técnicas de análise elementar (CHN), cromatografia gasosa com detector de espectrometria de massas (GC-MS), análise termogravimétrica (TGA), espectroscopia de infravermelho (FTIR), espectroscopia fotoelétrica de raios-X (XPS), calorimetria diferencial de varredura (DSC), difração de laser e microscopia eletrônica de varredura (MEV).
- Avaliar a cinética de liberação do ativo a partir das formulações e determinar o modelo matemático que melhor se ajuste aos dados experimentais e estabelecer a cinética de liberação das formulações de ATZ, tendo-se como comparação o comportamento da ATZ grau técnico e do produto comercial.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Uso de herbicidas.

Plantas daninhas são definidas como plantas que se desenvolvem em ambientes indesejáveis, podendo crescer e se reproduzir junto com as plantas cultivadas, competindo com as mesmas por água, nutrientes, luz e espaço para se desenvolver. O desenvolvimento desse tipo de praga acaba se tornando um sério problema ambiental, econômico e social, uma vez que reduz a produção das lavouras, aumentando seu custo de produção. Estima-se que, a nível global, a ação das plantas daninhas leve a uma redução na produção das culturas na ordem de 10-15 %, podendo chegar a 90 % em casos extremos ¹.

Para minimizar essas perdas, vem-se utilizando técnicas de manejo do solo que empregam alta mecanização agrícola e uso intensivo de fertilizantes e pesticidas no controle das plantas daninhas ². Os herbicidas constituem a classe mais importante no controle de pragas existentes na lavoura, e se caracterizam como substâncias químicas naturais ou sintéticas que possuem a finalidade de controlar plantas daninhas que se desenvolvem concomitantemente com as culturas. Uma vez aplicado na lavoura, parte do herbicida realiza sua função de combater as pragas, porém grande parcela pode permanecer no ambiente por um longo tempo ^{3, 4, 5}. Dependendo das características do herbicida e do meio onde o mesmo se encontra, ele pode ser transportado no perfil do solo, atingindo o lençol freático, contaminando rios, lagos e fontes de águas que são utilizadas no consumo humano ^{6, 7, 8}. A persistência e/ou transporte de um produto envolve mecanismos potenciais como a volatilização, degradação, lixiviação, escoamento superficial e adsorção ^{9, 10, 11}.

O efeito ótimo de um herbicida no solo se verifica quando este permanece ativo durante o período crítico da cultura e, após, sofre decomposição tornando-se inativo no meio. No entanto, estudos indicam que uma grande quantidade dos herbicidas aplicados na agricultura não atinge seu alvo específico, podendo se mover para diferentes compartimentos ambientais, tais como solo e águas superficiais e subterrâneas ^{6, 12}. Estudos de monitoramento de herbicidas têm confirmado a contaminação de reservatórios, lagos, riachos e rios ^{8, 12, 13}. Estima-se que nos Estados Unidos existam cerca de 300.000 locais de solo e água contaminados perigosamente com pesticidas agrícolas, sendo necessários, aproximadamente, US\$ 9 bilhões anuais para a remediação dessas áreas ^{14, 15}.

O Brasil passou à liderança mundial no mercado de agrotóxicos em 2008, superando os Estados Unidos. Esse setor da indústria movimentou em 2008 US\$ 7,1 bilhões no Brasil, contra US\$ 6,6 bilhões dos norte-americanos ¹⁶. Apesar do grande volume de recursos movimentados pela indústria no mercado brasileiro, o consumo por hectare ainda é pequeno em relação a outros países, sendo aplicados 3,2 kg/ha ¹.

2.2. Atrazina

A atrazina (ATZ) é um herbicida triazínico cujo nome oficial é 2-cloro-4-etilamino-6-isopropilamino-s-triazina (C₈H₁₄ClN₅) (Figura 1).

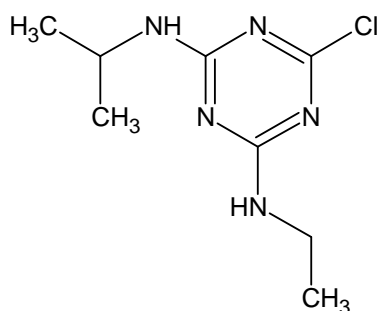


Figura 1. Estrutura molecular da ATZ.

Trata-se de um herbicida seletivo empregado na agricultura desde os anos 50 do século passado, sendo o seu princípio ativo um dos mais usados no mundo. O produto pode ser aplicado em pré e pós-emergência no controle de plantas infestantes de diversas culturas agrícolas, destacando-se milho, sorgo e cana de açúcar ¹⁷.

Semelhante aos demais herbicidas triazínicos, a ATZ atua por inibição da fotossíntese, bloqueando o transporte de elétrons, levando à clorose (amarelecimento das folhas) e, conseqüentemente, à necrose dos tecidos. Nas espécies tolerantes à ATZ, como o milho, o herbicida é eficientemente metabolizado em formas não tóxicas ¹⁸.

Estudos com animais demonstraram que a ATZ pode provocar lesões oculares, respiratórias e outras alterações não-específicas de intensidade variável segundo o nível de exposição ¹⁹. Assim como outros herbicidas triazínicos, a ATZ foi classificada como desregulador hormonal e agente carcinogênico de classe C, com possíveis efeitos

carcinogênicos em humanos ^{20, 21, 22, 23}. Estudos em ratos demonstraram que o produto não apresenta efeitos mutagênicos nem teratogênicos.

Quanto aos riscos ao meio ambiente, a ATZ é um produto muito tóxico para organismos aquáticos, podendo se bioacumular e causar efeitos adversos por um longo período de tempo ^{21, 24}. No solo, a ATZ possui um tempo de meia-vida de 16 a 77 dias e apresenta mobilidade moderada, podendo alcançar corpos de água subterrâneos e superficiais, onde o tempo de meia-vida fica entre 10 a 105 dias.

A ATZ é um herbicida regulamentado desde os anos 90, tendo como limites máximos estabelecidos para a sua detecção em águas de consumo, 3,0 µg/l nos Estados Unidos ¹⁵, 0,1 µg/l na União Européia ²⁵ e 2,0 µg L⁻¹ no Brasil ²⁶. Na Europa, a detecção de ATZ em águas de consumo em níveis superiores aos limites máximos fez com que a utilização deste herbicida fosse proibida em alguns países, como é o caso da França, Dinamarca, Finlândia, Alemanha, Áustria e Itália. Em consequência de uma reavaliação dos riscos ecotoxicológicos, o Conselho da União Européia revogou a autorização das formulações fitofarmacêuticas que contêm ATZ ²⁷. Esta decisão deveu-se ao fato de existir um risco de contaminação das águas subterrâneas com ATZ, e produtos da sua degradação, em concentrações que excedem os 0,1 µg/l.

2.3. Formulações de pesticidas

Quando aplicados na lavoura em sistemas de plantio direto, os pesticidas podem permanecer sobre a palha de cobertura, remanescente de culturas anteriores, e/ou serem transferidos para o solo, podendo reagir com os componentes orgânicos e inorgânicos ^{12, 28}. Isto afeta não apenas sua eficácia agrônômica no controle das pragas como também seus processos de dissipação no ambiente. Portanto, a forma como os pesticidas são aplicados na lavoura tem sido alvo de diversos estudos nas últimas décadas. Normalmente, eles são aplicados em altas doses de forma a não ser necessária sua reaplicação por um determinado período, e ao mesmo tempo poder alcançar seu objetivo de controlar as pragas. Esse tipo de ação, além de não ser economicamente favorável, resulta em efeitos colaterais indesejados ao ambiente.

Conseqüentemente, tem-se dado atenção a métodos de aplicação onde os herbicidas sejam liberados continuamente por um extenso período de tempo e de uma maneira

controlada. Portanto, a aplicação de herbicidas associados a sistemas carreadores de liberação controlada pode representar uma alternativa para diminuir o impacto ambiental causado pela intensa utilização dos mesmos na agricultura, na medida em que a interação entre a matriz do solo e pesticida é diminuída.

A melhoria no desenvolvimento de sistemas de liberação modificada de pesticidas depende essencialmente da seleção de um agente apropriado capaz de controlar a liberação deste pesticida, sustentar a ação agrônômica ao longo do tempo e não ocasionar prejuízos ao solo e à água. Dentro das várias opções, os polímeros são agentes versáteis e promissores para exercer tal função. A incorporação de pesticidas em agentes poliméricos resulta em produtos com alta eficiência biológica, fácil manuseio, custo reduzido e menores riscos à saúde humana e ao ambiente.

Formulações de liberação controlada de pesticidas têm sido obtidas desde a década de 70. O primeiro produto comercializado foi o Penncap-M, que consistia numa formulação do inseticida metil paration suportado num sistema polimérico reticulado poliamina/poliuréia²⁹. Posteriormente, outros sistemas poliméricos foram sendo utilizados com o objetivo de servir de suporte para diversos tipos de pesticidas.

O amido é uma eficiente matriz que pode ser utilizado como suporte em formulações de liberação controlada de ingredientes ativos sólidos ou líquidos³⁰. Formulações baseadas em amido têm sido amplamente utilizadas com o objetivo de controlar a liberação de herbicidas como atrazina, alaclor e metolaclor³¹. Além do amido, outros tipos de matriz podem ser utilizados para obtenção de formulações de liberação controlada de herbicidas, entre eles estão polissacarídeos, tais como alguns derivados de celulosas, quitosana, ligninas e alginato, algumas proteínas, materiais lipofílicos e alguns polímeros sintéticos, tais como polivinil-álcool, poliaminas, poliésteres e poliacrilamidas³².

A lignina, macromolécula amorfa associada à celulose na parede celular das plantas terrestres, tem sido utilizado como sistema polimérico em formulações de liberação controlada de alguns herbicidas^{33, 34, 35}. Outro tipo de sistema polimérico utilizado no controle da liberação de herbicidas foram os hidrogéis de alginato. A eficiência deste tipo de formulação é baseada na capacidade do alginato formar géis após a adição de um cátion, que interage com os grupos carboxílicos do alginato³⁶. Para aumentar o controle no grau de liberação do herbicida, pode-se incorporar algum adsorvente aos géis de alginato, como

argilas, óxidos de alumínio, sílica e carvão ativado ^{37, 38, 39, 40, 41}. Formulações de liberação controlada de herbicidas baseadas em matrizes de argila apresentaram inibição no processo de lixiviação, com conseqüente redução dos níveis de contaminação de águas subterrâneas e aumento no controle de plantas daninhas ^{40, 42, 43, 44, 45}.

Na década de 80, com o objetivo de reduzir a contaminação de águas subterrâneas com atrazina devido aos processos de lixiviação, foi preparada uma formulação de liberação controlada deste herbicida, consistindo em sistemas granulares de ATZ suportada em amido ⁴⁶. Esse tipo de matriz apresentou uma inibição da lixiviação de atrazina em experimentos a campo, ao mesmo tempo em que manteve sua bioeficácia no combate às plantas invasoras ^{47, 48}. Além do amido, outros tipos de matriz foram utilizados como carreadores em sistemas de liberação controlada deste herbicida, como alginatos, argilas, sílica e alguns polímeros sintéticos biodegradáveis ^{39, 40, 49, 50, 51}.

2.4. Método sol-gel e matrizes de sílica

O método sol-gel consiste na síntese de matrizes inorgânicas através da formação de uma suspensão coloidal (sol) que através do processo de policondensação forma uma matriz sólida tridimensional (gel). Após a evaporação dos solventes sob condições não-críticas, obtém-se um material sólido denominado xerogel ⁵².

Geralmente o método sol-gel envolve a utilização de água e alcoxisilanos de baixo peso molecular, como tetraetilortossilicato (TEOS) e tetrametilortossilicato (TMOS), como precursores da sílica. O alcóxido hidrolisa com água com catálise ácida, neutra ou básica ^{52, 53, 54}. As reações dos alcóxissilanos podem ser expressas em duas etapas: hidrólise do alcóxido e policondensação. Como a água e os alcoxisilanos são imiscíveis entre si, um solvente que dissolva simultaneamente esses dois componentes deve ser utilizado. Geralmente é utilizado álcool como agente homogeneizador.

Os óxidos produzidos pelo processo sol-gel são utilizados em diversas aplicações, como revestimento e filmes finos em componentes óticos e eletrônicos, matrizes para catalisadores, filtros óticos e biosensores em diagnósticos ^{55, 56}. O processo sol-gel também tem sido muito utilizado como método de síntese de materiais carreadores, pois sendo realizado à temperatura ambiente, permite o aprisionamento de moléculas orgânicas sem degradação térmica. Diversas substâncias ativas, proteínas e até mesmo células vivas

podem ser aprisionadas através desse processo, sem perder sua atividade^{50, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64}.

O produto final do método sol-gel é um xerogel de estrutura porosa e amorfa contendo grupos hidroxil reativos, que podem se ligar covalentemente a grupos inorgânicos ligando-se à rede de sílica, os grupos orgânicos ligados à rede de óxido por ligações químicas estáveis mudam a estrutura interna por redução do grau de entrelaçamento. A quantidade de grupos silanol na superfície decresce modificando a reatividade química e elevando a hidrofobicidade⁶⁵.

Substâncias ativas de caráter alcalino são liberadas de maneira controlada quando suportadas em xerogéis, enquanto substâncias neutras ou ácidas são liberadas mais rapidamente. Isso ocorre devido a interações de grupos funcionais reativos, tais como hidroxil, carbonil e amino, com a superfície do xerogel⁶⁶. A quantidade desses grupos funcionais na substância ativa afeta a ligação e, conseqüentemente, a taxa de liberação da substância. Na síntese de formulações de liberação controlada de fármacos pelo método sol-gel, a introdução da substância ativa é feita por adição ao sistema, antes da policondensação. A quantidade de substância ativa que pode ser adicionada na fase sol depende da solubilidade da mesma⁶⁷.

Alguns fatores podem influenciar nas características finais desse tipo de formulação. A hidrólise do alcóxissilano geralmente é mais rápida e completa quando um catalisador é empregado. No entanto, a escolha do catalisador deve ser tal que não ocorra reação ou metabolização da substância ativa que se deseja incorporar na suspensão coloidal.

A quantidade de água adicionada também tem influência sobre a hidrólise do alcóxissilanos. Embora o aumento da razão molar água/alcóxissilano geralmente promova um aumento na velocidade da reação de hidrólise, um aumento excessivo na quantidade de água, mantendo constante a razão solvente/alcóxissilano, causa uma redução na concentração do silicato, acarretando numa diminuição nas velocidades de hidrólise e posterior policondensação e um conseqüente aumento no tempo de gelificação⁵². Além disso, se a substância ativa a ser incorporada na matriz for de natureza hidrofóbica, o excesso de água pode promover sua aglomeração e dificultar sua dispersão na estrutura do silicato.

Por sua vez, a quantidade de solvente adicionado para prevenir a separação água-alcoxisilano também influencia na velocidade de hidrólise e controla a concentração de silicato e água e subseqüentemente na cinética de gelificação. Se a substância ativa for solúvel neste solvente, o aumento na razão solvente/alcoxisilano poderá promover uma maior dispersão da substância ativa e conseqüentemente uma maior eficiência no controle da liberação da mesma, uma vez que diminui a quantidade não-incorporada na estrutura do silicato. No entanto, um excesso da quantidade de solvente também poderá resultar num aumento do tempo de formação do gel, uma vez que causa uma diminuição na concentração do silicato na suspensão coloidal ⁵².

2.5. Derivados de celulose e o método de secagem por aspersão

Os derivados da celulose apresentam ampla aplicação na indústria farmacêutica, como aglutinantes, no revestimento de comprimidos e, mais recentemente, como agentes moduladores da liberação na preparação de formulações de liberação prolongada ^{68, 69, 70}. Alguns derivados de celulose também são usados em formulações de liberação controlada de pesticidas. Embora seu uso não esteja tão desenvolvido quanto os derivados de amido e lignina, os derivados de celulose são materiais promissores para este tipo de formulação, uma vez que podem ser biodegradados via hidrólise pela enzima celulase, produzida por bactérias e fungos comumente encontrados no solo. A eficiência desse tipo de matriz em sistemas de liberação controlada de herbicidas foi investigada por alguns grupos de pesquisa, com destaque para etilcelulose (EC) e o aceto-butirato de celulose (ABC) ^{71, 72, 73}. Além de mostrarem-se eficientes no controle da liberação de alguns herbicidas, as formulações baseadas nesse tipo de matriz apresentaram uma redução na mobilidade dos herbicidas no solo, além de protegê-los contra a degradação no solo, resultando num aumento de sua atividade biológica se comparada às formulações convencionais ⁷⁴.

A hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) tem sido um dos derivados de celulose mais usados, desde o início da década de 60, como retardante da liberação de fármacos em formulações orais ⁷⁵. Esta ampla utilização de matrizes de HPMC deve-se à existência de grande variedade deste polímero, que se classifica de acordo com a sua viscosidade e a proporção entre os grupos substituintes (grupos metoxila e hidroxipropila). O grau de hidratação deste polímero hidrossolúvel depende das características físico-químicas, como

a massa molecular, o grau de substituição e a viscosidade. A fórmula estrutural está representada na Figura 2.

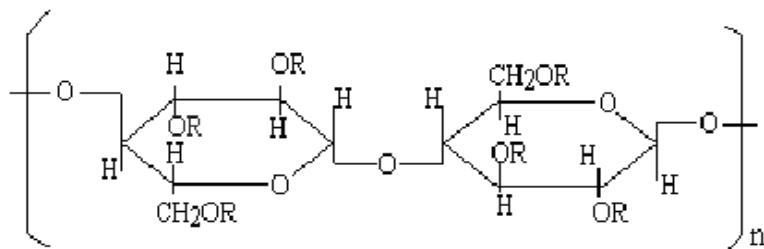


Figura 2. Estrutura química da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), onde R = -H, -CH₃ ou -CH₂CH(OH)CH₃).

Uma das características mais importantes deste polímero hidrofílico, no que se refere à sua aplicação em sistemas de liberação modificada, é a capacidade de intumescimento/relaxamento, a qual exerce efeito pronunciado na cinética de liberação da substância ativa incorporada ⁷⁶. A sua popularidade deve-se, também, a outras características, como a natureza não-tóxica e não-iônica do polímero (não apresentando problemas de incompatibilidade), a capacidade de incorporar elevadas quantidades de substâncias ativas, a simplicidade, a rapidez e a economia da tecnologia associada à sua preparação. Dos vários tipos de HPMC, os mais utilizados, para preparar sistemas matriciais de intumescimento são os que apresentam um alto grau de viscosidade. Apesar de suas inúmeras vantagens e de seu extensivo uso na área farmacêutica, não há relatos da utilização desse sistema polimérico em formulações de liberação controlada de pesticidas.

O método de secagem por aspersão é uma técnica de secagem amplamente utilizada nas indústrias química, alimentícia e farmacêutica para produzir pós, grânulos ou aglomerados a partir de uma fase líquida (solução, dispersão, suspensão ou emulsão). É uma técnica rápida e de uma única etapa, que consiste em realizar a aspersão da uma fase líquida numa câmara de secagem, onde entra em contato com um fluxo de ar quente, permitindo uma secagem rápida e a obtenção de um produto seco. No campo farmacêutico, essa técnica é utilizada para nebulizar uma fase líquida contendo o polímero e a substância ativa, formando micropartículas homogêneas para administração de fármacos ^{77, 78}. Como há eliminação total do solvente, pode-se utilizar a água para encapsular substâncias ativas

hidrossolúveis. Caso o polímero seja solúvel em soluções aquosas, não há necessidade de utilização de solventes orgânicos ⁷⁹. Nesse caso, é realizada uma dissolução simples do polímero em água para obtenção da fase líquida. Outra vantagem deste método é que ele pode ser considerado um processo de baixo custo e de fácil escalonamento.

Os pós obtidos geralmente possuem um caráter esférico e poroso, com uma baixa densidade bruta. Modificando alguns parâmetros no processo de secagem, é possível controlar algumas características dos pós, tais como morfologia, tamanho de partícula, porosidade, área superficial, umidade e teor de substância ativa encapsulada. Dentre esses parâmetros, destacam-se a velocidade de fluxo (alimentação do atomizador com a fase líquida contendo a substância ativa e o polímero), o diâmetro do orifício atomizador, temperatura de entrada e saída, pressão de ar comprimido e viscosidade da fase líquida ^{69, 80}.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Obtenção de formulações:

3.1.1. Síntese das formulações sólidas em matriz inorgânica:

A síntese das formulações sólidas em matriz inorgânica foi realizada segundo o método sol-gel com secagem por evaporação do solvente à temperatura ambiente⁵². Foram empregados os seguintes reagentes: tetraetil-orto-silicato (TEOS) - (*Acros Organics* 98 %) como agente precursor da sílica; água deionizada; fluoreto de sódio (NaF - Nuclear) como catalisador; atrazina 98,5%, gentilmente cedida pela Milênia e álcool etílico 99,5 % (Ecibra - grau PA) como solvente.

Ao total, foram sintetizadas 12 diferentes formulações (em triplicata), variando-se a quantidade relativa dos reagentes utilizados (Tabela 1). As formulações de ATZ em matriz inorgânica foram identificadas conforme a quantidade de água (A2 ou A4) e de etanol adicionados (E5 ou E10), e também conforme a razão ATZ:TEOS (1:16 ou 1:8).

A fase orgânica, contendo o precursor e o ativo, foi preparada em um béquer de vidro de 50 mL. Foram pesados 311 e 622 mg de ATZ para as proporções ATZ:TEOS 1:16 e 1:8, respectivamente (Tabela 1). Adicionou-se então 5 mL (aproximadamente 4,7 g) de TEOS e 5 ou 10 mL do solvente etanol. A fase orgânica foi então mantida sob agitação magnética até completa homogeneização.

A fase aquosa constituiu de 0,168 g de NaF em 2 mL de água para as formulações A2, ou 0,336 g de NaF em 4 mL de água para as formulações A4 (Tabela 1). A solução foi mantida sob agitação magnética até completa homogeneização. A fase orgânica contendo o ativo foi então adicionada gota a gota na solução aquosa contendo o catalisador, e o sistema foi mantido sob agitação magnética até se detectar visualmente a precipitação. O tempo para a formação dos géis foi de aproximadamente 5 horas para todas as formulações.

Após se iniciar a formação do gel, a agitação foi desativada e o solvente foi evaporado durante 24 horas em capela, sob temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) e pressão atmosférica até a obtenção do pó fino (xerogel). Posteriormente, as amostras foram colocadas durante 48 horas em estufa a vácuo a temperatura de 30°C, para eliminação de traços do solvente. Além das formulações contendo ATZ, foram sintetizados

xerogéis puros (sem o herbicida) utilizando-se a mesma metodologia já descrita, variando-se a quantidade relativa de precursor, água e solvente.

Tabela 1. Quantidades adicionadas dos reagentes na síntese das formulações sólidas de ATZ pelo método sol-gel.

Formulação	TEOS (mL)	Etanol (mL)	Atrazina (mg)	Água (mL)	NaF (g)
A2E5-0	5,0	5,0	0	2,0	0,168
A2E10-0	5,0	10,0	0	2,0	0,168
A4E5-0	5,0	5,0	0	4,0	0,336
A4E10-0	5,0	10,0	0	4,0	0,336
A2E5-16	5,0	5,0	311	2,0	0,168
A2E10-16	5,0	10,0	311	2,0	0,168
A4E5-16	5,0	5,0	311	4,0	0,336
A4E10-16	5,0	10,0	311	4,0	0,336
A2E5-8	5,0	5,0	622	2,0	0,168
A2E10-8	5,0	10,0	622	2,0	0,168
A4E5-8	5,0	5,0	622	4,0	0,336
A4E10-8	5,0	10,0	622	4,0	0,336

3.1.2. Preparação das formulações sólidas em matriz orgânica.

A preparação das formulações sólidas em matriz orgânica foi realizada segundo o método de dissolução com posterior secagem por aspersão ⁷⁸. Foram empregadas as seguintes matérias-primas: hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) (Methocel K15M, 19-24 % de grupos metoxila, 7-12 % de grupos hidroxipropila) como agente encapsulante derivado de celulose, gentilmente cedido pela Colorcon do Brasil; água ultrapura (MilliQ); atrazina 98,5 %, gentilmente cedida pela Milênia e álcool etílico 99,5 % (Ecibra - grau PA).

Foram preparadas duas diferentes formulações de ATZ identificadas conforme a proporção ATZ:HPMC (1:2 ou 1:1), além de uma formulação branco, na qual a fase líquida consistiu em uma solução aquosa de 0,5 % de HPMC. Para a formulação branco, 1,0 g de HPMC foi adicionado lentamente e sob agitação mecânica a 200 mL de água ultrapura. A mistura permaneceu sob agitação mecânica até a completa homogeneização, resultando em

uma suspensão contendo o polímero nas concentrações de 0,5 % (m/m). Posteriormente, a suspensão foi mantida sob refrigeração (4°C) durante 48 horas, até formação do gel. Para as duas formulações contendo o herbicida ATZ, o mesmo procedimento foi inicialmente realizado. Após a formação dos géis, 0,5 e 1,0 g de ATZ, previamente dissolvida em 10 mL de etanol, foram adicionados aos géis sob agitação mecânica durante 30 minutos para posterior aspersão em um *Mini Spray Dryer MSD 1.0* (Labmaq do Brasil), equipado com um bico atomizador de 1,0 mm de diâmetro. As condições operacionais foram: pressão de ar comprimido de 3,7 kgf cm⁻², temperatura de entrada do ar de secagem de 120 ± 5°C, temperatura de saída do ar de secagem de 53 ± 5°C, fluxo de ar de 500 NL h⁻¹ e fluxo de alimentação da suspensão de 0,30 L h⁻¹. As formulações secas foram coletadas em um frasco coletor e pesadas para determinação de rendimento e recuperação de ATZ.

3.2. Análise elementar, cálculo do teor, eficiência de encapsulação e rendimento das formulações

Os teores de C, H e N das formulações, assim como do produto comercial e do produto técnico, foram determinadas em analisador elementar *Perkin Elmer 2400* disponível no Instituto de Química. A partir dos dados experimentais de teor de N e considerando-se a composição elementar teórica de N na molécula de ATZ, foram calculados os teores de herbicida nas formulações segundo a Equação 1.

$$C_{ATZ} (mg g^{-1}) = \frac{N\%}{32,47} \times 1000 \quad \text{Equação (1)}$$

onde C_{ATZ} é a concentração de ATZ em mg g⁻¹ e N% é o teor de nitrogênio na amostra determinado pela análise elementar.

O rendimento (R%) das formulações em matriz inorgânica foi calculado considerando a quantidade molar adicionada de agente precursor (TEOS) e a quantidade final de sílica na formulação (1 mol TEOS = 1 mol SiO₂), que é dada pela massa final de formulação descontando-se as massas de ATZ e NaF adicionadas, além da quantidade de água determinada por análise termogravimétrica. O rendimento das formulações em matriz orgânica foi calculado através da relação da massa total de todos os componentes sólidos presentes na suspensão e a massa final de formulação obtida no processo de secagem. A eficiência de encapsulação de ATZ nas formulações preparadas pelos dois métodos foi

calculada pela razão entre a massa final de ATZ na formulação e a massa adicionada ao processo.

3.3. Cromatografia Gasosa com detector de Espectrometria de Massas

Com o propósito de verificar se ocorreu degradação de ATZ nas formulações, algumas amostras foram selecionadas para análise cromatográfica com detector de espectrometria de massas (GC/MS). Duas amostras representativas das formulações em matriz inorgânica (A2E10-16 e A4E5-8) e uma amostra representativa das formulações em matriz orgânica (MP-1/2) foram pesadas em frascos de 50 mL, aos quais foram adicionados 50 ml de metanol grau HPLC. As amostras foram agitadas durante 4 horas em agitador horizontal, para extração da ATZ contida nas formulações⁸¹. Os extratos foram centrifugados, filtrados em papel de filtro qualitativo e concentrados em rotaevaporador à temperatura de 60°C. Os extratos de ATZ em metanol foram encaminhados para análise cromatográfica, que foi realizada em um cromatógrafo *GCMS-QP2010S* (Shimadzu) equipado com injetor no modo split/splitless, coluna capilar Ftx-5 (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm) e detector de espectrometria de massas. As condições de análise foram em temperatura programada, iniciando-se a 130°C durante 1 minuto. A seguir aumentou-se a temperatura a 10°C min⁻¹ até 190°C. A segunda rampa de aquecimento foi de 15°C até 280°C, permanecendo então constante nessa temperatura durante 1 minuto. A temperatura do injetor foi de 250°C. Foi utilizado gás hélio como gás de arraste, com pressão de 72,9 kPa e fluxo de 0,88 mL min⁻¹. O volume de injeção foi de 1 µL com razão de split de 1:50. Os espectros de massas das amostras foram obtidos pelo modo de varredura na faixa de razões m/z de 50 a 400, com temperatura da fonte de íons de 220°C e temperatura de interface entre a saída da coluna do cromatógrafo e o detector de massas de 250°C. As análises foram realizadas no setor de Cromatografia do Instituto de Química da UFRGS.

3.4. Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier

Foram realizadas análises de espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), em equipamento *Varian 640-IR*, disponível no Instituto de Química da UFRGS. O espectro foi varrido de 4000 a 400 cm⁻¹, com resolução de 4 cm⁻¹ e 32 scans. O produto técnico e as formulações foram previamente secos em estufa a vácuo durante 24

horas e encaminhadas para análise. As pastilhas foram preparadas com uma proporção amostra:KBr de 1:100.

3.5. Espectroscopia Fotoelétrica de Raios-X

A análise por espectroscopia fotoelétrica de raios-X (XPS) foi realizada utilizando radiação $K\alpha$ do Al, com energia de 1486,6 eV. O ânodo foi operado a 225 W (15 kV, 15 mA). A região correspondente ao orbital 1s no nitrogênio foi amplificada para obter alta resolução nessa região. O ângulo de detecção, que corresponde ao ângulo existente entre o detector de fotoelétrons e a reta normal à superfície da amostra, foi de 53° para todas as medidas. O sinal correspondente ao elétron 1s do carbono a 285 eV foi usado como uma energia de referência. Todos os espectros foram obtidos através de funções Gaussianas (70 %) e Lorentzianas (30 %). As análises foram realizadas em uma estação *Omicron-Sphera*, disponível no Instituto de Física da UFRGS.

3.6. Análise Termogravimétrica

A análise termogravimétrica foi realizada sob ar sintético, em um aparelho *TGA Q50* (TA Instruments), disponível no Instituto de Química da UFRGS. A faixa de temperatura das análises foi de 30°C até 700°C , com uma taxa de variação de $20^\circ\text{C min}^{-1}$. O teor de umidade das formulações sólidas foi determinado considerando-se a perda de massa da amostra até a temperatura de 105°C . A análise também possibilitou observar as perdas de massa dos demais componentes das formulações.

3.7. Calorimetria Diferencial de Varredura

A fim de investigar a organização da ATZ no produto técnico e nas formulações, foram realizadas análises de calorimetria diferencial de varredura (DSC), em duplicata, empregando-se uma taxa de aquecimento de $10^\circ\text{C min}^{-1}$, na faixa de 50°C a 250°C , atmosfera de nitrogênio, em equipamento *DSC 2910* (Du Pont Instruments), disponível no Instituto de Química da UFRGS.

Os valores de entalpia de fusão (ΔH) obtidos dos termogramas foram corrigidos pelo teor de ATZ em cada amostra de acordo com a equação (2).

$$\Delta H(J g^{-1} ATZ) = \frac{\Delta H (J g^{-1})}{C_{ATZ}(gATZ g^{-1})} \quad \text{Equação (2)}$$

3.8. Microscopia Eletrônica de Varredura

A análise morfológica das formulações sólidas de ATZ foi realizada através de Microscopia Eletrônica de Varredura em um aparelho *Jeol Scanning Microscope, JSM-5800* equipado com detector de energia dispersiva de raios-X (EDS). As amostras sólidas foram fixadas nos suportes com fita de carbono de dupla face e metalizadas com ouro. As micrografias foram obtidas em duplicata utilizando-se uma voltagem de 10 kV e aumento entre 1000 e 5000 vezes. Em cada micrografia, a análise por EDS possibilitou a determinação das quantidades relativas de Si, O, C e Cl. As análises foram realizadas no Centro de Microscopia Eletrônica da UFRGS.

3.9. Difratometria de Laser

A distribuição de tamanho das partículas do produto técnico e das formulações foi realizada por difratometria de laser num aparelho *Mastersizer 2000* (Malvern Instruments), disponível na Faculdade de Farmácia da UFRGS. As análises foram realizadas utilizando-se as amostras em pó seco. Foram avaliados o diâmetro volumétrico médio ($d_{4,3}$) e a distribuição do tamanho de partícula, calculada pela dispersão granulométrica (SPAN) pela Equação 3:

$$SPAN = \frac{d(0,9) - d(0,1)}{d(0,5)} \quad \text{Equação (3)}$$

onde $d(0,9)$, $d(0,5)$ e $d(0,1)$ são os diâmetros de partículas correspondentes a 90, 50 e 10% da distribuição acumulada.

3.10. Testes de liberação de atrazina em meio aquoso

Os testes de liberação de ATZ das formulações sólidas, do produto comercial e do produto técnico foram realizados em solução de CaCl_2 $0,01 \text{ mol L}^{-1}$ para simular a força iônica do solo. A quantificação do herbicida em solução foi realizada por espectroscopia UV/Vis a 222 nm. Para a curva padrão foram preparadas soluções aquosas (CaCl_2 $0,01 \text{ mol L}^{-1}$) de ATZ de 0, 2, 4, 6, 8 e 10 mg L^{-1} . As soluções padrões foram preparadas por diluição

de uma solução de 30 mg L⁻¹ de ATZ (em CaCl₂ 0,01 mol L⁻¹), que por sua vez foi preparada a partir do produto técnico.

Os testes de liberação foram realizados em cubas de vidro com temperatura controlada (26 ± 2°C), utilizando-se membranas de diálise de celulose de 33 mm (*Sigma Aldrich*), com um volume total de solução de 1000 mL (Apêndice 1). A amostra seca foi colocada no interior da membrana de diálise, juntamente com 50 mL da solução de CaCl₂ 0,01 mol L⁻¹. A membrana foi fechada com presilhas e o sistema foi imerso em 950 mL de CaCl₂ 0,01 mol L⁻¹. A massa de amostra empregada foi calculada considerando-se que a liberação total do herbicida não ultrapassasse 10 mg L⁻¹.

O meio de liberação permaneceu sob agitação magnética e alíquotas de 4 mL foram coletadas periodicamente para determinação da concentração de ATZ. Cada alíquota retirada foi devolvida ao meio de liberação. Para se avaliar os perfis de liberação de ATZ nas formulações, foram realizadas coletas a cada 20 minutos na primeira hora, e a seguir a cada 60 minutos até completar 10 horas de liberação. No dia seguinte, foram realizadas leituras de 24 a 30 horas, a cada 60 minutos.

Aos dados do teste de liberação foram avaliados os modelos matemáticos listados (Tabela 2), a fim de verificar a cinética de liberação de ATZ nas formulações, do produto comercial e do produto técnico. Os modelos foram selecionados considerando-se o comportamento observado para formulações de fármacos^{76, 82}.

Tabela 2. Modelos matemáticos de cinética de liberação de ATZ nas formulações, do produto comercial e do produto técnico.

Modelo de cinética	* Equação
Primeira ordem	%lib = %lib ₀ e ^{-kt}
Segunda ordem	%lib = %lib ₀ / (1 + kt%lib ₀)
Ordem zero	%lib = kt
Korsmeyer-Peppas	%lib = kt ⁿ

* %lib: porcentagem de ATZ liberada no tempo t.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Formulações sólidas em matriz inorgânica

Os teores de C e de N nas formulações aumentaram gradualmente com o aumento da quantidade de ATZ adicionada à síntese (Tabela 3). O teor de ATZ variou de 145 a 165 mg g⁻¹ de ATZ para a proporção ATZ:TEOS de 1:16 e de 238 a 273 mg g⁻¹ para a proporção 1:8.

Tabela 3. Teores de C, N e de ATZ nas formulações em matriz inorgânica, do produto comercial e do produto técnico e eficiência de encapsulação de ATZ nas formulações.

Amostra	*Teor C (%)	*Teor N (%)	*Teor ATZ (mg g ⁻¹)	*Massa ATZ na formulação (mg)	*Eficiência encapsulação (%)
A2E5-0	0,73 ± 0,50	<L.D.	n.d.	n.d.	n.d.
A2E10-0	0,76 ± 0,50	<L.D.	n.d.	n.d.	n.d.
A4E5-0	0,46 ± 0,26	<L.D.	n.d.	n.d.	n.d.
A4E10-0	0,30 ± 0,12	<L.D.	n.d.	n.d.	n.d.
A2E5-16	7,45 ± 0,78	5,20 ± 0,46	160,1 ± 14,1	307,3 ± 21,7	99 ± 7
A2E10-16	7,22 ± 0,47	5,02 ± 0,32	154,7 ± 9,7	290,2 ± 18,4	93 ± 6
A4E5-16	6,69 ± 0,58	4,71 ± 0,41	145,2 ± 12,6	296,4 ± 23,5	95 ± 8
A4E10-16	7,77 ± 0,37	5,35 ± 0,16	164,7 ± 5,0	341,4 ± 9,9	109 ± 3
A2E5-8	11,87 ± 1,02	8,46 ± 0,72	260,5 ± 22,1	578,2 ± 52,6	93 ± 8
A2E10-8	12,51 ± 0,69	8,87 ± 0,44	273,3 ± 13,6	611,1 ± 29,2	98 ± 5
A4E5-8	11,98 ± 0,68	8,47 ± 0,34	258,8 ± 8,1	623,2 ± 19,5	100 ± 3
A4E10-8	11,05 ± 0,70	7,74 ± 0,55	238,3 ± 17,0	578,6 ± 40,8	93 ± 7
ATZ comercial	45,57 ± 0,38	28,77 ± 0,29	885,9 ± 9,0	n.d.	n.d.
ATZ técnica	44,57 ± 0,23	32,40 ± 0,17	997,8 ± 5,3	n.d.	n.d.

* Média ± DP (n=3); <L.D.= menor que o limite de detecção; n.d.= não detectado

Com exceção da amostra A4E10-16, a eficiência de encapsulação de ATZ nas formulações variou de 93 a 100 %, que são valores superiores aos usualmente encontrados para substâncias ativas suportadas nesse tipo de matriz^{50, 62, 83}. O produto comercial, que

consistia em uma suspensão concentrada de ATZ, após secagem em estufa a vácuo, apresentou 88,6 % de ATZ. O teor de ATZ no produto técnico foi de 99,8 % (Tabela 3), similar ao indicado no rótulo (98,7 %) pela empresa que cedeu o produto técnico.

O rendimento molar das sínteses variou de 97 a 107 % (Tabela 4), confirmando a eficácia do método sol gel na síntese da matriz polimérica de sílica a partir de um precursor orgânico com o objetivo de servir como suporte para substâncias ativas.

Tabela 4. Massa final das formulações, quantidade teórica de SiO₂ e de TEOS e rendimento molar das sínteses.

Formulação	Massa final de formulação (g)	* Massa SiO ₂ (g)	SiO ₂ (mmol)	TEOS (mmol)	**R (%)
A2E5-0	1,6069 ± 0,0035	1,3571 ± 0,0050	22,6 ± 0,1	22,7 ± 0,1	99,6 ± 0,8
A2E10-0	1,6308 ± 0,0141	1,3915 ± 0,0074	23,2 ± 0,1	22,6 ± 0,1	102,5 ± 0,6
A4E5-0	1,9046 ± 0,0051	1,4638 ± 0,0085	24,4 ± 0,1	22,7 ± 0,2	107,5 ± 0,8
A4E10-0	1,8240 ± 0,0058	1,3954 ± 0,0074	23,2 ± 0,1	22,6 ± 0,1	102,6 ± 0,7
A2E5-16	1,9209 ± 0,0364	1,3591 ± 0,0562	22,6 ± 0,9	22,6 ± 0,1	100,2 ± 4,2
A2E10-16	1,8756 ± 0,0150	1,3460 ± 0,0189	22,4 ± 0,3	22,6 ± 0,1	99,1 ± 1,4
A4E5-16	2,0429 ± 0,0372	1,3352 ± 0,0577	22,2 ± 1,0	22,5 ± 0,7	99,0 ± 6,4
A4E10-16	2,1199 ± 0,0093	1,3197 ± 0,0131	22,0 ± 0,2	22,7 ± 0,1	96,8 ± 1,0
A2E5-8	2,2182 ± 0,0223	1,3882 ± 0,0427	23,1 ± 0,7	22,6 ± 0,2	102,1 ± 3,4
A2E10-8	2,2365 ± 0,0405	1,3810 ± 0,0457	23,0 ± 0,8	22,7 ± 0,1	101,4 ± 3,6
A4E5-8	2,4179 ± 0,0208	1,3908 ± 0,0692	23,1 ± 1,2	22,7 ± 0,1	102,2 ± 5,3
A4E10-8	2,4285 ± 0,0102	1,4598 ± 0,0289	24,3 ± 0,5	22,6 ± 0,1	107,6 ± 2,1

* Massa de SiO₂ estimada pela massa final de formulação, descontadas as massas de ATZ, NaF e água adicionados durante a síntese.

** Rendimento dado pela razão entre o número de mols de SiO₂ e de TEOS adicionado.

Os valores em torno de 107 % são provavelmente devido a erros inerentes à metodologia, visto que são utilizadas aproximações teóricas para se estimar a massa final de SiO₂.

Os extratos de ATZ em metanol, obtidos após extração das duas formulações selecionadas (A2E10-16 e A4E5-8) foram analisados por cromatografia gasosa com detector de espectrometria de massas. Os cromatogramas das duas amostras apresentaram o mesmo perfil, com um único sinal cromatográfico em aproximadamente 8,7 minutos (Figura 3a). Na figura 3 está representado o cromatograma da formulação A2E10-16 e o espectro de massas do sinal cromatográfico observado.

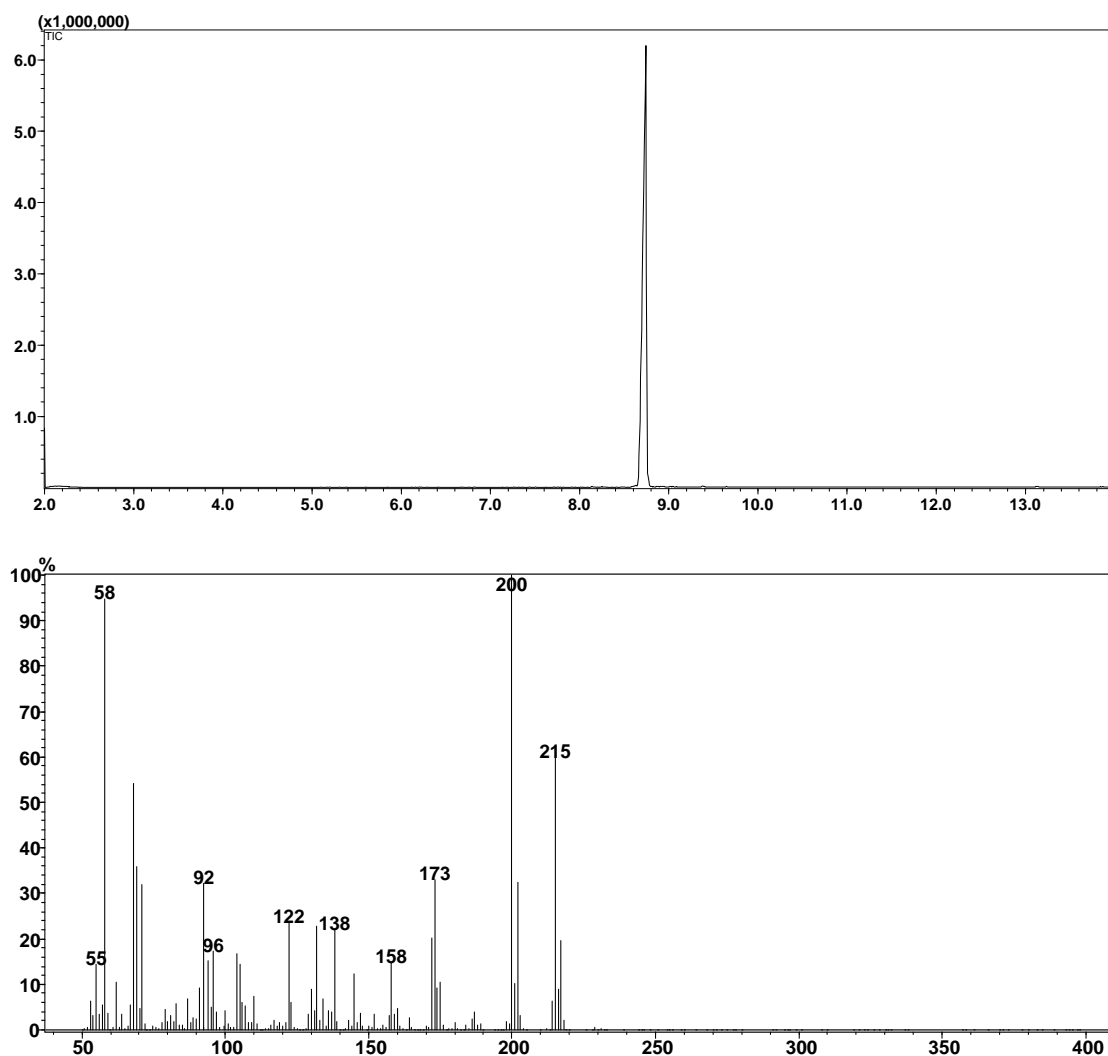


Figura 3. Cromatograma da amostra de ATZ extraída da formulação A2E10-16 (a) e o espectro de massas do sinal cromatográfico referente à ATZ (b).

A presença de ATZ nas formulações foi confirmada pelo sinal cromatográfico observado (Figura 3a), cujo espectro de massas é característico deste herbicida (Figura 3b), segundo a biblioteca do software do aparelho. O pico observado na razão $m/z = 215$ refere-se ao íon molecular; o pico base em $m/z = 200$ corresponde à perda de uma metila. Outros picos característicos foram observados em 173 (perda de isopropila), 158 (perda do grupo isopropilamino), 138 (perda simultânea de cloro e isopropila), 122 (perda simultânea de cloro e do grupo isopropilamino) e 58 (íon isopropilamino). A presença desse único sinal cromatográfico indica que não foi constatada a presença de metabólitos de ATZ nos extratos em metanol.

As análises termogravimétricas foram realizadas com os xerogéis puros, com as formulações com proporção ATZ:TEOS 1:16 e 1:8 e com o produto técnico. As curvas de perda de massa estão apresentadas na figura 4.

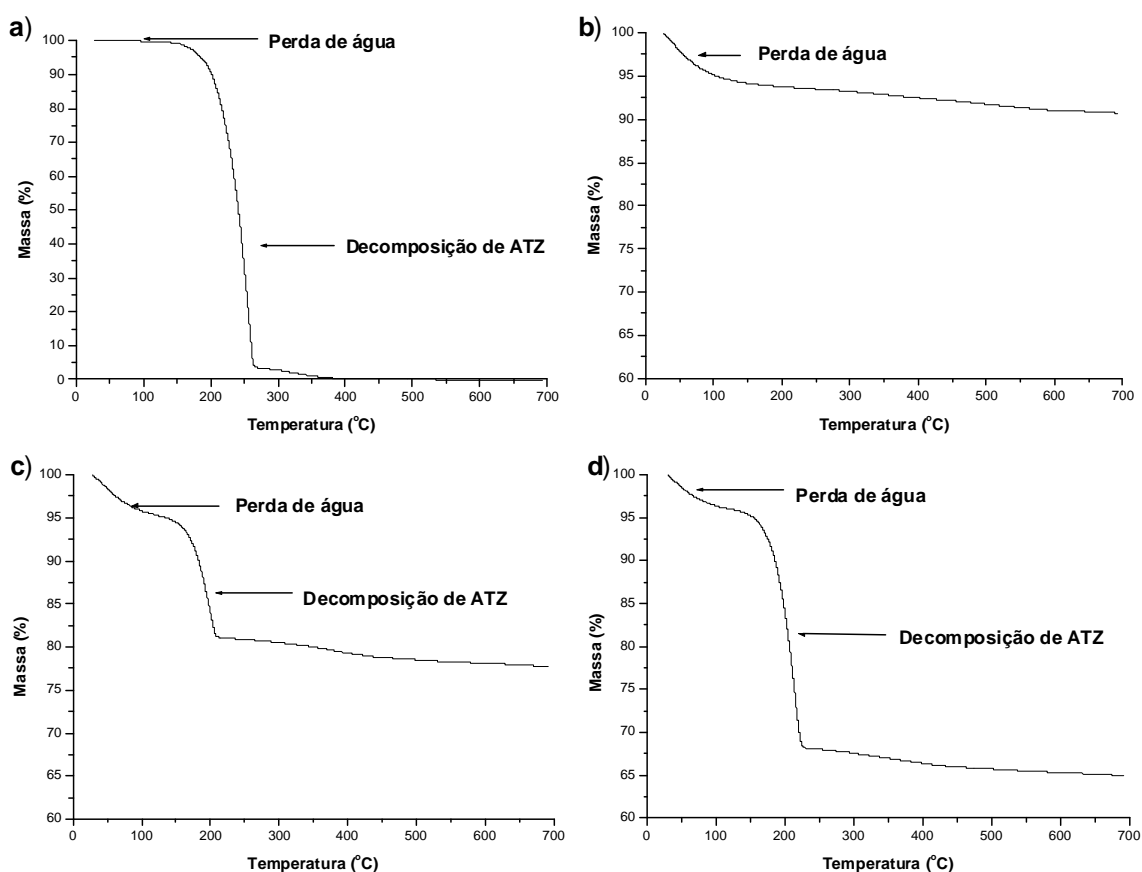


Figura 4. Termogramas de TGA do produto técnico (a), de um xerogel puro (b), e de formulações de ATZ em matriz inorgânica com proporção ATZ:TEOS de 1:16 (c) e 1:8 (d).

A perda de massa em temperaturas inferiores a 105°C foi atribuída à desidratação das amostras. O teor de água, estimado por essa perda de massa, variou de 4,3 a 5,5 % para os xerogéis puros (Tabela 5).

Tabela 5. Perda de massa das formulações em matriz inorgânica determinadas por análise termogravimétrica em temperatura inferior a 105 °C e em temperaturas entre 105 e 275 °C.

Amostra	* Δm ($T \leq 105^\circ\text{C}$) (%)	*Massa de água na formulação (g)	* Δm ($105 \leq T \leq 275^\circ\text{C}$) (%)
A2E5-0	5,1 ± 0,4	0,0813 ± 0,0067	n.d.
A2E10-0	4,3 ± 0,4	0,0708 ± 0,0067	n.d.
A4E5-0	5,5 ± 0,3	0,1045 ± 0,0051	n.d.
A4E10-0	5,1 ± 0,2	0,0921 ± 0,0038	n.d.
A2E5-16	4,5 ± 0,3	0,0862 ± 0,0068	14,4 ± 0,7
A2E10-16	3,8 ± 0,4	0,0709 ± 0,0075	14,8 ± 3,0
A4E5-16	3,7 ± 0,5	0,0750 ± 0,0119	12,4 ± 0,6
A4E10-16	3,7 ± 0,4	0,0775 ± 0,0087	15,5 ± 5,9
A2E5-8	3,8 ± 0,2	0,0834 ± 0,0054	28,2 ± 1,9
A2E10-8	3,4 ± 0,3	0,0762 ± 0,0080	25,3 ± 0,7
A4E5-8	3,5 ± 0,2	0,0578 ± 0,0504	21,8 ± 0,6
A4E10-8	3,3 ± 0,9	0,0537 ± 0,0491	20,6 ± 1,4
ATZ técnica	< 0,1	n.d.	96,8 ± 0,6

* Média ± DP (n=3)

O teor de água das formulações contendo ATZ foi inferior ao dos xerogéis puros, situando-se entre 3,7 e 4,5 % para as formulações com proporção ATZ:TEOS 1:16 e entre 3,3 e 3,8 % para as formulações com proporção 1:8 (Tabela 5). Além disso, foi possível observar que quanto maior o conteúdo de ATZ na formulação, menor é o teor de umidade. Essa constatação pode ser explicada pela diminuição do caráter higroscópico das formulações conforme aumenta a quantidade de ATZ, dada a baixa afinidade entre este herbicida e a água, o que é ratificado pelo baixo teor de água no produto técnico (Tabela 5).

Esta redução no teor de água com a presença de ATZ também pode estar relacionada com a disponibilidade de grupos silanóis (Si-OH) na superfície das formulações contendo ATZ. A presença deste herbicida resulta numa diminuição na disponibilidade desses grupos na superfície das formulações, acarretando num aumento da hidrofobicidade e uma diminuição na capacidade de adsorção de água do ambiente ⁶⁵.

A perda de massa ocorrida em temperaturas entre 105 e 275°C nas formulações contendo ATZ e no produto técnico foi atribuída à decomposição deste herbicida (Figura 4), uma vez que a massa residual é menor que 5 % em 275°C. Algumas formulações apresentaram uma perda de massa referente à ATZ menor que o teor de ATZ, o que indica que provavelmente parte desse herbicida permanece na formulação em temperaturas acima de 250°C.

A composição química da ATZ no produto técnico foi determinada por espectroscopia no infravermelho, através da qual foi possível identificar as bandas características da ATZ no produto técnico (Figura 5).

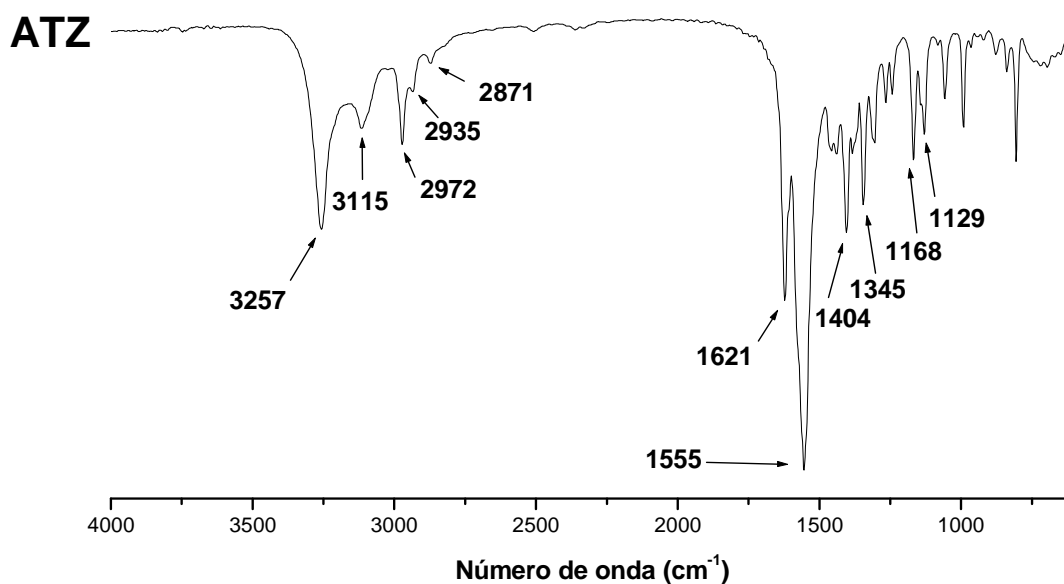


Figura 5. Espectro de infravermelho da ATZ grau técnico.

No espectro da ATZ grau técnico, a banda em 3257 cm^{-1} corresponde ao estiramento da ligação N-H; as bandas em 3115, 2972, 2935 e 2871 cm^{-1} correspondem aos estiramentos simétricos e assimétricos das ligações C-H de grupos metila (-CH₃) e metileno

(-CH₂-). Em 1621 cm⁻¹ observa-se uma banda característica de deformações angulares no plano da ligação N-H. A banda em 1555 cm⁻¹ corresponde ao estiramento C=N característico de anéis triazínicos. As bandas em 1404 e 1345 cm⁻¹ são características de deformações angulares de ligações C-H de metilas terminais. As bandas em 1168 e 1129 cm⁻¹ são referentes aos estiramentos de ligações C-N de grupos aromáticos e alifáticos, respectivamente ^{84, 85}.

Na figura 6 estão representados os espectros de infravermelhos das formulações de ATZ em matriz de sílica e as bandas correspondentes aos estiramentos e deformações presentes no herbicida e na matriz.

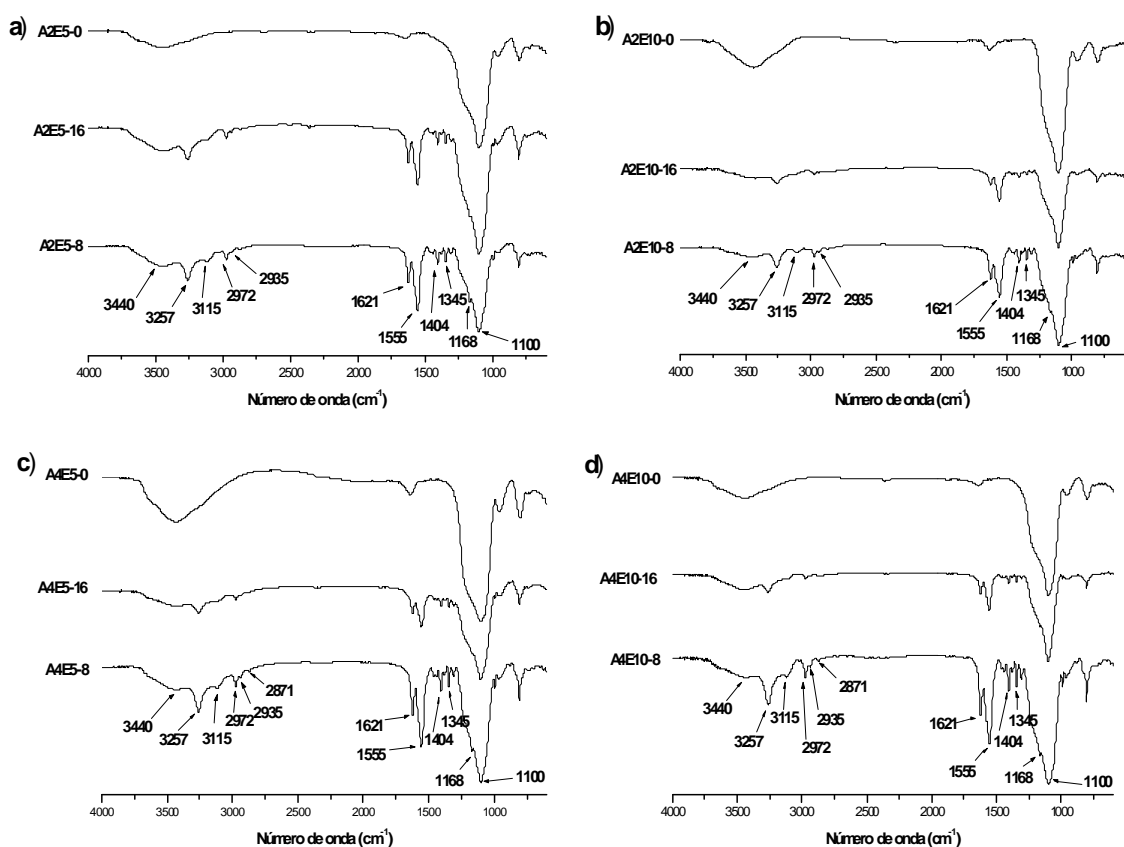


Figura 6. Espectros de infravermelho das formulações de ATZ em matriz inorgânica: A2E5 (a), A2E10 (b), A4E5 (c) e A4E10 (d).

Os xerogéis puros apresentaram bandas características de estiramento de ligações O-H de grupos silanóis em aproximadamente 3440 cm⁻¹ e uma banda intensa em 1100 cm⁻¹, característica do estiramento Si-O ⁸⁴. Já as formulações contendo ATZ apresentaram as

mesmas bandas apresentadas nos xerogéis puros e no produto técnico (Figuras 5 e 6). O fato de não haver deslocamento das bandas características da ATZ indica não haver interação química do herbicida com a matriz de sílica, confirmando a estabilidade química desde herbicida em formulações em matriz de sílica.

O produto técnico e duas formulações em matriz inorgânica (A2E10-16 e A4E5-8) foram analisados por espectroscopia fotoelétrica de raios-X (XPS). A região de energia do subnível 1s do nitrogênio da ATZ grau técnico e nas formulações está representada na figura 7.

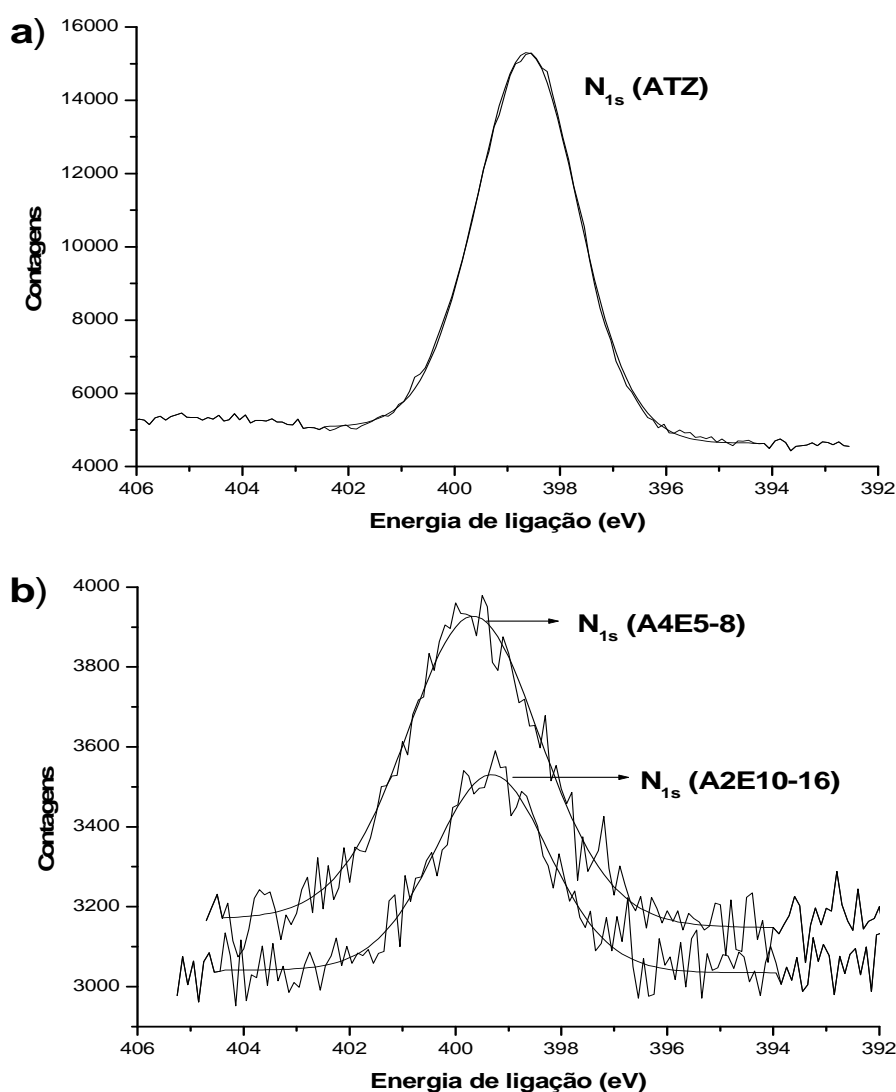


Figura 7. Espectros de XPS do produto técnico (a) e das formulações em matriz de sílica A2E10-16 e A4E5-8 (b).

A energia de ligação, que corresponde à energia com que o núcleo de nitrogênio atrai o elétron do subnível 1s, é de 398,5 eV para a ATZ grau técnico (Figura 7a). Quando a ATZ encontra-se suportada na matriz de sílica, essa energia de ligação aumenta para 399,5 eV (Figura 7b). Esse aumento da energia pode estar relacionado com o ambiente químico no qual a molécula de ATZ se encontra quando suportado em sílica. Os oxigênios da sílica são mais eletronegativos que o nitrogênio da ATZ, retirando assim densidade eletrônica deste, acarretando num aumento da energia de ligação⁸⁶. Apesar de o nitrogênio não alterar seu estado de oxidação nem se ligar quimicamente à matriz, conforme verificado pelos dados de espectroscopia no infravermelho, ele sofre uma alteração na sua densidade eletrônica, resultando nesse aumento da energia de ligação no subnível 1s.

A morfologia das partículas do produto técnico e do produto comercial está apresentada na figura 8.

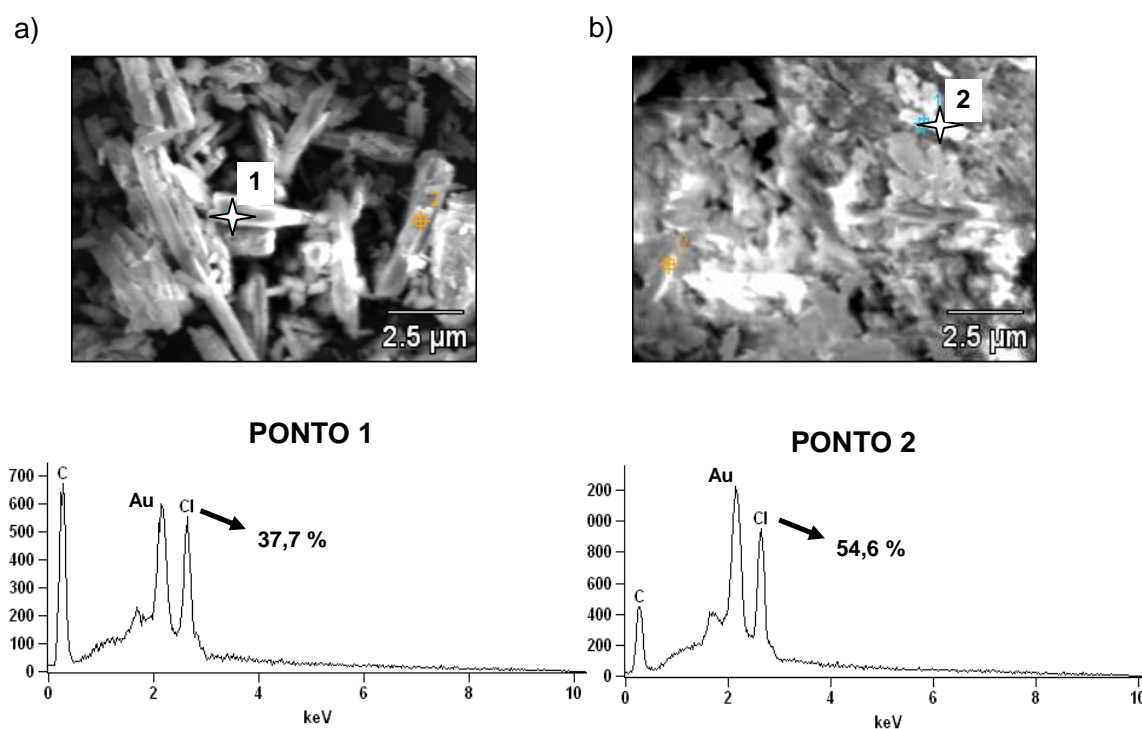


Figura 8. Micrografias de MEV do produto técnico (a) e do produto comercial (b) e os espectros de EDS dos pontos indicados.

O produto técnico apresentou-se na forma de cristais isolados facilmente distinguíveis, cuja presença do cloro da ATZ foi confirmada pela análise de EDS do ponto

indicado (Figura 8a). O produto comercial apresentou morfologia diferente, com pouca diferenciação entre as partículas (Figura 8b). A análise por EDS também possibilitou identificar a presença de cloro da ATZ nesta amostra.

A morfologia das partículas das formulações, observada por microscopia eletrônica de varredura, foi diferente entre as amostras analisadas (Figura 9). Os xerogéis puros ($A_{2-4}E_{5-10-0}$) apresentaram partículas de formas irregulares e de tamanhos variados (Figura 9a, b, c, d).

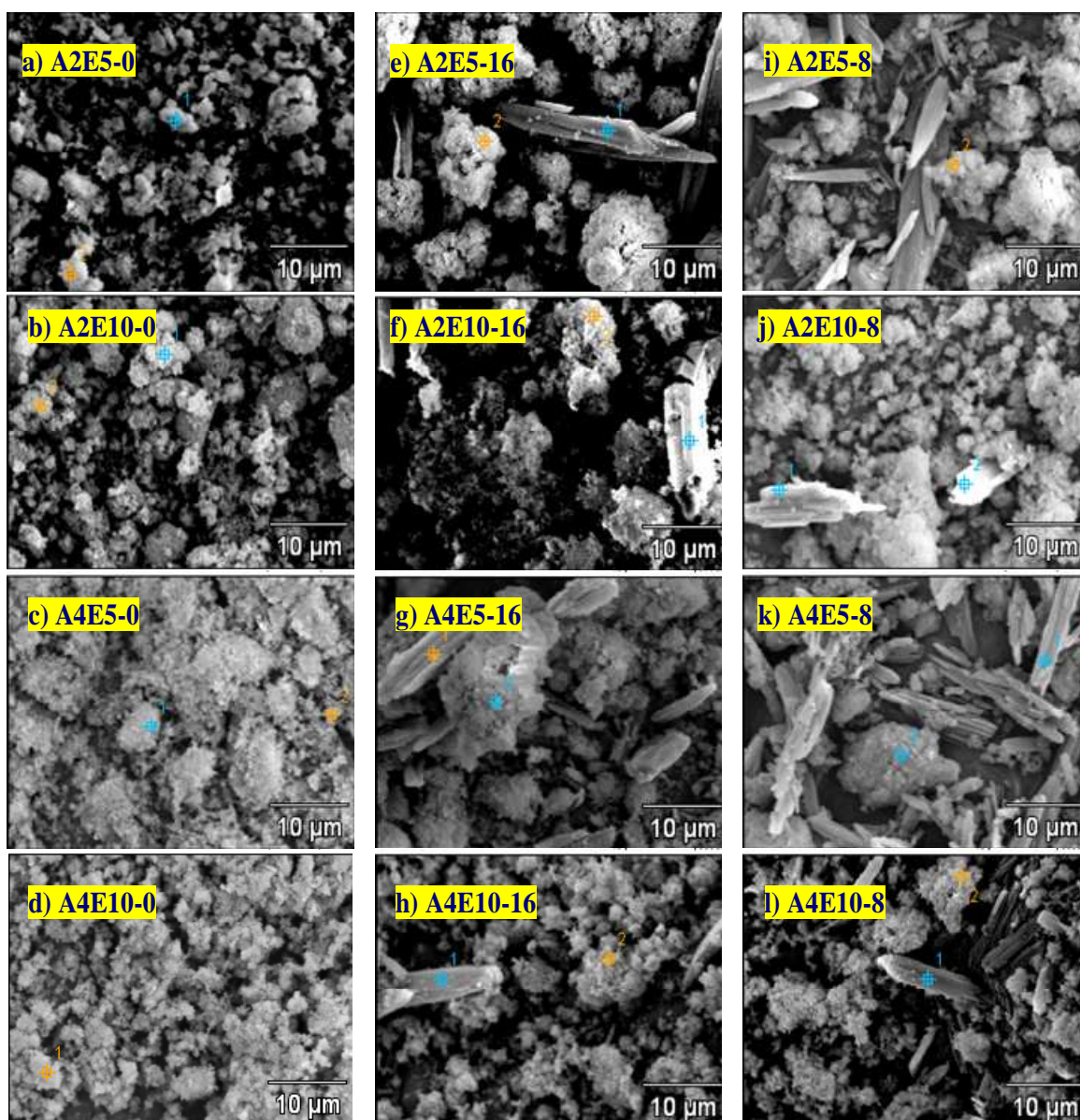


Figura 9. Micrografias de MEV das formulações em matriz inorgânica sem ATZ (a-d), e com as proporções ATZ:TEOS 1:16 (e-h) e 1:8 (i-l).

As formulações com maior proporção água:TEOS (A4) apresentaram partículas mais grumosas do que as formulações A2, indicando que o aumento da quantidade de água acarreta uma maior aglomeração de partículas de sílica durante o processo. Considerando que a água é um subproduto da reação de policondensação no método sol gel ⁵², um aumento na razão água:TEOS acarreta uma maior quantidade de moléculas de água adsorvidas na superfície da sílica, causando uma diminuição do número de grupos silanóis na superfície da sílica e conseqüentemente uma redução na repulsão entre as partículas do xerogel ⁶⁵. Em trabalhos anteriores também foi verificado que variações na razão molar água:TEOS durante a síntese de matrizes inorgânicas pelo método sol gel resultaram em alterações na morfologia do sólido resultante ^{87, 88}. Essa alteração na disponibilidade de grupos silanóis e na morfologia deve-se provavelmente à alteração na velocidade de hidrólise no método sol gel em diferentes proporções água:TEOS, resultando em sólidos com diferentes características morfológicas.

As micrografias das formulações contendo ATZ, além das estruturas já citadas, apresentam estruturas em forma de cristais alongados (Figura 10a) semelhantes aos encontrados na micrografia da ATZ grau técnico (Figura 8a).

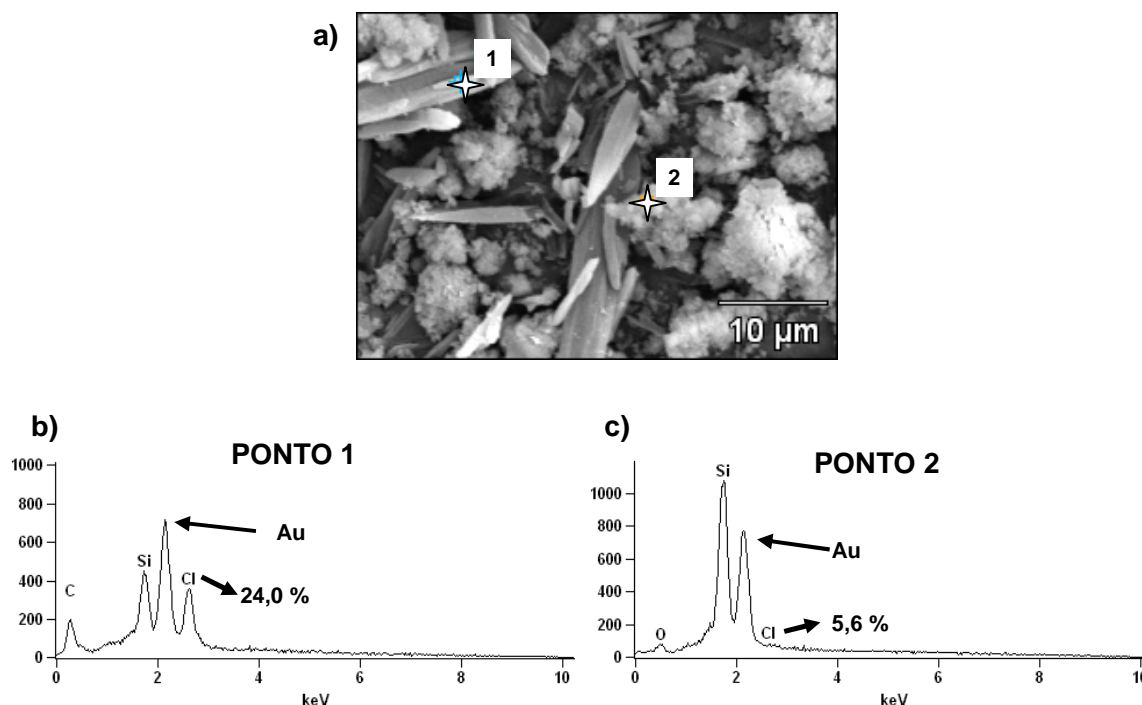


Figura 10. Micrografia de MEV da formulação A2E5-8 (a) e espectros de EDS do ponto 1 (b) e do ponto 2 (c) indicados.

A análise por EDS desses cristais indicou teores elevados de cloro (Figura 10b), sendo, portanto essas estruturas formadas por ATZ. A ocorrência de cristais de ATZ isolados em xerogéis foi observada em trabalhos anteriores⁵⁰. Portanto, além de encontrar-se dispersa na matriz inorgânica (partículas irregulares), a ATZ apresenta-se também em cristais isolados, que tendem a ser mais abundantes nas formulações com maior adição de ATZ. Provavelmente isso ocorre devido a uma saturação do herbicida nos poros dos xerogéis. Trabalhos anteriores verificaram que a variação da quantidade de substâncias orgânicas adicionadas à síntese causa alterações na morfologia dos sólidos obtidos^{54, 87}.

Para uma mesma proporção ATZ:TEOS, a quantidade de cristais é maior para as formulações com maior proporção água:TEOS (A4). Esse fato pode ser explicado pela hidrofobicidade da ATZ (sua solubilidade em água é 33 mg L^{-1}), que faz com que as partículas em meio hidrofílico tendam a se aglomerar e formar cristais, dificultando assim sua dispersão na estrutura tridimensional da matriz inorgânica. Já o aumento da proporção etanol:TEOS parece reduzir o número de cristais nas formulações, pois a maior afinidade da ATZ com este solvente promove uma maior dispersão do herbicida na formulação.

O produto técnico apresentou apenas uma população de partículas (Apêndice 2) com um diâmetro volumétrico médio de $3,9 \text{ }\mu\text{m}$. O valor de $d_{4,3}$, determinado por difratometria de laser, representa o diâmetro volumétrico médio e foi escolhido para expressar o diâmetro das partículas das formulações. A tabela 6 apresenta os valores de $d_{4,3}$ e de SPAN para os xerogéis puros e para as formulações de ATZ com proporções ATZ:TEOS de 1:16 e 1:8.

Para os xerogéis puros, os valores de $d_{4,3}$ variaram de $4,7$ a $85,3 \text{ }\mu\text{m}$ (Tabela 6). Nessas formulações, tanto a quantidade de etanol quanto de água influenciaram nos tamanhos médios de partícula e na dispersão granulométrica. As amostras que mantiveram uma relação volumétrica etanol/água de $2/5$ (formulações A2E5-0 e A4E10-0) apresentaram valores menores de $d_{4,3}$ e de SPAN. No entanto, para as formulações sintetizadas com um excesso de um ou outro reagente (formulações A2E10-0 e A4E5-0), os tamanhos médios de partícula foram elevados, assim como a dispersão granulométrica (Tabela 6), indicando uma alta heterogeneidade no tamanho das partículas. Isto se deve ao fato de existirem, nessas formulações, duas populações de tamanhos de partícula diferentes

(Apêndices 4 e 5). Resultados semelhantes foram encontrados por Verraedt e colaboradores (2010)⁸⁹ ao trabalharem com sistemas poliméricos à base de sílica.

Tabela 6. Diâmetro volumétrico médio ($d_{4,3}$) e distribuição de tamanho de partícula (SPAN) do produto técnico e das formulações sólidas em matriz inorgânica.

Formulação	* $d_{4,3}$ (μm)	*SPAN
A2E5-0	4,8	1,6
A2E10-0	85,3	24,7
A4E5-0	76,2	18,9
A4E10-0	4,7	1,7
A2E5-16	5,7	1,9
A2E10-16	4,0	1,4
A4E5-16	9,9	3,4
A4E10-16	4,6	1,8
A2E5-8	5,1	1,8
A2E10-8	4,2	1,7
A4E5-8	12,2	6,8
A4E10-8	4,3	1,8
ATZ téc	3,9	1,9

*Média (n=2)

As formulações contendo ATZ apresentaram apenas uma população de partículas (Apêndices 7-14) com tamanhos variando de 4,0 a 12,2 μm (Tabela 6), que são valores inferiores aos observados por outros autores para sistemas de liberação controlada de substâncias ativas em matriz de sílica^{63, 89}. Em contrapartida, Sørensen e colaboradores (2010)⁸³ obtiveram micropartículas de sílica com diâmetro médio de 1 μm .

Da mesma forma que nos xerogéis puros, a quantidade de água e etanol influenciou no diâmetro volumétrico médio ($d_{4,3}$) e na distribuição de tamanho das partículas (SPAN). Em ambas as proporções ATZ:TEOS testadas (1:16 e 1:8), o aumento da proporção etanol:TEOS resultou em partículas menores e mais homogêneas (Tabela 6). Esses resultados corroboram os resultados observados nas micrografias de MEV (Figura 9) e podem ser explicados pela menor quantidade de cristais isolados devido a uma maior dispersão da ATZ nessas formulações. Em contrapartida, o aumento da razão água:TEOS acarretou um aumento na quantidade e no tamanho dos cristais, resultando num tamanho médio de partículas mais elevado nas formulações A4, para uma mesma proporção etanol:TEOS (Tabela 6).

A figura 11 apresenta os termogramas de DSC das formulações em matriz de sílica.

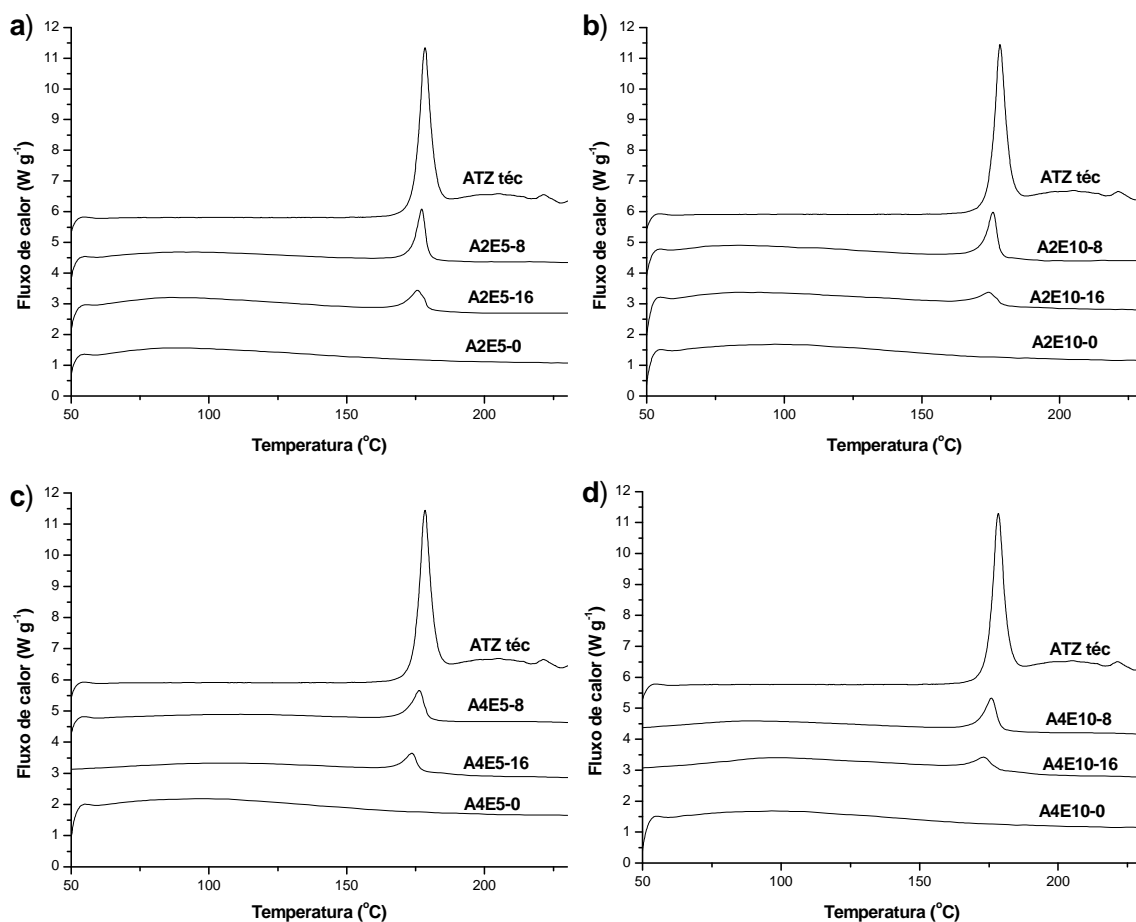


Figura 11. Termogramas de DSC do produto técnico e das formulações de ATZ em matriz inorgânica: A2E5 (a), A2E10 (b), A4E5 (c) e A4E10 (d).

O termograma de DSC da amostra de ATZ grau técnico apresentou um pico endotérmico em aproximadamente 175°C, correspondendo à fusão deste herbicida ²⁵ (Figura 11). O valor da entalpia específica de fusão ($\Delta H_{\text{fusão}}$) foi de 169,0 J g⁻¹ ATZ (Tabela 7). Os termogramas dos xerogéis puros não apresentaram picos característicos de fusão na faixa de temperatura trabalhada, uma vez que a sílica funde em temperaturas superiores a 1000°C. Os termogramas das formulações em matriz inorgânica contendo ATZ apresentaram comportamento térmico semelhante ao produto técnico, entretanto houve uma diminuição da temperatura de fusão (Tabela 7) e um alargamento dos picos.

Tabela 7. Temperaturas e variação de entalpia de fusão de ATZ nas formulações sólidas em matriz inorgânica.

Formulação	T _{fusão} (°C)	* $\Delta H_{\text{fusão}}$ (J g ⁻¹ ATZ)
A2E5-0	n.d.	n.d.
A2E10-0	n.d.	n.d.
A4E5-0	n.d.	n.d.
A4E10-0	n.d.	n.d.
A2E5-16	169,6 ± 0,1	150,6 ± 1,0
A2E10-16	169,0 ± 1,0	127,3 ± 4,2
A4E5-16	168,1 ± 0,1	126,6 ± 3,4
A4E10-16	166,2 ± 0,6	115,2 ± 1,4
A2E5-8	173,1 ± 0,2	171,6 ± 3,5
A2E10-8	171,4 ± 0,0	168,8 ± 0,6
A4E5-8	170,5 ± 0,0	138,5 ± 3,4
A4E10-8	170,6 ± 0,1	149,9 ± 1,5
ATZ téc	175,2 ± 0,4	169,0 ± 3,6

*Média ± DP (n=2); n.d. = não determinado

Provavelmente no processo de síntese das formulações, a solubilização e dispersão da ATZ na matriz polimérica causaram uma redução na formação de cristais de ATZ livre se comparado ao produto técnico, resultando numa diminuição da temperatura de fusão. Esta suposição é corroborada pela redução nos valores de $\Delta H_{\text{fusão}}$ de ATZ nas formulações conforme se diminui o teor deste herbicida na formulação (Tabela 7).

Os testes com os xerogéis puros não indicaram interferência da matriz inorgânica nos perfis de liberação, uma vez que os extratos não apresentaram absorvância no comprimento de onda analisado (222 nm). A liberação *in vitro* do produto técnico atingiu 87 % após 10 horas de teste e 94 % após 24 horas, mantendo-se constante até o final do experimento (Figuras 12 e 13). Este comportamento evidencia que o processo de difusão da ATZ livre através da membrana de diálise não é imediato. O produto comercial apresentou comportamento de liberação semelhante, liberando 88 % da ATZ nas primeiras 10 horas e alcançando 100 % de liberação em 24 horas (Figuras 12 e 13).

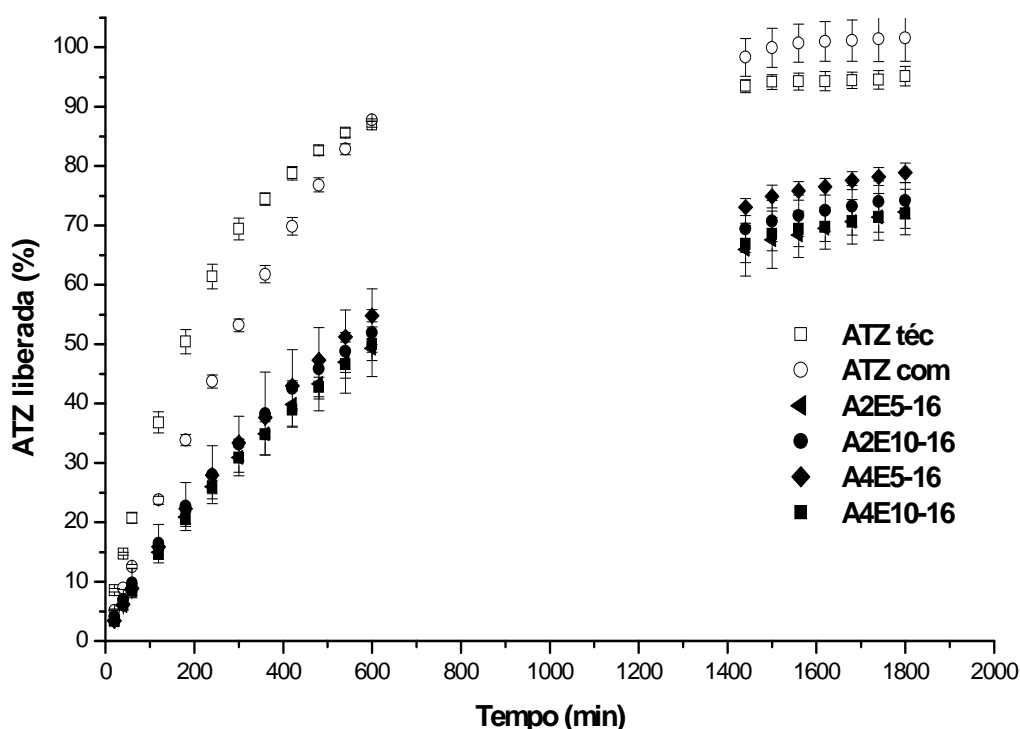


Figura 12. Proporção de ATZ liberada em função do tempo da ATZ técnica e comercial das formulações com proporção ATZ:TEOS 1:16.

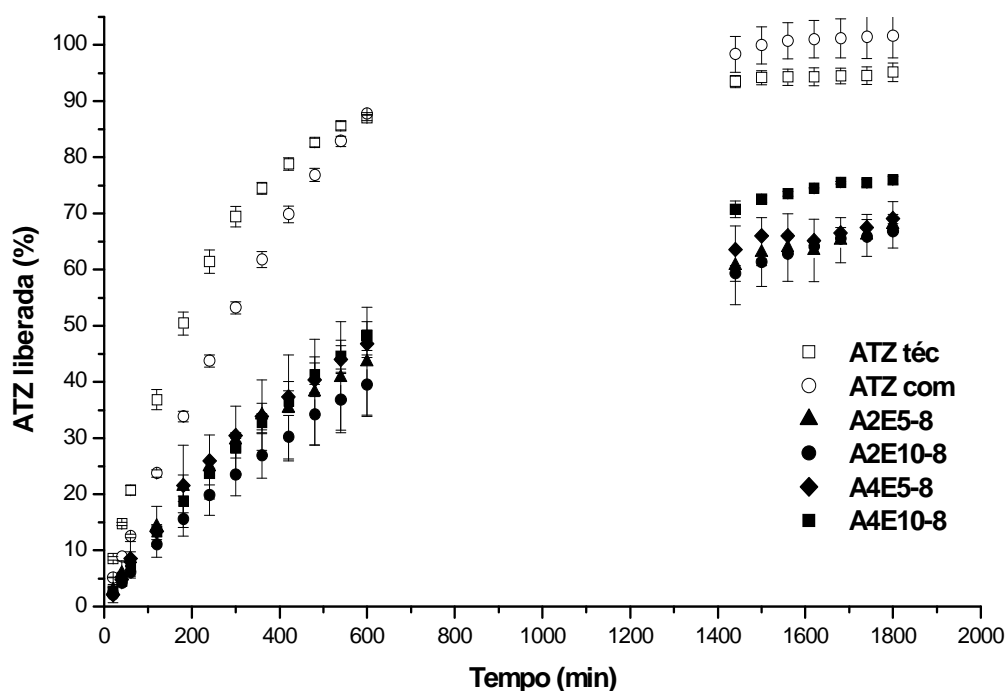


Figura 13. Porcentagem de ATZ liberada em função do tempo da ATZ técnica e comercial e das formulações com proporção ATZ:TEOS 1:8.

Para ambas as proporções ATZ:TEOS testadas, os perfis de liberação de ATZ das formulações em matriz inorgânica seguiram o modelo de Korsmeyer-Peppas no intervalo de 30 horas, com coeficientes de correlação (r) superiores a 0,98.

Nas formulações de ATZ em matriz inorgânica, a liberação de ATZ atingiu de 65 a 77% em 30 horas de teste (Figuras 12 e 13). No entanto, não houve diferença significativa no perfil de liberação de ATZ entre as formulações com uma mesma proporção ATZ:TEOS.

Os valores de “ n ” foram todos superiores a 0,5 (Tabela 8) e tendem a serem maiores nas formulações com maior teor de ATZ (proporção 1:8), indicando que a quantidade de ativo influencia no processo de liberação para o meio aquoso. Trabalhos anteriores realizados com fármacos observaram o mesmo comportamento a partir de uma matriz polimérica à base de sílica^{59, 62, 63, 90, 91}. Além disso, também foi verificado que o aumento da razão molar água:TEOS aumenta a taxa de liberação do ativo neste mesmo sistema⁹²,

fato que foi observado apenas para as formulações com maior proporção ATZ:TEOS neste trabalho.

Adicionalmente, os valores de “n” superiores a 0,5 mostram que a liberação de ATZ em meio aquoso está sendo dominada por fenômenos de difusão anômala, seguindo um modelo não-Fickiano ⁸². Neste modelo, o mecanismo de liberação corresponde a dois processos que ocorrem em paralelo: a difusão do ativo através da matriz e o inchamento/erosão da matriz por ação do solvente.

Tabela 8. Constante cinética (k), expoente de liberação (n) e coeficientes de correlação (r) do modelo de Korsmeyer-Peppas para a liberação de ATZ das formulações em matriz inorgânica e dos produtos comercial e técnico.

Amostra	* $k (min^{-1})$	* n	r
A2E5-16	0,631 ± 0,012	0,653 ± 0,002	0,98
A2E10-16	0,588 ± 0,042	0,677 ± 0,012	0,98
A4E5-16	0,611 ± 0,046	0,672 ± 0,013	0,98
A4E10-16	0,619 ± 0,026	0,656 ± 0,001	0,99
A2E5- 8	0,391 ± 0,030	0,707±0,003	0,99
A2E10-8	0,365 ± 0,031	0,727±0,025	0,99
A4E5-8	0,543 ± 0,001	0,677±0,014	0,98
A4E10-8	0,406 ± 0,065	0,721±0,019	0,99
ATZ comercial	1,080 ± 0,089	0,640 ± 0,014	0,96
ATZ técnica	3,264 ± 0,171	0,482 ± 0,008	0,93

* Média ± DP (n=3)

Além do modelo de Korsmeyer-Peppas, os perfis de liberação *in vitro* de ATZ também se ajustaram ao modelo de cinética de ordem zero para dois intervalos de tempo distintos: de 0 a 600 minutos e de 1440 a 1800 minutos (Tabela 9). A taxa de liberação de ATZ das formulações foi estimada pela declividade da reta nesses dois intervalos. A taxa de liberação inicial foi maior para as formulações com menores teores de ATZ (Tabela 9).

Em teste de liberação *in vitro* de ATZ em meio aquoso realizado sob agitação mecânica constante em ausência da membrana de celulose, foram encontrados valores de “n” inferiores a 0,4, indicando que o fenômeno de dissolução dos cristais de ATZ predominou sobre o processo de liberação de ATZ dos xerogéis⁵⁰. No presente trabalho, os maiores valores de “n” são devidos provavelmente ao reduzido processo de erosão decorrente da ausência de agitação mecânica. Por outro lado a difusão da molécula livre através da membrana também pode estar contribuindo para este valor.

Tabela 9. Coeficientes angulares dos modelos de cinética de ordem zero para a liberação de ATZ das formulações em matriz inorgânica, nos intervalos de 0 a 600 minutos (b_1) e de 1440 a 1800 minutos (b_2) e seus correspondentes coeficientes de correlação (r).

Formulação	* b_1 (min^{-1})	* b_2 (min^{-1})
A2E5-16	0,080 ± 0,003 (r = 0,99)	0,017 ± 0,002 (r = 0,99)
A2E10-16	0,093 ± 0,016 (r = 0,99)	0,016 ± 0,000 (r = 0,97)
A4E5-16	0,089 ± 0,001 (r = 0,99)	0,015 ± 0,000 (r = 0,98)
A4E10-16	0,080 ± 0,003 (r = 0,99)	0,013 ± 0,002 (r = 0,98)
A2E5-8	0,064 ± 0,008 (r = 0,99)	0,023 ± 0,001 (r = 0,98)
A2E10-8	0,073 ± 0,003 (r = 0,99)	0,020 ± 0,003 (r = 0,98)
A4E5-8	0,082 ± 0,014 (r = 0,99)	0,013 ± 0,003 (r = 0,88)
A4E10-8	0,078 ± 0,004 (r = 0,99)	0,014 ± 0,002 (r = 0,95)
ATZ comercial	0,147 ± 0,001 (r = 0,99)	0,008 ± 0,002 (r = 0,88)
ATZ técnica	0,221 ± 0,007 (r = 0,95)	0,004 ± 0,003 (r = 0,79)

* Média ± DP (n=3)

Apesar dessas condições mais estáticas de liberação em comparação aos testes realizados por Ávila *et al.* (2009)⁵⁰, os resultados do presente trabalho não conseguem reproduzir as condições naturais do solo. No entanto, as condições empregadas permitem avaliar e comparar o comportamento da liberação do herbicida entre as formulações e dessas com o produto comercial e o produto técnico, sob estresse mecânico e condições controladas mais próximas às encontradas no solo.

4.2. Formulações sólidas em matriz orgânica

Nas formulações em matriz de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), os teores de C variaram de 45 a 50 % (Tabela 10). O teor de N ficou abaixo do limite de detecção do aparelho para a formulação sem ATZ (HPMC puro). Nas formulações contendo ATZ, o teor de N foi maior na formulação MP-1/1, confirmando a maior concentração de ATZ em relação à formulação MP-1/2.

Tabela 10. Teores de C, N e ATZ nas formulações em matriz orgânica e eficiência de encapsulação.

Formulação	*Teor C (%)	*Teor N (%)	*Teor de ATZ (mg g ⁻¹)	Massa ATZ na formulação (mg)	Eficiência de Encapsulação (%)
MP-0	50,25 ± 0,37	<L.D.	n.d.	n.d.	n.d.
MP-1/2	46,58 ± 0,32	11,94 ± 0,40	367,8 ± 12,4	117,4 ± 3,9	23 ± 1
MP-1/1	45,74 ± 0,12	21,61 ± 0,08	665,4 ± 2,4	172,2 ± 0,6	17 ± 0

* Média ± DP (n=3); <L.D.= menor que o limite de detecção; n.d.= não determinado

A eficiência de encapsulação de ATZ foi inferior a 25 % para as duas amostras (Tabela 10), indicando que em ambos os casos a quantidade de ATZ nas formulações em matriz de HPMC é inferior à quantidade teórica, sugerindo que grande parte do herbicida se perde durante o processo de secagem (Tabela 10). Em trabalhos anteriores, alguns autores prepararam micropartículas de um fármaco em matriz de HPMC pelo método de secagem por aspersão e obtiveram eficiências de encapsulação superiores ao encontrados neste trabalho ⁷⁰. Valores superiores de eficiência de encapsulação também foram obtidos por outros autores ao utilizarem outros derivados de celulose como matriz em formulações de liberação controlada de herbicidas ^{42, 43, 72}. No entanto, não há trabalhos na literatura que reportem a utilização de HPMC como matriz em formulações de liberação controlada de herbicidas ⁹³.

O rendimento dos processos de secagem, calculado relacionando-se a massa final de formulação e a massa de sólidos adicionada à suspensão a ser vaporizada, variaram de 19 a 26 % (Tabela 11).

Tabela 11. Rendimento das formulações em matriz orgânica.

Formulação	Massa final de formulação (g)	Massa de sólidos adicionada (g)	Rendimento (%)
MP-0	0,1898	1,0000	19
MP-1/2	0,3193	1,5000	21
MP-1/1	0,5176	2,0000	26

O baixo rendimento observado foi provavelmente devido ao fato de que grandes quantidades de formulação aderem nas paredes da torre de secagem e do ciclone do *spray dryer*, o que pôde ser observado visualmente. Adicionalmente, grande quantidade de amostra é perdida por vazamento para o ambiente. O aumento da quantidade de ATZ na formulação tende a diminuir as perdas durante o processo (Tabela 11).

Da mesma forma que nas formulações em matriz inorgânica, a presença de ATZ nas formulações em matriz orgânica foi confirmada pela análise por cromatografia gasosa com detector de espectrometria de massas. Na figura 14 está representado o cromatograma do extrato em metanol obtido da formulação MP-1/2 e o espectro de massas do sinal cromatográfico observado.

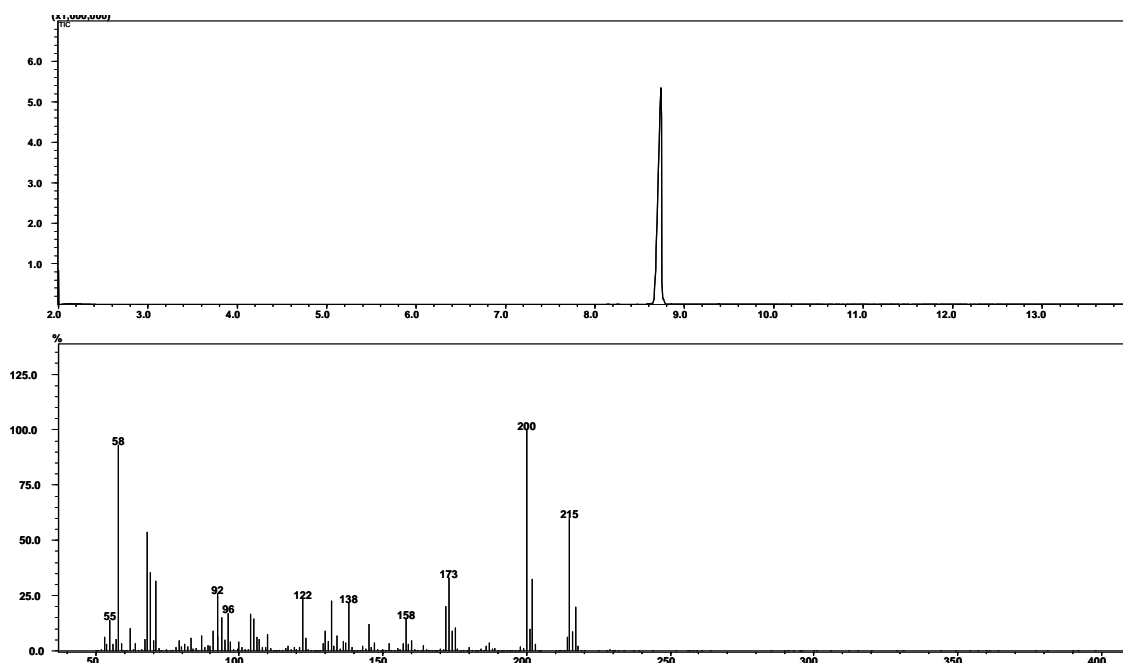


Figura 14. Cromatograma da amostra de ATZ extraída da formulação MP-1/2 (a) e espectros de massas do sinal cromatográfico referente à ATZ (b).

A presença de um único sinal cromatográfico em aproximadamente 8,7 minutos (Figura 14a) indica que não foi constatada a presença de metabólitos de ATZ nos extratos em metanol. Este sinal cromatográfico apresentou um espectro de massas característico deste herbicida (Figura 14b), com o íon molecular em $m/z = 215$ e o pico base em 200. Outros picos característicos foram observados em 173 (perda de isopropila), 158 (perda do grupo isopropilamino), 138 (perda simultânea de cloro e isopropila), 122 (perda simultânea de cloro e do grupo isopropilamino) e 58 (íon isopropilamino). A presença desse único sinal cromatográfico indica que não foi constatada a presença de metabólitos de ATZ nos extratos em metanol.

Na figura 15 estão representados os espectros de infravermelhos das formulações de ATZ em matriz de HPMC e as bandas correspondentes aos estiramentos e deformações presentes no herbicida e na matriz.

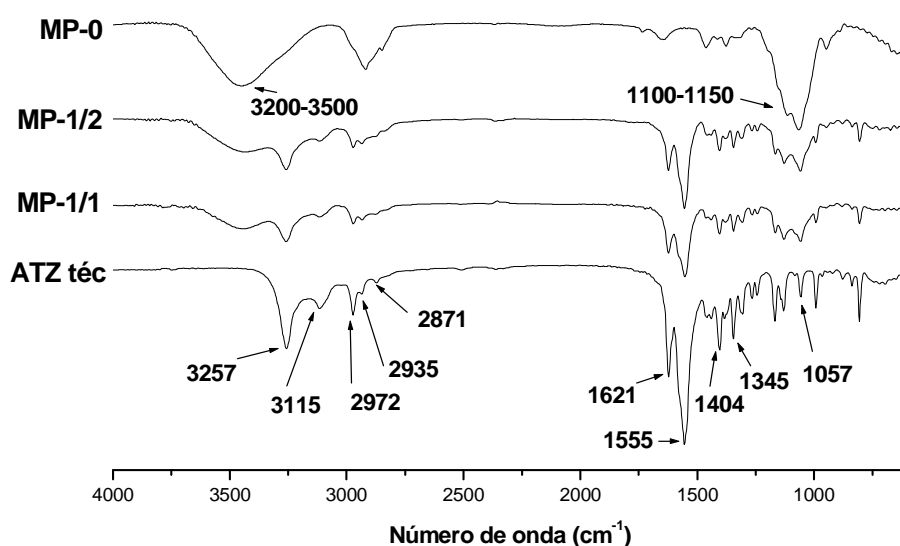


Figura 15. Espectros de infravermelho do produto técnico e das formulações de ATZ em matriz orgânica.

A formulação sem ATZ (MP-0) apresentou uma banda larga característica de estiramento de ligações O-H de alcoóis entre 3200 e 3500 cm^{-1} , uma banda intensa em $1100-1150\text{ cm}^{-1}$, característica do estiramento C-O-C de éteres, além das bandas características de estiramento C-H de alifáticos entre 2800 e 3000 cm^{-1} ^{84, 85}. Já as formulações contendo ATZ apresentaram as mesmas bandas apresentadas no produto

técnico e na matriz de HPMC, apenas com uma redução na intensidade dos picos (Figura 15). Similarmente às formulações de sílica, não houve deslocamento das bandas características da ATZ e da matriz de HPMC, indicando não haver interação química entre esses componentes.

As micrografias obtidas de MEV mostram que as micropartículas da formulação branco apresentaram formas colabadas e rugosas (Figura 16).

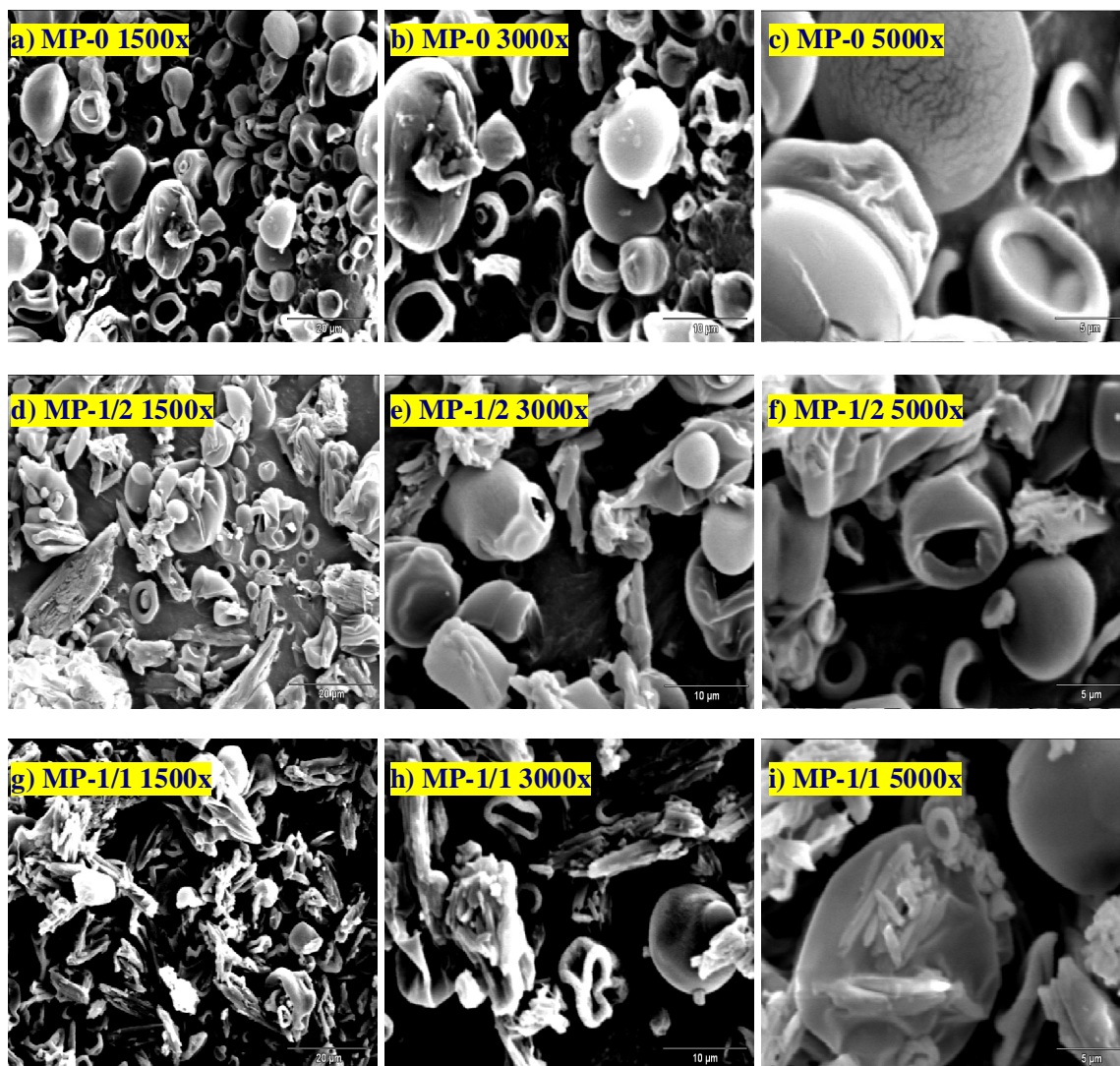


Figura 16. Micrografias de MEV das formulações branco, secas a partir de uma solução de HPMC 0,50% (a-c), e das formulações de ATZ com as proporções ATZ:HPMC 1:2 (d-f) e 1:1 (g-i).

As formulações contendo ATZ, além das estruturas já citadas, apresentam estruturas em forma de cristais alongados. A análise por EDS acusou a presença de cloro tanto nos cristais quanto nas micropartículas. No entanto, os teores foram mais elevados nos cristais (Figura 17b), indicando que estes são formados por ATZ. A formulação com maior teor de ATZ (MP-1/1) apresentou maior ocorrência cristais de ATZ livre (Figura 16 j-1), provavelmente devido a uma saturação do herbicida no interior das micropartículas.

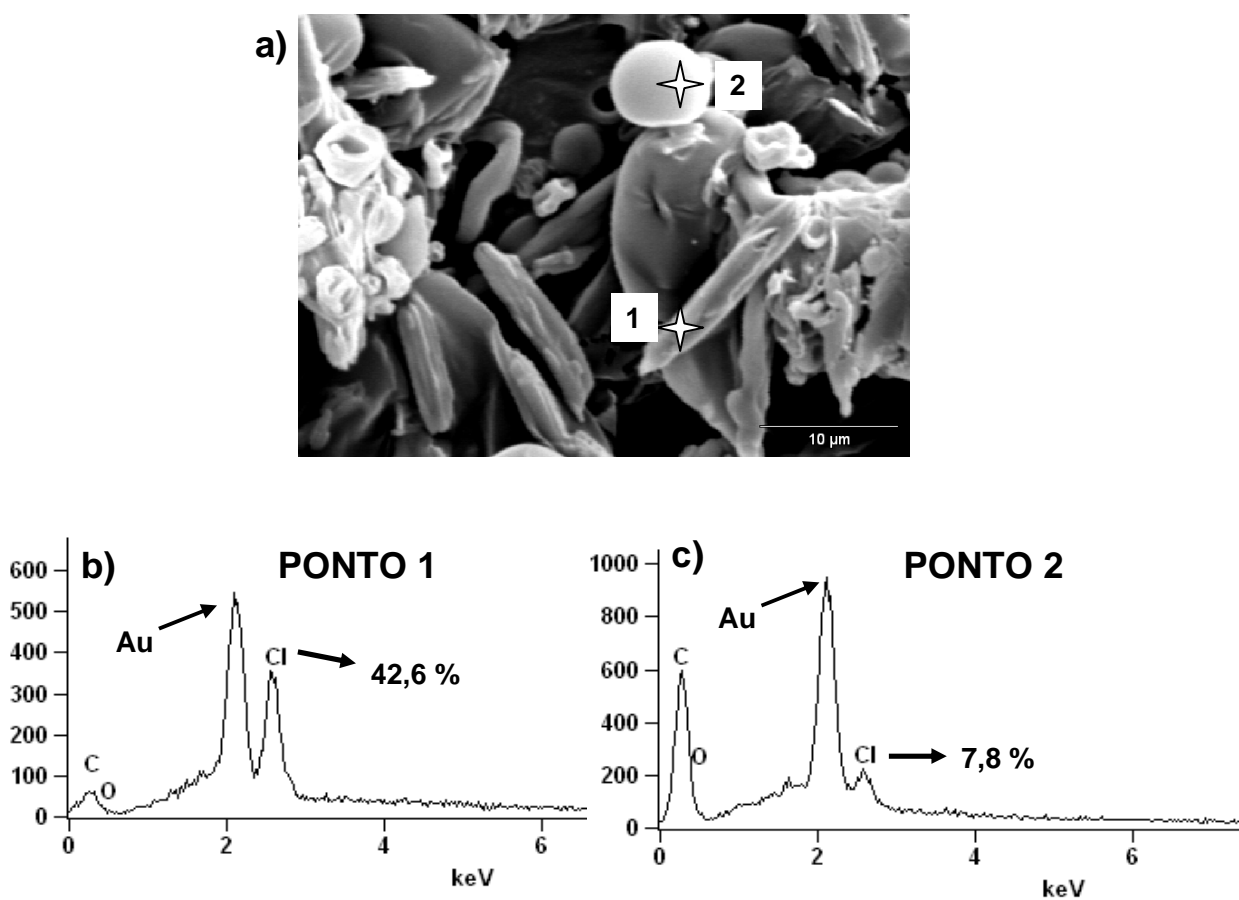


Figura 17. Micrografia de MEV da formulação MP-1/2 (a) e espectros de EDS do ponto 1 (b) e do ponto 2 (c) indicados.

Similarmente ao observado para as formulações de ATZ em matriz de sílica, foi detectado cloro ATZ nas micropartículas de HPMC, indicando que a ATZ também se encontra encapsulada no interior da matriz polimérica.

O valor de diâmetro volumétrico médio ($d_{4,3}$) das formulações em matriz de HPMC variaram de 12,6 a 48,5 μm , que são valores menores que os encontrados para formulações de herbicidas utilizando-se derivados de celulose como matriz^{43, 73}. A dispersão granulométrica (SPAN) variou de 1,9 a 2,8 (Tabela 12).

Tabela 12. Diâmetro volumétrico médio ($d_{4,3}$) e distribuição de tamanho de partícula (SPAN) do produto técnico e das formulações sólidas em matriz orgânica.

Formulação	* $d_{4,3}$ (μm)	*SPAN
MP-0	48,5	2,8
MP-1/2	24,4	2,2
MP-1/1	12,6	1,9
ATZ téc	3,9	1,9

*Média (n=2)

É possível observar uma forte influência no teor de herbicida no diâmetro médio das micropartículas, sendo que o aumento da proporção ATZ:HPMC acarreta uma redução no valor de $d_{4,3}$ (Tabela 12). Esse comportamento pode estar relacionado com a diferença de tamanho entre as estruturas presentes na formulação, visto que o diâmetro médio das micropartículas de HPMC puro é aproximadamente 12 vezes maior que o diâmetro médio dos cristais de ATZ no produto técnico. Nesse sentido, o aumento da proporção ATZ:HPMC e, conseqüentemente, da quantidade de cristais de ATZ livre na formulação faz com que o valor de $d_{4,3}$ tenda ao valor apresentado pela ATZ grau técnico (Tabela 12).

As análises termogravimétricas foram realizadas com a amostra de HPMC puro e com as formulações com proporção ATZ:HPMC 1:2 e 1:1. As curvas de perda de massa estão apresentadas na figura 18.

A perda de massa em temperaturas inferiores a 105°C foi atribuída à desidratação das amostras. O teor de água, estimado por essa perda de massa, foi inferior a 3 % para todas as amostras analisadas (Tabela 13). Resultados similares foram obtidos por outros

autores na obtenção de micropartículas através da técnica de secagem por aspersão^{69, 94}, mostrando a efetividade deste processo de secagem.

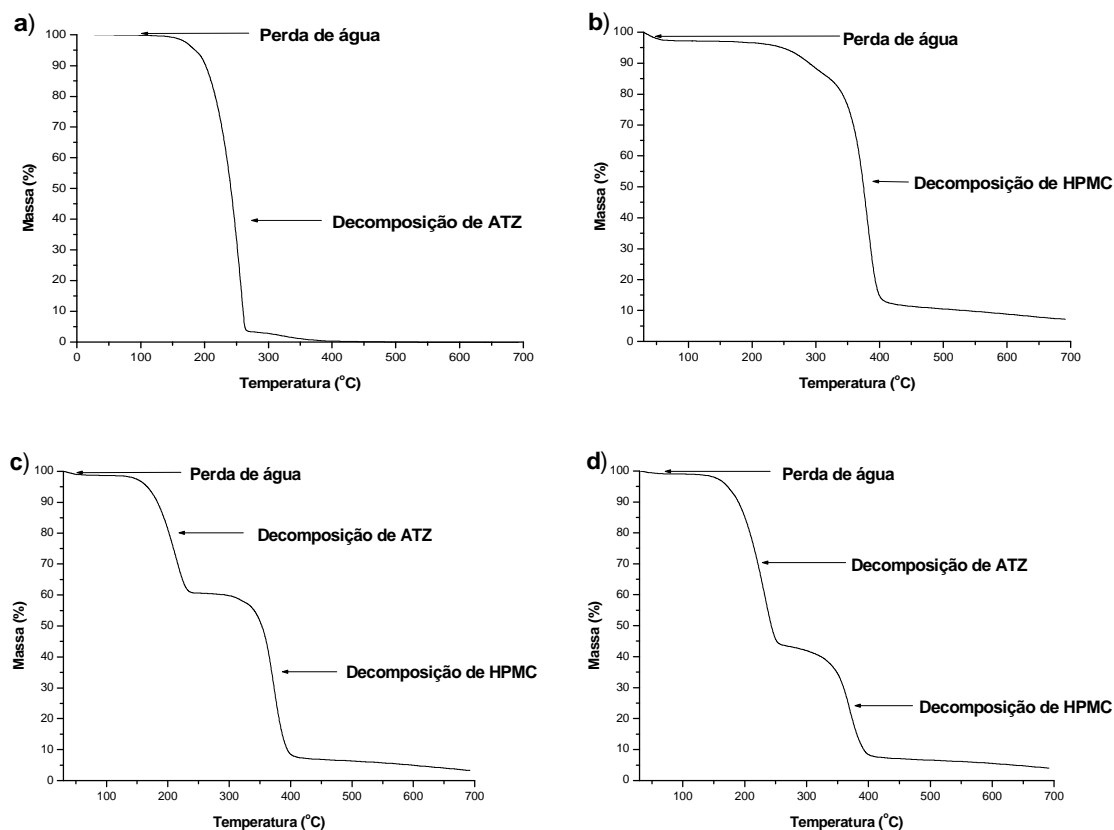


Figura 18. Termogramas de TGA do produto técnico (a), d HPMC puro (b), e de formulações de ATZ em matriz orgânica com proporção ATZ:HPMC de 1:2 (c) e 1:1 (d).

O teor de água das formulações em matriz de HPMC contendo ATZ foi inferior ao da amostra sem ATZ. Similarmente aos resultados encontrados para as formulações em matriz de sílica, as formulações em matriz de HPMC apresentaram uma redução no teor de água para as amostras com maior conteúdo de ATZ, o que também está relacionado com a diminuição do caráter higroscópico dessas formulações com o aumento da quantidade de ATZ (Tabela 12).

A perda de massa ocorrida em temperaturas entre 175 e 250°C nas formulações contendo ATZ e no produto técnico foi atribuída à decomposição deste herbicida (Figura 18). Para a formulação MP-1/2, a massa de ATZ decomposta nessa faixa de temperatura corrobora com o dado de teor de ATZ nessa formulação (Tabela 10). No entanto, para a

formulação MP-1/1, a perda de massa referente à ATZ é menor que o teor de herbicida nessa formulação. Provavelmente parte desse herbicida permanece na formulação mesmo em temperaturas acima de 250°C.

Ao contrário da matriz de sílica, que não se decompõe na faixa de temperatura de análise, a matriz de HPMC se decompõe em temperaturas superiores a 300°C, o que pode ser verificado pela perda de massa nessa região (Figura 18). Comparando as perdas de massa de ATZ e HPMC nas formulações (Tabela 13), observa-se que as proporções ATZ:HPMC (m/m) nas formulações são maiores que as proporções adicionadas à suspensão (1:2 e 1:1). Este resultado sugere que as perdas de amostra durante o processo de secagem são mais significativas para a matriz do que para a ATZ, o que corrobora os dados de rendimento, que são menores para as formulações com maior proporção relativa de HPMC (Tabela 11).

Tabela 13. Perdas de massa do produto técnico e das formulações de ATZ em matriz orgânica.

Amostra	* Δm ($T \leq 105^\circ\text{C}$) (%)	* Δm ($175 \leq T \leq 250^\circ\text{C}$) (%)	* Δm ($T \geq 300^\circ\text{C}$) (%)
MP-0	$2,5 \pm 0,4$	n.d.	$83,3 \pm 4,0$
MP-1/2	$1,8 \pm 0,7$	$36,5 \pm 0,3$	$49,9 \pm 1,7$
MP-1/1	$1,0 \pm 0,2$	$59,7 \pm 6,3$	$29,4 \pm 3,7$
ATZ téc	<0,1	$96,8 \pm 0,6$	n.d.

* Média \pm DP; n.d. = não determinado

O termograma da formulação MP-0 não apresentou nenhum evento térmico na temperatura investigada (Figura 19). Similarmente ao observado para as formulações em matriz de sílica, os termogramas das formulações de ATZ em matriz e HPMC apresentaram eventos endotérmicos próximos a 170°C, correspondendo à fusão do herbicida, conforme pode ser observado no termograma do produto técnico (Figura 19).

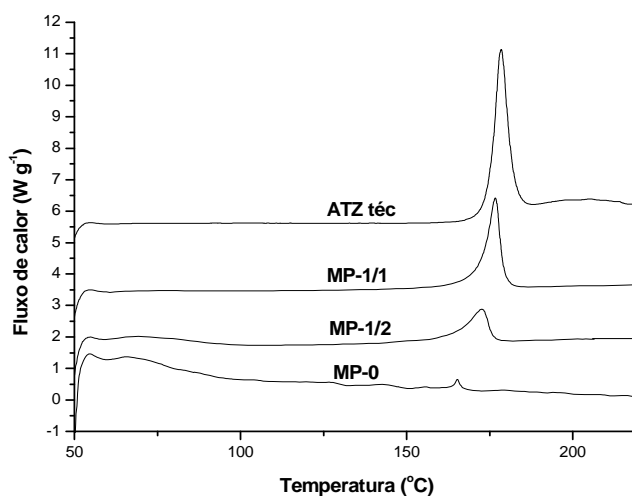


Figura 19. Termogramas de DSC do produto técnico e das formulações de ATZ em matriz orgânica.

A diminuição da temperatura de fusão e o alargamento dos picos nas formulações comparativamente ao produto técnico provavelmente ocorre devido à dispersão do herbicida na matriz polimérica, o que causa uma redução na formação de cristais de ATZ livre ⁹⁵. Esta suposição é corroborada pelos valores menores de $\Delta H_{\text{fusão}}$ de ATZ nas formulações em matriz de HPMC (Tabela 14), comparativamente ao produto técnico, indicando que a ATZ nas formulações apresenta menor grau de cristalinidade. O $\Delta H_{\text{fusão}}$ de ATZ nas formulações aumentou com o teor de herbicida contido na formulação.

Tabela 14. Temperaturas e variação de entalpia de fusão de ATZ nas formulações sólidas em matriz orgânica.

Formulação	$T_{\text{fusão}} (°C)$	$*\Delta H_{\text{fusão}} (J g^{-1} \text{ ATZ})$
MP-0	n.d.	n.d.
MP-1/2	$164,1 \pm 0,6$	$142,0 \pm 14,2$
MP-1/1	$171,9 \pm 0,1$	$151,0 \pm 2,5$
ATZ téc	$175,2 \pm 0,4$	$169,0 \pm 3,6$

*Média \pm DP; n.d. = não determinado

Nos testes de liberação *in vitro* da formulação branco as alíquotas coletadas não apresentaram absorvância no comprimento de onda analisado (222 nm), indicando não haver interferência da matriz orgânica nos perfis de liberação. A liberação de ATZ atingiu 87 e 88 % nas primeiras 10 horas para o produto técnico e comercial, respectivamente. Após 30 horas, o produto técnico liberou 94 % de ATZ, enquanto o produto comercial alcançou 100 % de liberação (Figura 20).

As duas formulações de ATZ em matriz orgânica apresentaram perfil de liberação diferente das formulações comercial e técnica (Figura 20). A liberação inicial de ATZ ($t \leq 600$ min) foi mais lenta nas formulações e aumentou continuamente até o final do experimento em 30 horas. Analogamente ao ocorrido com as matrizes inorgânicas, a quantidade de ATZ presente afetou a velocidade de liberação: a formulação com menor teor de ATZ (MP-1/2) liberou 60% de ATZ nas primeiras 10 horas, enquanto MP-1/1 apenas 42% nesse período (Figura 20).

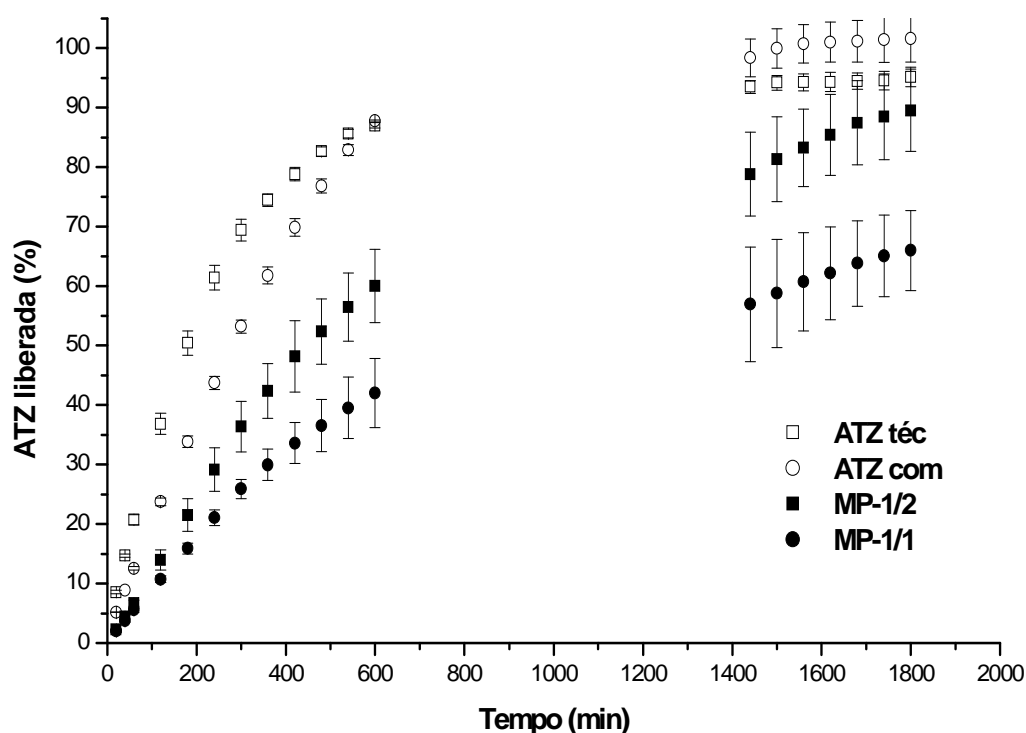


Figura 20. Proporção de ATZ liberada em função do tempo dos produtos técnico e comercial e das formulações com proporção ATZ:HPMC 1:2 e 1:1.

O modelo de Korsmeyer-Peppas mostrou-se adequado aos perfis de liberação de ATZ das formulações de HPMC, com coeficiente de correlação superior a 0,98 (Tabela 15). O expoente de liberação foi superior a 0,5, indicando que a liberação de ATZ a partir dessa matriz em meio aquoso obedece às leis de transporte não-Fickiano (ou transporte caso-II). Segundo este modelo, o transporte da substância ativa está relacionado aos fenômenos de inchamento/relaxamento do gel de HPMC que se forma quando este polímero entra em contato com a água ⁷⁶.

Os valores de “n” foram superiores a encontrados para perfis de liberação de fármacos de duas diferentes formulações de HPMC em solução tampão de fosfato ⁷⁰, o que pode ser explicado pela diferença na proporção de grupos metoxilas e hidroxipropilas entre o HPMC utilizado por estes autores e o utilizado neste trabalho.

Tabela 15. Constante cinética (k), expoente de liberação (n) e coeficientes de correlação (r) para a liberação de ATZ das formulações em matriz orgânica, segundo o modelo de Korsmeyer-Peppas.

Amostra	* $k (min^{-1})$	* n	r
MP-1/2	0,313 ± 0,025	0,780 ± 0,006	0,98
MP-1/1	0,292 ± 0,026	0,746 ± 0,023	0,98
ATZ comercial	1,080 ± 0,089	0,640 ± 0,014	0,96
ATZ técnica	3,264 ± 0,171	0,482 ± 0,008	0,93

* Média ± DP (n=3)

Dividindo-se as curvas de liberação de ATZ em duas porções lineares é possível estimar-se a taxa de liberação nos intervalos de tempo distintos: de 0 a 600 minutos e de 1440 a 1800 minutos (Tabela 16).

Tabela 16. Coeficientes angulares dos modelos lineares de liberação de ATZ das formulações em matriz orgânica, nos intervalos de 0 a 600 minutos (b_1) e de 1440 a 1800 minutos (b_2).

Formulação	* b_1 (min^{-1})	* b_2 (min^{-1})
MP-1/2	0,102 \pm 0,013 (r = 0,99)	0,029 \pm 0,016 (r = 0,98)
MP-1/1	0,071 \pm 0,010 (r = 0,99)	0,025 \pm 0,008 (r = 0,99)
ATZ comercial	0,147 \pm 0,001 (r = 0,99)	0,008 \pm 0,002 (r = 0,88)
ATZ técnica	0,221 \pm 0,007 (r = 0,95)	0,004 \pm 0,003 (r = 0,79)

* Média \pm DP (n=3)

Semelhante aos resultados encontrados para as formulações em matriz inorgânica, a taxa de liberação foi maior para a formulação com menor teor de ATZ, indicando que a formulação MP-1/1 apresenta liberação de ATZ mais controlada. Esse comportamento foi inverso ao observado em trabalhos anteriores, onde a taxa de liberação aumenta com o aumento do teor de substância ativa na formulação^{69, 72}. Este comportamento pode estar relacionado com a dificuldade de inchamento do HPMC em contato com o meio de liberação conforme se aumenta a quantidade de ATZ na formulação, dada a baixa afinidade entre a água e o herbicida. Com a redução no inchamento da matriz, há uma redução na difusão do herbicida para fora da matriz, e conseqüentemente a sua liberação será mais lenta⁷⁶.

5. CONCLUSÕES

Formulações sintetizadas em matriz de sílica pelo método sol gel apresentaram elevados rendimentos e eficiências de encapsulação. As proporções água:TEOS e etanol:TEOS influenciam nas características morfológicas e granulométricas dos xerogéis de sílica, mas não influenciaram nos perfis de liberação da ATZ em meio aquoso. A obtenção de formulações de ATZ em matriz de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) apresentou rendimento e eficiência de encapsulação reduzidos devido a perdas de amostra durante o processo de secagem.

A estabilidade da ATZ nas formulações foi confirmada, visto que a ATZ não degrada e nem reage com a matriz durante o processo de obtenção das formulações. Em contrapartida, a inserção deste herbicida em matriz de sílica afeta a densidade eletrônica na molécula de ATZ, uma vez que esse herbicida se encontra num ambiente químico mais eletronegativo.

A proporção ATZ:matriz influenciou nas propriedades térmicas, morfológicas e granulométricas das formulações em matriz inorgânica e orgânica. Adicionalmente, os perfis de liberação da ATZ em meio aquoso foram influenciados pelo teor de ATZ nas formulações. Entretanto, todas as formulações apresentaram liberação mais controlada do que o produto técnico e o produto comercial.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SINDAG, Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Agrícola. Disponível: <http://www.sindag.com.br> (acesso em 18 de agosto de 2009)
2. Vidal, R.A.; Machry, M.; Hernandez, G.C.; Fleck, N.G. *Planta Daninha* **2003**, 21, 301-306.
3. Vivian, R.; Reis, M. R.; Jakelaitis, A.; Silva, A. F.; Guimarães, A. A.; Santos, J. B.; Silva, A. A. *Planta Daninha* **2006**, 24, 741-750.
4. Pinto, J. J. O.; Noldin, J. A.; Pinho, C. F.; Rossi, F.; Galon, L.; Almeida, G. F. *Planta Daninha* **2009**, 27, 1015-1024.
5. Blanco, F. M. G.; Vellini, E. D.; Filho, A. B. *Bragantia* **2010**, 69, 71-75.
6. Primel, E. G.; Zanella, R.; Kürz, M. H. S.; Gonçalves, F. F.; Machado, S. O.; Marchezan, E. *Quim. Nova* **2005**, 28, 605-609.
7. Silva, C. L.; Foloni, L. L.; Paraíba, L. C.; Plese, L. P. M. *Pesticidas: r. ecotoxicol. e meio ambiente* **2007**, 17, 75-86.
8. Vasconcelos, F. C. W.; Nóbrega, J. C. A.; Guerreiro, M. C.; Jesus, E. A.; Julião, L. G. F.; Curi, N. *Pesticidas: r. ecotoxicol. e meio ambiente* **2008**, 18, 133-146.
9. Fontes, J. R. A.; Silva, A. A.; Vieira, R. F.; Ramos, M. M. *Planta Daninha* **2004**, 22, 623-631.
10. Wang, Y. S.; Liu, J. C.; Chen, W. C.; Yen, J. H. *Microb. Ecol.* **2008**, 55, 435-443.
11. Tomco, P. L.; Holstege, D. M.; Zou, W.; Tjeerdema, R. S. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, 58, 3674-3680.
12. Kleinschmitt, A. R. B.; Transporte e retenção de triazinas em compartimentos ambientais terrestres e aquáticos em área de milho no sistema de plantio direto. Tese

de Doutorado. Faculdade de Agronomia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2007.

13. Freitas, L. G., Singer, H., Müller, S. R., Schwarzenbach, R. P.; Stamm, C. *Agriculture Ecosystems & Environment* **2008**, 128, 177-184.
14. FRTR – Federal Remediation Technologies Roundtable Annual Summary of Activities: September 2009. Disponível em <http://www.frtr.gov/> (acesso em 11 de janeiro de 2010).
15. U. S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency) - Assessment of Potential Mitigation Measures for Atrazine. Biological and Economic Analysis Division. **2009**. Washington, DC (acesso em 11 de janeiro de 2010).
16. ANDEF, Associação Nacional de Defesa Vegetal. Disponível: <http://www.andef.com.br> (acesso em 18 de agosto de 2009).
17. PAN – Pesticide Action Network, Pesticides Database (2007) Pesticide Registration Status <http://www.pesticideinfo.org> (acesso em 13 de julho de 2010).
18. Prade, L.; Huber, R.; Biesler, B. *Structure* **1998**, 6, 1445–1452.
19. U. S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency) - Atrazine HED's Revised Human Health Risk Assessment for the Reregistration Eligibility Decision (RED). **2006**. Washington, DC (acesso em 11 de janeiro de 2010).
20. FIFRA Scientific Advisory Panel (SAP). 1988. “A set of issues being considered by the Agency in connection with the peer review classification of atrazine a class C carcinogen.” U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. Disponível em <http://www.epa.gov/scipoly/sap/1988> (acesso em 11 de janeiro de 2010)
21. FIFRA Scientific Advisory Panel (SAP) “Potential Developmental Effects of Atrazine on Amphibians.” U.S. Environmental Protection Agency. **2003**,

- Washington, DC. Disponível em <http://www.epa.gov/scipoly/sap/tools/atozindex/atrazine.htm> (acesso em 11 de janeiro de 2010).
22. Roberge, M.; Hakk, H.; Larsen, G. *Toxicology Letters*, **2004**, 154, 61-68.
23. U.S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency) - Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. **2005**. Washington, DC. Disponível em <http://epa.gov/cancerguidelines/> (acesso em 11 de janeiro de 2010).
24. Graymore, M.; Stagnitti, F.; Allinson, G. *Environmental International* **2001**, 26, 483-495.
25. EUROPEAN COMMISSION COUNCIL DIRECTIVE 91/414/EEC of 15 July 1991 concerning the placing of plant protection products on the market. Official Journal of the European Union. **1991** (acesso em 13 de agosto de 2010)
26. CONAMA – Conselho Nacional do Meio Ambiente. Resolução 357 de 17 de março de 2005. Disponível em <http://www.mma.gov.br/port/conama/> (acesso em 27 de setembro de 2010).
27. EUROPEAN COMMISSION. Commission Decision of 10 March 2004 concerning the non-inclusion of atrazine in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing this active substance, 2004/248/EC. Official Journal of the European Union. **2004**; L78:53-5 (acesso em 13 de agosto de 2010)
28. Martinazzo, R.; Dinâmica da atrazina e mesotriona em solos: degradação acelerada, sorção e implicações ambientais. Tese de Doutorado. Faculdade de Agronomia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2009.
29. Scher, H. B.; Rodson, M.; Lee, K. *Pest. Sci.* **1998**, 54, 394-400.

30. Cao, Y.; Huan, L.; Chen, J.; Liang, J.; Long, S.; Lu, Y. *International Journal of Pharmaceutics* **2005**, 298, 108-116.
31. Mills, M.S.; Thurman, E. M. *Environ. Sci. Technol.* **1994**, 28, 73-79
32. Wilkins, R. M. *Controlled Delivery of Crop-Protection Agents*. Taylor and Francis Ltd.: London, 1990.
33. Riggle, B.; Penner, D. *J. Agric. Food Chem.* **1992**, 40, 1710-1712.
34. Garrido-Herrera, F. J.; Daza-Fernández, I.; González-Prada, E.; Fernandez-Pérez, M. *Journal of Hazardous Materials* **2009**, 168, 220-225
35. Fernandez-Pérez, M.; Villafranca-Sánchez, M.; Flores-Céspedes, F.; Pérez-García, S.; Daza-Fernández, I. *Environmental Pollution*, **2010**, 158, 1412-1419
36. Aouada, F. A.; Moura, M. R.; Orts, W. J.; Mattos, L. H. C. *J. Mater. Sci.* **2010**, 45, 4977-4985.
37. Johnson, R. M.; Pepperman, A. B. *J. Agric, Food Chem.* **1995**, 43, 241-246.
38. Bötcher, H.; Slowik, P.; Süb, W. *Journal of Sol-Gel Science and Technology* **1998**, 13, 277-281.
39. Fernandez-Pérez, M.; González-Pradas, E.; Villafranca-Sánchez, M.; Flores-Céspedes, F. *Chemosphere* **2001**, 43, 347-353.
40. Fernandez-Pérez, M.; Flores-Céspedes, F.; González-Pradas, E.; Villafranca-Sánchez, M.; Pérez-García, S.; Garrido-Herrera, F. J. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, 52, 3888-3893.

41. Garrido-Herrera, F. J.; González-Prada, E.; Fernandez-Pérez, M. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, 54, 10053-10060.
42. Céspedes, F. F.; Sánchez, M. V.; García, S. P.; Pérez, M. F. *Chemosphere* **2007**, 69, 785-794.
43. Li, J.; Li, Y.; Dong, H. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, 56, 1336-1342.
44. Maqueda, C.; Villaverde, J.; Sopena, F.; Undabeytia, T.; Morillo, E. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, 56, 11941-11946.
45. Sanchez-Verdejo, T.; Undabeytia, T.; Nir, S.; Maqueda, C.; Morillo, E. *Environ. Sci. Technol.* **2008**, 42, 5779-5784
46. Trimnel, D.; Shasha, B. S. *Journal of Controlled Release* **1988**, 7, 263-268
47. Fleming, G. F.; Simmons, F. W.; Wax, L. M.; Wing, R. E.; Carr, M. E. *Weed Science* **1992**, 40, 465-470.
48. Stork, P. R. *Weed Research* **1998**, 38, 433-441.
49. Akelah, A.; Rehab, A.; El-Gamal, M. M. *Materials Science and Engineering C* **2008**, 28, 1123-1131.
50. Ávila, L. G.; Leite, S. B.; Dick, D. P.; Pohlmann, A. R. *Quím. Nova* **2009**, 32, 1727-1733.
51. Trigo, C.; Koskinen, W. C.; Celis, R.; Sadowsky, M. J.; Hermosín, M. C.; Cornejo, J. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, 58, 11857-11863.

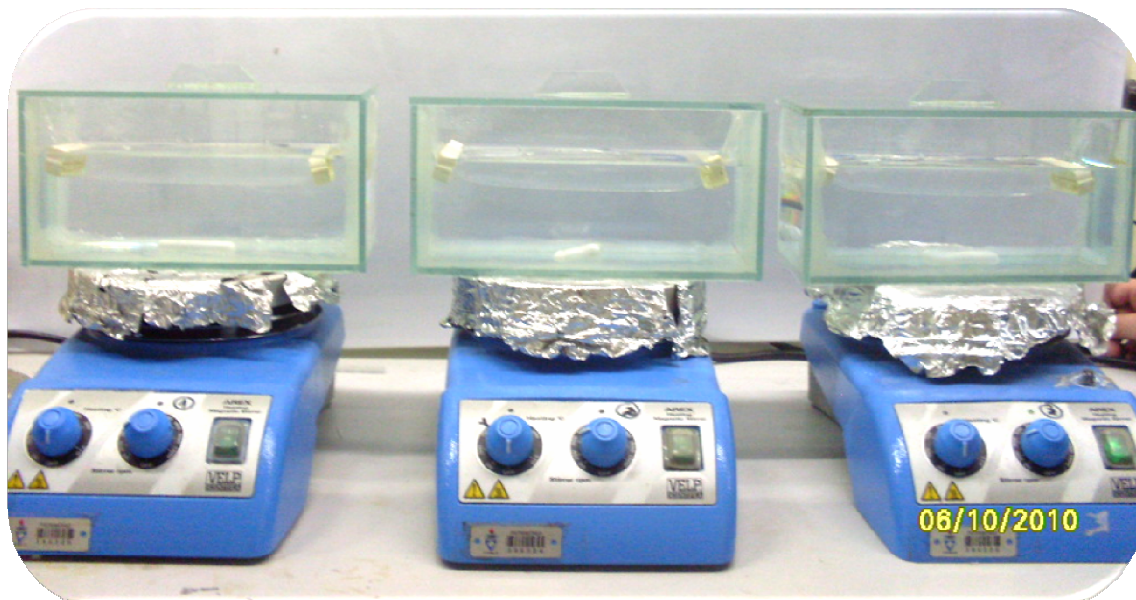
52. Brinker, C.J.; Scherer, G.W. *Sol-Gel Science: The Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing*. Academic Press: New York, 1990.
53. Nassar, E. J.; Messaddeq, Y.; Ribeiro, S. J. L. *Quim. Nova* **2002**, 25, 27-31.
54. Pavan, F. A.; Gushikem, Y.; Moro, C. C.; Costa, T. M. H.; Benvenutti, E. V. *Colloid Polym. Sci.* **2003**, 281, 173-177
55. Viitala, R.; Jokinen, M.; Rosenholm, J. B. *International Journal of Pharmaceutics* **2007**, 336, 382-390.
56. Gupta, R.; Chaudhury, N. K. *Biosensors and Bioelectronics* **2007**, 22, 2387-2399.
57. Airoidi, C.; Prado, A. G. S. *Thermochimica Acta* **2002**, 394, 163-169.
58. Barbé, C.; Bartlett, J.; Kong, L.; Finnie, K.; Lin, H. Q.; Larkin, M.; Calleja, S.; Bush, A.; Calleja, G. *Advanced Materials* **2004**, 16, 1959-1966.
59. Bele, M.; Dmitrašinič, Đ.; Planinšek, O.; Salobir, M.; Srčič, S.; Gaberšček, M.; Jamnik, J. *International Journal of Pharmaceutics* **2005**, 291, 149-153.
60. Teoli, D.; Parisi, L.; Realdon, N.; Guglielmi, M.; Rosato, A.; Morpurgo, M. *Journal of Controlled Release* **2006**, 116, 295-303.
61. Nguyen-Ngoc, H.; Tran-Minh, C. *Materials Science and Engineering* **2006**, 27, 607-611.
62. Fonseca, L. S.; Silveira, R. P.; Deboni, A. M.; Benvenutti, E. V.; Costa, T. M. H.; Guterres, S. S.; Pohlmann, A. R. *International Journal of Pharmaceutics* **2008**, 358, 292-295.

63. Radin, S.; Chen, T.; Ducheyne, P. *Biomaterials* **2009**, 30, 850-858.
64. Zada, A.; Falach, L.; Byers, J. A. *Chemoecology* **2009**, 19, 37-45.
65. Mah, S. K.; Chung, I. J. *J. Non-Crystalline Solids* **1995**, 183, 252-259.
66. Sieminska, L.; Buntner, B.; Woznica, A.; Zerda, T.W. *Eur. J. Pharma. Sciences* **1996**, 4, 155.
67. Ahola, M. S.; Korteso, P.; Kangasniemi, I.; Kiesvaara, J.; Yli-Urpo, A. U. O. *International Journal of Pharmaceutics* **2000**, 195, 219-227.
68. Lopes, C. M.; Lobo, J. M. S.; Costa, P. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* **2005**, 41, 143-154.
69. Raffin, R. P.; Jornada, D. S.; Ré, M. I.; Pohlmann, A. R.; Guterres, S. S. *International Journal of Pharmaceutics* **2006**, 324, 10-18.
70. Cruz, L., Assumpção, E., Guterres, S. S., Pohlmann, A. R. *Quim. Nova*, **2009**, 32, 1170-1174.
71. Dailey Jr., O. D.; Dowler, C. C.; Mullinix Jr., B. G. *J. Agric. Food Chem.* **1993**, 41, 1517-1522.
72. Sopena, F.; Cabrera, A.; Maqueda, C.; Morillo, E. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, 53, 3540-3547.
73. El Bahri, Z.; Taverdet, J. L. *Polymer Bulletin* **2007**, 59, 709-719.
74. Sopena, F.; Cabrera, A.; Maqueda, C.; Morillo, E. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, 55, 8200-8205.

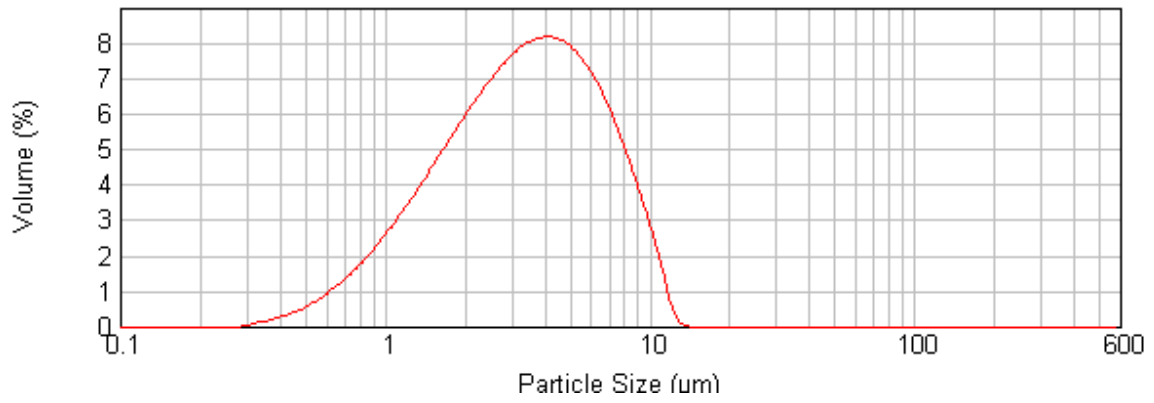
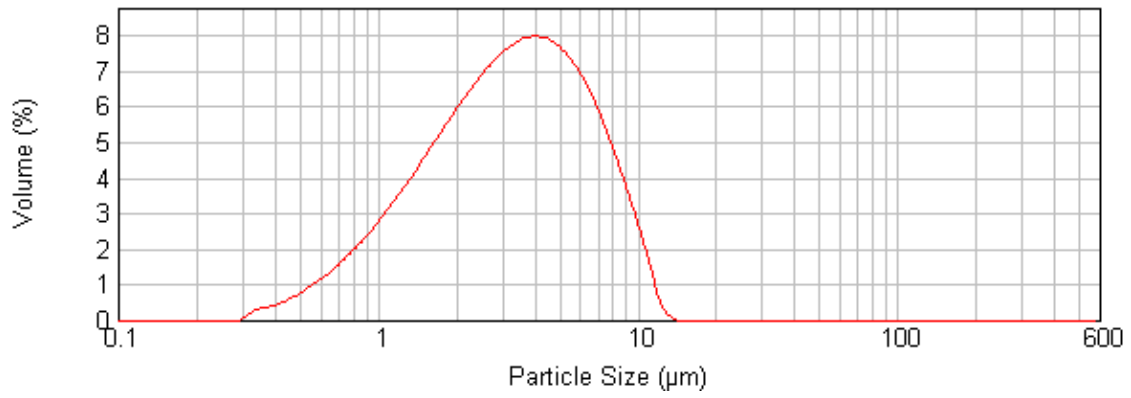
75. Cao, Q. R.; Choi, Y. W.; Cui, J. H.; Lee, B. J. *Journal of Controlled Release* **2005**, 108, 351-361.
76. Siepman, J.; Peppas, N. A. *Advanced Drug Delivery* **2001**, 48, 139-157.
77. Shekunov, B. Y.; Chattopadhyay, P.; Tong, H. H. Y.; Chow, A. H. L. *Pharm. Res.* **2007**, 24, 203-227.
78. Guterres, S. S.; Beck, R. C. R.; Pohlmann, A. R. *Brazilian Journal of Physics* **2009**, 39, 205-209.
79. Palmieri, G.; Bonacucina, G.; Di Martino, P.; Martelli, S. *Journal of Microencapsulation* **2002**, 19, 111-119.
80. Stefanescu, E. A. *Cellulose* **2010**, 17, 617-626.
81. Bodalbhai, L. H.; Yokley, R. A.; Cheung, M. W. *J. Agric. Food Chem.* **1998**, 46, 161-167.
82. Costa, P.; Lobo, J. M. S. *Europ. J. Pharmac. Scienc.*, **2001**, 13, 123-133.
83. Sørensen, G.; Nielsen, A. L.; Pedersen, M. M.; Poulsen, S.; Nissen, H.; Poulsen, M.; Nygaard, S. D.; *Progress in Organic Coatings* **2010**, 68, 299-306.
84. Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*. 6ª ed., Editora LTC: Rio de Janeiro, 2000.
85. Pavia, D. L.; Kriz, G. S.; Lampmann, G. M.; Vyvyan, J. R. *Introdução à Espectroscopia*. 1ª Ed. Cengage Learning: São Paulo, 2010.

86. Vickerman, J. C.; Gilmore, I. S. (Ed.) *Surface Analysis: The Principal Techniques*. John Wiley and Sons, 2009.
87. Azolin, D. R.; Moro, C. C.; Costa, T. M. H.; Benvenuti, E. V. *Journal of Non-Crystalline Solids* **2004**, 337, 201-206.
88. Ro, J. C.; Chung, I. J. *J. Non-Cryst. Solids* **1991**, 130, 8-17.
89. Verraedt, E.; Pendela, M.; Adams, E.; Hoogmartens, J.; Martens, J. A. *Journal of Controlled Release* **2010**, 142, 47-52.
90. Korteso, P.; Ahola, M.; Kangas, M.; Leino, T.; Laakso, S.; Vuorilehto, L.; Yli-Urpo, A.; Kiesvaara, J.; Marvola, M. *Journal of Controlled Release*, **2001**, 76, 227-238.
91. Korteso, P.; Ahola, M.; Kangas, M.; Yli-Urpo, A.; Kiesvaara, J.; Marvola, M. *International Journal of Pharmaceutics*, **2001**, 221, 107-114.
92. Korteso, P.; Ahola, M.; Kangas, M.; Jokinen, M.; Leino, T.; Vuorilehto, L.; Laakso, S.; Kiesvaara, J.; Yli-Urpo, A. O.; Marvola, M. *Biomaterials*, **2002**, 23, 2795-2801.
93. Sopeña, F.; Maqueda, C.; Morillo, E. *Cien. Inv. Agr.* **2009**, 35, 27-42.
94. Beck, R. C. R.; Haas, S. E.; Guterres, S. S.; Ré, M. I.; Benvenuti, E. V.; Pohlmann, A. R. *Quim. Nova* **2006**, 29, 990-996.
95. Ford, J. L.; Timmins, P. *Drug delivery systems. In: Pharmaceutical Thermal Analysis-Techniques and Applications*. Ellis Horwood Limited: New York, **1999**. pp. 190-200.

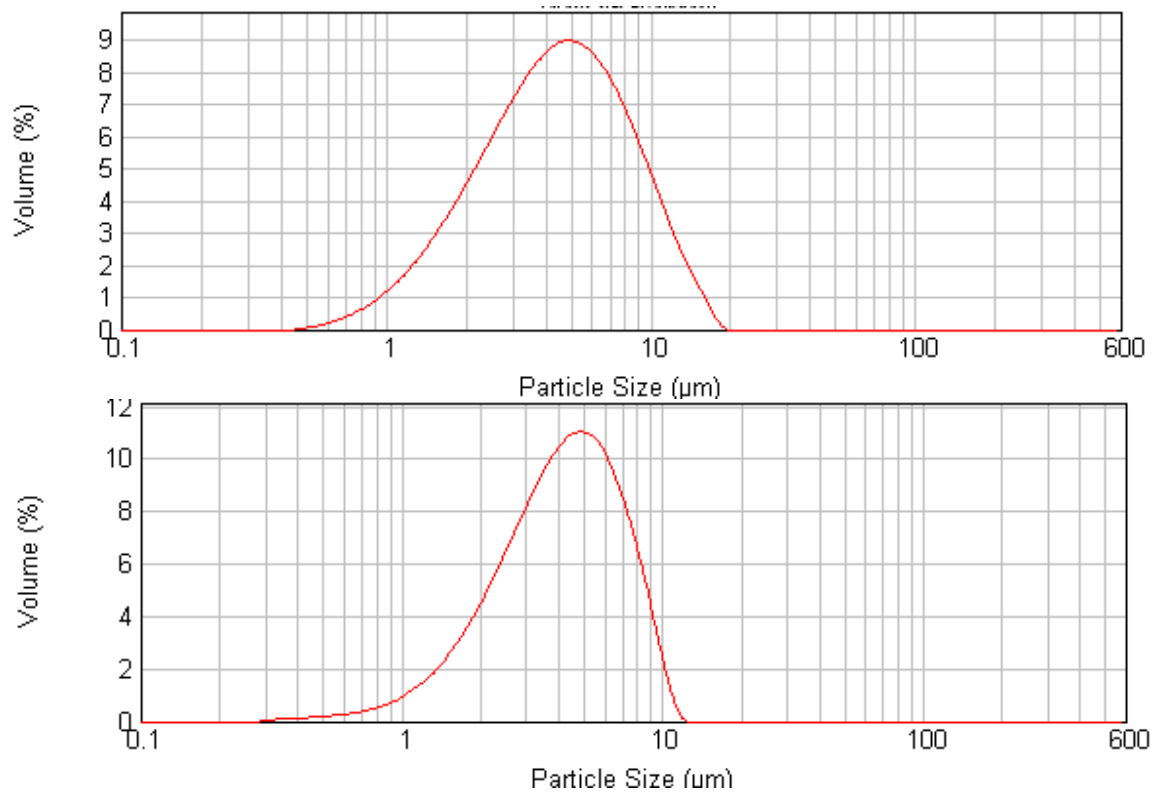
7. APÊNDICES



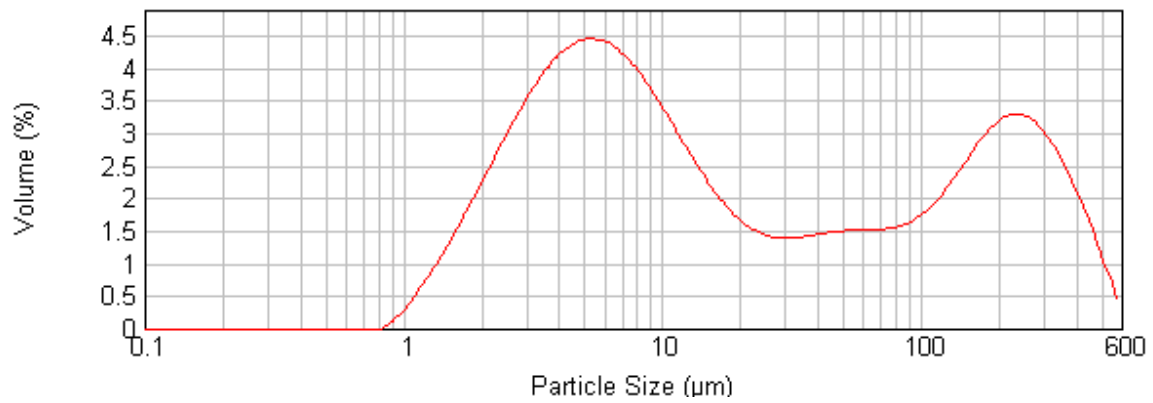
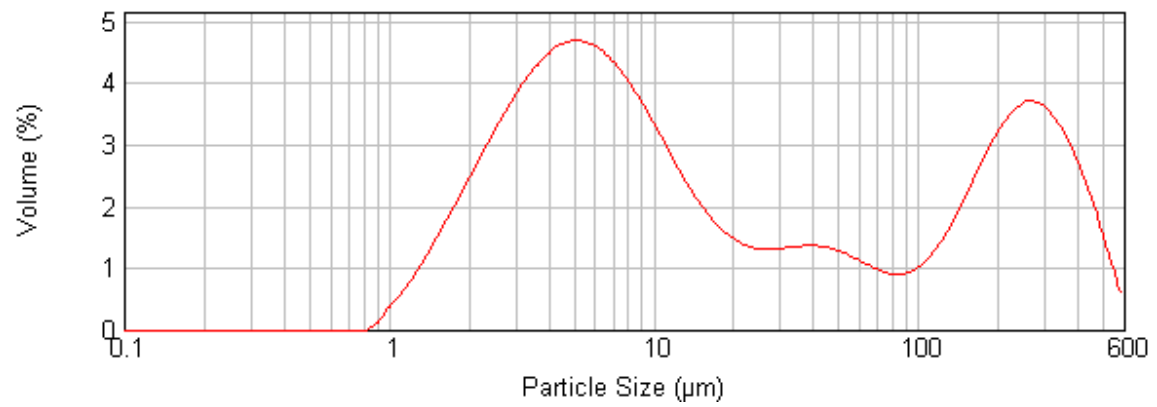
Apêndice 1. Aparato montado para realização dos testes de liberação de ATZ em meio aquoso com membranas de celulose e sob agitação magnética.



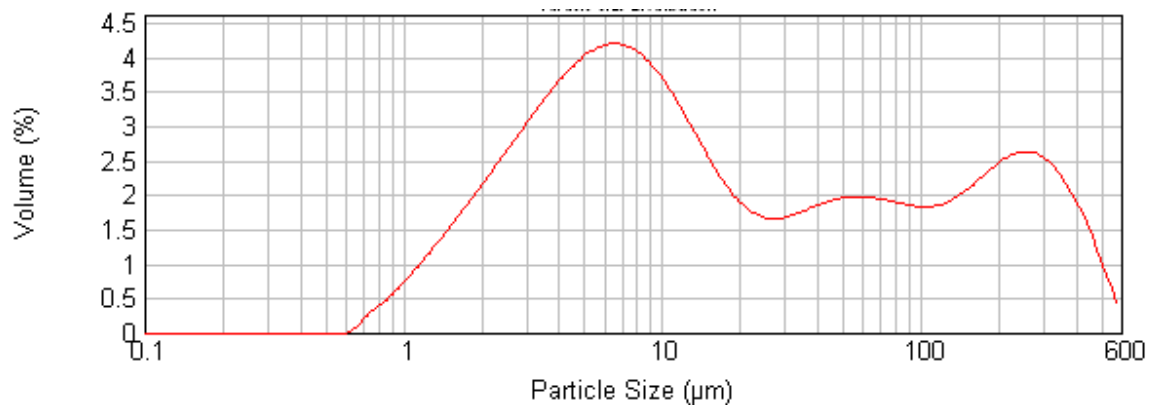
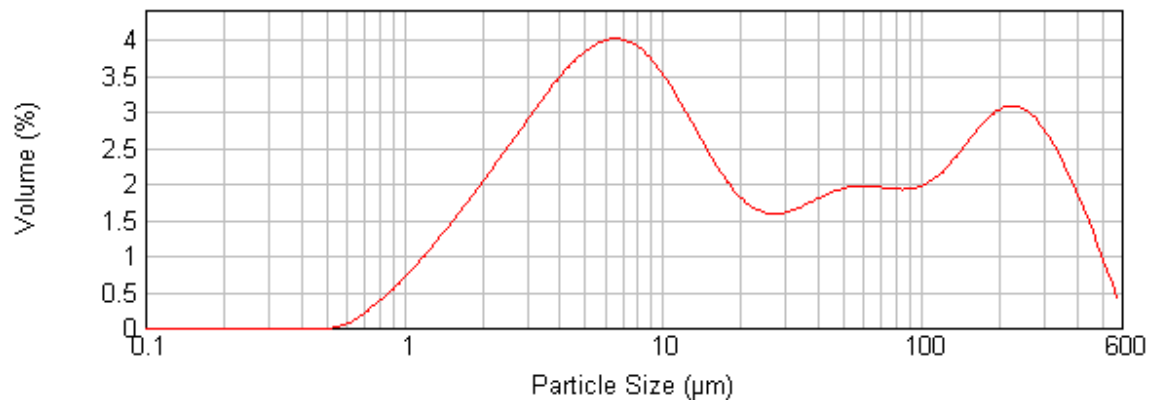
Apêndice 2. Distribuição de tamanho de partícula da ATZ grau técnico.



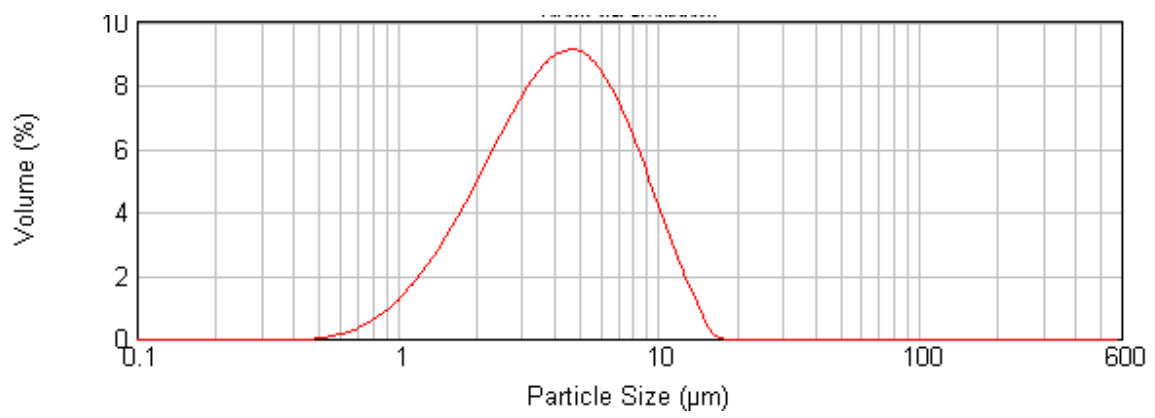
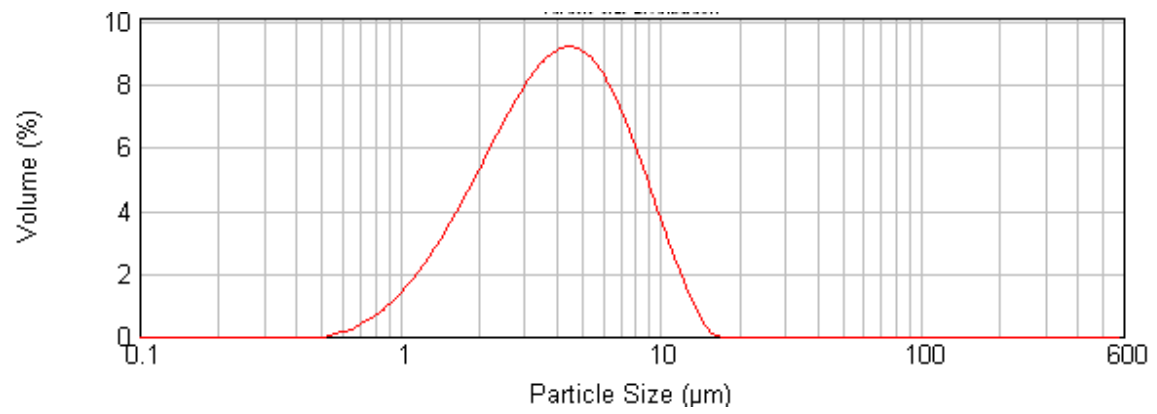
Apêndice 3. Distribuição de tamanho de partícula da formulação A2E5-0.



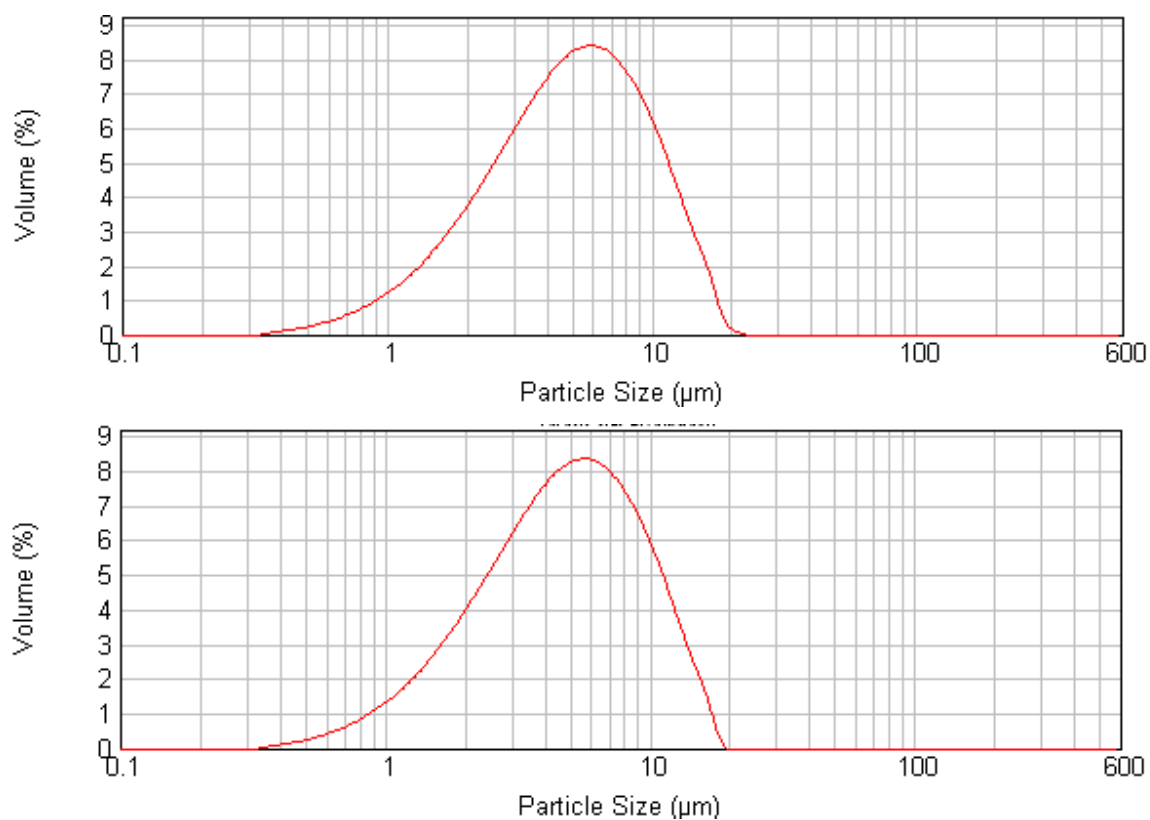
Apêndice 4. Distribuição de tamanho de partícula da formulação A2E10-0.



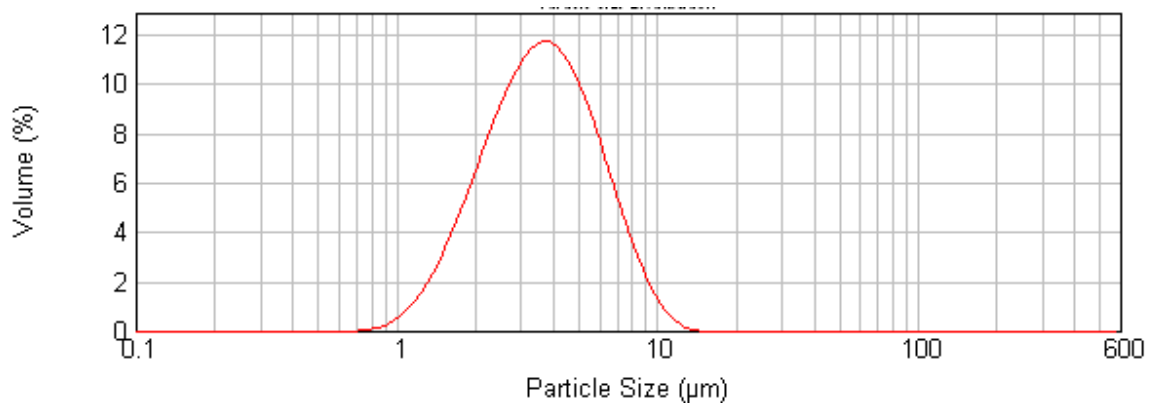
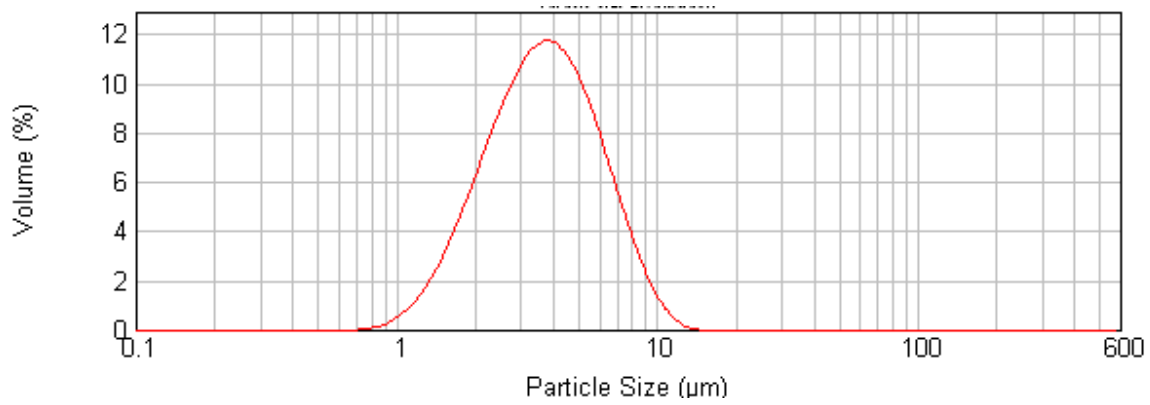
Apêndice 5. Distribuição de tamanho de partícula da formulação A4E5-0.



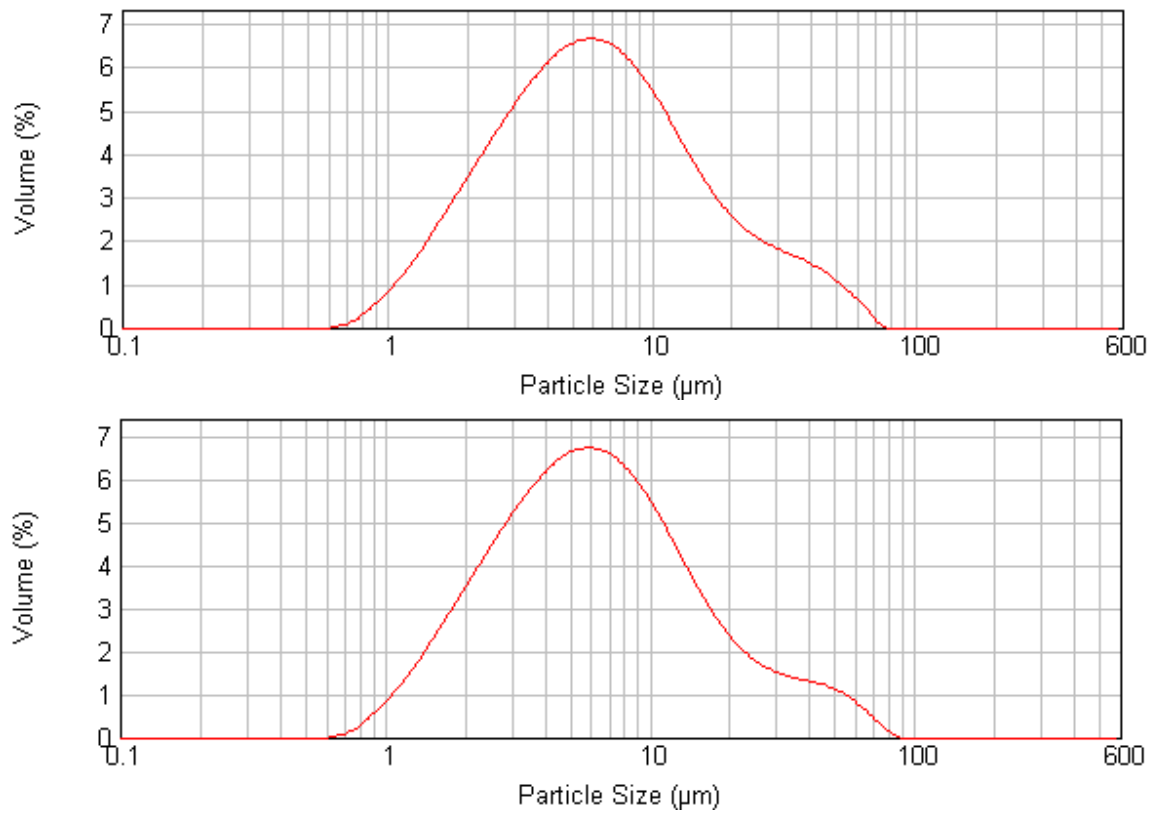
Apêndice 6. Distribuição de tamanho de partícula da formulação A4E10-0.



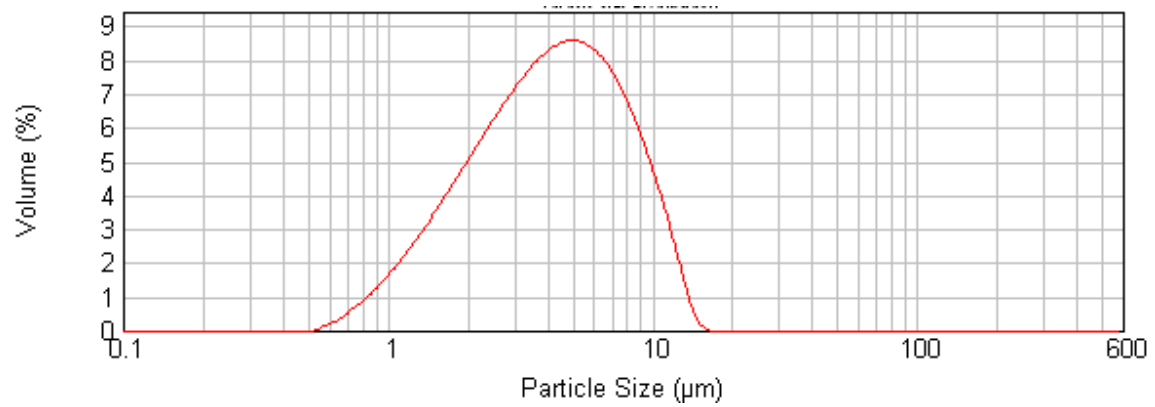
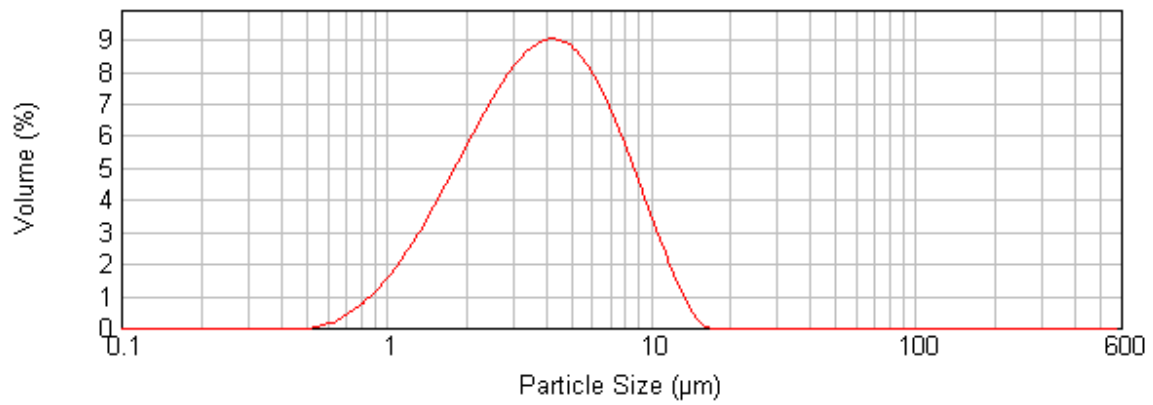
Apêndice 7. Distribuição de tamanho de partícula da formulação A2E5-16.



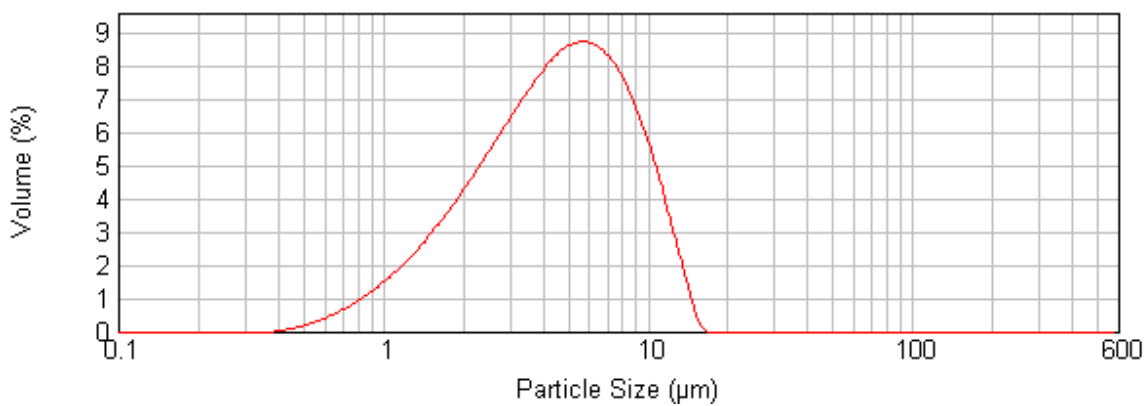
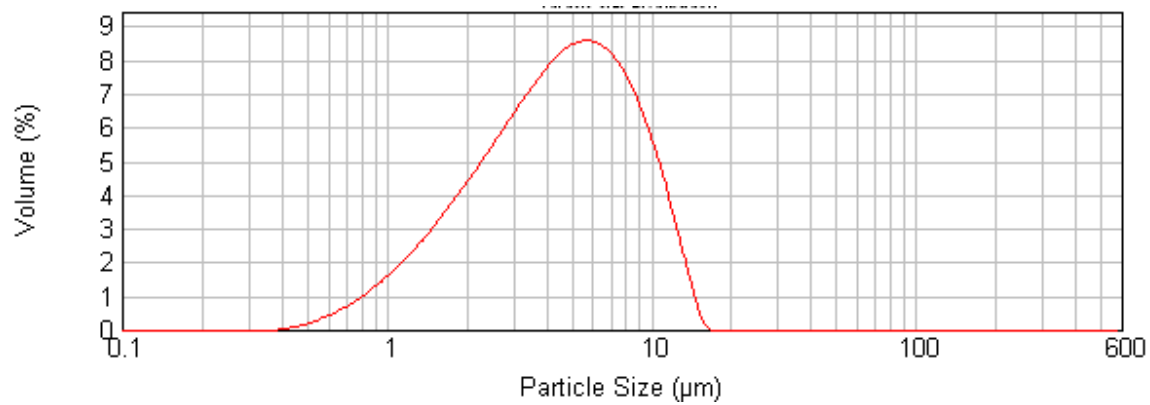
Apêndice 8. Distribuição de tamanho de partícula da formulação A2E10-16.



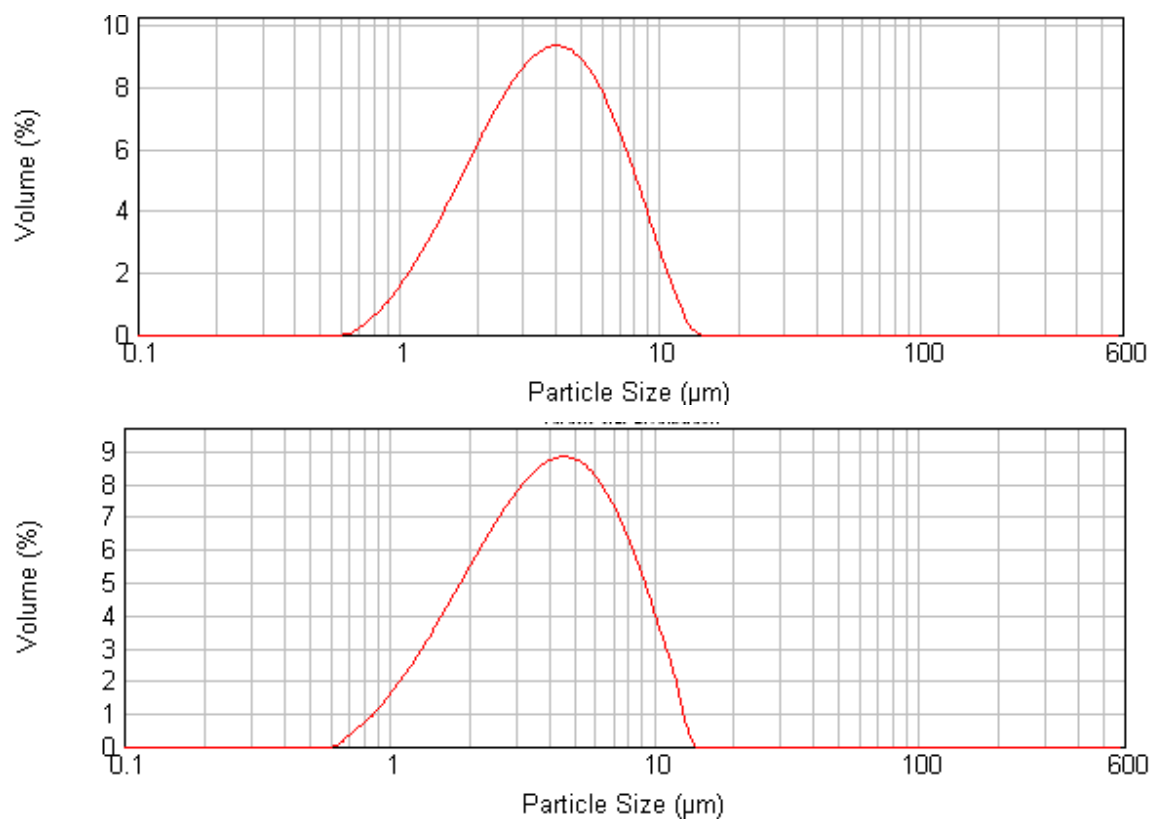
Apêndice 9. Distribuição de tamanho de partícula da formulação A4E5-16.



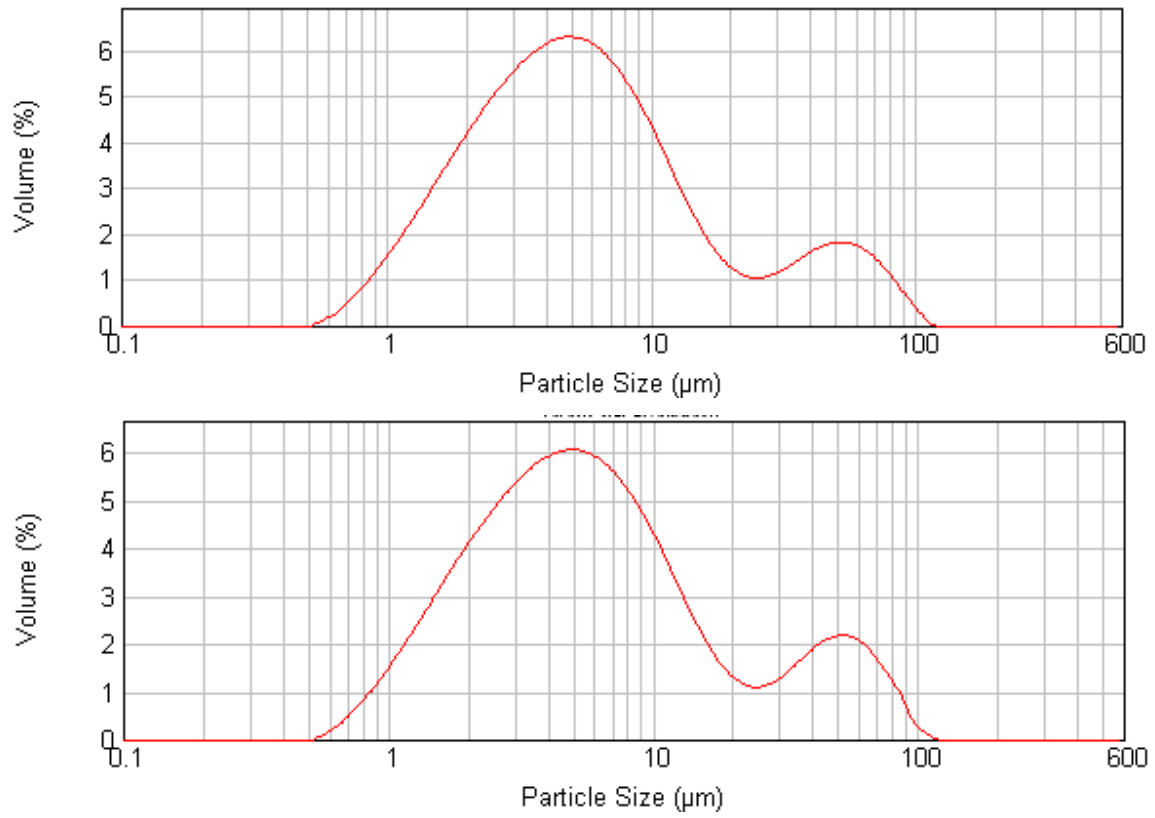
Apêndice 10. Distribuição de tamanho de partícula da formulação A4E10-16.



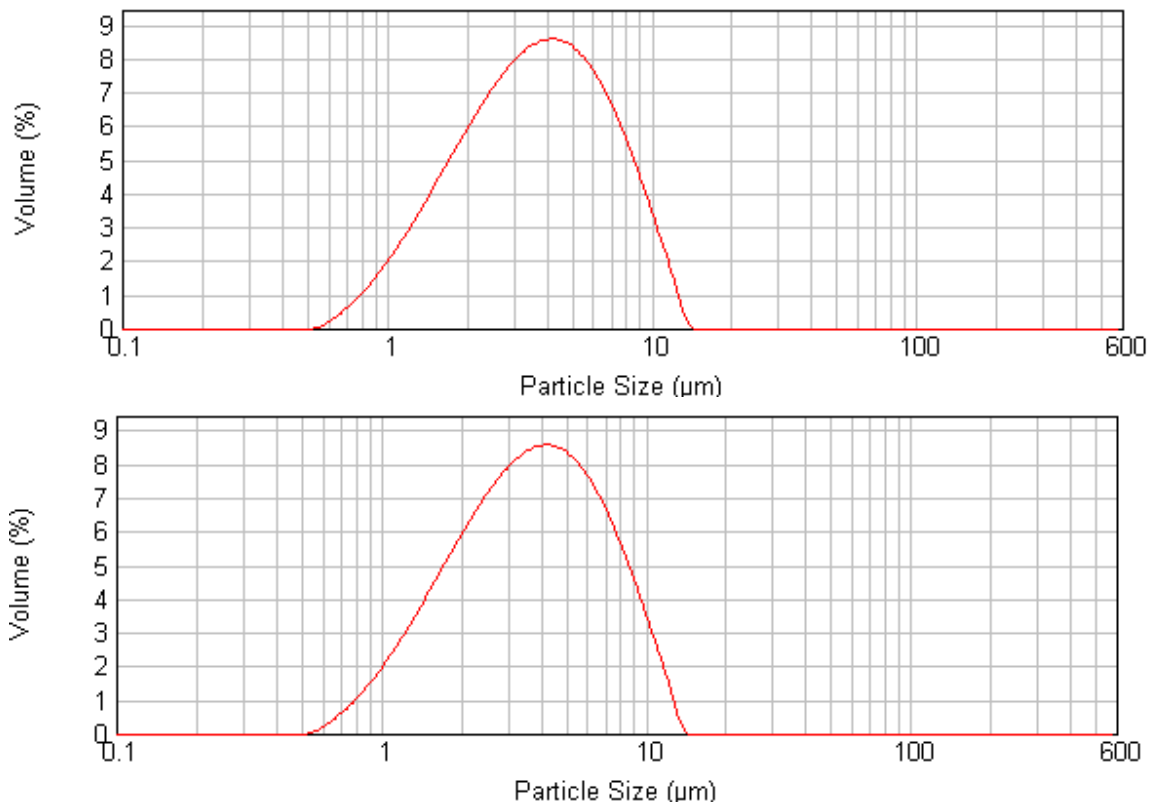
Apêndice 11. Distribuição de tamanho de partícula da formulação A2E5-8.



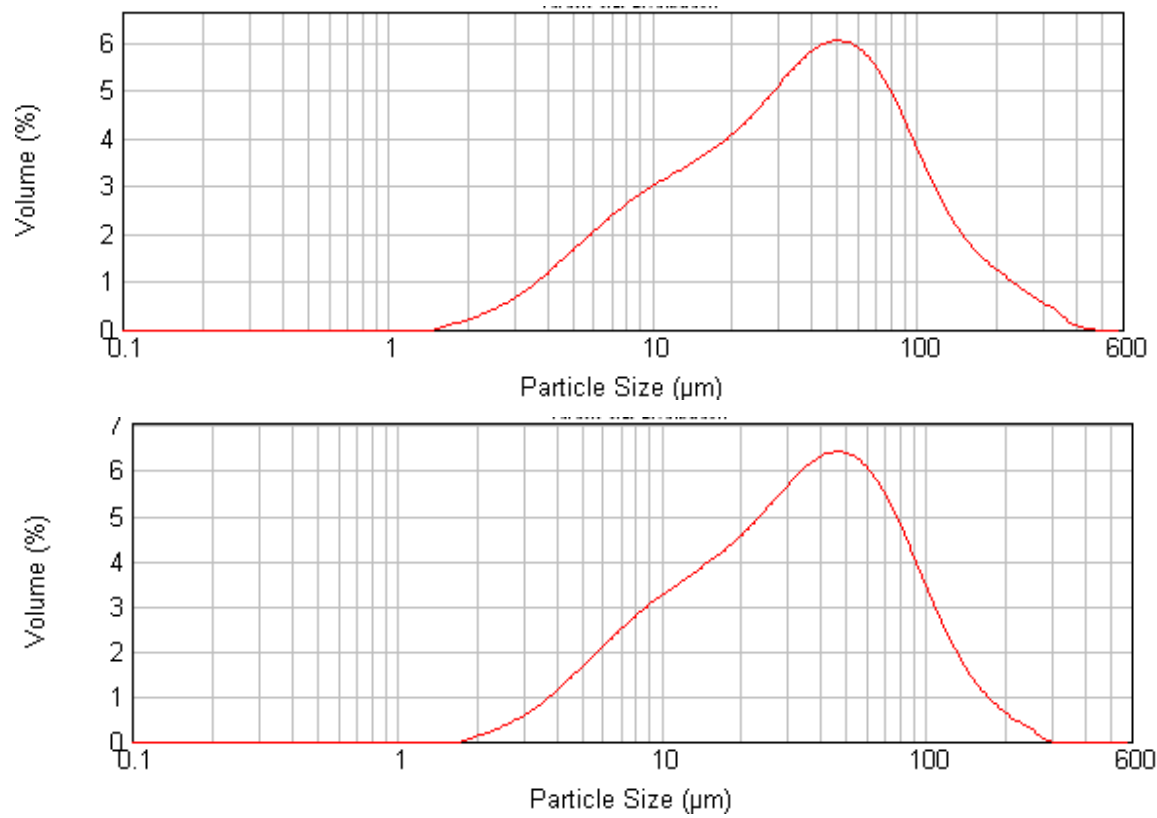
Apêndice 12. Distribuição de tamanho de partícula da formulação A2E10-8.



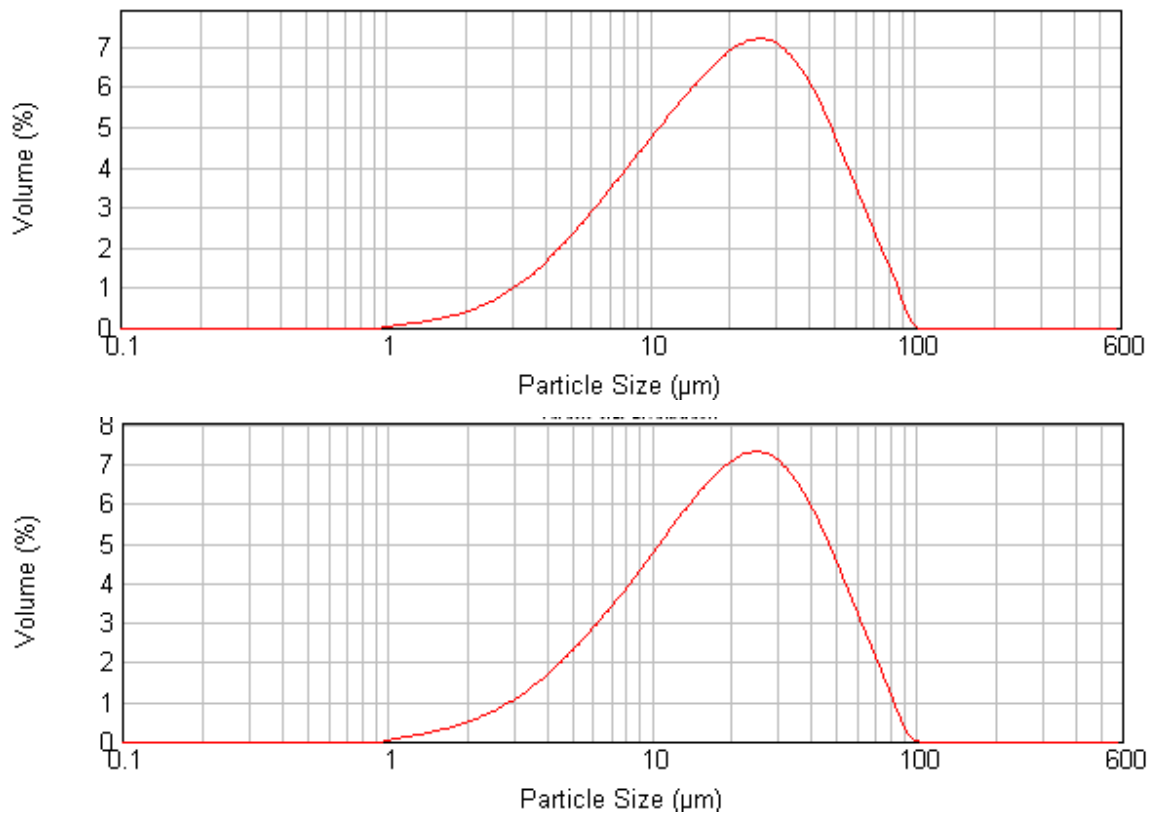
Apêndice 13. Distribuição de tamanho de partícula da formulação A4E5-8.



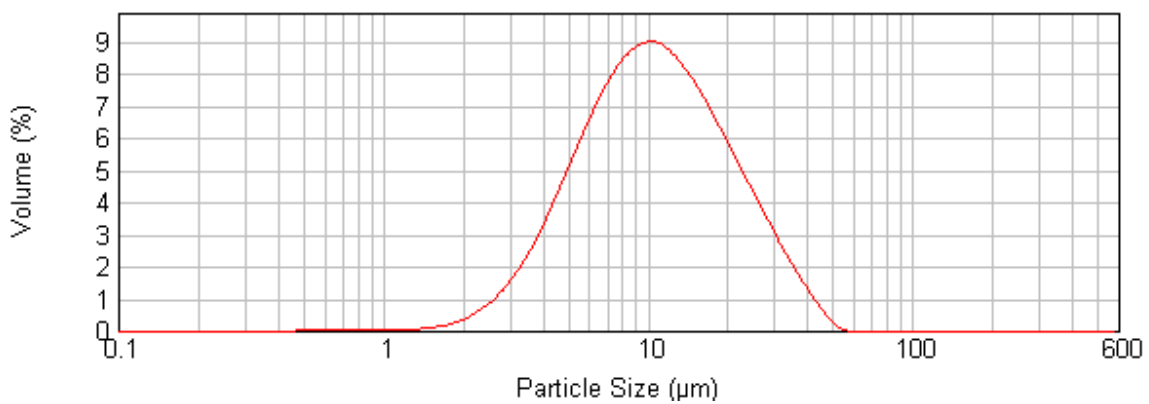
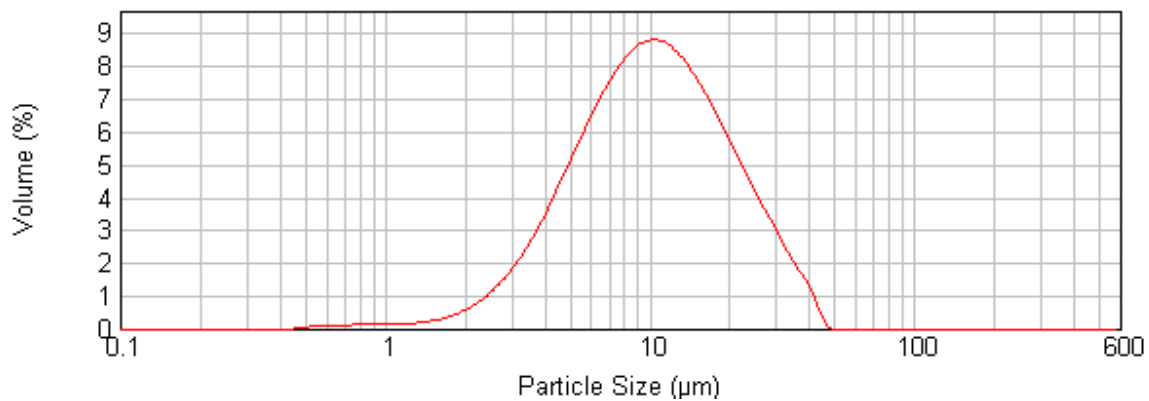
Apêndice 14. Distribuição de tamanho de partícula da formulação A4E10-8.



Apêndice 15. Distribuição de tamanho de partícula da formulação MP-0.



Apêndice 16. Distribuição de tamanho de partícula da formulação MP-1/2.



Apêndice 17. Distribuição de tamanho de partícula da formulação MP-1/1.