



UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN
DIRECCIÓN DE POSGRADO
FACULTAD DE INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA QUÍMICA

**MODELACIÓN DE LA LIBERACIÓN SOSTENIDA DE
ACEITES ESENCIALES DESDE MATRICES
POLIMÉRICAS**

por

Claudia Lorena Tramón Pregnan

Tesis presentada a la Dirección de Posgrado para optar al grado de
Doctor en Ciencias de la Ingeniería, mención Ingeniería Química

Profesor Guía: Alfredo Luis Gordon Strasser
Octubre 2014
Concepción, Chile



Dedico este trabajo a Luisa, Raúl y María, con todo mi amor.

AGRADECIMIENTOS

A mi querido profesor Alfredo Gordon, le agradezco la confianza, la paciencia, su cariño y su amistad.

A mis colegas y amigos Marco, Jorge y Johannes, les agradezco no sólo las palabras de aliento, sino el haberme animado con nobleza a poner lo mejor de mí en mi trabajo.

A mi amigo Alex le agradezco el haberme ayudado a encauzar mis esfuerzos hacia un propósito. Y a todos mis amigos de UDT, especialmente a Cecilia, les agradezco por el cariño y el apoyo perpetuos.

A mis amigas Ema y Alicia, les agradezco la nutrición, la contención, el haberme recordado quién soy en esos momentos en que se me estaba olvidando, y el haber teñido de colores la tierra que habito.

A mi amiga Mari Mari le agradezco el haber sido mi ángel de la guarda desde el día en que nos conocimos.

A mi amiga Caro le agradezco el haber sido mi compañera del alma en el viaje hacia los lugares y las cosas que tanto amo.

A mi Francisco le agradezco haberle dado vida nueva a mis sueños.

Este trabajo fue una gran aventura.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
Dedicatoria	<i>ii</i>
Agradecimientos	<i>iii</i>
Tabla de contenido	<i>iv</i>
Índice de tablas	<i>vi</i>
Índice de ilustraciones	<i>vii</i>
Resumen	<i>viii</i>
1. Introducción	1
2. Aceites esenciales en control de enfermedades y plagas	9
2.1. Plaguicidas botánicos	9
2.2. Aplicaciones de aceites esenciales	11
2.3. Sistemas de liberación sostenida	16
3. Modelación de la liberación sostenida	19
3.1. Aspectos generales	19
3.2. Bases de la modelación	24
3.3. Modelo de transferencia de masa	26
4. Determinación y predicción de coeficientes de difusión	32
4.1. Determinación de coeficientes de difusión	32
4.2. Métodos para la estimación del coeficiente de difusión	34
4.3. Modelo de Volumen Libre de Vrentas y Duda	38
5. Metodología	46
5.1. Materiales	46
5.2. Experimentos de absorción/desorción	47
5.3. Determinación de perfiles de concentración	47
5.4. Experimentos de liberación sostenida	48
5.5. SEM y análisis termogravimétrico	49
5.6. Análisis estadístico	49
6. Resultados y discusión	50
6.1. Absorción	50
6.2. Coeficientes de interdifusión	50
6.3. SEM y análisis termogravimétrico	53
6.4. Predicción del coeficiente de difusión	55
6.5. Cinética de liberación sostenida	59

7. Conclusiones	64
8. Bibliografía	66
ANEXO 1: Solución del modelo de transferencia de masa por colocación ortogonal	74
ANEXO 2: Curvas termogravimétricas	80



ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Propiedades físicas del polietileno de baja densidad (LDPE)	47
Tabla 2. Absorción de mentol y timol en LDPE	50
Tabla 3. Coeficientes de difusión experimentales y predichos para sistemas binarios aceite esencial/LDPE	52
Tabla 4. Estimación de propiedades físicas	57
Tabla 5. Parámetros del modelo de Volumen Libre de Vrentas y Duda	58



ÍNDICE DE FIGURAS

		Página
Figura 1.	Representación esquemática del sistema de liberación sostenida.	48
Figura 2.	Fotografía SEM de vacíos tipo Kirkendall en muestras de LDPE después de la liberación completa de mentol (concentración inicial 10% p/p).	54
Figura 3.	Liberación sostenida de mentol desde LDPE. Simulación modelo de Vrentas y Duda/ Biltz/ Sastri y Rao vs. datos experimentales. Espesor de las muestras: 0,012 m.	61
Figura 4.	Liberación sostenida de mentol desde LDPE. Simulación modelo de Vrentas y Duda/ Biltz/ Sastri y Rao vs. datos experimentales. Espesor de las muestras: 0,006 m.	61
Figura 5.	Liberación sostenida de timol desde LDPE. Simulación modelo de Vrentas y Duda/ Biltz/ Sastri y Rao vs. datos experimentales. Espesor de las muestras: 0,012 m.	62
Figura 6.	Liberación sostenida de timol desde LDPE. Simulación modelo de Vrentas y Duda/ Biltz/ Sastri y Rao vs. datos experimentales. Espesor de las muestras: 0,006 m.	62
Figura 7.	Curvas termogravimétricas para el principio activo timol.	81
Figura 8.	Curvas termogravimétricas para el principio activo mentol.	82
Figura 9.	Curvas termogravimétricas para LDPE.	83
Figura 10.	Curvas termogravimétricas para una mezcla timol (10% p/p)/LDPE.	84
Figura 11.	Curvas termogravimétricas para una mezcla mentol (10% p/p)/LDPE.	85

RESUMEN

El objetivo de esta tesis fue desarrollar un modelo para la transferencia de masa de principios activos volátiles a través de matrices poliméricas, e integrar este modelo a la simulación del comportamiento de un sistema de liberación controlada. Como casos de estudio se seleccionó la liberación de 2-isopropil-5-metilfenol (timol) y (1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanol (mentol), a partir de polietileno de baja densidad (LDPE). Ambos principios activos poseen actividad biológica como plaguicidas y tienen un importante potencial de aplicación en control de enfermedades y plagas en la agroindustria.

Se desarrolló un dispositivo monolítico de liberación de los principios activos, elaborado mediante un proceso de moldeo, y se implementó un sistema experimental para la determinación gravimétrica de las cinéticas de liberación sostenida. En ambos sistemas difusivos (mentol/LDPE y timol/LDPE) se encontró evidencia de un mecanismo de transferencia de masa mediante sitios vacíos, lo que sugirió la ocurrencia de un fenómeno similar al denominado “efecto Kirkendall”. Se propuso un modelo de transferencia de masa del tipo “Gas Polvoriento”, consistente con un sistema Kirkendall en el cual no ocurren cambios macroscópicos de volumen, para describir la cinética de liberación sostenida de los aceites esenciales desde la matriz polimérica. El coeficiente de interdifusión fue calculado utilizando teoría de Volumen Libre. La predicción del coeficiente de interdifusión y los resultados de la simulación de la liberación sostenida fueron consistentes con los datos gravimétricos obtenidos experimentalmente.

En conclusión, el modelo de transferencia de masa de tipo Gas Polvoriento, acoplado con la predicción del coeficiente de interdifusión mediante teoría de Volumen Libre, representa adecuadamente el comportamiento de la cinética de liberación sostenida de los sistemas estudiados.



1. INTRODUCCIÓN

Las tecnologías de liberación sostenida, también llamada liberación controlada, han sido desarrolladas principalmente por la industria farmacéutica, con el fin de mantener un nivel efectivo de principios activos en el cuerpo y evitar otros problemas derivados de la administración de dichas drogas.

En el área agropecuaria, que es el foco principal de este trabajo de tesis, la necesidad de un control eficiente de plagas y enfermedades se abordó en primer lugar a través del uso de más poderosos agentes químicos de control. Consideraciones ambientales y relacionadas con la salud han vuelto este enfoque inviable. Por otra parte, ciertos sistemas de aplicación no son suficientemente efectivos: puede que el plaguicida no alcance el lugar en que debe actuar, no tenga la duración suficiente como para ser efectivo, o el uso de altas dosis de aplicación provoque la evolución de resistencia al principio activo. En estas situaciones, un sistema de liberación sostenida puede mejorar la eficiencia general del sistema de control: se reduce no sólo la cantidad del agente químico utilizado, sino también el número de veces en que debe ser aplicado, y los riesgos ambientales y de toxicidad para los seres humanos.

El diseño de un sistema de liberación sostenida es, entonces, de importancia crítica en el control sustentable e integrado de plagas y enfermedades. Los sistemas más utilizados, por su versatilidad y bajo costo, son aquéllos basados en matrices poliméricas. Se debe ensayar diferentes combinaciones de principios activos y matrices soportantes con el fin

de encontrar la alternativa adecuada para la aplicación de interés. El tiempo y el costo de este desarrollo disminuyen considerablemente si se cuenta con modelos que permitan realizar simulaciones y tomar decisiones entre alternativas.

Un sistema polimérico para la liberación sostenida de aceites esenciales es un sistema difusivo sólido y asimétrico (las moléculas relativamente pequeñas de uno o más principios activos están mezcladas con grandes moléculas poliméricas). Los sistemas difusivos sólidos de liberación sostenida, particularmente en productos farmacéuticos, usualmente se representan mediante la ley de Fick, sujeta a condiciones de contorno adecuadas. Los sistemas de matriz, con concentraciones iniciales de soluto bajo su límite de solubilidad, se representan generalmente como soluciones monolíticas (ver, por ejemplo, el artículo de revisión de Siepmann y Siepmann, 2012, sobre liberación controlada de fármacos). Dado que los aceites esenciales son relativamente inmiscibles en muchos polímeros comerciales, el equilibrio ocurre a muy bajas concentraciones y, en la práctica, muchos sistemas difusivos operan sobre el límite de solubilidad, correspondiendo a sistemas de transferencia de masa dispersos. Los sistemas de depósito y los sistemas dispersos usualmente se dividen en dos regiones: el núcleo (donde se halla el soluto no disuelto, que no se encuentra difundiendo), y la región disuelta, donde ocurre la difusión (Arifin *et al.*, 2006). Existen distintos modelos disponibles para el cálculo del coeficiente de auto-difusión del soluto; por ejemplo, aquéllos basados en teoría de Volumen Libre. Los métodos de Fujita (1961) y Vrentas y Duda (1977a,b) se encuentran entre los más conocidos. Sin embargo, en cualquier caso, los modelos del tipo solución/difusión requieren conocimiento acerca de la termodinámica del sistema,

especialmente en cuanto a propiedades de equilibrio, y a la relación entre el coeficiente de auto-difusión del soluto y el coeficiente de difusión mutuo (o multicomponente). Este tipo de propiedades no está aún disponible, no ha sido medida con precisión o no es fácilmente estimable para la mayoría de los compuestos químicos de origen natural.

La difusión en sólidos puede ocurrir a través de diferentes mecanismos. Los átomos de solutos que son considerablemente más pequeños que los átomos de solventes pueden ser incorporados a los sitios intersticiales de la malla (“lattice”) del solvente, difundiendo mediante un mecanismo intersticial. Aquellos átomos de soluto de tamaño similar al del solvente usualmente forman soluciones sustitucionales, en las cuales los mecanismos de intercambio pueden ser mediante sitios vacíos, intersticiales indirectos o intersticiales sustitucionales (Mehrer, 2007).

En difusión en estado sólido, el fenómeno denominado “efecto Kirkendall” (Smigelskas y Kirkendall, 1947) es considerado la evidencia más explícita de un mecanismo difusivo mediante sitios vacíos. El experimento de Kirkendall fue diseñado para demostrar que la difusión en sólidos involucra átomos desplazándose hacia sitios vacíos. Considérese un sistema difusivo sólido compuesto por una mezcla de las especies (1) y (2). La difusión ocurre a través de marcadores inertes, ubicados en un plano en el sólido. Si los flujos difusivos de las especies son diferentes, existirá un flujo neto de masa a través de los marcadores inertes, produciendo un torque con respecto de los mismos. El flujo másico es igualado por un flujo igual pero opuesto de sitios vacíos. Esto sólo puede suceder si la difusión ocurre a través de un mecanismo de sitios vacíos. Los mecanismos basados en

intercambio de posición entre átomos no permitirían que el flujo másico de las especies fuera diferente. El artículo original describe el fenómeno en metales cristalinos pero, desde ese entonces, el efecto Kirkendall ha sido observado ampliamente en otros sólidos y líquidos inmiscibles.

Aunque la denominación del fenómeno no había sido aún adoptada, el mismo efecto fue observado por Robinson (1946) con marcadores inertes en sistemas poliméricos, donde las grandes moléculas de polímero difunden más lentamente que las pequeñas moléculas de solventes. El trabajo de Robinson es citado por Balluffi *et al.* (2005), en su derivación de un modelo para la difusión sustitucional en un gradiente de concentración, como un ejemplo del efecto Kirkendall, para el caso en que la diferencia entre dos flujos sustitucionales requiere un flujo neto de espacios vacíos.

Recientemente, nueva evidencia acerca de mecanismos de sitios vacíos en sistemas difusivos sólidos ha sido publicada. Por ejemplo, Thompson (2010) observó el efecto Kirkendall en litografía de polimetilmetacrilato libre de solvente. Además, Gao *et al.* (2013) desarrollaron un método en una etapa para la manufactura de esferas vacías híbridas entre un copolímero de estireno y ácido acrílico con materiales inorgánicos, y propusieron el efecto Kirkendall como mecanismo para la formación de dichas esferas. Aunque la naturaleza de este fenómeno aún no ha sido completamente elucidada, la evidencia de la existencia de un mecanismo de difusión a través de sitios vacíos en sistemas poliméricos es innegable.

El transporte de fluidos a través de polímeros ha sido estudiado también en el contexto de operaciones de separación mediante membranas, en donde la clave de una modelación exitosa está en tomar en cuenta la naturaleza específica de la membrana. Las membranas pueden ser porosas o densas (no porosas); luego, además del clásico modelo de tipo solución/difusión, los mecanismos de transporte pueden incluir flujo viscoso, flujo Knudsen o tamizado molecular. Un enfoque interesante de la modelación de procesos de pervaporación ha sido dado por Schaetzel *et al.* (2001). En su trabajo, estos investigadores proponen un modelo de membrana del tipo “Gas Polvoriento” (“Dusty Gas”, DG). Este término fue acuñado por Mason *et al.* (1967) para describir el flujo y difusión de gases en medios porosos. En este tipo de modelos, el polímero se visualiza como una matriz de moléculas grandes, que se mantiene estacionaria en el espacio, a través de la cual se mueven las moléculas del permeado. En su trabajo, Schaetzel *et al.* acoplaron el modelo DG con las ecuaciones de difusión de Maxwell-Stefan, para obtener un modelo que representa con precisión el comportamiento de un sistema difusivo ideal.

En la liberación controlada de moléculas pequeñas desde una matriz polimérica, el polímero no es usualmente considerado estacionario, y, por tanto, un modelo del tipo DG no es aplicable. Pero un sistema principio activo/polímero en que se presenta el efecto Kirkendall puede ser considerado un sistema DG, en el cual las moléculas de polímero se mantienen estacionarias en el espacio.

En este trabajo, se propone un modelo DG para un caso particular de liberación sostenida de aceites esenciales desde una matriz polimérica, en el cual la evidencia experimental sostiene la hipótesis de un mecanismo difusivo basado en sitios vacíos.

La necesidad de incorporar herramientas predictivas al diseño y evaluación de productos innovadores basados en aceites esenciales, que respondan a las crecientes exigencias del control integrado de enfermedades y plagas en el sector agro-alimentario, constituye la razón y justificación del presente trabajo.



➤ Hipótesis:

La difusión de los principios activos en los sistemas sólidos mentol/LDPE y timol/LDPE se produce a través de un mecanismo de sitios vacíos, tal como en los sistemas tipo Kirkendall; por tanto, la liberación sostenida de dichos principios activos a partir de la matriz de LDPE puede ser adecuadamente representada por un modelo de tipo Gas Polvoriento.

➤ Objetivos:

Objetivo general:

Desarrollar un modelo para la transferencia de masa de principios activos volátiles a través de matrices poliméricas, e integrar este modelo a la simulación del comportamiento de un sistema de liberación controlada.

Objetivos específicos:

- Desarrollar un dispositivo monolítico de matriz polimérica, no degradable en aire atmosférico, para la liberación sostenida de aceites esenciales.
- Diseñar e implementar un sistema experimental que permita la determinación gravimétrica de cinéticas de liberación sostenida de aceites esenciales, desde matrices poliméricas, hacia aire atmosférico.

- Desarrollar un modelo de transferencia de masa acorde con las observaciones experimentales y obtener, a partir del mismo y por regresión no lineal de los datos de cinética, los coeficientes de interdifusión de los sistemas en estudio.
- Calcular los coeficientes de interdifusión de los sistemas en estudio utilizando modelos predictivos, sin incorporación de datos gravimétricos, y contrastarlos con los valores obtenidos gravimétricamente.



2. ACEITES ESENCIALES EN CONTROL DE ENFERMEDADES Y PLAGAS

2.1. Plaguicidas botánicos

El uso de plaguicidas botánicos (derivados de plantas) en agricultura se conoce desde hace al menos dos milenios en China, Egipto, Grecia e India (Ware, 1883). Incluso en Europa y en América del Norte se conoce su uso documentado desde hace más de 150 años, frenando en forma importante el desarrollo de los principales insecticidas sintéticos (órganocloritos, órganofosfatos, carbamatos y piretroides) desde mediados de la década de 1930 hasta la década de 1950.

El uso de plaguicidas sintéticos ha provocado numerosos problemas que no fueron previstos cuando se introdujeron (Perry *et al.*, 1998; National Research Council, 2000).

Entre ellos se incluyen:

- Intoxicación aguda y crónica de los usuarios (aplicadores, campesinos e incluso consumidores).
- Desaparición de peces, aves y otras especies salvajes.
- Interrupción de la polinización y el control biológico naturales.
- Contaminación extensiva de las aguas del subsuelo.
- Evolución de resistencia a pesticidas entre las poblaciones de plagas.

La respuesta a estos problemas ha sido la acción regulatoria de los gobiernos, prohibiendo o restringiendo productos peligrosos y creando políticas para su reemplazo

por materiales que presentan menor riesgo. Estos cambios en las normativas estimularon las investigaciones concernientes a plaguicidas alternativos, incluyendo aquéllos derivados de plantas. La bibliografía científica de los últimos 25 años describe cientos de metabolitos secundarios, aislados a partir de material vegetal, que exhiben actividad biológica en bioensayos de laboratorio. Estas investigaciones han sido el objeto de varios volúmenes de reciente publicación; por ejemplo, Koul y Dhaliwal (2001), y Regnault-Roger *et al.* (2005). Hütter (2011) discute diversos ejemplos en su artículo de revisión.

A pesar de los avances en investigación, los plaguicidas botánicos cuentan con una participación menor en el mercado de la protección de cultivos, debido principalmente a tres barreras principales (Isman, 2006):

- La materia prima debe estar disponible a escala mayor en forma sustentable y sin depender de la estacionalidad.
- Los extractos botánicos y sus productos derivados deben estar químicamente estandarizados en un grado que asegure un cierto nivel de eficacia al usuario; por lo menos, en cuanto a sus principales compuestos activos.
- Las regulaciones vigentes en la mayor parte de los países, incluido Chile, no diferencian plaguicidas sintéticos de plaguicidas de origen botánico, pero la producción de estos últimos es, en general, a pequeña escala, lo que hace imposible rentabilizar el costo de conseguir su aprobación por parte de las autoridades sanitarias.

Los aceites esenciales constituyen uno de los cuatro grupos botánicos utilizados comercialmente en control de plagas (junto a piretro, rotenona y neem). Aunque estas aplicaciones comerciales son aún de bajo volumen, su desarrollo a mayor escala ha sido facilitado en Estados Unidos debido a que las regulaciones de ese país han exento de registro a muchos aceites esenciales que comúnmente se utilizan en alimentos y bebestibles (por ejemplo, los aceites esenciales de romero, tomillo, eucalipto y clavo de olor), y a los compuestos volátiles sintéticos que se encuentran también en materiales de origen biológico, puesto que generalmente son reconocidos como seguros (clasificación GRAS, “Generally Recognized As Safe”). Debido a su uso extensivo en aplicaciones de la industria de alimentos, su costo es menor que el de otros plaguicidas botánicos y, con muy pocas excepciones, son inocuos para mamíferos, aves y peces. Las oportunidades técnicas y comerciales de las distintas aplicaciones de los aceites esenciales en control de plagas se discuten en los artículos de revisión recientes de Isman *et al.* (2011) y Regnault-Roger *et al.* (2012).

2.2. Aplicaciones de aceites esenciales

Los aceites esenciales son mezclas de productos químicos volátiles, intensamente aromáticos y no grasos, biosintetizados por las plantas con el fin de protegerse de enfermedades, ahuyentar insectos depredadores o atraer insectos benéficos que contribuyen a la polinización. La denominación se aplica también a compuestos individuales o fracciones aisladas a partir de estas mezclas naturales, y a los compuestos

de esta naturaleza obtenidos por medio de síntesis química en lugar de extracción a partir del material de origen biológico.

La principal aplicación tradicional de los aceites esenciales es la industria de la perfumería. Su uso en la industria de los alimentos es también de gran importancia comercial. Aplicaciones basadas en el potencial de estos principios activos para el control de enfermedades y plagas, han sido desarrolladas en diferentes ámbitos de la agroindustria, aunque, como ya se ha señalado, su importancia comercial aún es incipiente.

En el ámbito doméstico, los aceites esenciales han sido utilizados históricamente en forma artesanal para proteger grano almacenado y como repelentes de insectos. Aunque algunas aplicaciones en el ámbito del control de enfermedades y plagas, tanto nuevas como tradicionales, aún no han sido respaldadas por evidencia científica, a partir de la década de 1990 se observa un aumento significativo de las investigaciones en esta área.

Los aceites esenciales presentan, en distinto grado según su origen y su composición específica, toxicidad por contacto y por fumigación frente a un gran número de plagas y patógenos de importancia económica; poseen actividad biológica tanto en fase sólida o líquida como en fase vapor. Esto último los hace particularmente atractivos para ciertas aplicaciones.

Isman (2000) presenta una revisión del estado del arte en el uso de aceites esenciales en control de plagas. El mismo investigador entrega una revisión acerca de plaguicidas

botánicos (Isman, 2006), en donde se incluye un capítulo acerca de aceites esenciales. Algunos ejemplos de aplicaciones recientes, relevantes a esta tesis, se presentan a continuación:

➤ Control del ácaro Varroa:

La varroasis es la principal enfermedad parasitaria de las abejas melíferas (*Apis mellifera*), cuyo agente etiológico es el ácaro *Varroa destructor*. Si no se realizan tratamientos acaricidas sistemáticos una o dos veces en el año, la varroasis limita de manera importante la viabilidad de las colonias de abejas melíferas, así como la producción de miel. La acumulación de insecticidas tradicionales en los productos de la colmena, y la subsecuente generación de resistencia a los mismos por parte del ácaro, ha motivado la búsqueda de tratamientos alternativos.

La eficacia acaricida de diferentes aceites esenciales en condiciones de laboratorio ha sido informada en numerosas publicaciones (por ejemplo, Sammataro *et al.*, 1998). Se han determinado asimismo aquellos compuestos que presentan una alta eficacia acaricida junto a una baja toxicidad para las abejas. Entre ellos, el timol, presente en el aceite esencial de algunos quomotipos de tomillo, ha sido ampliamente aceptado entre los apicultores de todo el mundo.

Los resultados obtenidos en condiciones de campo con los tratamientos basados en timol, incluyendo técnicas artesanales o productos comerciales, son diversos y poco reproducibles. Por ejemplo, el producto comercial ApiLife Var consiste en una

vermiculita impregnada con una mezcla de aceites esenciales cuyo componente activo principal es timol al 76%. La eficiencia varroacida informada para este producto, en condiciones de aplicación estándar, según distintas investigaciones, varía desde 63% hasta 99% (Imdorf *et al.*, 1994). Lo mismo sucede con otros productos como ThymoVar, en el cual el principio activo timol está impregnado en una esponja (Calderone y Spivak, 1995; Bollhalder, 1999). Umpiérrez *et al.* (2011) presentan una revisión exhaustiva de la bibliografía disponible sobre este tema.

El rango excesivamente amplio de variación de la eficiencia de los tratamientos demuestra la necesidad de diseñar nuevas formas de aplicación estandarizadas y estudiar la influencia de variables ambientales en la liberación y acción del principio activo en la colmena. En particular, la temperatura ambiental tiene una gran influencia en la sublimación del principio activo y su velocidad de difusión a través del ambiente de la colmena. Un dispositivo de liberación sostenida, como los que son objeto de esta tesis, podría permitir la liberación de una dosis más uniforme en presencia de variaciones de temperatura, disminuyendo el rango de variación de la eficiencia del producto.

➤ Control de patógenos alimentarios:

La actividad de aceites esenciales y componentes individuales contra bacterias y hongos ha sido demostrada por numerosas investigaciones. Algunos ejemplos publicados en los últimos años son: aceites de orégano, laurel, lavanda e hinojo contra *E. coli*, *Listeria*, *Salmonella* y *Staphylococcus* (Dadalioglu y Evrendilek, 2004); aceites de ajedrea, tomillo y orégano contra *E. coli*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Listeria* y *Bacillus cereus*

(Chorianopoulos *et al.*, 2004); aceites de romero y salvia contra 13 especies de bacterias y 6 de hongos (Bozin *et al.*, 2007), entre muchos otros.

Gran parte de las investigaciones se han realizado en torno a la inclusión de aceites esenciales en películas poliméricas comestibles, con el fin de aumentar la duración poscosecha de frutas y verduras, frescas o mínimamente procesadas; por ejemplo, manzana fresca troceada (Rojas-Grau *et al.*, 2007) o melón recién cortado (Raybaudi-Bassilia *et al.*, 2008).

Sin embargo, el uso de aceites esenciales en películas comestibles, o en otras aplicaciones similares como aspersiones o baños, se ha visto limitado, puesto que la presencia de aromáticos inevitablemente interfiere con las características organolépticas del producto final (por ejemplo, la aplicación en lechuga troceada descrita por Bagamboula *et al.*, 2004).

Debido a esta gran desventaja, nuevas investigaciones se han reorientado hacia la determinación de la toxicidad de la fase vapor de los aceites contra los patógenos (por ejemplo, López *et al.*, 2007b; Nedorostova *et al.*, 2009; Goñi *et al.*, 2009), con el fin de que no lleguen a estar en contacto directo con el alimento, y así los principios activos aromáticos no interfieran con las características organolépticas del producto final. Esto requiere el desarrollo de sistemas de liberación sostenida, como los estudiados en esta tesis, que entreguen la dosis de principio activo requerida y que puedan ser incluidos fácilmente en los envases y embalajes de los alimentos.

2.3. Sistemas de liberación sostenida

Los requerimientos de eficacia comprobada y reproducible, así como de estandarización de los productos elaborados para los usos descritos y otras aplicaciones potenciales, hacen necesario el avance en el desarrollo de formulaciones de liberación sostenida de los aceites esenciales, así como el estudio de su fenomenología.

Los sistemas de liberación sostenida (“sustained release”) o controlada (“controlled release”) se diseñan para permitir que un ingrediente activo se haga disponible en un medio específico, con la velocidad y duración deseadas. La tecnología de liberación sostenida más utilizada, debido a su versatilidad y bajo costo, es la encapsulación de los principios activos en matrices poliméricas.

Este tipo de tecnología ha sido estudiado principalmente en el contexto de la industria farmacéutica y, en el caso particular de los aceites esenciales, para su uso como sabores y aromas en la industria de alimentos. Más importante que la liberación sostenida de los principios activos volátiles, en este caso, los sistemas poliméricos permiten estabilizar los aceites esenciales y prolongar su vida media, facilitando su almacenamiento y manejo, y posibilitando por lo tanto su uso en esta aplicación. Un proceso de encapsulación orientado a satisfacer estos objetivos, debe cumplir con ciertas características:

- Minimizar costos, principalmente a través de maximizar la carga de aceite esencial en el producto final.
- Mantener el perfil químico del aceite original en el producto encapsulado.

- Minimizar la volatilización del aceite esencial durante el almacenamiento.

Las investigaciones sobre encapsulación de aceites esenciales en la industria de alimentos se han enfocado, por una parte, a la determinación de las propiedades encapsulantes de numerosos sistemas poliméricos, y a la optimización de dichas características en cuanto a la carga de aceite esencial y a la retención del perfil químico original en el producto encapsulado; se tienen por ejemplo, entre muchos otros, los trabajos de Gascon *et al.* (1999) y Baranauskienė *et al.* (2007).

Otros investigadores se han orientado al estudio y optimización de los procesos generales de encapsulación, como el secado por atomización (por ejemplo, Rosenberg *et al.*, 1990) o la coacervación (por ejemplo, Thimma y Tammishetti, 2003).

En la medida en que las demandas de calidad de los consumidores se hacen más complejas, los sistemas de liberación controlada en la industria de alimentos adquieren relevancia, orientándose a resolver el problema de una adecuada liberación de sabores en las aplicaciones, como en Risch y Reineccius (1995) y Gunning *et al.* (1999).

Estos desarrollos han permitido visualizar el potencial de los sistemas de liberación controlada en otras áreas de la agroindustria. Por ejemplo, cuando se desea realizar control de enfermedades y plagas a través del uso de principios que presenten actividad en fase vapor y que no entren en contacto directo con el alimento, los aceites esenciales pueden estar retenidos en el envase del producto; se tienen, por ejemplo, los trabajos de Ben Arfa *et al.* (2007) y López *et al.* (2007a).

La versatilidad de los procesos y la diversidad de polímeros soporte para la encapsulación permiten obtener un espectro de productos en base a aceites esenciales, con un muy amplio rango de propiedades de liberación. Esto hace necesario el desarrollo de modelos predictivos para la liberación sostenida, incluyendo el equilibrio de fases y propiedades de transporte (como el coeficiente de difusión), donde diferentes combinaciones de principios activos y polímeros puedan ser ensayadas con el fin de obtener el comportamiento deseado. Un análisis de las distintas alternativas basado en modelación y simulación permite una reducción significativa del tiempo y el costo del desarrollo de una aplicación, y por tanto constituye una importante herramienta de diseño e investigación.



3. MODELACIÓN DE LA LIBERACIÓN SOSTENIDA

3.1. Aspectos generales

La liberación sostenida (“sustained release”) o liberación controlada (“controlled release”) se define como un proceso a través del cual uno o más agentes activos o ingredientes se hacen disponibles desde un dispositivo, en un determinado lugar, a una determinada velocidad, como efecto de un estímulo específico en alguna etapa de un proceso. También se le llama “liberación lenta” (“slow release”), implicando que el principio activo se hace disponible en el medio a una velocidad menor que la que se tendría en ausencia del dispositivo. Algunos autores diferencian el término “controlada” de “sostenida”, implicando con la primera denominación que la dosis de principio activo que se libera es constante en el tiempo, a diferencia de la segunda, en que la dosis liberada podría no ser constante. En este trabajo, los términos “sostenida” y “controlada” se utilizan como sinónimos, al igual que en la mayor parte de la bibliografía revisada.

En muchos casos, los sistemas de liberación sostenida cumplen además la función de proteger y estabilizar los principios activos.

Existen sistemas de liberación sostenida de muy diversa naturaleza, incluyendo todo tipo de dispositivos mecánicos, resinas de adsorción, y materiales macro y microporosos (por ejemplo, esponjas y zeolitas). Los sistemas poliméricos se basan en la combinación de principios activos con un polímero que actúa como material de soporte, disminuyendo la velocidad con que las moléculas activas se encuentran disponibles en el medio debido a

que la matriz polimérica constituye una resistencia a la transferencia de masa. En general, se tiene dos clases de sistema polimérico:

- Sistemas de tipo depósito (“reservoir systems”): el agente activo está encapsulado dentro del material polimérico, el cual puede ser macroporoso o microporoso, pero generalmente es no poroso. Como ejemplo, se tiene las microcápsulas elaboradas mediante secado por atomización, o mediante coacervación (también denominada “separación de fases”), en las cuales un núcleo de principio activo se encuentra rodeado por una membrana polimérica. Las características de esta membrana se diseñan de manera que, en la aplicación, el principio activo es liberado al medio receptor a la velocidad que sea necesaria.
- Sistemas monolíticos (“monolithic systems”): el principio activo se encuentra homogéneamente distribuido en la matriz polimérica. Se encontrará disuelto en ella cuando su concentración sea inferior a la concentración de saturación, o disperso, cuando se halle en concentración superior a la saturación. Ejemplos comunes de sistemas de matriz son geles, emulsiones, películas y extruídos. La selección del polímero de soporte, así como el diseño de la geometría del sistema, se realizan en función de lograr, en la aplicación, la velocidad de liberación que se requiera.

Los sistemas monolíticos también son denominados “sistemas de matriz” (“matrix systems”). Luego, dependiendo del contexto, la denominación “matriz polimérica” puede aplicarse tanto al polímero de soporte en este tipo de sistemas, como a la membrana polimérica que rodea al núcleo en sistemas de tipo depósito.

Es importante añadir que el diseño de un sistema de liberación sostenida para una aplicación específica implica considerar múltiples aspectos, tales como:

- Selección de un tipo de sistema cuya elaboración sea adecuada según el tipo de principio activo. Por ejemplo, procesos de elaboración como el secado por atomización o la extrusión, que utilizan temperaturas relativamente altas, pueden ser perjudiciales al trabajar con principios activos termolábiles o volátiles.
- Selección de un polímero soportante adecuado a la aplicación. Para liberar agroquímicos en aplicaciones de campo, un polímero biodegradable puede ser lo más adecuado; no así para liberar productos antimicrobianos en un envase de alimentos que debe permanecer largo tiempo en estanterías.
- Selección de un polímero (o combinación de ellos) y una geometría que, en la aplicación, permita alcanzar la curva de liberación de principio activo requerida, considerando posibles fluctuaciones ambientales.

En cualquier caso, las alternativas a considerar en un diseño serán múltiples, y realizar una adecuada selección tiene un alto costo experimental. Esto pone de relevancia la importancia de contar con modelos totalmente predictivos que permitan disminuir el tiempo y el costo invertidos en la selección de alternativas.

Entre los estímulos comúnmente utilizados para producir la liberación del principio activo desde el material de soporte se encuentran:

- Simple contacto con una fase en que el principio activo posee menor potencial químico (se establece la fuerza impulsora para la transferencia de masa).

- Aumento de presión (destruye las paredes soporte de sistemas tipo depósito).
- Aumento de temperatura (aumenta la velocidad de difusión y los coeficientes de partición).
- Variación de pH (aumenta la fuerza impulsora de la transferencia de masa).
- Aumento de presión osmótica dentro de sistemas de tipo depósito (destruye las paredes soporte).
- Contacto con un solvente (cambia el estado de la barrera polimérica mejorando los coeficientes efectivos de difusión).
- Disolución de la barrera polimérica.
- Combinaciones de los estímulos anteriormente mencionados.

Los sistemas de liberación sostenida pueden ser clasificados de acuerdo con los mecanismos de transferencia de masa involucrados (Pothakamury y Barbosa Cánovas, 1995), según se detalla a continuación:

- Liberación por difusión (“diffusion controlled system”)

El principio activo está encapsulado (sistemas de tipo depósito), o bien homogéneamente disuelto o disperso (sistemas monolíticos) en un material polimérico, que contiene tanto al principio activo como otras sustancias (solventes, excipientes) requeridas para su preparación específica. Si el material de soporte permanece esencialmente inalterado durante la liberación del principio activo, entonces el mecanismo de transferencia de masa predominante en el sistema es la difusión de la molécula activa a través de la barrera polimérica hacia el medio exterior. El perfil de

liberación depende de la geometría del sistema, la naturaleza de las especies involucradas y la carga de principio activo.

➤ Liberación por degradación (“erosion controlled system”)

En este tipo de sistemas, los principios activos se liberan cuando el polímero portador se degrada o erosiona. Puede tratarse de sistemas de depósito o monolíticos. La velocidad de liberación puede estar controlada por la difusión, la degradación o la combinación de ambas.

➤ Liberación por absorción (“swelling controlled system”)

Algunos sistemas monolíticos se diseñan de manera que el ingrediente activo disuelto o disperso no es capaz de difundir significativamente en ella. Cuando el sistema se pone en contacto con un fluido químicamente afín, la diferencia de potencial químico permite que el polímero se hinche por la penetración (absorción) de fluido desde el medio. Entonces, el principio activo se difunde hacia afuera a través del medio fluido que el polímero absorbió.

➤ Liberación por aumento de la presión osmótica

Un sistema osmótico es generalmente un sistema de tipo depósito, en el cual el principio activo se encapsula en una membrana permeable al agua pero impermeable al compuesto de interés. En un ambiente acuoso, el agua permea a través de la membrana hacia el interior de la cápsula. Si el agente activo tiene una alta solubilidad en agua, se genera dentro de la microcápsula una alta presión osmótica. El compuesto activo se libera cuando la presión osmótica excede el máximo de fuerza que las paredes de la microcápsula son capaces de soportar.

3.2. Bases de la modelación

En la bibliografía consultada existe un gran número de modelos de liberación sostenida, tanto empíricos como fenomenológicos, que describen los distintos tipos de sistemas y de mecanismos de liberación mencionados, para distintas geometrías y principios activos.

El foco de este trabajo, debido a su potencial predictivo, son los modelos fenomenológicos, cuyos casos más comunes han sido descritos, por ejemplo, en los trabajos de Peppas (1984), Comyn (1985) y Kydonieus *et al.* (1980); también, más recientemente, en el artículo de Siepmann y Peppas (2001).

La mayoría de los modelos matemáticos disponibles en bibliografía se basan en la liberación de principios activos por difusión, e incluyen otros efectos, como degradación, absorción o equilibrio de fases, cuando corresponde. Es decir, para

describir el comportamiento del sistema, es necesario conocer el valor del coeficiente de difusión en las condiciones simuladas, y su funcionalidad con respecto a otras variables del sistema, como concentración y temperatura.

Conociendo las curvas experimentales de liberación de un sistema en particular, y seleccionando el modelo fenomenológico que describe la transferencia de masa, es posible calcular por ajuste el valor del coeficiente de difusión. Este enfoque tiene un valor limitado cuando se requiere comparar numerosas alternativas de sistemas, polímeros soporte, geometrías y condiciones de liberación. Es, por tanto, deseable contar con un modelo predictivo del coeficiente de difusión basado solamente en la naturaleza y propiedades físicas individuales de las especies presentes, y no en datos experimentales del sistema difusivo. En la bibliografía consultada no se encuentra ningún modelo predictivo del coeficiente de difusión de aceites esenciales en matrices poliméricas.

Las bases generales de diseño del sistema experimental fueron:

- El sistema de liberación seleccionado debe ser de tipo monolítico. Con ello se elimina la necesidad de realizar determinaciones de equilibrio de fases entre el núcleo del depósito y la membrana que lo rodea.
- El principio activo debe encontrarse disperso en la matriz polimérica en concentraciones menores que su concentración de saturación. De esta manera, es posible suponer un perfil de concentración uniforme como condición inicial.

- Puesto que los principios activos de interés son volátiles, y sus aplicaciones serán en fase vapor, el medio receptor de la liberación sostenida debe ser aire atmosférico con el fin de descartar en la modelación la presencia de absorción o de efectos osmóticos.
- Se seleccionó como material de soporte un polímero que permanece esencialmente inalterado cuando se encuentra expuesto al aire atmosférico, con el fin de que no exista degradación.

Considerando estas bases de diseño, el único mecanismo de transferencia de masa presente en el sistema experimental es el mecanismo de difusión.

3.3. Modelo de transferencia de masa

La base tradicional para la modelación de procesos difusivos ideales es la ley de Fick. De acuerdo con este enfoque, el flujo difusivo J_1 del principio activo con respecto a un plano en el sistema sólido puede ser representado en términos del coeficiente de difusión intrínseco, D_1 :

$$J_1 = -CD_1 \nabla x_1 \quad [1]$$

El flujo total N_1 del principio activo con respecto a un punto estacionario en el espacio es:

$$N_1 = J_1 + x_1 N \quad [2]$$

En la Ecuación [2], el flujo másico neto N con respecto al mismo punto estacionario es:

$$N = N_1 + N_2 \quad [3]$$

donde N_2 es el flujo másico total del polímero.

La formulación de Maxwell-Stefan proporciona un enfoque más general para la descripción del transporte de masa, considerando no-idealidades termodinámicas y campos de fuerza externos. Las ecuaciones de Maxwell-Stefan para la difusión bajo la influencia de fuerzas de campo externas son (Krishna y Wesselingh, 1997):

$$-\frac{x_i}{RT} \nabla \mu_i - \frac{(\phi_i - w_i)}{CRT} \nabla p + \frac{\left(C_i F_i - w_i \sum_{k=1}^{n+1} C_k F_k \right)}{CRT} = \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^{n+1} \frac{(x_j N_i - x_i N_j)}{C \mathcal{D}_{ij}}, \quad i = \overline{1, n+1} \quad [4]$$

donde F_i es la fuerza de campo actuado, por mol del componente i , y \mathcal{D}_{ij} es la difusividad de Maxwell-Stefan para el par de componentes i - j .

El modelo de “Gas Polvoriento” (“Dusty Gas”, DG) es una aplicación de las Ecuaciones [4]: el polímero es considerado una pared porosa, compuesta de grandes moléculas (“polvo” de masa molar infinita) de concentración espacialmente uniforme. Este “polvo” no tiene movimiento; por lo tanto, $N_{n+1} = 0$, y una fuerza externa F_{n+1} debe ser ejercida sobre las moléculas de “polvo” para evitar que se muevan como respuesta a gradientes de presión. Si se supone que no existen fuerzas externas actuando sobre los componentes 1 a n , para un sistema binario volátil/polímero, y suponiendo que los gradientes de

presión son despreciables, la primera del conjunto de Ecuaciones [4] puede escribirse como:

$$-\frac{x_1}{RT} \nabla \mu_1 = \frac{x_2 N_1}{C \mathcal{D}_{12}} \quad [5]$$

El primer miembro de la Ecuación [5] se puede expresar en términos de los coeficientes de actividad:

$$-\left(1 + x_1 \frac{\partial \ln \gamma_1}{\partial x_1}\right) \nabla x_1 = \frac{x_2 N_1}{C \mathcal{D}_{12}} \quad [6]$$

Combinando las Ecuaciones [2], [3] y [6] se obtiene:

$$J_1 = -\left(1 + x_1 \frac{\partial \ln \gamma_1}{\partial x_1}\right) C \mathcal{D}_{12} \nabla x_1 \quad [7]$$

Al comparar la Ecuación [7] con la ley de Fick, Ecuación [1], se obtiene la siguiente relación entre la difusividad de Maxwell-Stefan y el coeficiente de difusión intrínseco de Fick:

$$\left(1 + x_1 \frac{\partial \ln \gamma_1}{\partial x_1}\right) \mathcal{D}_{12} = D_1 \quad [8]$$

Luego, para mezclas ideales:

$$\mathcal{D}_{12} = D_1 \quad [9]$$

y por lo tanto, para un sistema DG ideal:

$$N_1 = \frac{-CD_1}{(1-x_1)} \nabla x_1 \quad [10]$$

De acuerdo con la Ecuación [10], la interdifusión puede ser caracterizada por un único coeficiente de difusión definido como:

$$\tilde{D} = \frac{D_1}{(1-x_1)} \quad [11]$$

Para bajas concentraciones del principio activo, la Ecuación [11] queda como:

$$\tilde{D} = D_1 \quad [12]$$

Además, la relación entre el coeficiente de difusión intrínseco y el coeficiente de auto-difusión D_1^* es:

$$D_1 = D_1^* \frac{\tilde{V}}{\tilde{V}_2} \frac{\partial \ln a_1}{\partial \ln x_1} \quad [13]$$

Para una mezcla ideal y bajas concentraciones del principio activo, y en combinación con la Ecuación [9], la equivalencia de la difusividad de Maxwell-Stefan y el coeficiente de auto-difusión del principio activo queda demostrada:

$$D_{12} = D_1^* \quad [14]$$

Luego, utilizando las Ecuaciones [9], [10], [12] y [14], la ecuación que describe la transferencia de masa unidireccional del principio activo a través de una placa es:

$$\frac{\partial C_1}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial z} \left(D_1^* \frac{\partial C_1}{\partial z} \right) \quad [15]$$

El valor del coeficiente de difusión puede ser obtenido a partir de datos experimentales incorporados a este modelo. Las condiciones de contorno adecuadas para resolver la Ecuación [15] deben ser establecidas según las condiciones experimentales. Considérese una matriz polimérica con la forma de una placa de espesor L , a temperatura constante y uniforme T , y la liberación sostenida del principio activo volátil desde la placa hacia un fluido en movimiento, con una velocidad v tangente a la superficie superior de la placa. La concentración del volátil en el seno del fluido es cero. Inicialmente, el principio activo se encuentra uniformemente distribuido en la matriz polimérica. El perfil de concentración, dependiente del tiempo, del volátil en la placa es $C_1(z, t)$.

Como condición inicial del sistema, se supone un perfil uniforme de concentración:

$$C_1(z, t=0) = C_{10}(z) = C_{10} \quad [16]$$

La primera condición de contorno está dada por la condición de flujo másico nulo en el fondo de la placa:

$$\left. \frac{\partial C_1}{\partial z} \right|_{z=0} = 0 \quad [17]$$

Si se supone que el medio fluido es un disipador perfecto, y que la resistencia convectiva a la transferencia de masa es despreciable ($Sh \rightarrow \infty$), entonces, la segunda condición de contorno está dada por:

$$C_1(z=L,t)=C_{1L}(t)=0 \quad [18]$$

Este modelo matemático describe la liberación sostenida de un volátil desde una matriz polimérica, dadas las condiciones físicas y las suposiciones de idealidad descritas previamente. Si una relación $D_1^*(C)$ está disponible (por ejemplo, a partir de la teoría de Volumen Libre), las Ecuaciones [15-18] pueden ser resueltas, por ejemplo, numéricamente, utilizando colocación ortogonal en el dominio z , y un método de Runge-Kutta en el dominio t (Villadsen y Michelsen, 1978). Detalles de esta solución se presentan en el Anexo 1.

El cálculo de coeficientes de difusión también puede ser llevado a cabo utilizando las Ecuaciones [15-18], vía regresión no lineal, a partir de datos experimentales gravimétricos o espectroscópicos, suponiendo que en el rango experimental de concentraciones el coeficiente de interdifusión es constante.

4. DETERMINACIÓN Y PREDICCIÓN DE COEFICIENTES DE DIFUSIÓN

4.1. Determinación de coeficientes de difusión

El coeficiente de difusión de un principio activo a través de una matriz polimérica es una medida de la transferencia de masa debida a un gradiente de potencial químico del principio activo en el material de soporte, que se presenta comúnmente como un gradiente de concentración.

En general, la difusividad de las moléculas depende de distintos factores, como la temperatura, la presión, y la naturaleza y concentración del principio activo y del polímero. Otros factores que pueden influir en la difusión de un principio activo son la adición de excipientes (se disminuye la difusividad) o de plastificantes (se aumenta).

A pesar de las numerosas metodologías experimentales relacionadas con fenómenos de transferencia de masa descritas en la bibliografía científica, no existe un único método estandarizado para la determinación de difusividad de volátiles en matrices poliméricas. Por otra parte, lo que usualmente se determina es la difusividad aparente o efectiva, y no el coeficiente de difusión intrínseco.

El principal método que puede ser utilizado para determinar la difusividad aparente de moléculas pequeñas a través de matrices poliméricas sólidas o semi-sólidas es la determinación de cinéticas de absorción o desorción. Este método gravimétrico se basa en la medición de ganancia o pérdida de masa de compuestos volátiles en el polímero,

hasta alcanzar la condición de equilibrio, en condiciones experimentales definidas con precisión. La difusividad efectiva se calcula a partir de la parte no estacionaria de la curva de absorción o desorción, suponiendo generalmente que la ley de Fick es válida, y considerando condiciones de contorno apropiadas. Este método es ampliamente utilizado debido a su versatilidad, aunque la suposición de difusividad aparente constante y otras simplificaciones (geometría y homogeneidad del sistema, temperatura, existencia de una capa límite) pueden provocar que los coeficientes de difusión calculados varíen incluso en varios órdenes de magnitud (Cava *et al.*, 2005), dependiendo de las condiciones experimentales, las cuales no siempre están incluidas en el procedimiento de cálculo.

Otro método disponible es la determinación de perfiles de concentración, en difusión unidireccional, medidos en función del tiempo. Este procedimiento es generalmente destructivo, puesto que requiere el corte de porciones de las muestras.

Además de las determinaciones gravimétricas, la espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) ha sido utilizada para el estudio de la absorción/desorción de volátiles desde polímeros (Fieldson y Barbari, 1993), incorporando estos datos a un modelo basado en ley de Fick. Los valores de las difusividades obtenidos mediante este método y aquéllos obtenidos por gravimetría están en buena concordancia (Cava *et al.*, 2004).

4.2 Métodos para la estimación del coeficiente de difusión

Numerosos investigadores han informado el desarrollo de ecuaciones empíricas para la estimación de las propiedades de difusión (se tiene, por ejemplo, en el ámbito farmacéutico, las investigaciones de Gao *et al.*, 1995). La aplicabilidad de los resultados obtenidos de esta manera es limitada. El desarrollo de modelos totalmente predictivos, con base fenomenológica (por ejemplo, el trabajo de Muro-Suñé *et al.*, 2005), es de gran interés, especialmente en áreas en que la falta de datos experimentales es un problema recurrente, como es el caso de la liberación sostenida de pesticidas y agroquímicos.

En la bibliografía consultada se informan diferentes modelos para la estimación de coeficientes de difusión, los cuales poseen distintos grados de base teórica y de capacidad predictiva. Puesto que en este trabajo se ha privilegiado esta última característica, el análisis de los métodos se ha realizado desde esta perspectiva.

En la bibliografía abierta existen diversos trabajos de revisión acerca de modelos para la predicción de coeficientes de difusión (Crank, 1968). Seleccionar el modelo más adecuado para el sistema en estudio depende de varios factores: compatibilidad con el modelo de transferencia de masa (en este caso, un modelo del tipo DG), calidad de la predicción en el rango de bajas concentraciones del principio activo (correspondiente a la mayoría de las aplicaciones en control de enfermedades y plagas en la agroindustria), y capacidad predictiva (los parámetros del modelo pueden ser determinados sin utilizar datos experimentales de difusión).

Algunos de los modelos descritos en la bibliografía revisada son:

➤ Modelos empíricos de tipo Arrhenius

La teoría de Arrhenius ha sido utilizada para describir la dependencia de los coeficientes de difusión con la temperatura (por ejemplo, Gao *et al.*, 1995). Este tipo de correlaciones empíricas no presentan capacidades predictivas. A pesar de ello, resultan de mucha utilidad al explorar el comportamiento general de los sistemas. Sin embargo, su comportamiento es mejor en el rango de concentraciones diluidas del polímero, lo que los hace poco adecuados para la descripción de sistemas de liberación sostenida de plaguicidas.

➤ Teoría de Enskog

La partícula que difunde es descrita como una esfera rígida que fluye a través de una solución polimérica. Se utiliza la teoría cinética para modelar la transferencia de momento lineal entre las moléculas. Este modelo ha sido aplicado, por ejemplo, por Waggoner *et al.* (1993) al estudio del fenómeno de difusión en redes poliméricas. Aunque presenta un buen potencial predictivo, el mismo trabajo demostró que su comportamiento sólo es adecuado a bajas concentraciones del polímero, lo que permitió descartarlo en etapas tempranas de esta investigación.

➤ Teorías moleculares

Este tipo de modelos considera detalladamente los movimientos e interacciones locales tanto de la molécula que difunde como de los segmentos de polímero. La difusividad de las moléculas depende de la energía de activación, la distancia de “salto” (“jumping distance”) de la molécula que difunde y su frecuencia, que se relacionan con la naturaleza molecular de las especies presentes (ver los trabajos de Pace y Datyner, 1979a, 1979b). La principal desventaja de este método es que no es completamente predictivo, porque al menos dos de sus parámetros (el desplazamiento entre saltos y el desplazamiento de la cadena) no pueden ser obtenidos a partir de primeros principios. Además, otros de sus parámetros (como el ángulo entre ejes moleculares) requieren conocimiento detallado de las estructuras moleculares de los compuestos, que probablemente no estén disponibles prontamente para los sistemas principio activo + polímero de interés.

➤ Teoría de Volumen Libre

Las teorías de Volumen Libre se basan en suponer que la movilidad tanto de las moléculas de principio activo como del polímero está determinada por el volumen libre que existe en el sistema. De acuerdo con estas teorías, el volumen ocupado por una sustancia se divide en dos: el volumen que efectivamente ocupan las moléculas, y el espacio entre ellas. Este espacio es el denominado “volumen libre”, y es redistribuido constantemente debido a que no se necesita energía extra para que esto ocurra.

La dependencia del coeficiente de difusión de las concentraciones y la temperatura está dada por el efecto que estas variables tienen en el volumen libre del sistema.

La derivación de la teoría de Volumen Libre tiene su origen en el trabajo de Cohen y Turnbull (1959), quienes desarrollaron el concepto para predecir la auto-difusión en líquidos de van der Waals. De acuerdo con esta teoría, la difusión ocurre debido a fluctuaciones locales de densidad que generan espacios vacíos a los cuales la molécula que difunde puede moverse. Otras teorías han sido derivadas de este concepto y extendidas a la difusión en polímeros; por ejemplo, entre otros, los trabajos de Fujita (1961) y Vrentas y Duda (1977a, 1977b).

Las teorías de difusión que mejor representan el comportamiento de sistemas poliméricos, a diferentes temperaturas y en todo el rango de concentraciones, son aquellas basadas en la teoría de Volumen Libre. Los modelos más utilizados, de acuerdo con la bibliografía consultada, son el modelo de Fujita (1961) y el modelo de Vrentas y Duda (Vrentas y Duda, 1977a,b; Vrentas *et al.*, 1980a,b; Duda *et al.*, 1982). Especialmente el modelo de Vrentas y Duda es ampliamente utilizado debido a sus capacidades predictivas, a diferencia del modelo de Fujita y otros modelos derivados del mismo, que se basan en datos experimentales de la movilidad de los principios activos en función de su concentración en la matriz polimérica. Se ha demostrado que el modelo de Vrentas y Duda permite realizar predicciones exitosas del comportamiento de sistemas polímero/solvente. Incluso en sus inicios, las predicciones obtenidas mediante este modelo de Vrentas y Duda se realizaron a partir de las propiedades de los

compuestos puros y solamente un espectro limitado de datos de difusión. Más adelante, una parte proporcionalmente creciente de los esfuerzos de investigación se ha dedicado a mejorar las capacidades predictivas de este modelo, como en los trabajos de Hong (1995, 1997), Vrentas y Vrentas (1998), Muro-Suñé (2005) y Perioto *et al.* (2008), aunque un modelo completamente predictivo sigue siendo un desafío.

Es importante destacar que, de las investigaciones revisadas, sólo el trabajo de Muro-Suñé se orienta al rubro de los pesticidas, y ninguna al segmento de los principios activos volátiles de origen biológico, como es el caso de los aceites esenciales.

4.3 Modelo de Volumen Libre de Vrentas y Duda

De acuerdo con este modelo, el volumen libre en una sustancia consta de dos partes:

- Los espacios entre las ramas del polímero, que no son accesibles para otras moléculas. Esta fracción del volumen libre es denominada volumen libre intersticial (“interstitial free volume”).
- La fracción del volumen libre que efectivamente está disponible para transporte molecular, denominada volumen libre vacío (“hole free volume”).

De acuerdo con esta teoría, Duda *et al.* (1982) han desarrollado la siguiente expresión para el coeficiente de auto-difusión de un principio activo en una matriz polimérica:

$$D_1^* = D_0 \exp\left(\frac{-E}{RT}\right) \exp\left[\frac{-\left(w_1 \hat{V}_1^* + w_2 \xi \hat{V}_2^*\right)}{w_1 \left(\frac{K_{11}}{\gamma}\right) (K_{21} - T_{g1} + T) + w_2 \left(\frac{K_{12}}{\gamma}\right) (K_{22} - T_{g2} + T)}\right] \quad [19]$$

donde:

- D_0 : factor pre-exponencial constante.
- E : energía que una molécula necesita para vencer las fuerzas atractivas entre ella y sus vecinas, expresada por mol.
- R : constante universal de los gases.
- T : temperatura absoluta.
- w_i : fracción másica del componente i (1: principio activo, 2: polímero).
- \hat{V}_1^* : volumen libre vacío crítico específico requerido por la molécula que difunde para moverse o “saltar”.
- \hat{V}_2^* : volumen libre vacío crítico específico requerido por un segmento de polímero para moverse. Se supone aquí que las ramas del polímero poseen una cierta flexibilidad, la cual permite a segmentos de ellas el reorientarse o “saltar”. Los polímeros de cadena más rígida poseen unidades móviles (“jumping units”) mayores (Thran *et al.*, 1999).
- ξ : razón de volúmenes molares entre el principio activo y los segmentos de polímero que “saltan”.
- K_{11}, K_{21} : parámetros de volumen libre para el principio activo.
- K_{21}, K_{22} : parámetros de volumen libre para el polímero.
- T_{gi} : temperatura de transición vítrea para la especie i .
- γ : factor de superposición, entre 0,5 y 1, introducido puesto que el mismo volumen libre está disponible para más de una molécula.

De acuerdo con la Ecuación [19], el transporte molecular está gobernado por la ocurrencia probable de dos eventos:

- La molécula posee energía suficiente para vencer las fuerzas de atracción que la sujetan a sus vecinas y “saltar” (primer término exponencial en la Ecuación [19]).
- Las fluctuaciones locales de densidad producen un vacío que es suficientemente grande como para que la molécula “salte” allí (segundo término exponencial en la Ecuación [19]).

La Ecuación [19] incorpora los siguientes supuestos:

- Los volúmenes libres del principio activo y el polímero son aditivos (no existe cambio de volumen debido al mezclado).
- Los coeficientes de expansión térmica corresponden a valores promedio en el rango de temperaturas de interés.
- Tanto γ como E son constantes, puesto que los alrededores de una molécula de solvente no se modifican en forma significativa.

La Ecuación [19] consta de 12 parámetros que deben ser medidos o evaluados para determinar el coeficiente de difusión D_1^* . Algunos de ellos pueden ser agrupados; luego, sólo se requiere determinar 10 valores: K_{11}/γ , $K_{21} - T_{g1}$, K_{12}/γ , K_{22} , T_{g2} , \hat{V}_1^* , \hat{V}_2^* , D_0 , E y ξ . Según la teoría de Volumen Libre, todos estos parámetros tienen un significado físico y no son simples parámetros de ajuste. La determinación de estos

parámetros a partir de propiedades de los compuestos puros, o de datos que no provengan de estudios de difusión, con el fin de lograr un modelo totalmente predictivo, ha sido el enfoque de muchas investigaciones recientes (por ejemplo, Zielinski y Duda, 1992; Vrentas y Vrentas, 1998; Vrentas y Vrentas, 2003), como se describe a continuación.

Los volúmenes libres críticos \hat{V}_1^* y \hat{V}_2^* representan el mínimo volumen libre vacío requerido para permitir el salto difusivo de una molécula de solvente o el movimiento de un segmento de polímero. Se suponen iguales al volumen específico del solvente o del segmento de polímero a 0 K, el cual puede ser calculado, por ejemplo, mediante los métodos de contribución grupal desarrollados por Sugden (1927), Biltz (1934) o McGowan (1978).

El parámetro ξ se define como la razón entre el volumen libre crítico molar del solvente al del segmento de polímero que “salta”:

$$\xi = \frac{\hat{V}_1^* M_1}{\tilde{V}_{2j}} \quad [20]$$

donde M_1 es el peso molecular del principio activo, y \tilde{V}_{2j} es el volumen molar del segmento de polímero que “salta”. Este último volumen molar generalmente es desconocido, pero puede ser estimado en función de la temperatura de transición vítrea del polímero, T_{g2} , a través de correlaciones (Zielinski y Duda, 1992):

$$\tilde{V}_{2j} = 0,0925T_{g2} + 69,47, \quad \text{si } T_{g2} < 295 \text{ K} \quad [21]$$

En el caso en que T_{g2} es desconocida, puede ser estimada mediante un método de contribución grupal (por ejemplo, Van Krevelen, 1972; Camacho-Zúñiga y Ruiz-Treviño, 2003).

De acuerdo con Zielinski y Duda (1992), los parámetros de volumen libre del polímero, (K_{12}/γ) y $(K_{22} - T_{g2})$, se relacionan con la ecuación WLF (Williams-Landel-Ferry), la cual es la ecuación estándar que correlaciona viscosidad con temperatura para polímeros y solventes (Williams *et al.*, 1955). Es así que:

$$\frac{K_{12}}{\gamma} = \frac{\hat{V}_2^*}{2,303C_{12}^{WLF} C_{22}^{WLF}} \quad [22]$$

$$K_{22} = C_{22}^{WLF} \quad [23]$$

Los parámetros C_{12}^{WLF} y C_{22}^{WLF} se encuentran tabulados para un gran número de polímeros en la bibliografía abierta (Ferry, 1980).

Dullien (1972) propone una ecuación para la predicción del coeficiente de auto-difusión de líquidos puros basada en una relación general de los coeficientes de transporte de fluidos puros y un modelo cinético molecular para líquidos. De acuerdo con esta ecuación, se tiene:

$$\frac{\eta_1 \tilde{V}_1 D_1}{RT} = A \tilde{V}_{c1}^{2/3} \quad [24]$$

donde:

η_1 : viscosidad del principio activo.

\tilde{V}_1 : volumen molar del principio activo.

\tilde{V}_{c1} : volumen molar crítico del principio activo.

A : constante, cuyo valor depende del sistema de unidades de trabajo.

Combinando la Ecuación [19] con la Ecuación [24] en el límite del principio activo puro ($w_1 \rightarrow 1$), se obtiene una relación entre la viscosidad y los parámetros de volumen libre del principio activo:

$$\ln \eta_1 = \ln \left(\frac{0,124 \times 10^{-7} \tilde{V}_{c1}^{2/3} RT}{\tilde{V}_1} \right) - \ln D_0 + \frac{E}{RT} + \frac{\hat{V}_1^*}{\left(\frac{K_{11}}{\gamma} \right) (K_{21} - T_{g1} + T)} \quad [25]$$

Los coeficientes D_0 y E , y los parámetros de volumen libre para el solvente (K_{11}/γ) y ($K_{21} - T_{g1}$), pueden ser obtenidos mediante regresión lineal a partir de datos experimentales de viscosidad en función de la temperatura para el principio activo. Si estos datos no están disponibles, es posible recurrir a predicciones de la viscosidad utilizando modelos; por ejemplo, los métodos de contribución grupal de Sastri y Rao (1992) o Nannoolal (2009). Además, según Hong (1995), la suposición de efectos energéticos despreciables ($E = 0$) es válida para muchos solventes.

Por otra parte, la dependencia de la viscosidad η_1 con la temperatura puede ser descrita mediante la ecuación empírica propuesta por Vogel (1921), la cual presenta una funcionalidad que permite a sus parámetros de ajuste ser relacionados con los parámetros de volumen libre de las especies en estudio. Adoptando la nomenclatura de Vrentas y Duda (1977a), la ecuación de Vogel puede expresarse como:

$$\ln \eta_1 = A_1 + \frac{\hat{V}_1^*}{\left(\frac{K_{11}}{\gamma}\right)(K_{21} - T_{g1} + T)} \quad [26]$$

donde A_1 es constante y específica para el principio activo. En esto último, la Ecuación [26] es inconsistente con la Ecuación [25], en la cual este término es dependiente de la temperatura. El modelo original de Vrentas y Duda (1977a, 1977b) propone obtener los parámetros de volumen libre del principio activo a partir de la Ecuación [26], para luego obtener D_0 de la Ecuación [25], suponiendo $E = 0$.

La Ecuación [25] requiere también conocer el volumen crítico del solvente, \tilde{V}_{c1} , y su volumen molar, \tilde{V}_1 . En el caso de no contar con valores determinados experimentalmente, es posible estimar estas propiedades a partir de correlaciones, como la presentada por Nannoolal (2006) en el primer caso, y como la informada por Ihmels y Gmehling (2003) en el segundo caso.

Las ecuaciones presentadas en este capítulo constituyen un modelo predictivo para el cálculo del coeficiente de auto-difusión en sistemas principio activo/polímero. Se

presenta en el capítulo siguiente su incorporación al modelo de liberación controlada desarrollado en el Capítulo 3.



5. METODOLOGÍA

5.1. Materiales

Como material polimérico se seleccionó polietileno de baja densidad (LDPE), debido a su uso extensivo en envases y embalajes, y a la amplia disponibilidad de datos de propiedades físicas.

Como compuestos activos modelo se seleccionaron, debido a su alta actividad biológica los siguientes compuestos volátiles:

- Mentol ([1R, 2S, 5R]-2-isopropil-5-metilciclohexanol) cristal, sintético, grado U.S.P., pureza $\geq 99\%$, obtenido de Merck Chemicals. Punto de fusión: 36-38 °C. Punto de ebullición: 212 °C. Interés principal: importante actividad insecticida (Regnault-Roger *et al.*, 2012).
- Timol (2-isopropil-5-metilfenol) cristal, sintético, grado U.S.P. (United States Pharmacopeia), pureza $\geq 99\%$, obtenido de Merck Chemicals. Punto de fusión: 49-51 °C. Punto de ebullición: 233 °C. Interés principal: fungicida de amplio espectro (Combrink *et al.*, 2011).

El polímero LDPE, de tipo DOW 641S en pellets, fue obtenido de Petroquímica Dow S.A. Las propiedades físicas que se utilizaron en los cálculos subsiguientes se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Propiedades físicas del polietileno de baja densidad (LDPE)⁽¹⁾

Propiedad	Descripción	Referencia
$T_{g2} = 175 \pm 0.5 \text{ K}$	Temperatura de transición vítrea	Mostafa <i>et al.</i> (2009)
$\hat{V}_2^* = 1,036 \cdot 10^{-3} \text{ m}^3 \text{ kg}^{-1}$	Volumen libre vacío crítico específico	Ritums <i>et al.</i> (2007)
$C_{12}^{WLF} = 40,7 \text{ K}$	Parámetro de Williams-Landel-Ferry	Ritums <i>et al.</i> (2007)
$C_{22}^{WLF} = 13,1 \text{ K}$	Parámetro de Williams-Landel-Ferry	Ritums <i>et al.</i> (2007)

⁽¹⁾ Subíndice 2: polímero

5.2. Experimentos de absorción/desorción

Muestras de LDPE (15 cm² de área superficial y 15 μm de espesor) fueron llevadas a equilibrio (peso constante entre mediciones sucesivas) en el volátil deseado a 55 °C (temperatura superior a los puntos de fusión de los aceites esenciales en estudio). Luego, las muestras se limpiaron con el fin de retirar el exceso de volátiles, y se dispusieron en una cámara experimental, expuestas a un flujo inerte tangencial, como se muestra en la Figura 1, también a 55 °C. Este tiempo fue considerado el tiempo inicial. El peso de cada muestra fue medido durante la desorción en una balanza analítica. Todos los experimentos se llevaron a cabo en triplicado.

5.3. Determinación de perfiles de concentración

Se elaboraron muestras de 0,012 m de espesor, con 10% (p/p) nominal de principio activo (timol o mentol). Cada mezcla principio activo/polímero se llevó a estufa a 130

°C con el fin de lograr la fusión. El moldeo se realizó en moldes metálicos cilíndricos de diámetro 1" nominal Sch. 40, con base también metálica, abiertos solamente en la cara superior. Una fracción de los volátiles se perdió durante el proceso de moldeo; en la práctica, la concentración de volátiles en las muestras no excedió el 9% (p/p). Las muestras se mantuvieron en los moldes metálicos con el fin de asegurar difusión unidireccional, y se dispusieron en la cámara experimental bajo flujo inerte tangencial a 55 °C. Las muestras se removieron de la cámara después de 30 días, y se cortaron secciones transversales de 3 mm de espesor (la máxima resolución posible). Cada sección fue pesada, ajustada en un molde metálico y dispuesta nuevamente en la cámara experimental a 55 °C, hasta alcanzar peso constante (indicación de la liberación completa del volátil). Cada experimento se llevó a cabo en triplicado.

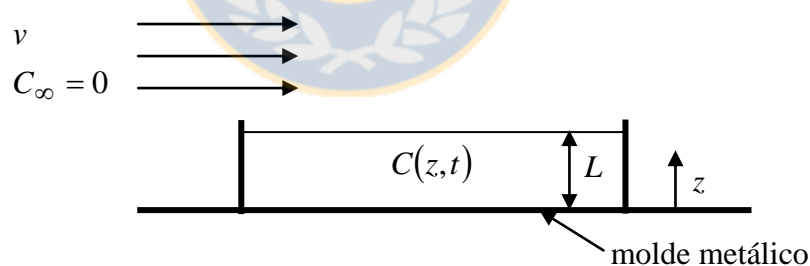


Figura 1. Representación esquemática del sistema de liberación sostenida.

5.4. Experimentos de liberación sostenida

A través del proceso de moldeo se prepararon muestras con concentraciones del principio activo iniciales nominales de 1%, 5% y 10% (p/p). Se observó la pérdida de

una fracción de los volátiles durante el proceso de elaboración de las muestras. En moldes metálicos, se elaboraron cilindros de 0,006 m y 0,012 m de espesor, y se dispusieron en la cámara experimental bajo flujo inerte tangencial a 55 °C. La cinética de liberación sostenida fue determinada a través de mediciones de pérdida de peso de las muestras, hasta peso constante, en triplicado.

5.5. SEM y análisis termogravimétrico

Con el fin de verificar los efectos macroscópicos de la liberación de volátiles, se realizaron cortes transversales y axiales de las muestras elaboradas, tanto antes como después de la liberación de los volátiles, y se observaron mediante microscopía electrónica de barrido (SEM, “Scanning Electron Microscopy”) en el equipo ETEC Autoscan de la Universidad de Concepción.

El estudio de la estabilidad de las mezclas y la determinación de posibles interacciones entre los volátiles y el polímero se realizó mediante el análisis termogravimétrico de los compuestos modelo, el polímero y algunas de sus mezclas, en el equipo Netzche TG 209F3 de la Unidad de Desarrollo Tecnológico (UDT) de la Universidad de Concepción.

5.6. Análisis estadístico

La determinación de diferencias significativas entre los valores de las difusividades calculadas a partir de cada conjunto de datos se realizó mediante análisis de varianza (ANDEVA), utilizando el programa Statistical Analysis System (SAS) y la prueba LSD (“Least Significant Difference”), con $p < 0,05$.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1. Absorción

La masa de compuestos volátiles absorbida en películas de LDPE en condiciones de equilibrio a 55 °C se presenta en la Tabla 2, así como las concentraciones de equilibrio para cada principio activo. De estos resultados se concluye que, efectivamente, todos los experimentos de este trabajo se llevaron a cabo a concentraciones de los principios activos bajo su límite de solubilidad en LDPE, aun considerando la desviación estándar de los datos obtenidos. Por lo tanto, a la temperatura de trabajo, las mezclas binarias timol/LDPE y mentol /LDPE no constituyen sistemas dispersos y pueden, en principio, ser representadas por modelos monolíticos.

Tabla 2. Absorción de mentol y timol en LDPE

Aceite esencial	% masa absorbida (g/100 g polímero)	Concentración de equilibrio (% p/p)
Mentol	32,3±8,1	24,3±4,6
Timol	12,0±2,1	10,7±1,7

⁽¹⁾ Experimentos de absorción. Temperatura: 55°C, espesor de la película: 20 µm.

6.2. Coeficientes de interdifusión

Se utilizó regresión no lineal para obtener los coeficientes de interdifusión para los sistemas mentol/LDPE y timol/LDPE, a partir de las Ecuaciones [15-18], bajo la

suposición de coeficiente de difusión constante en el intervalo de concentraciones de cada experimento. Se consideraron separadamente los diferentes conjuntos de datos gravimétricos: los perfiles de concentración (determinados a los 30 días de liberación de volátiles), la cinética de liberación controlada de muestras de diferente tamaño y concentración inicial, y los experimentos de desorción.

Los resultados se presentan en la Tabla 3. Las condiciones experimentales se especifican en cada caso. Se encontró diferencias estadísticas significativas ($p < 0,05$) entre la mayoría de los conjuntos de datos, como era esperado, debido a la suposición de coeficiente de difusión constante.

Los valores obtenidos a partir de los perfiles de concentración no poseen diferencia estadística significativa con respecto a los valores obtenidos de las cinéticas de liberación sostenida. Sin embargo, no se deduce ninguna tendencia clara de los resultados en función de la concentración inicial o del tamaño de las muestras. Imperfecciones en el mezclado de las muestras en estado de fusión podrían favorecer la acumulación de principio activo en zonas específicas de cada cilindro. La determinación de perfiles iniciales de concentración en las muestras podría clarificar este aspecto. A pesar de lo expuesto, para cada volátil, los resultados obtenidos a partir de los diferentes conjuntos de datos son del mismo orden de magnitud. La excepción evidente son los experimentos de absorción/desorción.

Tabla 3. Coeficientes de difusión experimentales y predichos para sistemas binarios aceite esencial/LDPE⁽¹⁾

Aceite esencial	Condiciones experimentales	Concentración inicial de aceite esencial (%)	Espesor de la muestra (m)	D (gravimetría) (m^2s^{-1})	D (valor predicho) (m^2s^{-1})	
Mentol	Moldeo/ método del perfil de concentración	10	0,012	$1,67 \pm 0,08 \cdot 10^{-11}$ c	$1,89 - 2,07 \cdot 10^{-11}$	
	Moldeo/ cinética de liberación sostenida	10	0,012	Valor promedio: $1,63 \pm 0,96 \cdot 10^{-11}$		
			0,006	$1,94 \pm 0,16 \cdot 10^{-11}$ bc		
			0,012	$1,17 \pm 0,12 \cdot 10^{-11}$ d		
			0,006	$2,33 \pm 0,18 \cdot 10^{-11}$ b		
			0,012	$0,67 \pm 0,49 \cdot 10^{-11}$ de		
	Experimentos de absorción/desorción	Equilibrio	20 $\cdot 10^{-6}$	$3,05 \pm 0,57 \cdot 10^{-11}$ a	$0,60 \pm 0,22 \cdot 10^{-11}$ e	
			0,006	$1,32 \pm 0,23 \cdot 10^{-13}$ f		
	Timol	Moldeo/ método del perfil de concentración	10	0,012	$2,10 \pm 0,23 \cdot 10^{-11}$ c	$2,24 - 2,58 \cdot 10^{-11}$
		Moldeo/ cinética de liberación sostenida	10	0,012	Valor promedio: $2,26 \pm 0,91 \cdot 10^{-11}$	
0,006				$2,24 \pm 0,12 \cdot 10^{-11}$ c		
0,012				$1,53 \pm 0,21 \cdot 10^{-11}$ e		
0,006				$2,77 \pm 0,07 \cdot 10^{-11}$ b		
0,012				$1,85 \pm 0,08 \cdot 10^{-11}$ d		
Experimentos de absorción/desorción		Equilibrio	20 $\cdot 10^{-6}$	$3,09 \pm 0,12 \cdot 10^{-11}$ a	$1,29 \pm 0,12 \cdot 10^{-11}$ f	
			0,006	$1,20 \pm 0,31 \cdot 10^{-13}$ g		

⁽¹⁾ Promedios seguidos de letras diferentes en la misma columna, para el mismo volátil, son estadísticamente diferentes (ensayo LSD, $p < 0,05$).

En los experimentos de absorción/desorción, los coeficientes de difusión obtenidos son dos órdenes de magnitud menores que los resultados obtenidos a partir de las muestras elaboradas por moldeo. Como era esperado, la dinámica molecular del polímero se ve afectada por el procesamiento. La magnitud de este impacto ilustra la importancia de seleccionar un proceso de elaboración apropiado para producir el comportamiento de liberación sostenida requerido. Además, abre posibilidades en el área de diseño de nuevos productos, aunque plantea nuevos desafíos en cuanto a la modelación de la transferencia de masa en sistemas poliméricos.

6.3. SEM y análisis termogravimétrico

Durante los experimentos de determinación de perfiles de concentración y cinéticas de liberación sostenida, se observó que no existe un cambio de volumen macroscópico medible en las muestras, aunque un cierto grado de disminución de volumen hubiera sido esperado, si la difusión se produjera a través de un mecanismo sustitucional. Esta observación es concordante con la hipótesis acerca de un mecanismo de difusión a través de sitios vacíos. No se trata de un fenómeno comúnmente informado en polímeros, aunque existen precedentes (como se detalla en el Capítulo 1). Antes de avanzar hacia la predicción de coeficientes de difusión, se recopiló evidencia adicional que confirmara esta hipótesis.

La Figura 2 presenta la fotografía SEM de la sección axial de una muestra de LDPE después de la liberación completa de volátiles (en este caso, mentol).

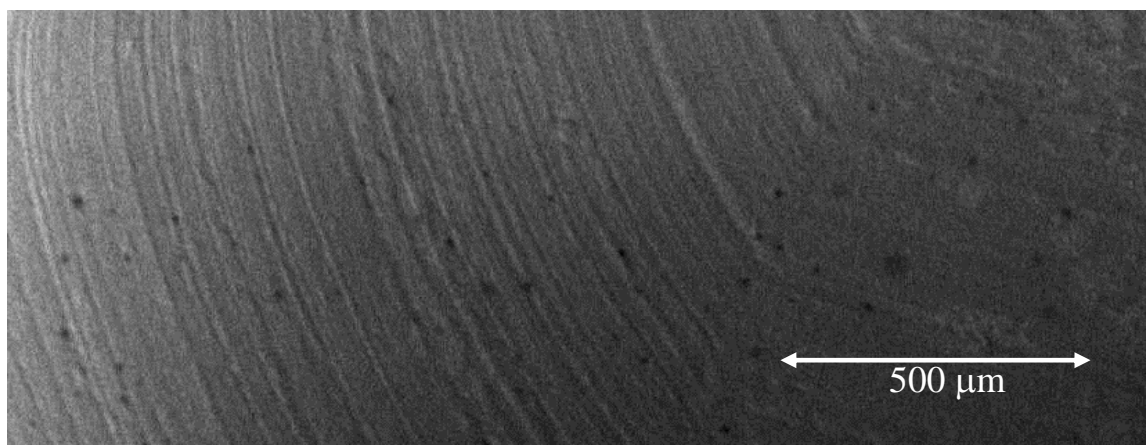


Figura 2. Fotografía SEM de vacíos tipo Kirkendall en muestras de LDPE después de la liberación completa de mentol (concentración inicial 10% p/p).

La revisión realizada mostró que en la bibliografía abierta existen fotografías SEM de vacíos tipo Kirkendall sólo para compuestos metálicos. El patrón de vacíos en la Figura 2 es similar a aquél de sistemas metálicos en los cuales la formación de vacíos es moderada a baja. La presencia de espacios vacíos en la matriz polimérica después de la liberación de volátiles, representa una evidencia a favor de la hipótesis de difusión a través de sitios vacíos.

Además, Balluffi *et al.* (2005) demostraron que, cuando no se observa un cambio en el volumen total de la muestra, la difusión en un sistema de tipo Kirkendall puede ser descrita utilizando sólo el coeficiente de interdifusión, medido con respecto a un único marco de referencia. Esto es consistente con las Ecuaciones [14] y [15] del modelo DG derivado para los sistemas principio activo/polímero en estudio.

Las curvas termogravimétricas (TG) tanto de los compuestos puros como de las mezclas binarias mentol/LDPE y timol/LDPE se presentan en el Anexo 2. Las curvas obtenidas

para los compuestos puros presentan la forma típica de descomposición de la muestra a través de un proceso simple. A su vez, las curvas TG de las mezclas presentan la forma típica de los procesos de descomposición multi-etapas (en dos etapas, en cada uno de estos casos), con intermedios estables.

Estos resultados apuntan a la inexistencia de interacciones entre los principios activos en estudio y el material soporte, validando así una de las suposiciones del modelo desarrollado.

6.4. Predicción del coeficiente de difusión

La simulación de la liberación sostenida de volátiles desde matrices de LDPE se realiza resolviendo el sistema de ecuaciones [15-18].

Para ello se requiere conocer la función $D_1^* = D_1^*(C)$ que, según el modelo de Volumen Libre de Vrentas y Duda, está dada por la Ecuación [19] y las ecuaciones auxiliares [20-23] y [25]. Los parámetros de este modelo dependen de la naturaleza de las especies presentes y, por tanto, pueden ser estimados o calculados a partir de las propiedades físicas de las mismas.

Puesto que los valores experimentales de las propiedades físicas de los compuestos de interés no están disponibles en la bibliografía abierta (como en el caso de \hat{V}_1^* , $\tilde{V}_1(T)$, $\eta_1(T)$ y \tilde{V}_{c1} , tanto para el timol como para el mentol, y M_{2j} para el LDPE), se incorporaron modelos de predicción de estas propiedades como ecuaciones auxiliares.

En los casos en que más de un método está disponible, se realizó una exploración preliminar en base a la predicción de la cinética de liberación sostenida, y se seleccionaron los métodos que produjeron mejores resultados cualitativos. En todos los casos, se privilegiaron los métodos de contribución grupal, puesto que requieren sólo un mínimo de información acerca de la naturaleza de las especies presentes. Fuera de esta apreciación cualitativa, no es posible, con los antecedentes bibliográficos y datos experimentales disponibles, realizar un análisis crítico de cada modelo con el fin de entregar una recomendación.

La Tabla 4 detalla los métodos auxiliares seleccionados en cada caso, las propiedades físicas requeridas para realizar cada estimación, y los valores obtenidos.

La Tabla 5 presenta los parámetros del modelo de Volumen Libre de Vrentas y Duda calculados para los sistemas binarios aceite esencial/LDPE en estudio.

Las Ecuaciones [19-23] y [25] se utilizaron para predecir el coeficiente de auto-difusión de los principios activos en la mezcla binaria con LDPE, el cual, de acuerdo con el modelo DG, corresponde al coeficiente de interdifusión. Los valores calculados se presentan en la Tabla 3. Es necesario observar que la Ecuación [19] es función de la concentración. Los valores predichos se presentan para el límite inferior (dilución infinita) y el límite superior (10% p/p) del rango de concentraciones, en cada caso. Los valores predichos, tanto para mentol como para timol, están en concordancia con los valores gravimétricos obtenidos para las muestras elaboradas por moldeo.

Tabla 4. Estimación de propiedades físicas

Propiedad	Método	Requiere conocer	Compuesto	Valor calculado
V_{2j}	Hong (1995)	T_{g2}	LDPE	$85,66 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$
\hat{V}_1^*	Biltz (1934)	Sólo estructura molecular	Mentol	$0,9007 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$
			Timol	$0,8523 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$
$\tilde{V}_1(T)$	GCVOL-OL-60 (Ihmels y Gmehling, 2003)	T de la operación (55 °C), estructura molecular	Mentol	$161,89 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$
			Timol	$157,81 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$
$\eta_1(T)$	Sastri y Rao (1992) (recomendado en Hong, 1997)	T_{b1} , T , estructura molecular	Mentol	$16,74 \text{ mPa s}$
			Timol	$9,830 \text{ mPa s}$
\tilde{V}_{c1}	Nannoolal (2006)	Sólo estructura molecular	Mentol	$585,72 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$
			Timol	$530,53 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$

Además de la naturaleza del modelo propuesto (ecuaciones constitutivas y suposiciones), la estimación de propiedades físicas constituye una fuente potencial de error en la predicción de la difusividad mediante el modelo de Volumen Libre. La medición de estas propiedades físicas, en particular la viscosidad, es de gran relevancia para una simulación exitosa. Por otra parte, la ecuación de Dullien (Ecuación [24]) requiere validación para moléculas e interacciones complejas.

Tabla 5. Parámetros del modelo de Volumen Libre de Vrentas y Duda⁽¹⁾

Aceite esencial	$\hat{V}_1^* \cdot 10^3$ (m ³ kg ⁻¹)	ξ	$K_{11}/\gamma \cdot 10^7$ (m ³ kg ⁻¹ K ⁻¹)	$K_{21} - T_{g1}$ (K)	D_0 (m ² s ⁻¹)
Mentol	0,852	1,495	3,27	-40,6	1,40 · 10 ⁻⁶
Timol	0,901	1,643	2,96	-40,6	3,50 · 10 ⁻⁶

K_{12}/γ : razón entre el primer parámetro de Volumen Libre del polímero y el factor de superposición = $0,844 \cdot 10^{-6} \text{ m}^3 \text{ kg}^{-1} \text{ K}^{-1}$

K_{22} : segundo parámetro de Volumen Libre del polímero = 13,1 K

\hat{V}_1^* : volume libre crítico vacío específico del aceite esencial.

ξ : razón de volúmenes molares entre el principio activo y el segmento de polímero que “salta”.

K_{11}/γ : razón entre el primer parámetro de Volumen Libre del aceite esencial y el factor de superposición.

$K_{21} - T_{g1}$: segundo parámetro de Volumen Libre del aceite esencial menos su temperatura de transición vítrea.

D_0 : factor pre-exponencial constante.

⁽¹⁾ Ecuación [19] :
$$D_1^* = D_0 \exp\left(\frac{-E}{RT}\right) \exp\left[\frac{-\left(w_1 \hat{V}_1^* + w_2 \xi \hat{V}_2^*\right)}{w_1 \left(\frac{K_{11}}{\gamma}\right) (K_{21} - T_{g1} + T) + w_2 \left(\frac{K_{12}}{\gamma}\right) (K_{22} - T_{g2} + T)}\right]$$

6.5. Cinética de liberación controlada

Los parámetros de Volumen Libre calculados se incorporaron a la simulación de la liberación sostenida de cada principio activo desde la matriz polimérica. En la solución del modelo de liberación sostenida, Ecuaciones [15-18], se utilizaron 8 puntos de colocación en total. El sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias resultante se resolvió numéricamente mediante un método de Runge-Kutta de 4° orden, obteniendo el perfil de concentraciones en la placa, $C_1(z,t)$, como una función discreta. La concentración de principio activo promedio para cada tiempo de muestreo, \bar{C}_{1i} , se obtuvo a través de la integración numérica de estos resultados.

La desviación absoluta promedio de la simulación con respecto a los datos experimentales se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$AAD = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left| \bar{C}_{1i_{sim}} - \bar{C}_{1i_{exp}} \right| \quad [27]$$

donde n es el número de mediciones experimentales, *sim* representa los valores obtenidos mediante simulación, y *exp* indica el valor promedio de las tres repeticiones experimentales. La AAD para los sistemas estudiados, mentol/LDPE y timol/LDPE, considerando en cada caso todos los conjuntos de datos experimentales, fue de 0,23% (p/p). La cinética de liberación sostenida predicha se presenta en las figura siguientes, en comparación con los datos experimentales. La precisión macroscópica alcanzada por las simulaciones puede ser considerada cualitativamente satisfactoria para muchas

aplicaciones en control integrado de plagas y enfermedades en la industria agro-alimentaria.

En las Figuras 3 a 6 se presentan las curvas de cinética de liberación sostenida simuladas contrastadas con los datos experimentales gravimétricos, para ambos principios activos, diferentes concentraciones iniciales de principio activo y muestras de distinto tamaño.

La predicción de la cinética de liberación sostenida es cualitativamente buena. No se utilizaron datos gravimétricos en las simulaciones. Esto pone de manifiesto una ventaja del modelo DG, cuando se satisfacen las condiciones para su aplicabilidad, sobre los modelos tradicionales de solución/difusión: se requiere menor conocimiento de las propiedades físicas de los compuestos volátiles, y no se necesita información acerca del coeficiente de difusión mutuo o multicomponente. Aunque el modelo DG no predice separación de fases ni formación de núcleos de principio activo, sí permite una buena predicción del comportamiento macroscópico del sistema, puesto que la difusión ocurre en la dirección del gradiente de concentración. Entonces, aunque los datos gravimétricos obtenidos en este trabajo corresponden a concentraciones inferiores a la saturación, un modelo DG podría también ser aplicado a sistemas dispersos para obtener una predicción cualitativa de su comportamiento.

Además, puesto que aún se requieren esfuerzos orientados a mejorar las capacidades predictivas de la teoría de Volumen Libre, otros métodos de predicción del coeficiente de auto-difusión de aceites esenciales en polímeros pueden ser acoplados con el modelo DG de transferencia de masa, cuando se encuentren disponibles.

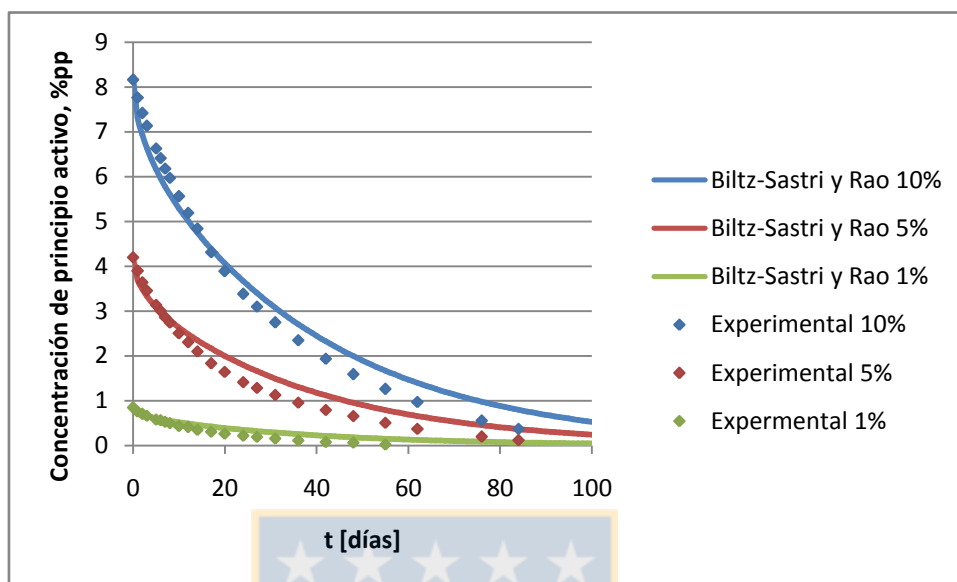


Figura 3. Liberación sostenida de mentol desde LDPE. Simulación modelo de Vrentas y Duda/ Biltz/ Sastri y Rao vs. datos experimentales. Espesor de las muestras: 0,012 m.

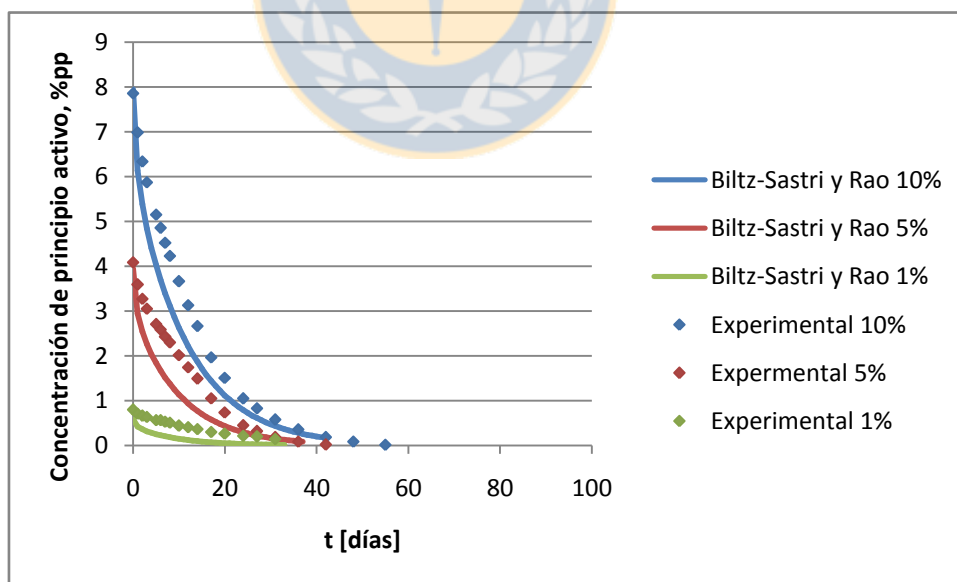


Figura 4. Liberación sostenida de mentol desde LDPE. Simulación modelo de Vrentas y Duda/ Biltz/ Sastri y Rao vs. datos experimentales. Espesor de las muestras: 0,006 m.

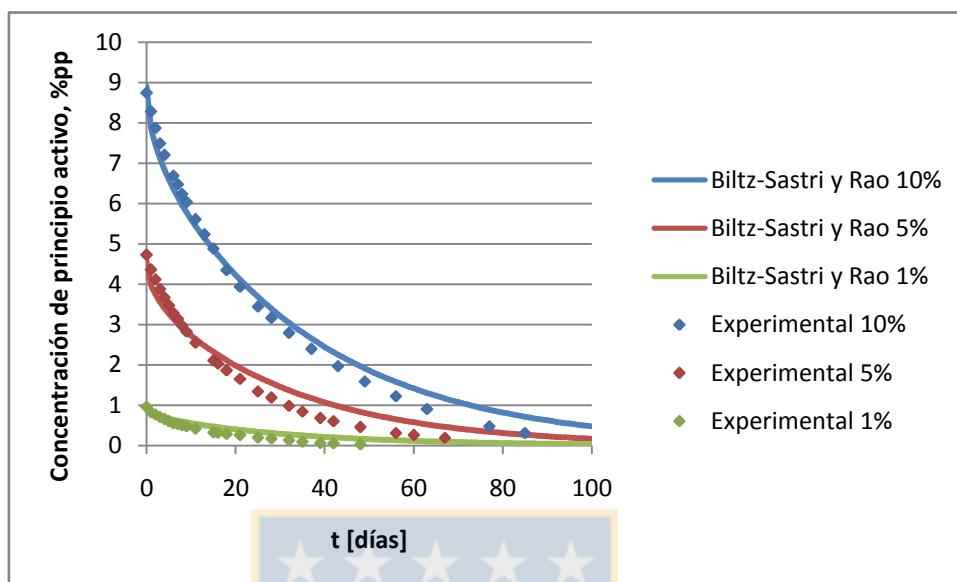


Figura 5. Liberación sostenida de timol desde LDPE. Simulación modelo de Vrentas y Duda/ Biltz/ Sastri y Rao vs. datos experimentales. Espesor de las muestras: 0,012 m.

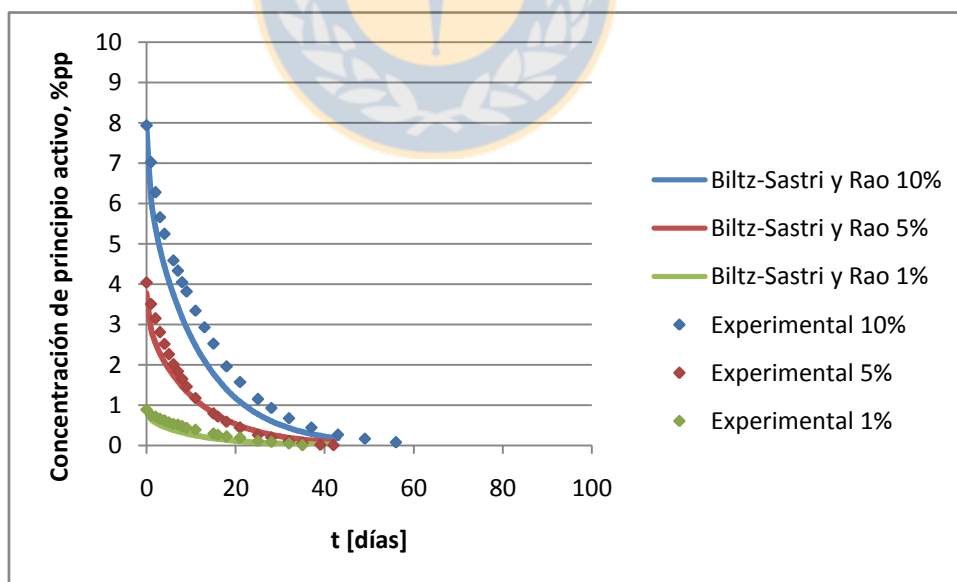


Figura 6. Liberación sostenida de timol desde LDPE. Simulación modelo de Vrentas y Duda/ Biltz/ Sastri y Rao vs. datos experimentales. Espesor de las muestras: 0,006 m.

En las Figuras 3 a 6 se aprecia una diferencia significativa entre los resultados de simulaciones para muestras de 0,012 m con respecto a aquéllas de 0,006 m de espesor. En las muestras de mayor espesor, la simulación subestima la liberación (la concentración de principio activo en la muestra simulada es mayor que la experimental); en cambio, en las muestras de menor espesor, la simulación sobreestima la liberación (concentraciones predichas menores que las concentraciones experimentales). Se postula que esta diferencia se debe no a una influencia de la geometría en la simulación de la liberación, sino a las imperfecciones en el proceso de mezclado de los componentes en las muestras iniciales. Se postula que, en el caso de las muestras de menor espesor, un porcentaje del principio activo se concentró en la parte superior de las muestras y se perdió durante el proceso de fusión, concentrándose el resto en la parte inferior de las muestras, dificultando su liberación.

El procedimiento experimental desarrollado es de bajo costo y fácilmente reproducible para todo tipo de principios activos y polímeros. Los datos obtenidos presentan una desviación estándar relativamente baja. El aparente error sistémico observado en el caso de las muestras de menor espesor puede ser corregido en nuevos experimentos, principalmente mejorando el proceso de mezcla de los componentes en estudio.

7. CONCLUSIONES

El sistema experimental desarrollado permite la determinación gravimétrica de cinéticas de liberación sostenida de aceites esenciales desde matrices poliméricas, de acuerdo con los parámetros de diseño definidos: dispositivo monolítico, concentraciones de principio activo bajo la saturación, ausencia de erosión de la matriz polimérica en aire atmosférico, y condiciones de transferencia de masa en que es posible despreciar la resistencia a la convección.

La evidencia experimental obtenida a partir de observaciones macroscópicas y fotografías SEM respalda la hipótesis de un mecanismo de difusión a través de sitios vacíos, similar al efecto Kirkendall, cuando las muestras son elaboradas mediante moldeo. En concordancia, se propuso un modelo de transferencia de masa DG, que representa un sistema de tipo Kirkendall. Aunque la naturaleza completa del mecanismo de difusión presente requiere ser estudiada, esta suposición constituye una primera aproximación aceptable a una modelación más compleja.

El modelo DG desarrollado, acoplado con teoría de Volumen Libre, predice con precisión aceptable los datos gravimétricos (tanto los coeficiente de interdifusión como las cinéticas de liberación sostenida) en el caso de los dispositivos elaborados mediante moldeo; no así en el caso de los experimentos de absorción/desorción, en cuyo caso se postula la presencia de mecanismos difusivos distintos al mecanismo de sitios vacíos.

Puesto que se ha logrado una representación satisfactoria (al menos cualitativamente) de los sistemas estudiados, se cuenta con un conjunto de parámetros de Volumen Libre para los principios activos timol y mentol, que da cuenta de magnitudes aproximadas, y que puede ser utilizado como referencia útil en el caso de otros principios activos de características similares.



8. BIBLIOGRAFÍA

Arifin, D.Y., Lee, L.Y. y Wang, C.H. (2006). Mathematical modelling and simulation of drug release from microspheres: implications to drug delivery systems. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 58, 1274-1325.

Bagamboula, C.F., Uyttendaele, M. y Debevere, J. (2004). Inhibitory effect of thyme and basil essential oils, carvacrol, thymol, estragol, linalool and p-cymene towards *Shigella sonnei* and *S. flexneri*. *Food Microbiol.*, 21, 33-42.

Balluffi, R.W., Allen, S.M. y Carter, W.C. (2005). *Kinetics of materials*. Nueva Jersey: John Wiley & Sons.

Baranauskienė, R., Bylaitė, E., Zukauskaitė, J. y Venskutonis, R.P. (2007). Flavor retention of peppermint (*Mentha piperita* L.) essential oil in modified starches during encapsulation and storage. *J. Agric. Food Chem.*, 55, 3027-3036.

Ben Arfa, A., Chrakabandhu, Y., Preziosi-Belloy, L., Chalier, P. y Gontard, N. (2007). Coating papers with soy protein isolate as inclusion matrix of carvacrol. *Food Res. Int.*, 40, 22-32.

Biltz, W. (1934). *Rauchemie der festenstoffe*. Leipzig: Voss.

Bollhalder, F. (1999). Thymovar for Varroa control, *Bee Biz*, 9, 10-11.

Bozin, B., Mimica-Dukic, N., Samojlik, I. y Jovin, E. (2007). Antimicrobial and antioxidant properties of rosemary and sage (*Rosmarinus officinalis* L. and *Salvia officinalis* L., *Lamiaceae*) essential oils. *J. Agric. Food Chem.*, 55, 7879-7885.

Calderone, N.W. y Spivak, M. (1995). Plant extracts for control of the parasite mite *Varroa jacobsoni* (*Acari: varroidae*) in colonies of the western honey bee (*Hymenoptera: apidae*). *J. Econ. Entom.*, 88(5), 1211-1215.

Camacho-Zúñiga, C. y Ruiz-Treviño, F.A. (2003). A new group contribution scheme to estimate the glass transition temperature for polymers and diluents. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 42, 1530-1534.

Cava, D., Lagarón, J.M., López-Rubio, A., Catalá, R. y Gavara, R. (2004). On the applicability of FT-IR spectroscopy to test aroma transport properties in polymer films. *Polym. Test.*, 23, 551-557.

Cava D., Catalá, R., Gavara, R. y Lagarón, J.M. (2005). Testing limonene diffusion through food contact polyethylene by FT-IR spectroscopy: film thickness, permeant concentration and outer medium effects. *Polym. Test.*, 24, 483-489.

Chorianopoulos, N., Kalpoutzakis, E., Aligiannis, N., Mitaku, S., Nychas, G.J. y Haroutounian, S.A. (2004). Essential oil of *Satureja*, *Origanum* and *Thymus* species: chemical composition and antibacterial activities against foodborne pathogens. *J. Agric. Food Chem.*, 52, 8261-8267.

Cohen, M.H. y Turnbull, D. (1959). Molecular transport in liquids and glasses. *J. Chem. Phys.*, 31(5), 1164-1169.

Combrink, S., Regnier, T. y Kamatou, G.P.P. (2011). *In vitro* activity of eighteen essential oils and some major components against common postharvest fungal pathogens of fruit. *Ind. Crop. Prod.*, 33, 344-349.

Comyn, J. (Comp.) (1985). *Polymer permeability*. Nueva York: Elsevier.

Crank, J. (1968). *Diffusion in polymers*. Londres: London Academic Press.

Dadalioglu, I. y Evrendilek, G.A. (2004). Chemical compositions and antibacterial effects of essential oils of turkish oregano (*Origanum minutiflorum*), bay laurel (*Laurus nobilis*), spanish lavender (*Lavandula stoechas* L.) and fennel (*Foeniculum vulgare*) on common foodborne pathogens. *J. Agric. Food Chem.*, 52, 8255-8260.

Duda, J.L., Vrentas, J.S., Ju, S.T. y Liu, H.T. (1982). Prediction of diffusion coefficients for polymer-solvent systems. *AIChE J.*, 28(2), 279-285.

Dullien, F.A.L. (1972). Predictive equations for self-diffusion in liquids: a different approach. *AIChE J.*, 18, 62-70.

Ferry, J.D. (1980). *Viscoelastic properties of polymers* (3a. ed.). Nueva York: Wiley.

Fieldson, G.T. y Barbari, T.A. (1993). The use of FTIR-ATR spectroscopy to characterize penetrant diffusion in polymers. *Polymer*, 34, 1146-1153.

Fujita, H. (1961). Diffusion in polymer-diluent systems. *Fortschr. Hochpolym. Forsch.*, 3, 1-47.

Gao, P., Nixon, P.R. y Skoug, J.W. (1995). Diffusion in HPMC gels. II. Prediction of drug release rates from hydrophilic matrix extended-release dosage forms. *Pharmaceut. Res.*, 12(7), 965-971.

Gao, R., Chen, M., Li, W., Zhou, S. y Wu, L. (2013). Facile fabrication and some specific properties of polymer/inorganic bilayer hybrid hollow spheres. *J. Matter Chem. A*, *1*, 2183-2191.

Gascon, A.D., Zurizt, C.A., Bustamante, J.A., De Borbon, L. y Oberti, G. (1999). A study of different formulations of wall support systems for microencapsulation of antioxidant essential oils. *Acta Hort.*, *503*, 53-58.

Goñi, P., López, P., Sánchez, C., Gómez-Lus, R., Becerril, R. y Nerín, C. (2009). Antimicrobial activity in the vapour phase of a combination of cinnamon and clove essential oils. *Food Chem.*, *116*, 982-989.

Gunning, Y.M., Gunning, P.A., Kemsley, E.K., Parker, R., Ring, S.G., Wilson, R.H. y Blake, A. (1999). Factor affecting the release of flavor encapsulated in carbohydrate matrices. *J. Agric. Food Chem.*, *47*, 5198-5205.

Hong, S.U. (1995). Prediction of polymer/solvent diffusion behavior using free-volume theory. *Ind. Eng. Chem. Res.*, *34*, 2536-2544.

Hong, S.U. (1997). Predictive methods to estimate solvent free-volume parameters and diffusion coefficients in polymer/solvent systems. *Ind. Eng. Chem. Res.*, *36*, 501-505.

Hütter, O.F. (2011). Use of natural products in the crop protection industry. *Phytochem. Rev.*, *10*, 185-194.

Ihmels, E.C. y Gmehling, J. (2003). Extension and revisión of the group contribution method GCVOL for the prediction of pure compound liquid densities. *Ind. Eng. Chem. Res.*, *42*, 408-412.

Imdorf, A., Kilchenmann, V., Maquelin, C. y Bogdanov, S. (1994). Optimization of the use of ApiLife VAR to combat *Varroa jacobsoni* oud in honey-bee colonies. *Apidologie*, *25*(1), 49-60.

Isman, M.B. (2000). Plant essential oils for pest and disease management. *Crop Prot.*, *19*, 603-608.

Isman, M.B. (2006). Botanical insecticides, deterrents, and repellents in modern agriculture and an increasingly regulated world. *Annu. Rev. Entomol.*, *51*, 45-66.

Isman, M.B., Miresmailli, S. y Machial, C. (2011). Commercial opportunities for pesticides based on plant essential oils in agriculture, industry and consumer products. *Phytochem. Rev.*, *10*, 197-204.

Koul, O. y Dhaliwal, G.S. (2001). *Phytochemical biopesticides*. Amsterdam: Harwood Acad..

Krishna, R. y Wesselingh, J.A. (1997). The Maxwell-Stefan approach to mass transfer. *Chem. Eng. Sci.*, 52(6), 861-911.

Kydonieus, A.F. (1980). *Controlled release technologies: methods, theory and applications*. Boca Ratón: CRC Press Inc..

López, P., Sánchez, C., Batlle, R. y Nerín, C. (2007a). Development of flexible antimicrobial films using essential oils as active agents. *J. Agric. Food Chem.*, 55, 8814-8824.

López, P., Sánchez, C., Batlle, R. y Nerín, C. (2007b). Vapor-phase activities of cinnamon, thyme, and oregano essential oils and key constituents against foodborne microorganisms. *J. Agric. Food Chem.*, 55, 4348-4356.

Mason, E.A., Malinauskas, A.P. y Evans III, R.B. (1967). Flow and diffusion of gases in porous media. *J. Chem. Phys.*, 46, 3199-3208.

McGowan, J.C. (1978). Estimates of the properties of liquids. *J. Appl. Chem. Biotechnol.*, 28, 599-607.

Mehrer, H. (2007). *Diffusion in solids*. Serie: Springer Series in Solid State Sciences, no. 155. Berlín: Springer.

Mostafa, N., Ali, E.H. y Mohsen, M. (2009). Dynamic study of free volume properties in polyethylene/styrene butadiene rubber blends by positron annihilation lifetime method. *J. Appl. Polym.Sci.*, 113, 3228-3235.

Muro-Suñé, N., Gani, R., Bell, G. y Shirley, I. (2005). Model-based computer-aided design for controlled release of pesticides. *Comput. Chem. Eng.*, 30, 28-41.

Nannoolal, Y. (2006). *Development and critical evaluation of group contribution methods for the estimation of critical properties, liquid vapour pressure and liquid viscosity of organic compounds*. Tesis de Doctorado, Departamento de Ingeniería Química, Universidad de Kwazulu-Natal, Durban.

Nannoolal, Y., Rarey, J. y Ramjugernath, D. (2009). Estimation of pure component properties. Part 4: Estimation of the saturated liquid viscosity of non-electrolyte organic compounds via group contributions and group interactions. *Fluid Phase Equilib.*, 281, 97-119.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL, (2000). The future role of pesticides in US agriculture. Washington: Natl. Acad. Press.

Nedorostova, L., Kloucek, P., Kokoska, L., Stolcova, M. y Pulkrabek, J. (2009). Antimicrobial properties of selected essential oils in vapour phase against foodborne bacteria. *Food Control*, 20, 157-160.

Pace, R.J. y Datyner, A. (1979a). Statistical mechanical model of diffusion of complex penetrants in polymers. I. Theory. *J. Polym.Sci. A2*, 17, 1675-1692.

Pace, R.J. y Datyner, A. (1979b). Statistical mechanical model of diffusion of complex penetrants in polymers. II. Applications. *J. Polym. Sci. A2*, 17, 1693-1708.

Peppas, N.A. (1984). Mathematical modelling of diffusion processes in drug delivery polymeric systems. En *Controlled drug bioavailability. Vol. 1. Drug product design and performance* (pp. 203-237). Nueva York: Wiley.

Perioto, F.R., Álvarez, M.E.T., Araujo, W.A., Wolf-Maciel, M.R. y Maciel Filho, R. (2008). Development of a predictive model for polymer/solvent diffusion coefficient calculations. *J. Appl. Polym.Sci.*, 110, 3544-3551.

Perry, A.S., Yamamoto, I., Ishaaya, I. y Perry, R.Y. (1998). *Insecticides in agriculture and environment: retrospects and prospects*. Berlín: Springer-Verlag.

Pothakamuri, U.R. y Barbosa Cánovas, G.V. (1995). Fundamental aspects of controlled release in foods. *Trends Food Sci. Tech.*, 6, 397-406.

Raybaudi-Massilia, R., Mosqueda-Melgar, J. y Martín-Belloso, O. (2008). Edible alginate-based coating as carrier of antimicrobials to improve shelf-life and safety of fresh-cut melon. *Int. J. Food Microbiol.*, 121, 313-327.

Regnault- Roger, C., Philogène, B.J.R. y Vincent, C. (Comp.) (2005). *Biopesticides of plant origin*. París: Lavoisier.

Regnault-Roger, C., Vincent, C. y Arnason, J.T. (2012). Essential oil in insect control: low-risk products in a high-stakes world. *Annu. Rev. Entomol.*, 57, 405-424.

Risch, S.J. y Reineccius, G.A. (Comp.) (1995). *Encapsulation and controlled release of food ingredients*. Serie: ACS Symposium Series, no. 590. Washington: ACS Publications.

Ritums, J.E., Neway, B., Doghieri, F., Bergman, G., Gedde, U.W. y Hedenqvist, M.S. (2007). Assessing the transport properties of organic penetrants in low-density polyethylene using free volume models. *J. Polym. Sci. Part B: Polym. Phys.*, 45, 723-734.

Robinson, C. (1946). Diffusion and swelling of high polymers. II. The orientation of polymer molecules which accompanies unidirectional diffusion. *Trans. Faraday Soc.*, *42B*, 12-17.

Rojas-Grau, M.R., Raybaudi-Massilia, R.M., Soliva-Fortuny, R.C., Avena-Bustillos, R.J., McHugh, T.H. y Martín-Belloso, O. (2007). Apple puree-alginate edible coating as carrier of antimicrobial agents to prolong shelf-life of fresh-cut apples. *Postharvest Biol. Tech.*, *45*, 254-264.

Rosenberg, M., Kopelman, I.J. y Talmon, Y. (1990). Factors affecting retention in spray drying microencapsulation of volatile materials. *J. Agric. Food. Chem.*, *38*, 1288-1294.

Sammataro, D., Degrandi-Hoffman, G., Needham, G. y Wardell, G. (1998). Some volatile plant oils as potential control agents for varroa mites (*Acari: Varroidae*) in honey bee colonies (*Hymenoptera: Apidae*). *Am. Bee J.*, *138*(9), 681-685.

Sastri, S.R.S. y Rao, K.K. (1992). A new group contribution method for predicting viscosity of organic liquids. *Chem. Eng. J.*, *50*, 9-25.

Schaetzel, P., Bendjama, Z., Vauclair, C. y Nguyen, Q.T. (2001). Ideal and non-ideal diffusion through polymers. Application to pervaporation. *J. Membrane Sci.*, *191*, 95-102.

Siepmann, J. y Peppas, N.A. (2001). Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Adv. Drug Deliver. Rev.*, *48*, 139-157.

Siepmann, J. y Siepmann, F. (2012). Modeling of diffusion controlled drug delivery. *J. Control. Release*, *161*, 351-362.

Smigelskas, A.D. y Kirkendall, E.O. (1947). Zinc diffusion in alpha brass. *Trans. AIME*, *171*, 130-134.

Sugden, S. (1927). Molecular volumes at absolute zero: II. Zero volumes and chemical composition. *J. Chem. Soc.*, 1786-1798.

Thimma, R.T. y Tammishetti, S. (2003). Study of complex coacervation of gelatin with sodium carboxymethyl guar gum: microencapsulation of clove oil and sulphamethoxazole. *J. Microencapsul.*, *20*(2), 203-210.

Thompson, R.L. (2010). Solvent-free polymer lithography via the Kirkendall effect. *Nucl. Instrum. Methods B*, *268*(11/12), 2181-2184.

Thran, A., Kroll, G. y Faupel, F. (1999). Correlation between fractional free volume and diffusivity of gas molecules in glassy polymers. *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.*, 37, 3344-3358.

Umpiérrez, M.L., Santos, E., González, A. y Rossini, C. (2011). Plant essential oils as potential control agents of varroaosis. *Phytochem. Rev.*, 10, 227-244.

Van Krevelen, D.W. (1972). *Properties of polymers* (2a. ed.). Amsterdam: Elsevier.

Villadsen, J. y Michelsen, M.L. (1978). *Solution of differential equation models by polynomial approximation*. Nueva Jersey: Prentice Hall.

Vogel, H. (1921). Das temperatur abhängigkeitsgesetz der viskosität von flüssigkeiten. *Z. Phys.*, 22, 645-646.

Vrentas, J.S. y Duda, J.L. (1977a). Diffusion in polymer-solvent systems. I. Re-examination of the free-volume theory. *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.*, 15, 403-416.

Vrentas, J.S. y Duda, J.L. (1977b). Diffusion in polymer-solvent systems. II. A predictive theory for the dependence of diffusion coefficients on temperature, concentration and molecular weight. *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.*, 15, 417-439.

Vrentas, J.S., Liu, H.T. y Duda, J.L. (1980a). Effect of solvent size on diffusion in polymer-solvent systems. *J. Appl. Polym. Sci.*, 25, 1793-1797.

Vrentas, J.S., Liu, H.T. y Duda, J.L. (1980b). Estimation of diffusion coefficients for trace amount of solvents in glassy and molten polymers. *J. Appl. Polym. Sci.*, 25, 1297-1310.

Vrentas, J.S. y Vrentas, C.M. (1998). Predictive methods for self-diffusion and mutual diffusion coefficients in polymer-solvent systems. *Eur. Polym. J.*, 34(5/6), 797-803.

Vrentas, J.S. y Vrentas, C.M. (2003). Evaluation of the free-volume theory of diffusion. *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.*, 41, 501-507.

Waggoner, R.A., Blum, F.D. y MacElroy, J.M.D. (1993). Dependence of the solvent diffusion coefficient on concentration in polymer solutions. *Macromolecules*, 26, 6841-6848.

Ware, G.W. (1883). *Pesticides. Theory and application*. San Francisco: Freeman.

Williams, M.L., Landel, R.F. y Ferry, J.D. (1955). The temperature dependence of relaxation mechanisms in amorphous polymers and othe glass-forming liquids. *J. Appl. Polym. Sci.*, 77, 3701-3707.

Zielinski, J.M. y Duda, J.L. (1992). Predicting polymer-solvent diffusion coefficients using free-volume theory. *AIChE J.*, 38(3), 405-415.



ANEXO 1

SOLUCIÓN DEL MODELO DE TRANSFERENCIA DE MASA POR COLOCACIÓN ORTOGONAL

Se considera el sistema representado esquemáticamente en la figura 3.1. De acuerdo con lo expuesto en la Sección 3.3, el modelo fenomenológico que describe la liberación de un principio activo desde una matriz polimérica, en las condiciones físicas especificadas, es:

es:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial z} \left(D(C) \frac{\partial C}{\partial z} \right) \quad [A.1]$$

Condición inicial:

$$C(z, t = 0) = C_i(z) = C_i \quad [16]$$

Primera condición de contorno:

$$\left. \frac{\partial C}{\partial z} \right|_{z=0} = 0 \quad [17]$$

Segunda condición de contorno:

$$C(z = L, t) = C_L(t) = 0 \quad [18]$$

Se introduce el siguiente cambio de variables:

$$x = \frac{z}{L}$$

$$y = \frac{C(z,t)}{C_i}$$

[A.2]

con el cual, el modelo fenomenológico en estudio queda como:

$$\frac{\partial y}{\partial t} = \frac{1}{L^2} \frac{\partial}{\partial x} \left(D(y) \frac{\partial y}{\partial x} \right)$$

[A.3]

Condición inicial:

$$y(x,0) = 1$$

Primera condición de contorno:

$$\left. \frac{\partial y}{\partial x} \right|_{x=0} = 0$$

Segunda condición de contorno:

$$y(1,t) = 0$$

A un tiempo t determinado, se consideran los siguientes $n+2$ pares de valores de la función $y(x,t)$:

$$(x_i, y_i), \quad i = \overline{0, n+1}$$

donde:

$$y_i = y_i(t) = y(x_i, t)$$

En particular, a tiempo $t = 0$, se reescribe la condición inicial como:

$$y_i(0) = 1, \quad i = \overline{0, n+1} \quad [\text{C.I.}]$$

y la segunda condición de contorno queda como:

$$y_{n+1}(t) = 0, \quad \forall t \quad [\text{C.C.2}]$$

Los pares de valores (x_i, y_i) , $i = \overline{0, n+1}$, pueden ser interpolados por la siguiente función polinomial de orden $n+1$:

$$P_{n+1}(x, t) = \sum_{i=0}^{n+1} \ell_i(x) y_i(t) \quad [\text{A.4}]$$

donde:

$$\ell_i(x) = \frac{\prod_{k=0, k \neq i}^{n+1} (x - x_k)}{\prod_{k=0, k \neq i}^{n+1} (x_i - x_k)}, \quad i = \overline{0, n+1}$$

son polinomios de interpolación de Lagrange de orden $n+1$. De esta manera:

$$y(x, t) \approx P_{n+1}(x, t)$$

La función polinomial [A.4] es exacta en los puntos de interpolación; es decir:

$$P_{n+1}(x_i, t) = y_i(t)$$

Se tiene que:

$$P'_{n+1}(x_i, t) = \sum_{j=0}^{n+1} A_{ij} y_j(t)$$

donde:

$$A_{ij} = \ell'_j(x_i)$$

[A.5]

Y además:

$$P''_{n+1}(x_i, t) = \sum_{j=0}^{n+1} B_{ij} y_j(t)$$



donde:

$$B_{ij} = \ell''_j(x_i)$$

[A.6]

Luego, es posible realizar las siguientes aproximaciones:

$$\frac{\partial y}{\partial x} \approx \sum_{i=0}^{n+1} \ell'_i(x) y_i(t)$$

[A.7]

$$\frac{\partial y}{\partial t} \approx \sum_{i=0}^{n+1} \ell_i(x) \frac{dy_i}{dt} \quad [\text{A.8}]$$

Evaluando la Ecuación [A.7] en $x = 0$, se tiene:

$$\left. \frac{\partial y}{\partial x} \right|_{x=0} \approx \left[\sum_{i=0}^{n+1} \ell'_i(x) y_i(t) \right]_{x=0} = 0$$

la cual, según la Ecuación [A.5], queda:

$$\sum_{i=0}^{n+1} A_{0i} y_i(t) = 0$$

de donde se obtiene como primera condición de contorno:

$$y_0(t) = \frac{-\sum_{i=1}^{n+1} A_{0i} y_i(t)}{A_{00}} \quad [\text{C.C.1}]$$

Considerando que $D = D(y)$:

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(D(y) \frac{\partial y}{\partial x} \right) \approx \frac{\partial}{\partial x} \left[D(y) \sum_{i=0}^{n+1} \ell'_i(x) y_i(t) \right] = D(y) \sum_{i=0}^{n+1} \ell''_i(x) y_i(t) + \frac{dD}{dy} \left[\sum_{i=0}^{n+1} \ell'_i(x) y_i(t) \right]^2$$

[A.9]

El residuo de orden $n + 1$ que se obtiene al reemplazar las Ecuaciones [A.8] y [A.9] en el modelo [A.3] es:

$$R_{n+1}(x, t) = \sum_{i=0}^{n+1} \ell_i(x) \frac{dy_i}{dt} - \frac{D(y)}{L^2} \sum_{i=0}^{n+1} \ell_i''(x) y_i(t) - \frac{1}{L^2} \frac{dD}{dy} \left[\sum_{i=0}^{n+1} \ell_i'(x) y_i(t) \right]^2 \quad [\text{A.10}]$$

Igualando a cero el residuo en los puntos de colocación interiores, se tiene:

$$R_{n+1}(x_i, t) = 0, \quad i = \overline{1, n} \quad [\text{A.11}]$$

Reemplazando [A.5], [A.6] y [A.11] en [A.10], y resolviendo para la derivada temporal, se tiene finalmente:

$$\frac{dy_i}{dt} = \frac{D(y_i)}{L^2} \sum_{j=0}^{n+1} B_{ij} y_j(t) + \frac{1}{L^2} \frac{dD}{dy} \Big|_{y=y_i} \left[\sum_{j=0}^{n+1} A_{ij} y_j(t) \right]^2 \quad [\text{A.12}]$$

La solución del sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias [A.12] es la solución del modelo [A.3] en los puntos de colocación $x_i, i = \overline{1, n}$.

Dada la función $D = D(y)$, el sistema [A.12] puede ser resuelto para encontrar el valor de la función en los puntos de colocación, $y_i(t), i = \overline{1, n}$, a partir de la condición inicial [C.I.], y considerando las condiciones de contorno [C.C.1] y [C.C.2].

Esta solución puede obtenerse numéricamente mediante, por ejemplo, un método de Runge-Kutta.

Los valores de la derivada dD/dy en el sistema [A.12] pueden ser calculados también en forma numérica.

ANEXO 2
CURVAS TERMOGRAVIMÉTRICAS



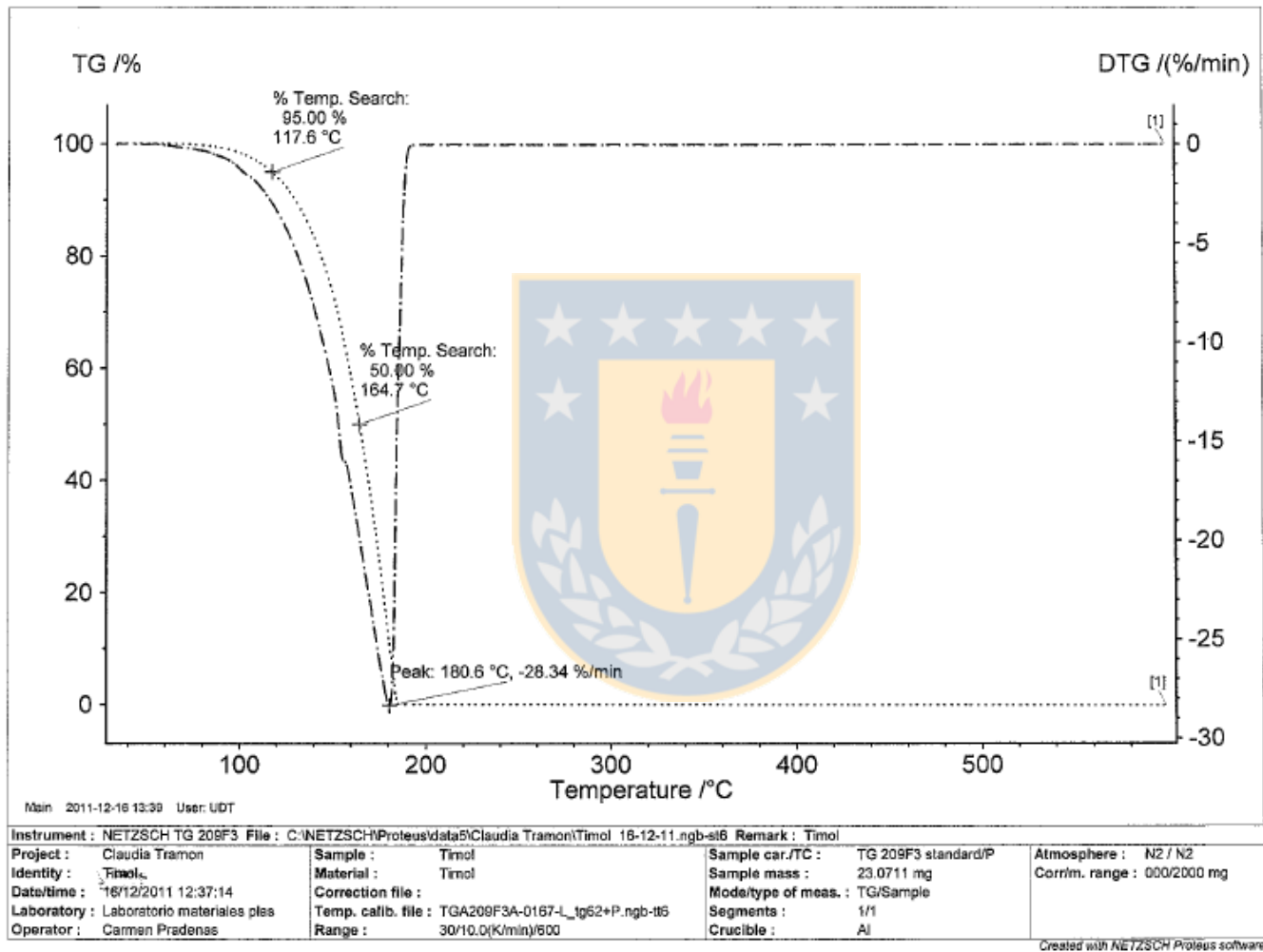


Figura 7. Curvas termogravimétricas para el principio activo timol.

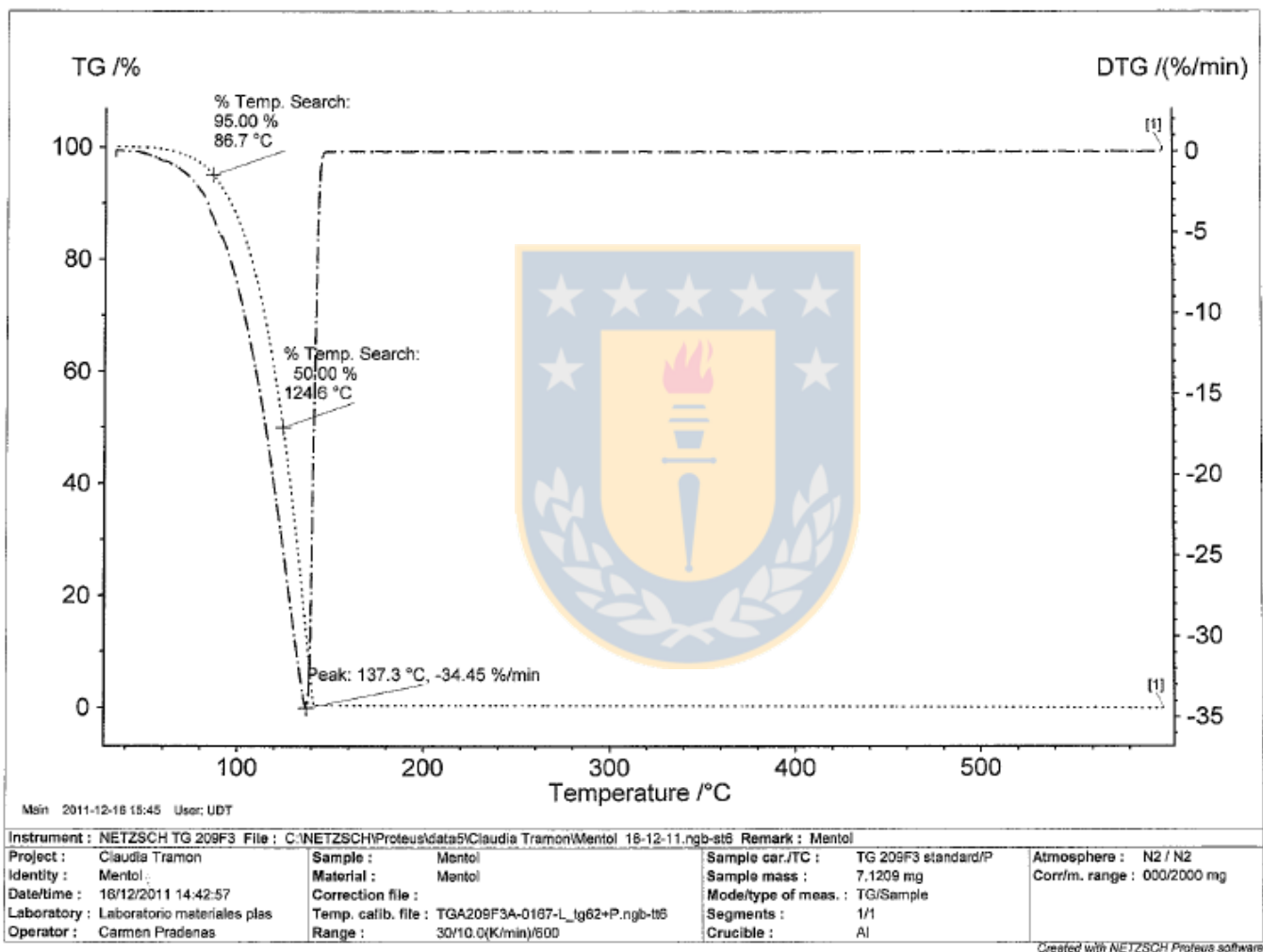


Figura 8. Curvas termogravimétricas para el principio activo mentol.

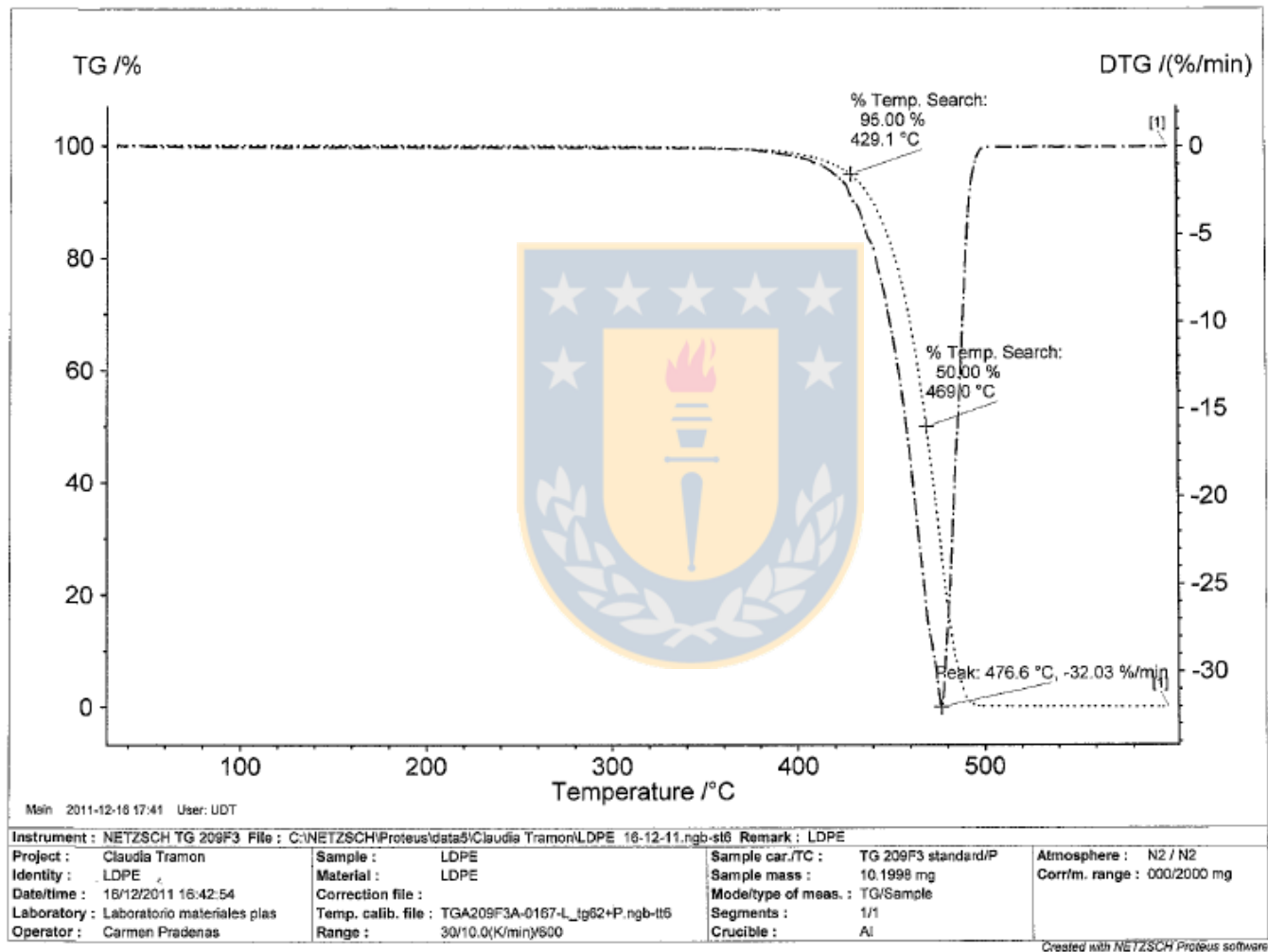


Figura 9. Curvas termogravimétricas para LDPE.

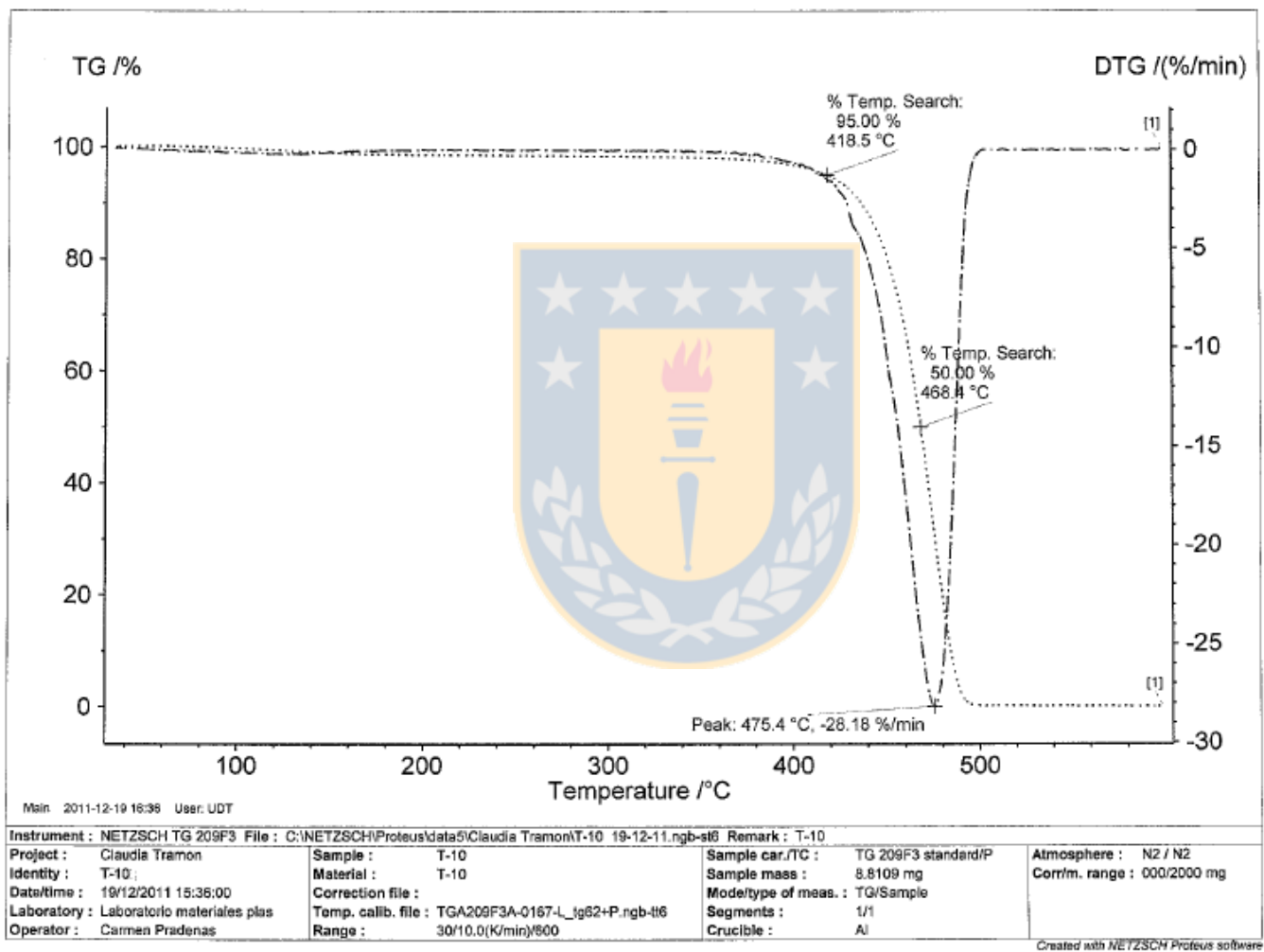


Figura 10. Curvas termogravimétricas para una mezcla timol (10% p/p)/LDPE.

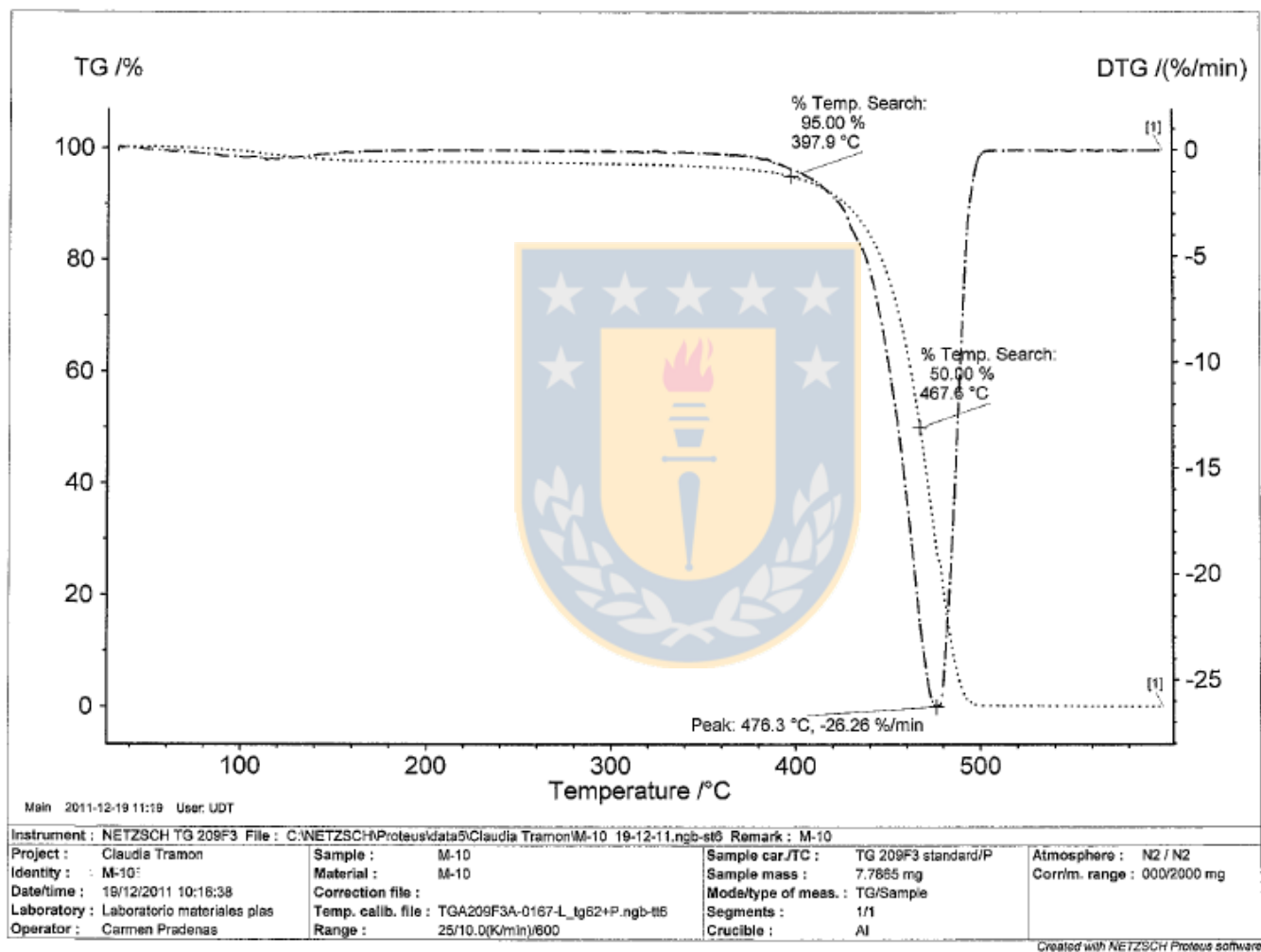


Figura 11. Curvas termogravimétricas para una mezcla mentol (10% p/p)/LDPE.