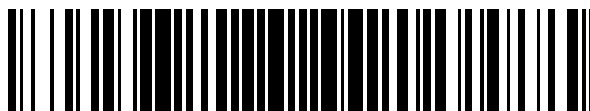


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 892**

51 Int. Cl.:  
**A01N 43/653** (2006.01)  
**A01P 3/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06764182 .9**
- 96 Fecha de presentación: **17.07.2006**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1906733**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.04.2008**

54 Título: **Uso combinado de metconazol y epoxiconazol para reducir o evitar la contaminación de cereales con micotoxinas**

30 Prioridad:  
**18.07.2005 DE 102005033433**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.11.2012**

73 Titular/es:  
**BASF SE (100.0%)**  
**67056 Ludwigshafen, DE**

72 Inventor/es:  
**SEMAR, MARTIN;**  
**CHRISTEN, THOMAS;**  
**SCHERER, MARIA;**  
**STIERL, REINHARD;**  
**STRATHMANN, SIEGFRIED;**  
**SCHÖFL, ULRICH y**  
**BEDFORD, JOHN**

74 Agente/Representante:  
**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 390 892 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Uso combinado de metconazol y epoxiconazol para reducir o evitar la contaminación de cereales con micotoxinas

La presente invención se refiere al uso combinado de metconazol y epoxiconazol para reducir o evitar la contaminación de cereales con micotoxinas, formadas por mohos que producen tricotecenos.

- 5 El material cosechado de todas las especies de cereal, tales como trigo, cebada, centeno, triticale, avena, arroz y maíz, pero también de muchas otras especies vegetales, puede estar contaminado con toxinas tricotecenas y otras micotoxinas, que proceden de mohos que producen tricotecenos. A este respecto, los más afectados son el triticale, avena, trigo blando y en particular trigo duro. A este respecto, las fuentes de estas toxinas son determinados hongos, por ejemplo aquéllos de los géneros *Trichoderma*, *Stachybotrys* y en particular *Fusarium*, que infestan estas plantas. A nivel mundial las fusariosis de este tipo se consideran una enfermedad importante de los cereales y afectan, además de las regiones de cultivo de trigo clásicas en los EE.UU. y en Canadá, también a Australia y Europa. El hongo *Fusarium* aparece principalmente en el suelo, donde junto con otros microorganismos descompone los restos vegetales. A este respecto puede existir de la misma manera en material vivo y muerto. Una aparición intensa como enfermedad de los cereales se ve favorecida por varios factores:
- 10
- 15 - una sustancia orgánica infestada de *Fusarium* en el suelo (como inóculo), favoreciendo la contaminación sobre todo rastrojos de maíz y restos de paja de maíz (véase por ejemplo A. Meier, B. Birzele, E. Oerke, U. Steiner, J. Krämer y H. Dehne, "Significance of different inoculum source for the *Fusarium* infection of wheat ears.", *Mycotoxin Research* 1, 2001, 71-75)
- 20 - un tiempo suficientemente cálido y húmedo en primavera y a comienzos del verano, que permiten que el hongo forme esporangios
- una alternancia de precipitaciones y radiación solar para la propagación de las esporas
- una fase de floración de la planta (sobre todo cereales) durante el vuelo de las esporas (véase por ejemplo A. Obst, V.H. Paul, "Krankheiten und Schädlinge des Getreides", editorial Th. Mann, Gelsenkirchen-Buer, 1993).
- 25 La infección de cereales con hongos *Fusarium* conduce a una infestación características de las espigas, en la que espigas individuales experimentan decoloración y a veces puede reconocerse una capa de esporas rojiza. En la mayoría de los casos, las espigas se secan por encima del sitio infestado y allí se forma sólo un grano raquítrico. Por debajo del punto infestado pueden madurar granos grandes absolutamente normales, pero que por regla general están contaminados con toxinas fúngicas. Por tanto, los hongos *Fusarium* pueden reducir no sólo las cosechas, sino que contaminan en particular los cereales cosechados con micotoxinas. La contaminación de los granos de cereal puede tener lugar tanto en la espiga como, con menor frecuencia, durante el almacenamiento del material cosechado.
- 30
- Tras el consumo de plantas y partes vegetales, por ejemplo de cereales o de productos producidos a partir de los mismos, las micotoxinas contenidas pueden provocar ya en dosis mínimas enfermedades graves agudas o crónicas en el ser humano y en animales. Un empeoramiento de la salud agudo por toxinas tricotecenas y otras micotoxinas, que proceden de hongos que producen tricotecenos, puede manifestarse en muchos síntomas, por ejemplo en un empeoramiento del sistema inmunitario, una nefropatía por IgA (enfermedad de Berger), náuseas, daño de los riñones, en el caso de animales domésticos un rechazo de los alimentos y vómitos así como en la avicultura un rendimiento de puesta reducido. Además, estas micotoxinas presentan en el ser humano y en animales una actividad estrogénica y/o mutagénica (véase por ejemplo "Mykotoxine und ihr Einfluss auf die Immunreaktionen", H. Köhler, Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Fachbereich 4, Jena, que puede encontrarse por ejemplo en <http://www.bgvv.de/sixcmsupload/media/98/koehler.pdf>). En el caso del trigo para cerveza se sospecha una relación entre la contaminación con toxinas de este tipo y la espumación en exceso de la cerveza (P. Gjersten, "Gushing in Beer: Its nature, cause and prevention", *Brewers Digest* 42, 1967, 80-84).
- 35
- 40
- 45 Para evitar un empeoramiento de la salud por la ingestión de las micotoxinas mencionadas anteriormente, las autoridades nacionales y supranacionales han establecido que cantidades máximas de micotoxinas son tolerables. Así el Comité de la alimentación humana de la UE recomienda en adultos 0,001 mg de DON (desoxinivalenol; una toxina tricotecena) por kilogramo de peso corporal como TDI (*Tolerable Daily Intake*, ingesta diaria tolerable). Según el reglamento sobre límites permitidos máximos de micotoxinas en Alemania, en los granos de cereal para su consumo directo y en productos derivados de cereales procesados pueden estar contenidos como máximo 0,5 mg de DON por kilogramo de cereal utilizado. En productos de panadería y de pastelería fina el contenido en DON no puede superar los 0,35 mg/kg, mientras que en los alimentos para lactantes y niños de corta edad 0,1 mg/kg forman el límite superior (véase por ejemplo "Mykotoxine und ihr Einfluss auf die Immunreaktionen", H. Köhler, Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Fachbereich 4, Jena, que puede
- 50

encontrarse por ejemplo en <http://www.bgvv.de/sixcmsupload/media/98/koehler.pdf>; además el reglamento sobre límites permitidos máximos de micotoxinas en alimentos (Mykotoxin-Höchstmengenverordnung, MHmV) del 2 de junio de 1999, Diario Oficial de la República Federal de Alemania, año 1999, parte 1, n.º 29, página 1248).

5 Para reducir el contenido en las micotoxinas mencionadas anteriormente en las plantas y partes vegetales así como en los productos alimenticios y piensos obtenidos a partir de las mismas actualmente se utilizan esencialmente las siguientes medidas:

- el cultivo de variedades con una propensión reducida a la infestación de *Fusarium*;
- una rotación de cultivos adecuadas; en particular evitar el maíz como cultivo precedente;
- una preparación del suelo con roturación, sobre todo en el caso de maíz como cultivo precedente;
- 10 - condiciones de almacenamiento que previenen un desarrollo de hongos *Fusarium*.

Sin embargo, estas medidas de efecto meramente preventivo todavía no son satisfactorias y en particular no tienen un efecto fiable cuando predominan condiciones de tiempo correspondientes, que favorecen la infestación de mohos.

15 El documento EP-A-0769906 describe de forma general el uso de metconazol en combinación con un fungicida de triazol adicional para combatir hongos patógenos en plantas y productos vegetales. La composición se utiliza en particular para combatir hongos patógenos en la madera y productos de madera así como en materiales textiles.

A. Chala *et al.* describen en J. Phytopathology 151, 2003, 673-678 el uso de diversas estrobilurinas disponibles comercialmente y de un fungicida de azol para combatir el *Fusarium culmorum* en el trigo.

20 A.M. Menniti *et al.* describen en European Journal of Plant Pathology, 109, 2003, 109-115 el efecto de diversos fungicidas, tales como procloraz, tebuconazol, epoxiconazol o bromuconazol, sobre el contenido en DON de trigo tras la infección por hongos *Fusarium*.

S.G. Edwards *et al.* describen en Applied and Environmental Microbiology, abril de 2001, 1575-1580 el desarrollo de un ensayo basado en PCR para cuantificar el *Fusarium* que produce tricotecenos. Se notifica además, que el metconazol y el tebuconazol reducen la cantidad de *Fusarium* en el trigo cosechado.

25 El documento US 4.816.406 describe el uso de ancimidol para inhibir la biosíntesis de toxinas tricotecenas.

Existe la necesidad de reducir o evitar de manera más eficaz la contaminación de plantas y productos vegetales, destinados para el consumo humano y animal, y en particular de cereales con toxinas tricotecenas y otras toxinas, que proceden de hongos que forman tricotecenos.

30 Por tanto, el objetivo de la presente invención era proporcionar compuestos, que conduzcan a reducir o evitar la contaminación de cereales con toxinas, formadas por hongos que producen tricotecenos.

Sorprendentemente se encontró que el uso conjunto de metconazol y epoxiconazol reduce o evita la contaminación de cereales con tales toxinas.

Por tanto, el objetivo se solucionó mediante el uso de metconazol en combinación con epoxiconazol para reducir o evitar la contaminación de cereales con toxinas, formadas por hongos que producen tricotecenos.

35 El uso combinado de metconazol y epoxiconazol puede consistir, por un lado, en utilizar una composición que contenga estas dos sustancias activas.

Por tanto, un objeto de la invención es también el uso de una composición, que contiene metconazol y epoxiconazol, para reducir o evitar la contaminación de cereales con toxinas, formadas por hongos que producen tricotecenos.

40 El uso combinado de metconazol y epoxiconazol también puede consistir, por otro lado, en aplicar ambas sustancias activas por separado, pero en una asociación temporal próxima. Explicaciones más detalladas de la aplicación conjunta de metconazol y epoxiconazol se encuentra en las realizaciones siguientes.

En el caso de las toxinas, formadas por hongos que producen tricotecenos, se trata tanto de tricotecenos como de toxinas diferentes de las mismas, que proceden de los mismos mohos.

En el caso de los hongos que producen tricotecenos se trata de aquéllos de los géneros *Trichoderma*, *Stachybotrys* y en particular *Fusarium*.

5 En relación con la producción de micotoxinas son importantes diversos hongos *Fusarium*, por ejemplo: *F. culmorum* y *F. graminearum* como las especies más importantes (Mauler-Machnik A. y Suty A., 2000: Aktueller Stand der internationalen Forschung zur Bekämpfung von Ährenfusariosen in Weizen. 22. Mykotoxin-Workshop, Bonn, 5-7 de junio de 2000), pero por lo demás también *F. acuminatum*, *F. avenaceum*, *F. crockwellense*, *F. equiseti*, *F. moniliforme*, *F. oxysporum*, *F. poae*, *F. proliferans*, *F. scirpi*, *F. sporotrichioides*, *F. subglutinans* y *F. tricinctum*. (H. Schnerr, "Quantitativer Nachweis von Deoxynivalenol und Trichothecene-bildenden Fusarium spp. mit Biosensor und PCR in Getreide, tesis doctoral, 2002, Technische Universität München; W.F.O. Marasas, P.E. Nelson y T.A. Toussoun, *Fusarium species: Identity and mycotoxicology*, The Pennsylvania State University Press, 1984, University Park and London; L. Niessen y R.F. Vogel, Group-specific PCR-Detection of Potential Trichothecen-Producing Fusarium Species in Pure Cultures and Cereal Samples, *System. Appl. Microbiol.*, 1998, 21:618-631; A. Bottalico, Fusarium diseases of cereals: Species complex and related mycotoxin profiles in Europe, *J. Plant Pathol.* 1998, 80:85-103)

15 En el género *Trichoderma*, el representante *Trichoderma viride* es en particular importante en este contexto. En el caso de los mohos del género *Stachybotrys* se trata en particular de *Stachybotrys chartarum*.

En particular, en el caso de los hongos que producen tricotecenos se trata de representantes del género *Fusarium*.

En el caso de las micotoxinas se trata preferiblemente de tricotecenos o cearalenona.

20 La cearalenona es una micotoxina que actúa de manera estrogénica, que se forma por diversas especies del género *Fusarium*. Los sustratos preferidos de los hongos que forman cearalenona son el maíz y la avena. Pero también pueden infestarse intensamente otras especies de cereal. Dado que la cearalenona se forma en una fase de desarrollo muy tardía del hongo, se encuentra sobre todo en cereales infestados muy intensamente. La cearalenona no es tóxica de manera aguda, pero se sospecha un efecto carcinógeno. En los animales de pasto provoca alteraciones de la fertilidad, nacimientos prematuros y muertes fetales (véase por ejemplo H. Schnerr, "Quantitativer Nachweis von Deoxynivalenol und Trichothecene-bildenden Fusarium spp. mit Biosensor und PCR in Getreide, tesis doctoral, 2002, Technische Universität München; "Mykotoxine und ihr Einfluss auf die Immunreaktionen", H. Köhler, Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Fachbereich 4, Jena, que puede encontrarse por ejemplo en <http://www.bgvv.de/sixcmsupload/media/98koeehler.pdf>).

30 Como tricotecenos se denomina un grupo de aproximadamente 100 micotoxinas, formadas en particular por fusarios, pero también por otros mohos en plantas y productos vegetales, en particular en cereales y productos derivados de cereales. Los tricotecenos presentan un amplio espectro de efectos biológicos. En general, los tricotecenos inhiben la biosíntesis de proteínas en células de mamífero, en parte ya a partir de concentraciones de 1 ng. Las intoxicaciones con tricotecenos conducen a vómitos, diarrea, rechazo del alimento, inflamación del tracto gastrointestinal, daño de las células nerviosas, el músculo cardíaco, el sistema linfático, los testículos, el timo y la formación de necrosis tisulares. Las intoxicaciones de animales y seres humanos se conocen por ejemplo con la denominación "toxicosis por maíz mohoso" (EE.UU.), "toxicosis de la cáscara de haba" (Japón) o "aleucia tóxica alimentaria" (CEI). Según su estructura química, los tricotecenos se dividen en los grupos A a D.

40 Las siguientes toxinas tricotecenas son en particular importantes: toxina T-2, toxina HT-2, neosolaniol, monoacetoxiscirpenol, diacetoxiscirpenol (DAS), 15-acetoxiscirpendiol, desoxinivalenol (DON = vomitoxina), nivalenol, 3-acetoxinivalenol, 15-acetoxinivalenol, fusarenona, tetraol T-2 y verrucarol.

En el caso de las micotoxinas se trata en particular de desoxinivalenol (DON).

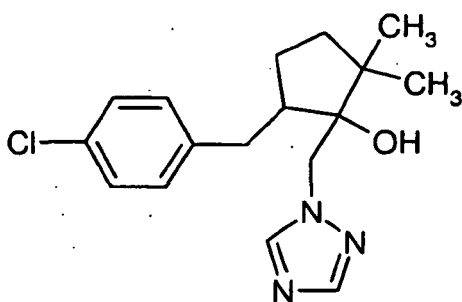
En el caso de los cereales se trata por ejemplo de trigo, arroz, maíz, cebada, avena, triticale y centeno. El término "cereal(es)" representa en el contexto de la presente invención tanto la propia planta como su producto de cosecha, tal como granos de cereal o en el caso del maíz también las mazorcas de maíz.

45 De manera especialmente preferible el cereal se selecciona de trigo, tal como trigo duro o trigo blando.

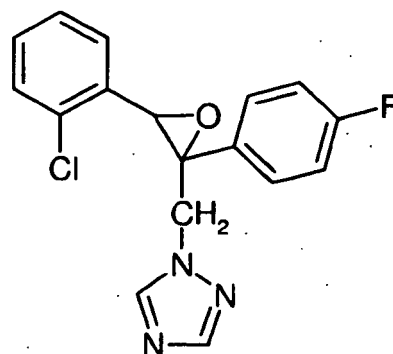
En particular se utiliza la combinación de metconazol y epoxiconazol para reducir o evitar la contaminación de trigo con desoxinivalenol (DON).

El metconazol y el epoxiconazol son fungicidas de conazol conocidos del tipo triazol y presentan las siguientes fórmulas estructurales (I = metconazol; II = epoxiconazol):

50



(I)



(II)

Estos compuestos pueden utilizarse en la composición tanto como base libre como como sal. Las sales se obtienen a partir de la forma libre mediante la reacción con un ácido. A los ácidos adecuados pertenecen por ejemplo ácidos minerales tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, así como ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido hidroxiaacético, ácido propiónico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y similares.

Ambas sustancias activas (I) y (II) y especialmente sus sales puede utilizarse también según la invención en forma de sus solvatos, por ejemplo como hidratos o alcoholatos.

Además los compuestos (I) y (II) pueden utilizarse tanto como estereoisómeros puros como en forma de mezclas de estereoisómeros. A este respecto, el término estereoisomería se refiere a isómeros Z/E, que en el caso del metconazol se deben a la posición relativa de los sustituyentes en la posición 1,5 en el anillo de ciclopentano y en el caso del epoxiconazol a la posición relativa de los sustituyentes en la posición 2,3 en el anillo de oxirano.

Por lo demás pueden utilizarse tanto los enantiómeros individuales como mezclas de enantiómeros de los respectivos isómeros Z o E de (I) y/o (II).

El metconazol y el epoxiconazol se utilizan en una razón cuantitativa tal, que se produce un efecto sinérgico de esta combinación con respecto a reducir o evitar la contaminación de cereales con dichas micotoxinas. Preferiblemente la razón cuantitativa de metconazol con respecto a epoxiconazol asciende a de 20:1 a 1:20, de manera especialmente preferible 10:1 a 1:10, más preferiblemente 5:1 a 1:5 y en particular 2:1 a 1:3, por ejemplo 1:1 a 1:2.

El uso de la combinación utilizada según la invención de metconazol y epoxiconazol para reducir o evitar la contaminación con las micotoxinas mencionadas anteriormente tiene lugar en general de una manera tal, que los cereales o las partes vegetales de los mismos o los productos derivados de cereales se tratan con una combinación de estas sustancias activas. El tratamiento de los cereales o de los productos derivados de cereales tiene lugar preferiblemente de tal manera, que los cereales o partes vegetales de los mismos o el producto derivado de cereales se pone en contacto con ambas sustancias activas o con una composición, que contiene ambas sustancias activas. Para ello se aplica la composición o se aplican las sustancias activas individuales a los cereales o partes vegetales de los mismos o al producto derivado de cereales. Por tanto, ambas sustancias activas, metconazol y epoxiconazol, pueden aplicarse en una mezcla o por separado. En el caso del uso separado, la aplicación de las sustancias activas individuales tiene lugar al mismo tiempo.

A este respecto, las sustancias activas individuales y también la composición que los contiene se utilizan por regla general en una formulación típica para el campo de la fitosanidad. Esto se describe más detalladamente más adelante.

El tratamiento de los cereales o de partes vegetales de los mismos o de los productos derivados de cereales puede tener lugar de manera tanto protectora como curativa, es decir antes o después de que haya tenido lugar una infección con hongos patógenos. Preferiblemente tiene lugar lo más próximo en el tiempo posible al acontecimiento de infección, es decir a la mayor brevedad posible antes o después de la infección.

A este respecto, los plazos de aplicación, el número de las aplicaciones y las dosis utilizadas especialmente deben adaptarse a las respectivas condiciones y deben fijarse en cada caso por el experto.

Las sustancias activas pueden aplicarse como tales o en forma de sus formulaciones o en forma de las formas de aplicaciones preparadas a partir de los mismos mediante pulverización, nebulización, espolvoreado, esparcimiento o vertido. Las formas de aplicaciones dependen completamente de los fines de uso, sobre todo del tipo y variedad de cereal o del producto derivado de cereales, al que/a los que deben aplicarse; en cualquier caso deberían garantizar la distribución más fina posible de las sustancias activas utilizadas según la invención y también de las sustancias auxiliares.

El metconazol y el epoxiconazol o las composiciones que contienen una combinación de estas dos sustancias activas, se utilizan normalmente como formulación, tal como es habitual en el campo de la fitosanidad y la protección de reservas.

Formulaciones habituales son por ejemplo disoluciones, emulsiones, suspensiones, dispersiones, pastas, agentes de espolvoreado, productos para esparcir, polvos y productos granulados.

Las formulaciones se producen de manera conocida, por ejemplo mezclando la sustancia activa con disolventes y/o vehículos, en caso deseado usando emulsionantes y agentes de dispersión. Como disolventes / sustancias auxiliares se tienen en cuenta para ello esencialmente:

15 - Agua, disolventes aromáticos (por ejemplo productos Solvesso, xileno), parafinas (por ejemplo fracciones de petróleo), alcoholes (por ejemplo metanol, butanol, pentanol, alcohol bencílico), cetonas (por ejemplo ciclohexanona, gamma-butirolactona), pirrolidonas (NMP, NOP), acetatos (diacetato de glicol), glicoles, dimetilamidas de ácidos grasos, ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos. Básicamente también pueden usarse mezclas de disolventes.

20 - Vehículos tales como harinas minerales naturales (por ejemplo caolinas, tierras arcillosas, talco, creta) y harinas minerales sintéticas (por ejemplo ácido silícico altamente disperso, silicatos).

25 - Sustancias tensioactivas, tales como sales alcalinas, alcalinotérreas, de amonio de ácidos sulfónicos aromáticos, por ejemplo ácido ligninosulfónico, ácido fenolsulfónico, ácido naftalenosulfónico y ácido dibutilnaftalenosulfónico, así como de ácidos grasos, sulfonatos de alquilarilo, sulfatos de alquilo, sulfonatos de alquilo, sulfatos de alcoholes grasos, ácidos grasos y éteres de glicol de alcoholes grasos, además productos de condensación de naftaleno sulfonado y derivados de naftaleno con formaldehído, productos de condensación del naftaleno o del ácido naftalenosulfónico con fenol y formaldehído, polioxietilenoetilfenol éter, isoactilfenol etoxilado, octilfenol o nonilfenol, alquilfenolpoliglicol éter, tributilfenilpoliglicol éter, triestearilfenilpoliglicol éter, alquilarilpolieteralcoholes, alcohol isotridecílico, condensados de alcohol y de óxido de etileno de alcoholes grasos, aceite de ricino etoxilado, polioxietileno- o polioxipropilenoalquil éter, polioxipropileno etoxilado, acetato de poliglicol éter de alcohol laurílico, éster de sorbitol, lejías ligninosulfíticas residuales, metilcelulosa o siloxanos. Siloxanos adecuados son por ejemplo copolímeros de poliéter-polimetilsiloxano, que también se denominan "esparcidores" o "penetradores".

35 Como sustancias auxiliares de formulación inertes, en particular para la producción de disoluciones pulverizables directamente, emulsiones, pastas o dispersiones en aceite, se tienen en cuenta esencialmente: fracciones de aceites de minerales de punto de ebullición de medio a alto, tales como queroseno o gasóleo, además aceites de alquitrán mineral así como aceites de origen vegetal o animal, hidrocarburos alifáticos, cíclicos y aromáticos, por ejemplo tolueno, xilenos, parafinas, tetrahidronaftaleno, naftalenos alquilados o sus derivados, alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, butanol y ciclohexanol, cetonas tales como ciclohexanona e isoforona, disolventes muy polares, por ejemplo dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona o agua.

Los agentes de pulverización, esparcimiento y espolvoreado pueden producirse mediante el mezclado o la molienda conjunta de las sustancias activas con un vehículo sólido. Los productos granulados, por ejemplo productos granulados de recubrimiento, de impregnación y homogéneos, pueden producirse mediante la unión de las sustancias activas a vehículos sólidos.

45 Vehículos sólidos son por ejemplo tierras minerales, tales como geles silícicos, silicatos, talco, caolín, arcilla acicular, piedra caliza, cal, creta, bol, loess, arcilla, dolomita, tierra de diatomeas, sulfato de calcio y de magnesio, óxido de magnesio, plásticos molidos, abonos, tales como por ejemplo sulfato de amonio, fosfato de amonio, nitrato de amonio, ureas y productos vegetales, tales como harina de cereal, harina de corteza de árbol, de madera y de cáscaras de nuez, polvo de celulosa y otros vehículos sólidos.

50 Las formulaciones contienen en general metconazol, epoxiconazol o su mezcla en una cantidad total de desde el 0,01 hasta el 95% en peso, preferiblemente desde el 0,1 hasta el 90% en peso, con respecto al peso total de la formulación.

Productos (formulaciones) para la disolución en agua son por ejemplo concentrados solubles en agua (SL),

concentrados dispersables (DC), concentrados emulsionables (EC), emulsiones (EW, EO), suspensiones (SC, OD), productos granulados dispersables en agua y solubles en agua (WG, SG) así como polvos dispersables en agua y solubles en agua (WP, SP). Productos (formulaciones) para la aplicación directa son por ejemplo polvos finos (DP), productos granulados (GR, FG, GG, MG) y disoluciones ULV (UL).

- 5 Formas de aplicación acuosas pueden prepararse a partir de formulaciones almacenadas, tales como disoluciones concentradas, concentrados en emulsión, suspensiones, pastas, polvos humectables (polvos de pulverización, dispersiones en aceite) o productos granulados dispersables en agua, mediante la adición de agua y por ejemplo aplicarse mediante pulverización.

10 Para la producción de emulsiones, pastas o dispersiones en aceite, el metconazol y el epoxiconazol pueden disolverse como tales en un aceite o disolvente y homogeneizarse en agua por medio de agentes de humectación, adhesión, dispersión o emulsionantes. Pero también pueden producirse a partir de la sustancia activa y agentes de humectación, adhesión, dispersión o emulsionantes y eventualmente disolventes o concentrados compuestos por aceite, que son adecuados para la dilución con agua. Se entiende de por sí, que las formas de aplicación contienen las sustancias auxiliares usadas en las formulaciones almacenadas.

- 15 Las concentraciones de sustancia activa en las preparaciones diluidas con agua pueden variarse en intervalos amplios. En general se encuentran entre el 0,0001 y el 10% en peso, preferiblemente entre el 0,01 y el 1% en peso.

20 A las sustancias activas se les pueden añadir aceites de distinto tipo, agentes de humectación, adyuvantes, herbicidas, fungicidas adicionales, insecticidas, bactericidas, reguladores del crecimiento o también abonos, dado el caso también no hasta inmediatamente antes de la aplicación (mezcla de tanque). Estos agentes pueden mezclarse con los fungicidas utilizados según la invención en una razón en peso de 1:10 a 10:1.

Por tanto, el uso combinado de metconazol y epoxiconazol con una o varias sustancias activas habituales en la fitosanidad, por ejemplo con fungicidas adicionales, puede tener lugar tanto utilizando una mezcla de estas sustancias activas (por ejemplo una formulación común o una mezcla de tanque) como mediante la aplicación sucesiva de las sustancias activas individuales, aplicándose el metconazol y el epoxiconazol al mismo tiempo.

- 25 La siguiente lista de fungicidas, con los que pueden aplicarse conjuntamente los compuestos (I) y (II) que se utilizan según la invención, pretende exponer las posibilidades de combinación, pero no limitarlas:

- acilalaninas tales como benalaxil, metalaxil, ofurace, oxadixil,
- derivados de amina tales como aldimorf, dodina, dodemorf, fenpropimorf, fenpropidina, guazatina, iminoctadina, espiroxamina, tridemorf,
- 30 • anilino pirimidinas tales como pirimetanil, mepanipirima o ciprodinil,
- antibióticos tales como cicloheximida, griseofulvina, kasugamicina, natamicina, polioxina o estreptomina,
- azoles tales como bitertanol, bromoconazol, ciproconazol, difenoconazol, dinitroconazol, fenbuconazol, fluquinconazol, flusilazol, hexaconazol, imazalil, miclobutanil, penconazol, propiconazol, procloraz, protioconazol, tebuconazol, triadimefona, triadimenol, triflumizol, triticonazol, 5-cloro-7-(4-metilpiperidin-1-il)-6-(2,4,6-trifluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
- 35 • dicarboximidias tales como iprodiona, miclozolina, procimidona, vinclozolina,
- ditiocarbamatos tales como ferbam, nabam, maneb, mancozeb, metam, metiram, propineb, policarbamato, tiram, ziram, zineb,
- 40 • compuestos heterocíclicos tales como anilazina, benomil, boscalida, carbendazima, carboxina, oxicarboxina, ciazofamida, dazomet, ditianona, famoxadona, fenamidona, fenarimol, fuberidazol, flutolanil, furametpir, isoprotilano, mepronil, nuarimol, probenazol, proquinazid, pirifenox, piroquilon, quinoxifen, siltiofam, tiabendazol, tifulzamida, tiofanato-metilo, tiadinil, triciclazol, triforina,
- fungicidas de cobre tales como caldo bordelés, acetato de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre básico,
- 45 • derivados de nitrofenilo, tales como dinapacril, dinocap, dinobuton, nitroftal-isopropilo,

- fenilpirroles tales como fencpiclonil o fludioxonil,
- azufre,
- otros fungicidas tales como acibenzolar-S-metilo, bentiavalicarb, carpropamida, clorotalonil, ciflufenamida, cimoxanil, diclomezina, diclocimet, dietofencarb, edifenfos, etaboxam, fenhexamida, acetato de fentin, fenoxanil, ferimzona, fluazinam, fosetil, fosetil-aluminio, iprovalicarb, hexaclorobenceno, metrafenona, pencicuron, propamocarb, ftalida, tolclofos-metilo, quintozeno, zoxamida,
- estrobilurinas tales como azoxistrobina, dimoxistrobina, fluoxastrobina, cresoxim-metilo, metominostrobin, orisastrobina, picoxistrobina, piraclostrobina o trifloxistrobina,
- derivados del ácido sulfénico tales como captafol, captan, diclofluanida, folpet, toliflanida,
- amidas del ácido cinámico y análogos tales como dimetomorf, flumetover o flumorf.

Preferiblemente los fungicidas adicionales se seleccionan de procloraz, triticonazol, 5-cloro-7-(4-metilpiperidin-1-il)-6-(2,4,6-trifluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, dimoxistrobina, piraclostrobina, cresoxim-metilo, fenpropimorf y metrafenona.

15 Cuando el metconazol y el epoxiconazol se utilizan en combinación con fungicidas adicionales, entonces se prefiere usarlos conjuntamente con uno o dos fungicidas adicionales.

20 En una forma de realización preferida para aplicaciones de campo, es decir aplicación sobre plantas o partes vegetales de las mismas vivas, se usan metconazol y epoxiconazol en forma de un caldo de pulverización acuoso. La aplicación tiene lugar preferiblemente mediante pulverización. A este respecto la aplicación se produce o bien sobre toda la parte vegetal aérea o bien sólo sobre partes vegetales individuales. La elección de las partes vegetales individuales sobre las que debe producirse la aplicación, depende de la especie vegetal y su estadio de desarrollo. Preferiblemente la aplicación se produce sobre toda la parte vegetal aérea o sobre partes que deben protegerse especialmente frente a la contaminación por toxinas o que se infestarían preferiblemente de hongos que forman tricotecenos.

25 En general, el metconazol y el epoxiconazol en el caso de una aplicación de campo se utilizan en una cantidad total de desde 10 hasta 1000 g/ha, preferiblemente de 10 a 600 g/ha y de manera especialmente preferible de 20 a 450 g/ha por aplicación.

Individualmente, en condiciones de campo se prefiere utilizar por aplicación las siguientes cantidades de sustancia activa:

- metconazol (I): preferiblemente de 5 a 500 g/ha; de manera especialmente preferible de 5 a 300 g/ha; en particular de 10 a 200 g/ha.
- epoxiconazol (II): preferiblemente de 5 a 600 g/ha; de manera especialmente preferible de 5 a 400 g/ha; en particular de 10 a 300 g/ha.

Por temporada el metconazol y el epoxiconazol se aplican preferiblemente de 1 a 5 veces, de manera especialmente preferible de 1 a 3 veces y en particular de 1 a 2 veces.

35 El uso combinado de metconazol y epoxiconazol tiene un efecto sinérgico sobre la contaminación de cereales con toxinas tricotecenas y otras micotoxinas, que proceden de hongos patógenos que producen tricotecenos. "Efecto sinérgico" significa que el efecto sobre la contaminación de al menos una especie de cereal con al menos una toxina tricotecena o al menos otra micotoxina, que procede de un hongo patógeno que produce tricotecenos, se aumenta en una medida superaditiva. De este modo se reduce la contaminación con estas micotoxinas de una manera  
40 claramente más intensa de lo que hubiera sido de esperar partiendo de la eficacia de las sustancias activas individuales. Los grados de eficacia que pueden esperarse de combinaciones de sustancias activas pueden determinarse por ejemplo según la fórmula de Colby (S. R. Colby, Calculating Synergistic and Antagonistic Response of Herbicide Combinations, Weeds, 15, págs. 20-22).

Los ejemplos siguientes pretenden ilustrar la invención, pero sin limitarla.

#### 45 Ejemplos

1. Reducción de la contaminación de granos de trigo con desoxinivalenol (DON) tras el tratamiento con metconazol y



epoxiconazol en condiciones de campo

Se inoculó trigo de invierno en campo de cultivo de la variedad "Ritmo" en el estadio de crecimiento GS 25-29 (amacollamiento) con granos de centeno infectados con *Fusarium sp.* La aplicación de las sustancias activas tuvo lugar en el estadio de crecimiento GS 63 (comienzo de la floración). Se utilizaron tanto el metconazol como el epoxiconazol como formulaciones acabadas (metconazol: denominación comercial "Caramba"; epoxiconazol: denominación comercial "Opus"; metconazol como SL = *suspensible liquid*, líquido que puede suspenderse; epoxiconazol como SC = *suspensible concentrate*, concentrado que puede suspenderse). Se diluyeron con agua estas formulaciones de manera correspondiente a la concentración deseada y se trataron las plantas con estas preparaciones diluidas mediante pulverización. A este respecto se aplicaron las sustancias activas conjuntamente como mezcla de tanque. Para la comparación se utilizaron también sólo los fungicidas individuales. Tres semanas tras la aplicación se determinó visualmente la infestación de las espigas con hongos *Fusarium*. Se cosecharon los granos de trigo y se determinó el contenido en DON de los granos tras la extracción y el análisis por medio de HPLC/EM. Para la evaluación comparativa se definieron la infestación de *Fusarium* establecida en el trigo sin tratar y el valor de DON como el 100%. Un efecto sobre la infestación del 0% corresponde a la misma infestación que en el control sin tratar, un grado de eficacia del 100% corresponde a una infestación del 0%. Una reducción del contenido en DON del 0% corresponde al mismo contenido en DON que en el control sin tratar, una reducción del 100% corresponde a un contenido en DON por debajo del límite de detección. Los valores establecidos en el trigo tratado se expresan en la tabla 1 como valores relativos, es decir como cantidad porcentual, con respecto al 100%. Se determinaron los grados de eficacia esperados para las combinaciones de sustancias activas según la fórmula de Colby (S.R. Colby, Calculating Synergistic and Antagonistic Responses of Herbicide Combinations, Weeds, 15, páginas 20-22, 1967) y se compararon con los grados de eficacia observados.

Tabla 1

Ej.	Sustancia activa	Cantidad aplicada [g/ha]	Efecto sobre la infestación [%]	Efecto esperado [%] <sup>1</sup>	Reducción del contenido en DON [%]	Reducción esperada del contenido en DON [%] <sup>1</sup>
1	-	-	0		0 <sup>2</sup>	
2	metconazol	45	27		33	
3	epoxiconazol	75	5		0	
4	metconazol + epoxiconazol	45 75	56	31	41	33

<sup>1</sup> según Colby

<sup>2</sup> contenido en DON de los granos de trigo no tratado: 33,7 mg/kg

Tal como muestran los resultados, el uso combinado de metconazol y epoxiconazol conduce a un efecto sinérgico tanto sobre la infestación de *Fusarium* de trigo como sobre el contenido en DON de los granos cosechados.

**REIVINDICACIONES**

1. Uso de metconazol en combinación con epoxiconazol para reducir o evitar la contaminación de cereales con toxinas, formadas por hongos que producen tricotecenos, aplicándose metconazol y epoxiconazol en una mezcla o por separado, pero simultáneamente, a cereales o partes vegetales de los mismos.
- 5 2. Uso de una composición, que contiene metconazol y epoxiconazol, para reducir o evitar la contaminación de cereales con toxinas, formadas por hongos que producen tricotecenos.
3. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, tratándose en el caso de los hongos que producen tricotecenos de aquéllos de los géneros *Fusarium*, *Trichoderma* o *Stachybotrys*.
- 10 4. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, tratándose en el caso de las toxinas de tricotecenos o cearalenona.
5. Uso según la reivindicación 4, tratándose en el caso de los tricotecenos de al menos una de las siguientes sustancias: desoxinivalenol, nivalenol, 3- y 15-acetoxinivalenol, toxina T-2, toxina HT-2, neosolaniol, monoacetoxiscirpenol, diacetoxiscirpenol, 15-acetoxiscirpendiol, fusarenona, tetraol T-2 o verrucarol.
- 15 6. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, seleccionándose el cereal de trigo, cebada, centeno, triticale, avena, arroz y maíz.
7. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, utilizándose metconazol y epoxiconazol en una razón cuantitativa de 10:1 a 1:10.