

Artículo Original

***OBTENCIÓN DE FORMULACIONES DEL HERBICIDA
IMAZETAPIR EN FORMA DE CONCENTRADO SOLUBLE AL 10%***

***FORMULATIONS FROM IMAZETAPIR HERBICIDE IN A SOLUBLE
CONCENTRATE FORM AT 10 % OBTAINING***

Bárbara González Dávila ^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-2266-9835>

Abel Duménigo González ¹ <https://orcid.org/0000-0002-9663-7254>

Jesús Gibert Laureiro ¹ <https://orcid.org/0000-0002-7150-4658>

Milaidi Pérez Carballo ¹ <https://orcid.org/0000-0002-8344-3880>

Yilian Batista López ¹ <https://orcid.org/0000-0003-0565-8816>

¹ Centro de Ingeniería e Investigaciones Químicas (CIQ). Vía Blanca s/n entre Infanta y Palatino.
Cerro, La Habana, Cuba.

Recibido: Marzo 3, 2020; Revisado: Abril 9, 2020; Aceptado: Mayo 8, 2020

RESUMEN

Introducción:

Los plaguicidas son productos químicos utilizados por el agricultor durante el proceso de producción. Los efectos de las malezas en la producción de los cultivos son reconocidos ancestralmente e influyen en muchas decisiones del sector agrícola, ya sea directa o indirectamente y si no se controlan, pueden reducir la producción mundial de alimentos entre 20 a 40 %. Dentro de los plaguicidas, un grupo importante lo constituyen los herbicidas, entre los que se encuentra el Imazetapir, utilizado ampliamente como ingrediente activo de herbicidas selectivos, ya que es capaz de controlar diferentes tipos de malezas.

Objetivo:

Obtener formulaciones estables del herbicida Imazetapir, formulado como concentrado soluble al 10 % para su registro y posterior producción por la empresa Juan Luis Rodríguez.

Materiales y Métodos:

Se obtuvieron cinco formulaciones, a las que se le determinaron los parámetros físico-químicos (densidad, pH y contenido de ingrediente activo) a tiempo cero, al concluir el ensayo de almacenaje acelerado durante 14 días y a los tres, seis y doce meses de almacenamiento a temperatura ambiente en estante.



Copyright © 2020. Este es un artículo de acceso abierto, lo que permite su uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada.

* Autor para la correspondencia: Bárbara González, Email: barbarag@ciq.cu



Resultados y Discusión:

La cuantificación del ingrediente activo para las fórmulas 3 y 4 exhibió valores inferiores a los permisibles, mientras que las fórmulas 1, 2 y 5 no presentaron variaciones significativas durante el tiempo del estudio.

Conclusiones:

Se obtuvieron tres fórmulas estables del herbicida Imazetapir formulado como concentrado soluble al 10 %, las cuales pudieran ser candidatas a registrarse para su producción y comercialización por parte de la industria nacional de plaguicidas (Empresa Juan Luis Rodríguez.)

Palabras clave: concentrado soluble; estudio de estabilidad, formulación; herbicidas; Imazetapir; parámetros físico-químicos.

ABSTRACT

Introduction:

Pesticides are one of the chemical products used by farmers during production process. Weeds effects on crop production are ancestrally recognized, which can influence many decisions in agricultural sector, either directly or indirectly. If these effects are not correctly controlled, the word food can be reduced between 20 to 40 %. Herbicides are an important pesticides group; in which Imazetapir can be found. This herbicide is specifically used as an active ingredient in selective herbicides, since it is capable of controlling different types of weeds.

Objective:

The aim of his work is to obtain stable formulations of the herbicide Imazetapir, formulated as a 10 % soluble concentrate for its registration and subsequent production by the national industry (Juan Luis Rodríguez Company).

Materials and Methods:

Five formulations of Imazetapir were obtained. From these formulations the physical-chemical parameters (density, pH and active ingredient content) were determined at zero time, at the conclusion of the Accelerated Storage Test for 14 days, as well as at three, six and twelve months of storage at room temperature on shelf.

Results and discussion:

The quantification of the active ingredient for formulations 3 and 4 exhibited values below the allowable ones, while no significant differences were shown in formulations 1, 2 and 5 during the time of study.

Conclusions:

Three stable formulas of the herbicide Imazetapir formulated as a soluble concentrate at 10 % were obtained, which could be candidates to register for production and commercialization by the national industry (Juan Luis Rodríguez Company).

Keywords: soluble concentrate; stability study; formulation; herbicides; Imazetapir; physico-chemical parameters.

1. INTRODUCCIÓN

La agricultura es una de las actividades de producción humana que necesita de cantidades importantes de recursos naturales, tiempo y fuerza laboral para ofrecer el mejor producto. Los plaguicidas han contribuido en gran medida al aumento de los rendimientos en la agricultura mediante el control de plagas y enfermedades, por lo que son utilizados por el agricultor durante el proceso de producción.

Dentro de los plaguicidas, un grupo importante lo constituyen los herbicidas. Estos son productos químicos de diferente formulación y dosificación que se utilizan para el combate y erradicación de las malezas y plantas indeseables. Su acción se cataloga en seis grupos de acuerdo al proceso fisiológico que afectan, entre los cuales se encuentran: la fotosíntesis, la síntesis de ácidos nucleicos, la respiración celular y la producción de ATP, la germinación y formación de raíces, las membranas biológicas y la síntesis de proteínas (Meister, 1996).

Los herbicidas son utilizados extensivamente en la agricultura, la industria y en zonas urbanas, ya que cuando son empleados adecuadamente proporcionan un control eficiente de malezas a un bajo costo. No obstante, si no son aplicados correctamente, pueden causar daños a las plantas cultivadas, al medio ambiente, e incluso a las personas que los aplican. Desde la década de 1940 han sido cada vez más sofisticados en el espectro de control de malezas, duración del período de control y selectividad a los cultivos (Rosales y Sánchez, 2006).

Los factores que mayor incidencia tienen sobre el control de malezas con herbicidas selectivos de pos emergencia son: humedad, temperatura, desarrollo de la maleza y del pasto, vigor de la maleza, labores mecánicas, hora del día en que se efectúe la aplicación, aditivos y calidad de la aplicación. Por otra parte, los factores edafológicos y ambientales que más influyen en la persistencia de los herbicidas en el suelo son: descomposición microbiana, descomposición química, adsorción por las partículas del suelo y contenido de materia orgánica del mismo, lixiviación, volatilización y descomposición por la radiación ultravioleta o fotodegradación (Meister, 1996).

Los efectos de las malezas en la producción de los cultivos son reconocidos ancestralmente e influyen en muchas decisiones del sector agrícola, ya sea directa o indirectamente. Si no se controlan, pueden reducir la producción mundial de alimentos entre 20 a 40 %. Durante siglos y hasta décadas recientes, las malezas sólo pudieron ser eliminadas manualmente y una gran parte de la población se empleaba en el campo con ese propósito.

En las últimas dos décadas se han desarrollado una serie de productos químicos con características herbicidas que junto a los extraordinarios aportes de la genética, la biotecnología y la ecofisiología, han contribuido en gran medida a reducir el requerimiento de mano de obra de la agricultura (Kniss, 2017).

Entre los herbicidas se encuentra el Imazetapir, o ácido 5-etil-2-(4-metil-5-oxo-4-propan-2-il-1H-imidazol-2-il) piridina-3-carboxílico, un compuesto orgánico de fórmula general $C_{15}H_{19}N_3O_3$, perteneciente a la familia química de las imidazolinas. Esta sustancia se utiliza como ingrediente activo de herbicidas selectivos comercializados bajo varias marcas. Se clasifica en el grupo B (inhibidores de la acetolactatosintasa (ALS)), de la clasificación del Comité de Acción sobre la Resistencia a los Herbicidas (HRAC, por sus siglas en inglés), el cual clasifica estos compuestos según el modo de

acción de cada molécula (Fragiorge et al., 2008).

El Imazetapir utiliza para controlar diferentes tipos de malezas, tanto de hoja ancha (dicotiledóneas) como hierbas (monocotiledóneas). Se emplea en particular en frijoles, guisantes, soja, cacahuetes, alfalfa y maíz (Greene, 2013).

El Ministerio de la Agricultura de Cuba planifica anualmente grandes montos de importación para diferentes formulados herbicidas, por lo que, cada producto registrado permite un ahorro de entre el 25 y el 30 % de estos montos por concepto de la producción nacional de los mismos, con respecto a su importación, contribuyendo de manera significativa con la sustitución de importaciones y el consecuente impacto que esto tiene en la economía del país.

Este trabajo tiene como objetivo obtener formulaciones estables del herbicida Imazetapir, formulado como concentrado soluble al 10 % para su registro y posterior producción por la empresa Juan Luis Rodríguez.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Materias primas empleadas y formulaciones desarrolladas

En la obtención de las formulaciones se empleó Imazetapir técnico (Nombre IUPAC: ácido 5-etil-2-(4-metil-5-oxo-4-propan-2-il-1H-imidazol-2-il) piridina-3-carboxílico, Número CAS: 81335-77-5) (Base de datos PubChem, 2020). En la figura 1 se muestra la estructura química del Imazetapir.

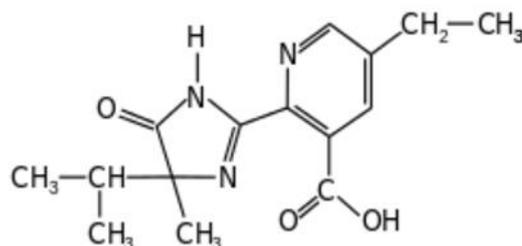


Figura 1. Estructura química del ingrediente activo Imazetapir

Los reactivos inertes empleados en la formulación fueron los siguientes:

Agua destilada

Hidróxido de amonio (NH₄OH). Disolución 10-35%

Tensoactivos:

NP-7 (Instituto Cubano de Investigaciones de los Derivados de la Caña de Azúcar)

Berol 996 (Firma Berol, Suecia)

THR V (Firma Velamar, Malasia)

Synwet (Firma Velamar, Malasia)

Los reactivos empleados en el análisis cromatográfico fueron los siguientes:

Agua destilada

Acetonitrilo (CH₃CN) Merck. Grado superior para cromatografía líquida.

2.2. Preparación de las formulaciones de Imazetapir concentrado soluble (CS) 10 %

Las cinco formulaciones se obtuvieron mediante un procedimiento consistente en las operaciones sucesivas de pesada - mezcla - homogeneización. Se pesaron todos los componentes de cada fórmula por separado en balanza analítica, luego se mezclaron en

un vaso de precipitado y se homogenizó la mezcla con agitación. Las proporciones utilizadas para la preparación de cada formulación se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Composición de las formulaciones desarrolladas

| <i>Fórmula 1</i> | <i>Fórmula 2</i> | <i>Fórmula 3</i> |
|--|---|---|
| Imazetapir = 9,82 g NH ₄ OH = 10 g Agua = 80,18 g | Imazetapir = 9,82 g NH ₄ OH = 10 g NP-7 = 2 g Agua = 78,18 g | Imazetapir = 9,82 g NH ₄ OH = 10 g Berol 996 = 2 g Agua = 78,18 g |
| <i>Fórmula 4</i> | <i>Fórmula 5</i> | |
| Imazetapir = 9,82 g NH ₄ OH = 10 g Synwet = 2 g Agua = 78,18 g | Imazetapir = 9,82 g NH ₄ OH = 10 g THR V = 2 g Agua = 78,18 g | |

2.3. Métodos para la determinación de los parámetros físico-químicos de las formulaciones

Los principales parámetros físico-químicos obtenidos fueron determinados siguiendo los procedimientos establecidos por el Consejo Colaborativo Internacional de Análisis de Plaguicidas (CIPAC, por sus siglas en inglés) (Hemriet et al., 1985).

Los parámetros determinados fueron los siguientes:

- pH. Procedimiento CIPAC MT 75.
- Densidad. Procedimiento CIPAC MT 3.2
- Concentración del ingrediente activo en la formulación por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC, por sus siglas en inglés)

El análisis cromatográfico para la determinación de la concentración el ingrediente activo en las formulaciones se llevó a cabo en un cromatógrafo líquido de alta resolución, equipado con una bomba (YL9110 Quaternary Pump), un inyector manual con loop de 20 µL (Rheodyne), un detector UV-VIS (YL9120 UV/VIS Detector) y un degasificador (YL9101 Vacuum Degasser). Los cromatogramas se obtuvieron mediante el software YL-Clarity. Se empleó una mezcla agua - acetonitrilo en proporción de 25:75 v/v como fase móvil y una columna de fase reversa Eurospher II 100-5 RP-18 (160 x 4 mm) con precolumna y en modo isocrático. Se trabajó a una velocidad de flujo de 1 mL/min. La longitud de onda utilizada para la detección UV fue de 254 nm. En todos los casos se realizaron las determinaciones a temperatura de 25 °C y las muestras fueron analizadas por duplicado. Para el procesamiento de los resultados se utilizó el programa Microsoft Excel 2010 empleando la ecuación 1:

$$\% \text{ Imazetapir} = \frac{R_m * M_p * P * D}{R_p * M_m} \quad (1)$$

Donde:

R_m: Área del pico de Imazetapir en la muestra (mV·s)

M_p: Masa del patrón de Imazetapir (g)

P: Pureza del patrón (%)

D: Densidad de la muestra (g/ml)

Rp: Área del pico del patrón de Imazetapir (mV·s)

Mm: Masa de la muestra (g)

2.4. Estudio de Almacenaje acelerado

El estudio de “Almacenaje Acelerado” se realiza de acuerdo al procedimiento CIPAC MT 46 (Hemriet et al., 1985) y consiste en almacenar el formulado en un recipiente herméticamente cerrado y mantenerlo durante 14 días en una estufa a la temperatura de $54,0 \pm 2$ °C, comparándose posteriormente los resultados de los análisis de pH, densidad y concentración del ingrediente activo a tiempo cero con los obtenidos al concluir el almacenaje.

2.5. Estudio de Almacenaje prolongado

El “Almacenaje Prolongado o Normal” se realizó de acuerdo a los lineamientos generales trazados por la Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial. Este procedimiento consiste en mantener la fórmula almacenada durante un tiempo mínimo de doce meses a temperatura ambiente, realizándole análisis periódicos a fin de comprobar que conserva sus propiedades físico-químicas (ONUDI, 1984).

2.6. Análisis estadístico

El trabajo se realizó siguiendo un diseño experimental aleatorizado con cinco réplicas y se empleó la prueba F de Fischer como método de comparación de medias del contenido de Imazetapir, utilizándose para ello el Software GraphPad Prism 6.0 y se consideraron diferencias estadísticamente significativas para valores de $p < 0,05$.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con la obtención de nuevos formulados herbicidas para su registro, producción y comercialización por la industria nacional cubana se contribuye de manera significativa con el proceso de sustitución de importaciones a que está llamado el país, así como con los encadenamientos productivos Industria-Agricultura.

Tras el “Almacenaje Acelerado” no se evidenciaron variaciones significativas en el pH, la densidad o en la concentración del ingrediente activo de las formulaciones, con respecto a los valores iniciales. Los resultados de los parámetros pH, densidad y contenido de ingrediente activo tras catorce días de almacenamiento a 54 °C se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Parámetros físico-químicos obtenidos en las formulaciones de Imazetapir CS (10 %), a tiempo cero (T_0) y tras 14 días de almacenamiento acelerado

| Fórmulas | pH | | Densidad (g/mL) | | Contenido de Imazetapir (% p/p) | |
|----------|-------|---------|--------------------|---------|------------------------------------|---------------|
| | T_0 | 14 días | T_0 | 14 días | T_0 | 14 días |
| 1 | 9,30 | 9,30 | 1,0173 | 1,0122 | $9,0 \pm 0,3$ | $9,0 \pm 0,2$ |
| 2 | 8,51 | 8,49 | 1,0198 | 1,0136 | $9,1 \pm 0,5$ | $9,2 \pm 0,3$ |

| | | | | | | |
|---|------|------|--------|--------|-----------|-----------|
| 3 | 8,93 | 8,92 | 1,0195 | 1,0181 | 8,6 ± 0,1 | 8,6 ± 0,1 |
| 4 | 8,28 | 8,36 | 1,0206 | 1,0210 | 8,9 ± 0,2 | 8,8 ± 0,2 |
| 5 | 8,89 | 8,89 | 1,0201 | 1,0206 | 9,1 ± 0,3 | 9,1 ± 0,4 |

Al concluir el “Almacenaje Acelerado” no se evidenciaron diferencias significativas en el pH, la densidad y el contenido de ingrediente activo de las formulaciones desarrolladas de Imazetapir concentrado soluble (CS) al 10 %, con respecto a los valores iniciales (tiempo cero). A partir de estos resultados, se procedió al estudio de envejecimiento prolongado en estante a tiempos de tres, seis y doce meses a temperatura ambiente. Las Tablas 3 y 4 exhiben los valores de pH, densidad y concentración de ingrediente activo respectivamente, de las cinco formulaciones estudiadas en los tiempos antes mencionados.

Tabla 3. Valores de pH y densidad de las formulaciones de Imazetapir CS 10 %, a tiempo tres, seis y doce meses

| No | 3 meses | | 6 meses | | 12 meses | |
|----|---------|-----------------|---------|-----------------|----------|-----------------|
| | pH | Densidad (g/mL) | pH | Densidad (g/mL) | pH | Densidad (g/mL) |
| 1 | 9,15 | 1,0174 | 9,17 | 1,0172 | 9,15 | 1,0173 |
| 2 | 8,40 | 1,0210 | 8,41 | 1,0209 | 8,40 | 1,0209 |
| 3 | 8,90 | 1,0195 | | | | |
| 4 | 8,27 | 1,0194 | | | | |
| 5 | 8,91 | 1,0195 | 8,90 | 1,0195 | 8,89 | 1,0194 |

Tabla 4. Contenido de Imazetapir CS 10 %, a tiempo tres, seis y doce meses

| No | Contenido de Imazetapir (% p/p) | | |
|----|---------------------------------|-----------|-----------|
| | 3 meses | 6 meses | 12 meses |
| 1 | 9,3 ± 0,5 | 9,3 ± 0,2 | 9,3 ± 0,4 |
| 2 | 9,4 ± 0,4 | 9,3 ± 0,4 | 9,3 ± 0,1 |
| 3 | 8,6 ± 0,2 | | |
| 4 | 8,9 ± 0,2 | | |
| 5 | 9,3 ± 0,3 | 9,3 ± 0,2 | 9,3 ± 0,3 |

La cuantificación del ingrediente activo en cada una de las fórmulas exhibió valores inferiores a los permisibles para la concentración establecida por la Norma Cubana, (NC 574, 2007) para el Imazetapir al inicio del estudio para los formulados 3 y 4. Un comportamiento similar se observó a los tres meses de almacenamiento en estante, por lo que la determinación de los diferentes parámetros físico-químicos a tiempo seis y doce meses solo se realizó para las formulaciones 1, 2 y 5.

Al observar el comportamiento de los parámetros estudiados tras doce meses de almacenamiento en estante de las fórmulas 1, 2 y 5 (Tablas 3 y 4) y teniendo en cuenta lo que plantea la (NC 574, 2007), se puede afirmar que las formulaciones 1, 2 y 5 no presentaron problemas de estabilidad al concluir este período, lo que se evidencia fundamentalmente por el contenido de Imazetapir.

A partir de los resultados obtenidos, se sugiere solicitar al Registro Central de

Plaguicidas de la República de Cuba, el otorgamiento del permiso de uso de la fórmula 1, previa presentación del Expediente de Registro y una muestra de la formulación para el control de calidad y las pruebas biológicas de campo. Si esta formulación no concluyera de manera satisfactoria este proceso, se debe presentar entonces la solicitud de registro para la formulación 2 que contiene el emulsificante NP-7 de producción nacional, proveniente del Instituto Cubano de Investigaciones de los Derivados de la Caña de Azúcar y mantener como última alternativa para este fin a la formulación 5 pues la misma presenta en su composición el emulsificante THRV de importación, por los evidentes efectos de ahorro que esto tendría para la producción industrial del producto.

4. CONCLUSIONES

1. En el presente trabajo se obtuvieron cinco fórmulas del herbicida de contacto residual Imazetapir CS al 10 %, de las cuales las fórmulas 1, 2 y 5 resultaron estables luego de 12 meses en estudio.
2. Los valores de pH y densidad no variaron durante el tiempo de estudio. Las formulaciones 1, 2 y 5 mantuvieron los parámetros de estabilidad (contenido de ingrediente activo) transcurridos los 12 meses que duró el estudio, por lo que pueden ser candidatas a registrarse para su posterior producción y comercialización por la industria nacional cubana.
3. Las fórmulas 3 y 4 de Imazetapir CS 10 % no cumplieron con los parámetros de calidad (contenido de ingrediente activo), tras tres meses de almacenamiento en estante a temperatura ambiente, por lo que se decidió retirarlas del estudio de envejecimiento prolongado.

REFERENCIAS

- Base de Datos PubChem., U.S. National Library of Medicine., National Center for Biotechnology Information, Imazethapyr, Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=IMAZETHAPYR> Consultado el 21 de febrero, 2020.
- Fragiorge, E.J, de Rezende, AAA., Graf, U., Spanó, M.A., Comparative genotoxicity evaluation of imidazolinone herbicides in somatic cells of *Drosophila melanogaster*., Food and Chemical Toxicology, Vol. 46, No. 1, 2008, pp. 393-401.
- Greene, SA., Sittig's handbook of pesticides and agricultural chemicals., William Andrew, 2013, pp. 90-92.
- Hemriet, J., Martijn, A., Povlsen, H., CIPAC Handbook., Collaborative International Pesticides Analytical Council Limited. Analysis of Technical and Formulated Pesticides, Herthfordshire, England, 1985, pp. 800-1010.
- Kniss, AR., Long-term trends in the intensity and relative toxicity of herbicide use., Nature Communications, Vol. 8, No. 1, 2017, pp. 1-7.
- Meister, R., Farm chemicals handbook., Meister Publishing Company, 1996, pp. B1-B52.
- NC 574., Plaguicidas-Contenido de Ingrediente Activo-Desviaciones Permisibles., Oficina Nacional de Normalización, La Habana, Cuba, 2007.

ONU DI., Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial.,
Formulación de plaguicidas en países en desarrollo, Nueva York, 1984, pp. 161-172.
Rosales, E., y Sánchez, R., Clasificación y uso de los herbicidas por su modo de acción.,
Instituto Nacional de Investigaciones Forestales y Pecuarias (INIFAP), México,
2006.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

- Ing. Bárbara González Dávila. Realizó el estudio, análisis de las formulaciones por cromatografía líquida y escritura del artículo.
- M.Sc. Abel Duménigo González. Colaboró con la formulación de las muestras y con la escritura del artículo.
- Téc. Jesús Gibert Laureiro. Realizó la formulación de las muestras.
- M.Sc. Milaidi Pérez Carballo. Colaboró con el análisis de los resultados.
- Lic. Yilian Batista López. Colaboró con el análisis por cromatografía líquida de las formulaciones.