



Universidad del País Vasco Euskal Herriko Unibertsitatea

(QUÍMICA ANALÍTICA / KIMIKA ANALITIKOA)

MICROENCAPSULACIÓN DE BIOCIDAS

Memoria presentada para optar al grado
de Doctor en Ciencias Químicas

Mariluz Alonso Alonso

(Directoras: Rosa M^a Jiménez Sanz y Rosa M^a Alonso Rojas)

Febrero 2011

AGRADECIMIENTOS, RESÚMEN,
ABREVIATURAS e ÍNDICE



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Agradecimientos

Formalmente, quiero agradecer a los proyectos SAIOTEK (SPE09UN44) *Nuevas Tecnologías en la Fabricación de Productos Biocidas Compatibles con el Medioambiente* y GOBIERNO VASCO (UEGV09/C50) *Bioatrayentes Específicos para el Control de Insectos Sinantrópicos*, que me han dado la oportunidad de desarrollar esta memoria.

Sin los técnicos de los Servicios Generales de Análisis de la UPV/EHU (SGiker) esta Tesis nunca hubiera sido posible:

-Apoyo Tecnológico: Servicio Central de Análisis (AE y el permiso de las medidas realizadas mediante espectrofotometría uv-vis: Luis Bartolomé)

-Biomedicina y Biotecnología: Servicio de microscopía analítica (en SEM: Ricardo Andrade)

-Materiales y superficies: Servicio de RMN (de H^1 , Maribel Collado y de C^{13} Iñaki Santos) y el Servicio de RX (de monocristal: Pablo Vitoria y de polvo: Aitor Larrañaga).

Servicios financiados por el Programa Nacional para la Promoción de Recursos Humanos dentro del Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación, "Ministerio de Ciencia e Innovación", "Fondo Social Europeo (FSE)" y "Gobierno Vasco/Eusko Jaurlaritza, Dirección de Política Científica".

Además agradezco la utilización del FT-IR en el departamento de Química Inorgánica (Sonia, Mónica y Javi), así como la ayuda de Itxaso V. para las muestras líquidas, y de la cámara de envejecimiento, usada en el Departamento de de la Facultad de Bellas Artes (Enara e Itxaso M.).

Gracias a R. Alonso, R. Jiménez y R. Fañanás por todo el tiempo que han invertido en esta tesis, porque es tan mía como suya. Nos ha costado mucho llegar hasta aquí y más de una vez pensé que este día no llegaría. Sólo nos queda la patente...

Gracias a Gorka R. porque sin su ayuda no habiéramos terminado a tiempo.

Gracias a Txesko, ya sabe él que para mí sus conocimientos infinitos sobre La Química son seguidos a pies juntillas. Sin su apoyo científico y moral no hubiera llegado a buen puerto.

Gracias a todo el labo. Siempre habéis estado ahí, vuestra sonrisa animando desde primera hora hasta la última; los quebraderos de cabeza que nos montamos cuando nos sentamos y cogemos una hoja; al compartir la multitud de problemas que nos vamos encontrando a diario con los equipos; por el empujón final en la

entrega de la Tesis, por el compañerismo que hemos ido forjando dentro y fuera del laboratorio...

Un GRACIAS enorme especialmente a mis niñas Nere y a Estítxu...que haría yo sin vosotras !!!.

Gracias al departamento de Química Física, sobre todo a Manu por compartir este tiempo conmigo.

Y un agradecimiento especial a mis padres y a mi abuela, porque ellos han sido los que realmente me han dado la oportunidad de llegar hasta aquí.

Aunque pase el tiempo, me quedo con un trocito de cada uno que ha pasado por mi vida.

Gracias.

RESUMEN

Los productos biocidas presentan una serie de limitaciones para su uso como son:

- *Perfil toxicológico que limita su utilización en todos los ámbitos.
- *Solubilidad que imposibilita o dificulta la utilización del agua como vehículo de elección.
- *Estado físico que en algunos casos complica la manipulación del biocida por el operador.
- *Condiciones de almacenamiento que precisan protección frente a la luz y al calor.

En esta memoria se plantea como solución a esta problemática, la formación de microencapsulados (complejos de inclusión) de biocidas de tres familias diferentes (nicotinoides, piretroides y carbamatos) y del sinergista butóxido de piperonilo, con ciclodextrinas (oligosacáridos cíclicos).

El objetivo de esta investigación es desarrollar las herramientas adecuadas que permitan obtener un producto medioambientalmente compatible, que sirva de base para la obtención de formulaciones eficaces aplicables al control de plagas de insectos voladores, concretamente enfocado a la mosca doméstica (*Musca doméstica*), tanto en el interior como en el exterior de entornos urbanos y ganaderos.

Una vez obtenido el microencapsulado se lleva a cabo su caracterización mediante diversas técnicas analíticas instrumentales:

- *Electroforesis capilar de zona (ECZ)
- *Estudios de solubilidad de fase mediante espectroscopía uv-vis.
- *Estudios calorimétricos (DSC, TG y DTA)
- *Resonancia Magnética Nuclear (RMN- H^1 y RMN- C^{13}).
- *Análisis Elemental (AE).
- *Microscopía Electrónica de Barrido (SEM).
- *Espectroscopía Infrarroja con Transformada de Fourier (FT-IR).

Abreviaturas

ACN	Acetonitrilo
AE	Análisis Elemental
BEI	Backscattered Electron Image
Bp	Butóxido de piperonilo
CAS	Chemical Abstract Service
CD/CDs	Ciclodextrina/s
CDCA	ácido Crisantémico dicarboxílico
CD ₃ Cl	Cloroformo deuterado
CD ₃ -CO-CD ₃	Acetona perdeuterada
C ₆ D ₆	Hexadeuterobenceno
C ₅ D ₅ N	Pentadeuteropiridina
CH ₃ OD, CD ₃ OH y CD ₃ OD	Metanol deuterado
CF ₃ CO ₂ H y CF ₃ CO ₂ D	ácido trifluoroacético
CE	Comunidad Europea
CGTasas	Ciclodextrin-glicosil-transferasas
Col.	Colaboradores
d	Distancia interplanar
D _x	Densidad
DBCA/Br ₂ CA	ácido 3-(2,2-dibromovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxílico
DCCA/Cl ₂ CA	ácido 3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxílico
DDT	Dicloro Difenil Tricloroetano
DEET	Diethyl toluamida
DL ₅₀	Dosis letal para la mitad de la población por vía oral o dérmica
DNA	Desoxirribonucleic acid
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNOC	Dinitrocresol
DSC	Differential Scanning Calorimetry
DT ₅	Tiempo de semidesintegración
D _x	Densidad del monocristal
ΔE	Energía
ECZ	Electroforesis Capilar de Zona
EDS	Energy Dispersive Spectrometer
EPA	Environmental Protection Agency
F(hkl)	Factor de estructura
FA	Derivado del ácido fenoxiacético
FAO	Food and Agriculture Organization
FT-IR	Espectroscopía Infrarroja
GC-MS	Gas Chromatography- Mass Spectrometry
GM	Genéticamente modificado

h	Altura/cte de Planck
HP	Hewlett Packard
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
ID/φ	Diámetro interno
IGR`s/RCIs	Reguladores del crecimiento del insecto
I.S	Estándar interno
K	Constante de estabilidad de la reacción de complejación
LD	Limite de detección
m	Pendiente de la recta de PSA
M⁺ m/z	ión molecular
MAS	Magic Angle Spinning
MeOH	Metanol
MIP	Manejo Integrado de plagas
M.P	Punto de fusión
m/z	relación carga/masa
n	Orden de reflexión
OC	Organoclorados
OE	Organoestannicos
OF	Organofluorados
OMS	Organización Mundial de la Salud
OS	Organosulfurados
P_{eb}	Punto de ebullición
P_{inyección}	Presión de inyección
PBA	ácido fenoxibenzoico
p/v	Relación peso/volumen
F	Factor de estructura
F-PBA	ácido 4-fluoro-3-fenoxibenzoico
FT-IR	Espectroscopía infraroja con transformada de Fourier
PDMS	Polidimetilsiloxano
PM	Peso molecular
PMMA	Polimetilmetacrilato
PSMOs	Polisubstratos de las monooxigenasas
PSA	Phase Solubility Analysis
PFTBA	Perfluorotributilamina
PVM/MA	Poli metil vinil eter co-anhídrido maleico
PVP	Povidona
PCF	Pentaclorofenol
r²	Correlación
RCIs	Reguladores del crecimiento del insecto
RD	Real Decreto

R(F)	Factor de refinamiento
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RX	Rayos X
S _{acetona}	Solubilidad en acetona
S _{H2O}	Solubilidad en agua
S _o	Solubilidad intrínseca
SEI	Secondary Electron Image
SEM	Scanning Electron Microscopy
S(GOF)	Goodness of fit (ajuste de datos)
SPME	Solid Phase Microextraction
t	Tiempo
T	Temperatura
TBTO	Oxido de tributil estaño
TGA/DTA	Thermogravimetric Analysis/Diferential Thermal Analysis
USA	United States of America
UV-vis	Ultravioleta visible
V	Volumen
WHO	World Hazard Organization
Z	multiplicidad (nº moléculas en la celda unidad)

Símbolos

α, β, γ	ángulo interfaciales
Φ	Diámetro
λ	Longitud de onda
$\Delta\delta$	Desplazamientos de protón en RMN- ¹ H
θ	Angulo de incidencia
$\Delta\rho$	Densidad electrónica residual
$\Delta\sigma$	intervalo de error de medida
a/b/c	Tamaño celda espacial
c	Incluido

Unidades

Å	Unidad de medida de longitud, Amstrong
nm	Unidad de medida de longitud, nanómetros
μm	Unidad de medida de longitud, micras
ppm	Unidad de medida de concentración, partes por millón (mg/L)
Mm	Unidad de medida de concentración, milimolar
Kv	Unidad de medida de energía, kilovatios
MJ/m ²	Unidad de medida de energía
mL	Unidad de medida de volumen

μLUnidad de medida de volumen, microlitros
rpm.....Unidad de medida de velocidad
mA.....Unidad de medida de intensidad, miliamperios
KUnidad de medida de temperatura, grados kelvin
 $^{\circ}\text{C}$ Unidad de medida de temperatura, grados celsius
s.....Unidad de medida de tiempo, segundos
 cm^{-1}Unidad de medida de longitud, centímetros
h.....Unidad de medida de tiempo, horas

Capítulo 1 - Introducción y objetivos

1.Introducción.....	1
1.1.Biocidas en el Control de Plagas.....	1
Mosca domestica.....	2
Biocidas.....	3
Control de plagas.....	8
1.2.Clasificación de los insecticidas.....	12
1.3.Microencapsulación.....	25
1.3.1. Agentes encapsulantes.....	29
1.3.2. Ciclodextrinas.....	33
1.3.3. Aplicaciones de la microencapsulación con CDs.....	39
1.4. Objetivo.....	42

Capítulo 2 - Proceso de microencapsulación

2.Proceso de microencapsulación.....	43
2.1.Introducción.....	43
2.2.Objetivo.....	57
2.3.Parte experimental.....	58
2.3.1.Procedimiento de encapsulación	58
Efecto del tiempo de agitación y de la temperatura.....	59
2.3.2. Seguimiento/Verificación de la formación del complejo de inclusión biocida-CD en estado sólido.....	60
2.3.3. Seguimiento/Verificación de la formación del complejo de inclusión biocida-CD en disolución.....	60
Estudios de solubilidad de fase (PSA).....	60
Método de Yamamoto y col.....	61
2.3.4. Verificación de la formación del complejo de inclusión biocida-CD mediante análisis termogavimétrico.....	61
2.3.5. Verificación de la estequiometria de los complejos de inclusión.....	62
Electroforesis capilar de zona (ECZ).....	62
Espectrofotometría ultravioleta-visible.....	63
Análisis elemental.....	63

2.4.Resultados y Discusión.....	64
2.4.1. Efecto del tiempo de agitación y de la temperatura.....	64
2.4.2. Seguimiento/Verificación de la formación del complejo de inclusión biocida-CD en estado sólido.....	66
2.4.3. Seguimiento/Verificación de la formación del complejo de inclusión biocida-CD en disolución.....	69
Espectros de absorción y rectas de calibrado de los biocidas en los complejos de inclusión formados.....	69
Estudios de solubilidad de fase (PSA).....	72
Método de Yamamoto y col.....	74
2.4.4. Verificación de la formación del complejo de inclusión biocida-CD mediante análisis termogavimétrico.....	75
2.4.5. Verificación de la estequiometría de los complejos de inclusión.....	77
ECZ/ Espectrofotometría ultravioleta-visible.....	77
Análisis elemental.....	79
CONCLUSIONES.....	82

Capítulo 3- Información Estructural de los Complejos de Inclusión

3.1. Introducción.....	83
SEM.....	85
Distribución del tamaño de partícula mediante dispersión láser.....	87
Difracción Rayos X en polvo.....	88
Difracción de Rayos X en monocristal.....	90
FT-IR.....	91
RMN.....	91
3.2. Objetivo.....	95
3.3. Procedimiento experimental.....	96
3.4. Resultados y Discusión.....	99
3.4.1.Caracterización de los complejos de inclusión Biocida-CD en estado sólido...99	
SEM.....	99
Distribución del tamaño de partícula mediante dispersión láser.....	101
Difracción Rayos X en polvo.....	103
Difracción de Rayos X en monocristal.....	105
FT-IR.....	110
RMN-C ¹³	116

3.4.2. Caracterización de los complejos de inclusión Biocida-CD en disolución.....	118
RMN- ¹ H.....	118
CONCLUSIONES.....	126

Capítulo 4 - Propiedades de los Microencapsulados biocida:CD

4.1. Introducción.....	129
4.2. Objetivo.....	142
4.3. Parte experimental	143
4.3.1. Estabilidad.....	143
4.3.2. Hidrosolubilidad de los productos microencapsulados.....	145
4.3.3. Eficacia del producto encapsulado.....	146
4.4. Resultados.....	149
4.4.1. Estabilidad.....	149
Test En Condiciones Atmosféricas Normales.....	151
Test Acelerado.....	154
Test De Stress.....	156
Caracterización de los productos de degradación.....	159
Test De Hidrólisis.....	168
4.4.2. Hidrosolubilidad de los productos microencapsulados.....	171
4.4.3. Solidificación de biocidas líquidos.....	172
4.4.4. Eficacia del producto encapsulado.....	173
CONCLUSIONES.....	176

Capítulo 5 -Aplicación de la Microencapsulación con CDs al fungicida Tebuconazol

5.1. Introducción	179
5.2. Objetivo.....	182
5.3. Parte experimental.....	183
5.4. Resultados....	184
5.4.1. Seguimiento/Verificación de la formación del complejo de inclusión Tebuconazol:CD en estado sólido.....	184
5.4.2. Seguimiento/Verificación de la formación del complejo de inclusión Tebuconazol:CD en disolución.....	185

5.4.3. Verificación de la formación del complejo de inclusión tebuconazol:CD mediante análisis termogravimétrico.....	187
5.4.4. Verificación de la estequiometría de los complejos de inclusión.....	189
5.4.5. Caracterización de los complejos de inclusión Biocida-CD en estado sólido.....	190
SEM.....	190
Distribución del tamaño de partícula mediante dispersión láser.....	190
Difracción Raxos X en polvo.....	191
Difracción de Rayos X en monocristal.....	191
FT-IR.....	191
RMN-C ¹³	192
5.4.6. Caracterización de los complejos de inclusión Biocida-CD en disolución.....	192
RMN-H ¹	192
5.4.7. Propiedades del microencapsulado del fungicida Tebuconazol:CD.....	194
Estabilidad.....	194
Hidrosolubilidad de los productos microencapsulados.....	195
CONCLUSIONES.....	196

Capítulo 6 - Conclusiones

.....	197
-------	-----

Anexos

I. Reactivos y disoluciones.....	200
II. Instrumentación	202
III. Microscopía de barrido electrónico.....	205
IV. Dispersión láser.....	206
V. Difracción de RX.....	207
VI. Espectroscopía FT-IR.....	208