

IN VITRO MODELLUNTERSUCHUNGEN ZUR HERSTELLUNG VON GRANULATEN MIT GEREGELTER WIRKUNGSDAUER

Von

E. BÉKEFI, J. BOZZAY, G. ÉKES, E. GREGA*, I. RUSZNÁK und A. TÖRÖK

Lehrstuhl für Technologie der Organischen Chemie, Technische Universität, Budapest
Eingegangen am 1. September 1978.

An die in den Boden eingebrachten Pflanzenschutzmittel werden auch Umweltschutz- und Wirtschaftlichkeitsansprüche gestellt. Der Umweltschutz erfordert, daß wo möglich wenig Pestizid in den Boden gelangt und sich dort so schnell wie möglich in ein ungefährliches Metabolit auflöst; die Wirtschaftlichkeit im weiten Sinne erfordert aber daß das Mittel eine möglichst billige, durch einmaligen Einsatz hinreichend lange Zeit wirksame Konzentration gewährleiste.

Die sich oft widersprechenden Ansprüche des Umweltschutzes und der Wirtschaftlichkeit könnten nur durch gut gewählte Wirkstoffe und durch Produkte mit biologisch optimaler Wirkung befriedigt werden. In diesem Sinne kann das Produkt als optimal betrachtet werden, das ohne Gefährdung der Umwelt mit der wenigsten Wirkstoffmenge, bis zur gewünschten Zeit eine gezielte biologische Wirkung gewährleistet.

Es ist offenbar, daß ein Produkt mit solcher optimalen Wirkung ohne die biologischen Eigenschaften und das weitere Schicksal des Wirkstoffes nach der Anwendung zu kennen nicht hergestellt werden kann.

Wie bekannt, wird das Schicksal der Pflanzenschutzmittel in dem Boden durch viele sich miteinander parallel abspielende und aufeinanderfolgende Prozesse (z. B.: Herauslösen, Adsorption, Zersetzung, Verdampfen usw.) beeinflußt. Die wichtigsten Prozesse werden im Blockschema 1 vorgestellt. Die im Schema aufgezeigten einzelnen Prozesse können auch zusammengesetzt sein, so z. B. kann sich der Zerfall durch Einwirkung von mikrobiologischen und anderen Faktoren auch in mehreren Richtungen abspielen (Abb. 1).

Als Ergebnis dieser komplizierten und komplexen Prozesse ändert sich die aktive Konzentration des Wirkstoffes im Boden, was oft unmittelbar mit der Wirkungskdauer zusammenhängt.

Die planmäßige Herstellung der optimalen Form mit der erwarteten Wirkung würde die Kenntnis und Modellierung jener Prozesse und den

* Nordungarische Chemiewerke, Sajóbáony

Einflußfaktoren erfordern, die den in den Boden eingebrachten Wirkstoff berühren können und von denen der Verlauf der aktiven Konzentration abhängt. Es ist aber fast unmöglich, diese durch zahlreiche Faktoren beeinflussten Prozesse kinetisch wirklichkeitstreu zu beschreiben, auf mathematischem Wege zu modellieren, ganz abgesehen davon, daß man auch im Falle einer Annäherungsmodellierung zu einem so komplizierten Zusammen-

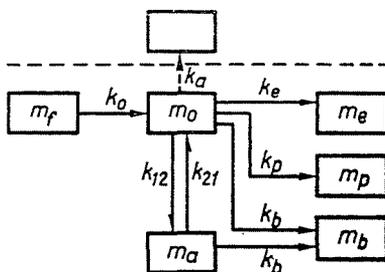


Abb. 1. Blockschema der den Weg der in Boden eingebrachten Pflanzenschutzmittel beeinflussenden Hauptprozesse. m_f in den Boden gelangter modifizierter Wirkstoff, m_0 in Lösung gehender Wirkstoff, m_e versickerender Wirkstoff, m_p verdunstender Wirkstoff, m_b zerfallender Wirkstoff, m_a adsorbierter Wirkstoff, k_0 Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung des Herauslösens, k_e Geschwindigkeitskonstante des Versickers, k_p Geschwindigkeitskonstante des Verdunstens, k_b Geschwindigkeitskonstante des Zerfalls, k_{12} Geschwindigkeitskonstante der reversiblen Adsorption, k_{21} Geschwindigkeitskonstante der reversiblen Desorption, k_a Geschwindigkeitskonstante des Übergangs aus dem Boden in den lebenden Organismus

hang kommt, der zur Analyse nicht angewendet werden könnte. Darum scheint es wahrscheinlich, daß ein pestizidkinetisches Modell nur mit gewissen Vernachlässigungen angefertigt werden kann.

Für die nur informative, qualitative Analyse der das Schicksal des Wirkstoffes beeinflussenden Faktoren wurde ein einfaches kinetisches Modell mit den folgenden Vereinfachungsbedingungen entwickelt:

1. Eine Wirkung wird durch den Wirkstoff in der Lösung nur ausgeübt, wenn die Menge des gelösten Stoffes irgendeinen Mindestwert erreicht.
2. Die Mengenänderungen spiegelnden Prozesse spielen sich in einem gleichen Volumen V ab, die Menge des Lösungsmittels (Bodenlösung) ist gleichbleibend (Menge und Konzentration sind dadurch vertauschbar).
3. Einzelne Teilvorgänge spielen sich nach der Kinetik erster Ordnung ab.
4. Die die aktive Konzentration vermindernenden Prozesse werden durch einen einzigen Prozeß widerspiegelt.
5. Die Adsorption-Desorption ist vernachlässigbar.

Dieses außerordentlich vereinfachte, kinetische Modell setzt also im wesentlichen zwei grundsätzliche Prozesse voraus, und zwar einen die Wirkstoffkonzentration des Bodens nach der Kinetik erster Ordnung erhöhenden und einen — sich ebenfalls nach der Kinetik erster Ordnung abspielenden — konzentrationsmindernden Prozeß. Das Inlösunggehen des in fester Form

und in einer Menge M_K eingebrachten Pflanzenschutzmittels und sein in aktive Form Gelangen, wurde nach der Analogie der Auflösung behandelt. Es wurde in Betracht gezogen, daß die Geschwindigkeit der Herauslösung der Differenz zwischen der Sättigungsmenge des Wirkstoffes M_0 und der in der untersuchten Bodenlösung immer anwesenden aktuellen Menge m_p proportional ist, m_p ist aber gleich der Differenz des in der Zeit gelösten Materials m_0 und des abgegangenen Materials m_t .

Die Zunahme der Wirkstoffmenge in der Lösung wird durch die Differentialgleichung (1) beschrieben.

$$\frac{dm_0}{dt} = k_0 [M_0 - (m_0 - m_t)] \quad (1)$$

Dabei sind:

- k_0 die Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung des Inlösungsgehens,
- M_0 Sättigungsmenge des Wirkstoffes,
- m_0 die bis zur Zeit t in Lösung gegangene Wirkstoffmenge,
- m_t die bis zur Zeit t_0 aus der Lösung ausgetretene Wirkstoffmenge,
- t die Zeit.

Die Geschwindigkeit der Verminderung ist — nach unserer Annahme — der aktuellen Menge des in der Bodenlösung anwesenden Wirkstoffes proportional.

Der die Wirkstoffkonzentration vermindernde Bruttoprozeß wird durch die Differentialgleichung (2) beschrieben:

$$\frac{dm_t}{dt} = k_A (m_0 - m_t) \quad (2)$$

k = Brutto-Geschwindigkeitskonstante der sich nach der Kinetik erster Ordnung abspielenden Verminderungsprozesse.

Die Menge $m_p(t)$ des Wirkstoffes in dem untersuchtem Volumen V im Zeitpunkt t kann durch den Zusammenhang (3) beschrieben werden:

$$m_p^p(t) = m_0(t) - m_t(t) \quad (3)$$

$m_0 = 0$ und $m_t = 0$ wenn $t = 0$, mit Grenzbedingungen für die aktuelle Konzentration m_p ,

$m_t = 0$ den Zusammenhang (4) angibt.

$$m_p = \left[\frac{k_0^2 + k_A k_0}{(k_A + k_0)^2} M_0 \right] [1 - e^{-(k_A + k_0)t}] \quad (4)$$

Wenn die gesamte Menge des in das untersuchte Volumenelement V in der Zeit $t = 0$ beförderten geformten Wirkstoffes M_K ist, so ist es offensichtlich, daß der Zusammenhang (4) den Prozeß nur solange beschreiben kann, bis sich der Anfangsdosiswert von M_K nicht auf 0 mindert, daß heißt $m_p = M_K$.

Der dazugehörige t_K Wert ist derjenige Zeitpunkt, bis zu dem das Herauslösen des Wirkstoffes dauert. Dementsprechend kann sich der erste Abschnitt der kinetischen Kurve, der die zeitliche Veränderung der aktiven Menge des Wirkstoffes in dem Boden ausdrückt, von $t = 0$ nur bis zu dem Zeitpunkt $t = t_K$ erstrecken.

Nachdem der Wirkstoff in dem Boden nach dem Zeitpunkt t_K wegen des Verbrauches der Gesamtmenge M_K keinen Nachschub erhält, sinkt die in dem Boden in dem Zeitpunkt t_K vorhandene Materialmenge $M_{p(t_K)}$ in dem zweiten Abschnitt mit der Geschwindigkeit k_A gemäß der Funktion (5) auf Null.

$$m_p = M_{pk} \cdot e^{-k_A t_x} \quad (5)$$

wobei $t_x = t - t_k$.

Wenn angenommen wird, daß für die Wirkung das Vorhandensein einer Menge $M_{p0} = A$ notwendig ist, so ist es offenbar, daß die Wirkungs-dauer Δt dem Intervall zwischen den Zeitpunkten t_1 und t_2 gleich ist, das in der aus dem ansteigenden und dem abfallenden Abschnitt I und II gebil-deteten Brutto-Funktionskurve m_p den Wert m_{p0} schneidet.

Die Grundkurve, die die Erklärung der Bezeichnungen und die zeitliche Änderung der aktiven Wirkstoffmenge beschreibt, ist in Abb. 2 dargestellt.

Aus den besprochenen Zusammenhängen können nach entsprechender Umänderung allgemeingültige Folgerungen gezogen werden. Bei den Umän-derungen wurde der Wert der Auslösungskonstante k_0 auf den Wert der

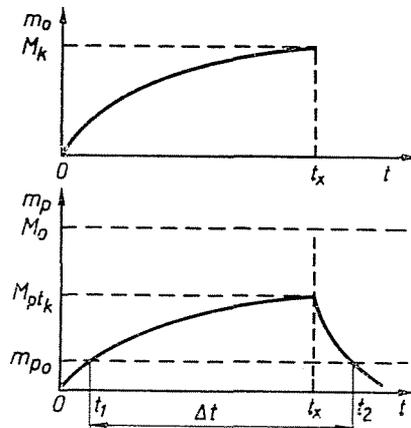


Abb. 2. Die zeitliche Änderung der aktiven Wirkstoffmenge beschreibende theoretische Kurven: m_0 in Lösung gehende Wirkstoffmenge, m_p Wirkstoffmenge in der Lösung zum Zeitpunkt t M_0 Sättigungsmenge des Wirkstoffes, M_k Anfangsdosis, m_{p0} wirksame Dosis, Δt Wirkungs-dauer, $M_{p(t_x)}$ bis zum Zeitpunkt t_x in Lösung gehende Wirkstoffmenge, t_1 Zeitpunkt des Erreichens von m_{p0} im Laufe der Auslösung, t_2 Zeitpunkt des Erreichens von m_{p0} im Laufe des Sinkens

jeweiligen Verminderungskonstante k_A bezogen, also nach Formel (6).

$$\frac{k_0}{k_A} = \alpha \quad (6)$$

Statt der Zeit t wurde weiterhin die durch den Zusammenhang $\beta = k_A \cdot t$ nach (6) definierte dimensionslose unabhängige Veränderliche eingeführt.

Nach Umänderung der Zusammenhänge wurde auf der Rechenanlage bei willkürlich gewählten M_K , α - und M_0 -Werten der Verlauf der Wirkungs-dauer untersucht. Das wichtigste Ergebnis der Untersuchung war, daß bei gleicher Dosis M_K und gleicher Löslichkeit M_0 die maximale Wirkungs-dauer durch ein einziges Verhältnis, $\alpha = k_0/k_A$ erhalten werden kann.

Vorausgeschickt, daß k_A eine Funktion zahlreicher Faktoren ist, scheint die prinzipielle Folgerung an Hand der Analyse des kinetischen Modells nicht unreaell zu sein, daß bei einer Anfangsdosis M_K durch entsprechende Änderung des Verhältnisses k_0/k_A die Wirkungs-dauer zwischen bestimmten Grenzen zweckmäßig beeinflußt werden kann. Wenn also die durch die Konstante k_0 gekennzeichnete Geschwindigkeit der Wirkstoffzugabe nach einer gegebenen Formel von dem jeweiligen Wert von k_A abhängig, planmäßig geregelt werden kann, so wird im Prinzip die Verlängerung der Wirkungs-dauer bei Verbrauch von weniger Wirkstoff ermöglicht, z. B. kann ein aus der Sicht des Umweltschutzes geeignetes, sich verhältnismäßig schnell zersetzendes Produkt also ein Wirkstoff mit großem k_A -Wert ein Lager („Depot“) bilden, aus dem die mit der Geschwindigkeit k_0 hinausgelangende Wirkstoff-menge die in dem Boden zersetzte kompensiert, und sich dadurch eine längere Wirkungs-dauer ergibt.

Für die Verwirklichung einer regelbaren Zuführung des Wirkstoffes erschien das Granulat geeignet zu sein.

Es wird angenommen, daß die Herauslösung eines in irgendeinem Träger eingebetteten Wirkstoffes durch die systematische Veränderung der Zusammensetzung des Trägers beeinflußt werden kann.

Es wurde versucht, die Austrittsgeschwindigkeit des Wirkstoffes folgendermaßen zu regeln:

1. Es wurden fallweise organische und ein anorganisches Gerüst— Trägermaterial von verschiedener Qualität und in verschiedener Menge angewendet.
2. Die Bindemittelmenge wurde geändert.
3. Zu einzelnen Granulaten wurde in veränderlichen Mengen von 0 bis 2% oberflächenaktiver Stoff gegeben.

Es wurde die Herauslösung von 2-Chlor-N-Isopropylazetanilid (Propa-Chlor) in vitro aus von uns hergestellten Granulaten mit gleicher Wirkstoffkonzentration, aber von veränderlicher Zusammensetzung untersucht.

Die Untersuchung wurde an Fraktionen gleicher Korngröße des aus berechneter Menge Wirkstoff, Gerüstmaterial und Bindemittel bestehenden, in einzelnen Fällen auch ein Tensid enthaltenden Granulates, in destilliertem Wasser bei 20 °C durchgeführt.

Die Konzentrationsänderung wurde durch gaschromatographische Analyse des benzolischen Extraktres der durch Lösemittelaustausch gewonnenen Probe maximal bis zu 20 Tagen verfolgt. Aus den gemessenen Kon-

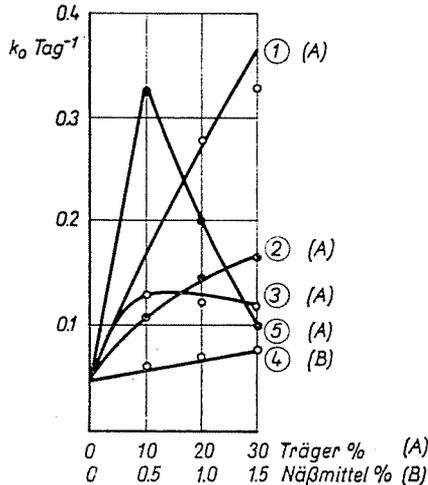


Abb. 3. Die Änderung der Auslösekonstante als Funktion der Zusammensetzung k_0 Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung Auslösung, 1. Kurve: angewandtes Gerüstmaterial Kiesel, 2. Kurve: angewandtes Gerüstmaterial Bentonit, 3. Kurve: angewandtes Gerüstmaterial Zellulose, 4. Kurve: tensidhaltige Granulate, 5. Kurve: angewandtes Gerüstmaterial Talkum

zentrationenwerten wurde auf der Rechenanlage die Geschwindigkeitskonstante k_0 der sich mit guter Annäherung nach der Kinetik erster Ordnung abspielenden Herauslösung berechnet. Der Verlauf der Geschwindigkeitskonstante k_0 der Wirkstoffabgabe von 20% Propachlor enthaltenden Granulater ist in Abhängigkeit von einigen Zusammensetzungen in Abb. 3 als Beispiel dargestellt.

Durch Auswertung der Untersuchungsergebnisse läßt sich feststellen, daß durch die zunehmende Menge des Gerüstmaterials der Wert der Geschwindigkeitskonstante k_0 von der Qualität abhängig geändert wird. Es ist auch feststellbar, daß die Anwesenheit entsprechender Tenside in dem Granulat bei sonst gleicher Zusammensetzung, den Wert von k_0 erhöht. Das hängt mit der Änderung des Feuchtwerdens des Produktes zusammen.

Nach den Ergebnissen unserer Modelluntersuchungen kann die Geschwindigkeit der Wirkstoffabgabe durch die Änderung der Qualität der Zusatzmittel und ihres Verhältnisses zueinander unter in vitro Bedingungen wesentlich beeinflusst werden. Es soll betont werden, daß die außerordentlich

vereinfachten Untersuchungsverhältnisse, obwohl sie von den, das Schicksal der Pflanzenschutzmittel im Boden beeinflussenden, komplizierten Bedingungen abweichen, über die reellen Tendenzen dennoch nützliche Informationen geben können.

Auch die Ergebnisse der biologischen Testuntersuchungen mit den von uns hergestellten Granulaten scheinen diese Feststellung und die Realität der aus dem mathematischen Modell gezogenen prinzipiellen Folgerungen zu bestätigen. Nach diesen Untersuchungen kann die Wirkungsdauer des unter Anwendung eines Gerüstmaterials geeigneter Qualität und Menge hergestellten Granulates nahezu das Doppelte eines die gleiche Wirkstoffmenge enthaltenden befeuchtbaren Pulvers erreichen.

Für die Herstellung von Produkten, die den Einsatz des Wirkstoffes mit konstanter Geschwindigkeit sichern, sind auch viele andere, von den hier beschriebenen abweichende Methoden möglich.

Wir meinen, daß die verschiedene Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen in veränderlicher Dosis enthaltenden, die Wirkstoffabgabe mit regelbarer Geschwindigkeit gewährleistenden Produkte eine vielversprechende Möglichkeit des planmäßigen, umweltfreundlichen chemischen Pflanzenschutzes darstellen.

Zusammenfassung

Die Verfasser haben mit der Prüfung des mathematischen Modells bestätigt daß die Wirkungsdauer des Pflanzenschutzmittelgranulates mit der Geschwindigkeit der Wirkstoffabgabe planmäßig reguliert werden kann. Sie haben mit in vitro Untersuchungen bestätigt, daß die Geschwindigkeit der Wirkstoffabgabe des Produktes mit der planmäßigen Änderung der Granulatzusammensetzung zwischen bestimmten Grenzen geregelt werden kann.

Prof. István RUSZNÁK	}	H-1521 Budapest
Elemér BÉKEFI		
Dr. József BOZZAY		
Gabrielle ÉKES		
Erzsébet GREGA		
Dr. Anna TÖRÖK		