

NANOPARTÍCULAS DE ALGINATO COMO SISTEMA DE LIBERAÇÃO PARA O HERBICIDA CLOMAZONE

Mariana dos Santos Silva, Daniela Sgarbi Cocenza, Nathalie Ferreira Silva de Melo, Renato Grillo, André Henrique Rosa e Leonardo Fernandes Fraceto*

Departamento de Engenharia Ambiental, Universidade Estadual Paulista, Av. Três de Março, 511, 18087-180 Sorocaba – SP, Brasil.

Recebido em 13/12/09; aceito em 30/6/10; publicado na web em 21/9/10

ALGINATE NANOPARTICLES AS A CONTROLLED RELEASE SYSTEM FOR CLOMAZONE HERBICIDE. In this paper, we describe the preparation of alginate nanoparticles as a delivery system for the herbicide clomazone. Two different methods were investigated and characterized by size distribution, zeta potencial, pH and *in vitro* release. The alginate/AOT nanoparticles had higher rates of association of the herbicide clomazone than alginate/chitosan nanoparticles. Clomazone release profile, showed a significant difference in release behavior of pure herbicide in solution when compared with herbicide loaded in both alginate nanoparticles. This study is important to construct a biodegradable release system using herbicide for later release into more specific targets, avoiding contamination of environmental matrices.

Keywords: environmental chemistry; herbicide; alginate nanoparticles.

INTRODUÇÃO

Herbicida (de acordo com a etimologia: herbi, erva, e cida matar) é um produto químico utilizado na agricultura para o controle de ervas classificadas como daninhas. Os herbicidas constituem um tipo de pesticida, sendo que as vantagens da utilização deste produto são rapidez de ação, custo reduzido, efeito residual e não revolvimento do solo. Representam hoje os produtos mais amplamente encontrados em recursos hídricos superficiais e subterrâneos do mundo todo, justificado pelo amplo uso em áreas agrícolas e urbanas. Trata-se de uma variedade de moléculas com diferentes propriedades que lhes conferem diferentes graus de persistência ambiental, mobilidade e potenciais tóxico, carcinogênico, mutagênico e teratogênico ou algum efeito endócrino a diversos organismos não alvos, inclusive o ser humano.¹

Clomazone, [2-[(2-clorofenil) metil]-4,4-dimetil-3-isoxazolidinona], pertencente ao grupo químico isoxazolidinonas, é indicado para controle em pré-emergência de mono e dicotiledôneas, principalmente feijão, algodão, milho, tabaco, arroz e cana-de-açúcar. É altamente solúvel em água e classificado pela Legislação Brasileira com toxicidade de classe III (média). O herbicida possui grande potencial de poluição aquática em ecossistemas. Trata-se de um agente químico muito usado na região sul do Brasil, principalmente em culturas irrigadas de arroz.²

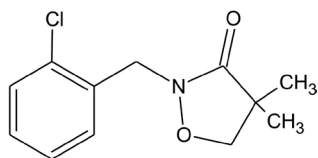


Figura 1. Estrutura química do herbicida clomazone

A fim de desenvolver mecanismos de liberação modificada para herbicidas, testou-se como alternativa a utilização de nanopartículas poliméricas. As nanopartículas poliméricas são sistemas carreadores de substâncias que apresentam diâmetro inferior a 1000 nm e entre as estruturas possíveis destacam-se as nanocápsulas (NC) e

as nanoesferas (NE). Esses dois sistemas diferem entre si segundo a composição e organização estrutural. As NC são constituídas por um invólucro polimérico e um núcleo oleoso, podendo o herbicida estar dissolvido neste núcleo e/ou adsorvido à parede polimérica. Já as NE são formadas por uma matriz polimérica e não apresentam óleo em sua composição.^{3,4} Neste sistema, o herbicida pode ficar retido ou adsorvido.

Os herbicidas atualmente empregados também apresentam diversos problemas relacionados de estabilidade química, dentre eles: solubilidade, biodisponibilidade, fotodegradação e sorção no solo. Além destes aspectos, esses agentes químicos e sua transferência para os sistemas aquáticos através de processos de lixiviação podem contaminar águas superficiais e/ou subterrâneas, influenciar na qualidade da água e trazer consequências adversas ao homem, ambiente e biota.⁵⁻⁷ Desta forma, é importante o desenvolvimento de sistemas que permitam a alteração de propriedades físico-químicas e liberação controlada/adequada de herbicidas, permitindo o uso e manejo adequado do solo, para suprir as necessidades de alimentos para atendimento da grande demanda atual sem prejuízos significativos ao ambiente.

Os sistemas de liberação controlada têm sido extensivamente aplicados nas indústrias alimentícia e farmacêutica para a liberação de substâncias ativas, como nutrientes, fármacos, aromas, etc.⁸

A literatura descreve apenas alguns trabalhos relacionados à liberação de compostos com aplicações em agronegócio, no entanto a abordagem de utilização de nanopartículas poliméricas ainda tem sido muito pouco explorada.⁹⁻¹¹

Sistemas de liberação nanoestruturados poliméricos agem como compartimentos transportadores de substâncias ativas e apresentam vantagens que justificam sua aplicação, dentre elas, a boa estabilidade física, química e biológica, fácil preparo e boa reprodutividade, além de serem aplicáveis a uma ampla variedade de substâncias visando melhorar suas propriedades químicas.^{4,12,13} Um outro fator importante é que o material que compõe as partículas produza metabólitos não-tóxicos e seja degradado facilmente, daí a preocupação para formulações obtidas a partir de polímeros biodegradáveis naturais, como quitosana (QS) e alginato (ALG).

Os alginatos são polímeros polianiónicos extraídos de algas marrons, que ao entrarem em contato com alguns cátions divalentes (por exemplo, Ca⁺²) e polímeros catiónicos (quitosana) causam

*e-mail: leonardo@sorocaba.unesp.br

uma gelificação ionotrópica, formando junções intercadeias gerando nanopartículas, que permite a incorporação de algumas moléculas bioativas (como fármacos, herbicidas, fungicidas) em sua matriz polimérica através de interações eletrostáticas, van der Waals, etc...¹⁴

O AOT (sódio bis(2-etil-hexil) sulfossuccinato) é um surfactante aniônico que também pode interagir com o alginato, formando nanopartículas de alginato pela formação de ligações cruzadas entre íons cálcio com o alginato e a cabeça polar do tensoativo AOT, formando desta maneira o core das nanopartículas de alginato/AOT, que assim como no caso das nanopartículas de alginato/quitosana podem formar interações eletrostáticas, de van der Waals com moléculas bioativas.¹⁵

Este estudo teve como objetivo preparar e caracterizar a associação entre o herbicida clomazone e as nanopartículas de alginato através de medidas de tamanho (diâmetro hidrodinâmico) e potencial zeta (estabilidade coloidal), medidas de estabilidade química do polímero em função do tempo (análise de alterações de pH da solução), determinação da taxa de associação deste herbicida nas nanopartículas, medidas de microscopia de força atômica (morfologia e distribuição) e realização de ensaio de liberação *in vitro*, a fim de verificar alterações no perfil de liberação do agrotóxico a partir do sistema carreador.

PARTE EXPERIMENTAL

Materiais

Foram utilizados Clomazone Pestanal® (Sigma Chem. Co, Padrão Analítico), quitosana MM= 190000 kDa (Sigma Chem. Co), alginato de sódio MM= 50 kDa (Sigma Chem. Co), álcool poli(vinílico), (PVA, Sigma Chem. Co) e (sódio bis(2-etil-hexil) sulfossuccinato (AOT, Sigma Chem. Co). Os solventes empregados para análises cromatográficas foram: metanol grau cromatográfico (JT Baker®), cloreto de metileno (Sigma Chem. Co) e água Milli-Q. Todos os demais reagentes utilizados foram adquiridos em grau analítico de fornecedores no mercado nacional.

Metodologia

Preparo das nanopartículas utilizando alginato/AOT (AG/AOT)

A preparação das nanopartículas de alginato de sódio foi realizada segundo o método de dupla emulsão descrito por Chavanpatil.¹⁵ Uma solução de AOT (sódio bis(2-etil-hexil) sulfossuccinato) em cloreto de metileno (5% m/v) foi preparada e misturou-se 3 mL desta solução em 1 mL de solução aquosa de alginato de sódio (1% m/v) contendo o herbicida clomazone, homogeneizando em vortex por 1 min. A esta emulsão primária adicionaram-se 15 mL de solução de PVA (2 % m/v) e foi submetida à sonicação por 1 min em banho de gelo, gerando uma segunda emulsificação, onde sob agitação magnética gradualmente foram adicionados 5 mL de solução de cloreto de cálcio (60% m/v) para que ocorresse a reticulação das cadeias poliméricas do alginato com os íons cálcio e, por consequência, as moléculas de herbicida retidas no interior da matriz polimérica da nanopartícula. Esta emulsão foi então agitada por 18 h, a fim de evaporar o cloreto de metileno e posteriormente armazenada em frasco âmbar para caracterização.

Preparo das nanopartículas de alginato/quitosana (AG/QS)

A preparação das nanopartículas de alginato de sódio foi realizada segundo o método descrito por Sarmiento.¹⁴ Primeiramente, uma solução de alginato de sódio (0,063% p/v), contendo o herbicida clomazone, foi preparada e adicionou-se lentamente a ela 7,5 mL de

solução de cloreto de cálcio (2% m/v) durante 60 min sob agitação mecânica, a fim de que se formasse a reticulação das cadeias de alginato com íons cálcio e retenção do herbicida na matriz polimérica das partículas. Posteriormente, 25 mL de solução de quitosana foram adicionados à primeira solução por um período de 90 min. Para o preparo da solução de quitosana foi utilizado ácido acético (1 Mol L⁻¹) sob agitação durante um período de 12 h, devido à dificuldade na sua dissolução. As nanopartículas foram armazenadas em frasco âmbar após o preparo para posterior caracterização.

Medidas de tamanho e polidispersão

A técnica de espalhamento dinâmico de luz foi utilizada para determinação do tamanho médio das partículas (diâmetro hidrodinâmico) e polidispersão. As análises foram realizadas diluindo-se (1/10 v/v) as suspensões de nanopartículas, utilizando-se um analisador de partículas Zeta plus® (Malvern, UK), com detector em um ângulo fixo de 90° e temperatura de 25 °C. A distribuição de tamanho e polidispersão foram medidas e expressas como média de 10 leituras.¹⁶⁻¹⁸

Medidas de potencial zeta

O valor de potencial zeta, dado em mV, foi determinado utilizando-se o analisador de potencial zeta, Zeta plus® (Malvern, UK). As análises foram realizadas diluindo-se (1/10 v/v) as suspensões de nanopartículas, sendo os resultados expressos como média de 10 leituras.

Medidas de estabilidade química

A fim de verificar a estabilidade química dos polímeros nas formulações foi realizada a medida de pH das suspensões de nanopartículas de alginato contendo clomazone em função do tempo.³ A medida dos valores de pH das suspensões de nanopartículas foi realizada durante um período de 60 dias, utilizando-se um potenciômetro calibrado com soluções tampão padrão em pH 7,0 e 4,0.

Medidas da taxa de associação do clomazone nas nanopartículas de alginato

A taxa de clomazone associado às nanopartículas foi determinada pelo método de ultrafiltração/centrifugação. As amostras de nanopartículas contendo clomazone foram centrifugadas em filtros de ultrafiltração constituídos de celulose regenerada com poro de exclusão molecular de 30 kDa (Microcon – Millipore®), sendo o filtrado quantificado por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE, Varian). A taxa de associação do clomazone foi determinada pela diferença entre a quantificação da concentração do herbicida no filtrado e a concentração total (100%) do mesmo, presente na suspensão de nanopartículas.^{3,19}

As condições cromatográficas utilizadas para a quantificação foram: fase móvel composta por metanol e água (60:40 v/v) em fluxo de 1 mL/min. O clomazone foi detectado em comprimento de onda de 220 nm utilizando-se um detector de ultravioleta (UV) e coluna Gemini RP-18 (150 mm × 4,60 mm, 5 µm, Phenomenex, Torrance, USA). O volume de injeção foi de 20 µL e todas as amostras injetadas foram filtradas previamente em membrana de poli (éter-sulfona) de 0,22 µM (Millipore®). O clomazone total (100%) presente na suspensão de nanopartículas de alginato foi determinado diluindo-se a suspensão em metanol. O metanol consegue dissolver o polímero, liberando totalmente o clomazone que, por sua vez, foi quantificado utilizando a curva analítica (faixa de concentração: 10-1500 µM, área do pico = 0,836 x 10⁶ [clomazone] – 1,336x10⁴, r = 0,9996).

Ensaio de liberação do herbicida clomazone das nanopartículas de alginato

A análise do perfil de liberação do clomazone livre e associado às

nanopartículas foi realizada através de um sistema composto por dois compartimentos, sendo um compartimento doador e outro receptor, separados por uma membrana de celulose com poros de exclusão molecular de 1000 Da, mantidos sob agitação.²⁰ O experimento foi realizado em condição de diluição *sink*.

Alíquotas de 2 mL foram retiradas do compartimento receptor em intervalos de 15, 30 e 60 min, durante 480 min e quantificadas por CLAE (utilizando condições analíticas descritas para a determinação da taxa de associação). O volume do compartimento receptor foi preenchido com tampão após cada alíquota retirada, para que o volume do compartimento receptor fosse constante. As medidas das áreas dos cromatogramas obtidos foram convertidas em porcentagem de herbicida liberado utilizando como padrão uma solução de clomazone livre em água.

Modelagem matemática dos perfis de liberação

Para análise do comportamento de liberação do clomazone a partir das nanopartículas de alginato, foi utilizado o modelo semiempírico de Korsmeyer-Peppas,²¹ (Equação 1).

$$M_t / M_\infty = kt^n \quad (1)$$

onde M_t é a quantidade de clomazone liberado em um tempo t , M_∞ é a quantidade de clomazone liberado em um tempo infinito, k é a constante cinética e n é o expoente de liberação. O valor de n está relacionado com a forma geométrica do sistema carreador e determina o mecanismo de liberação.

Microscopia de força atômica (AFM)

As suspensões de nanopartículas de alginato/AOT foram investigadas por microscopia de força atômica, a fim de se visualizar a morfologia e a distribuição de tamanho das formulações. Amostras de 10 μ L da suspensão de nanopartículas foram depositadas sobre uma superfície de mica. As amostras imobilizadas foram lavadas duas vezes com água e secas com ar comprimido. As amostras foram analisadas no microscópio de força atômica Nanosurf Easy Scan 2 Basic AFM – padrão BT02217 (Nanosurf, Suíça) em modo de contato intermitente. Foram utilizados cantilever comercial Contr 10. A velocidade de scan foi proporcional ao tamanho da área de varredura e da frequência de varredura (0,6 Hz), conforme descrito por Packhaeuser.²²

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme descrito na literatura^{14,15} as nanopartículas de Alginato/AOT (AG/AOT) e Alginato/Quitossana (AG/QS) contendo o herbicida clomazone foram preparadas. Para caracterização destas nanopartículas contendo o herbicida clomazone, foram avaliados alguns parâmetros, como valores de tamanho médio (diâmetro hidrodinâmico), potencial zeta e pH das formulações contendo nanopartículas de alginato e clomazone.

A Tabela 1 apresenta os valores medidos para os parâmetros descritos anteriormente para as formulações de nanopartículas de alginato contendo ou não o herbicida clomazone.

A análise dos resultados mostra que os valores de tamanho das nanopartículas das formulações de AG/QS e AG/AOT são compatíveis com relatados na literatura para estas nanopartículas como sistemas carreadores de fármacos.^{14,15} No entanto, quando associado o herbicida, as partículas de AG/AOT apresentaram um aumento no tamanho, passando de 633 para 1003 nm, fato este que pode ser devido à associação do herbicida na matriz polimérica das nanopartículas. Ainda em relação aos dados apresentados na Tabela 1, pode-se observar que para as nanopartículas de AG/QS e AG/AOT

Tabela 1. Valores de tamanho (diâmetro hidrodinâmico) e potencial zeta das nanopartículas de alginato com e sem clomazone

	AG/QS	Clomazone: AG/QS	AG/AOT	Clomazone: AG/AOT
Potencial zeta (mV)	-31,6 \pm 1,5	-40,1 \pm 2,0	-7,5 \pm 2,3	-5,3 \pm 1,9
Diâmetro (nm)	578 \pm 28,0	477 \pm 23,2	633 \pm 31,6	1003 \pm 50,0
Polidispersão	0,340 \pm 0,02	0,339 \pm 0,03	0,213 \pm 0,02	0,182 \pm 0,05

(sem clomazone) os valores de índice de polidispersão são altos (> 0,2), indicando que estas partículas não apresentam uma boa homogeneidade. Neste sentido, a Figura 2a apresenta a distribuição de tamanho de partículas de AG/QS (sem clomazone). A partir desta figura pode-se observar uma distribuição de tamanho das partículas variando de aproximadamente 200 a 1000 nm, mostrando uma não homogeneidade no tamanho destas partículas.

Ainda no sentido de caracterização das nanopartículas, a Figura 2b apresenta uma imagem obtida por microscopia de força atômica para as nanopartículas de AG/AOT (sem clomazone). A análise desta figura mostra que as nanopartículas sintetizadas se apresentam esféricas, porém com uma diferente distribuição de tamanho, resultado esse compatível com o valor de índice de polidispersão obtido para estas nanopartículas.

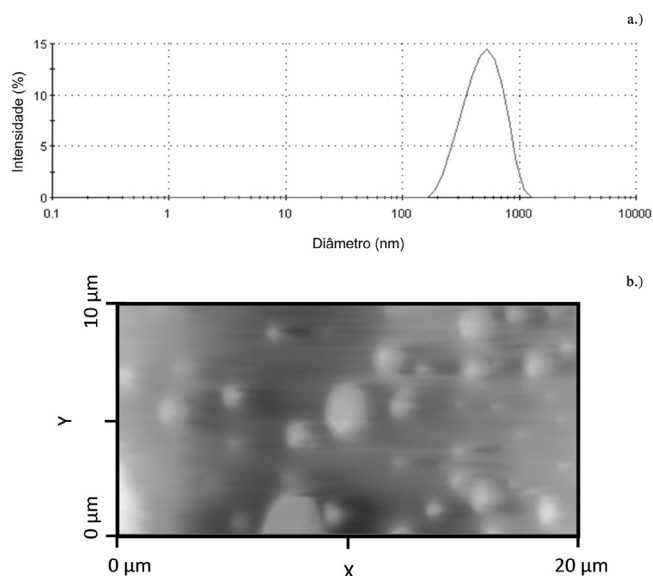


Figura 2. a) Distribuição de tamanho das nanopartículas de AG/QS obtidas pelo método de espectroscopia de correlação de fótons; b) imagem de microscopia de força atômica obtida pelo modo de contato intermitente das nanopartículas de AG/AOT

Em relação ao potencial zeta (Tabela 1), os baixos valores deste parâmetro encontrados para as formulações de AG/AOT são devidos à presença na formulação do tensoativo PVA. O PVA causa nas nanopartículas uma estabilização estérica e, portanto, o potencial zeta tende a ser menor do que formulações que apresentam estabilizante que age devido à carga elétrica;²³ sendo assim, os valores relativamente baixos de potencial zeta nessas formulações com PVA não indicam, necessariamente, a carga real de superfície do sistema.²³ No caso das nanopartículas de AG/AOT associadas com o herbicida clomazone não foram observadas alterações significativas nos valores de potencial zeta.

Para as nanopartículas de AG/QS os valores de potencial zeta com e sem o herbicida clomazone indicam tratar-se de um sistema com boa estabilidade coloidal (Tabela 1), uma vez que estes são maiores, em módulo, que 30 mV.³ O aumento observado nos valores de potencial zeta para as nanopartículas de AG/QS com o herbicida clomazone pode ocorrer devido à presença deste composto no meio, fazendo com que as cadeias poliméricas sofram rearranjos, expondo uma maior quantidade de grupos ionizados na superfície das nanopartículas.

A partir da caracterização inicial das partículas foi realizado o acompanhamento da estabilidade química dos polímeros através da análise do valor de pH das formulações em função do tempo. A Tabela 2 apresenta os valores de pH medidos para as nanopartículas de AG/AOT e AG/QS contendo o herbicida clomazone. Como é possível verificar na Tabela 2, as nanopartículas de AG/AOT apresentam, em relação às nanopartículas de AG/QS, uma menor variação de pH em função do tempo, sendo os valores encontrados para a formulação AG/AOT dentro dos citados na literatura.¹⁵ A pequena alteração observada para as partículas de AG/AOT pode ter sido causada pela organização das cadeias do tensoativo AOT quando da presença do herbicida.

Já a formulação AG/QS apresentou um aumento significativo de pH em função do tempo, fato este que se deve à possível protonação de grupos NH₂ presentes nas cadeias do polímero quitosana, o que faz com que o valor de pH seja aumentado.

Tabela 2. Valores de pH da solução contendo nanopartículas em função do tempo

Tempo (dias)	Clomazone: AG/QS	Clomazone: AG/AOT
0	4,72	5,30
15	4,99	5,24
30	5,26	5,07
45	6,30	-
60	6,33	-

Uma vez caracterizado o sistema nanopartícula/clomazone, foi determinada a taxa de associação deste herbicida às nanopartículas de AG/AOT e AG/QS. A quantificação do herbicida clomazone associado à matriz polimérica foi realizada utilizando cromatografia líquida de alta eficiência e de maneira indireta (diferença entre a fração livre e do valor de 100% de clomazone contido na preparação). O herbicida apresentou as taxas de associação de 89,8 e de 59,1% para as formulações de nanopartículas de AG/AOT e AG/QS, respectivamente. A diferença encontrada na taxa de associação do clomazone entre as diferentes nanopartículas pode ter sido influenciada por diversos fatores como, por exemplo, concentração de cloreto de cálcio, alginato de sódio e de quitosana utilizados nas preparações das nanopartículas, assim como a concentração do tensoativo AOT. Segundo Chavanpatil e colaboradores,¹⁵ nanopartículas formuladas com alginato e AOT demonstraram maior eficiência de incorporação e de liberação para compostos com alta solubilidade em água, como é o caso do clomazone (1100 mg L⁻¹ à 25 °C).

No sentido de avaliar o efeito da associação do herbicida clomazone às matrizes poliméricas das nanopartículas foi realizado o ensaio de liberação deste em comparação com o herbicida em ausência de nanopartículas. A Figura 3 apresenta as curvas de porcentagem de liberação para a molécula de clomazone livre e associada às nanopartículas de AG/QS e AG/AOT, em função do tempo.

Pela análise da Figura 3 observa-se que 70 ± 4% do clomazone foi liberado em um período de tempo de 240 min, enquanto que quando associado às matrizes poliméricas das nanopartículas de AG/QS e AG/AOT os valores máximos em porcentagem de libe-

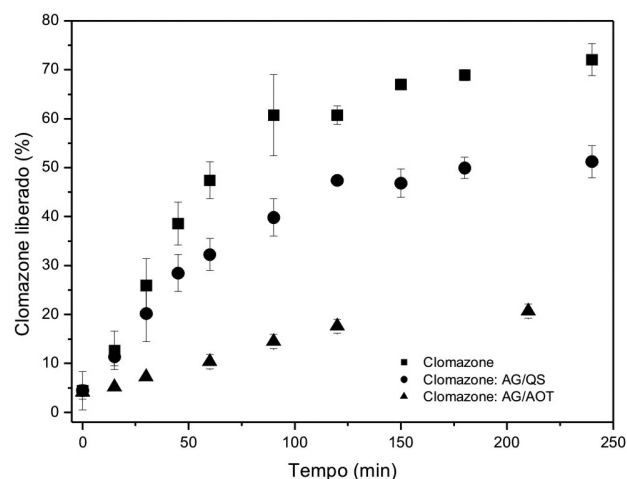


Figura 3. Curva de liberação do clomazone associado às nanopartículas de AG/QS e AG/AOT

ração do clomazone (no mesmo período de tempo) foram de 50 ± 2% e 20 ± 0,9%, respectivamente, indicando que a associação do herbicida às nanopartículas alterou o tempo de liberação, fazendo com que o herbicida desta forma seja liberado mais lentamente. Este fato é interessante, uma vez que esta alteração no perfil de liberação pode acarretar em diversos fatores positivos na utilização deste herbicida, dentre eles destacam-se: a redução da quantidade de substância química necessária para o controle de pragas; diminuição do risco de contaminação ambiental; redução da quantidade de energia gasta (uma vez que se reduz o número de aplicações necessárias comparadas às formulações convencionais), aumento na segurança das pessoas responsáveis pela aplicação do produto no campo, além de outros.

Um fato interessante de se observar é que a porcentagem de liberação do clomazone das nanopartículas de AG/AOT foi menor que as encontradas para AG/QS, fato esse que deve estar relacionado à maior associação deste herbicida à matriz polimérica das nanopartículas de AG/AOT (89,8%) indicando, assim, uma maior afinidade entre este herbicida e estas nanopartículas, em comparação com as nanopartículas de AG/QS (59,1%).

Os resultados obtidos nos ensaios de liberação mostram que a associação do herbicida com as nanopartículas de alginato foi capaz de modificar o perfil de liberação do mesmo, ou seja, para ambas as formulações a quantidade de pesticida liberado é significativamente diferente quando comparada ao pesticida sem nanopartículas.

Para um melhor entendimento de como o herbicida clomazone é liberado das nanopartículas de AG foi utilizado o modelo de liberação semiempírico proposto por Korsmeyer-Peppas.^{21,24} A liberação a partir de nanopartículas depende de diversos mecanismos, tais como desorção da superfície, difusão através de poros da matriz ou parede polimérica, desintegração, dissolução e erosão da matriz ou parede polimérica.^{3,25} A investigação do perfil de liberação pode fornecer informações importantes a respeito dos mecanismos que governam a liberação da substância.²⁵

Neste modelo, a correlação do composto liberado em função do tempo é dada por uma equação exponencial simples e este tem sido utilizado para avaliar a liberação de compostos de sistemas poliméricos, especialmente os que o mecanismo de liberação é desconhecido ou quando existe mais que um mecanismo envolvido.²⁴

Segundo este modelo (Equação 1), M_t/M é a proporção de composto liberado em um determinado tempo t, k é a constante cinética e n é o expoente que indica o tipo de mecanismo de liberação. Korsmeyer e Peppas propuseram que valores de n = 0,43 indicam para mecanismos

de liberação que seguem a lei de Fick, $n = 0,85$ indicam mecanismos de liberação que são governados por processos de relaxação, definidos como transporte tipo Caso II. Já valores intermediários $0,43 < n < 0,85$ indicam para comportamentos anômalos, ou seja, processos de cinética de liberação não Fickniano (envolvendo comportamentos mistos entre difusão e relaxação das cadeias poliméricas).

Neste sentido, a Figura 4 apresenta a linearização realizada para o modelo de Korsmeyer-Peppas ($\ln M/M_{\infty}$ em função de $\ln t$) para as curvas de liberação do herbicida clomazone das nanopartículas de AG/QS e AG/AOT. Os valores obtidos de n , k e coeficiente de correlação linear são apresentados na Tabela 3.

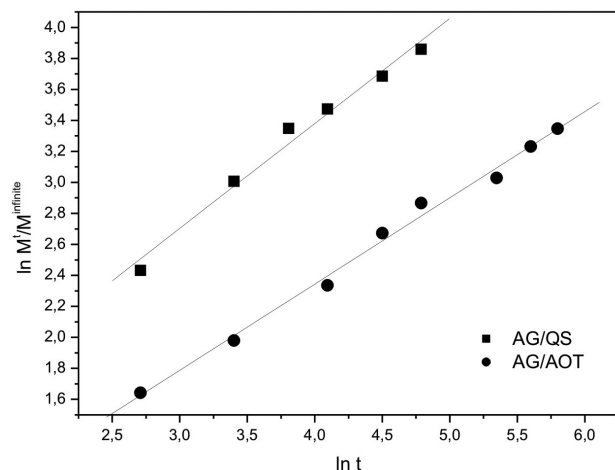


Figura 4. Resultados obtidos pelo modelo matemático de Korsmeyer-Peppas para o herbicida clomazone associado com nanopartículas de AG/QS e AG/AOT

Tabela 3. Constantes de liberação (k) e coeficiente de correlação (r) obtido pelos melhores ajustes das curvas das cinéticas de liberação do clomazone e complexos

	n	k (min^{-1})	r
Alginato/Quitossana	$0,67 \pm 0,04$	$1,96 \pm 0,28$	0,996
Alginato/AOT	$0,55 \pm 0,01$	$1,12 \pm 0,43$	0,992

A análise dos resultados apresentados na Tabela 2 indica que o valor de n determinado para o clomazone em ambos os casos (AG/QS e AG/AOT) apresenta valores na faixa entre 0,43 e 0,85 indicando, assim, que a liberação deste herbicida destas partículas é governada por processos cinéticos não Fickniano. Os valores de constante cinética (k) são diferentes e indicam uma liberação mais rápida para o clomazone das partículas de AG/QS ($k = 1,96 \text{ min}^{-1}$) em comparação com valor de k determinado para as partículas de AG/AOT ($k = 1,12 \text{ min}^{-1}$).

A análise dos diferentes perfis de liberação das nanopartículas de alginato contendo clomazone é importante para verificar qual o melhor modelo que se ajusta à liberação. As nanopartículas de alginato apresentaram um perfil de liberação lento e continuado, podendo ser capazes de aumentar o tempo de atividade do herbicida clomazone e, possivelmente, diminuir os efeitos tóxicos para matrizes ambientais como desejado.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos indicam que as nanopartículas de alginato contendo clomazone apresentam características de sistemas coloidais nanométricos, bem como boa eficiência de associação do herbicida nas partículas, AG/AOT e AG/QS de 89,8 e de 59,1%, respectivamente. Observou-se ainda que a interação do herbicida com as nanopartículas causou uma mudança no perfil de liberação

do herbicida. A análise do perfil de liberação utilizando o modelo de Korsmeyer Peppas mostrou que o clomazone é liberado destas por um processo de transporte governado por processos cinéticos não Fickiniano Estes estudos fornecem subsídios para avaliações posteriores destas formulações contendo herbicida clomazone em matrizes ambientais, abrindo assim perspectivas do uso de nanopartículas para fins agrícolas, uma vez que estes sistemas podem acarretar em diversos fatores positivos, entre eles, redução da quantidade de substância química necessária para o controle de pragas; diminuição do risco de contaminação ambiental; redução da quantidade de energia gasta (reduz o número de aplicações necessárias comparadas às formulações convencionais); aumento na segurança das pessoas responsáveis pela aplicação do produto no campo, entre outros.

AGRADECIMENTOS

À FAPESP, ao CNPq e Fundunesp pelos auxílios financeiros. Os autores agradecem ainda a empresa Exsor pela análise de microscopia de força atômica das nanopartículas de AG/AOT.

REFERÊNCIAS

- Armas, E. D.; Monteiro, R. T. R.; Antunes, P. M.; Santos, M. A. P. F.; Camargo, P. B.; *Quim. Nova.* **2007**, *30*, 5.
- Zanella, R.; Primel, E. G.; Gonçalves, F. F.; Martins, M. L.; Adaime, M. B.; Marchesanc, E.; Machadoc, S. L. O.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 5.
- Schaffazick, S. R.; Guterres, S. S.; Freitas, L. L.; Pohlmann, A. R.; *Quim. Nova.* **2003**, *26*, 726.
- Durán, N.; Mattoso, L. H. C.; Morais, P. C.; *Nanotecnologia*, Artliber: São Paulo, 2006.
- Peréz-Martínez, J. I.; Arias, M. J.; Ginés, J. M.; Moyano, J. R.; Morillo, E.; Sánchez-Soto, P. J.; Novák, C.; *J. Therm. Anal.* **1998**, *51*, 965.
- Lezcano, M.; Al-Soufi, W.; Novo, M.; Rodríguez-Nunez, E.; Vásquez, J.; *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 108.
- Manolikas, M. K.; Sawant, M. R.; *Chemosphere.* **2003**, *51*, 811.
- Duncan, R.; Seymour, L. W.; *Advanced Technology*, Oxford, 1989, p. 208; Grillo, R.; de Melo, N. F. S.; Moraes, C. M.; Lima, R.; Menezes, C. M. S.; Ferreira, E. I.; Rosa, A. H.; Fraceto, L. F.; *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2008**, *47*, 295; El Bahri, Z.; Taverdet, J. L.; *Powder Technol.* **2007**, *172*, 30; Moraes C. M.; Abrami, P.; de Araújo, D. R.; Braga, A. A.; Issa, M. G.; Ferraz, H. G.; Paula, E.; Fraceto, L. F.; *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2007**, *57*, 313; Grillo, R.; de Melo, N. F. S.; de Araújo, D. R.; Paula, E.; Rosa, A. H.; Fraceto, L. F.; *J. Drug Targeting* (2010), doi:10.3109/10611861003649738; Malheiros, S. V.; Pinto, L. M.; Gottardo, L.; Yokaichiya, D. K.; Fraceto, L. F.; Meirelles, N. C.; Paula, E.; *Biophys. Chem.* **2004**, *110*, 213; Paula, E.; Schreier, S.; Jarrel, H. C.; Fraceto, L. F.; *Biophys. Chem.* **2008**, *132*, 47.
- Grillo, R.; Melo, N. F. S.; Lima, R.; Lourenço, R.; Rosa, A. H.; Fraceto L. F.; *J. Polym. Environ.* (2010), doi:10.1007/s10924-009-0153-8.
- El Bahri, Z.; Taverdet, J. L.; *Powder Technol.* **2007**, *172*, 30.
- Tefft, J.; Friend, D. R.; *J. Controlled Release* **1993**, *27*, 27.
- Picos, D. R.; Carril, M. G.; Mena, M. F.; Fuente, L. N.; *Rev. Cubana Farm.* **2000**, *34*, 70.
- Sinha, V. R.; Bansal, K.; Kaushik, R.; Kumria, R.; Trehan, A.; *Int. J. Pharm.* **2004**, *278*, 1.
- Chavanpatil, M. D.; Khair, A.; Patil, Y.; Handa, H.; Mao, G.; Panyam, J.; *J. Pharm. Sci.* **2007**, *96*, 3379.
- Sarmiento, B.; Ferreira, D.; Veiga, F.; Ribeiro, A.; *Carbohydr. Polym.* **2006**, *66*, 1.
- Gorner, T.; Gref, R.; Michenot, D.; Sommer, F.; Tran, M. N.; Dellach-erie, E.; *J. Controlled Release* **1999**, *57*, 259.

17. Govender, T.; Riley, T.; Ehtezazi, T.; Garnett, M. C.; Stolnik, S.; Illum, L.; Davis, S. S.; *Int. J. Pharm.* **2000**, *199*, 95.
18. Venkatraman, S. S.; Jie, P.; Min, F.; Freddy, B. Y. C.; Leong-Huat, G.; *Int. J. Pharm.* **2005**, *298*, 219.
19. Gamisans, F.; Lacoulonche, F.; Chauvet, A.; Espina, M.; Garcia, M. L.; Egea, M. A.; *Int. J. Pharm.* **1999**, *179*, 37.
20. Paavola, A.; Yliruusi, J.; Kalso, E.; Wahlström, T.; Rosenberg, P.; *Pharm. Res.* **1995**, *12*, 1997.
21. Kormeyer, R. W.; Gurny, R.; Doelker, E. M.; Buri, P.; Peppas, N. A.; *Int. J. Pharm.* **1983**, *15*, 25.
22. Packhaeuser, C. B.; Kissel, T.; *J. Controlled Release* **2007**, *123*, 131.
23. Mohanraj, V. J.; Chen, Y.; *Pharm. Res.* **2006**, *5*, 561.
24. Costa, P.; Lobo, J. M. S.; *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2001**, *13*, 123.
25. Polakovic, M.; Gorner, T.; Gref, R.; Dellacherie, E.; *J. Controlled Release* **1999**, *60*, 169.