

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 349**

51 Int. Cl.:

A01N 25/10 (2006.01)

A01N 57/16 (2006.01)

A01N 47/40 (2006.01)

A01N 47/18 (2006.01)

A01N 47/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06754780 .2**

96 Fecha de presentación: **21.04.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1876890**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.01.2008**

54 Título: **Formulación biológicamente activa basada en complejos supramoleculares de ciclodextrina**

30 Prioridad:

22.04.2005 IT MI20050729

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

07.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

07.12.2012

73 Titular/es:

**ENDURA S.P.A. (100.0%)
VIA PIETRAMELLARA 5
I-40121 BOLOGNA, IT**

72 Inventor/es:

**PICCOLO, ORESTE;
BORZATTA, VALERIO;
DELOGU, GIOVANNA;
CAPPARELLA, ELISA;
DE CANDIA, CRISTINA;
GOBBI, CARLOTTA y
DI BLASI, GIOVANNA**

74 Agente/Representante:

RUO, Alessandro

ES 2 392 349 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

Formulación biológicamente activa basada en complejos supramoleculares de ciclodextrina

5 **Campo de la invención**

10 **[0001]** La presente invención se refiere al campo de composiciones insecticidas, acaricidas, fungicidas, caracolicidas y vermícidas y en particular aquellas en las cuales el principio activo se mezcla con sustancias sinérgicas que tienen diversos mecanismos de acción, por ejemplo sustancias inhibidoras de los mecanismos de desintoxicación en insectos. Se describen formulaciones nuevas en las cuales el efecto del insecticida, acaricida, fungicida, caracolicida y vermícida y sustancia sinérgica se potencian adicionalmente mediante la formación de complejos basados en ciclodextrina.

15 **Técnica anterior**

[0002] El problema de la tolerancia y la resistencia a actividad insecticida, acaricida, fungicida, caracolicida y vermícida es particularmente grave y de importancia creciente, y conduce al control y la erradicación cada vez más difíciles de especies deterioradas (insectos, ácaros, mohos, caracoles, gusanos) de forma que la protección frente a su acción en la agricultura, la medicina veterinaria, la higiene doméstica y los artículos fabricados se hace necesaria.

20 **[0003]** Muchas especies deterioradas han fortalecido sus defensas naturales y sistemas inmunes frente a las toxinas con las cuales ellos entran en contacto, de forma que para conseguir su erradicación, se tienen que aumentar las dosis o se tienen que usar continuamente nuevos insecticidas, acaricidas, fungicidas, caracolicidas o vermícidas con el consiguiente mayor riesgo y el deterioro al ecosistema entero y la cadena alimenticia global hasta el hombre y con costes crecientes.

30 **[0004]** Se ha informado ampliamente en la bibliografía que el uso en sustancias tales como butóxido de piperonilo (PBO) y sus análogos, sesamol, verbutín, MGK264 y DEF (S,S,S-tributil fosforotrioato), pueden potenciar la actividad insecticida, acaricida, fungicida, caracolicida y vermícida *in vitro* y/o *in vivo*, mediante la inhibición de la actividad de determinadas enzimas metabólicas de insectos implicadas en la desintoxicación y resistencia o mediante otros mecanismos de acción [véase por ejemplo Gunning y col., "Piperonyl Butoxide", páginas 215-225, Academic Press (1998); Nishiwaki, H. y col., J. Pest. Sci. 2004, 29, 110-116, Ahmad, M. y col., Pest. Manag. Sci. 2004, 60, 465-473, Li A. Y. y col., J. Med. Entomol. 2004, 41, 193-200, Sanchez, S. y col., J. Vet. Pharmacol. Therap., 2003, 26 (sup.), 197, Uesugi, Y. y col., Agric. Biol. Chem., 1978, 42, 2181 -2183 y las siguientes solicitudes de patente: WO 94/17798, WO 00/02557, EP 830813].

40 **[0005]** Con el fin de demostrar mejor las actividades sinérgicas, particularmente en casos en los que las especies deterioradas son más resistentes, se ha propuesto el tratamiento con el producto sinérgico en momentos diferentes antes del principio activo o un tratamiento repetido con el principio activo; el tratamiento previo con el compuesto sinérgico es particularmente beneficioso en el sentido de que la exposición posterior al principio activo ocurre en las especies deterioradas ya sensibilizadas, por tanto con capacidad debilitada para defenderse a sí mismos y es por lo tanto más eficaz. Sin embargo, las administraciones separadas no son muy prácticas y son económicamente desfavorables en comparación con una aplicación única de los dos componentes.

45 **[0006]** También se describe en la bibliografía y en solicitudes de patentes formulaciones insecticidas, acaricidas, fungicidas, caracolicidas y vermícidas en ciclodextrinas (CD) [véase por ejemplo Szente, L. y col., "Cyclodextrins in Pesticides", en "Comprehensive Supramolecular Chemistry" páginas 503-514, Elsevier (1996); Castillo, J. A. y col., Drug Develop. Ind. Pharm. 1999, 25, 1241 -1248; Lezcano, M. y col., J. Agric. Food Chem. 2002, 50, 108-112]. Los fines principales de dichos complejos supramoleculares son: modificación de las propiedades físico químicas de los principios activos sin alterar su actividad biológica una vez que los principios activos se liberan, estabilidad mayor, humectabilidad y biodisponibilidad aumentada de principios activos poco solubles y absorbibles de forma difícil, toxicidad ambiental reducida y toxicidad reducida para los operarios.

55 **[0007]** Las α , β , γ ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos naturales o semisintéticos, que generalmente son no tóxicos y biodegradables; β -CD y γ -CD y determinados derivados de las mismas tales como hidropropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD) y sulfobutil éter de p-ciclodextrina (SBE- β -CD) son particularmente preferidos para aplicaciones.

60 **[0008]** Aunque se han descrito algunas mejoras en la actividad insecticida, acaricida, fungicida, caracolicida o vermícida y las propiedades físico-químicas de principios activos, cuando se comparan con las propiedades de principios activos y sus complejos correspondientes con CD [véase por ejemplo Kamiya, M. y col., Chemosphere 1995, 30, 653-660; Shehatta, I., Monatsh. Chem. 2002, 133, 1239-1247; Tanari, F. y col., Indus. Phenom. Macrocycl. Chem. 2003, 46, 1-13], no existe ninguna formulación que contenga simultáneamente un compuesto sinérgico que se haya registrado previamente según nuestro mejor saber.

65 **[0009]** PBO también se ha preparado en forma de un complejo con CD (véase el documento US 4524068) y se ha

observado que es más eficaz como un sinergista de insecticida que PBO no en complejo; de nuevo, en este caso los ensayos se realizaron en mezclas de insecticidas y PBO/CD y no en una formulación única como en la presente invención. Además, el procedimiento usado en el documento US 4524068 se observó que no era ideal para preparar un complejo supramolecular que contenga el principio activo y el compuesto sinérgico simultáneamente en CD. A

nuestro mejor saber y entender los complejos de otros sinergistas con CD no se conocen, con la excepción de un estudio acerca de la formación y las propiedades físico-químicas de un complejo de inclusión de MGK 264 en β -CD (Szente, L. y col., Pestic. Sci., 1990, 28, 7-16); sin embargo, este trabajo no enfrenta problemas similares a aquellos de la presente invención ya que dicho complejo no se usó en combinación con sustancias biológicamente activas.

[0010] En el documento WO2005/039287, que es un documento de EPC Art.54(3), se describen complejos con ciclodextrinas de principios activos con actividad insecticida de la clase de piretroides o reguladores del crecimiento.

[0011] Por lo tanto, la bibliografía previa, incluso cuando se combina, no ha proporcionado al experto en la materia ninguna información útil para preparar la formulación novedosa de la presente invención ni ha sugerido una eficacia de dicha formulación sorprendentemente superior a la de una mezcla de los componentes individuales, bien sea libre o en complejo con CD, sobre la actividad insecticida, acaricida, fungicida, caracolicida, o vermícida para aplicaciones de agricultura, para uso en medicina veterinaria, para higiene doméstica o para la protección de artículos fabricados. La presente invención propone superar las desventajas de la técnica conocida y mejorar de forma significativa el rendimiento de productos conocidos con actividad comercial insecticida, acaricida, fungicida, caracolicida o vermícida.

Sumario

[0012] La presente invención se refiere a una formulación novedosa, caracterizada por la formación de un complejo supramolecular en ciclodextrinas de:

- (i) un principio activo que consiste en un componente con actividad insecticida, acaricida, fungicida, caracolicida o vermícida
- (ii) un componente capaz de potenciar de forma sinérgica la actividad del principio activo seleccionado entre butóxido de piperonilo (PBO) o sus análogos, sesamol, verbutín o MGK264, en el que el principio activo con actividad insecticida se selecciona entre neonicotinoides con la condición de que se excluyen los siguientes complejos:

- β -CD-fenvalerato-PBO.
- β -CD-cipermetrina-PBO,
- β -CD-bifentrina-PBO,
- β -CD- β -ciflutrina-PBO
- β -CD- λ -cihalotrina-PBO,
- β -CD-deltametrina-PBO,
- β -CD-cetoconazol-PBO, y
- β -CD-extractos de piretro-PBO.

[0013] La formulación se obtiene sometiendo de forma conjunta tanto a un principio activo como a un compuesto sinérgico a tratamiento con CD, en condiciones de reacción particulares. Complejo "supramolecular" significa un complejo como se define por ejemplo en "Cyclodextrin in Pesticides" Comprehensive Supramolecular Chemistry 503-514, Elsevier, 1996). La invención también se refiere a la preparación de dicha formulación y a su uso para erradicar especies deterioradas en agricultura, en medicina veterinaria, en higiene doméstica o en artículos fabricados. La formulación se obtiene sometiendo conjuntamente tanto al principio activo como al compuesto sinérgico a formación de complejo supramolecular con CD.

[0014] La formulación mencionada anteriormente también es eficaz en casos en los que las especies deterioradas demuestran tolerancia y resistencia a tratamiento con la misma sustancia activa e induce, para la misma cantidad de principio, una mortalidad sustancialmente más elevada de las especies deterioradas que aquella demostrada por los mismos componentes i) y ii) usados en una mezcla como tales o en complejos por separado con ciclodextrina.

Descripción detallada de la invención

[0015] Se puede usar cualquier ciclodextrina para los fines de la presente invención. Por ejemplo la ciclodextrina puede ser α , β , γ ciclodextrina como tal o derivatizada de forma adecuada para aumentar su carácter hidrófilo o hidrófobo. Son particularmente preferidas β -CD, γ -CD y HP- β -CD. Los principios activos que se pueden usar en la presente invención pertenecen a una de las siguientes clases de productos químicos: carbamatos, organofosfatos, tioureas, heterociclos pentatómicos o hexatómicos en los que están presentes 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, tales como piridina, pirrol, imidazol, bencimidazol, tiazol, pirazol, piridazina, quinazolina, oxadiazina, triazina. Cuando la invención se refiere a principios activos que tienen actividad insecticida, la misma se refiere a neonicotinoides, tales como Imidacloprid, Acetamiprid, Tiacloprid, Tiametoxam y AKD1022, mientras que los principios activos preferidos

que tienen actividad acaricida, fungicida, caracolicida o vermícida son carbamatos tales como Pirimicarb, Aldicarb, Tiodicarb, Carbosulfán, Carbofurán y Propoxur; organofosforados tales como Profenofos, Dimetoato, Ometoato, Terbufos, Azinfos-metilo, Pirimifos-metilo, Demeton-s-metilo, Fenitrotión, Triclorfón y Malatión; inhibidores del transporte electrónico mitocondrial ("METI") tales como Fenazaquin, Tebufenpirad, Fenpiroximato, Piridaben y Tolfenpirad; fungicidas tales como Fludioxonil, Clotrimazol, Imazalil y Pirimetanil; vermícidas tales como Mebendazol, Metronidazol, Fenbendazol, Tiabendazol y Praziquantel; inhibidores de la transmisión nerviosa tales como Indoxacarb y Fipronil y otros principios activos en los cuales el mecanismo de acción frente a especies deterioradas es todavía incierto o que tienen mecanismos misceláneos, tales como Pimetrozina, Clorfenapir y Piridalil. Aún más preferidos son: Imidacloprid, Acetamiprid, Tiacloprid, Tiodicarb, Carbosulfán, Carbofurán, Fenazaquin, Piridaben, Fludioxonil, Pirimetanil, Fenbendazol, Clotrimazol, Praziquantel, Fipronil, Pimetrozina y Piridalil.

[0016] Los compuestos preferidos mencionados anteriormente se pueden subdividir en base a su actividad de la forma siguiente:

Insecticidas: Imidacloprid, Acetamiprid, Tiacloprid, Tiametoxam, AKD1022. Acaricidas: Dimetoato, Ometoato, Pirimifos-metilo, Demeton-S-metilo, Fenitrotión, Malatión, Fenazaquin, Tebufenpirad, Fenpiroximato, Piridaben. Caracolicidas: Propoxur, Terbufos, Pirimifos-metilo, Fenitrotión, Triclorfón, Malatión, Tolfenpirad, Fipronil, Clorfenapir, Piridalil. Vermícidas: Carbosulfán, Carbofurán, Terbufos, Pirimifos-metilo, Fenitrotión, Triclorfón, Malatión, Fipronil, Mebendazol, Metronidazol, Fenbendazol, Tiabendazol, Clotrimazol, Praziquantel. Fungicidas: Fludioxonil, Clotrimazol, Imazalil, Pirimetanil.

[0017] La cantidad del principio activo con relación a ciclodextrina preferentemente está entre el 1% y el 50% (peso/peso) y aún más preferentemente entre el 2% y el 30%.

[0018] Los componentes capaces de potenciar de forma sinérgica la actividad del principio activo (denominados en el presente documento de forma abreviada "compuestos sinérgicos") son sustancias conocidas y ya en uso. Los ejemplos preferidos de compuestos sinérgicos son butóxido de piperonilo y sus análogos, sesamol, verbutín y MGK264, butóxido de piperonilo y verbutín siendo particularmente preferidos. Butóxido de piperonilo es el más preferido. Los compuestos sinérgicos se pueden usar como tales o preformularse con aditivos; un ejemplo de una preformulación disponible en el mercado se comercializa como PB80EC-NF, que contiene el 88% de PBO y el 12% de emulsionante (dialquilsulfosuccinato, también conocido como SOITEM).

[0019] La cantidad de compuesto sinérgico con relación a ciclodextrina está entre el 0,1% y el 100% (peso/peso), preferentemente entre el 10% y el 80% y aún más preferentemente entre el 20% y el 70%. Estos porcentajes se refieren a la cantidad de compuesto sinérgico puro, excluyendo por tanto cualquier aditivo presente en la preformulación.

[0020] La cantidad de principio activo con relación al compuesto sinérgico está entre el 0,5% y el 7000% (peso/peso), preferentemente entre el 1% y el 1500%, más preferentemente entre el 2% y el 100% y aún más preferentemente entre el 10% y el 70%.

[0021] Emulsionantes, estabilizantes de UV, antioxidantes y otros aditivos también pueden estar presentes en la formulación mencionada anteriormente.

[0022] La cantidad de dichos aditivos con relación a ciclodextrina preferentemente están entre el 0% y el 30% (peso/peso), más preferentemente entre el 1% y el 15%. Estos porcentajes se refieren a todos los aditivos presentes, incluyendo también aquellos que ya están presentes en las preformulaciones de los principios activos utilizados.

[0023] Los emulsionantes que se pueden usar son, por ejemplo, dodecilmecenosulfonato, dialquilsulfosuccinato, sulfonatos de lignina, fosfolípidos, polietilenglicoles. Los estabilizantes de UV que se pueden usar son por ejemplo 2-hidroxí-4-metoxí-benzofenona, 2-hidroxí-4-octoxí-benzofenona, sebacato de 4-hidroxí-2,2,6,6-tetrametilpiperidina.

[0024] Un antioxidante que se puede usar es por ejemplo 2,6-di-*terc*-butil-1-hidroxí-tolueno.

[0025] Un sinergista microemulsionado se puede añadir opcionalmente a las formulaciones de la presente invención, siendo el mismo o diferente de aquel presente en el complejo supramolecular, en una cantidad desde el 0% hasta el 300% (peso/peso) con relación a la ciclodextrina.

[0026] La composición de la invención se formula preferentemente como un sólido o como una composición sólida/oleosa; dichas formulaciones se pueden utilizar como tales o disueltas/emulsionadas previamente en agua o en soluciones acuosas de disolventes miscibles en agua, tales como un alcohol C1-4; dichas soluciones acuosas contienen del 0%-99% en peso de disolvente orgánico, preferentemente del 0-60% en peso de disolvente orgánico.

[0027] El procedimiento para preparar las formulaciones descritas anteriormente se caracteriza por la formulación de un complejo supramolecular en ciclodextrinas del compuesto sinérgico y el principio activo que tiene actividad

insecticida, acaricida, fungicida, caracolicida o vermícida.

[0028] Más específicamente el procedimiento de preparación se puede realizar de acuerdo con uno de los siguientes métodos, indicados como procedimiento A y procedimiento B respectivamente.

Procedimiento A:

[0029]

(a) preparar una solución o suspensión, en un disolvente adecuado, del compuesto sinérgico y el principio activo opcionalmente en presencia de un tensioactivo adecuado, estando este último presente en una cantidad del 0% al 12%, preferentemente del 2% al 4% del compuesto sinérgico; el disolvente es preferentemente un disolvente alcohólico, por ejemplo etanol o isopropanol;

(b) preparar una solución de ciclodextrina en agua o en mezclas de disolventes orgánicos miscibles en agua/agua; la disolución de la CD se puede facilitar convenientemente mediante calentamiento (por ejemplo, entre 50° y 90 °C, preferentemente entre 70 °C y 80 °C, durante 30-90 minutos).

(c) añadir la solución/suspensión obtenida en (a) a la solución obtenida en (b); preferentemente la solución/suspensión de (a) se añade lentamente, por ejemplo a lo largo de 2-10 horas (más preferentemente a lo largo de 4-8 horas), precalentada a una temperatura comprendida entre 50° y 90 °C, preferentemente entre 50° y 75 °C;

(d) mantener la mezcla en agitación a una temperatura comprendida entre 40° y 90 °C (preferentemente entre 50° y 75 °C) durante un periodo de tiempo generalmente entre 12 y 36 horas (preferentemente 18-24 horas).

[0030] El complejo supramolecular del compuesto sinérgico y el principio activo en CD se recupera a partir de la mezcla de reacción mediante procedimientos conocidos, tales como filtración, secado o liofilización.

Procedimiento B

[0031]

(a) disolver el principio activo en el compuesto sinérgico, calentando a una temperatura preferentemente entre 70° y 140 °C, posiblemente en presencia de un tensioactivo adecuado en una cantidad de hasta el 12%, preferentemente del 2% al 4% con relación al compuesto sinérgico;

(b) preparar una suspensión de ciclodextrina en agua preferentemente usando un porcentaje (peso/peso) de CD entre el 30% y el 70% y calentar la suspensión hasta una temperatura comprendida entre 60° y 80 °C;

(c) añadir la solución caliente obtenida en (a) a la solución caliente obtenida en (b) durante un periodo de tiempo entre 10 y 600 minutos;

(d) mantener la mezcla en agitación a una temperatura comprendida entre 50° y 90 °C (preferentemente entre 70° y 90 °C) durante un periodo de tiempo generalmente comprendido entre 1 y 12 horas (preferentemente entre 1 y 4 horas).

[0032] El complejo supramolecular del compuesto sinérgico y el principio activo en CD se recupera a partir de la mezcla de reacción mediante filtración y secado posterior.

[0033] El complejo de este modo formado se puede mezclar con los posibles componentes adicionales de dichas formulaciones indicados previamente; dichos componentes opcionales también incluyen una cantidad adicional de compuesto sinérgico en forma libre, siendo el mismo o diferente de aquél presente en el complejo supramolecular; dichos componentes se pueden mezclar con el complejo supramolecular como sólidos o como microemulsiones, inmediatamente previas al uso.

[0034] Un aspecto adicional de la invención es el uso de las formulaciones mencionadas anteriormente como insecticidas, acaricidas, fungicidas, caracolicidas o vermícidas en agricultura, para su uso en medicina veterinaria, para erradicar insectos domésticos y para proteger artículos fabricados. La formación de tales complejos supramoleculares del principio activo y compuesto sinérgico en CD ha conducido de forma sorprendente a un aumento significativo en la eficacia de la composición en comparación con la mezcla de los dos componentes usados tal cual o complejados de forma individual con ciclodextrina. Por medio de la invención se consigue una interacción potenciada entre el principio activo y el compuesto sinérgico; en ensayos comparativos llevados a cabo por los inventores, se observó que dicha potenciación siempre era mayor del 50%. La potenciación de la actividad conduce a diversas ventajas de importancia industrial: por ejemplo, para la misma sustancia activa usada, se pueden obtener composiciones sinérgicas más activas; o composiciones con una eficacia igual a composiciones conocidas que se pueden obtener pero con una cantidad menor de sustancia activa; la cantidad menor de sustancia activa en uso conduce a un coste de producción reducido y a un impacto ambiental reducido del procedimiento de fabricación, así como también a una relación volumen/peso reducida de la composición final, con ventajas prácticas adicionales para el operario que usa estas formulaciones.

[0035] Por consiguiente con la presente invención, se obtienen de manera inesperada formulaciones insecticidas, acaricidas, fungicidas, caracolicidas o vermícidas que son altamente eficaces y menos costosas que las formulaciones conocidas.

[0036] Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitarla, no obstante, de ninguna manera.

Parte experimental

Ejemplo 1

Procedimiento general para preparar la formulación de acuerdo con el procedimiento A

[0037] La CD adecuada en agua destilada se introduce a 50° - 90 °C en un matraz de 2 cuellos provisto de enfriador y salida de nitrógeno. La solución acuosa de CD, con concentración entre el 2% y el 15% en peso, por ejemplo al 10% el peso, se deja en agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Después de dicho periodo, se añade en porciones una solución en disolvente soluble en agua que contiene el principio activo y compuesto sinérgico en las proporciones requeridas durante un periodo de 6 horas. La mezcla se mantiene en agitación a 40°-90 °C durante 12-36 horas más, después la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente en agitación y finalmente se permite que se decante durante 3-5 horas. La mezcla se evapora hasta sequedad al vacío. Los complejos supramoleculares obtenidos de esta forma demuestran ser estables en la fase sólida durante al menos 30 días a 23 °C.

Ejemplo 2

Preparación de una formulación basada en acetamiprid y PBO

[0038] La β CD (2 g) en agua destilada (20 ml) se introduce a 75 °C en un matraz de 2 cuellos, provisto de enfriador y salida de nitrógeno. La solución se deja en agitación durante 1 hora a 75 °C. Después de este periodo, se añade en porciones una solución de isopropanol (25 ml) que contiene PBO/SOITEM (98/2, 0,536 g igual a 0,525 g de PBO y 0,011 g de SOITEM en total) y acetamiprid (0,115 g) durante un periodo de 6 horas. La mezcla se mantiene en agitación a 75 °C durante 18 horas más, después se deja enfriar a temperatura ambiente en agitación durante un periodo de 2 horas y finalmente se permite que se decante durante 3 horas. La solución se evapora al vacío hasta un resto sólido para proporcionar 2,6 g de producto formulado.

Ejemplo 3

Preparación de una formulación basada en imidacloprid y PBO

[0039] La β CD (2 g) en agua destilada (20 ml) se introduce a 75 °C en un matraz de 2 cuellos, provisto de enfriador y salida de nitrógeno. La solución se deja en agitación durante 1 hora a 75 °C. Después de este periodo, se añade en porciones una solución de isopropanol (25 ml) que contiene PBO/SOITEM (98/2, 0,536 g igual a 0,525 g de PBO y 0,011 g de SOITEM en total) e imidacloprid (0,134 g) durante un periodo de 6 horas. La mezcla se mantiene en agitación a 75 °C durante 18 horas más, después se deja enfriar a temperatura ambiente en agitación durante un periodo de 2 horas y finalmente se permite que se decante durante 3 horas. La solución se evapora al vacío hasta un resto sólido para proporcionar 2,4 g de producto formulado.

Ejemplo 4

Preparación de una formulación basada en acetamiprid y PBO

[0040] Usando el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 2, se añade lentamente una solución de isopropanol (22,5 ml) que contiene PBO/SOITEM (98/2) (0,0018 g igual a 0,0017 g de PBO y 0,0001 g de SOITEM) y 0,103 g de acetamiprid a una solución de 1,8 g de β CD en 18 ml de agua destilada.

[0041] Siguiendo el procedimiento mencionado anteriormente, se obtienen 1,9 g de producto formulado.

Ejemplo 5

Preparación de una formulación basada en acetamiprid y PBO

[0042] Usando el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 2, se añade lentamente una solución de isopropanol (25 ml) que contiene PBO/SOITEM (98/2) (0,01 g igual a 0,0098 g de PBO y 0,0002 g de SOITEM) y 0,115 g de acetamiprid a una solución de 2,0 g de β CD en 20 ml de agua destilada.

[0043] Siguiendo el procedimiento mencionado anteriormente, se obtienen 2,1 g de producto formulado.

Ejemplo 6**Preparación de una formulación basada en imidacloprid y PBO**

[0044] Usando el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 3, se añade lentamente una solución de isopropanol (22,5 ml) que contiene PBO/SOITEM (98/2) (0,0018 g igual a 0,0017 g de PBO y 0,0001 g de SOITEM) y 0,12 g de imidacloprid a una solución de 1,8 g de β CD en 20 ml de agua destilada.

[0045] Siguiendo el procedimiento mencionado anteriormente, se obtienen 1,8 g de producto formulado.

Ejemplo 7**Preparación de una formulación basada en imidacloprid y PBO**

[0046] Usando el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 3, se añade lentamente una solución de isopropanol (45 ml) que contiene PBO/SOITEM (98/2) (0,018 g igual a 0,017 g de PBO y 0,001 g de SOITEM) y 0,241 g de imidacloprid a una solución de 3,6 g de β CD en 36 ml de agua destilada.

[0047] Siguiendo el procedimiento mencionado anteriormente, se obtienen 3,8 g de producto formulado.

Ejemplo 8**Preparación de una formulación basada en Tiabendazol y PBO.**

[0048] Usando el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 2, se añade lentamente una solución de isopropanol (120 ml) que contiene PBO/SOITEM (98/2, 2,92 g igual a 2,87 g de PBO y 0,050 g de SOITEM en total) y tiabendazol (1,7 g) a una solución de β -CD (14,4 g) en 120 ml de agua. La mezcla se mantiene en agitación a 75 °C durante 5 horas más, después se deja enfriar a aproximadamente 40 °C y se mantiene a esta temperatura en agitación durante 15 horas. Después, se realiza el enfriamiento a temperatura ambiente y la solución se seca al vacío, produciendo 19,1 g de producto formulado.

Ejemplo 9**Preparación de una formulación basada en Fipronil y PBO.**

[0049] Usando el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 2, se añade lentamente una solución de isopropanol (120 ml) que contiene PBO/SOITEM (98/2, 3,87 g igual a 3,79 g de PBO y 0,077 g de SOITEM en total) y fipronil (1,6 g) a una solución de β -CD (14,4 g) en 120 ml de agua. La mezcla se mantiene en agitación a 75 °C durante 5 horas más, después se deja enfriar a aproximadamente 40 °C y se mantiene a esta temperatura en agitación durante 15 horas. Después, se realiza el enfriamiento a temperatura ambiente y la solución se seca al vacío, produciendo 19,7 g de producto formulado.

Ejemplo 10**Procedimiento general para preparar la formulación de acuerdo con el procedimiento B**

[0050] La CD adecuada en agua destilada se introduce a una temperatura comprendida entre 20° y 30 °C en un matraz de 2 cuellos provisto de enfriador y salida de nitrógeno en proporciones peso/peso preferentemente entre el 30% y el 70%. Posteriormente, la suspensión se calienta a una temperatura comprendida entre 60° y 80 °C y se deja en agitación a la misma temperatura durante un periodo de tiempo conveniente, por ejemplo, 10-30 minutos. Después de dicho periodo, se añade en porciones una mezcla precalentada del principio activo y el compuesto sinérgico en las proporciones necesarias. La mezcla se mantiene a una temperatura comprendida entre 70° y 90 °C en agitación durante 1-2 horas más y después se deja enfriar a temperatura ambiente en agitación. Se obtiene un sólido por filtración que después se seca al vacío.

[0051] Los complejos supramoleculares obtenidos de este modo demuestran ser estables en la fase sólida durante al menos 30 días a 23 °C.

Ejemplo 11**Preparación de una formulación basada en acetamiprid y PBO**

[0052] La β CD (13,9 g) en agua (20 ml) se introduce en un matraz de 2 cuellos a 25 °C. La mezcla, que consiste en una suspensión, se deja en agitación (300 rpm) durante 15 minutos a 25 °C. Después de este tiempo, la

temperatura se lleva a 70 °C y después se añade una mezcla de acetamiprid (0,802 g), PBO (3,65) y SOITEM (0,07 g) durante un periodo de 2 horas. La mezcla se agita durante 1 hora a una temperatura comprendida entre 70° y 80 °C y después se deja enfriar a temperatura ambiente. Por medio de filtración se obtiene un sólido blanco que se seca durante 3 horas al vacío (25 °C/1 mbar) para proporcionar 14,4 g del producto formulado.

Ejemplo 12

Preparación de una formulación basada en imidacloprid y PBO

[0053] La β CD (13,9 g) en agua destilada (20 ml) se introduce en un matraz de 2 cuellos a 25 °C. La mezcla, que consiste en una suspensión, se deja en agitación (300 rpm) durante 15 minutos a 25 °C. Después de este tiempo, la temperatura se lleva a 70 °C y después se añade una mezcla de imidacloprid (0,933 g), PBO (3,65) y SOITEM (0,07 g) durante un periodo de 2 horas. La mezcla se agita durante 1 hora a 90 °C y después se deja enfriar a temperatura ambiente. Por medio de filtración se obtiene un sólido blanco que se seca al vacío (25 °C/1 mbar) durante 3 horas para proporcionar 16,4 g del producto formulado.

Ejemplo 13

Preparación de una formulación basada en Diazinón y PBO

[0054] Usando el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 11, se preparó una formulación partiendo de β -CD (50 g) en agua destilada (72 ml), diazinón (4 g) en una mezcla con PBO (14,1 g) y SOITEM (0,3 g).

[0055] Siguiendo el procedimiento indicado previamente, se obtienen 64 g de producto formulado.

Ejemplo 14

Preparación de una formulación basada en Imazalil y PBO

[0056] Usando el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 11, se preparó una formulación partiendo de β -CD (25 g) en agua destilada (36 ml), imazalil (1,95 g) en una mezcla con PBO (7 g) y SOITEM (0,15 g).

[0057] Siguiendo el procedimiento indicado previamente, se obtienen 27,5 g de producto formulado.

Ejemplo 15

Preparación de una formulación basada en Fenazaquín y PBO

[0058] Usando el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 11, se preparó una formulación partiendo de β -CD (50 g) en agua destilada (72 ml), fenazaquín (4,0 g) en una mezcla con PBO (14 g) y SOITEM (0,3 g).

[0059] Siguiendo el procedimiento indicado previamente, se obtienen 58,2 g de producto formulado.

Ejemplo 16

Preparación de una formulación basada en Pirimicarb y PBO

[0060] Usando el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 11, se preparó una formulación partiendo de β -CD (50 g) en agua destilada (72 ml), pirimicarb (3,1 g) en una mezcla con PBO (13,2 g) y SOITEM (0,27 g).

[0061] Siguiendo el procedimiento indicado previamente, se obtienen 60,5 g de producto formulado.

Ejemplo 17

Preparación de una formulación basada en Piridaben y PBO

[0062] Usando el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 11, se preparó una formulación partiendo de β -CD (50 g) en agua destilada (72 ml), piridaben (4,8 g) en una mezcla con PBO (14,1 g) y SOITEM (0,3 g).

[0063] Siguiendo el procedimiento indicado previamente, se obtienen 64,2 g de producto formulado.

Ejemplo 18

Preparación de una formulación basada en Pirimetanil y PBO

[0064] Usando el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 11, se preparó una formulación partiendo de β -CD (50 g) en agua destilada (72 ml), pirimetanil (2,6 g) en una mezcla con PBO (14,1 g) y SOITEM (0,3 g).

[0065] Siguiendo el procedimiento indicado previamente, se obtienen 57,3 g de producto formulado.

Ejemplo 19

Preparación de una formulación basada en Imidacloprid y PBO

[0066] Se introduce hidroxipropil β -ciclodextrina (10 g) en agua destilada (250 ml) a temperatura ambiente en un matraz de dos cuellos provisto de enfriador y salida de nitrógeno. Después, se añade una solución de PBO/SOITEM 98/2 p/p (4,4 g) e imidacloprid (1,0 g), en isopropanol (10 ml). La solución se calienta a 75 °C y se deja que reaccione a esta temperatura durante 3 h, después se permite que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente en agitación. La mezcla se seca al vacío, produciendo 15,3 g de producto formulado.

Ejemplo 20

Ensayo de mortalidad (para compuestos insecticidas)

[0067] El "bioensayo de inmersión en hoja" usado para ensayar la actividad de insecticidas frente a *Bemisia tabaci* (mosca blanca) biotipo B, fue similar al descrito por Cahill, M y col, Bull. Entomol. Res. 85, 181-187, 1995.

[0068] Se cultivaron plantas de algodón (*Gossypium hirsutum* L.) sin ninguna exposición a los insecticidas. Las hojas se cortaron en formas de disco y se sumergieron en solución acuosa de insecticida que contenía el 0,01% de Agral y después se permitió que se secaran a 25 °C. Se sumergieron hojas de control en Agral y agua destilada únicamente.

[0069] Aproximadamente 20 insectos adultos se colocaron en los discos pequeños de hoja de algodón tratada. Se permitió que los insectos se alimentaran y la mortalidad máxima se evaluó a las 24 y 48 horas.

[0070] Mediante el uso de las formulaciones preparadas como en los ejemplos 2 y 3, se obtuvieron los resultados proporcionados en la tabla 1.

[0071] CL50% i.a. y CL99% i.a. indican la cantidad de principio activo (es decir, insecticida puro) capaz de conseguir mortalidad para el 50% y el 99% de los insectos ensayados.

[0072] Como comparación, se proporcionan en la misma tabla tanto los datos obtenidos con imidacloprid y acetamiprid en ausencia del compuesto sinérgico (PBO) como los datos obtenidos con imidacloprid y acetamiprid en una mezcla con la misma cantidad de PBO presente en productos de formulación de los ejemplos 2 y 3.

[0073] Los datos demuestran que las formulaciones de los ejemplos 2 y 3 son mucho más eficaces que los insecticidas puros correspondientes y que la mezcla de insecticidas y compuesto sinérgico.

[0074] El factor de resistencia a imidacloprid fue igual a 2336 veces el de insectos no resistentes.

[0075] El factor de resistencia a acetamiprid fue igual a 21 veces el de insectos no resistentes.

Tabla 1

Producto	CL50% i.a. (*) (ppm)	CL99% i.a. (*) (ppm)
Acetamiprid	0,00038	0,098
Acetamiprid + mezcla de PBO	0,00042	0,013
Formulación ej. 2	0,000078	0,00036
Imidacloprid	4,7	-
Imidacloprid+mezcla de PBO.	0,019	9,7
Formulación ej. 3	0,0012	0,043
(*): i.a. = "principio activo", siendo la cantidad de insecticida puro administrado.		

REIVINDICACIONES

1. Complejo supramolecular en ciclodextrinas de:

- (i) un principio activo con actividad insecticida, acaricida, fungicida, caracolicida o vermícida
 (ii) un componente capaz de potenciar de forma sinérgica la actividad del principio activo (i) seleccionado entre butóxido de piperonilo (PBO) o sus análogos, sesamol, verbutín o MGK264, donde el principio activo con actividad insecticida se selecciona entre neonicotinoides, con la condición de que los siguientes complejos estén excluidos:

β -CD-fenvalerato-PBO.
 β -CD-cipermetrina-PBO,
 β -CD-bifentrina-PBO,
 β -CD- β -ciflutrina-PBO
 β -CD- λ -cihalotrina-PBO,
 β -CD-deltametrina-PBO,
 β -CD-cetoconazol-PBO, y
 β -CD-extractos de piretro-PBO.

2. Complejo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la ciclodextrina (CD) se elige entre α , β , γ -CD y sus derivados.

3. Complejo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que la ciclodextrina se elige entre β -CD, γ -CD y el derivado de hidroxipropilo de β -CD.

4. Complejo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el principio activo (i) se elige entre las siguientes clases de productos químicos: carbamatos, órganofosfatos, tioureas, heterociclos pentatómicos o hexatómicos en los que están presentes 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, tales como piridina, pirrol, imidazol, bencimidazol, tiazol, pirazol, piridazina, quinazolina, oxadiazina, triazina.

5. Complejo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el neonicotinoide se elige entre Imidacloprid, Acetamiprid, Tiacloprid, Tiametoxam, AKD1022.

6. Complejo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la cantidad de principio activo (i) con relación a ciclodextrina está entre el 1% y el 50% (peso/peso).

7. Complejo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la cantidad de principio activo (i) con relación a ciclodextrina está entre el 2% y el 30% (peso/peso).

8. Complejo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que la cantidad de compuesto sinérgico (ii) con relación a ciclodextrina está entre el 0,1% y el 100% (peso/peso).

9. Complejo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que la cantidad de compuesto sinérgico (ii) con relación a ciclodextrina está entre el 20% y el 70% (peso/peso)

10. Complejo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que la cantidad de principio activo con relación al compuesto sinérgico está entre el 0,5% y el 7000% (peso/peso).

11. Complejo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que la cantidad de principio activo con relación al compuesto sinérgico está entre el 1% y el 1500% (peso/peso).

12. Complejo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que la cantidad de principio activo con relación al compuesto sinérgico está entre el 10% y el 70% (peso/peso).

13. Composición con actividad insecticida, acaricida, fungicida, caracolicida o vermícida **caracterizada por** contener el complejo supramolecular descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en combinación con aditivos y vehículos adecuados.

14. Composición de acuerdo con la reivindicación 13, que comprende como un aditivo adecuado un compuesto sinérgico en forma libre o microemulsionada, siendo el mismo o diferente de aquél presente en el complejo supramolecular con ciclodextrina.

15. Composición de acuerdo con la reivindicación 14, en la que la cantidad de compuesto sinérgico en forma libre o microemulsionada no es mayor de 300% (peso/peso).

16. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13-15, formulada como un sólido o una composición sólida/oleosa.

17. Procedimiento para preparar el complejo supramolecular descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, **caracterizado por** las siguientes etapas:

- (a) preparar una solución o suspensión, en un disolvente adecuado, del compuesto sinérgico y del principio activo opcionalmente en presencia de un tensioactivo adecuado
- (b) preparar una solución de ciclodextrina en agua o en mezclas de disolventes orgánicos miscibles en agua/agua
- (c) añadir la solución/suspensión obtenida en (a) a la solución obtenida en (b)
- (d) mantener la mezcla obtenida en (c) en agitación a una temperatura comprendida entre 40° y 90 °C durante un periodo de entre 12 y 36 horas.

18. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17, en el que:

- en la etapa (a) el tensioactivo se utiliza en una cantidad de hasta el 12% en peso con relación al compuesto sinérgico y el disolvente es un disolvente alcohólico
- en la etapa (b), se disuelve la CD;
- en la etapa (c) la solución/suspensión de (a) se añade a lo largo de 2-10 horas, precalentada a una temperatura comprendida entre 50° y 90 °C;
- en la etapa (d) la mezcla se mantiene en agitación, a una temperatura comprendida entre 50° y 75 °C durante un periodo de entre 18 y 24 horas.

19. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 y 18, en el que el tensioactivo se utiliza en una cantidad entre el 2% y el 4% en peso con relación al compuesto sinérgico y la solución o suspensión preparada en (a) se prepara en etanol o isopropanol.

20. Procedimiento para preparar el complejo supramolecular descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, **caracterizado por** las siguientes etapas:

- (a) disolver el principio activo en el compuesto sinérgico, calentando la mezcla;
- (b) preparar una suspensión de ciclodextrina en agua y calentar la suspensión hasta una temperatura comprendida entre 60° y 80 °C;
- (c) añadir la solución caliente obtenida en (a) a la solución caliente obtenida en (b)
- (d) mantener la mezcla obtenida en (c) en agitación a una temperatura comprendida entre 50° y 90 °C durante un periodo de entre 1 y 12 horas.

21. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20, en el que:

- en la etapa (a) el principio activo se disuelve en el compuesto sinérgico a una temperatura comprendida entre 70° y 140 °C en presencia de un tensioactivo adecuado en una cantidad de hasta el 12% en peso con relación al compuesto sinérgico;
- en la etapa (b) el porcentaje peso/peso de la ciclodextrina en agua está entre el 30% y el 70%;
- en la etapa (c) la solución de (a) se añade durante un periodo de entre 10 y 600 minutos;
- en la etapa (d) la mezcla se mantiene en agitación, a una temperatura comprendida entre 70° y 90 °C durante un periodo de entre 1 y 4 horas.

22. Uso no médico de un complejo supramolecular de una cualquiera de las reivindicaciones 13-16 como un insecticida, acaricida, fungicida, caracolicida o vermícida.

23. Un complejo supramolecular de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 13-16 para su uso en medicina veterinaria.