

УДК – 631.841

Березненко Н.М., Лепешкина М.И.

**ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЕСТИЦИДНЫХ ФОРМУЛЯЦИЙ
С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ДЕЙСТВУЮЩЕГО
ВЕЩЕСТВА**

Киевский национальный университет технологий и дизайна

ул. Немировича-Данченко 2, 01011

Bereznenko N, Lepeshkina M

**PROSPECTS OF USAGE PESTICIDES WITH CONTROLLED RELEASE
FORMULATION OF THE ACTIVE SUBSTANCE**

Kiev National University of Technology and Design

st. Nemirovich-Danchenko, 2, 01011

Аннотация: В статье рассмотрены вопросы создания и использования новых препаративных форм с контролируемым высвобождением действующих веществ. Показана приоритетность создания новых препаративных форм способных снизить не благоприятное влияние пестицидов на нецелевые объекты окружающей среды. В статье приведены примеры использования новых формуляций на основе биodeградируемых полимеров. Рассмотрены формы применения наноматериалов в виде наносфер, нанокансул и мицел. Освещены вопросы связанные с физическими и химическими методами производства формуляций с контролируемыми сроками высвобождения действующих веществ. Показано что коэффициент высвобождения определяется взаимодействием между носителем и веществом. Тип формуляций так же влияет на высвобождение. В статье рассматриваются вопросы применения действующих веществ пестицидов в полимерных формуляциях. Показана высокая активность и длительное, равномерное

поступление действующего вещества в окружающую среду. Применение инкапсулированных пестицидов позволяет более точно создать эффективные биологические концентрации и предотвращать накопление стойких органических загрязнителей в различных объектах окружающей среды.

Ключевые слова: Пестициды, препаративная форма, формуляция, полимер, биополимер, микрогранулы, производство ФКВ, окружающая среда, инсектицид.

Abstract: The article describes the creation and use of new formulations with controlled release of active substances. It is shown that the priority of the creation of new forms of preparation can not reduce the beneficial effects of pesticides on non-target objects from the environment. The article gives examples of the use of new formulations based on biodegradable polymers. Consider the form of application of nanomaterials in the form of nanospheres, nanoparticulates and mycelium. The questions related to the physical and chemical methods of production formulations with controlled release of active substances terms. It is shown that the release rate determined by the interaction between the carrier and the agent. Type formulations also affect the release. This article discusses the use of active substances of pesticides in polymer formulations. The high activity and prolonged, uniform delivery of active substances into the environment was shown. The use of encapsulated pesticides can more accurately create effective biological concentration and prevent the accumulation of persistent organic pollutants in various environmental objects.

Keywords: Pesticides formulation, formulation, polymer, biopolymer microparticulates production PCF, environment, insecticide.

Вступление: Защита выращенного урожая от вредителей и болезней является основой повышения продуктивности сельскохозяйственного производства. Потери урожая основных с/х культур в Украине измеряются в млн. тонн.

Но, как показывают расчеты, без применения ХСЗР (химических средств защиты растений) урожай может погибнуть полностью.

Основой защиты растений от вредителей, болезней и сорняков остаются пестициды (инсектициды, фунгициды, гербициды).

Опасность пестицидов для людей и окружающей среды определяется их особенностями:

1. Неизбежность многократного применения
2. Высокая биологическая активность, сознательно направленная на уничтожение живых объектов
3. Непредотвратимость циркуляции в биосфере
4. Возможность контакта широких слоев населения.

Развитие резистентности вредителей и сорных растений к применяемым пестицидам привели к многократному увеличению внесения пестицидов в сельском хозяйстве за счет увеличения кратности применения и норм расхода.

Основной текст: Пестицидные препараты в силу химических особенностей и экономических причин применяются в сельском хозяйстве в виде препаративных форм (концентраты эмульсий, порошки, гранулы и т.д.).

В последнее время расходы на разработку новых препаративных форм пестицидов составили более 20 % в общей структуре затрат на производство пестицидов. Это связано не только с увеличением расходов и времени (до 10 лет) на синтез и изучение нового действующего вещества (д.в.), но главным образом тем, что при определении современного ассортимента пестицидных препаратов доминирующими становятся вопросы безопасности для человека и окружающей среды. Современные препаративные формы позволяют снизить неблагоприятное влияние пестицидов на нецелевые объекты и окружающую среду.

В связи с вышеизложенным наметился большой интерес к разработке новых композиций ХСЗР. Основными тенденциями в создании препаративных форм пестицидов являются

- переход от традиционных эмульгирующихся концентратов и концентратов эмульсии к текучим концентратам, что уменьшает пероральную и дермальную токсичность (в качестве дисперсионной среды используется вода).

- традиционные смачивающиеся порошки заменяются суспензионными концентратами и вододиспергирующимися гранулами (снижение токсичности для теплокровных и уменьшение раздражающих свойств, отсутствие пылеобразования, стабильная концентрация д.в., уменьшение опасности для операторов).

- переход от однокомпонентных к многокомпонентным препаративным формам (суспензионным концентратам, суспензиям, суспензиям).

Известно, что в форме суспензий эффективность пестицидов увеличивается на 10 -15% по сравнению с другими препаративными формами. Суспензии удобны в обращении и не требуют бакового смешивания. Отсутствие органического растворителя в составе позволяет снизить токсичность и раздражающие свойства препаратов.

Однако наиболее важной тенденцией последних лет является увеличение количества рецептов с контролируемым высвобождением действующего вещества,

Формуляции с контролируемым высвобождением (ФКВ) представляют собой препаративную форму содержащую действующее вещество и инертный материал. Главная цель применения такой системы-управление биодоступностью действующего вещества после применения [20]. Эти формуляции могут применяться как для питания растений так и их защиты. В первом случае они используются для доставки минеральных удобрений [21,22], во втором для реализации эффектов защиты культуры [24,25,26]. ФКВ также используются для комбинированных форм несовместимых д.в. [27,28].

Первые коммерческие формуляции на основе микрокапсул появились в 70-е годы [30]. Особенно успешно они использовались в фармакологии [31-33]. Применение ФКВ в сельском хозяйстве не только повышает эффективность пестицидов, но и предотвращает возможные негативные эффекты пестицидов на человека и окружающую среду.

Перспективным направлением является использование дешевых биополимеров (биodeградебельных, не дающих при разложении токсичных полупродуктов).

Использование биodeградебельных полимеров решит проблемы связанные с применением в формуляциях опасных продуктов нефтепереработки (Нефрасы, Сольвессо и т.д.).

В табл. 1. Приведены примеры новых формуляций с различными д.в.

Таблица 1

Некоторые формуляции пестицидов с использованием полимеров

Полимер	Действующее вещество	Наноматериал	Ссылка
Лигнин-полиэтилен гликоль этилцеллюлоза	имидаклоприд	капсулы	[67]
Полиэтилен гликол	β -цифлутрин	капсулы	[68]
Хитозан	этофенпрокс	капсулы	[69]
Полиэтилен	пиперонил бутоксид и дельтаметрин	капсулы	[70]
Акриловой кислоты бутил акрилат	интраконазол	капсулы	[72]
Карбоксиметилцеллюлоза	карбарил	капсулы	[73]
Альгинат-глутаральдегид	масло семян нима	капсулы	[74]
Полиамид	феромоны	волокна	[76]
N-(октадеканол-1-глицидиловый эфир)-O-сульфат Хитозан-октадеканол глицидиловый эфир	ротенон	мицеллы	[33]
Диметилловый эфир полиэтиленгликоля	карбофуран	мицеллы	[80]
Карбоксиметил хитозан рицинолевая кислота	азадирахтин	частицы	[34]
Глицерилловый эфир жирных кислот	карбарил	сферы	[15]
Поли(метил метакрилат)- поли(этиленгликоль) Поливинил пирролидон	карбофуран	суспензия	[15]

Наряду с биополимерами в ФКВ широко используются наночастицы.

Наиболее популярной формой применения наноматериалов в ФКВ являются:

1. Наносферы – действующее вещество гомогенно распределено в полимерном материале.
2. Нанокapsулы – действующее вещество концентрируется возле центра ядра.
3. Наногели – гидрофильные полимеры которые могут адсорбировать большие объемы водных растворов д.в.
4. Мицеллы – образования формируемые в водных растворах молекулами содержащими гидрофобные и гидрофильные участки.

Также широко применяются в ФКВ дендримеры, нанопорошки и нанотрубки [42,43,45,46].

Методы производства ФКВ можно условно разделить на физические и химические [20].

Химические методы основаны на химической связи (обычно ковалентной) между д.в. и покрывающей матрицей (полимером). Связь может быть с главной полимерной цепью или боковой. В первом случае формируется пропестицид проявляющий свой механизм действия только после высвобождения. Во втором случае д.в. связывается с мономером и подвергается последующей полимеризации.

Физические методы можно также разделить на 2 категории. В первом случае производится смешение д.в. и полимера. Полимер за счет своих физико-химических свойств формирует внешнюю оболочку.

Во втором случае, полимерная цепь формирует мембрану изолирующую д.в. от воздействия окружающей среды. Наиболее разработанными являются техники микро- и наноинкапсуляции.

Физико-химические методы включают в себя :

- образование эмульсий - используется для системы из двух несмешивающихся жидких фаз (масло, вода). Действующее вещество

растворено в одной из фаз. Если масло является дисперсной фазой, эмульсия обозначается как М/В (масло/вода). Если дисперсная фаза вода – В/М (вода/масло).

- коацервация - процесс основан на уменьшении растворимости полимера. Добавление соли либо растворителя в водный раствор содержащий комплекс гидрофильного полимера – пестицида вызывает его преципитацию.

- испарение растворителя в эмульсии - первоначально необходимо получить эмульсию М/В или В/М. Наночастицы формируются после испарения растворителя которое происходит при комнатной температуре или при пониженном давлении.

Для производства ФКВ используются также кристаллизация эмульсий [48] и создание липосом [50].

- смежная полимеризация - в этой методике реакция полимеризации происходит на границе двух несмешивающихся жидкостей.

- молекулярное включение - методика используется для увеличения растворимости водонерастворимых веществ в водных растворах.

Физические методы.

- Экструзия - действующие вещества смешиваются с гидроколлоидом и после этого выдавливаются под давлением.

- сушка распылением - данная техника базируется на испарении растворителя при высокой температуре [51].

- сушка замораживанием - в противоположность сушке распылением используется низкая температура. Более известна как лиофилизация.

Вышеперечисленные методы широко используются для производства препаративных форм пестицидов с контролируемым высвобождением.

Механизм высвобождения д.в. пестицида из ФКВ изучается на протяжении последних 40 лет.

Высвобождение д.в. большей частью определяется химической природой формуляции. В различных полимерных наноматериалах контролируемое высвобождение происходит путем диффузии. Коэффициент высвобождения

определяется взаимодействием между носителем и действующим веществом. Более сильное взаимодействие будет проявляться в более низком коэффициенте высвобождения [53,54].

Полимерные наноматрицы, особенно те которые образуются карбоновыми кислотами и катионами металлов могут быть разрушены при контакте с водой [47]. Чем более гидрофобный полимер применяется в ФКВ тем более низкий уровень высвобождения д.в. будет наблюдаться.

При более высокой водорастворимости высвобождение д.в. будет быстрее.

Тип формуляции также влияет на коэффициент высвобождения. В системах с органическими растворителями (например ацетон) формуляция со временем становится вязкой и уровень высвобождения снижается.

Гранулированные препаративные формы вносятся непосредственно в почву и на высвобождение д.в. существенное влияние оказывает влажность почвы.

В других препаративных формах действующие вещества ковалентно связаны с полимерной матрицей. Для высвобождения д.в. химическая связь должна быть разорвана.

Это обычно происходит при гидролизе. Высвобождения таких д.в. зависит от силы химической связи, химических свойств обеих молекул, размера и структуры формируемой макромолекулы [3].

Д.в. не обязательно полностью высвобождается из ФКВ. Вот почему концентрация д.в. в ФКВ обычно выше чем в обычной препаративной форме.

Наиболее часто применяемыми в современном с/х являются наноэмульсии и препаративные формы содержащие макро и наночастицы.

Casanova и соавторы [1] изучал возможность использования никотиновой наноэмульсии содержащей кроме д.в. жирные кислоты (C10-C18) и сурфактанты. Наноэмульсия «масло в воде» имела средний размер частиц 100 нм. Эффективность формуляции оценивалась по критерию LD₅₀ для *Drosophila melanogaster*.

Авторами было показано, что эффективность препарата увеличивается с уменьшением длины цепи жирных кислот. Это может быть связано с увеличением содержания д.в. в формуляции.

Wang и соавторы [2] исследовали стабильность наноэмульсии β -циперметрина «масло в воде» с размером капель 30 нм.

В составе формуляции были использованы нейтральный сурфактант поли (оксиэтилен) лауриловый эфир и метил деканоат для инкапсуляции плохо растворимого β -циперметрина.

Результаты эксперимента показали, что растворимость инсектицида улучшилась. Стабильность изучалась при обработке стекла наноэмульсией и визуальном контроле с помощью поляризационного микроскопа.

После обработки не наблюдалось образования преципитата на стекле. При обработке коммерческой формуляцией β -циперметрина преципитат обнаруживается через 24 часа.

Системы с полимерной инкапсуляцией могут с успехом применяться в случае высокотоксичных пестицидов.

Greene и соавторы [4] использовали поли (n – алкил акрилаты) для создания температурно зависимых микрокапсул диазинона.

Действующее вещество активно высвобождалось в окружающую среду при температуре более 30°C (температура плавления полимера). Эксперименты проводились на вредителях *Diabrotica balteata* и *Diabrotica virgitera* при температуре 20° и 32°C.

Эффективность оценивали по LD₅₀ для экспериментальной и коммерческой формуляции. При низкой температуре коммерческая формуляция диазинона показала лучшую эффективность. При высокой температуре активность инкапсулированного инсектицида была значительно выше (90 %) .

Latheeff и соавторы [5] исследовали различные полимеры такие как поли (метил метакрилат), этил целлюлоза, поли (метилстирен) и ацетат/бутират целлюлозы для производства микрокапсул сульпрофоса.

Формуляция на основе этилцеллюлозы была единственной, которая показала хорошие результаты в борьбе с яйцами и гусеницами табачной листовертки почкоеда *Heliothis virescens*.

Для микроинкапсулированного цифлутрина Arthur и соавт. [6] показали высокую эффективность и длительность действия против рисового долгоносика *Sitophilus oryzae*.

В работе Quaglia и соавторы [7] исследована динамика высвобождения и мобильность карбарила из микросфер состоящих из смеси ди- и триглицеридных эфиров полиэтиленгликоля (Гелуцир 54/02). Динамика высвобождения зависела от содержания Гелуцира в микросфере. При его повышении высвобождение карбарила уменьшалось.

Показана меньшая вертикальная мобильность д.в. для опытной формы по сравнению с коммерческой. Сделан вывод о возможности использования опытной препаративной формы для предотвращения загрязнения грунтовых вод высокотоксичными пестицидами.

Серьезной проблемой для пестицидов является их чувствительность к влиянию факторов окружающей среды. Сао и соавторы [6] исследовали возможность создания микрокапсул ацетамиприда на основе крахмала из патоки и добавок мочевины и бората натрия. Показана большая устойчивость к температуре и УФ радиации экспериментальной формуляции по сравнению с коммерческой.

В сельском хозяйстве бывает необходимо и быстрое высвобождение д.в. из матрицы после применения. Работа выполненая Tsuda и соавторы [9,10] показала возможность создания «само взрывающихся» микрокапсул сохраняющих форму в водной суспензии, но легко распадающихся при испарении растворителя. Исследования были проведены на сферических полиуретановых микрокапсулах содержащих инсектицид пирипроксифен. В соответствии с проведенными экспериментами доказана корреляция между толщиной стенки микрокапсул и феноменом самовзрывания.

Применение инкапсулированных пестицидов позволяет более точно создать эффективные биологические концентрации и предотвращать накопление стойких органических загрязнителей в различных объектах окружающей среды.

Инкапсулированный имидаклоприд в смеси с натрия альгинат/хитозан показал выраженную остаточную активность против *Martianus dermestoides* [11].

В полевых экспериментах на сое [12] формуляция наноимидаклоприда предотвращала рассеивание и аккумуляцию д.в. на листьях сои и почве.

Наблюдалась также более выражена деградация имидаклоприда через 25 дней по сравнению с коммерческой формуляцией. Эффективные концентрации инсектицида достигались за меньшее время, что значительно увеличивало безопасность применения пестицида.

Микро и нанотехнологии с успехом применяются в рецептурировании микроорганизмов.

Например, Ramirez-Lepe и соавторы [13] исследовали Al-карбоксиметилцеллюлозные микрокапсулы содержащие комплекс эндотоксинов *Bacillus Thuringiensis*. Эндотоксин высокотоксичен для личиночных стадий некоторых moskitov и мух, могущих быть переносчиками малярии и лихорадки денге.

Как показали результаты данного эксперимента микрокапсуляция значительно увеличивает стойкость эндотоксина к УФ облучению.

В исходной форме эндотоксин при воздействии УФ излучения полностью утрачивал свою инсектицидную активность через 24 ч, в то время как для инкапсулированной формуляции (при тех же условиях) смертность личинок составляла 88 %.

Результаты других экспериментов, проведенных в лабораторных и полевых условиях показали для инкапсулированных формуляций усиления их инсектицидной активности, увеличение стойкости к различным факторам окружающей среды (осадки, УФ излучение) и удлинение остаточной

активности против вредителей в полевых опытах. Образцы в течение 12 месяцев сохраняли свою инсектицидную активность.

Наряду с традиционными действующими веществами пестицидов используемых в сельском хозяйстве широкое распространение в последнее время получили биопестициды полученные из растений. Однако при их рецептурировании возникают проблемы связанные с отсутствием температурной стойкости у этих веществ. Применение высокого давления при синтезе помогает решить эту проблему.

Так Varona и соавторы [14,15] разработали новый метод производства стабильных частиц содержащих масло лаванды используя полиэтиленгликоль 9000 или модифицированный Н – октенил сукцинатом крахмал в качестве оболочки.

Как показали результаты экспериментов количество выделяющегося масла было пропорционально начальной концентрации в препаративной форме.

Yang и соавторы [16] создали препаративную форму из наночастиц полиэтиленгликоля и масла чеснока.

Оценивали активность ФКВ против мучного жука *Tribolium castaneum*. Контрольный образец чесночного масла показал 11 % эффективность через 5 месяцев, инкапсулированная формуляция, в тех же условиях, показала эффективность более 80 %. Успешным примером создания препаративной формы для органического сельскохозяйственного производства является эксперимент Lao и соавторы [17]. Для предотвращения распада растительного инсектицида ротенона в окружающей среде авторами была создана форма на основе модифицированного N-(октадеканол-1-глицидилового эфира)-0-сульфат хитозана.

Используя реверсивный мицелльный метод авторы создали мицеллы диаметром 167,7-214,0 нм. Также была существенно увеличена водорастворимость д.в.

Полное контролируемое высвобождение ротенона длилось более 230 часов, что более чем в 10 раз больше по сравнению с препаратом без инкапсуляции.

Для создания ФКВ на основе растительного инсектицида азадирахтина были использованы 6-0-карбоксиметилированный хитозан с рицинолевой кислотой [18]. Наночастицы величиной 200-500 нм были получены с помощью водо дисперсионного метода. Результаты изучения стабильности по сравнению с контрольными образцами показали значительно большую стабильность инкапсулированной препаративной формы.

Поликапролактонный полимер был использован Forim и соавторы [19] для создания нанокапсул и наносфер содержащих экстракт нима (Extracts of Neem).

Как показали результаты экспериментов наноформуляция экстракта Нима была в 30 раз более стабильна к УФ излучению по сравнению с контрольным образцом.

Применение новых биополимеров в составе препаративных форм с контролируемым высвобождением д.в. не только оптимизирует применение ХСЗР, но и позволяет снизить токсичность для теплокровных (ЛД50 технического паратионметила составляет 3-14 мг/кг, а микрокапсулированной формы - 1048 мг/кг. ЛД50 технического хлорпирифоса -135 мг/кг, концентрата эмульсии - 2290 мг/кг, микрокапсул - 20000 мг/кг.), уменьшить загрязнение грунтовых вод и почвы, минимизировать остаточные количества пестицидов в продуктах.

Заключение: Получение сельскохозяйственной продукции требует обязательного применения пестицидов. При этом вследствие особенностей применения пестицидов наблюдается загрязнение окружающей среды, острые и хронические отравления человека и животных, увеличение резистентности вредителей и т.д.

Препаративные формуляции с контролируемым высвобождением д.в. имеют массу преимуществ по сравнению с традиционными препаративными формами. Они обеспечивают высокую стабильность д.в. пестицида к

воздействию различных факторов окружающей среды (УФ излучение, осадки, гидролиз) и высокую остаточную биологическую активность. Контролируемое во времени высвобождение д.в. приводит к снижению нормы расхода и кратности обработок, что в свою очередь ведет к снижению пестицидной нагрузки на биоту, уменьшает резистентность вредителей к д.в. пестицидов.

Однако самым главным является увеличение безопасности применения препаративных форм пестицидов. Применение д.в. пестицидов в новых формах ведет к снижению их острой токсичности при пероральном введении и дермальной аппликации, уменьшает раздражающие и сенсибилизирующие свойства, увеличивает безопасность работы операторов, препятствует сносу препаратов.

Использование биodeградебельных полимеров существенно снижает риск загрязнения окружающей среды опасными компонентами препаративной формы.

Литература:

1. Casanova H, Araque P, Ortiz C. Nicotine Carboxylate Insecticide Emulsions: Effect of the Fatty Acid Chain Length. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2005;53 9949-9953.
2. Wang L, Li X, Zhang G, Dong J, Eastoe J. Oil-in-Water Nanoemulsions for Pesticide Formulations. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2007;314 230–235.
3. Allan GG, Chopra CS, Neogi AN, Wilkins RM. Design and Synthesis of Controlled Release Pesticide-Polymer Combinations. *Nature* 1971;234 349-351.
4. Greene LC, Meyers PA, Springer JT, Banks PA. Biological Evaluation of Pesticides Released from Temperature-Responsive Microcapsules. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 1992;40 2274-2270.
5. Latheef MA, Dailey Jr OD, Franz E. Efficacy of Polymeric Controlled Release Formulations of Sulprofos Against Tobacco Budworm, *Heliothis virescens* (Lepidoptera: Noctuidae) on Cotton. In: Berger PD, Devisetty BN, Hall FR. (eds.)

Pesticide Formulations and Applications Systems: 13th volume, ASTM STP 1183. Philadelphia: American Society for Testing and Materials; 1993. p. 300-311.

6. Arthur FH. Evaluation of an Encapsulated Formulation of Cyfluthrin to Control *Sitophilus oryzae* (L.) on Stored Wheat. *Journal of Stored Products Research* 1999;35 159-166.

7. Quaglia F, Barbato F, De Rosa G, Granata E, Miro A, La Rotonda MI. Reduction of the Environmental Impact of Pesticides: Waxy Microspheres Encapsulating the Insecticide Carbaryl. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2001;49 4808-4812.

8. Cao Y, Huang L, Chen J, Liang J, Long S, Lu Y. Development of a Controlled Release Formulation Based on a Starch Matrix System. *International Journal of Pharmaceutics* 2005;298 108–116.

9. Tsuda N, Ohtsubo T, Fuji M. Preparation of Self-Bursting Microcapsules by Interfacial Polymerization. *Advanced Powder Technology* 2011; doi:10.1016/j.appt.2011.09.005.

10. Tsuda N, Ohtsubo T, Fuji M, Study on the Breaking Behavior of Self-Bursting Microcapsules *Advanced Powder Technology* 2012; doi:10.1016/j.appt.2011.11.006.

11. Guan H, Chi D, Yu J, Li H. A novel photodegradable insecticide: Preparation, Characterization and Properties Evaluation of Nano-Imidacloprid. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 2008;92 83–91.

12. Guan H, Chi D, Yu J, Li H. Dynamics of Residues From a Novel Nano-Imidacloprid Formulation in Soybean Fields. *Crop Protection* 2010;29 942-946.

13. Ramírez-Lepe M, Aguilar O, Ramírez-Suero M, Escudero B. Protection of the Spore-Toxin Complex of *Bacillus thuringiensis serovar israelensis* from Ultraviolet Irradiation with Aluminum-cmc Encapsulation and Photoprotectors. *Southwestern Entomologist* 2003;28(2) 137-143.

14. Varona S, Martín Á, Cocero MJ. Formulation of a Natural Biocide Based on Lavandin Essential Oil by Emulsification Using Modified Starches. *Chemical Engineering Process* 2009;48 1121–1128.

15. Varona S, Kareth S, Martín Á, Cocero MJ. Formulation of Lavandin Essential Oil with Biopolymers by PGSS for Application as Biocide in Ecological Agriculture. *Journal of Supercritical Fluids* 2010;54 369–377.
16. Yang FL, Li XG, Zhu F, Lei CL. Structural Characterization of Nanoparticles Loaded with Garlic Essential Oil and Their Insecticidal Activity Against *Tribolium castaneum* (Herbst) (Coleoptera: Tenebrionidae). *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2009;57(21) 10156-10162.
17. Lao SB, Zhang ZX, Xu HH, Jiang GB. Novel Amphiphilic Chitosan Derivatives: Synthesis, Characterization and Micellar Solubilization of Rotenone. *Carbohydrate Polymers* 2010;82 1136–1142.
18. Feng BH, Peng LF. Synthesis and Characterization of Carboxymethyl Chitosan Carrying Ricinoleic Functions as an Emulsifier for Azadirachtin. *Carbohydrate Polymers* 2012;88 576– 582.
19. Forim M.R., da Silva M.F.G.F, Fernandes J.B. Secondary Metabolism as a Measure of Efficacy of Botanical Extracts: The use of *Azadirachta indica* (Neem) as a Model. In: Perveen F. (ed.) *Insecticides - Advances in Integrated Pest Management*. Rijeka: In-Tech; 2011.p367-390.
20. Wilkins RM. Controlled Release Technology, Agricultural. In: Seidel A. (ed.) *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology* 5th Ed. New Jersey: John Wiley & Sons; 2004.
21. Xie L, Liu M, Ni B, Zhang X, Wang Y. Slow-Release Nitrogen and Boron Fertilizer from a Functional Superabsorbent Formulation Based on Wheat Straw and Attapulgate. *Chemical Engineering Journal* 2011;167 342-348.
22. Xie L, Liu M, Ni B, Wang Y. Utilization of Wheat Straw for the Preparation of Coated Controlled-Release Fertilizer with the Function of Water Retention. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2012;60 6921-6928.
23. Wang Y, Liu M, Ni B, Xie L. κ -Carrageenan-Sodium Alginate Beads and Superabsorbent Coated Nitrogen Fertilizer with Slow-Release, Water-Retention, and Anticompaction Properties. *Industrial & Engineering Chemistry Research* 2012;51 1413-1422.

24. Park M, Lee CI, Seo YJ, Woo SR, Shin D, Choi J. Hybridization of the Natural Antibiotic, Cinnamic Acid, with Layered Double Hydroxides (LDH) as Green Pesticide. *Environmental Science And Pollution Research* 2010;17 203-209.

25. Fujii T, Hojo T, Ishibashi N, Saguchi R, Fukumoto T. Sustained release pheromone preparation, having carboxylic acid as pheromone substance, for targeting insect pest. Patent number US 20120156165 A1 20120621. 2012.

26. Tomioka A, Sugiyama M, Suda Y, Kadokura K. Improved release agrochemical formulation of herbicide, aluminum salt and silicate mineral. Patent number WO 2010003499 A2 20100114. 2010.

27. Frisch G, Bickers U, Young KA, Hacker E, Schnabel G. Sustained-release combinations of herbicides with anionic polymers. Patent number WO 2001084926 A1 20011115. 2001.

28. Krause HP, Schnabel G, Frisch G, Wuertz J, Bickers U, Hacker E, Auler T, Melendez A, Haase D. Sustained-release combinations of carrier-incorporated pesticides. Patent number WO 2001084928 A1 20011115. 2001.

29. van Voris P, Cataldo DA, Burton FG. Controlled-Release Insecticidal Wood Preservative. Patent number US 6852328 B1 20050208. 2005.

30. Fanger G.O. Microencapsulation: A Brief History and Introduction. In: Vandegaer J.E. (ed.) *Microencapsulation: Process and Applications*. Plenum Press: New York; 1974. p1-20.

31. Radhika PR, Sasikanth and Sivakumar T. Nanocapsules: a New Approach in Drug Delivery. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 2011;2 1426-1429.

32. Kuntworbe N, Martini N, Shaw J, Al-Kassas R. Malaria Intervention Policies and Pharmaceutical Nanotechnology as a Potential Tool for Malaria Management. *Drug Development Research* 2012;73 167-184.

33. Joshi MD, Unger WJ, Storm G, van Kooyk Y, Mastrobattista E. Targeting Tumor Antigens to Dendritic Cells Using Particulate Carriers. *Journal of Controlled Release* 2012;161, 25-37.

34. Flores-Cespedes F, Figueredo-Flores CI, Daza-Fernandez I, Vidal-Pena F, Villafranca-Sanchez M, Fernandez-Perez M. Preparation and Characterization of Imidacloprid Lignin-Polyethylene Glycol Matrices Coated with Ethylcellulose. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2012;60 1042-1051.

35. Loha KM, Shakil NA, Kumar J, Singh MK, Srivastava C. Bio-efficacy Evaluation of Nanoformulations of β -cyfluthrin Against *Callosobruchus maculatus* (Coleoptera: Bruchidae). *Journal of Environmental Science and Health Part B- Pesticides Food Contaminants and Agricultural Wastes* 2012;47 687-691.

36. Hwang IC, Kim TH, Bang SH, Kim KS, Kwon HR, Seo MJ, Youn YN, Park HJ, Yasunaga-Aoki C, Yu YM. Insecticidal Effect of Controlled Release Formulations of Etofenprox Based on Nano-Bio Technique. *Journal of the Faculty of Agriculture Kyushu University* 2011;56 33-40.

37. Frandsen MV, Pedersen MS, Zellweger M, Gouin S, Roorda SD, Phan TQC. Piperonyl butoxide and deltamethrin containing insecticidal polymer matrix comprising HDPE and LDPE. Patent number WO 2010015256 A2 20100211. 2010.

38. Liu Y, Tong Z, Prud'homme RK. Stabilized Polymeric Nanoparticles for Controlled and Efficient Release of Bifenthrin. *Pest Management Science* 2008;64 808-812.

39. Goldshtein R, Jaffe I, Tulbovich B. Hydrophilic dispersions of nanoparticles of inclusion complexes of amorphous compounds. Patent number US 20050249786 A1 20051110. 2005.

40. Isiklan N. Controlled Release of Insecticide Carbaryl from Crosslinked Carboxymethylcellulose Beads. *Fresenius Environmental Bulletin* 2004;13 537-544.

41. Kulkarni AR, Soppimath KS, Aminabhavi TM, Dave AM, Mehta MH. Application of Sodium Alginate Beads Crosslinked with Glutaraldehyde for Controlled Release of Pesticide. *Polymers News* 1999;2 285-286.

42. Fernandez-Perez M, Garrido-Herrera FJ, Gonzalez-Pradas E. Alginate and Lignin-Based Formulations to Control Pesticides Leaching in a Calcareous Soil. *Journal of Hazardous Materials* 2011;190 794-801.

43. Hellmann C, Greiner A, Wendorff JH. Design of Pheromone Releasing Nanofibers for Plant Protection. *Polymers for Advanced Technologies* 2011;22 407-413.

44. Shakil NA, Singh MK, Pandey A, Kumar J, Parmar VS, Singh MK, Pandey RP, Watterson AC. Development of Poly(Ethylene Glycol) Based Amphiphilic Copolymers for Controlled Release Delivery of Carbofuran. *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry* 2010;47 241-247.

45. Elek N, Hoffman R, Raviv U, Resh R, Ishaaya I, Magdassi S. Novaluron Nanoparticles: Formation and Potential Use in Controlling Agricultural Insect Pests. *Colloids and Surfaces A-Physicochemical and Engineering Aspects* 2010;372 66-72.

46. Hayes RT, Owen JD, Chauhan AS, Pulgam VR. PEHAM dendrimers for use in agricultural formulations. Patent number WO 2011053605 A1 20110505. 2011.

47. Beasley ML, Collins RL. Water-Degradable Polymers for Controlled Release of Herbicides and Other Agents. *Science* 1970;169 769-770.

48. Iqbal J, Petersen S, Ulrich J. Emulsion Solidification: Influence of the Droplet Size of the Water-In-Oil Emulsion on the Generated Particle Size. *Chemical Engineering & Technology* 2008;34 530–534.

49. Sajjadi, S, Jahanzad, F. Nanoparticle formation by highly diffusion-controlled emulsion polymerization,. *Chemical Engineering Science* 2006; 61 3001-3008.

50. Mozafari NR, Khosravi-Darani K, Borazan GG, Cui J, Pardakhty A, Yurdugul S. Encapsulation of Food Ingredients Using Nanoliposome Technology. *International Journal of Food Properties* 2008;11 833–844.

51. Ré MI. Microencapsulation by Spray Drying. *Drying Technology* 1998;16 1195-1236.

52. Kratz K, Narasimhan A, Tangirala R, Moon SC, Revanur R, Kundu S, Kim HS, Crosby AJ, Russell TP, Emrick T, Kolmakov G, Balazs AC. Probing and Repairing Damaged Surfaces with Nanoparticle-Containing Microcapsules. *Nature Nanotechnology* 2012;7 87-90.

53. Hussain M, Oh BY. Preparation and Study of Controlled-Release Formulations of Carbon-14 Labeled Butachlor. Toxicological And Environmental Chemistry 1991;33 101-110.

54. Qi M, Wang F, Wang H. Study on Release Dynamics of ¹⁴C-Labeled Herbicides from Controlled-Release Formulation into Water. HenongXuebao, 1994;8 240-246.